



**Tıp Fakóltesi**

**TC.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EMPTY SELLA SENDROMU; SEBEPLERİ VE SONUÇLARI**

**DR. MUSTAFA KIZILKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2024**



**Tıp Fakóltesi**

**TC.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EMPTY SELLA SENDROMU; SEBEPLERİ VE SONUÇLARI**

**DR. MUSTAFA KIZILKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. HÜLYA ILIKSU GÖZÜ**

**İSTANBUL 2024**



## ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları kliniğindeki eğitimim ve tez sürecim boyunca her aşamada katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Hülya Ilıksu Gözü hocama,

Asistanlık yıllarımızda bize yol gösteren, eğitimimize önem veren İç Hastalıkları A.D. Başkanımız Prof. Dr. Dilek Gogas’a,

Göğüs hastalıkları ve yoğun bakım eğitimleriyle bize cesaret veren, pandemi sürecinde bize ışık tutan Prof. Dr. Sait Karakurt hocamıza ve birlikte çalışmaktan, deneyimlerinden öğrenmekten büyük mutluluk duyduğum, pandemi sürecinde birlikte mücadele ettiğimiz Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Arıkan’a,

Enfeksiyon hastalıkları vizitlerinden genel dahiliye polikliniğine kadar her an yanımda olan, öğrenmemize katkı sağlayan, değerli bilgileriyle bizi donatan Prof. Dr. Zekaver Odabaşı hocama,

Eğitimim boyunca her vizitinde yeni bir kazanım elde ettiğim, kendisiyle tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bir hocanın yanında aynı zamanda bir ağabey ve akıl hocası olarak gördüğüm Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu’ya

Endokrinde kendisiyle tanıştığım ve gerek tıp gerek sosyal her alanda bana değer katan, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Seçkin Akçay’a,

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan en kıymetli arkadaşlarım Dr. Abror Abdurakhmanov, Dr. Yahya Abdulrahman, Dr. Shahla Aghamaliyeva’ya ve birlikte eğitim aldığım, zor zamanlarda birbirimize destek olduğumuz eşkıdemlerime,

Hayatım boyunca bana sonsuz sevgi ve destek veren, asla hakkını ödeyemeyeceğim, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Gül Kızılkaya ve babam Ümit Kızılkaya’ya, ayrıca üzerimde sayısız emeği olan canım ablam Sena Kinsiz ve yolumdan giden doktor aday kardeşim Oğuzhan Ömer Kızılkaya’ya sonsuz teşekkür ederim.

Mustafa Kızılkaya  
Mart 2024

## ÖZET

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2012-2023 yılları arasında başvuran ve MR görüntüleme raporunda "Empty sella" olan 165 hasta ile "Normal Hipofiz" raporlanan 96 hasta karşılaştırıldı.

Empty sella grubu, orta yaş (40.98) kadınlarda (%72.7) daha sık olduğu görüldü. Etiyolojide ilk sırada neoplazm (n=49, %29.7), ikinci sıklıkla idiopatik (n=33, %20), üçüncü sıklıkla travma (n=24, %14.5) saptandı. Neoplastik grupta en sık prolaktinoma (%63.3), infiltratif grupta lenfositik hipofizit (%68.8), vasküler grupta Sheehan sendromu (%61.9) görüldü. Empty sella grubunda, gebelik sayısı (p=0.033), postpartum kanama (p=0.002), laktasyon olmaması (p=0.047), travma (p=0.011) ve yoğun bakım yatışı (p=0.002) kontrolden daha yüksek saptandı. Empty sella grubunda baş ağrısı (p=0.001), menstural düzensizlik/erektile disfonksiyon (p=0.002), libido kaybı (p=0.005), poliüri (p=0.019) ve gece terleme (p=0.007) kontrolden daha yüksek saptandı. Empty sella grubunda, VKİ (p=0.002), bel (p=0.001) ve kalça (p=0.001) çevresi, sistolik (p=0.001) ve diyastolik (p=0.023) tansiyon kontrolden yüksek görüldü. Empty sella grubunda yağ yüzdesi (p=0.001), yağ kütlesi (p=0.001) ve visseral yağlanma (p=0.001) kontrolden yüksek, kas yüzdesi (p=0.001) ise düşük saptandı. Kas gücü (p=0.001) ve SF-36 Fiziksel fonksiyon puanı (p=0.001) da düşük saptandı. Osteopeni ve osteoporoz, empty sella grubunda yüksek oranda görüldü (p<0.05). Empty sella grubunda açlık glukoz (p=0.009), HbA1c (p=0.001) ve trigliserit (p=0.022) ölçümü, kontrolden yüksek saptandı. Empty sella grubunda IGF-1 (p=0.001), serbest T4 (p=0.033), serbest T3 (p=0.011), prolaktin (p=0.001), kortizol (p=0.009), estradiol (p=0.001) kontrolden düşük saptandı. Empty sella grubunda %37.9 hormon eksikliği saptandı. Hormonal eksikliği olanların hipofiz boyutu ( $2.58\pm0.82$  vs  $2.26\pm0.64$  p=0.038) daha düşük saptandı. Bel çevresi (p=0.016) hormon eksikliğiyle artarken, kas kütlesinin (p=0.022) ise azaldığı görüldü.

Empty sella sendromu hastalarında hayat kalitesi bozulmakta, kas gücü azalmakta, kemik sağlığı gerilemekte ve metabolik sendrom fenotipi görülmektedir. Klinik tabloya hormon eksiklikleri belirli derecelerde katkı sağlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler: Empty sella, hipofiz, neoplazm, hormonal eksiklik, metabolik sendrom**

## ABSTRACT

In our study, 165 patients with "Empty sella" reported in MRI imaging reports who applied to Marmara University Faculty of Medicine Hospital between 2012-2023 were compared with 96 patients reported as "Normal Pituitary".

It was observed that the Empty sella group was more common in middle age (40.98) females (72.7%). Neoplasm (n=49, 29.7%) ranked first in etiology, followed by idiopathic (n=33, 20%) and trauma (n:24, 14.5%). Prolactinoma (%63.3) was the most common in the neoplastic group, lymphocytic hypophysitis (%68.8) in the infiltrative group, and Sheehan's syndrome (%61.9) in the vascular group. In the empty sella group, the number of pregnancies (p=0.033), postpartum hemorrhage (p=0.002), lack of lactation (p=0.047), trauma (p=0.011), and intensive care unit admission (p=0.002) were found to be higher than the control. Headache (p=0.001), menstrual irregularities/erectile dysfunction (p=0.002), loss of libido (p=0.005), polyuria (p=0.019), and night sweats (p=0.007) were found to be higher in the empty sella group than in the control. In the empty sella group, BMI (p=0.002), waist (p=0.001) and hip (p=0.001) circumference, systolic (p=0.001) and diastolic (p=0.023) blood pressure were higher than the control. Percentage of body fat (p=0.001), fat mass (p=0.001), and visceral fat (p=0.001) were higher, while muscle percentage (p=0.001) was lower in the empty sella group than in the control. Muscle strength (p=0.001) and SF-36 Physical Function score (p=0.001) were also lower. Osteopenia and osteoporosis were significantly higher in the Empty sella group (p<0.05). Fasting glucose (p=0.009), HbA1c (p=0.001), and triglyceride (p=0.022) were higher in the Empty sella group than in the control. IGF-1 (p=0.001), free T4 (p=0.033), free T3 (p=0.011), prolactin (p=0.001), cortisol (p=0.009), and estradiol (p=0.001) were lower in the Empty sella group than in the control. Hormonal deficiency was detected in 37.9% of the Empty sella group. Pituitary height was lower in those with hormonal deficiency (2.58±0.82 vs 2.26±0.64 p=0.038). While waist circumference (p=0.016) increased with hormonal deficiency, it was observed that muscle mass (p=0.022) decreased.

Quality of life deteriorates in patients with Empty sella syndrome, muscle strength decreases, bone health deteriorates, and metabolic syndrome phenotype is observed. Hormonal deficiencies contribute to the clinical picture to a certain extent.

**Keywords:** Empty sella, pituitary, neoplasm, hormonal deficiency, metabolic syndrome

## İÇİNDEKİLER

|                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                                | i    |
| ÖZET .....                                                                 | ii   |
| ABSTRACT .....                                                             | iii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                          | iv   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                              | viii |
| TABLOLAR: .....                                                            | xii  |
| ŞEKİLLER: .....                                                            | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                     | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                    | 3    |
| 2.1. Hipofiz Bezi Embriyolojisi .....                                      | 3    |
| 2.1.1. Rathke kesesi oluşumu .....                                         | 4    |
| 2.1.2. Vasküler sistemin gelişimi .....                                    | 7    |
| 2.1.3. Glanduler gelişim .....                                             | 7    |
| 2.1.4. Hipofizer gelişimi kontrol eden sinyaller .....                     | 8    |
| 2.1.5. Hücre farklılaşması .....                                           | 9    |
| 2.1.6. Doku mimarisi ve hücre ağları .....                                 | 12   |
| 2.1.7. Hipofizer hücre siklus kontrolü .....                               | 14   |
| 2.1.8. Hipofizer hücre serilerinin gelişimi .....                          | 16   |
| 2.2. Hipotalamo-Hipofizer Ünitenin Anatomisi ve Histolojisi .....          | 21   |
| 2.2.1. Hipotalamus .....                                                   | 21   |
| 2.2.2. Hipofiz anatomisi .....                                             | 24   |
| 2.2.3. Hipofiz hücre kompozisyonu .....                                    | 26   |
| 2.3. Hipofiz Kontrolünde Rol Alan Hipotalamik Faktörler .....              | 27   |
| 2.3.1. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) .....                           | 27   |
| 2.3.2. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) .....                        | 28   |
| 2.3.3. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) .....                      | 30   |
| 2.3.4. Somatotropin salınımını inhibe edici hormon (Somatostatin) .....    | 32   |
| 2.3.5. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) .....                        | 33   |
| 2.3.6. Prolaktin salgılatıcı faktör ve prolaktin inhibe edici faktör ..... | 36   |
| 2.4. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar .....                           | 37   |
| 2.4.1. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) .....                             | 37   |
| 2.4.2. Büyüme hormonu .....                                                | 47   |
| 2.4.3. Prolaktin .....                                                     | 57   |
| 2.4.4. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) .....                             | 66   |

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4.5. Folikül stimüle edici hormon ve luteinizan hormon (FSH/LH) ..... | 71  |
| 2.4.6. Arka hipofiz hormonları .....                                    | 77  |
| 2.5. Hipofizer Yetmezlik Ve Empty Sella Sendromu .....                  | 81  |
| 2.5.1 Hipofizer yetmezlik .....                                         | 81  |
| 2.5.2. Empty sella sendromu.....                                        | 85  |
| 2.6. Hipofizer Yetmezlik Ve Empty Sella Sendromu Sebepleri.....         | 86  |
| 2.6.1. Neoplastik sebepler .....                                        | 86  |
| 2.6.2. Travmatik sebepler .....                                         | 91  |
| 2.6.3. Enfektif Sebepler .....                                          | 93  |
| 2.6.4. İnfiltratif sebepler .....                                       | 96  |
| 2.6.5. Vasküler sebepler.....                                           | 103 |
| 2.6.6. İlaçlar .....                                                    | 107 |
| 2.6.7. Genetik ve konjenital sebepler .....                             | 109 |
| 2.6.8. Fonksiyonel hipofizer yetmezlik.....                             | 111 |
| 2.7. Empty Sella Sendromunun Semptom ve Klinik Bulguları.....           | 112 |
| 2.7.1. Santral adrenal yetmezlik .....                                  | 112 |
| 2.7.2. Santral hipotiroidi .....                                        | 113 |
| 2.7.3. Santral hipogonadizm .....                                       | 114 |
| 2.7.4. Büyüme hormonu eksikliği.....                                    | 115 |
| 2.7.5. Prolaktin eksikliği .....                                        | 115 |
| 2.7.6. Santral diabetes insipidus .....                                 | 116 |
| 2.8. Hipofiz Yetmezliğinde Tanısal Testler .....                        | 117 |
| 2.9. Hipofiz Yetmezliğinde Tedavi .....                                 | 119 |
| 2.9.1. Glukokortikoid replasman tedavisi .....                          | 120 |
| 2.9.2. Tiroid replasman tedavisi.....                                   | 120 |
| 2.9.3. Gonadal hormon replasman tedavisi.....                           | 121 |
| 2.9.4. Büyüme hormonu replasman tedavisi.....                           | 122 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                | 124 |
| 3.1. Etik Kurul Onayı.....                                              | 124 |
| 3.2. Hasta Grubu Seçimi .....                                           | 124 |
| 3.3. Kontrol Grubu Seçimi .....                                         | 125 |
| 3.4. Verilerin Toplanması .....                                         | 126 |
| 3.5. İstatistiksel İncelemeler .....                                    | 131 |
| 3.6. Etiyolojilerin Değerlendirilmesi .....                             | 131 |



|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4. BULGULAR.....                                                                                                                                                                    | 137 |
| 4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri .....                                                                                                                                       | 137 |
| 4.2. Gruplara (Empty Sella ve Kontrol) Göre Tanımlayıcı, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....                                                   | 139 |
| 4.2.1. Tanımlayıcı özellikler .....                                                                                                                                                 | 139 |
| 4.2.2. Hormonal değerlendirme .....                                                                                                                                                 | 144 |
| 4.2.3. Empty sella hastalarında etiyolojik değerlendirme ve gruplar arasındaki karşılaştırmaları.....                                                                               | 147 |
| 4.2.4. Gruplar arasında şikayet, yaşam kalitesi, kemik mineral yoğunluğu, vücut kitle indeksi ve içerik değerlerinin karşılaştırılması .....                                        | 158 |
| 4.2.5. Empty sella hasta ve kontrol grubunda hipofiz paneli, metabolik biyokimyasal ölçümler, nutrisyonel anemi belirteçleri ve inflamasyon göstergelerinin karşılaştırılması ..... | 170 |
| 4.3. Hipofiz Boyutu ile Hormonal Eksikliklerin Karşılaştırılması .....                                                                                                              | 180 |
| 4.4. Empty Sella Grubundaki Hastalarda Primer Etiyolojiye Göre Karşılaştırmalar .....                                                                                               | 181 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                                                                                    | 187 |
| 5.1. Tanımlayıcı Özellikler .....                                                                                                                                                   | 187 |
| 5.1.1. Cinsiyet.....                                                                                                                                                                | 187 |
| 5.1.2. Yaş .....                                                                                                                                                                    | 187 |
| 5.1.3. Sigara ve alkol kullanımı.....                                                                                                                                               | 188 |
| 5.1.4 Ek Hastalıklar .....                                                                                                                                                          | 189 |
| 5.1.5. Empty sella ve polifarmasi .....                                                                                                                                             | 198 |
| 5.1.6. Empty sella ve hormonal eksiklik .....                                                                                                                                       | 198 |
| 5.2. Etiyoloji.....                                                                                                                                                                 | 200 |
| 5.2.1. Neoplaziler .....                                                                                                                                                            | 200 |
| 5.2.2. İnfiltratif hastalıklar .....                                                                                                                                                | 202 |
| 5.2.3. Vasküler olaylar.....                                                                                                                                                        | 203 |
| 5.2.4. Empty sella ve travma .....                                                                                                                                                  | 205 |
| 5.2.5. Empty sella ve ilaçlar .....                                                                                                                                                 | 206 |
| 5.2.5. Empty sella ve genetik nedenler .....                                                                                                                                        | 207 |
| 5.2.6. Enfektif etiyolojiler.....                                                                                                                                                   | 209 |
| 5.2.7. Gebelik, abortus, postpartum dönem ve empty sella .....                                                                                                                      | 211 |
| 5.2.8. Empty sella ve kalori kısıtlaması .....                                                                                                                                      | 211 |
| 5.3. Empty Sella ve Semptomlar .....                                                                                                                                                | 212 |
| 5.3. Empty sella ve osteoporoz .....                                                                                                                                                | 213 |
| 5.4. Empty Sella ve Yaşam Kalitesi .....                                                                                                                                            | 214 |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.5. Empty Sella ve Metabolik Sendrom .....                                                                              | 214 |
| 5.6. Empty Sella Sendromunda Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme .....                                               | 216 |
| 5.6.1. Empty sella hastalarının tanı anında ve güncel hormon parametrelerinin karşılaştırılması .....                    | 216 |
| 5.6.2. Empty sella ve kontrol grubunun hormon değerlerinin karşılaştırılması.....                                        | 217 |
| 5.6.3. Empty sella ve kontrol grubunun hemogram, metabolik ve biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması .....          | 218 |
| 5.7. Hipofiz Boyutları ve Hormon Eksikliği .....                                                                         | 220 |
| 5.8. Empty Sella Grubundaki Hastaların Etiyolojilerine Göre Hormon Eksikliği ve Tanı Sürelerinin Değerlendirilmesi ..... | 221 |
| 5.9. Empty Sella Grubunda Hormon Eksikliğinin Klinik Etkileri .....                                                      | 223 |
| 5.10. Çalışmamızın Kısıtlılıkları .....                                                                                  | 224 |
| 6. SONUÇ .....                                                                                                           | 225 |
| 7. KAYNAKÇA .....                                                                                                        | 227 |
| 8. EKLER .....                                                                                                           | 243 |
| EK TABLO 1. ....                                                                                                         | 243 |
| EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU .....                                                                                        | 287 |
| EK-2. SHORT FORM 36 (SF-36) ANKETİ .....                                                                                 | 288 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                  |                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ACTH             | : Adrenokortikotropik hormon                                            |
| ACE              | : Anjiotensin dönüştürücü enzim                                         |
| ADH              | : Antidiüretik Hormon (aynı zamanda AVP olarak bilinir)                 |
| AgRP             | : Agouti ilişkili(related) peptid                                       |
| alfa MSH         | : Alfa melatonin stimüle edici hormon                                   |
| AVP              | : Arjinin Vazopressin (aynı zamanda ADH olarak bilinir)                 |
| BMP2/4           | : Kemik Morfogenik Protein 2/4                                          |
| BOS              | : Beyin omurilik sıvısı                                                 |
| CART             | : Kokain ve amfetamin ilişkili peptid                                   |
| CD9/81           | : Yüzey Antijeni 9/81                                                   |
| CRH              | : Kortikotropin salgılatıcı hormon                                      |
| CRH-BP           | : CRH bağlayıcı protein                                                 |
| CRHR1            | : Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü 1                          |
| D2R/D4R          | : Dopamin reseptörü 2/4                                                 |
| dL               | : Desilitre                                                             |
| DNA              | : Deoksiriboz nükleik asit                                              |
| ER               | : Östrojen reseptörü                                                    |
| FGF8/10          | : Fibroblast Büyüme Faktörü 8/10                                        |
| FOXL2            | : Forkhead box protein L2                                               |
| FSH              | : Folikül stimüle edici hormon                                          |
| FSH $\beta$      | : FSH hormonu beta alt ünitesi                                          |
| GABA             | : Gama aminobütirik asit                                                |
| GATA-2           | : GATA bağlayıcı faktör-2                                               |
| GFR $\alpha$ 1-4 | : Glial hücre serisi ilişkili nörotrofik faktör aile reseptörü alfa 1-4 |
| GH               | : Büyüme hormonu                                                        |
| GHR              | : Büyüme hormonu reseptörü                                              |
| GHRH             | : Büyüme hormonu salgılatıcı hormon                                     |
| GHRHR            | : Büyüme Hormonu salgılatıcı hormon reseptörü                           |
| GHSR             | : Ghrelin Reseptörü                                                     |
| GnIH             | : Gonadotropin inhibitör hormon                                         |

|          |                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------|
| GnRH     | : Gonadotropin salgılatıcı hormon                             |
| GnRHR    | : Gonadotropin salgılatıcı hormon reseptörü                   |
| hCG      | : İnsan Koriyonik Gonadotropin                                |
| HDL      | : Yüksek dansiteli lipoprotein                                |
| HES1/5   | : Hairy and Enhancer of Split Transkripsiyon Faktörü          |
| HESX1    | : Homeobox Antinükleer faktör 1( Rathke kesesi homeobox) geni |
| IGF-1    | : İnsülin benzeri büyüme faktörü                              |
| INK4     | : Siklin bağımlı kinaz 4 inhibitör beta                       |
| ISL1     | : Insulin gene enhancer protein 1                             |
| IU       | : Uluslararası ünite                                          |
| JAK      | : Janus kinaz sinyal yolağı                                   |
| KISS1R   | : Kisspeptin Reseptörü 1                                      |
| KNDy     | : Kisspeptin/nörokinin B/dinorfin                             |
| LATS     | : Large tumor suppressor homolog sinyal yolağı                |
| LDL      | : Düşük dansiteli lipoprotein                                 |
| LEF/TCF  | : Lymphoid enhancer faktör/ T hücre faktörü                   |
| LH       | : Luteinizing Hormon                                          |
| LHX2/3/4 | : Lim Homeobox Protein 2/3/4 genleri                          |
| Meq      | : miliekivalan                                                |
| Mg       | : miligram                                                    |
| mIU      | : mili-uluslararası ünite                                     |
| MR       | : Manyetik Rezonans görüntüleme                               |
| mRNA     | : Mesajcı RNA                                                 |
| NeuroD4  | : Nörojenik diferansiyasyon faktörü 4                         |
| ng       | : Nanogram                                                    |
| Nkx2.1   | : NK homeobox 2.1. geni                                       |
| nmol     | : Nanomol                                                     |
| NPY      | : Nöropeptid Y                                                |
| OT       | : Oksitosin                                                   |
| OTX1/2   | : Orthodenticle homolog 1/2 Homeobox Protein geni             |
| PAX7     | : Paired Box 7 geni                                           |

|               |                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| PCSK2         | : Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 2 geni         |
| PD-1          | : Programlanmış ölüm reseptörü 1                            |
| PIF           | : Prolaktin inhibitör faktör                                |
| PITX1/2       | : Pitüitary Homeobox 1/2 geni                               |
| POMC          | : Proopiomelanokortin                                       |
| POU1F         | : PIT1 geni                                                 |
| PRF           | : Prolaktin salgılatıcı(relasing) faktör                    |
| PRL           | : Prolaktin                                                 |
| PRLR          | : Prolaktin reseptörü                                       |
| PROP-1        | : Prophet of PIT homeobox protein faktörü                   |
| PRRX-1        | : Paired mesoderm homeobox 1 geni                           |
| SF1           | : Steroidojenik Faktör 1                                    |
| SHH           | : Sonic Hedgehog Sinyal Yolağı                              |
| SIX6          | : Sine Oculis Homeobox Homolog 6 faktörü                    |
| SST2          | : Somatostatin Reseptörü Tip 2                              |
| SOX2/3/9      | : SRY-box Transkripsiyon faktörü 2/3/9                      |
| T3            | : Triiyodotironin                                           |
| T4            | : Tiroksin                                                  |
| TAZ           | : Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif yolağı |
| TBX2/3        | : T-box Transkripsiyon faktörü 2/3                          |
| TGF- $\beta$  | : Transforming Growth Faktör Beta                           |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör nekroz faktörü alfa                                 |
| TPIT          | : Pitüitary T-box transkripsiyon faktörü                    |
| TRH           | : Tirotropin salgılatıcı hormon                             |
| TRHR          | : Tirotropin salgılatıcı hormon reseptörü                   |
| TSH           | : Tiroid stimüle edici hormon                               |
| TSHR          | : Tiroid stimüle edici hormon reseptörü                     |
| U             | : Ünite                                                     |
| V1a/1b/2      | : Vazopressin reseptörü 1a/1b/2                             |
| VEGF          | : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü                        |
| VIP           | : Vazoaktif İntestinal Peptid                               |

|        |                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------|
| WBC    | : Beyaz kan hücresi (lökosit) sayısı                    |
| WNT    | : Wingless-INT yolağı                                   |
| YAP    | : Yes-associated protein 1 yolağı                       |
| Zbtb20 | : Zinc finger and BTB domain-containing protein 20 geni |
| µg     | : Mikrogram                                             |
| µL     | : Mikrolitre                                            |



## TABLÖLAR:

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 1.</b> Hipofizer Yetmezliğin Edinsel Sebepleri.....                                                                                         | 83  |
| <b>Tablo 2.</b> Hipofizer Yetmezliğin Gelişimsel Sebepleri.....                                                                                      | 84  |
| <b>Tablo 3.</b> Biyokimya paneli laboratuvar normal değerleri .....                                                                                  | 128 |
| <b>Tablo 4.</b> Hipofiz Hormon Paneli laboratuvar normal değerleri .....                                                                             | 129 |
| <b>Tablo 5.</b> Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı .....                                                                                              | 138 |
| <b>Tablo 6.</b> Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırması .....                                                                         | 140 |
| <b>Tablo 7.</b> Grupların ek hastalıklara göre değerlendirmeleri.....                                                                                | 142 |
| <b>Tablo 8.</b> Gruplara göre eksik hormon türlerinin karşılaştırması .....                                                                          | 145 |
| <b>Tablo 9.</b> Empty sella grubundaki olguların eksik hormon türlerinin dağılımı .....                                                              | 146 |
| <b>Tablo 10.</b> Empty sella grubunda hasta etiyolojilerinin dağılımı (n=165) .....                                                                  | 148 |
| <b>Tablo 11.</b> Empty sella hasta grubunun birinci etiyolojilerinin dağılımı.....                                                                   | 150 |
| <b>Tablo 12.</b> Gruplara göre empty sella etiyolojisindeki ilaç kullanımlarının karşılaştırması...                                                  | 153 |
| <b>Tablo 13.</b> Gruplara göre gebelik, abortus ve postpartum komplikasyonların karşılaştırılması .....                                              | 155 |
| <b>Tablo 14.</b> Grupların travma öykülerinin değerlendirmeleri.....                                                                                 | 157 |
| <b>Tablo 15.</b> Grupların yoğun bakım yatışı, serebrovasküler olay, behçet ve santral sinir sistemi enfeksiyonu öykülerinin değerlendirmeleri ..... | 157 |
| <b>Tablo 16.</b> Gruplara göre psikiyatrik ilaç kullanımları ve nutrisyonel öykülerin karşılaştırması .....                                          | 158 |
| <b>Tablo 17.</b> Gruplara göre şikâyetlerin karşılaştırması .....                                                                                    | 159 |
| <b>Tablo 18.</b> Gruplara göre ek şikâyetlerin karşılaştırması.....                                                                                  | 159 |
| <b>Tablo 19.</b> Gruplara göre kmd sonuçlarının karşılaştırması .....                                                                                | 160 |
| <b>Tablo 20.</b> Gruplara göre SF-36 ölçek puanlarının karşılaştırması (n=219).....                                                                  | 161 |
| <b>Tablo 21.</b> Gruplara göre vücut ölçümlerinin karşılaştırması (n=219) .....                                                                      | 163 |
| <b>Tablo 22.</b> Gruplara göre tanita ölçümlerinin karşılaştırması (n=219).....                                                                      | 165 |
| <b>Tablo 23.</b> Gruplara göre iç organ yağlanması ve bazal metabolizma hızı ölçümlerinin karşılaştırması .....                                      | 168 |
| <b>Tablo 24.</b> Gruplara Göre El Dinamosu Ölçümlerinin Karşılaştırması .....                                                                        | 169 |
| <b>Tablo 25.</b> Empty sella hasta grubunun tanı anındaki ve güncel hipofiz paneli değerlerinin karşılaştırmaları.....                               | 171 |
| <b>Tablo 26.</b> Gruplara göre güncel hipofiz paneli ölçümlerin karşılaştırması .....                                                                | 172 |
| <b>Tablo 27.</b> Gruplara göre metabolik biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırması.....                                                                | 175 |
| <b>Tablo 28.</b> Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırması.....                                                                          | 177 |
| <b>Tablo 29.</b> Gruplara göre nutrisyonel anemi paneli ölçümlerin karşılaştırması.....                                                              | 178 |
| <b>Tablo 30.</b> Gruplara göre hemogram ölçümlerin karşılaştırması .....                                                                             | 179 |
| <b>Tablo 31.</b> Gruplara göre inflamasyon markerlerinin karşılaştırması .....                                                                       | 180 |
| <b>Tablo 32.</b> Hormonal eksiklik ve hipofiz boyutunun karşılaştırması .....                                                                        | 180 |
| <b>Tablo 33.</b> Primer etiyolojiye göre karşılaştırmalar.....                                                                                       | 182 |
| <b>Tablo 34.</b> Primer etiyolojiye göre karşılaştırmalar.....                                                                                       | 184 |
| <b>Tablo 35.</b> Hormon eksikliğinin etkileri üzerine değerlendirmeler .....                                                                         | 186 |

## ŞEKİLLER:

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 1. Hipofiz bezinin embriyolojik gelişimi .....                                                      | 4   |
| Şekil 2. Farelerde hipofiz bezinin organogenezi. ....                                                     | 6   |
| Şekil 3. Hipofizer Hücrelerin Farklılaşması.....                                                          | 10  |
| Şekil 4. POMC hücrelerinin postnatal olgunlaşması ve yüksek kapasiteli sekretuar hücrelere dönüşümü. .... | 11  |
| Şekil 5. Gelişmekte olan hipofiz içindeki homotipik hücre ağlarının kuruluşu. ....                        | 13  |
| Şekil 6. Hipofiz progenitör hücrelerin hücre siklusundan çıkışı. ....                                     | 15  |
| Şekil 7. Hipofiz progenitörlerinin yaşam döngüsü. ....                                                    | 18  |
| Şekil 8. Hipotalamo-hipofizer ünitenin anatomisi. ....                                                    | 24  |
| Şekil 9. Koronal kesitte hipofiz ve çevre yapıları. ....                                                  | 25  |
| Şekil 10. Hipofiz bezi hücresel alt tiplerin dağılımı .....                                               | 26  |
| Şekil 11. Hasta grubunun seçilmesi .....                                                                  | 125 |
| Şekil 12. Kontrol grubunun seçilmesi .....                                                                | 126 |
| Şekil 13. Grupların dağılımı.....                                                                         | 139 |
| Şekil 14. Gruplara göre ek hastalık varlığı dağılımı .....                                                | 140 |
| Şekil 15. Gruplara göre A: Polifarmasi ve B: İlaç kullanımı dağılımı.....                                 | 143 |
| Şekil 16. Grupların Antiagregan/Antikoagulan kullanımı dağılımı.....                                      | 143 |
| Şekil 17. Gruplara göre hormonal eksiklik olma durumu dağılımı.....                                       | 144 |
| Şekil 18. Empty sella grubunda hormonal eksiklik dağılımı.....                                            | 146 |
| Şekil 19. Empty sella hastalarında birinci etiyoloji dağılımı.....                                        | 149 |
| Şekil 20. Birinci etiyolojide neoplastik lezyonların dağılımı.....                                        | 151 |
| Şekil 21. Birinci etiyolojilerde infiltratif nedenlerin dağılımı .....                                    | 151 |
| Şekil 22. Birinci etiyolojilerde vasküler nedenlerin dağılımı .....                                       | 152 |
| Şekil 23. Birinci etiyolojilerde vasküler nedenlerin dağılımı .....                                       | 152 |
| Şekil 24. Gruplara göre steroid kullanımının dağılımı.....                                                | 154 |
| Şekil 25. Gruplara göre gebelik sayısı dağılımı.....                                                      | 156 |
| Şekil 26. Gruplara göre postpartum/jinekolojik kanama dağılımı.....                                       | 156 |
| Şekil 27. Gruplara göre fiziksel fonksiyon puanı dağılımı .....                                           | 162 |
| Şekil 28. Gruplara göre VKİ ölçümü dağılımı .....                                                         | 164 |
| Şekil 29. Gruplara göre A) Sistolik B) Diyastolik tansiyon ölçümü dağılımı .....                          | 164 |
| Şekil 30. Gruplara göre toplam yağ yüzdesi ölçümü dağılımı.....                                           | 166 |
| Şekil 31. Gruplara göre toplam kas yüzdesi ölçümü dağılımı .....                                          | 167 |
| Şekil 32. Gruplara göre toplam su yüzdesi ölçümü dağılımı.....                                            | 167 |
| Şekil 33. Gruplara göre iç organ yağlanma düzeyleri dağılımı.....                                         | 168 |
| Şekil 34. Gruplara göre sağ el ortalama ölçümü dağılımı .....                                             | 169 |
| Şekil 35. Gruplara göre IGF-1 ölçümü dağılımı .....                                                       | 173 |
| Şekil 36. Gruplara göre güncel estradiol ölçümü dağılımı .....                                            | 174 |
| Şekil 37. Gruplara göre açlık glukoz ölçümü dağılımı .....                                                | 175 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin sistem insan vücudunun birçok fizyolojik görevini yerine getirebilmesi için hormonal sinyal yollarını kullanır. Merkezi sinir sistemi, hedef organlar olan adrenal bezler, tiroid bezi ve gonadlar gibi periferdeki yapıların işleyişini endokrin sistem ile düzenleyerek enerji metabolizmasının düzenlenmesi, vücudun büyüme ve gelişmesi, cinsellik ve fertilitenin sağlanması gibi çeşitli fonksiyonların gerçekleşmesini sağlar [1].

Hipotalamus ve hipofizin endokrin sistemde rolü yirminci yüzyıl ortalarında keşfedilmiş olup bu iki organ arasındaki nöroendokrin sinyal yollarında herhangi bir patoloji mevcut olması halinde vücudun yapısal gelişiminde ve enerji döngüsünde bozulma meydana geldiği gösterilmiştir. Hipotalamus, merkezi sinir sisteminde talamusun altında yer almakta olup limbik sistem, beyin sapı ve çeşitli otonom sinir sistemi merkezleri ile bağlantılıdır. Vücuda gelen sinyalleri değerlendirir ve hipofiz bezi ile arasındaki stalk ve portal dolaşım sistemi ile nörohormonal iletişimi sağlar [2].

Hipofiz bezi hipotalamustan gelen uyarıcı sinyaller ve periferik organlardan aldığı feedback sinyalleri ile hormon salınımının kontrol mekanizması olarak görev yapmaktadır. Hipofiz bezi anatomik olarak yer aldığı sfenoid kemiğin türk eğeri veya diğer adıyla “*sella turcica*” isimli bölgesinin yaklaşık %80 kadarını doldurmaktadır. Empty Sella ise hipofiz bezinde boyutsal küçülme veya nekroz sonucu sellanın bir kısmına ya da tamamına, subaraknoid mesafenin herniasyonu ile bos sıvısının dolması sonucu oluşan radyolojik görüntüye verilen isimdir.

Empty Sella terimi ilk defa 1951 yılında Busch tarafından kadavra çalışmalarında özellikle kadınlarda daha sık görülen diyafragma sellanın yetersizliği ve hipofiz bezinin tamamen kaybolmadan düzleşmesi şeklinde tanımlanmıştır. Devam eden süreçlerde daha detaylı tanımlamalar ile anatomik ve radyolojik bir durum olarak çalışmalara konu olmuştur [3].

Literatürde empty sella sendromunun sıklığı yaklaşık %5.5-%12 olarak belirtilmiş olup çalışma metotlarından fazlaca etkilenmektedir. Radyolojik olarak empty sellanın sıklığı %12 olarak tahmin edilmekle birlikte klinik pratikte çeşitli vaka serilerinde %8-35 sıklığında, kadınlarda erkeklere göre 5 kat fazla bildirilmiştir [4].

Empty sella sendromu etiyolojik olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer empty sella sendromunun etiyolojisi ve patolojik mekanizmaları henüz net değildir. Sellar diyaframın yetersiz gelişimi veya bos sıvısının değişken pulsasyonu, değişen sıklıklarda artan intrakranial basınç gibi nedenler ya da gebelik ve hiperplazi gibi hipofizer nedenlerden meydana gelebilir. Sekonder empty sella ise hipofizer kitle ve/veya adenomun cerrahi rezeksiyonu ya da enfarktı gibi belirlenebilen bir sebepten dolayı meydana gelebilir. Konjenital olarak hipofizer diferansiyasyon için gerekli faktörlerin eksik olup sellar yapının normal fakat hipofiz bezinin küçük olduğu PROP-1 gibi genetik mutasyonlara sekonder olarak da meydana gelebilir [5].

Empty sella sendromu olan hastalarda baş ağrısı, görme alanı kaybı ve hormonal eksiklik saptanabilmektedir [6, 7]. Ayrıca bu hastalarda karbonhidrat metabolizmasında bozulma, dislipidemi, kemik metabolizmasında bozulma ve metabolik sendrom gelişimi açısından risk mevcuttur [8]. Bu hastalarda oluşan hormon eksiklikleri uygun replasman tedavileri verilerek takip edilmeli ve eşlik eden metabolik bozukluklar tedavi edilmelidir.

Bu çalışmada Marmara Üniveristesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuruda bulunan ve herhangi bir sebeple kranial hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi parsiyel empty sella veya empty sella ile uyumlu hastalar incelemeye alınmıştır. Bu hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Empty sella sendromu mevcut olan hastaların etiyolojik nedenleri ortaya konurken; klinik, laboratuvar, hormonal eksiklikler, metabolik parametreler, tedavi ihtiyaçları ve hasta yaşam kalitesi normal hipofiz morfolojisine sahip hastalar ile karşılaştırılmışdır

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipofiz Bezi Embriyolojisi

Hipofiz bezi, hipotalamusun altında yer alıp sap kısmı ile hipotalamusa bağlıdır. Hipofiz gelişim aşamaları;

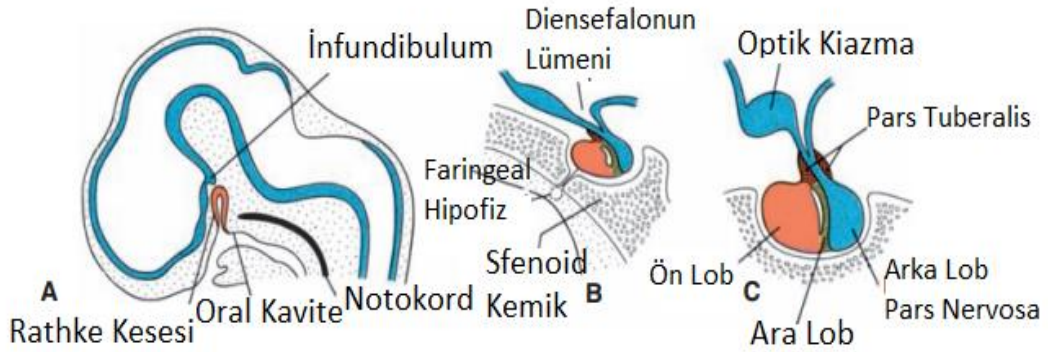
- 1) Hipofiz plağı oluşumu,
- 2) Rudimenter kese gelişimi,
- 3) Rathke kesesi oluşumu,
- 4) Hücre farklılaşmasıdır.

Hipofiz bezi; ön, arka ve ara lob olmak üzere üç kısımdan meydana gelir. Ön ve ara lob, aynı embriyolojik kökenden gelmiş olup ektoderm kaynaklıdır. Arka lob ise hipotalamusun uzantısıdır.

Ön lob, rathke kesesi isimli yapıdan meydana gelmektedir. Gestasyonel 3. haftada rathke kesesi oluşmaya başlar. Bu yapı, oral kavitenin tavanını kaplayan yüzey ektodermin bir cep halini alması ile oluşur. Baş gelişimi başladığında, nöroepitelyal doku, beyni oluşturmak için genişler. Bu sırada ön taraftaki nöral çıkıntı, yüz ve ağız bölgesini kaplamak üzere ventral yönde kayar. Bu sayede oral ektodermin orta kısmı, rathke kesesini oluşturmak üzere içe doğru katlanır. Mezoderm ve nöral krest hücreleri, nöroektoderm ile oral ektoderm arasında ayırılmayı başlatır. Tabakaların ayrılması gerçekleşirken rathke kesesi ile diensefalon yakınlaşmaya başlar. Diensefalonun tabanında yer alan nöroektoderm ise kalınlaşarak infundibulumu oluşturur. Infundibulum ile rathke kesesi arasındaki bağlantı 5. haftada görülmeye başlar. Ön hipofiz hücreleri çoğalarak infundibulumu sarar ve bu parçaya pars tuberalis adı verilir. Ön hipofizin arka kısmındaki hücreler ise ara lobu oluşturur fakat çoğalmadan ince bir tabaka halinde kalır. Oral ektoderm ile kesenin bağlantısı ise 6. haftada kesilir [9].

Hipofiz ön lobu, farklılaşmış beş hücre topluluğundan meydana gelir. Bunlar; adrenokortikotropin (ACTH) salgılayan kortikotrop hücreler, gonotropinler olarak bilinen folikül stimule edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salgılayan gonadotrop hücreler, tiroid stimule edici hormon (TSH) salgılayan tirotrop hücreler, büyüme hormonu (GH) salgılayan somatotrop hücreler ve son olarak prolaktin (PRL) salgılayan laktotrop hücrelerdir. Pitüisit ve folikülostellatlar ise destek hücreleri olup hormon sentezinde görev almazlar. Arka lob, hipotalamusun nöronal aksonlarının uzantısıdır. Arjinin vazopressin (ADH) ve oksitosin (OT) salgılar. Ara lob, alfa melanotropin ( $\alpha$ -MSH) salgılayan hücrelerden oluşmaktadır. Ara lob, embriyolojik gelişimde rolünü tamamladıktan sonra 15. haftadan sonra gerileyerek yetişkin hipofiz yapısında bulunmaz [10].

### 2.1.1. Rathke kesesi oluşumu



**Şekil 1.** Hipofiz bezinin embriyolojik gelişimi

A. Embriyolojik gelişimin altıncı haftasında rathke kesesinin oral kavitenin tavanından cepleşmesi ve infundubulumun diensefalonun tabanından kalınlaşmasının sagittal planda gösterimi. B,C. Embriyolojik dönemde on birinci ve on altıncı haftalarda hipofiz bezinin gelişiminin sagittal kesitlerde gösterimi. Not: Pars tuberalis kısmı pars nervosanın sap kısmını çevrelediği görülmektedir. (Sadler, T.W., *Langman's medical embryology*. 15th edition. ed. 2023, Philadelphia: Wolters Kluwer.' Den uyarlanmıştır.)

Diensefalon ve rathke kesesi arasındaki sinyal iletişimi, iki dokunun normal gelişimi için gereklidir. **NKX2.1**, **SOX3** ve **LHX2** gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri, diensefalon ve infundibulumda eksprese olup rathke kesesinin ve hipofizin gelişmesinden sorumludur. İnsanlarda homozigot **SOX3** gen mutasyonu hipopitüitarizm ile ilişkiliyken farelerde nöral gelişim ile ilişkili bir transkripsiyon faktörü olan **OTX2**'nin heterozigot mutasyonu stalk ve arka lob gelişimini olumsuz etkiler. **TBX2** ve **TBX3** transkripsiyon faktörleri ise infundibulumda eksprese olup nörohipofiz gelişimi için gereklidir. **HES1** ve **HES5** genleri, arka lob hücrelerinin farklılaşmasında görevli olup mutasyonları farelerde diensefalon invajinasyon kusuruna neden olur [11, 12].

Rathke kesesi ile oral ektoderm arasındaki bağlantı, bunların arasındaki epitelyal dokunun apoptozise gitmesiyle kaybolur. Böylelikle rathke kesesi kapalı bir beze dönüşür. Rathke kesesinin erken gelişiminden **PITX1** ve **PITX2** sorumludur. Bu iki faktörün aynı anda inaktivasyonu, erken dönemde kese oluşumunu engeller. **PITX1**  $-/-$  ve **PITX 2**  $-/-$  olan hayvan modellerinde rathke kesesi ve bez gelişimi ileri gidemez. **PITX1** geninin erken dönemde hipofiz gelişiminde rolü olup **PITX2** geninin etkisi daha çok organogenezde ortaya çıkar. **PITX1** ve **PITX2** genlerinden sonra **LHX3** ve **LHX4** genleri rathke kesesinde eksprese olmaya başlar. **PITX** genlerinin **LHX** genleri üzerinden işlev gösterdiği düşünülmektedir. **LHX3**  $-/-$  ve **LHX4**  $-/-$  gen mutasyonlarının birlikteliği ile görülen fenotip, **PITX1**  $-/-$  ve **PITX 2**  $-/-$  mutasyonunda görülen fenotipe benzerdir [13]. **LHX3** ve **LHX4** mutasyonları, kombine hipofizer hormon yetersizliği ve baş-boyun-iskelet yapılarında malformasyon ile ilişkili bulunmuştur [14].

|  |       |                                                                                                        | EKSPRE EDİLEN<br>TRANSKRİPSİYON<br>FAKTÖRLERİ | GELİŞİM ARRESTİ<br>GÖRÜLEN FARE<br>MUTANTLARI                  |
|--|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|  | e9.5  |                                                                                                        | Hesx1<br>Pitx1/2<br>Lhx3/4<br>Isl1            |                                                                |
|  | e10.5 |                                                                                                        | Pitx1/2<br>Lhx3/4<br>Hesx1<br>Isl1            | Prop1<br>Gata2<br><i>Pitx1-/-;Pitx2-/-<br/>Lhx3-/-;Lhx4-/-</i> |
|  | e12.5 |                                                                                                        | Pitx1/2<br>Lhx3/4                             | Prop1<br>Gata2<br>Foxl2<br>Tpit<br><i>Pitx2-/-<br/>Lhx3-/-</i> |
|  | e13.5 |                                                                                                        | Pitx1/2<br>Lhx3/4                             | Pit1<br>Gata2<br>Sf1<br>Tpit<br>NeuroD4<br><i>Prop1-/-</i>     |
|  | e17.5 | M = Melanotrop<br>L = Laktotrop<br>T = Tirotrop<br>S = Somatotrop<br>G = Gonadotrop<br>C = Kortikotrop | ZBTB20<br>Pax7                                |                                                                |

**Şekil 2.** Farelerde hipofiz bezinin organogenezini.

Farelerin embriyonik gelişiminin e9.5 ile e17.5 arasında Rathke kesesini (kırmızı renkli), hipofiz gelişimi için kritik adımlar, sinyal molekülleri ve transkripsiyon faktörleri vurgulanmıştır. e9.5 ve e10.5'te ventral diensefalon sırayla Rathke kesesinin gelişimi için kritik olan Bmp4 ve Fgf8'i eksprese eder. Oral ektodermden eksprese edilen ancak Rathke kesesinin hariç tutulduğu sonic hedgehog (Shh) yolağı, hipofiz oluşumu için önemlidir. Orta sütunda hipofizer organogenez ya da hücre farklılaşması için kritik transkripsiyon faktörleri listelenmekte olup gen inaktivasyonlarının sonuçları sol sütunda listelenmiştir. Sağ sütunda farklı mutant fare genotiplerinde hipofiz gelişiminin gelişimsel zaman sıralaması boyunca hangi aşamada kesildiğini gösterir. AR: Atwell girintisi. (Drouin, J. and J. Brière, *Chapter 1 - Pituitary Development*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 3-26.'dan uyarlanmıştır.)

Mezoderm tabakası, nöroepitel ve oral ektoderm arasında tüm hizalarda ayırma gerçekleştirirken orta hatta hipofizin gelişeceği bölgede bu ayrılma gerçekleşmez. **HESX1** geni, bu ayrılmanın fizyolojik kontrolünde görev almaktadır. Ventral ve hipofizer taraftan hipofiz bezinin gelişim noktasını belirledikten sonra yerini **PROP-1** genine bırakmaktadır [15]. **HESX1** gen mutasyonları; septo-optik displazi, optik sinir hasarı ve izole büyüme hormonu eksikliğinden kombine hipofizer hormon yetersizliğine kadar değişen gelişim anomalilerine neden olur [14].

### **2.1.2. Vasküler sistemin gelişimi**

Adenohipofizin ön kısmında gelişen çukura Atwell'in girintisi denilir. Hipofiz vasküler sistemi, Atwell çukuru ile hipofiz bezine girer. Hipofiz vasküler sistemi, internal karotis arter ve subtuberal kapiller pleksustan gelerek ekstraplandüler venöz dolaşıma bağlanıp portal sistemi oluşturur. Hipofiz vasküler sistemi gelişiminden, **PRRX1-pozitif** mezenkimal kök hücre grubu ve **integrin b1** ekspresyonu sorumludur. **VEGF** ve **TGFβ** ekspresyonu fenestreli geçirgen damar yapısının oluşumundan sorumludur. Portal dolaşım, hipofiz fonksiyonu açısından çok önemlidir. Hipofiz bezi, vasküler sistemden daha önce oluşmasına rağmen portal dolaşım oluştuktan sonra hipotalamus hormonlarına yanıt verir [12].

### **2.1.3. Glanduler gelişim**

Hipofiz bezi, erken dönemde ön ve arka lobu oluşturan epitel tabakası ve hipofizer klefti oluşturan lümeniden meydana gelir. Lümenin infundibulumla temasta olan kısmı ise ara lob olarak farklılaşacaktır. Bezin glandüler gelişimi ilk olarak ventro-rostral ucu üzerinde gözlemlenir. Bu kısımda, hücreler epitelyal tabaka görünümünü terk ederek mezenkimal görünüm kazanırlar. Bu sırada yoğun hücre proliferasyonu ile farklılaşmış hücreler de ortaya çıkar. Epitelden mezenkime dönüşüm, kesenin bez yapısına dönüşümünde etkindir. Bu olaydan **PROP-1** transkripsiyon faktörü sorumludur. **PROP-1** gen mutasyonları, bezin epitel mezenkim dönüşümüne engel olarak genişlemiş kıvrımlı bir hal almasına sebep olur. **PROP-1**

gen mutasyonları; erken dönemde büyük bez, geç dönemde ise atrofik beze neden olur. **PROP-1** geni, **PITX** transkripsiyon faktörü için gereklidir. **PROP-1**; somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücre serilerinin farklılaşması için gereklidir. Bu genin mutasyonunda, bu akslarda azalma görülürken melanotrop, kortikotrop ve gonadatrop akslarda etkilenme minimaldir. **PROP-1** mutasyonu olan insanlarda, büyüme geriliği ile birlikte ileri yaşlarda kombine hipofizer hormon eksikliği ortaya çıkmaktadır [12].

#### **2.1.4. Hipofizer gelişimi kontrol eden sinyaller**

Hipofiz ve hipotalamusun gelişimini kontrol eden ilk sinyal **BMP** yolağıdır. Erken dönemde ventral diensefalonda **BMP-4** ekspresyonu gösteren hücreler, rathke kesesini oluşturacak olan hücrelerin üzerinde bulunur. İlerleyen dönemde **BMP4** ekspresyonu, yerini **FGF8** ekspresyonuna bırakır. **BMP-4** geninin inaktive edici mutasyonunda, rathke kesesi gelişmez ve yaşam ile bağdaşmaz. **BMP-4** sinyali, **LHX3** ve **PITX** ekspresyonlarının düzenlenmesinde de önemlidir. **BMP-4** blokajı yapılan fare modellerinde, kortikotrop hücre serisi hariç farklılaşma gerçekleşmez ve bu modeller, **PITX2**<sup>-/-</sup> ve **LHX3**<sup>-/-</sup> fenotip gösteren farelere benzer. Pitüiter bezin dorsal kısmında **BMP-4** ekspresyonu görülürken ventral kısımda ve çevre mezenkimde **BMP-2** eksprese edilir. **BMP-2**, hücre serilerinin farklılaşmasında rol oynar [12, 16, 17].

**SHH**, bez gelişiminde önemli diğer bir transkripsiyon faktörüdür. **SHH** sinyal yolu, hipofizin gelişiminde önemli olan **Patched1**'in düzenlenmesinde rol alır. **SHH** <sup>-/-</sup> mutasyonu olan hayvan modellerinde, orta hat gelişim defekti ve hipofiz bezi gelişmediği görülmüştür [18]. Bezin gelişiminin erken evrelerinde ventral diensefalonda görülen **BMP-4** ekspresyonu, **FGF-8** ile yer değiştirir. **FGF** ekspresyonu, bezin aktif genişleme evresinin tüm aşamalarından sorumlu olup **FGF-8** ve **FGF-10** sinyalleri, hücre sağ kalım ve proliferasyonu için gereklidir. Bu genlerin veya reseptörlerinin mutasyonları sonucunda rathke kesesinin apoptoza gittiği görülmüştür. Diensefalonda **FGF** ve hipofizde **LHX3** mutasyonu sonucu hipofizde gelişimsel anomaliler görülür [12].

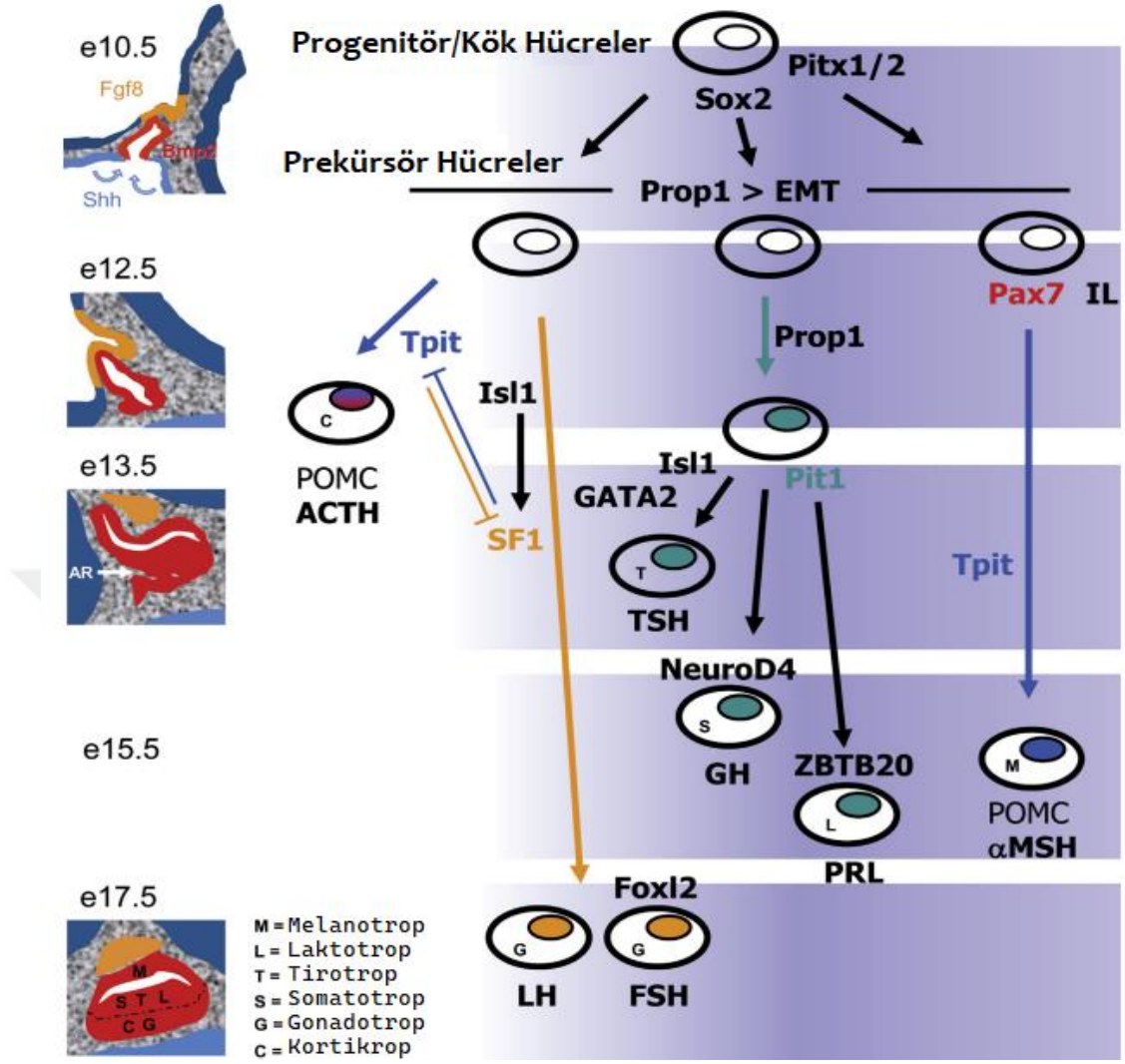


Erken hipofiz hücrelerinin gelişimi için kritik olan başka bir etken de **NOTCH** yolağıdır. Bu yolak, progenitör ve kök hücre oluşumu için önemlidir. Bu sinyal, aynı zamanda farklılaşmış hücrelerde de etkilidir. Özellikle kortikotrop ve melanotrop hücrelerde farklılaşmayı engeller. Bu nedenle, kortikotrop farklılaşmasını indüklemek için **NOTCH** yolunu inhibe etmek gereklidir [12, 19].

**WNT** yolağı da hipofizer hücrelerin sağ kalımı için gerekli olup bez gelişiminde rol oynamaktadır. Bu yolaktaki genlerin delesyonu, **PIT1** geninin ekspresyonunda azalmaya yol açarak hipofiz aplazisine neden olur. **WNT** yolağı, **LEF/TCF** molekül ailesi ile ilişkili olup bu faktörlerin mutasyonu, bozulmuş hipofiz gelişimi ile ilişkilidir. Bu faktörlerden biri olan **TCF4** mutasyonunda hem diensefalon hem de kese oluşumu olumsuz yönde etkilenmektedir [20, 21].

#### **2.1.5. Hücre farklılaşması**

Hipofizde hormon salgılayan hücre serilerinin gen ifadeleri birbirine benzer. Hücre farklılaşması, hipofiz gelişiminin erken dönemlerinde başlar. Hücre farklılaşması; hücre serilerinin karakteristik hormon genlerinin ekspresyonu ile tayin edilir. Farklılaşmanın öncesinde bir takım öncü genler ortaya çıkar. Kök hücre ve öncül hücreler, hormon sentezleyen hücreye farklılaşmadan önce proliferer olur. Proliferasyon döngüsünden çıkan bu hücreler, kendi özgün transkripsiyon faktörlerinin aracılığı ile hormon salgılayan hücrelere dönüşürler [12]. **PIT1**; somatotrop, laktotrop ve tiroitotropların farklılaşması için gerekli transkripsiyon faktörüdür. **PIT1** gen mutasyonlarını taşıyan cüce farelerde; somatotrop, laktotrop ve tirotrop akslarının etkilendiği ve hormon fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir [22]. Kortikotrop ve gonadrotroplar, ortak öncü hücreden kaynaklanırlar. **TPIT**, kortikotrop ve melanotrop hücrelerin farklılaşması için gereken bir transkripsiyon faktörüdür. **TPIT** negatif öncü hücreler ise gonadotroplara farklılaşırlar [12, 23] (Şekil 3).

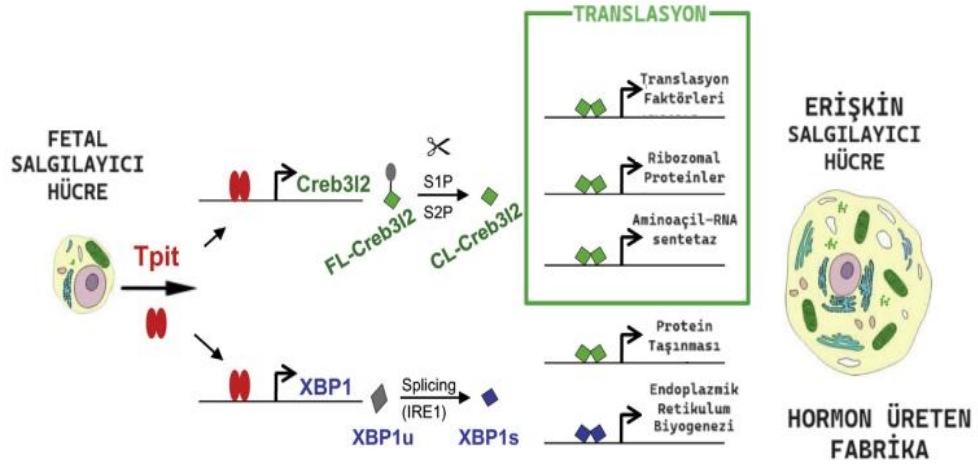


**Şekil 3.** Hipofizer Hücrelerin Farklılaşması.

Hipofiz bezindeki hücrelerin diferansiyasyonunun ardışık bir şemasıdır. Potansiyel hipofiz kök ve progenitör hücreleri, Sox2 ifadesi ile belirlenirler. Tpit, SF1, Pit1 ve Pax7 gibi terminal farklılaşmanın kritik düzenleyicileri iyi bir şekilde karakterize edilirken, olası öncüllerin erken düzenleyicileri hala belirsizdir. AR, Atwell girintisi.(Drouin, J. and J. Brière, Chapter 1 - Pituitary Development, in The Pituitary (Fifth Edition), S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 3-26.'dan uyarlanmıştır.)

Hücrelerde farklılaşma döneminde, büyük hücresel değişiklikler meydana gelir. Hücrelerin özgül transkripsiyon faktörleri, birçok işlevi hücrenin yaşamına uygun şekilde adaptasyona uğrattır. Bu işlevlerden biri de sekresyon kapasitesidir (Şekil 4). Sekresyon kapasitesi, **TPIT** tarafından arttırılır ve hücre içinde protein

sentezi artar. Normal hücrelerde, bu seviyelerde artan protein sentezi, hücrede stres yanıtı ve apoptozu tetikler. Ancak kortikotropin ve melanotropin salgılayan hücrelerde sekresyon artmasına rağmen bu apoptoz görülmez [24].



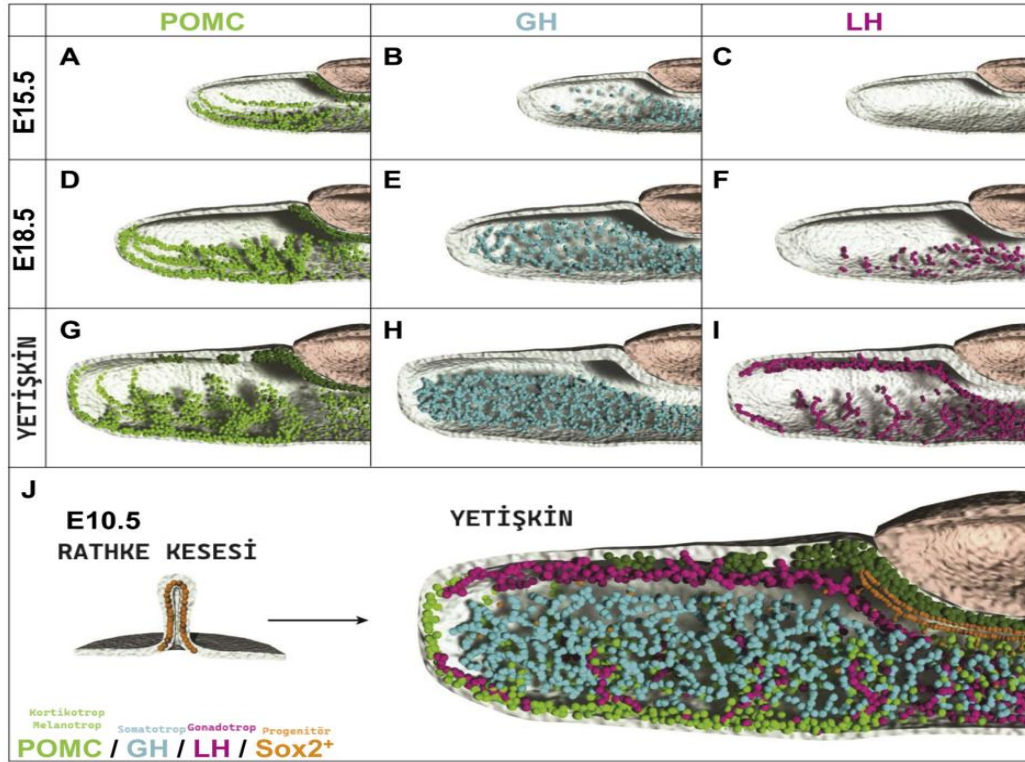
**Şekil 4.** POMC hücrelerinin postnatal olgunlaşması ve yüksek kapasiteli sekretuar hücrelere dönüşümü.

Fetal hipofiz hücreleri, temel sekretuar özelliklere sahip olsalar da yüksek hormon üretebilme kapasitelerini, sonraki dönemlerde geliştirirler. Bu süreç POMC kökenlerindeki Tpit faktörü tarafından tetiklenir. Tpit, Creb3l2 ve XBP1 adlı iki transkripsiyon faktörünü aktifleştirir. Creb3l2, translasyon ve protein taşıma yollarını kontrol eden genleri hedefler. XBP1 ise katlanmamış protein stres tepkisinin (UPR) transkripsiyonel düzenleyicisidir, ancak hipofiz POMC kökenlerinde olduğu gibi normal sekretuar hücrelerin bağlamında, artmış sekretuar organelogenezi içeren bir "fizyolojik UPR" olarak modüle edilir. (Khetchoumian, K., et al., Pituitary cell translation and secretory capacities are enhanced cell autonomously by the transcription factor Creb3l2. Nat Commun, 2019. 10(1): p. 3960.' Den uyarlanmıştır.)

### **2.1.6. Doku mimarisi ve hücre ağı**

Hipofiz hücreleri, aynı embriyolojik kökenden meydana gelip homotipik dizilim gösterirler. Homotipik dizilim, hücreler arasındaki sinyal değişimini ve lokal kan akışını arttırarak sekreter yanıtı güçlendirir. Seksüel maturasyonda endokrin hormon salınım paterninin değişmesine katkı sağlar [25]. Hipofiz hücre ağında plastisite mevcuttur. Bu durum laktotroplar arasında da görülür. Laktotroplar arasındaki ağ plastisitesi, prolaktin salınımının laktasyona bağlı olarak değişim göstermesine neden olur [26]. Ön hipofizde bulunan kortikotrop ve gonadotroplar birbirleriyle uzantıları aracılığıyla temas ederler. Somatotroplar ve laktotroplar ön hipofizde en fazla sayıda bulunan hücrelerdir ve birbirleriyle doğrudan temas ederler (Şekil 5).

Kortikotropların homotipik ağı çok gelişmiştir. Kortikotroplar, ön hipofizin ventral yüzeyinde olup hücreler arası teması, uzun sitoplazmik uzantıları veya sitonemleri aracılığıyla yaparlar. Kortikotroplar farklılaşmayı tamamlayan ve bir ağ oluşturan ilk hücrelerdir. Bu ağ, gelişmekte olan bezin iç kısımlarında, hücre hatları olarak görünür. Bu hatlar, daha sonra bezin dorsal kısmına ilerler. Kortikotrop ve gonadotroplar, vasküler yatağa en uzak olan hücrelerdir. Bu hücreler, sitonemleri aracılığıyla vasküler yatağa uzanım gösterirler [12].



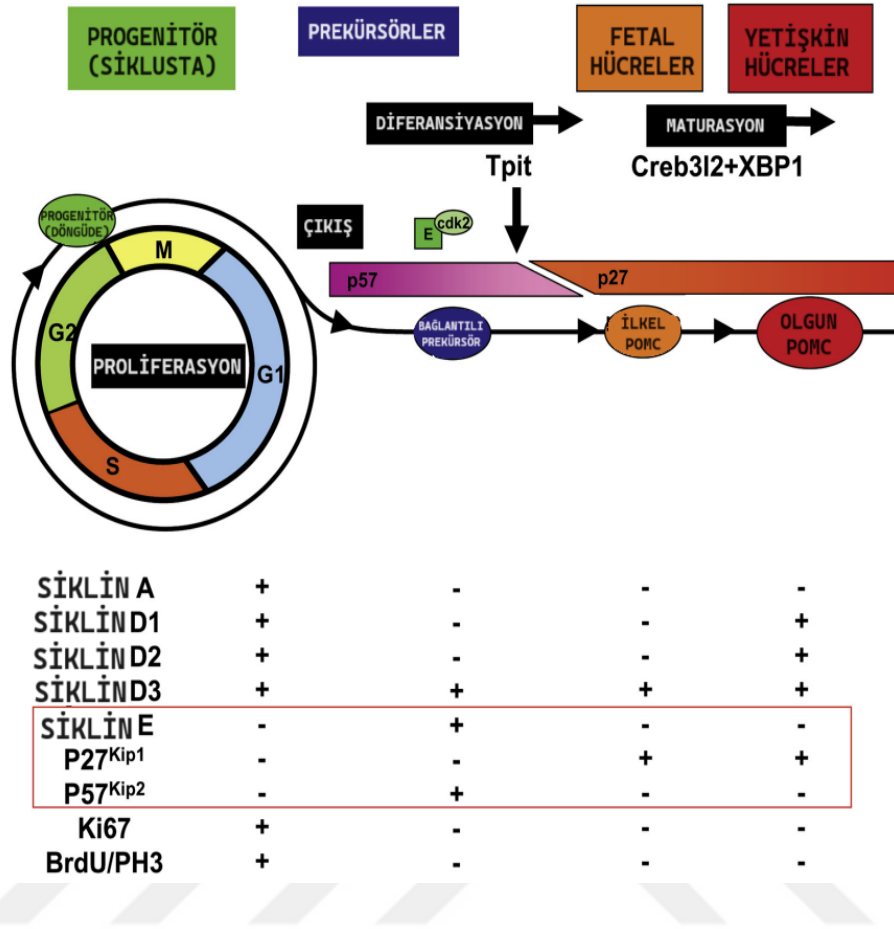
**Şekil 5.** Gelişmekte olan hipofiz içindeki homotipik hücre ağlarının kuruluşu.

Bu şema tüm doku üç boyutlu görüntüleme ile gösterilen üç hipofiz hücre hattının organizasyonunu özetlemektedir. (a,d,g) e15.5'te, POMC ifade eden kortikotroplar [açık yeşil (a)], gelişmekte olan ön lobun ventral yüzeyinde hücre dizileri oluşturmuş ve e18.5'te (d), bu diziler ön lob parankimine nüfuz etmiştir; bu aşamada POMC ifade eden melanotroplar (koyu yeşil), ara lob içinde farklılaşmıştır. Kortikotrop ağı, yetişkin bezinde ön lob parankimine daha da ilerler (g); bu hücreler mikropillerlerden daha uzaktadır ancak sitoplazmik uzantılar aracılığıyla perivasküler alanla temaslarını sürdürürler. (b,e,h) somatotrop hücreler (açık mavi), e15.5'ten hemen önce ön lob parankiminin ortasında görünmeye başlar (b) ve ardından e18.5'te (e) ve yetişkinlikte (h) parankim boyunca somatotrop hücrelerinin dizilerini oluştururlar. (c,f) LH eksprese eden gonadotroplar (pembe) yaklaşık olarak e16.5 civarında ilk kez görünmeye başlar ve e18.5'te bu hücreler ön lobun medial ventral yüzeyinde gözlenir (f). (i,j) Yetişkin gonadotropları birbirine bağlı hücre dizileri oluşturur ve kortikotrop ağı ile yakın ilişkilidir. Son olarak, yetişkin bez, ara lob ve ön lob arasındaki yarığı çevreleyen Sox2-pozitif progenitörleri (turuncu) içerir. (Mollard, P., et al., A tridimensional view of pituitary development and function. Trends Endocrinol Metab, 2012. 23(6): p. 261-9.'dan uyarlanmıştır)

### 2.1.7. Hipofizer hücre siklus kontrolü

Fetal hipofiz organogenezi hücre çoğalması ile başlar. Organogenezin başlangıcında, terminal farklılaşma içermeyen **SOX2**-pozitif progenitör hücreler ve marker negatif prekürsör hücreler bulunur. Bu hücrelerin çoğalabilmesi için **siklin A**, **D1**, **D2** ve **D3** gibi faktörlerin eksprese olması gerekirken, hücre çoğalmasının inhibitörleri olan **P21<sup>Cip1</sup>**, **P27<sup>Kip1</sup>** ve **P57<sup>Kip2</sup>** ve **INK4** gibi faktörlerin eksprese olmaması gereklidir (Şekil 6). Bu hücreler, hücre döngüsü inhibitörü **P57<sup>Kip2</sup>**'nin ekspresyonu ile hücre döngüsünden çıkar. Aynı hücreler, eş zamanlı olarak **siklin E** ekspresyonu gösterirler [27]. Bu aşamada, hücreler hormon üretmezler. Hipofiz hücre döngüsü sırasında hücreler belirli konumlarda dizilirler. Periluminal bölgede progenitör ve prekürsör hücreler, daha ventral ve orta hatta **P57<sup>Kip2</sup>** ve **siklin E** çift pozitif, döngüden çıkmış progenitörler ve daha ventralde farklılaşmış hücreler bulunur [12] (Şekil 2, e13.5).

İlk farklılaşmış hücreler **TPIT** ve POMC eksprese ederken, bunları glikoprotein-alfa alt unitesi eksprese eden hücreler izlemektedir. Bu farklılaşmış hücreler, **P57<sup>Kip2</sup>** ekspresyonunu durdurur ve yerine **P27<sup>Kip1</sup>** ekspresyonunu başlatır. **P27<sup>Kip1</sup>** ekspresyonu, normal farklılaşmış hipofiz hücrelerinde devamlı bulunur ve hücrelerin kontrollü bölünmesinden sorumludur [27]. **P27<sup>Kip1</sup>** farklılaşmış hücrelerde, hücrelerin hücre döngüsünü sınırlamak için gereklidir. **P27<sup>Kip1</sup>** -/- mutasyonu olan hipofizlerde, döngü kontrolü kaybolur ve tümör oluşumu kolaylaşır. Hipofiz hücre gelişiminde, önce hücre siklus çıkışı sonra da farklılaşma dönemi gerçekleşir. Bu iki mekanizma birbirinden bağımsızdır. Hücre siklus çıkışından **P27<sup>Kip1</sup>** ve **P57<sup>Kip2</sup>** sorumludur. Terminal farklılaşma, hücre serilerine özel genler tarafından başlatır. **P27<sup>Kip1</sup>**, pluripotansiyalite durumunu **SOX2** genini suprese ederek kontrol etmektedir. Üçüncü bir Cip/Kip ailesi üyesi olan **P21<sup>Cip1</sup>** ise hipofizde aslında düşük düzeyde bulunmaktadır. Ancak çok önemli bir görevi vardır. **P21<sup>Cip1</sup>** hipofiz tümör oluşumu sırasında aktive olan onkogenleri baskılayarak, adenom oluşumunu sınırlar [12, 27, 28].



**Şekil 6.** Hipofiz progenitör hücrelerin hücre siklusundan çıkışı.

Hipofiz hücrelerinin farklı aşamalarını temsil eden bir diyagramın altında, Cip/Kip ailesinin çeşitli siklinleri ve hücre döngüsü inhibitörleri gösterilmektedir. Tpit bağımlı POMC hücre serilerinin diferansiyasyonunu gösterse de diğer hipofiz hücre serilerinin farklılaşması da benzer şekilde ilerler. (Drouin, J. and J. Brière, *Chapter 1 - Pituitary Development*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 3-26.'den uyarlanmıştır.).

### **2.1.8. Hipofizer hücre serilerinin gelişimi**

#### **2.1.8.1. Kök hücreler**

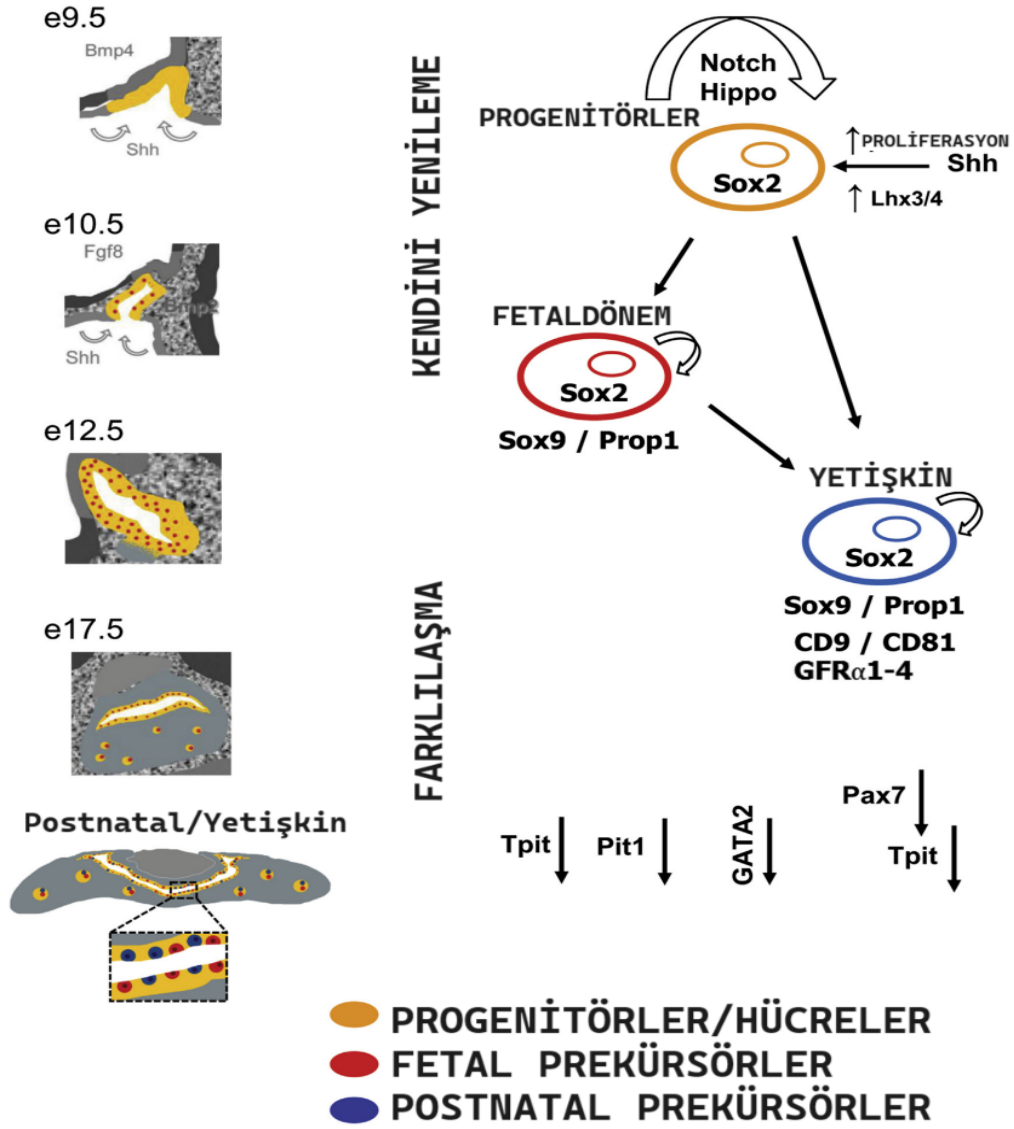
Ön hipofizde erken dönemde çoğalan hücrelere progenitor hücreler denir. Bu hücreler, hormon ya da hücre spesifik terminal farklılaşma markerı içermezler. Bu hücreler, aynı zamanda kök hücre olarak da bilinmekte olup **SOX2** ekspresyonu ile tanınır. Kök hücreler, hipofiz bezinde kleft etrafında bulunur (Şekil 7). Başlangıçtaki proliferasyon fazından sonra **SOX2** pozitif olan hücrelerin bir kısmı **SOX9** eksprese etmeye başlar. Bu çift pozitif hücreler erişkin dönemin kök hücrelerini oluşturur [29]. **SOX2** veya **SOX9** ekspresyonunun birini veya ikisini gösteren progenitorler kendilerini yenileyebilir veya herhangi bir hücre serisine farklılaşabilir. Bu hücrelerin bir kısmında da **PROP1** ekspresyonu görülür. Postnatal dönemde erişkin kök hücreler; **GFRa1-4** reseptörleri, **CD9** ve **CD81** yüzey markerları eksprese ederler. **SOX2**, progenitor hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması için gereklidir. Proliferatif etki, **SIX6** ekspresyonu kontrolü üzerinden gerçekleşir. **SIX6** ve **SOX2** birlikte hücre döngü inhibitörü olan **P27<sup>Kip1</sup>** ekspresyonunu baskılayarak, farklılaşmanın başlamasını kontrol altında tutarlar. Bu mekanizma, hipofizer tümörlerin gelişmesinde de rol oynar. **SOX2**, aynı zamanda melanotrop hücrelerin öncü geni olan **PAX7** ekspresyonu için gerekli olup ara lob hücrelerinin özelleşmesinde de rol oynamaktadır. **SOX2** ekspresyonu eksikliğinde, bu hücrelerin farklılaşması kortikotrop seri yönünde olmaktadır [12].

**Hippo** yolu da (**LATS/YAP/TAZ** kaskadı) progenitor hücre havuzunun büyüklüğünde ve bu hücrelerle ilişkili tümör gelişiminde kritik rol oynar. **YAP** ekspresyonunun süpresyonu, havuz büyüklüğünde artışa yol açarken postnatal dönemde **LATS** delesyonu, agresif non-fonksiyone tümör oluşumu ile ilişkilidir [30].

Rathke kesesi ve erken hipofizin farklılaşmamış hücreleri, **Notch** yolağı genlerinin bir kısmını eksprese ederler. Bu ekspresyon, farklılaşma sırasında kaybolur [31]. **Notch** sinyalizasyonu, progenitor durumun sürdürülmesi ve gelişim sırasında farklı hücre serilerin ortaya çıkması için gereklidir. **Notch** sinyalinin kaybı sonucunda, organogenezde daha erken meydana gelen kortikotrop farklılaşması hızlanırken daha



sonra gerekleŖen **PIT1**'e bağımlı kkenlerin farklılaŖması bozulur. Erken farklılaŖma, progenitör proliferasyonunun azalması ve progenitör hücre döngü ıkıŖının artmasında görevli hücre döngü inhibitörü olan **Cip/Kip** ailesinin artmıŖ ekspresyonu sonucu meydana gelir. YetiŖkin hipofiz bezinde kök hücrelerin bulunması, yetiŖkinde de hücre yenilenmesinin gerekleŖtiėini dŖndrmektedir. Çok yavaŖ bölünme süreci geçiren bu hücreler proliferasyon marker pozitifliği gösterirken hormon üreten serilerin markerlarını eksprese etmezler. Adrenal ve gonadal bez harabiyeti ile yapılan alıŖmalarda, hipofizer hücre çoğalması tetiklenmesi, hormon pozitif hücrelerden önce hormon negatif hücrelerde baŖlamaktadır. Bu iki durumda, çoğalan ortak bir farklılaŖmamıŖ **SOX2** pozitif hücre topluluğu saptanmıŖ olup bu hücre topluluğunun, kortikotrop ve gonadotrop ortak prekürsörleri olduğu dŖnlmŖtir. Daha sonraki alıŖmalarda, farklılaŖmıŖ hücrelerin de çoğaldığı grlmŖ olup esas olarak sistemin devamlılığı bu Ŗekilde sağlanmaktadır [12].



**Şekil 7.** Hipofiz progenitörlerinin yaşam döngüsü.

Hipofiz progenitörleri, Sox2 ekspresyonu gösterir. Sox2-pozitif hücre havuzu gelişimde ve yetişkinlikte korunur. Yetişkinlerde, bu hücreler kelfti çevreler ve parankimde kümelenir. Progenitörlerin devamı, Hippo ve Notch sinyal yollarıyla olur. Bu hücrelerin çoğalmaları aynı zamanda Lhx3 ve Lhx4 aracılığıyla proliferasyonu uyaran Shh yolağı tarafından kontrol edilir. Rathke kesesinin erken dönemlerinde ve gelişme boyunca Sox2-pozitif hücrelerin bir alt grubu farklılaşırken Sox9 ve PROP-1 eksprese eder. Postnatal dönemde bu hücreler, GRFa1-4 reseptörlerini ve CD9 ve CD81'i de ifade ederler. (Drouin, J. and J. Brière, *Chapter 1 - Pituitary Development*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 3-26.'den uyarlanmıştır.).

#### 2.1.8.2. Kortikotroplar

Kortikotroplar, hipofizde ilk farklılaşan hücre serisidir. Kortikotrop serinin farklılaşması *PITX1/2* ve *LHX3/4* genlerinden bağımsızdır. Bu serinin gelişiminde en önemli gen *TPIT* genidir. *TPIT* geni; POMC ekspresyonunda, kortikotrop hücre serilerinin çoğalmasında ve devamlılığında rol almaktadır. *TPIT* gen mutasyonunda ise kortikotrop hücreler progenitör hücreden farklılaşır ancak terminal farklılaşma gerçekleşmez (Şekil 3). *TPIT* geni, gonadotrop seriye özgün olan *SF1* geni ile antagonizasyon gösterir. *TPIT* mutasyonunda gonadotrop hücrelerde artış görülür. *TPIT* gen mutasyonu, izole ACTH eksikliğine yol açar ve yenidoğanlarda ölümcül olabilen ciddi hipoglisemiler ile seyreden sekonder adrenal yetmezliğe neden olur. Kortikotrop hücrelerin fonksiyonu, hipotalamustan gelen uyarılara ve glukokortikoid feedback mekanizmasına bağlıdır. Hipotalamik CRH, kortikotrop hücrelerde reseptörü CRHR1 üzerinden etki eder. CRHR1, kortikotrop hücrelerde terminal farklılaşma döneminde görülmeye başlanıp, portal dolaşım sistemi fonksiyonel hale geldiğinde işlev gösterir. CRH, POMC ekspresyonunu artırırken, glukokortikoidler ise reseptörü GR üzerinden negatif feedback etki göstererek POMC ekspresyonunu azaltırlar. Bu feedback mekanizmasının bozulması kortikotrop adenom ve cushing hastalığı patogenezinde rol oynar [12].

#### 2.1.8.3. Melanotroplar

Ara lobda bulunan hücreler, POMC ekspresyonu göstermekte olup kortikotrop hücrelerde olduğu gibi *TPIT* ekspresyonu gösterirler. Ancak bu hücreler, *PAX7* ekspresyonu ile kortikotrop seriden ayrılırlar. *PAX7*; *PCSK2* aktivasyonuna neden olarak ACTH'dan  $\alpha$ -MSH elde edilmesini sağlamaktadır [12].

#### 2.1.8.4. Gonadotroplar

Gonadotrop hücreler, hipofizde en son farklılaşan hücre serisidir. *SF1* gen ekspresyonu, bu hücrelerin gelişiminde belirleyicidir. Bu gen aynı zamanda steroid

sentezleyen adrenal bezde de görülmektedir. **SF1** geni; Rathke kesesinde **ISL1** ekspresyonuna bağımlı olup bu genin mutasyonunda, özellikle gonadotrop ve tirotrop hücre farklılaşması bozulur. **ISL1** geni, özellikle gonadotrop seride **FSH $\beta$**  ekspresyonu için kritik olan **FOXL2** gen aktivasyonunu sağlamaktadır. **PITX**, **OTX1/2** ve **GATA-2** genleri gonadotrop serinin farklılaşmasında rol alan diğer genlerdir. Özellikle **OTX2** mutasyonunda pubertede hipogonadizm, cücelik ve kombine hipofizer hormon eksikliği görülmektedir [12, 32].

#### 2.1.8.5. Somatotroplar

Somatotrop hücrelerin farklılaşması için **PIT1** gen ekspresyonu gerekli olup bu genin mutasyonunda kombine hormon eksikliği meydana gelmektedir. **PIT1** ekspresyonu, **PROP1** ekspresyonu gerektirir. **PROP1** mutasyonu da aynı şekilde kombine hormon eksikliği kliniği ile sonuçlanır. **NeuroD4** faktörü ise sadece somatotroplar üzerinde etkili olup GH ekspresyonunun devamında rol oynamaktadır [12].

#### 2.1.8.6. Laktotroplar

Laktotrop serinin gelişiminde en önemli faktör **PIT1** genidir. Laktotrop serinin idamesinde görevli **ZBTB20** geni, tüm hipofiz hücrelerinde ve vücudun genelinde yaygın olarak ifade edilmekte olup bu genin mutasyonunda makrosefali, alışılmadık yüz özellikleri, bilişsel eksiklikler ve ektopik kalsifikasyon ile karakterize olan Primrose sendromu ortaya çıkmaktadır. Estrojen, reseptörü ER üzerinden PRL gen ekspresyonuna sinerjistik etki göstermekte olup, hipotalamustan sentezlenen dopamin ise reseptörü DR2 üzerinden negatif etki gösterir. Bu iki etkinin hücre çoğalması üzerine dengeleyici etkisi mevcuttur. Bu dengenin bozulduğu durumlarda, örneğin DR2 reseptör mutasyonlarında; hiperplazi ve adenomlar görülebilir [12, 33].

#### 2.1.8.7. Tirotroplar

Tirotrop hücreler, **PIT1** ile somatotrop ve laktotrop seriler ile bağlantılıyken **GATA-2** gen ekspresyonu göstermeleriyle gonadotrop seriyle ilişkilidir (şekil 3). Tirotrop hücrelerinde mevcut **TSH $\beta$**  geninin fonksiyon göstermesi için **GATA-2** ve **LHX3** genleri eksprese edilmelidir. Tirotrop hücreler ve **TSH $\beta$**  ekspresyonu hipotalamustan TRH sentezi ve tiroid hormonlarının negatif feedback inhibisyonu ile kontrol altındadır [12].

### 2.2. Hipotalamo-Hipofizer Ünitenin Anatomisi ve Histolojisi

#### 2.2.1. Hipotalamus

Hipotalamus beynin %1'lik kısmını oluşturup ağırlığı yaklaşık 5 gramdır. Anteriorda; optik kiazma, anterior komissür ve lamina terminalis ile sınırlıdır. Üst sınırı ise interventriküler foramen ile serebral akuaduktus arasında uzanmakta olup, üstünde talamus yer almaktadır [34]. Posterior sınırı, tegmentum ve mamiller cisimler oluşturur. Lateral sınırlar ise subtalamik nükleus, serebral pedikül ve innominat madde ile belirlenmiştir. Hipotalamus, boyutları küçük olmasına rağmen farklı fonksiyonlara sahip, yapısal olarak farklı nükleus gruplarından oluşur. Nükleuslar beynin farklı bölgelerine ve beyin sapına bağlıdır [35].

Hipotalamusun endokrin ve endokrin dışı olmak üzere farklı fonksiyonları bulunur. Hipotalamus, ana endokrin fonksiyonunu hipofiz sapı aracılığıyla hipofiz bezi üzerinden gerçekleştirir. Hipotalamus, metabolik homeostazdan sorumlu olup; sıvı ve elektrolit dengesi, vücut ağırlığı, besin alımı, enerji tüketimi ve depolanması gibi işlevleri kontrol eder. Vücut sıcaklığını düzenleme, uyku uyanıklık döngüsünü koruma ve sirkadiyen ritmi düzenlemenin yanında; davranışsal ve bilişsel olarak duygu durum ifadesi ile hafızanın kontrolü diğer görevleri arasındadır. İşlevlerini gerçekleştirmek için hipotalamus; yağ doku, gastrointestinal sistem, karaciğer ve pankreas beta hücrelerinden sinyal alıp değerlendirme yapar. Aynı organlara, sempatik sistem ve parasempatik sistem ile sinyaller gönderir. Hipotalamik nöron gövdeleri,

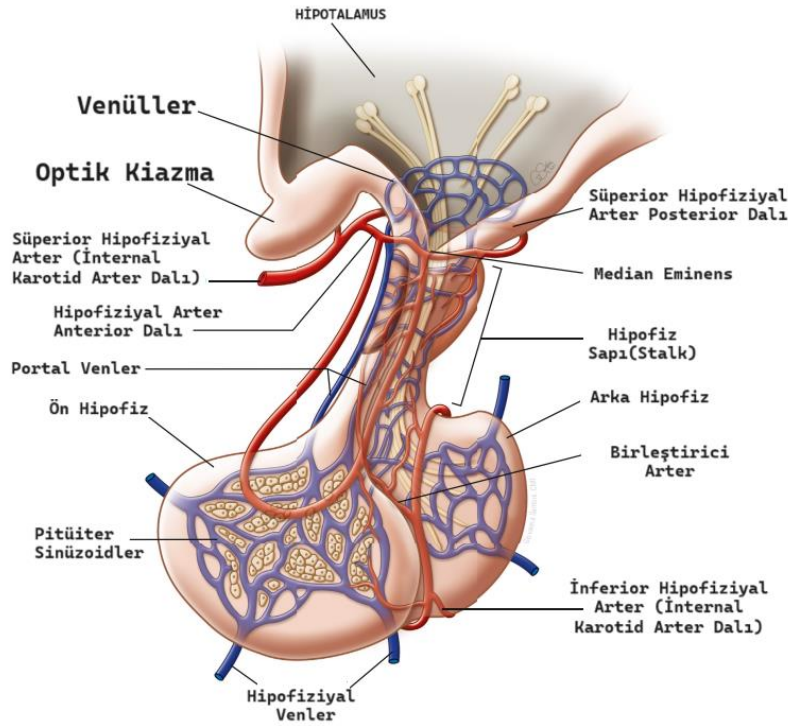
hipofizi kontrol eden çeşitli faktörler sentezlemekte olup belirli hücre kümeleri halinde nükleuslarda yer almaktadır. Hipotalamus, hipofizer tropik ve inhibitör hormonları sentezleyerek hipofizi kontrol eder. Hormon sentezinde görev alan nükleuslar, genellikle hipotalamusun medial kısmında yer alır. Median eminens, hipotalamus ile hipofiz arasındaki majör fonksiyonel bağlantıdır. Bu bölgede kan beyin bariyeri porlu yapıdadır [36]. Bu bölgenin dolaşımı hipofiz ile ortaktır. Median eminens, üç tabakadan meydana gelir. En iç tabaka üçüncü ventrikülün tabanında yer alır. Bu tabakada özelleşmiş tanisitler vardır. Tanisitlerde özelleşmiş fenestralı yapı bulunur. Tanisitlerde bulunan fenestralar aracılığıyla hipotalamus ve portal sistem arasında transfer sağlanır. Tanisitlerden 40 kilodalton ve daha küçük moleküller hızlıca damar dışına geçerek hücreler arası boşluğa ve BOS sıvısına yayılmakta, bu şekilde hormonal uyarı oluşturmaktadır. Hipotalamik faktörler, nöron gövdelerinden sentezlendikten sonra aksonlar aracılığı ile median eminensde toplanarak hipofizer portal vasküler sisteme ulaşır. Supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan arka hipofize ulaşan nöron aksonları median eminensin iç kısmında yer alır. Median eminensin dış kısmında ise periventriküler hipofizotropik nöron aksonları mevcuttur [36].

TRH, GnRH, CRH, GHRH ve somatostatin peptid yapısında hormonlar olup; monoamin nöronal aksonlar dopamin ve serotonin salgılar. GnRH nöronları, medial bazal hipotalamus ve preoptik alanlarda yer almaktadır. TRH salgılayan nöronlar; suprakiazmatik, preoptik medial ve paraventriküler nükleuslarda bulunurken, CRH salgılayan nöronlar paraventriküler nükleusta yer almaktadır. GHRH ve somatostatin salgılayan nöronlar ise arkuat nükleusta yer alır. Prolaktin salınımını inhibe eden dopaminerjik nöronlar ise çoğunlukla arkuat nükleusta yer almakta olup daha az oranlarda dorsomedial, ventromedial, periventriküler, paraventriküler nükleuslarda yerleşmiştir. Ventromedial, paraventriküler, arkuat nükleus ile lateral hipotalamik alanlar ise enerji homeostazında rol oynar. Arkuat nükleus iki grup nörondan oluşmakta olup; oreksijenik nöronlar AgRP ve NPY, salgılayarak anoreksijenik nöronlar POMC ve CART salgılar. Paraventriküler nükleus, CRH ve oksitosin gibi anoreksijenik nöropeptidler salgılamaktadır. AVP, supraoptik ve paraventriküler nükleuslardaki magnoselüler nöronlardan sentezlenmektedir. Bu nöronların aksonları hipofiz sapından geçerek, arka hipofizde sonlanır. Anterior hipotalamik medial

preoptik nükleusta hipotalamik osmoreseptörler yer almaktadır. Bu bölge AVP salınımında rol oynar [37, 38].

Hipofizer portal dolaşım, internal karotis arterin dalı olan süperior hipofiziyal arterden kaynaklanır. Bu arteriyal damar ağı, hipotalamik nöronların salgıladığı faktörleri portal sistem ve stalk boyunca taşıyarak tüm ön hipofizin kanlanmasını sağlar. Damar yapısı, arkuat nükleus, median eminens ve hipofizin proksimal sap kısmında aşırı fenestrasyon göstermektedir. Portal dolaşım, hipotalamustan hipofize doğru gerçekleşmekle beraber, hipofizer hormonal feedback de gerçekleşmektedir. Bu feedback, periferik hormon ve faktörlerin kan beyin bariyerinden geçişine izin veren kapiller ağ ile glial ve endotel hücrelerinde gerçekleşen transsitoz yoluyla gerçekleşir. Destek hücreleri de hormonal düzenlemede rol oynar. Pitüisit adı verilen destek hücreleri AVP salgılayan akson terminallerini kaplar. Hidrasyon yeterli olduğunda fazla salınımı inhibe ederken, dehidratasyon gibi durumlarda geri çekilerek salınımı arttıırırlar [38].

### 2.2.2. Hipofiz anatomisi



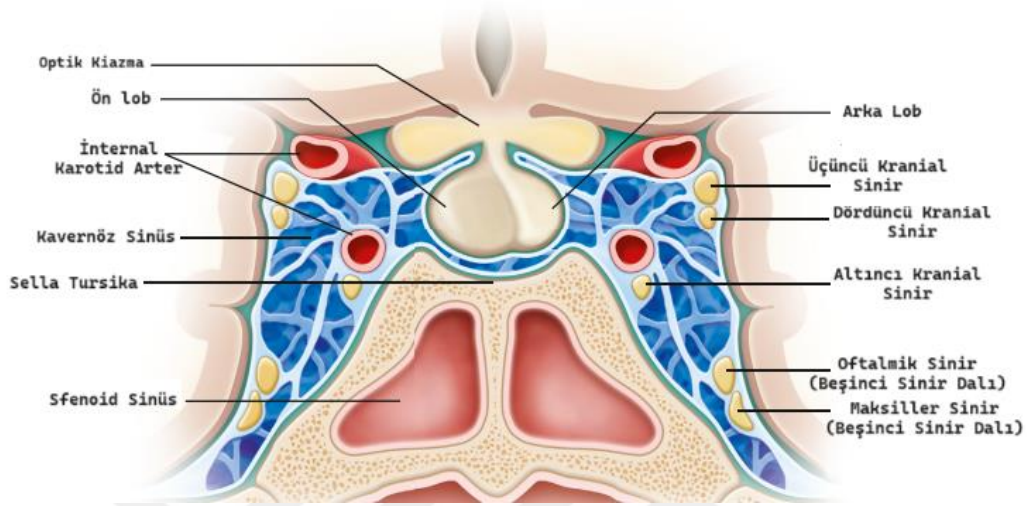
**Şekil 8.** Hipotalamo-hipofizer ünitenin anatomisi.

Hipotalamik nöronların aksonları median eminens uzanarak ön hipofizi penetre eden hipofizer portal dolaşım sistemine stimulan hormonları sekrete ederek ön hipofizin hormon salgılamasını sağlar. (Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, Chapter 2- Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function, in The Pituitary (Fifth Edition), S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 27-50 ‘den uyarlanmıştır.)

İnsan hipofiz bezi, ön ve arka lob olmak üzere iki lobdan meydana gelir (şekil 8). Ortalama ağırlığı 0.6 gram olup, boyutları transvers kesitte en uzun 13 milimetre, vertikal kesitte 6-9 milimetre, ön arka kesitte ise 9 milimetredir. Bez, duramater ile sınırlanmış olup sfenoid kemiğin üst yüzeyinde bulunan sella tursica isimli konveks fossada yer alır. Hipofiz bezi, ince bir kemik tabaka ile sfenoid sinüsten ayrılır. Hipofiz bezinin anteriorunda tuberkulum sella, orta ve anterolateralinde ise anterior klinoid çıkıntılar bulunmaktadır. Posteriorda iki yandan posterior klinoid çıkıntılar ve dorsum sella tarafından sınırlanmaktadır. Hipofizin hemen üstünde, hipofizi beyin omurilik sıvı basıncından koruyan, bir dura uzantısı olan sellar diyafram



yer alır ve bunun ortasında hipofiz sapının geçtiği bir açıklık bulunur. Optik kiazma, sapın hemen önünde yer alır. Laterallerde ise kavernöz sinüslere komşuluğu bulunmaktadır [38] (Şekil 9).



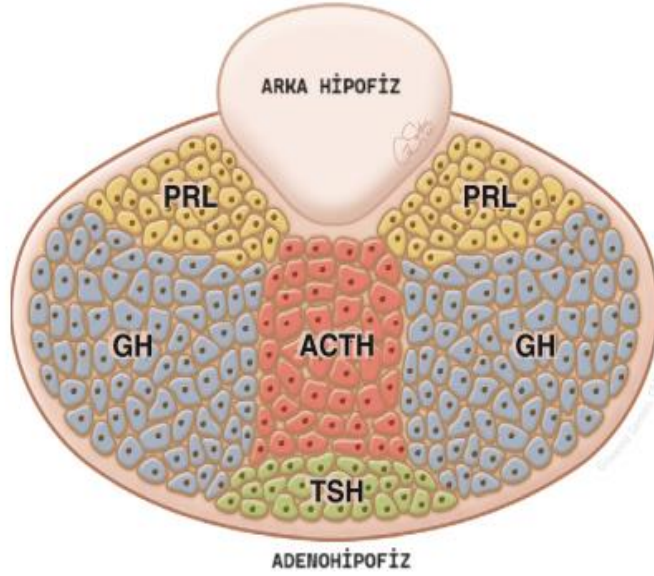
**Şekil 9.** Koronal kesitte hipofiz ve çevre yapıları.

Hipofiz bezinin optik kiazma ile komşuluğu ve kranial sinirlerin kavernöz sinüste yerleşimi görülmektedir. (Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, Chapter 2- Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function, in The Pituitary (Fifth Edition), S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 27-50.' Den uyarlanmıştır)

Kavernöz sinüs lateral duvarında yukarıdan aşağı doğru; üçüncü, dördüncü kranial sinir, beşinci kranial sinirin ilk ve ikinci dalı ve son olarak da altıncı kranial sinir yer almaktadır. Altıncı kranial sinir, diğer sinirlere göre daha medialde ve internal karotid arterin altında bulunur.

Ön lob, bezin yüzde seksenlik kısmını oluşturmakta olup ara lob insanda rudimenterdir. Arka lob, T1 ağırlıklı MR görüntülerinde parlak küçük bir alan olarak ön lobun arkasında seçilmektedir. Arka lob, hipotalamo-nörohipofiziyal yolun distal komponentidir. Bu yapı; hipofizer stalk, hipotalamik median eminens ve hipotalamasun tabanındaki tuber cinereumdan meydana gelir. Arka lob, supraoptik ve paraventriküler nükleuslardaki sekretuar nöronların aksonlarından meydana gelmektedir. Bu nöronlar, stalktan geçerek arka hipofize gelip sistemik dolaşıma AVP ve oksitosin salgılamaktadır [38].

### 2.2.3. Hipofiz hücre kompozisyonu



**Şekil 10.** Hipofiz bezi hücresel alt tiplerin dağılımı

GH: somatotroplar, ACTH: kortikotroplar, PRL: laktotroplar, TSH: tirotroplar  
Hücrelerin transvers kesitte ön hipofizde dağılımı gösterilmiştir. Gonadotroplar ön hipofizde dağılmıştır. (Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Chapter 2- Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 27-50.’den uyarlanmıştır.)

Ön hipofiz, oral ektodermden köken alır. Yapısında çeşitli hücre grupları, kordlar ve foliküller vardır. Hücrelerin yaklaşık yarısı somatotrop hücrelerden oluşur. Bu hücreler, ön lobun lateral kanatlarında ve bir miktar median bölgede yer alır (Şekil 10). Laktotrop hücreler, hipofiz hücrelerinin yaklaşık yüzde on beşini oluşturmaktadır. Laktotroplar, bez boyunca rastgele dağılmış olup daha çok posteromedial ve posterolateral kısımlarda yer alır. Kortikotrop hücreler, bezin medial bölgesinde kümelenmekte olup yaklaşık yüzde on beş ile yirmilik kısmını oluşturmaktadır. Gonadotroplar hücreler, bezin yüzde onluk kısmını oluşturup ön lob boyunca dağılmıştır. Tirotroplar, en az bulunan hücre grubudur. Tirotroplar, yaklaşık yüzde beşlik kısmı oluşturmakta ve anteromedial kısımda yer almaktadır. Follikülostellat hücreler ise farklılaşmamış, hormon sentezlemeyen destek hücreleri olup uzun sitoplazmik çıkıntılara sahiptir. Bu hücreler ön loba dağılmışlardır [38, 39].

### **2.3. Hipofiz Kontrolünde Rol Alan Hipotalamik Faktörler**

Beyin ile hormon sentezleyen periferik organların iletişimini sağlayan yapı, hipotalamo-hipofizer sistemdir. Bu sistem, pozitif ve negatif feedback ile kontrol edilir. Hipotalamustaki nöronlar; sirkadiyen, ultradiyen ve akut uyarılara yanıt olarak salgılatıcı ya da inhibitör faktörleri portal dolaşım sistemine aktarırlar. Bu şekilde, hipofizer tropik hormonların üretimi ve salınımı kontrol edilir. Hipofizden salgılanan tropik hormonlar, sistemik dolaşıma geçerek hedef endokrin beze etki eder ve hormon sentezini sağlarlar. Negatif feedback ise hedef organdan sentezlenen hormonun, hipofiz ve hipotalamusu baskılamasıdır. Hipotalamo-hipofizer sistem ayrıca sitokin, büyüme faktörleri, besin, nöropeptid ve nörotransmitterler gibi parakrin ve otokrin faktörler tarafından da kontrol edilmektedir [38].

#### **2.3.1. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)**

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), aynı zamanda tiroliberin olarak bilinmekte olup hipofiz-tiroid hormon aksının major endojen uyarıcısıdır. Bu hormon, peptid yapıda olup paraventriküler nükleustaki TRH nöron gövdesinde sentezlenir. Median eminense TRH pozitif akson terminalleri yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. TRH reseptörleri (TRHR), yedi transmembran bölümlü, G-protein bağlı reseptör ailesinin üyesi olup ön hipofizde, nöroendokrin beyin bölgelerinde, otonom sinir sisteminde ve beyin sapında eksprese edilmektedir. Hipofizdeki TRHR ekspresyonu, tiroid hormonları tarafından düzenlenir. TRH, ön hipofizden TSH sentezini ve salınımını uyarır. TRH, aynı zamanda prolaktin salınımını da uyarmakta olup hipotiroid hastaların bir kısmında prolaktin düzeyinde yükselmeye sebep olur. TRH, laktasyon sürecinde mutlak gerekli olmamakla birlikte laktotrop hücre fonksiyonunda kısmen rol oynar [38, 40]. TRH, akromegali, böbrek veya karaciğer yetmezliği, anoreksiya ve depresyon gibi durumlarda büyüme hormonu salınımını da uyarmabilir.

En potent negatif düzenleyici ise tiroid hormonudur. T<sub>4</sub>, lateral ventrikülden koroid sistem tarafından alındıktan sonra transtiretine bağlanır ve kan beyin bariyerini geçerek beyin omurilik sıvısına aktarılır. Paraventriküler nükleusa gelen tiroid

hormonu, tanisitler aracılığıyla T4'den T3'e dönüşür. Burada, tiroid hormon reseptörüne bağlanarak TRH sentez ve salınımını azaltır [41]. T4 hormonu, tek başına feedback mekanizmasını yapamaz. Bunu yapabilmesi için T3 hormonuna dönüşmesi gereklidir. Paraventriküler nükleusta etkili T3 hormonun çoğunluğu T4 hormonundan sentezlenirken sadece %20 kadarı periferden direkt kan beyin bariyerini geçer. İnflamasyon ve açlık gibi durumlarda tanisitlerin dönüşüm aktivitesi artar. Böylelikle T3'ün negatif feedback etkisi artarak TSH üretimini baskılar ve bu da eşlik eden TSH düşüşüne neden olur. Somatostatin, TRH uyarısı ile gerçekleşen TSH ve prolaktin salınımını inhibe eder. Ayrıca soğuk maruziyeti, adrenerjik uyarıyı arttırarak ve T3 baskılamasını inhibe ederek, TRH salınımını uyarır. TRH'nın TSH üzerindeki etkisi dışında, iştah üzerinde de düzenleyici etkisi vardır. Leptin direkt olarak TRH ekspresyonu arttırır. Ayrıca arkuat nükleustaki NPY ve AgRP nöronlarını inhibe ederek ve POMC nöronlarını uyararak iştahı kontrol etmektedir. TRH nöronları, glukokortikoid reseptörlerini de eksprese eder. TRH geni, glukokortikoid cevap elementleri içerir. Steroid enjeksiyonu yapılan farelerde akut olarak TRH stimülasyonu, kronik dönemde de TRH inhibisyonu görülmüştür [38].

### **2.3.2. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)**

CRH, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın dominant stimule edici faktörüdür. CRH geni, sekizinci kromozomun uzun kolunda yer alıp, 41 amino asitlik peptid yapısındadır. Preprohormon olarak AVP, nörotensin ve enkefalin ile birlikte paraventriküler nükleustaki parvoselüler nöronlardan sentezlenir. CRH reseptörü, iki tip olmakla beraber CRH1 alt tipi en çok hipofizer kortikotrop hücrelerde, adrenal bez medullasında ve daha az oranda ise zona fasikülata ve zona retikularis hücrelerinde bulunur. Diğer reseptör alt tipi olan CRH2'nin ise iki varyantı vardır. CRH2a, hipotalamus, hipokampus ve adrenal bezde bulunurken CRH2b ise beyin sapı, damar yapıları, kalp, akciğer, iskelet kası, adrenal bez ve gastrointestinal sistemde bulunmaktadır. İki reseptör alt tipi de G-protein bağlı reseptör ailesindedir [38].

CRH'nın etkisi, hipofizde CRH bağlayıcı protein (CRH-BP) tarafından düzenlenir. Bu protein, hipotalamus ve hipofizde bol miktarda eksprese edilirken CRH

nöronlarının yer aldığı paraventriküler nükleus ve median eminense minimal düzeyde eksprese edilir. CRH reseptörüne sahip hücrelerin sitoplazmasında bulunan CRH-BP, yüksek afinite ile CRH'ya bağlanarak etkisini inhibe eder. CRH, sirkadiyen ritim ile ACTH ve kortizol sekresyonu düzenler. ACTH ve kortizol, gece saat 1 ile 4 arasında yükselmeye başlar ve sabahın erken saatlerinde pik yapar. Öğlen vakti, daha küçük bir pik yaptıktan sonra azalarak gece yarısı civarında en düşük düzeyine ulaşır [38, 42].

CRH nöronları, periferden gelen uyarıların yanında hipotalamus, limbik sistem, ön beyin ve beyin sapındaki afferent nöronlardan oluşan kapsamlı nöronal ağların kontrolü altındadır. Sitokin, tuz yüklemesi, kanama, adrenalectomi, hipoglisemi ve açlık gibi sistemik ve fizyolojik streslerin yanında nörojenik, emosyonel veya psikolojik stres kaynakları da CRH salınımını aktive eder. Glukokortikoidler, kan beyin bariyerini geçerek paraventriküler nükleustaki CRH nöronlarının çekirdeğinde bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanır ve CRH ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe eder. CRH, aynı zamanda somatostatin etkisi altındadır. CRH nöronlarının yakınında paraventriküler somatostatin nöron nükleusları vardır. Bu nükleuslardan salınan somatostatin, CRH salınımını inhibe ederken CRH1 reseptör aktivite ve sayısını da azaltır. Opioidlerin hipotalamo-hipofizer aksı inhibe ettiği bilinmekte olup CRH ekspresyonu üzerine de inhibitör etkilidir. CRH, birçok nörotransmitter tarafından da kontrol edilmektedir. GABA, CRH salınımı üzerinde inhibitör etki gösterirken glutamat ise stimulator etki gösterir. Katekolaminler, direkt alfa-1 reseptörleriyle ve indirekt olarak glutamin transmisyonu yoluyla CRH ekspresyonunu artırır. Beta reseptörleri üzerinden direkt veya alfa-2 reseptörleri üzerinden indirekt yolla ise CRH ekspresyonunu azaltırlar. Dopamin, reseptörü D4R üzerinden glutaminerjik nöronları inhibe ederek CRH nöronları üzerine inhibitör etki gösterir [38].

Asetilkolin, CRH nöronlarını indirekt olarak glutamat üzerinden stimule eder. Serotonin hem direkt kendi reseptörünü uyararak hem de GABA nöronlarını inhibe ederek indirekt yoldan CRH uyarısını artırır. İnflamasyon sırasında interlekin-1, TNF- $\alpha$  ve interlekin-6 gibi sitokinler CRH salınımını artırarak santral sinir sisteminin yanıtında rol oynamakta; ACTH salınımı ve adrenal sekresyonun uyarısını sağlamaktadır. Bunun sonucunda artan glukokortikoidler; lenfosit proliferasyonunu,

immunglobulin ve sitokin salınımını azaltarak inflamasyonu baskılar. Leptin, reseptörleri daha çok arkuat nükleusta yoğunlaşmakla beraber indirekt olarak CRH nöronlarında salınımı artırır. Buna ek olarak ghrelin de CRH salınımını direkt uyurabileceği gibi çoğunlukla GABA salgılayan NPY ve AgRP nöronları üzerinden indirekt olarak etki etmektedir [38].

### **2.3.3. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH)**

İnsan GHRH geni, 5 exon içermekte olup 20. kromozom üzerinde yer alır. GHRH preprotein yapısı, 108 aminoasit içermekte olup sentezlendikten sonra işlenerek glukagon protein ailesi üyesi olan 44 aminoasit içeren olgun GHRH haline dönüştürülür. GHRH nöronları, arkuat nükleusta ve ventromedial nükleus etrafında yerleşmekte olup hipofizer portal kapiller sistemde sonlanarak GHRH salgılar. GHRH, hipotalamusta gestasyonel 18 ila 29 haftalar arasında saptanmakta olup fetal hipofizer somatotrop hücrelerin ortaya çıkması ile aynı döneme denk gelir. Somatotrop hücreler, GHRH ve somatostatine yanıt verir. Pubertede GHRH düzeyleri, özellikle kadınlarda artmaktadır. İlerleyen yaş ile GHRH düzeyi azalır. Seks steroidleri, GHRH nöronlarını aktive ederken somatostatin nöronlarını inhibe eder. Bu durum ise büyüme hormonunun seksüel dimorfik yanıt paterninde rol alır. Erkeklerde daha fazla GHRH nöronu ve ekspresyonu görülmekte olup bu durum büyüme hormonu sekresyonunda daha yüksek pik değerlerin oluşmasına sebep olur. Kadınlarda ise daha fazla sinaps bulunur ve sinapsların sayısı menstural siklus süresince değişim gösterir [38, 43].

GHRH reseptörü (GHRHR), G-protein bağlı reseptör ailesinden olup hipofizer somatotrop hücrelerde eksprese edilmektedir. Dominant büyüme hormonu inhibitörü olan somatostatin ile birlikte GHRH, büyüme hormonunun ultradiyen ritminde rol almaktadır. GHRH, somatotrop hücrelerin uyarılması, çoğalması ve neoplastik dönüşüm süreçlerinde rol almaktadır. GHRH, somatotrop hücrelerde çoğalmayı tetiklerken DNA hasarı ve kromozomal instabilite riskini de beraberinde getirir. Böylelikle hücre ölümü, yaşlanma ve transformasyona sebep olur. Bu durum, yaşlanmaya bağlı büyümenin durması ve büyüme hormonu sentezleyen tümörlerde birden fazla genetik değişim saptanmasına yol açar [44].

GHRH'nin negatif feedback kontrolü, büyüme hormonu tarafından indirekt olarak yapılır. Büyüme hormonu, somatostatin nöronlarını uyarak somatostatin sentezini artırır. Bu da hipofizer büyüme hormonu salınımını baskılar. Periventriküler nükleus ve paraventriküler nükleustaki somatostatin nöronları ile arkuat nükleusta yer alan GHRH nöronları arasında nöroanatomik ve nörofonksiyonel çift yönlü etkileşim mevcuttur. GHRH nöronlarında, somatostatin reseptörleri mevcutken büyüme hormonu reseptörü yoktur. Bu durumun sonucu olarak büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), indirekt olarak GHRH salınımını hipotalamik somatostatin salınımını artırarak inhibe eder [38]. Somatostatin, direkt olarak somatotrop hücrelerden büyüme hormonu salınımını inhibe eder. Hem GHRH nöronları hem de somatostatin nöronları, çeşitli nöropeptid ve nörotransmitter reseptörleri içermekte olup beyinde birçok bölgeden sinyal alırlar. Katekolaminerjik nöronlar, median eminesteki GHRH ve dopaminerjik nöronlar ile yakın ilişki halindedir. Katekolaminlerin, GHRH üretimi ve sekresyonu üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. Adrenerjik  $\beta 2$  reseptörleri, somatostatin nöronlarını uyarak büyüme hormonu salınımını baskılar. Adrenerjik  $\alpha 2$  reseptörleri ise GHRH salınımını arttırmakta ve somatostatini inhibe etmektedir [45].

Asetilkolin hem GHRH nöronlarını aktive etmekte hem de somatostatin nöronlarını inhibe etmekte ve sonuç olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. Galanin, ghrelin ve melatonin; büyüme hormonu sekresyonunu stimüle ederken kalsitonin, nöropeptid y ve CRH ise büyüme hormonu salgılanmasını inhibe etmektedir. Ghrelin, 28 amino asitlik bir peptid olup hipofiz, arkuat ve ventromedial nükleuslarda bulunan reseptörleri üzerinden büyüme hormonu salınımını artırır [38].

Nöropeptid y ise 36 amino asit içeren arkuat, periventriküler ve paraventriküler nükleuslarda genişçe dağılmış olarak bulunan bir peptid olup, somatostatin aktivasyonu ile indirekt olarak büyüme hormonunu inhibe etmektedir. Sonuç olarak GHRH nöronlarının aktivitesi büyük oranda somatostatin sekresyonu ile düzenlenmektedir [46].

#### **2.3.4. Somatotropin salınımını inhibe edici hormon (Somatostatin)**

Somatotropin salınımını inhibe eden hormon, diğer adıyla somatostatin geni, 3. kromozomun uzun kolunda yer almakta olup 14 amino asit ve 28 amino asitten oluşan iki peptid çeşidi bulunur. Preprohormon şeklinde sentezlenip posttraslasyonel bölünme ile oluşur. On dört amino asitten oluşan çeşidi, daha çok beyin ve hipotalamusta görev alırken 28 amino asitten oluşan çeşidi, gastrointestinal sistemde yoğun olarak bulunur. Hipotalamusta sentezlenen somatostatin, büyük oranda paraventriküler nükleustan kaynaklanmakta olup periventriküler, ventromedial ve arkuat nükleusta da sentezlenir. Somatostatin nöronları, median eminense projekte olup lifleri hipofizer portal sistemde sonlanmaktadır. Böylelikle ön hipofiz hücrelerine somatostatin salgılamaktadırlar [47]. Bir kısım nöronların aksonları ise hipofiz sapını geçerek arka hipofizde direkt sonlanım göstermektedir. Somatostatin, ön hipofizde endokrin bir hormon olarak etki göstermektedir. Primer fonksiyonu hipofizer hormon salınımını inhibe etmektedir. Hipotalamusta CRH, TRH, dopamin, norepinefrin ve GHRH salınımını inhibe ederek hipofizdeki peptid hormonların salgılanmasını ve aynı zamanda periventriküler nükleusta da kendi salınımını inhibe etmektedir [47, 48].

Somatostatin, hipofizde büyüme hormonu, TSH, düşük kortizol düzeyi varlığında ACTH salınımını, östrojenle uyarılan prolaktin salınımını ve periferik hormonları baskılar. Somatostatin, beş farklı reseptör üzerinden çeşitli dokularda etkisini göstermekte olup G-protein bağlı reseptör ailesinin üyesidir. Hipofizde somatostatin reseptör tip 2 (SST2) alt tipi eksprese edilir. GHRH, CRH, büyüme hormonu, IGF-1, östrojen, testosteron, tiroid hormonu, insülin, glukagon ve çeşitli sitokinler hipotalamik somatostatin salınımını uyarır. GABA, leptin, glukoz, opioid türevleri ise somatostatin salınımını inhibe eder. Glukokortikoidler, çifte etki göstermekte olup düşük dozlarda somatostatin salınımı uyarırken yüksek dozlarda somatostatin ekspresyonunu inhibe eder. Hipofizer SST2 ekspresyonu, uzun süreli somatostatin, GHRH ve testosteron maruziyetiyle ve kısa süreli glukokortikoid maruziyetiyle artmakta olup, ghrelin ve kronik uzun süreli glukokortikoid maruziyetinde ise azalmaktadır [49].



### **2.3.5. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)**

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotalamustan salınarak hipofizde gonadotrop hücrelerden FSH ve LH salınımını düzenler. GnRH, iki gen üzerinden eksprese edilmekte olup GnRH-1 geni 8. kromozom üzerinde bulunmaktadır. GnRH prekürsörü, 92 amino asitten meydana gelmekte olup 10 amino asitten oluşan biyoaktif hormon haline dönüştürülür. GnRH nöronları, spesifik bir nükleusta yer almayıp mediobazal hipotalamus, infundibulum ve periventriküler alanlarda dağılmış olarak bulunur. GnRH nöronları, median eminens ve hipofiz sapına doğru yönelim gösterip hipofizer portal dolaşımda ve arka hipofizde sonlanmaktadır. Diğer hipotalamik ve hipofizer nöronlardan farklı olarak GnRH nöronları, santral sinir sisteminin dışındaki olfaktör duyu nöronlarının geliştiği nazal plaktan köken almaktadır. Embriyonik gelişim sırasında GnRH nöronları, kemotaktik ve adezyon molekülleri ile nöronal ve glial hücrelerin oluşturduğu iskeleti kullanarak hipotalamusa göç eder. GnRH eksikliği olan hastalarda koku duyusu kaybının eşlik ettiği Kallmann sendromu bu nedenle ortaya çıkar [38].

GnRH reseptörü (GnRHR), G-protein reseptör ailesi üyesi olup gonadotropin salınımını uyarır. GnRHR; FSH, LH, TSH salgılayan hücrelerde ve somatotropin salgılayan hücrelerde eksprese olmaktadır. Gebelik, emzirme ve malnutrisyon gibi GnRH seviyelerinin düşük seyrettiği durumlar, GnRHR ekspresyonunu önemli ölçüde azaltır. Uzun süreli GnRH eksikliği ise hipofizin de GnRH hassasiyetini değiştirir. Hipofizin böyle durumlardan toparlanması için uzun süreli tekrarlayan ancak sürekli olmayan pulsasyonlar ile en uygun hassasiyete ulaşana kadar GnRH tarafından uyarılması gerekmektedir. Sürekli GnRH maruziyeti ise GnRHR ekspresyonunu azaltarak gonadotropinlerin GnRH hassasiyetini kaybetmesine sebep olur [38, 50].

GnRH nöronları, pulsatil patern ile koordineli ve tekrarlayan GnRH salınımı gerçekleştirir. Bu salınım intrinsek ve ekstrinsek düzenleyiciler tarafından kontrol edilir. Pulsasyonun frekansı, gonadotropilerden FSH/LH salınım frekansını, oranını, stabilitesini ve potansiyelini belirler. GnRH pulsasyonları ile LH dalgalanmaları eşleşmekte olup FSH salınımı, LH dalgalanması ile kısmi uyum gösterir. Yüksek frekanslı GnRH uyarısı, LH salınımını arttırırken FSH'yı azaltmakta ve böylece

LH/FSH oranını arttırmaktadır. Düşük frekanslı GnRH uyarısı ise LH/FSH oranında azalma ile sonuçlanmaktadır. FSH ve LH hormonlarının glikozilasyon işlemi bu hormonların fizyolojik etkisi açısından önemlidir. Glikozilasyon, bu hormonların karaciğerde yıkımdan korunmasında ve yarı ömrünün uzamasında rol oynar. Menstürel döngünün foliküler fazında GnRH salınımı düşük frekanslıdır. Bu durum FSH glikozilasyonunu arttırarak folikül gelişimini destekler. Ovülasyondan önce artan GnRH frekansı, yarı ömrü daha kısa fakat daha potent olan FSH oluşumunu sağlamaktadır. GnRH salınımı, doğum sonrası dönemde azalır ve geç çocukluk döneminde yeniden artmaya başlar. Pubertede olgun GnRH pulsatil paterni, LH ve FSH döngüsel salgılanmasını sağlayarak overlerin gelişimini ve fonksiyonunu desteklemede rol alır [51].

GnRH salınımı aynı zamanda farklı düzenleyici nöronların rol aldığı karmaşık mekanizmalarla da düzenlenmektedir. Bunlardan biri puberte ve üreme dönemlerinde devreye giren KISS1 geni tarafından kodlanan kisspeptin olup GnRH salınımının potent bir uyarıcısıdır. Kisspeptin nöronları, arkuat nükleusta yer almakta olup GnRH salınımını düzenlemektedir. GnRH nöronlarının çoğu, G-protein bağlı kisspeptin reseptörü (KISS1R) eksprese etmektedir. Kisspeptin, erkeklerde hızlı bir LH salınımına sebep olurken kadınlarda menstürel döngünün fazına göre yanıt değişmektedir. Kisspeptin nöronları, GnRH nöronlarını stimülatör glutamat ve inhibitör GABA ara nöronları üzerinden kontrol etmektedir. GnRH nöronları ise kisspeptin nöronlarını negatif feedback ile inhibe etmektedir [38]. Kisspeptin ve dolayısıyla GnRH yanıtları, seksüel dimorfizm göstermekte olup erkeklerde tonik pulsatil salınım gösterir. Kadınlarda ise pulsatil salınım overlerde foliküler gelişim ve ovulasyon pikinden sorumludur.

Kisspeptin nöronlarının kisspeptin/nörokinin B/dinorfin (KNDy) isimli bir alt grubu bulunur. Bu nöronlar, hipotalamik infundibular nükleusta yer alıp nörokinin B ve dinorfin eş zamanlı olarak eksprese eder. Bu nöron grubu, seks hormonlarının negatif feedback kontrolünde ve GnRH pulsatil salınımında rol almaktadır [38, 52]. GnRH nöronları, baskın olarak kisspeptin reseptörleri eksprese ederken KNDy nöronları ise kisspeptin, nörokinin B, kappa opioid peptid (dinorfin) reseptörleri ve ek olarak östrojen reseptörü içermektedir. Böylelikle direkt ve indirekt GnRH salınımının

kontrolüne olanak sağlamaktadır. Nörokinin B, KNDy nöronlarındaki reseptörleri üzerinden parakrin ve otokrin stimülatör etki gösterir. Dinorfin ise KNDy nöronları üzerindeki reseptöründen inhibitör etki göstererek indirekt GnRH inhibisyonunda rol alır. Estradiol, progesteron ve testosteron GnRH pulsasyon sıklığını azaltır. Estradiol inhibisyonu, baskın olarak hipofizer seviyede gonadotrop hücrelerde gerçekleşirken progesteron ve testosteron inhibisyonu ise hipotalamik seviyede KNDy nöronları ile gerçekleşir. Östrojen, geç foliküler fazda GnRH üzerine negatif feedback etkisi gösterir. Ancak sonraki dönemde kisspeptin salınımıyla birlikte GnRH üretimini ve gonadotroplarda GnRH ekspresyonunu artırarak GnRH hassasiyetini arttırmaktadır. Açlık ve obezite, GnRH sekresyonunu bozar. Pubertenin başlangıcı için uygun yağ doku dağılımı gerekir. NPY ve AgRP, iştahı uyaran peptidler olup arkuat nükleustaki NPY/AgRP nöronlarında birlikte eksprese edilirler. GnRH ve KNDy nöronlarında, NPY reseptörleri bulunur. Santral NPY uygulaması, farelerde LH salınımını inhibe ederken kisspeptin nöronlarının aktivasyonunu da baskılamaktadır. Leptin hormonu, puberte ve fertilité için gereklidir. GnRH nöronları, leptin reseptörü içermez. Ancak leptin, etkisini arkuat nükleusta leptin reseptörü içeren kisspeptin ve NPY/AgRP nöronları gibi ara nöronlar üzerinden gösterir [38].

Stress, hipotalamik GnRH sekresyonunda değişimden ve uzamış hipofizer adrenal aks aktivasyonundan sorumludur. Bu durum, cushing sendromunda görüldüğü gibi hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkilidir. Bu etki, direkt GnRH nöronları üzerine olmayıp hipofizde GnRH hassasiyetinin azalması üzerinden meydana geldiği görülmüştür. GABA ve opioidler, nöral inhibitörler olmakla beraber GnRH nöronlarını inhibe etmektedir[38]. Gonadotropin inhibitör hormon (GnIH), dorsomedial hipotalamik alandaki nöron gövdelerinden sentezlenmekte olup bu nöronlar median eminens, diensefalon ve orta beyin alanlarına uzanım göstermektedir. GnIH, GnRH nöronlarının aktivitesini, kisspeptin nöronlarının aktivitesini, gonadotropin sentez ve salınımını inhibe etmektedir. GnIH; üreme gelişimi, sürdürülmesi ve davranışı için önemlidir. GnIH reseptörü, G-protein bağlı yapıda olup kisspeptin nöronları, GnRH nöronları, hipofizer gonadotrop hücreler ve gonadlarda bulunmaktadır. GnIH aynı zamanda NPY, CRH, POMC, oreksin, MCH ve oksitosin nöronlarının aktivitesini düzenlemekte olup stres yanıtı, iştah ve enerji dengesinde rol almaktadır [38].

### **2.3.6. Prolaktin salgılatıcı faktör ve prolaktin inhibe edici faktör**

Dopamin, prolaktin inhibitör faktör (PIF) olarak bilinir. Hipotalamik dopaminin tonik salınımı, prolaktin salınımını inhibe eder. Dopamin, laktotrop hücrelerde G-protein bağlı reseptör yapısında olan reseptörü D2R üzerine bağlanarak prolaktin sentezini, salınımını ve laktotrop hücrelerin çoğalmasını baskılar. Diğer hormonların aksine fizyolojik spesifik bir prolaktin salgılatıcı faktör (PRF) henüz tanımlanmamıştır. Hipotalamik prolaktin stimüle edici faktörler arasında TRH, AVP, vazoaaktif intestinal peptid, anjiotensin 2, NPY, galanin, substans P ve nörotensin gibi faktörler yer almakta olup bu faktörlerin hiçbiri prolaktine spesifik değildir. Hipofize ulaşan dopamin seviyesi azaldıkça prolaktin salgılanması artar. Hipofizer portal dolaşım ile ön hipofize ulaşan oksitosin ve AVP, laktotrop hücrelerde prolaktin salgısını artırır. Dopaminerjik nöronlar üzerinde eksprese olan prolaktin reseptörleri, kısa negatif feedback döngüsü ile dopamin sentezine etki eder. Artan prolaktin, dopamin ekspresyonunu artırarak prolaktin seviyesinin azalmasına yol açar. Östrojen, laktotrop hücrelerde dopamin reseptör ekspresyonunu azaltarak prolaktin seviyelerini artırır. Uzun dönem östrojen kullanımı, hipotalamustaki dopaminerjik hücrelerde dopamin içeriğini ve sentezini azaltır. Plasental laktojen de aynı mekanizma üzerinden etki eder. Dopaminerjik nöronlar; asetilkolin, glutamat ve opioidler tarafından uyarılırken stres, yüksek doz glukokortikoidler ve histamin tarafından inhibe edilir. Paraventriküler nükleustaki PRF nöronları, serotonin tarafından stimüle edilir. Dopaminerjik nöronlar, aynı zamanda gün ışığından da etkilenmekte olup bu durum, prolaktinin sirkadiyen ritminin arkasındaki temel mekanizmayı oluşturur. Hem hipotalamus hem de hipofiz dopamin reseptörü içermekte olup antidopaminerjik nöroleptiklerin çoğu prolaktin düzeylerini artırır [38].

## 2.4. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar

### 2.4.1. Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

#### 2.4.1.1. ACTH sentezi

ACTH, ilk olarak gestasyonel 5.haftada immünokimyasal yöntemlerle saptanır. Sekizinci haftada ise radyoimmün yöntemlerle hipofiz dokusu ve kanda saptanabilir hale gelir. Hipofizer portal dolaşım, 8-14. haftalar arasında oluşmaya başlar. Böylelikle CRH ve hipotalamik faktörlerin etkisiyle ACTH salınımı düzenlenir. Kortikotrop hücrelerin gelişiminde birçok faktörün etkisi vardır. **FGF**, **Notch**, **BMP**, **WNT** yolları hipofizer gelişimde önemli olup **PROP1**, **POU1F1** (**PIT1**) ve **TPIT** hipofize spesifik genlerdir. **LHX3** geni, hipofizer hücre serilerinin belirlenmesi için gerekli olup, **PITX1** geni ise hem POMC aktivasyonu hem de **LHX3** gen ifadesinin devamı için gereklidir. **NeuroD**, **PITX2** ve **TPIT**, POMC ekspresyonu için gerekli genlerdir. Kortikotrop progenitor hücrelerin farklılaşabilmesi için **FGF8**, **BMP2** ve **Notch** sinyal yollarının oluşturduğu baskılanmadan kaçması gerekir. Yapılan çalışmalarda hem POMC ve alt ürünlerinin hem de CRH uyarısının, kortikotrop gelişimi için gerekli olmadığı görülmüştür. Kortikotrop serinin gelişiminde herhangi bir mutlak gerekli faktörün varlığı tanımlanamamıştır [53].

ACTH, 266 aminoasitlik POMC geninden sentezlenir. Bu yapının; opioid, melanotropik ve kortikotropik aktivitesi mevcuttur. POMC geni, kromozom 2p23 üzerinde yer almaktadır. POMC promoter bölgesinin içerdiği DNA elementleri, glukokortikoidlere yanıt vererek transkripsiyonun azalması sağlanır [54]. POMC prekürsörü, iç içe geçmiş biyolojik önemi olan peptidler yapısından meydana gelir ve amidasyon, glikozilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon için potansiyel sinyal bölgeleri içerir. Bu yapıda; ACTH,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -endorfin gibi peptidlerin yanında klinik önemi belirlenemeyen birçok peptid de bulunur. POMC yapısını bölen proteolitik enzimlerdeki genetik mutasyonlar sonucu; hipogonadotropik hipogonadizm, diyabet insipidus, tip 1 diyabet ortaya çıktığı görülmüş ve bu genlerdeki varyantların obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür. ACTH tarafından oluşturulan melanotropik etki %5

oranında olup melanotropik etkinin %75'i  $\alpha$ -MSH tarafından oluşturulur. Cushing, addison ve nelson sendromunda ise  $\alpha$ -MSH yerine normal değerin 50-100 kat üzerine çıkan ACTH düzeylerinin oluşturduğu melanotropik etki bu hastalarda görülen hiperpigmentasyonun asıl sebebidir [53, 55].

ACTH'nın önemli bir bölümü santral sinir sistemi içinde eksprese edilirken birçok farklı dokuda da eksprese edilebilmektedir. ACTH ve ilişkili peptidleri eksprese eden nöronlar, bazal hipotalamustaki infundibular nükleusta yer alır. Bu nöronlar; üçüncü ventrikülün tabanında, median eminens ve hipofiz sapına yakın yerleşim göstermektedir ve limbik, diensefalik, mezensefalik ve amigdaloid bölgelere projekte olmaktadır. ACTH ve ilişkili peptidler, daha az miktarlarda da substansia nigra, periventriküler gri madde ve hipokampüste eksprese olmaktadır. Hipotalamik POMC nöronlarının çoğu, NPY/AgRP nöronlarının hedefleri ile aynı yerlere projekte olmaktadır. İştah ve enerji dengesinde POMC grubu peptidlerin işlevi olabileceği gibi beyinde analjezi stimülasyonu yapan bölgelerde de ACTH ekspresyonu görülmesi ağrı duyusunun düzenlenmesinde görev aldığını düşündürmektedir. ACTH,  $\alpha$ -MSH ve  $\beta$ -endorfin gibi POMC ürünleri ciltteki keratinositlerden bol miktarda sentezlenmekte ve melanositlerden melanin üretimini uyarmaktadır. Bunun dışında adrenal, testis, mononükleer hücreler, dalak, böbrek, over, akciğer, tiroid, karaciğer, kolon ve duodenumdan da eksprese edilmektedir. Bu dokuların çoğundan ekstraselüler alana salgılanamazlar ve klinik önemleri belirsizdir fakat adrenal bez ve testis dokusu tam uzunlukta POMC mRNA içermekte olup bu dokularda POMC ilişkili peptidler salgılanabileceği düşünülmektedir [53, 56].

ACTH, normal fizyolojinin dışında neoplazilerde de sentezlenebilmekte ve ektopik cushing sendromuna sebep olmaktadır. Ektopik cushing sendromu; ciltte pigmentasyon, cushingoid görünüm, hipokalemi, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve enfeksiyonlar ile karakterizedir [57]. Solunum yollarından köken alan küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar, karsinoidler, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler bu sendroma yol açabilmektedir. Çok nadir olarak unilateral adrenal feokromasitoma ve multipl endokrin neoplazi tip 2A vakalarında görülen bilateral adrenal feokromasitomada da ektopik ACTH salgısı görülebilir. ACTH salgılayan

diğer tümörler arasında akciğerin adenoid kistik karsinomu, renal hücreli kanser, nazal kavitenin nöroendokrin tümörü gibi tümörler de bulunmaktadır [53].

ACTH salınımında diğer bir kaynak kortizol negatif feedbackine dirençli ACTH salgılayan kortikotrop hücrelerden oluşan adenomlar olup cushing hastalığına yol açmaktadır. Hipofizer adenomların yaklaşık %56 kadarı hormon salgılamakta olup, bunların yaklaşık üçte biri ACTH salgılamaktadır. ACTH salgılayan adenomların çoğu küçük, fragil vasküleriteli, kanamaya eğilimli ve genellikle hipofizin santral kısmına lokalizedir. Genelde tek bir adenom şeklinde saptanan hipofizdeki anormal ACTH aktivitesi, nodüler hiperlazi veya sessiz kortikotrop adenom ile ilişkili olabilir. Nadiren ektopik CRH salgılayan tümörler de cushing sendromu nedeni olabilir. Cushing hastalığının primer tedavisi cerrahidir. Rekürens durumlarında cerrahi, radyasyon, somatostatin reseptör ligandları, steroidojenik inhibitörler veya glukokortikoid reseptör antagonistleri gibi medikal tedaviler kullanılır [53, 58-60].

CRH, ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerde POMC mRNA ekspresyonunu artırırken glukokortikoidler, POMC mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır. Paraventriküler nükleustan salınan CRH, kendi reseptörü üzerinden kortikotrop hücrelere etki ederek ACTH salınımını sağlar ve strese yanıtta rol oynar. POMC geni transkripsiyonu üzerine glukokortikoidlerin negatif etkisi ise glukokortikoid reseptörü üzerinden gerçekleşmektedir. B-adrenerjik katekolaminler, kortikotroplarda POMC mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır. İnhibitör nörotransmitter olan GABA ise POMC mRNA düzeyinde düşüşe neden olur [53, 61].

Kortizolün doğumdan sonraki ana işlevi, vücut kan basıncı ve enerji yakıt dengesini olumsuz koşullar altında idame edebilmektir. Kortizol, vücutta stressiz ve homeostatik dengenin korunduğu durumlarda düzeyinin düşük tutulabilmesi amacıyla sıkı bir negatif feedback ile kontrol edilmektedir. Embriyolojik dönemde ise kan basıncı ve enerji kaynağı plasenta tarafından karşılanmakta olup kortizol daha çok dokuların çoğalma aşamasından farklılaşma aşamasına geçmesine yardım etmektedir. Anneden kaynaklanan kortizol, fetüsün kalp hızını, hareketlerini ve davranışsal durumlarını etkilemektedir. Gestasyonel 35. haftada annenin maternal diurnal ACTH ve kortizol sekresyonundaki varyasyonun bozulması, fetüsün davranışsal sirkadyen ritmini etkilemektedir. Fetal dönemde ve term yenidoğanlarda adrenal kortizol

salgılanması fetal sirkadyen sistem ile kontrol edilmektedir. Yenidoğan adrenal sirkadiyen ritmi uterusu metarnal uyarılarla eğitilmiş olup doğumdan sonraki hayatın ilk beş gününde doğum kaynaklı uyarılar ile yeniden geçici eğitim kazanır ve fetüsü dış dünyaya hazırlar. Doğumdan sonra diüurnal aktivite ve salınım gösteren ritm progresif bir maturasyon ile 1. ve 3. aylar arasında sirkadiyen sisteme geçer. Sağlıklı çocuklarda 1-16 yaş arasında ACTH,  $\beta$ -endorfin ve kortizolün CRH yanıtı yetişkinlere ve cinsiyete göre farklılık göstermemektedir. Diğer adrenal steroid ve androjenlerin basal ve stimule değerleri varyasyon gösterir. Pubertede ACTH'nın oluşturduğu adrenal stimulasyon sonucu gerçekleşen adrenarş, sekonder seks karakterlerinin gelişimine katkı sağlamaktadır [53].

#### **2.4.1.2. ACTH salınımında etki eden faktörler**

ACTH sekresyonu, primer uyarıcıları CRH ve AVP dışında birçok faktör tarafından da düzenlenmektedir. Ana negatif düzenleyici glukokortikoidlerdir. Dolaşımdaki ACTH, primer olarak adrenal bezlerdeki reseptörüne bağlanarak steroid biyosentezine öncülük eder. CRH, hem POMC hem de ACTH sekresyonunu arttırmakta olup aynı zamanda adrenal bezlerde direkt olarak glukokortikoid sekresyonunu uyarmaktadır. CRH, en önemli fizyolojik ACTH salgılatırıcı olup stres, endojen sirkadiyen ritm ve glukokortikoidler salınımını etkilemektedir. Hipotalamus, paraventriküler nükleusa limbik sistemden ve beyin sapı bölgelerinden gelen uyarılara karşı, CRH salınımı ile cevap vererek stres yanıtının düzenlenmesine yardımcı olur. Hiperosmolariteye cevap olarak sentezlenen AVP, aynı zamanda ACTH salınımını da tetikleyebilmektedir. AVP, paraventriküler nükleustan CRH ile birlikte salınıp median eminensten portal dolaşıma geçer. Az bir kısmı ise median eminensteki suprooptik nükleustan sentezlenmektedir. AVP, arka hipofizden ön hipofize iki lobu birbirine bağlayan damarlar aracılığı ile ulaşır. AVP, hipofizde V1b reseptörü üzerinden etki ederek ekzositoz ile hormon salınımını tetikler. Bundan dolayı bir AVP sentetik analogu olan desmopressin, inferior petrosal sinüs örnekleme sırasında ACTH salınımını stimüle etmek için kullanılmakta ve CRH ile aynı sensitivite ve spesiviteyi göstermektedir. AVP sekresyonu, selektif osmoreseptörlerin ve arteriyel volüme yanıt veren baroreseptörlerin kontrolü altındadır. Mekanizması net bilinmemekle birlikte



psikolojik stress ve potansiyel psikolojik stress durumlarında da AVP sekresyonu artmaktadır. CRH ile kıyaslandığında daha düşük bir ACTH stimülasyonu sağlamakta olup, stress durumunda CRH etkisinin maksimuma ulaşması için gereklidir [53, 62].

Sitokinler, immün sistem ile nöroendokrin sistem arasında otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalar ile iletişimi sağlar. İnterlökin-1, interlökin-6 ve lösemi inhibe edici faktör gibi faktörler hipofizer gelişimde, hücre çoğalmasında ve hormon sekresyonunda anahtar rol oynamaktadır. Sitokinler, kortikotrop hücrelere etki ederek proliferatif yapıdan sekretuar faza geçmesinde rol alır. İnterlökin-1 $\alpha$ , interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinler direkt veya indirekt stimulator etki ile ACTH salınımını uyarabilir. İnterlökin 1 $\beta$ , hipotalamustan CRH salınımını artırarak ACTH sentezini uyarmaktadır. İnterlökin-1, kan beyin bariyerini geçemez fakat beyin sapı ve hipotalamustaki nöradrenerjik nöronları aktive ederek median eminense CRH salınımını uyarır. Bu sitokinlerin bir kısmı, aynı zamanda direkt uyarı ile adrenal bezden steroid sentezini de uyatabilmektedir [53, 63, 64].

Glukokortikoidler, reseptöre bağlandıktan sonra hücre çekirdeğine etki ederek gen transkripsiyonu ve hücre fonksiyonuna etkilerini gösterirler. Hipofizdeki kortikotrop hücrelere etki ederek CRH ve AVP tarafından uyarılan ACTH sekresyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda CRH ve AVP üzerine de negatif etki göstererek bu etkiyi oluştururlar. Glukokortikoid negatif feedback etkisi; uzun, kısa ve ultra kısa olarak etki ettiği yer ve hormon mekanizmasına göre sınıflandırılmaktadır. Uzun feedback, adrenal bezden salgılanan glukokortikoidlerin hipofizer ACTH salınımını baskılamasıdır. Kısa feedback ise hipofizden salgılanan ACTH'nın hipotalamusta CRH salgısını baskılamasıdır. Uzun feedback mekanizması, hipofizer adrenal aksın baskılanmasında önemli rol oynamaktadır. Glukokortikoidler, ön hipofizde ACTH salınımını, POMC biyosentezini, gen transkripsiyonunu ve mRNA düzeylerini azaltmaktadır. Yanıt süresine göre ise hızlı, orta ve gecikmiş yanıt olarak sınıflandırılır. Cerrahi öncesi uygulanan glukokortikoidler, cerrahinin sebep olduğu ACTH artışını zayıflatır. Kortikosteroid maruziyeti sonrası gelişen bu durum hızlı feedback inhibisyonudur. Kortikosteroid etkisinin sona ermesinin ardından ortaya çıkan ACTH pulsasyonları ile hızlıca geri döner. Orta negatif feedback yanıt ise tekrarlayan kısa süreli maruziyetin sonucu ACTH salınımının inhibisyonudur. Orta

yanıt, tek doz steroid uygulamasından 45-120 dakika sonra başlar ve 2-4 saat arasında maksimum inhibisyon gerçekleşir. Bu durumda CRH salınımı ve sentezi etkilenir [65]. Yavaş yanıt ise steroid maruziyetinden 24 saat sonra başlar ve günlerce sürer. Suprafizyolojik dozlarda, 2 hafta ve daha uzun süren kesintisiz maruziyetlerde meydana gelir. POMC biyosentezi inhibe olurken bazal ve stimule edilen ACTH sekresyonu baskılanır. Bu durumda maruziyet sonlandıktan sonra hipofizer adrenal aks aylarca baskılanmış olarak kalmakta ve organizmanın stres ve hastalık anında hayatı tehdit eden adrenal kriz tablosu ile karşılaşmasına neden olmaktadır. Klinik çalışmalarda bir yıldan uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda maruziyet sonlanmasından aylar sonra uygunsuz bir şekilde ACTH düşük veya normal saptanmakta olup hastalarda birkaç ay sonra kompensatuvar ACTH hipersekresyonu başlamasına rağmen hipokortizolizm devam etmektedir. Bu durum iatrojenik sekonder adrenal yetmezlikte görülmekte ve yetersiz ACTH tropik stimülasyonu nedeniyle adrenal bezdeki zona fasikulata bölgesinde gelişen atrofi ile açıklanmaktadır [53].

Düşük miktarlarda uygulanan oksitosin, ACTH ve kortizol seviyelerinde azalma ile sonuçlanmakta olup yüksek dozlarda uygulandığında CRH ile uyarılan ACTH salınımını tamamen baskılamaktadır. Strese yanıt olarak sentezlenen periferik katekolaminler, hipofizde ACTH salınımına direkt olarak etki etmez [53, 66].

Sirkadiyen ritim, stres ve glukokortikoid etkileşimi ACTH salınımının son halini belirler. ACTH salınımı, bazal salınım ve pulsasyonlar halinde gerçekleşir. ACTH plazma yarı ömrü kısa olup 14-35 dakika arasındayken günde ortalama 12-30 kez pulsasyon salınımı gerçekleşmektedir. Kortizol sekresyonunun düzenliliği ve kortizol ile ACTH arasındaki senkronizasyon yaş ile azalmaktadır. ACTH salınımı, cinsiyetten etkilenmekte olup erkeklerde daha yüksek bazal, pulsatil ve total ACTH düzeyleri görülmektedir. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi pulsasyonların süresini, frekansını, pulsasyon aralıklarının düzenliliğini değiştirmemektedir. Spontan ACTH ve kortizol pulsatil salınımı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Tüm spontan ACTH pulsasyonlarının %50-75 kadarına kortizol pulsasyonu eşlik ederken tüm spontan kortizol pulsasyonlarının %60-90 kadarına ACTH pulsasyonu öncülük etmektedir. ACTH salınımının sirkadiyen ritmi, kortizol salınımının sirkadiyen ritmine öncülük eder. Sirkadiyen ritme bağlı olarak erken sabah vaktinde artan kortizol düzeyi glukoz

metabolizmasında değişikliğe yol açarak, insülin direncine yol açar. Bazal ACTH ve kortizol seviyeleri birbirine paralel olarak en yüksek sabah 06.00-09.00 aralığında saptanırken, gün içinde azalarak saat 16.00 civarında orta seviyelere iner ve gece 23.00-03.00 aralığında minimum değerine ulaşır. Gece 23.00 ve 02.00 aralığında minimal sekretuvar aktivitenin olduğu, ACTH ve kortizol seviyesinin en düşük olduğu zamana denk gelen durgun bir dönem mevcuttur. Uyku ve beslenmedeki değişiklikler kortizol sekresyonunu etkilemektedir. Kortizol sekresyonu, postprandial dönemde kısa bir artış göstermekte olup özellikle gün ortasında öğlen yemeği sonrası bu artış görölmektedir. Egzersiz, gün ortasındaki kortizol artışını küntleştirmektedir. Kortizol diurnal ritmi, her durumda devam etmekte olup kalıcı çevresel ve uyku paterni değişikliklerine yaklaşık 3 hafta içinde adaptasyon sağlamaktadır. CRH salınımı ACTH ve kortizol paternine paralellik gösterir. Sirkadiyen ritm yüksek düzey CRH'dan etkilenmezken CRH'nın eksikliğinde ritim bozulmaktadır [53, 67].

ACTH, stres yanıtını düzenler. ACTH salınımı, stresin türüne, ortaya çıkış hızına ve günün içindeki gerçekleşme zamanına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Genellikle daha hızlı, yüksek düzeyli ve sirkadiyen ritmin dip noktasında gerçekleşen stres etkenleri, ACTH salınımı üzerine daha büyük etki etki gösterir [53].

İnsülin ile tetkiklenen hipoglisemi, plazma ACTH düzeylerinde 5-6 kat ve kortizol düzeylerinde 2 kattan fazla artışa sebep olmaktadır. Bu artışta CRH ve AVP rol alır. Hipoglisemi sırasında artış gösteren katekolaminler, hipotalamusa etki ederek ACTH salınımını kontrol etmektedir [68].

Egzersiz yoğunluğuna göre değişen düzeylerde ACTH ve  $\beta$ -endorfin seviyelerinde artış meydana gelir. Çok yoğun veya kısa sürede yapılan ağır egzersizlerde ACTH,  $\beta$ -endorfin ve kortizol seviyelerinde artış görülür [53].

Açlık, hipofizer adrenal aksı uyarır. Vücudun üreme, büyüme, immün sistem yanıtı gibi fizyolojik fonksiyonları için enerji üretimine ihtiyacı vardır. İnsan ve hayvan modellerinde hipofizer adrenal akstaki CRH, ACTH ve kortizol dâhil tüm hormonlar açlıkta artmaktadır. Kortizol; glikoneogenez, glikojenoliz ve lipolizi stimüle ederek glukoz salınımını arttırmakta ve açlık sırasında geçici enerji kaynağı sağlamaktır. Hipotalamusta ise AgRP salınımını tetikleyerek iştahı uyarmakta ve

yiyecek elde edildiğinde rebound hiperfajiye sebep olmaktadır. Uzamış açlıkta ise CRH ve ACTH düzeyleri devam eden yüksek kortizol düzeylerinin negatif feedback inhibisyonu altında azalmaktadır. Hipofizer adrenal aksın aktivasyonu; cinsel fonksiyonların inhibisyonu, azalmış kemik yoğunluğu ve kas kütlesi ile ilişkili olup bu durum, stres tarafından tetiklenen yaşamsal olmayan fonksiyonların inhibisyonu sonucun gerçekleşmektedir [53, 69].

Hipovolemi, en önemli fizyolojik stress durumlarından biri olmakla beraber hayvan deneylerinde hipovolemi durumunda hipofizer portal dolaşımda CRH, AVP, epinefrin, oksitosin artmakta ve sonucunda ACTH düzeylerinde artış gerçekleşmektedir. Cerrahi, plazma ACTH düzeylerinde artışa neden olur. Cerrahi girişim yapılacak hastalarda, adrenal korteksin ACTH hassasiyeti artmakta olup opioid agonisti olan fentanil cerrahiye olan ACTH yanıtını zayıflatır. Derin anestezi, postoperatif dönemde kullanılan analjezikler ve kullanılan anestezi medikasyonlara göre strese verilen fizyolojik cevap zayıflayabilir ve hipofizer adrenal aks üzerindeki etkileri değişebilir. Örnek olarak kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçiren hastalara etomidat verildiğinde, propofole göre kortizol değerlerinin bazale göre %50 düşük değerlere indiği ve 24 saat sonra normale döndüğü saptanmıştır. Etomidat adrenal bezde geçici süpresyon yapar. Bu durum steroidogenezin baskılanması ve adrenal bezin ACTH yanıtının azalması sonucu meydana gelir [53].

Strese fizyolojik yanıtta, adrenal katekolamin salınımı ve hipofizer adrenal aks aktivasyonu sonucu hipotalamustan CRH ve AVP salınımı ardından hipofizer ACTH stimülasyonu gerçekleşir. ACTH salınımından dakikalar sonra kortizol salınımı gerçekleşir. Kronik ACTH salınımı steroid sentezine ek olarak posttranskripsiyonel düzenlemeye dâhil genlerin transkripsiyonu, kolesterol uptake reseptörleri, kolesterol sentez enzimi ve kendi reseptör ekspresyonunda artışa neden olur. Kronik stres durumunda kortizolün azalmış klerensi, karaciğer ve böbrekte kortizol metabolizmasında rol alan enzimlerin azalmış ekspresyonu, albümin ve kortizol bağlayıcı proteinin azalması sonucu serbest kortizol oranının artması ile dokularda glukokortikoid birikimi meydana gelir. Artmış serbest kortizol, ACTH sekresyonunu ve sentezini baskılar. Bu durumun sonucu, kritik hastalık sonrası postmortem

çalışmalarda görülmekte olup adrenal bezde zonal yapıda kayıp ve ACTH ile düzenlenen gen ekspresyonunda azalma saptanmaktadır [53, 70].

Psikolojik ve emosyonel stres, hormonal stres yanıtında rol almakta olup fiziksel egzersiz sırasında eşlik eden psikolojik stress ACTH ve endorfin seviyelerini arttırmada sinerjistik etkilidir. Posttravmatik stres bozukluğu olan hastalarda özellikle sabahları düşük kortizol seviyeleri ve glukokortikoid hipersensitivesi ile ilişkilidir. Bu hastalarda düşük tükürük kortizol düzeyleri ile 6 ay sonrasında semptomların ciddiyei arasında ilişkilidir [53].

Kanser tedavisinde kullanılan immünoterapi tedavisi, immün sistemin aktivasyonuna, kortikotrop hücrelerin harabiyetine, ACTH eksikliği ve sekonder adrenal yetmezliğe neden olur. Bu durum erkeklerde ve nivolumab alanlarda daha sık görülür. Nivolumab, monoklonal immünoterapi ilacı olup PD-1 üzerinden etki eder. Adrenal yetmezlik, genellikle ilaç uygulanmaya başlandıktan sonraki 6 ay içinde gelişir. Hiponatremi ve hipereozinofili görülür. Genellikle bu durumda hipofiz manyetik rezonans görüntülemelerinde patoloji saptanmamaktadır [71].

#### **2.4.1.3. ACTH etkileri**

Melanokortin reseptör ailesi, yedi transmembran geçişli g-protein bağlı reseptör yapısında olup özellikle ACTH ve  $\alpha$ -MSH gibi POMC  r nleri ile aktive olmaktadır. Bilinen beş melanokortin reseptörü vardır. Bunlar, sinir sistemi ve periferik dokularda belirli oranlarda yer almakta ve belirli melanokortin peptidlere yüksek afinite ile bağlanmaktadır. MSH'nın pigmentasyon üzerine ve ACTH'nın ise adrenal glukokortikoid sentezi üzerine etkileri vardır. Ancak bu reseptör ailesinin kognitif ve davranışsal fonksiyonlar, immün sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine ek rolleri olduğu görüldü. ACTH, tüm melanokortin reseptörlerini aktive etmekte olup melanokortin 2 reseptörü (MC2R) ise sadece ACTH tarafından aktive edilmektedir. ACTH, adrenallerdeki steroid sentezinde kritik rol oynamaktadır. ACTH, adrenal bezde lipoproteinlerin reseptör ile plazmadan hücre içine endositozunu ve kolesterol esterlerinin hidrolizini düzenler. ACTH, aynı zamanda steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) aktivasyonu ile kolesterolün mitokondriye taşınmasını uyarır. ACTH

stimulasyonunun, mitokondride steroid hormon biyosentezi üzerine uzun dönem ve kısa dönem etkileri bulunmaktadır. Uzun dönem ACTH etkisi, steroid hormon enzimlerinin transkripsiyonunu arttır. ACTH, kendi reseptörü üzerine pozitif düzenleyici etkilidir. Böylelikle ACTH'nın bağlanmasına olan yanıtı da arttırır. Ancak devam eden stimulasyon sonucunda downregülasyon meydana gelir. Fakat ACTH, aynı zamanda proliferasyonu uyardığı için bu etki minimaldir. ACTH, adrenal bez üzerine ciddi trofik etki oluşturmakta olup hipofizektomi adrenal atrofi ile sonuçlanmakta ve ACTH replasman tedavisi, bez ağırlığında doza bağlı geri dönüş sağlamaktadır [53].

Farelerde ACTH'nın yüksek afinite ile adipoz dokuya bağlandığı ve potansiyel lipolitik etkisi olduğu gösterilmiştir. Primatlarda ise adipoz dokunun ACTH'nın lipolitik etkisine duyarlı olmadığı bildirilmiştir. İnsan cilt hücreleri, kortizol sentezleyebilecek mRNA yapılarına sahip olup lokal inflamasyon ve stres yanıtının kontrolünde hipofizer adrenal aksa benzer şekilde rol alır. ACTH, aynı zamanda oral keratinosit hücrelerinde DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu da stimüle etmektedir. Stres, immün fonksiyonu baskılamaktadır. Enfeksiyon, bağışıklanma işlemleri veya bakteriyel bir endotoksin varlığı ise hipofizde stres benzeri bir yanıt oluşturur. ACTH ve kortizol salınımına yol açarak immün sistemi baskılar. Ancak bu inflamasyon ya da immün uyarı sonucu meydana gelen kortizol artışının, immün sistem yanıtını düzenlemede belirgin bir rolü olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir. Adrenal yetmezliği olan hastalarda, tedavi öncesinde immün sistemin aşırı ekspresyonuyla ilgili bir bildirim olmamıştır. CRH, ACTH ve kortizol reseptörleri bu hormonların immün sistem üzerindeki etkilerinde rol almakta olup insan perifer monosit hücrelerinde ACTH reseptörü ve lenfosit hücrelerinde glukokortikoid reseptörleri tanımlanmıştır. Glukokortikoidler, immün fonksiyonları birçok açıdan engellemekte olup immün sistem ve nöroendokrin sistem arasında bir negatif feedback döngüsü oluşturmaktadır. Glukokortikoidler; lenfosit aktivasyonu, interlökin-2, interlökin-1, tümör nekroz faktör- $\alpha$ ,  $\delta$ -interferon ve prostaglandinlerin üretilmesini ve etkisini bloke etmektedir [53].

## **2.4.2. Büyüme hormonu**

### **2.4.2.1. Büyüme hormonu sentezi**

Büyüme hormonu, 217 aminoasitten oluşan prekürsör yapıdan işlenerek hipofizdeki somatotrop hücrelerde sentezlenir, depolanır ve sekrete edilir. Son hali 191 aminoasitlik bir polipeptid olan bu hormon vücutta, büyüme ve metabolizma üzerinde çeşitli etkiler göstermektedir. Çocuklarda ve adölesanlarda, iskelet yapısının büyümesi ve nihai boy uzunluğunun en önemli hormonal belirleyicisidir. Yetişkinlerde ise vücut kompozisyonu, kas, karaciğer, metabolizma, adiposit ve epitel homeostazisinde görev alır. Büyüme hormonu, düşük yoğunlukta meme ve kolon dâhil olmak üzere perifer dokularda da eksprese edilir. Bunlar ise lokal düzeyde işlev göstererek mikromimari değişiklikleri, DNA hasarı ve yaşlanmaya katkıda bulunmaktadır. Büyüme hormonu geni, 17. kromozomda bulunmakta olup beş farklı homolog gen kümesinden meydana gelmektedir. Ön hipofizde, eksprese edilen GH1 geninden sentezlenir [72].

Somatotrop hücreler, ön hipofizin %45 kadarını oluşturup lateral kanatlarda yer alır. Somatotrop ve laktotrop hücrelerin gelişmesi, farklılaşması ve hormon sentezlenmesi bazı transkripsiyon faktörleri tarafından sağlanır. Bunlar **PROP1** ve **POU1F1(PIT1)** faktörleridir. **PROP1** geni **PIT1** hücre serileri için gereklidir. Bu genin mutasyonu sonucu; hipofizer yetmezlik, boy kısalığı ile çeşitli derecelerde hipogonadizm, santral adrenal yetmezlik ve santral hipotiroidizm meydana gelmektedir [72].

Dolaşımdaki büyüme hormonu, fetüs dolaşımında ilk trimester sonunda saptanabilir hale gelir. Yirminci hafta sonunda, 100-150 ng/ml değerlerine ulaşır zirve yaptıktan sonra doğuma kadar 30 ng/ml değerlerine düşer ve çocukluk döneminde de düşmeye devam eder. Pubertede artış meydana gelene kadar çocukluk döneminde yetişkinlere benzer değerlerde seyir gösterir. Adölesan dönemden yetişkinliğin orta dönemine kadar istikrarlı seyreden büyüme hormonu seviyeleri yaş ile progresif bir düşüş gösterir. Büyüme hormonu, vücutta yaygın bir reseptör ekspresyonu sergilemekte olup hem eksikliği hem de fazlalığı çocuk ve yetişkinlerde çeşitli fenotiplerde hastalıklara yol açar. Büyüme hormonu periferik reseptörü (GHR), sınıf

1 sitokin/ hematopoetik reseptör yapısındadır. Bu reseptör, aktifleştğinde JAK/STAT sinyal yolağını uyarır. Uygun büyüme hormonu sekresyon dengesi, metabolik homeostazı sağlamak ve sağlıklı bir yaşam süresini sürdürmek için gereklidir [72].

#### **2.4.2.2. Büyüme hormonu salınımına etki eden faktörler**

Büyüme hormonunun nörojenik kontrolü karmaşık yapıdadır. Nöropeptid, nörotransmitter ve opiatlar hipotalamusta GHRH ve somatostatin salınımlarını etkileyerek büyüme hormon salınım paternini belirlerler. Ghrelin reseptörü (GHSR), somatotrop hücrelerde ve beyinde hem hipotalamik bölgede hem de hipotalamus dışında eksprese edilir. Ghrelin, hipotalamik ve hipofizer düzeyde uyarı oluşturmaktadır. GHRH ve ghrelin, enerji dengesi üzerine sinerjistik etki gösterir. Ghrelin, büyüme hormon salınımını artırır ve GHRH reseptörüne allosterik koagonist etki göstererek büyüme hormonu yanıtını artırır. TRH, normalde büyüme hormonu salınımını etkilemez. Ancak akromegali, karaciğer-böbrek hastalarında, anoreksiya nervroza ve depresyon hastalarında büyüme hormonunu tetiklemektedir. Leptin ise vücut yağ kütlesi, besin alımı ve enerji kullanımını düzenleyen, 167 aminoasitlik bir sitokindir. Açlık durumunda, leptin seviyeleri hızlıca düşerek enerji yetersizliğine yanıt oluşturur. Bu nöroendokrin yanıtta; gonadal ve tiroid hormon düzeyleri düşer, büyüme hormonu düzeyleri ise artar. IGF-1 düzeyleri düşerek enerji mobilizasyonu sağlanır ve büyüme ilişkili süreçler yavaşlar [72].

Dopamin, büyüme hormonu salınımını etkiler. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda, 6 aylık levodopa tedavisi sonrası büyüme oranının arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda santral dopamin reseptör agonisti olan apormofin de büyüme hormonu sekresyonunu uyarmaktadır. Norepinefrin, büyüme hormonu salınımını alfa adrenerjik yollar ile artırırken beta adrenerjik yollar ile inhibe etmektedir. İnsülin ile tetiklenen hipoglisemi, alfa-2 adrenerjik yolak üzerinden büyüme hormon salınımını artırırken klonidin ise alfa-1 adrenerjik reseptörler üzerinden büyüme hormon salınımını artırır. Arjinin, egzersiz, levodopa ve AVP alfa adrenerjik etkileri ile büyüme hormon salınımını artırır. Epinefrin, somatostatin salınımını azaltarak büyüme hormon salınımını düzenler. Kolinerjik ve serotoninerjik nöronlar, uyku ile tetiklenen



büyüme hormon salınımında artışa yol açar. Lateral hipotalamus, oreksin-A ve oreksin-B eksprese etmekte olup bu moleküller; besin alınımında, uyku uyanıklık döngüsünde ve bazı endokrin aksların kontrolünde rol almaktadır. Oreksin-A, laktotroplarda en fazla oranda olmak üzere tirotrop, somatotrop ve gonadotroplarda eksprese olup kortikotroplarda eksprese olmamaktadır. Oreksin-B ise çoğunlukla kortikotroplarda eksprese olmaktadır. Oreksin-A, farelerde büyüme hormonu salınımını ve pulsasyonlarını azaltırken ghreline büyüme hormon yanıtını somatostatinerjik nöronlar üzerinden azaltmaktadır [72, 73].

GHRH, hipotalamik arkuat nükleustan ve premamiller alandaki nöronlardan sentezlenmekte olup aksonları median eminense projekte olmaktadır. GHRH ile bazı bağırsak peptidleri önemli derecede yapısal homoloji göstermektedir. Vazoaktif intestinal peptid, glukagon, sekretin, gastrik inhibitör peptid gibi proteinler büyüme hormonu sentezini tetiklemekte olup, GHRH ile aynı etkiye sahip değildir. GHRH, büyüme hormonu gen transkripsiyonunu artırarak büyüme hormonu sentezini artırırken, sekresyonunu da artırır. Somatostatin ise bazal ve GHRH uyarısı ile salınan büyüme hormonunu etkiler fakat sentezini etkilemez. Arjinin, klonidin, levodopa, insülin kaynaklı hipoglisemi tarafından oluşturulan büyüme hormon stimülasyonu GHRH üzerinden gerçekleşmektedir. GHRH, pulsatil büyüme hormonu salınımının ana düzenleyicisidir. Yaşlanma ile büyüme hormonu azalması GHRH ilişkilidir. Yaşlanma ilişkili büyüme hormonu azalması, daha çok pulsasyonların büyüklüğünde azalma ile ilişkilidir. Pulsasyon frekansında veya taban seviyelerinde belirgin değişiklik görülmemektedir. Erkeklerde, büyüme hormonları baskın olarak gece sentezlenmekte olup gündüz bazal sekresyon düşük düzeylerde. Kadınlarda ise daha fazla gündüz pulsasyonu ve daha yüksek bazal sekresyon düzeyleri görülmektedir [72].

Somatostatin, anterior hipotalamik periventriküler nükleusta sentezlenip nöron aksonları ile hipofizer portal sisteme taşınır. Somatostatin, aynı zamanda pankreas adacıkları, gastrointestinal, nöral ve epitelyal hücrelerden de sentezlenmektedir. Somatostatin; büyüme hormonu, ACTH, TSH salınımı, pankreatik insülin ve glukagon salınımını inhibe etmektedir. Somatostatin, GHRH üzerinden sekretuar yanıt oluşturan insülin kaynaklı hipoglisemi, egzersiz, arjinin, morfin, levodopa ve uyku ile ilişkili

büyüme hormon salınımı gibi durumları baskılar. Somatostatin ve GHRH, bağımsız ayrı pulsasyonlar halinde hipotalamustan salınarak pulsatil büyüme hormonu salınımını gerçekleştirmek için birbirleri ile etkileşim halindedir. Büyüme hormonu, karaciğer ve diğer periferik dokuları IGF-1 sentezlemek için uyarırken IGF-1, hipofizde ve hipotalamusta negatif feedback etki göstermektedir. IGF-1, aynı zamanda hipotalamustan somatostatin sentezini uyarmaktadır. Büyüme hormonu salınımının en düşük olduğu dönemlerde salınan yüksek somatostatin düzeyleri, somatotrop hücrelerin GHRH pulsasyonlarına hassasiyet kazanmasını ve en üst yanıt sağlamasını olanak sağlar. Bu şekilde büyüme hormonu salınımı optimize edilir. Kronik GHRH stimülasyonu, somatotrop hücrelerde desensitizasyona yol açarak büyüme hormon salınımını azaltmaktadır. GHRH ve somatostatin, aynı zamanda otoregülasyona sahip olup GHRH kendi sentezini inhibe ederken somatostatin salınımını uyarır. Somatostatin ise kendi sekresyonunu invitro inhibe eder [72].

Büyüme hormonu salınımı pulsatil olup atımlar arasındaki bazal düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür [74]. Büyüme hormonu düzeyleri, kadınlarda daha yüksek olup postmenapozal dönemde düşer. Sağlıklı insanlarda, 24 saatlik süreçte salınan büyüme hormonu miktarının %85 ve fazlasını pulsasyonlar meydana getirir [75]. Kadınlarda, büyüme hormonu salınımının pulsasyon paterni daha düzensizdir ve daha yüksek büyüme hormonu düzeyleri mevcuttur. Büyüme hormonu düzeyindeki değişimler, pulsasyonların sıklığında değil, büyüklüğündedir. Pulsasyon boyutu, GHRH ile artarken somatostatin ile azalır. Ghrelin ve GHRH, büyüme hormonu düzeyi üzerine sinerjistik etki gösterir. Büyüme hormonu; cinsiyet, gonadal seks steroidleri, visseral yağ, gebelik, yaşlanma, egzersiz, uyku, aminoasit ve yağ asitleri, açlık, glukoz, insülin, IGF-1 ve büyüme hormonu negatif feedback uyarısı gibi birçok sekonder düzenleyicinin kontrolü altındadır. Dolaşımdaki büyüme hormonu düzeyi, yaşlanma ile belirgin ölçüde azalmakta olup uzun yaşam süresine sahip aile öyküsü olan bireylerde daha sıkı büyüme hormonu kontrolü ve daha düşük düzeyler saptanmaktadır [76]. Altmış yaş üstü erkeklerde, kadınlara göre %15-70 daha düşük düzeyler saptanmaktadır. Büyüme hormonu salgısını stimüle eden uyarılara yanıt, yaşlanma ile birlikte azalır. Bu durum; somatostatin artışı, GHRH sekresyon azalması, ghrelin azalması ve feedback inhibisyon mekanizmasında göreceli bozulma meydana gelmesinden kaynaklanabilir [72].

Günlük büyüme hormonu sekresyonunun, yaklaşık %60-70 oranındaki kısmı erken uyku döneminde gerçekleşmektedir. Bu durum, yavaş dalga uykusu ile ilişkilidir. Yavaş dalga uykusu, uykunun başlangıcından kısa süre sonra başlayıp major büyüme hormonu sekresyon pulsasyonu meydana geldiği dönemdir [77]. Jet lag etkisi, geçici olarak büyüme hormonu pulsasyonlarının yüksekliğini artırır ve bu şekilde 24 saatlik büyüme hormon salınımını artırırken major büyüme hormonu salınım pikini erken uyku döneminden geç uyku dönemine kaydırır [78].

Egzersiz, büyüme hormonu sekresyonunun güçlü bir uyarıcısı olup kolinerjik mekanizmalar üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Egzersizin süresi, ağırlığı, vücudun yapısı, cinsiyet ve yaş büyüme hormon cevaplarını etkiler. Büyüme hormonundaki dalgalanmalar kas gücünden, estradiol ve insülin düzeylerinden etkilenir. Büyüme hormonu salınımı; travma, hipovolemik şok, sepsis gibi fiziksel stresle artış gösterir. Kanseri gibi hastalıklar ise büyüme hormonu seviyesinde artış ile ilişkili değildir. Stres ile tetiklenen adrenerjik yollar, GHRH salınımı üzerinden büyüme hormonu salınımını artırır. Emosyonel düşüklük ve depresyon gibi durumlarda, büyüme hormonu baskılanır ve provokatif testlere büyüme hormonu cevabı zayıflar [72].

Nutrisyonel ve metabolik faktörler de büyüme hormon salınımını etkilemektedir. Kronik malnutrisyon ve 5 günlük istemli açlık, büyüme hormon düzeylerini artırır. Açlık durumunda, düşük IGF-1 düzeyleriyle negatif feedback etkisi azalarak somatotrop hücreler aktive olur. Açlık durumunda, büyüme hormon salınım pulsasyon frekansı ve büyüklüğü artmaktadır. Obezite durumunda ise bazal ve stimüle edilen büyüme hormon sekresyonu azalır. Bu azalmanın derecesi total ve visseral yağ kütlesi ile orantılıdır. Obezite hastalarında somatotropların GHRH ve GH yanıtı azalmaktadır [79, 80].

İnsülin kaynaklı hipoglisemide, 30-45 dakika sonra büyüme hormon sentezi artar. Akut hiperglisemi ise 1-3 saat aralığında büyüme hormon sekresyonunu baskılar. Oral glukoz alımından 3-5 saat sonrasında rebound büyüme hormon sekresyon artışı meydana gelir. Azalan serum serbest yağ asit düzeyleri, akut dönemde büyüme hormonu salınımını tetiklerken artmış serbest yağ asidi seviyeleri ise büyüme hormon salınımını azaltır. Suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid kullanımı büyüme

geriliğine yol açar. Cushing hastalığında, büyüme hormonu düşüklüğü ve büyüme geriliği belirgindir [72].

#### **2.4.2.3. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yapısı ve sentezi**

IGF-1 ve IGF-2, polipeptid yapıdadır ve sırasıyla 70 ve 67 aminoasitten oluşurlar. Her iki molekül de insülin ile yapısal homoloji gösterir. IGF-1 mRNA ekspresyonu özellikle karaciğerde belirgindir. IGF-1, bağ doku ve mezenkimal hücrelerde geniş ekspresyon göstermekte olup parakrin/otokrin ve endokrin fonksiyonları sergiler [81]. Büyüme hormonu; akciğer, kalp, karaciğer ve pankreasta IGF-1 salgısını uyarır. Fetal dönemde, IGF-1 üretimi büyüme hormonundan bağımsızdır. Trombosit türevi büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü ile fibroblastlardan IGF-1 salınımı uyarılır. ACTH, TSH, LH ve FSH; kendi hedef dokularında parakrin etki ile IGF-1 salınımını uyarır. IGF-1, aynı zamanda lenf, süt, tükürük ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. IGF-1 değerleri, doğumdan önce düşük seviyelerde olup çocukluk döneminde artarak puberte döneminden sonra yaş ile azalır. IGF-1 reseptörü, transmembran tirozin kinaz yüzey reseptörü olup insülin reseptörü ile homoloji gösterir. IGF, büyüme ve gelişmeyi kontrol eden proteindir. IGF proteinleri, plazmada kendi spesifik bağlayıcı proteinlerine bağlanarak dolaşımda bulunur. Dolaşımdaki IGF, %75 oranında proteinlere bağlı bulunmaktadır. Serbest IGF plazma yarı ömrü 10 dakika olup proteine bağlı formun yarı ömrü uzundur [72].

#### **2.4.2.4. Büyüme hormonu ve IGF etkileri**

Büyüme hormonu; metabolizmanın düzenlenmesi, homeostaz, postnatal dönemde büyüme ve gelişmede önemli rol oynamaktadır. Büyüme hormonun çoğu etkisi IGF-1 üzerindendir. Büyüme hormonu, direkt etki gösterebileceği gibi IGF-1, büyüme hormonundan bağımsız sentezlenerek etki edebilir. Kemik gelişiminde büyüme hormonu ile IGF sinerjistik etki ederken, hepatik glukoz metabolizmasında antagonistik etki gösterebilmektedir [82, 83].

Uzun kemiklerin uzunlamasına büyümesi, epifiz plaklarında gerçekleşen endokondral kemikleşme ile meydana gelir. Büyüme plağında bulunan progenitör kondrositler, klonal çoğalma gerçekleştirdikten sonra farklılaşma ile hipertrofik kondrositlere dönüşür. Hipertrofik kondrositler, ekstraselüler matriks sentezi ve kıkırdak oluşumuna bunun sonucunda da yeni kemik oluşumuna öncülük ederler. Kondrositler, büyüme hormon reseptörü içerirler. Büyüme hormonu varlığında mezenkimal prekürsör hücreler, kondrogenezise ve osteoblastogenezise eğilim gösterirler [84].

Genetik, hormonal ve nutrisyonel faktörler yeni gelişen kıkırdak dokunun kan damarları ve kemik prekürsörleri tarafından akın edilmesini, bunun sonucunda endokondral kemikleşmenin gerçekleşmesini etkilemektedir. Uzunlamasına kemik büyümesi ve gelişimine ek olarak yaşam boyunca kemiklerde koordineli bir şekilde kemik oluşumu ve rezorpsiyonu meydana gelmektedir. Osteoblastlar, yeni matriks sentezi yaparken osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumludur. Büyüme hormonu, osteoblast çoğalmasını tetiklemekte olup bu etkisi için IGF-1 gereklidir. Büyüme hormonu, kemik morfojenik protein ekspresyonunu uyarmakta olup bu protein, osteoblast farklılaşması ve kemik oluşumu için gereklidir. Büyüme hormonu, aynı zamanda olgun osteoblastların fonksiyonlarını da stimüle eder. Embriyolojik süreçte kemik gelişiminde IGF-1 ve IGF-2 anahtar rol oynar. Büyüme hormon eksikliği olan fetüslerde dâhi büyüme hormonundan bağımsız sentezlenen bu proteinler, kemik gelişiminin prenatal dönemde tamamlanmasını sağlar, postnatal dönemde ise belirgin gelişim geriliği gözlenir. Bu nedenle büyüme hormonun prenatal dönem kemik gelişiminde küçük bir rolü olduğu düşünülmektedir. Hem postnatal hem puberte döneminde IGF-1 ve büyüme hormonu, uzunlamasına iskelet gelişimi için ve kemik kazanımı için kritik öneme sahiptir. Büyüme hormonu, erişkin kemik kütlesinin idamesinde rol oynamaktadır. Özellikle geç adolesan ve yetişkinlik döneminde pik kemik kütlesine ulaşma, kemik kütlesinin korunması ve kazanımı için önemlidir [72].

Çocukluk çağı başlangıçlı büyüme hormonu eksikliği, yetişkin dönemde artmış kemik kırık riski ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olup büyüme hormonu replasman tedavisi ile geri döndürülebilir. IGF-1, gelişimin tüm aşamalarında büyüme için gerekli olup kemik oluşumu, yeterli femoral uzunluğun ve kemik mineral dansitesi

sağlanmasına katkı sağlar. Bu etkisini, büyüme hormonu ile sinerjistik olarak göstermektedir. Büyüme hormonu, kemik turnover ve rezorpsiyon miktarını IGF-1 etkisinden bağımsız olarak artırır. Büyüme hormonu fazlalığı olan hastalarda, artmış kırık riski görülmektedir. Yaşlanma ile birlikte büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri ve osteoprogenitör hücreler azalarak kemik kaybı meydana gelir. Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinler düşük kemik turnover düzeyi, osteoporoz ve artmış kırık riski ile karşılaşmakta olup hormon eksikliğinin süre, başlangıç yaşı ve derecesi gibi parametreler kemik kaybının miktarını etkilemektedir [72].

Büyüme hormon sentezi, yetişkinlikte de devam ederek birçok önemli metabolik fonksiyon göstermektedir. Büyüme hormonu, adipoz doku hariç tüm dokularda anabolik etki gösterir. Adipoz dokuda depolanan yağ dokusunun katabolizmasını uyararak diğer dokularda büyüme için gerekli olan enerjiyi ortaya çıkarır. Akut dönemde, insülin ve büyüme hormonu sinerjistik etki göstererek büyüme, gelişme, metabolizma ve farklılaşmanın normal seyrinde gerçekleşmesini sağlar. Kronik olarak da büyüme hormonu, insülin ile antagonize bir şekilde karaciğer, iskelet kası ve yağ doku gibi çeşitli organlarda insülin direncine çeşitli mekanizmalar ile katkı sağlar [85]. Büyüme hormonu, karbonhidrat metabolizmasına insülin karşıtı etki göstermektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde artmış yağ dokusu ve azalmış yağsız vücut kitlesi sonucu bozulmuş vücut kompozisyonu ortaya çıkmaktadır. Büyüme hormonunun lipid metabolizması üzerine akut etkisi insülin benzeri antilipolitik iken kronik etkisi ise insülin karşıtı lipolitikdir [72].

Büyüme hormonu, adiposit lipolizini tetikleyerek dolaşımdaki serbest yağ asidi oranını artırır. Kas ve karaciğerde lipoprotein lipaz aktivasyonu ile trigliserid alımını arttırmaktadır. Büyüme hormonu, visseral adipoz doku ve subkutan yağ dokuda lipolizi arttırmakta hormon duyarlı lipaz aktivitesini uyararak trigliseritlerin hidroliz ile yağ asidi ve gliserole dönüşümünü arttırmaktadır. Büyüme hormonu, aynı zamanda yağ dokuda preadipositlerin farklılaşmasını uyararak olgun adipositlere dönüşmesini ve trigliserit depo kapasitesini arttırmaktadır. Karaciğerde ise yağ dokusundakinin tersi etki göstermekte olup karaciğer trigliserit alımını lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz ekspresyonunu arttırarak uyarır. İskelet kasında büyüme hormonu, lipoprotein lipaz ekspresyonunu arttırarak trigliserit alımını arttırmakta ve intramiyoselüler

trigliserit olarak depolanmasını veya lipit oksidasyonunu uyararak enerji salınımının gerçekleşmesini sağlar. Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde; artmış total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit ve apolipoprotein b düzeyleri saptanırken azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri saptanmakta olup bu durum prematür ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir [86].

Büyüme hormonu; anabolik, lipolitik ve antinatriüretik etkileri ile vücut kompozisyonun sağlanmasında etkilidir. Büyüme hormonu eksikliği bulunan yetişkinlerde; yaşa, cinsiyete ve boya göre yağsız kas kütlelerinde azalma ve yağ kütlelerinde normal değerlere göre artış olduğu görülmüştür. Büyüme hormonu eksikliğinde; abdominal bölge, visseral kompartmanda artış saptanırken total vücut suyu azalmaktadır. Büyüme hormonu ve IGF-1 tarafından oluşturulan natriüretik etki, farelerde distal nefronda epitelyal sodyum kanalları aracılığıyla sodyum geri emilimini stimüle etmesi sonucu meydana gelir [87].

Büyüme hormonu, insülinin etkileri ile antagonizasyon gösterip yağ dokunun glukoz alımını azaltır. Karaciğerde ise glikojenolizi arttırmakta ve hepatik glukoz üretiminin artmasını sağlamaktadır. Büyüme hormonu eksikliği, yetişkinlerde vücut yağ kütlesi ve bel çevresi ile korelasyon gösteren artmış açlık insülin düzeyleri ile ilişkilidir. Akromegalide olduğu gibi kronik suprafizyolojik dozlarda büyüme hormonu maruziyeti diyabetojenik etki gösterir. Hastalarda, 2-3 kat artmış bazal insülin ve artmış açlık glukoz düzeyleri saptanırken insülin etkilerinde ve postprandiyal insülin sekresyonunda azalmanın yanında artmış lipit oksidasyonu bu duruma katkı sağlamaktadır [72].

Büyüme hormonu, anabolik yapısı nedeniyle üriner nitrojen retansiyonuna sebep olurken plazma üre seviyelerinde düşüş oluşturmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği, değişen vücut kompozisyonu nedeniyle azalmış kas gücü ile ilişkilidir. Büyüme hormonu replasman tedavisi, kas kütlelerini arttırmakta olup kas gücünde artış sağlamaz [72].

Büyüme hormonu, aynı zamanda erkek ve kadın üreme sisteminde de etkilidir. Somatotrop ve gonadotrop aks puberte döneminin başlangıcında sinyal etkileşiminde bulunarak cinsel olgunlaşma ve pubertal büyümenin hızlanmasında birlikte çalışır.

Büyüme hormonu, erkeklerde testiste ve aksesuar organlarda eksprese edilmekte olup otokrin ve parakrin etkileri ile seminifer tübüllerin farklılaşması ve testis büyümesini destekler. Aynı zamanda Leydig hücrelerinde invitro androjen ve estradiol üretimini arttırarak gametogenezi destekler [88, 89]. Kadınlarda ise steroidogenez, folikülogenez ve oosit olgunlaşmasını destekler ve embriyo meydana gelmesine yardımcı olur [72].

Büyüme hormon ve IGF-1 reseptörleri, miyokard ve kan damarlarında eksprese edilir. Büyüme hormon aksı; kardiyak kütlenin idamesi, performansın iyileştirilmesi ve miyokard kontraktilitesinin düzenlenmesinde rol almaktadır [90]. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda; abdominal obezite, insülin direnci, hiperkoagulabilite, yüksek total kolesterol, yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, azalmış egzersiz kapasitesi ve pulmoner kapasite görülür. Bunlar, aynı zamanda koroner arter hastalığı risk faktörlerindendir. Akromegali hastalarında meydana gelen hipervolemi ve düz kas proliferasyonu, damar duvarında intimal kalınlaşmaya neden olarak hipertansiyona yatkınlık oluşturur. Büyüme hormonu ve IGF-1, kardiyomiyosit boyut ve protein sentezini arttırarak kardiyak fonksiyonları korur. Büyüme hormonu, kardiyak spesifik proteinlerin mRNA ekspresyonunu arttır. Aynı zamanda kas kasılması için gereken enerji ihtiyacını azaltıp miyofilament kalsiyum içerik ve hassasiyetini arttırarak kardiyak debi ve kontraktileti arttırır. Bundan dolayı akromegali hastalarında kardiyomegali, ventriküler hipertrofi, valvüler hastalıklar görülmektedir [72].

Büyüme hormonu, glomerüler komponent hücrelerine de etki etmekte olup mezengial hücre proliferasyon ve migrasyonunu stimüle ederken podosit fonksiyonunda inhibisyona yol açar. Böylelikle filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini arttırır [91]. Büyüme hormonu ve IGF-1; renal gelişim, glomerül fonksiyon ve tübüler reabsorbsiyonda da etkilidir. Renal büyüme hormon reseptörleri; proximal ve distal tübüldeki epitel hücrelerinde, mezengial hücrelerde podositlerde bulunmaktadır. Dolaşımdaki IGF-1 dışında ve lokal sentezlenen IGF-1 de renal sistemde etkilidir. Otokrin-parakrin etkili IGF-1; distal nefronda epitelyal sodyum kanallarını uyararak sodyum ve su geri emilimini uyarır. Büyüme hormonu ve IGF-1, aynı zamanda büyüme sırasında gereken fosfat ihtiyacı için renal tübüllerde fosfat geri emilimini de



arttırır. Bundan dolayı da akromegalide kronik büyüme hormon maruziyeti; renal hipertrofi, artmış glomerüler filtrasyon ve renal plazma akımına neden olur. Glomerüler filtrasyon artışı, renal vasküler direncin azalmasına neden olur. Bu sebepten, akromegali tedavisi yapısal değişiklikler başlamadan önce uygulanırsa geri döndürülebilir olmaktadır [72].

### **2.4.3. Prolaktin**

#### **2.4.3.1. Prolaktin sentezi**

Prolaktin, hipofizde laktotrop hücrelerden salınır. Laktotrop hücreler, hücre popülasyonunun %10-30 kadarını oluşturur. Bu hücreler, ön hipofizin arka ve lateral kesimlerinde yoğun miktarda olup sayıları yaş ve cinsiyet ile belirgin farklılık göstermez. Gebelik döneminde östrojen etkisi ile laktotrop hücrelerin çoğalması gerçekleşmektedir [92]. Bu hiperplastik durum, doğumdan birkaç ay sonra geriler ancak emzirme ile bu süreç yavaşlar. Gebeliğin yarattığı bu stimülasyon, gebelik döneminde prolaktin sentezleyen adenom gibi laktotrop hücrelerden oluşan yapılarda belirgin büyümeye sebep olur.

Ön hipofizde, hücrelerin gelişimi için embriyolojik dönemde **PIT1** ve **PROP1** genlerinin ekspresyonu gereklidir. Bunlardan **PIT1**; prolaktin, büyüme hormonu ve tiotropin sentezinde görev alan hücrelerin farklılaşması ve gelişimi için gereklidir [22]. Aynı genin sorumlu olduğu diğer hücre serilerinden laktotropların ayrışması, estrojen reseptörünün ortaya çıkması ile aynı dönemde sonuçlanmaktadır. Prolaktin geni kromozom 6p22.2-p21.3 üzerinde yer almakta olup, 227 aminoasitlik prohormon yapısından işlenerek, 199 aminoasitlik olgun form elde edilir [93].

Prolaktin, büyüme hormonu ve plasental laktojen ile büyük oranda yapısal homoloji gösterir. Posttranslasyonel glikozilasyon, fosforilasyon, proteolitik parçalanma, polimerizasyon ve deamidasyon ile modifikasyona uğrayarak oluşan farklı varyantlar dolaşımda görülebilir. Fosforilasyon da modifikasyonlardan biridir. Fizyolojik olarak menstural siklus boyunca düzenlenir. Fosforile olan prolaktin

varyantları daha düşük potansiyel ve proliferatif etkiye sahiptir. Glikozilasyon diğer bir modifikasyon olup, bu modifikasyonla oluşan varyantların mitojenik aktivitesi, laktotropik aktivitesi ve reseptöre bağlanması daha düşüktür. Prolaktinin, normal monomerik varyantı dışında immünglobulinler ile bağlanarak oluşturduğu kompleks yapılar da vardır. Bu yapılar, makroprolaktin olarak isimlendirilir ve fonksiyonsuzlardır [93].

Prolaktin, aynı zamanda hipofiz dışındaki dokulardan da sentezlenir. Over, desidua, plasenta, meme, testis, prostat, germ hücreleri, kemik iliği, timus, dalak, tonsiller, lenf nodları, beyin, spinal kord, deri, ter bezi, sebace bez, saç, kıl folikülleri, lökosit, lakrimal bez, böbrekler, yağ doku ve damar endotel hücrelerinde prolaktin mRNA ekspresyonu gözlenmiştir [94]. Hipofizer prolaktinin aksine periferde eksprese edilen prolaktin, dopamin reseptörü içermez ve dopaminden etkilenmez. Bununla birlikte adipoz dokuda salgılanan prolaktin, fonksiyonel dopamin reseptörü eksprese ettiği için dopamin ile inhibe olabilir [95]. Periferik dokularda salınan prolaktinin ise süt üretiminin ötesinde ozmotik düzenleme, ara metabolizma, immun ve nöral fonksiyonlar üzerine otokrin ve parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir [93].

Prolaktin, mononükleer hücrelerden de sentezlenmektedir. Buradan sentezlenen prolaktin otokrin bir büyüme faktörüdür. Bu prolaktin genindeki doku spesifik promoter bölgede mevcut olan genetik polimorfizmin lupus gibi otoimmün hastalıkların etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir [96, 97].

#### **2.4.3.2. Prolaktin sentezini etkileyen faktörler**

Östradiol, prolaktin sentezinin ana düzenleyicisi olup hipofizde prolaktin gen ekspresyonunu kontrol etmekte ve aynı zamanda laktotrop hücrelerin farklılaşmasında da rol almaktadır. Prolaktin gen ekspresyonu, estradiol tarafından düzenlenirken çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir. FGF, TRH ve TNF- $\alpha$  ile estradiol sinerjistik etki göstermekte olup estradiol uyarısının iletebilmesi için MAPK sinyal yolağına ihtiyaç vardır. Farklı sinyal yolları ve hormonal uyarılar, prolaktin sentezine bu aşamadan etkisini göstermektedir. Prolaktinin, klasik feedback sistemi yoktur. Laktotrop hücreler, dopamin tarafından inhibitör etki ile kontrol edilmektedir. Hipotalamustan

senztezlenen dopamin, hipofize sap kısmı ile ulaşır. Bu yapının hasar görmesi, hormon eksikliklerine eşlik eden artmış prolaktin ile birliktedir. Dopamin, santral sinir sisteminde sentezlendiği gibi adrenal bez medullasında ve diğer dokularda da sentezlenebilir. Nöroanatomik ve fonksiyonel çalışmalarda prolaktin salınımını düzenleyen üç dopaminerjik sistem bulunmuş olup bunlar; tüberoinfundubular, tüberohipofizer ve periventriküler dopaminerjik nöronlardır. Tüberoinfundubular nöronlar, dopamin uyarımının büyük kısmından sorumlu olup çoğunluğu arkuat nükleusun dorsalinden, bir kısmı da periventriküler nükleustan kaynaklanır. Tüberoinfundubular yolak nöronları, laktotropların membranında dopamin D2 reseptörüne bağlanarak inhibitör etki gösterir. Bu nöronları çevreleyen glial hücrelerin dopamin geri alımını sağlaması, aynı moleküllerin tekrar kullanılmasını sağlar. Metoklopramid ve antipsikotik ilaçlar, endojen dopamin reseptörlerinin farmakolojik olarak blokajı ile prolaktin düzeylerinde artışa sebep olur. Antipsikotikler D2R/D4R üzerinden mezolimbik bölgede etki gösterirken, hiperprolaktinemi laktotrop hücrelerde D2R üzerindeki etkileri ile meydana gelir. Dopaminin inhibitör etkisi, östrojen varlığında zayıflamakta olup erken foliküler fazda uygulanan dopamin daha fazla prolaktin supresyonu yapmaktadır [93].

Farelerde  $\gamma$ -Aminobütirik asit (GABA) prolaktin salınımı üzerine inhibitör etkilidir. İnsanda ise etkileri ile ilgili çalışmalar çelişkili olup GABA kendisi ılımlı bir prolaktin düşüşü oluşturmaktadır. Sodyum valproat ile GABA sistemi aktivasyonu ise, mekanik göğüs stimülasyonu ile prolaktin artışını baskılamaktadır [93, 98].

TRH reseptörü hem tirotrop hem laktotrop hücrelerde eksprese olmaktadır. İntravenöz TRH enjeksiyonu, prolaktin salınımına neden olmaktadır. Hipotiroidi hastalarının bir kısmında hiperprolaktinemi saptanmakta olup tedavi ile düzeltildiği zaman TSH ve prolaktin düzeyleri normale dönmektedir. Beklenmedik bir şekilde hipertiroidi hastalarında düşük prolaktin değerleri saptanmamakta olup normal tiroid fonksiyonlarına sahip hastalara göre daha yüksek prolaktin değerleri saptanmaktadır. Bu hasta grubunda, TRH ile oluşan prolaktin yanıtı körelmiş olup, hipertiroidinin düzelmesi ile normale dönmektedir [93].

Vazoaktif intestinal peptid (VIP), ventral hipotalamik suprakiazmatik nükleustan salınmakta olup prolaktin salınımını uyarır. VIP nöron lifleri,

suprakiazmatik nükleustan oksitosin nöronlarının da köken aldığı paraventriküler nükleusa projekte olur. Böylelikle hipofizde prolaktin sentezi, mRNA ekspresyonu ve salınımını uyarır. Periventriküler ve arkuat nükleustaki dopamin nöronları üzerinde VIP reseptörü bulunmamakta olup VIP sinyalizasyonu ile direkt etkileşimi yoktur [93].

Serotonin, prolaktin salınımı üzerine etkilidir. Ancak etkileri hipotalamik düzeydedir. Serotoninerjik nöronların çoğu, dorsal ve median rafe nükleuslarından kaynaklanır. Daha sonra hipotalamusa projekte olur. Oksitosin veya VIP salınımını uyararak prolaktin sekresyonunda anahtar rol oynar [99]. Serotonin, aynı zamanda hipotalamusta dopamin üretimini de azaltır. Arkuat nükleusta serotoninerjik nöronlar ve dopaminerjik nöronlar arasında sinaptik bağlantı vardır. İntraventriküler serotonin uygulaması, portal damarlarda dopamin düzeyini düşürür. Serotonin reseptörleri ile aktive olan GABA ara nöronları uyarısı ile dopaminerjik tüberoinfindubular nöronlar inhibe olur. Böylelikle serotonin, hipofizden bazal ve stimüle prolaktin sekresyonunu artırır [93].

Morfin ve morfin analogları, prolaktin salınımını akut ve kronik olarak artırır. Parsiyel agonist etkisi olan naloksan ile morfin reseptör blokajının prolaktin seviyelerine minimal etkisi vardır. Gebelikte endojen opioidler, tüberoinfindubular dopaminerjik nöronları inhibe ederek hiperprolaktinemiye rol açar. Bu durum gebeliğin devamına ve laktasyona katkı sağlarken prolaktin sekresyonunun düzenlenmesinde minimal rol oynar [93].

Oksitosin nöronlarının çoğu, arka hipofize projekte olup bir kısmı da median eminente sonlanır. Paraventriküler nükleusun oksitosin içeren nöronları ön hipofize kadar ulaşım gösterir. Kısa ve uzun portal sistem damarları ile laktotrop hücrelere ve periferik dolaşıma ulaşır. Laktotrop hücre membranında bulunan oksitosin reseptörüne bağlanarak prolaktin salınımını uyarır. GnRH, anovulatuvar kadınlarda ve postmenapozal kadınlarda prolaktin salınımına neden olurken sağlıklı erkeklerde prolaktin salınımına neden olmaz. Kadınlarda prolaktin salınımı, östrojen takviyesi ile artmaktayken transgender östrojen alan erkekler prolaktin salınım yanıtı oluşturmaktadır. GHRH, prolaktin salınımını arttırıcı özellik gösterebilmekte olup akromegali hastalarında hiperprolaktinemi saptanabilmektedir [93].

Hipotalamus prolaktin aksının, spesifik bir hedef endokrin organı olmadığı için klasik hormon feedback mekanizması mevcut değildir. Prolaktin salınımı, fizyolojik duruma göre oldukça değişkenlik gösteren dinamik bir süreçtir. Laktasyon döneminde, hipofizer ve hipotalamik düzenleme ile prolaktin salınımı modifiye edilmektedir [93].

Prolaktin salınımı, diğer hormonlara göre daha stabil seyir gösterir. Tonik ve pulsatil bir salınım paterni gösterir. Bu patern, gonadotropin hormonlarının pulsatil salınımı ile belirli zamanlarda eşleşir. Bu durum, ortak bir sinyal üreticinin varlığını düşündürmektedir. LH ve prolaktin salınımının temporal çiftleşmesi kisspeptin'e bağlıdır. Kisspeptin nöronları gonadotropin salınımını tetiklerken, tüberoinfundibular nöronları baskılayarak prolaktin salınımını uyarır. Kisspeptin nöronlarının çoğunda prolaktin hormon reseptörü vardır. Bu durum, hiperprolaktineminin tetiklediği infertilitenin mekanizmasını açıklamaktadır. Hipotalamik tümörlerin oluşturduğu disinhibisyona bağlı olarak bazal prolaktin salınımı ve pulsasyon büyüklüğü artar. Prolaktinin pulsatil ve tonik paterni günlük ritim gösterir. Prolaktin düzeyleri öğlen vakti en düşük düzeyde olup, öğleden sonra artmaya başlamakta ve gece en yüksek düzeye varmaktadır. Uyku başladıktan 60-90 dakika sonrasında, uykunun nonrem evresinde büyük pulsasyonlar artmaya başlamakta rem evresi öncesinde ise düşmektedir. Prolaktin salınımının bu diüurnal varyasyonu, emzirmenin güçlü fizyolojik uyarısına rağmen sebat etmektedir [93, 100, 101].

Prolaktin düzeyleri, doğum sonrası infantlarda annenin östrojen düzeyleri ile ilişkili olarak belirgin şekilde artar. Üçüncü ayın sonunda normal düzeylere gelen prolaktin 9 yaşına kadar en düşük düzeylerde devam eder. Puberte sırasında ılımlı bir artış gösteren prolaktin yetişkin düzeylere ulaşır. Elli yaşın altında kadınlarda, erkeklerden daha yüksektir. Menapoz sonrası ise kadınlarda gece sekresyonu erkeklere göre daha belirgin şekilde düşer. Ancak bu düşüş obez bireylerde daha azdır. Obez kadınlarda adipoz dokudan salınan östrojenin etkisi ile prolaktin pulsatil salınımı artar. Prolaktin düşüşünün arkasındaki potansiyel mekanizmalar ise azalmış TRH, artmış dopamin, azalmış stimülatör faktörler ve immünolojik mekanizmalar olarak düşünülmektedir [93].

Prolaktin düzeyleri menstrual döngü sırasında değişmekte olup bu değişim düzensiz ve tutarsızdır. Prolaktin, FSH, LH, estradiol veya progesteron seviyeleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olup bazı hastalarda ovulatuvar ve luteal fazda artmış prolaktin düzeyleri görülebilir [102].

Gebelikte prolaktin salınımının kontrolünde; maternal, fetal ve desidual faktörler rol alır. Maternal prolaktin düzeyleri gestasyonun 6-8. haftalarında artmaya başlayarak termde 200-300 nm/ml değerlerine ulaşır. Östrojen, hipotalamik dopamini baskılar. Bunun sonucunda laktotropların hem büyüklüğü hem sayısı artarak hipofiz bezi genişler [103]. Gebeliğin sonunda, artan prolaktin değerleri meme dokusunu laktasyon için hazırlar. Fetal prolaktin düzeyleri 20-24. haftalarda artmaya başlar. Doğuma yakın dönemde, maternal seviyelere ulaşır. Desidual prolaktin salınımı, amniotik sıvıda yoğun prolaktin seviyelerinin oluşmasına katkı sağlar ancak bunun fetal fizyoloji üzerine etkileri net değildir [93].

Postpartum dönemde, laktotrop proliferasyonu ve hipertrofisi devam eder. Prolaktin, kendi üzerine oluşturduğu negatif feedbackten kaçınmak için bir adaptasyon mekanizması gelişir ve prolaktin değeri yüksek kalır. Bunun dışında prolaktin sentezinin en önemli uyarıcısı emzirmedir. Emziren kadınlarda, postpartum 4-6 haftalara kadar bazal prolaktin düzeyleri yüksek kalır. Emzirme ile birlikte 3-5 kat artış sağlanır. Emzirmeden sonraki 3 saat içinde ise önceki düzeye döner. Sonraki 4-12 hafta arasında kademeli olarak bazal prolaktin düzeyleri normale dönmeye başlar. Emzirme ile oluşan piklerin büyüklüğü de azalır. Sonrasında prolaktin artışı minimal olmasına rağmen süt üretimi devam eder. Emzirmenin azalması ve bebeğin diyetine ek gıda başlatılması ile postpartum 3-6 ay aralarında prolaktin düzeyleri azalır. Günlük minimum 6 parçada, 80 dakika emzirme hiperprolaktinemi ve amenoreye neden olur. Menstruasyon başlangıcının gecikmesi, spesifik bir prolaktin değerine bağlı değildir. Daha çok emzirme süresi ve sıklığı ile ilişkilidir. Göğüs bölgesinin stimülasyonu, emzirmeyen kadınların bir kısmında prolaktin artışına sebep olmaktadır. Prolaktin aynı zamanda adipoz dokudan ve meme bez dokusundan da sentezlenir [93].

#### **2.4.3.3. Prolaktin etkileri**

Stres, prolaktin ile ilişkilidir. Stres ile tetiklenen; inflamatuvar bağırsak hastalığı, peripartum kardiyomiyopati ve kardiyovasküler patoloji gibi hastalıkların gelişiminde prolaktinin rol aldığı düşünülmektedir. Adrenal kortekste, prolaktin reseptörü bulunur. Bu durum, prolaktinin stres yanıtında rolünü desteklemektedir. Hiperprolaktinemi, adrenal hipertrofiyi tetiklemekte ve adrenal bezin ACTH hassasiyetini arttırmaktadır. Uzun süreli kritik hastalıklarda ise prolaktin pulsasyon ve total sekresyonunda azalma görülür. Bu durum, stres sırasında dopamin ve serotonin seviyelerinin değişmesi ile açıklanabilir. Prolaktin, hipoglisemiye yanıt olarak artış gösterir. Akut egzersiz durumunda da geçici prolaktin yüksekliği saptanmaktadır [93].

Prolaktin, hücre membranında yer alan hematopoetik sitokin reseptör süper ailesi üyesi olan tek parça transmembran reseptörüne (PRLR) bağlanarak etki gösterir. Bu reseptör; büyüme hormonu, prolaktin ve plasental laktojen tarafından aktive edilir. PRLR, vücutta çeşitli organlarda eksprese edilmekte olup dokularda izoformlarının ekspresyonu menstrual döngü, laktasyon, gebelik ve gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir. Farelerde antroventral periventriküler nükleus, medial preoptik alan, paraventriküler ve arkuat nükleusta yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir [104]. Overde PRLR, progesteron salınımında ve korpus luteum aktivitesinde rol almaktayken, meme dokusunun ve fonksiyonun gelişmesi için esansiyeldir.

Embriyolojik ve prepubertal meme gelişimi, prolaktinden bağımsız olarak gerçekleşir. Puberte döneminde ise prolaktinin minimal rolü vardır. Fakat gebelik ve laktasyon dönemlerinde prolaktin; overden sentezlenen steroid, sitokin ve büyüme faktörlerinin gösterdikleri etki ile bezin morfolojik yapısını belirler. Puberte döneminde prolaktin, indirekt etki ile alveolar duktusların dallanması ve morfolojik değişimi üzerine uyarıcı etki gösterirken, parakrin etkisi ile alveoler gelişimi tetiklemektedir [105]. Prolaktin, laktogenez ve galaktopoez için gerekli olup aynı zamanda süt proteinlerinin sentezini de düzenlemektedir.

Hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizme ve anovulatuvar infertiliteye sebep olur [106]. Prolaktinin oluşturduğu hipotalamik GnRH inhibisyonunun mekanizması net değildir. Hiperprolaktinemi, GnRH salınım

inhibisyonu ve GnRH reseptör yanıtının azalmasına neden olarak LH pulsasyon frekans ve büyüklüğünde azalmaya sebep olur [107]. Prolaktin, üreme aksını hipotalamustaki arkuat nükleusta kisspeptin nöronlarına etki ederek düzenlemektedir. Prolaktin, kisspeptin sentez ve sekresyonunu inhibe ederek GnRH ve gonadotropin sekresyonunu azaltmaktadır.

Prolaktin düzeyleri, menstrual dönem boyunca stabildir. Luteal fazda hafif bir artış görülmesine rağmen fonksiyonel önemi bilinmemektedir. PRLR, granuloza hücrelerinde eksprese olmaktadır. Over, prolaktin sentezlemektedir ancak sentezlenen bu prolaktinin spesifik görevi bilinmemektedir. Foliküler sıvıda prolaktin mevcut olup over epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır [93]. Prolaktin, progesteronu yıkan enzimin ekspresyonunu azaltarak korpus luteumun progesteron sekresyonunu artırır. Paradoksik olarak in vitro çalışmalarda prolaktin, östrojen ve progesteron sentezini inhibe etmektedir. Prolaktin; östrojen oluşumunu FSH ile aromatazin stimülasyonunu engelleyerek ve aromataz sentezini direkt inhibe ederek, baskılamaktadır. Prolaktinin 20 ng/ml ve altındaki düşük düzeyleri, progesteron salınımı için gereklidir. Hiperprolaktinemi durumunda, progesteron salınımı inhibe edilmektedir. Artan prolaktin düzeyleri, kadınlarda oligoamenore veya amenoreye sebep olur. Bu patolojik durum, puberteden önce ortaya çıkarsa primer amenore gelişir. Bu durumda, östrojen eksikliği nedeniyle sekonder seks karakterlerinin normal gelişimi geri kalır. Hiperprolaktinematik amenore mevcut olan kadınların çoğunda, seksüel disfonksiyon ve libido kaybı görülmekte olup prolaktin seviyelerinin normale dönmesi ile geriye dönmektedir [93].

Polikistik over sendromunda da prolaktin yüksekliği görülebilir. Polikistik over hastalarında prolaktin ve LH pikleri eşleşme gösterir. Azalmış dopaminerjik uyarı nedeniyle prolaktin ve LH yüksekliği meydana gelebilmektedir [108].

Hiperprolaktinemi, direkt ve indirekt olarak sperm üretimini negatif etkiler. İnfertilite görülen erkeklerde prolaktin ölçümü yapılması zorunludur. Prolaktin; pulsatil GnRH sekresyonunu, pulsatil FSH, LH ve testosteron salınımını inhibe ederek spermatogenezi zayıflatır. Erkek hastalar, sekonder hipogonadizm ve/veya infertilite ile prezente olmaktadır. Kronik hiperprolaktinemi, erkeklerde erektil disfonksiyon ve



libido kaybına neden olmakta hastaların bir kısmında galaktore meydana gelebilmektedir [93].

Prolaktin, kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinde de etkilere sahiptir. Hiperprolaktinemi ve hipogonadizm, her iki cinsiyette de azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış vertebral kemik kırığı riski ile ilişkilidir. Yüksek prolaktin düzeyleri, osteoblast fonksiyonlarını direkt olarak etkileyerek kemikte remodelinge sebep olur. Ancak kemik oluşumunda en önemli faktör seks steroidleridir. Hiperprolaktinemisi olup östrojen değeri normal olan ve amenoreik olmayan hastalarda normal kemik yoğunluğu saptanmıştır [93, 109].

Prolaktin, adrenal kortekste düzenleyici etkiye sahip olmasına rağmen prolaktin genleri ile steroidojenik genler arasında moleküler bağlantı bulunamamıştır. PRLR, adrenal kortekste eksprese olup bu durum, stres yanıtında prolaktinin rolünü destekleyicidir. İnsan adrenal hücre kültürlerinde, prolaktinin doz bağımlı olarak aldosteron, kortizol ve dehidroepiandrosteron salınımını uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [110]. Normal adrenal aksa sahip hiperprolaktinemisi olan kadınlarda, serum prolaktin ve dehidroepiandrosteron düzeyleri arasında korelasyon olmasına rağmen ACTH yokluğunda prolaktinin etkisi görülmemektedir. Bu durum, prolaktinin steroidogenez üzerine etkisini ACTH ile etkileşimle gerçekleştirdiğini düşündürmektedir [111].

Prolaktin, pankreas beta hücre gelişiminde ve fonksiyonunda düzenleyici rol oynar. Prolaktinin, yağlanma ve iştah üzerine de etkileri mevcuttur. İn vitro deneylerde, prolaktinin beta hücre sayısını arttırdığı ve insülin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Prolaktin, in vivo çalışmalarda oreksijenik etki göstermekte olup farelerde yüksek prolaktin değerleri, daha fazla besin alımı ve vücut ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur [112]. Prolaktinoma tanılı hastalarda enerji metabolizması bozulmuştur. Bu hastalarda, prolaktin seviyelerinin kontrol altına alınması; vücut ağırlığında azalma, glukoz toleransında ve insülin sensitivitesinde düzelme ilişkilidir [113]. Prolaktin, adiposit dokuda eksprese olan PRLR ile adipogeneze de katkı sağlar. Prolaktin, adiposit farklılaşmasında rol alan transkripsiyon faktörlerini arttırırken ve fibroblastların adipositlere dönüşümünü stimüle etmektedir [93].

İnsan cildi ve saç foliküllerinde, prolaktin sentezlenmekte ve PRLR eksprese olmaktadır. Prolaktin, sebotropik bir hormondur. Hiperprolaktinemi, kadınlarda akne ile ilişkilidir. Prolaktin, kıl folikülünde büyümeyi arttırırken epidermal keratinositlerde de proliferasyonu uyarmaktadır. Prolaktin, direkt olarak sebosit hücrelerin proliferasyonunu uyarır [93].

#### **2.4.4. Tiroid stimüle edici hormon (TSH)**

##### **2.4.4.1. TSH sentezi**

Tiroid stimulan hormon (TSH), glikoprotein yapıda bir hormon olup ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden sentezlenir. TSH  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak iki alt üniteden oluşur. Bu iki ünite, farklı kromozomlar üzerinde farklı genlerden kodlanmaktadır. TSH  $\beta$  ünitesi, 1. kromozom üzerinde yer alırken TSH  $\alpha$  ortak glikoprotein ünitesi, 6. kromozom üzerinde yer almaktadır. TSH  $\alpha$  ünitesi, 92 aminoasitten oluşurken TSH  $\beta$ , 118 aminoasit içerir. TSH sentezi; transkripsiyon, translasyon, glikozilasyon, katlama ve depolama basamakları sonucunda gerçekleşir. Ön hipofizdeki tirotrop hücreler, bütün hücre popülasyonunun %3-5 kadarını oluşturur. Hipofizin gelişim aşamaları sırasında, çeşitli sinyaller ile hücre serileri farklılaşır. Bunların birçoğu, tirotrop gelişimine spesifik değildir ve alfa glikoprotein yapısına sahip olan TSH, FSH ve LH gibi dimerik yapıdaki hormonların sentezinde rol alır. Embriyolojik dönemde hipofizde **POU1F1**; somatotrop, laktotrop ve tirotropların ortak transkripsiyon faktörü olup tirotrop gelişiminde önemi mevcuttur. **LHX3**, TSH $\alpha$  ünite sentezini aktive ederken **POU1F1** ile sinerjistik etki gösterir. **GATA-2** ve **POU1F1**, birlikte tiroid spesifik genlerin aktivasyonunu uyarır. Sadece **GATA-2** uyarımı gonadotrop seriye, sadece **POU1F1** ise laktotrop ve somatotrop seriye dönüşümü tetiklemektedir [114].

TSH  $\beta$  ünitesi, spesifik olup  $\alpha$  ünite glikoprotein hormonlar için ortaktır. Tiroid hormonları ve TRH, en önemli düzenleyicileridir. TRH; hipotalamus, pankreas beta hücreleri, tiroid C hücreleri, miyokard, prostat, testis ve spinal korddan salınmasına rağmen hipofizer TSH üretimi, sadece paraventriküler nükleustan sentezlenen TRH tarafından kontrol edilir. TRH, hipofizer portal sistemde salındıktan sonra ön hipofizde

tiotrop hücrelerde bulunan reseptörüne (TRHR) bağlanarak, TSH transkripsiyonunda beş kata kadar artış sağlamaktadır. TRH, embriyolojik gelişimde tiotrop hücreler için gerekli olmayıp postnatal dönemde TSH aktivasyonu için gereklidir [114].

Tiroid hormonunun etkisi, tüm organ ve dokuların fonksiyonu için hayati öneme sahip olup TSH sentezinin en önemli negatif feedback düzenleyicisidir. T4 ve T3 hormonları tiroid bezinden 14/1 oranında sentezlenir. Bu hormonların büyük kısmı dolaşımda proteine bağlı şekilde taşınır. Ancak dolaşımda serbest olan kısımları aktiftir [115]. T4 ve T3, hücre içine özel taşıyıcılar ile giriş yapmakta olup, 15 üzerinde taşıyıcı tanımlanmıştır. Monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), santral sinir sisteminde tanımlanan formudur. Tiroid hormonlarının kan beyin bariyerinden geçişini sağlayan taşıyıcı MCT8 proteinidir. T3 hormonunun TRH eksprese edilen bölgelere ulaşmasını ve hipofizer tiroid aksına negatif feedback etki göstermesini sağlamaktadır [114].

Tiroid hormonu, genomik etkisini nükleer reseptörü üzerinden göstermektedir. Hipofizer nükleer T3, dolaşımdaki T3 ve intraselüler T4-T3 dönüşümünden elde edilmektedir. T4, sadece tiroid bezinde sentezlenirken T3 sentezinin %80 kadarı tiroid dışı dokularda, T4 deiyodinasyonu ile gerçekleşmektedir. T4 prohormon yapısındadır. Periferde Deiyodinaz Tip 1 ve Tip 2 tarafından daha potent olan T3'e dönüşür. Deiyodinaz Tip 3 ise T4 major inaktive edici enzim olup reverse T3 dönüşümünü gerçekleştirir. Aynı enzim T3'ü inaktif olan T2 hormonuna çevirir. Deiyodinaz Tip 1; karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde görev yapar. Deiyodinaz Tip 2; tiotrop hücreler, beyin, cilt ve kas dokusunda ana enzim olarak görev yapar. Deiyodinaz Tip 2, tiotrop hücrelerde TSH ile birlikte eksprese olmaktadır. Deiyodinaz Tip 2, T4 hormonu varlığında hızlıca inaktifleşir. Bu durumun sağladığı feedback sayesinde suprafizyolojik serbest T4 seviyelerinde dahi stabil bir Deiyodinaz Tip 2 aktivitesi ve T3 üretimi sağlanmış olur. Aynı zamanda serbest T4 ve deiyodinaz tip 2 tarafından sentezlenen T3, TSH $\beta$  mRNA seviyelerini azaltmaktadır [116]. T3 tedavisi, TSH $\alpha$  ve  $\beta$  ünitelerinin transkripsiyonunu 30 dakika içinde hızlı ve belirgin bir şekilde azaltır. T3, nükleer reseptör ailesinden tiroid hormon reseptörü (TR)'ne bağlanarak etkisini gösterir. Hipofizer tiotrop hücrelerde, hipotalamusun paraventriküler, ventromedial ve arkuat nükleuslarında dominant olarak TR $\beta$ 2 eksprese edilmekte olup TSH negatif feedback düzenlenmesinde rol alır [117].

TSH üretim miktarı, günlük 150-420 miliünite arasında olup bu miktar iyot durumuna göre farklılık gösterir. TSH yarı ömrü, ortalama 50 dakika olup plazma klerensi dakikada 50 mililitre kadardır ve bölgesel değişiklik göstermez. TSH sekresyonu, hipotiroidi hastalarında 10 kata kadar artarken klerensi azalır. Hipertiroidi hastalarında ise sekresyon baskılanırken klerensi hızlanmaktadır [114].

TRH, embriyolojik dönemde hipotalamusta 10-14 haftalarda saptanır. TSH ise ön hipofizde 10-17 haftalar arasında tespit edilir. TSH düzeyleri 17. haftaya kadar düşük kalır. Sonrasında 28. haftaya kadar artış göstererek sabit düzeyde devam eder. Fetal serum T4 seviyeleri, 16. haftaya kadar düşük kalır. Bu dönemde gelişim için annenin tiroid hormon düzeylerinin yeterli olması gereklidir. TSH negatif feedback mekanizması, gebeliğin son yarısında gelişmeye başlar. Doğumdan 15-60 dakika sonrasında TSH düzeylerinde 10 kat artış görülür. T3 düzeyleri, 4 saat içerisinde artış göstermekte olup TSH seviyeleri 2-3 gün içinde yarıya düşer. Doğumdaki TSH düzeyleri, gestasyonel yaş ve çocuğun sağlık durumuna göre değişkenlik göstermekte olup prematürelerde daha düşüktür [114].

TSH'nın bazal sekresyonu ve diüurnal ritmi mevcuttur. Bazal pulsatil olmayan salınım %65 civarında TSH sekresyonunu oluştururken, pulsatil sekresyonlar %35 kadarını oluşturmaktadır. TSH pulsasyonları, kişilere göre değişkenlik gösterir. Saatte ortalama 0.4 pulsasyon gerçekleşmekte olup, 24 saatte yaklaşık 13 pulsasyon gözlenir. TSH pulsasyonları, tiroid bezinden direkt T3 hormon salınımını uyarır. Ötiroidlerde TSH, sirkadiyen paternde salınmakta olup pulsasyonlar akşam ve gece artar. Pulsasyon büyüklüğünde, gün içindeki değerlerin iki katı artış gerçekleşir. Normal uyku döngüsüne sahip sağlıklı bireylerde, pik TSH düzeyi 23.00 - 05.00 aralığında gerçekleşirken en düşük düzey 11.00 - 14.00 arasında gerçekleşir [118]. Sirkadiyen ritim, sağlıklı bireylerde çocukluktan yetişkinlik boyunca kadar korunur. Gece TSH düzeyinde görülen artış, uyku başlangıcından hemen önce gerçekleşir. Uyku döngüsünün bozulması, TSH pulsasyonlarının büyüklüğünü değiştirirken frekansını etkilemez. Şiddetli hipotiroidide sirkadiyen ritim bozulur. Primer hipotiroidi hastalarında, tiroid hormon replasman tedavisi ile normale döner. Ancak sekonder hipotiroidi hastalarında tedavinin etkisi olmamaktadır [114, 119].

#### **2.4.4.2. TSH salınımını etkileyen faktörler**

TSH salınımı, santral ve periferik faktörler tarafından düzenlenir. TRH, TSH'nın en önemli sentez ve sekresyon düzenleyicisidir. Hipotalamik TRH salınımı, tiroid hormonlarından etkilenmekte olup feedback döngüsünün bir parçasıdır. TRH tarafından hipofiz uyarımı doz bağımlıdır. TRH salınımindan 5-30 dakikada sonra TSH salınımı gerçekleşir ve 2 saat sonra normal bazal düzeylere döner. Uzun süreli TRH maruziyeti ise TSH cevabında desensitizasyona neden olur. Tiroid hormonları, direkt hipofizer TSH salınımını bloke eder. Akut T3 uygulanması, saatler içinde TSH düzeyini baskılar. Kronik uygulama ise daha ileri baskılamaya neden olur. Normal aralık içindeki hafif tiroid hormon düzey değişiklikleri bazal ve TRH tarafından uyarılan stimüle TSH seviyelerini değiştirir. Bu durum, hipofizin tiroid hormonlarına olan hassasiyetini göstermektedir. Tiroid hormonları, TSH salınımının pulsasyon frekansını etkilemeden büyüklüğünü değiştirerek etki etmektedir [114].

Somatostatin, kolesistokinin, gastrin salgılatıcı peptid ve nöropeptid y; TSH salınımı üzerine inhibitör etkilirken, AVP, glukagon benzeri peptid-1 ve leptin ise stimülatör etkilidir. Bu durum, nutrisyonel durum ile tiroid fonksiyonlar arasındaki etkileşimi gösterir. Leptin salınım paterni, TSH paterni ile sıkıca eşleşmekte olup açlık ve doyumluk arasındaki ilişkinin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir [114].

Somatostatin, bazal ve TRH tarafından uyarılan TSH salınımını baskılar. Somatostatin uygulaması, TSH pulsasyon frekansını ve büyüklüğünü azaltırken gece pikinin kaybolmasına sebep olur [120]. Büyüme hormon eksikliği, TRH uyarısına artmış TSH yanıtına neden olurken aşırı büyüme hormonunun neden olduğu somatostatin artışı, TSH yanıtını baskılamaktadır. Glukokortikoidler, TSH sekresyonu üzerine inhibitör etkili olup tirotroplar üzerine doz ve zaman bağımlı etki gösterir. Glukokortikoidler, farmakolojik düzeyde ve cushing sendromu gibi endojen hiperkortizolemi durumlarında, bazal ve pulsatil TSH salınımını baskılar; bununla birlikte TRH uyarısına TSH salınım yanıtı küntleştirir ve gece gerçekleşen TSH pikinin kaybolmasına neden olur [114]. Endojen veya ekzojen seks steroid düzeyleri bazal veya uyarılmış TSH düzeylerini etkilemez [121].

Opioid kullanımı, akut dönemde TSH artışına neden olurken kronik kullanımda TSH'nın TRH'ya yanıtını ve T3 hormon düzeylerini düşürür. Buna rağmen kronik opioid kullanıcıları ile kontrol grupları arasında bazal TSH ve tiroid hormon seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Teofilin ve amfetamin, direkt olarak TRH ve TSH sentezini uyarırken dopamin, somatostatine benzer şekilde TSH sentez ve sekresyonunu baskılamaktadır. Dopaminin aksine adrenerjik aktivasyon TSH sekresyonunu uyarmaktadır. İnflamasyon yanıtının mediatörlerinden olan sitokinler, TRH ve TSH salınımı üzerine etki etmektedir. İnterlökin-1 $\beta$ , İnterlökin 6 ve TNF- $\alpha$ , bazal TSH salınımı inhibe etmektedir [114].

#### **2.4.4.3. TSH etkileri**

TSH; tiroid bezi fonksiyonu, farklılaşması, gelişimi ve büyümesi için mutlak öneme sahiptir. TSH reseptörü (TSHR), G-protein bağlı reseptör ailesi üyesidir. Tiroid foliküler hücre membranında eksprese edilmektedir. TSHR; tiroid bezi büyümesi, morfolojisi, bazolateralde iyot alımı ve apikalde hücre içi hormon sentezini yönetmektedir. Embriyolojik dönemde ise bez gelişimi TSH ve TSHR'den bağımsızdır. Embriyolojik dönemde ve doğum sonrasında TSH uyarısı, sodyum iyot taşıyıcısı ve tiroid peroksidaz enzim ekspresyonunun sağlanması için önemlidir. Yetişkin dönemde ise TSH, tiroid bezinin büyümesinin ve tiroid hücre morfolojisinin ana düzenleyicisidir. Uzun süreli TSH uyarısı; tiroid bezinde hiperplazi, hücre hipertrofisi ve proliferasyonuna neden olur. Tiroid bezi, primer olarak tiroid foliküllerinden meydana gelir. TSH uyarısına ilk yanıt, foliküler hücrelerin apikal kısmındaki ekzositoz veziküllerinin birleşmesi ve ardından hücre sitoplazmasından uzantıların mikrovillus yapıları meydana getirmesidir. TSH uyarısı, hücre yüksekliğinin artarak foliküler hücre sütunlarının oluşmasına ve kolloid damlacıklarıyla dolmasına neden olur. Lizozomlar, bazal yüzden apikal yüze göç ederek kolloid damlacıklar ile birleştikten sonra küçük ve daha yoğun bir şekilde bazal yüze geri dönerler. TSH daha sonrasında iyodinize tiroglobulinlerin hidrolizini uyatarak, T3 ve T4 salınımına neden olur [122, 123].

TSHR, ekstratiroid dokularda da eksprese edilir. Beyinde astrositler, nöronlar, hipofizde eksprese olurken tiroid C hücreleri, kemik, karaciğer, over, lenfosit, eritrosit, makrofaj, kıl folikülleri, adiposit, fibroblast, keratinosit ve düz kas hücrelerinde de TSHR bildirilmiştir. [114]. Düşük TSH düzeyleri, osteoporoz ve artmış kemik kırık riski ile ilişkilidir. Subklinik hipertiroidi hastalarında da bu durum saptanmakta olup TSH ve TSHR'nın tiroid hormonlarından bağımsız etki gösterdiği düşünülse de tiroid hormon etkisinin dışlanarak TSH ve TSHR etkisinin ortaya çıkarılması için daha fazla çalışma gerekmektedir [124].

#### **2.4.5. Folikül stimüle edici hormon ve luteinizan hormon (FSH/LH)**

##### **2.4.5.1. FSH/LH sentezi**

Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH), hipofizer gonadotropin hormonlardır. Heterodimerik glikoprotein hormon yapısındadırlar. Ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden salgılanan FSH ve LH, over ve testise etki ederek; steroidogenez ve gametogenez üzerine uyarıcı etki gösterirler. Bu hormonlar, seksüel olgunlaşma ve normal üreme fonksiyonları için kritik öneme sahiptir. Gonadotropinler karmaşık bir kontrol mekanizması etkisindedir. Hipotalamustan GnRH aracılığıyla gelen uyarılar, seks steroidlerinin negatif feedback etkisi ve diğer birçok faktörün etkisi sonucu salınım ve sentezleri kontrol edilir [125].

Gonadotropinler, ön hipofizin yaklaşık %7-15 kadarını oluşturup hipofiz bezinin distal bölgesinde yerleşmektedir. Bu hücrelerinin normal gelişim gösterebilmesi için gelişim basamaklarında rol alan sinyal ve faktörlerin normal olması gereklidir. Nöroektodermal gelişim için **BMP4**, **FGF8/10/18** ve **WNT5** sinyalleri gereklidir. Ventral gelişim paterni için **BMP2** ve **SHH**, hipofizer organogenez için **Notch** sinyal yolağı, hipofizin erken dönem gelişiminde **HESX1**, **SOX2**, **SOX3** gereklidir. Hipofizer hücre serilerinin farklılaşmasında **PITX1** ve **PITX2**, hipofizer gelişimde **LHX3** ve **LHX4**, Rathke kesesi gelişiminde **PROP-1** genleri rol alır. Bu genlerdeki bozukluklar çeşitli düzeylerde gonadal hormon eksikliği oluşturmaktadır. Steroidojenik faktör-1

(SF-1) ise üreme sistemi aksı boyunca eksprese edilmekte olup bu gendeki mutasyon sonucunda adrenal ve seksüel maturasyon bozuklukları meydana gelmektedir [125].

Gonadotropinler, dimerik glikoprotein hormon ailesine aittir. LH, FSH, TSH ve plasental koryonik gonadotropin bu ailedendir. Bu hormonların heterodimerik yapısında  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri bulunmakta olup,  $\alpha$  alt ünitesi ortak benzer yapıdayken  $\beta$  ünitesi değişiklik göstermektedir. FSH, LH ve koryonik gonadotropin  $\beta$  alt üniteleri; sırası ile 111, 121, 145 aminoasitlik glikoproteinler olup gösterdikleri yapısal homoloji nedeniyle ortak hücrel kökenleri olduğu düşünülmektedir. Kromozom 6 üzerinde,  $\alpha$  alt ünitesi geni bulunmaktadır. Bu gen, tirotrop ve gonadotropinlerin yanında plasentada da eksprese olmaktadır. LH ve koryonik gonadotropin  $\beta$  alt ünite genleri karmaşık bir organizasyona sahiptir. LH  $\beta$  alt ünitesi, 7 gen kümesi tarafından kodlanmaktadır. Bu gen kümesi, aynı zamanda koryonik gonadotropin  $\beta$  alt ünitesi genlerini de içermektedir. LH  $\beta$  ve koryonik gonadotropin  $\beta$  alt üniteleri %82 yapısal homoloji gösterir. Bu iki hormon, aynı reseptörü aktive etmektedir. LH  $\beta$  alt ünitesi, sadece gonadotropinlerde eksprese olmaktadır, koryonik gonadotropin  $\beta$  alt ünitesi plasentada eksprese olmaktadır. FSH $\beta$  alt ünitesi, 11. kromozomun kısa kolundaki tek bir gen tarafından kodlanmakta olup LH gibi sadece hipofizer gonadotropinlerde eksprese olmaktadır [125].

GnRH, fetüste gestasyonel 6. haftada prezente olur. Fetal hipofizde LH ve FSH, ilk olarak 10. haftada saptanır. Gonadotropinlerin dolaşımında saptanması 12-14. haftalarda gerçekleşir. Serumda FSH ve LH düzeyleri 20. haftada pik yapar. Plasentada üretilen hCG, fetal testis uyarısında ve androjen üretiminde önemli rol oynar. Yüksek androjen düzeyleri ise wolf kanalı yapılarının gelişimi için önemlidir. FSH, seminifer tübüllerin gelişimini ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısında ise fetal gonadların seks steroidleri sentezlemesi, annenin östrojen seviyelerinin artması ve negatif feedback mekanizmalarının gelişimi sonucu, gonadotropin seviyeleri azalmaya başlar. Doğumdan sonra gonadotropin düzeyleri, ilk 6 ay tekrar yükselerek kanda ölçülebilir düzeye ulaşır. Kızlarda 1-2 yıl içinde, erkeklerde ise 6 ay içinde puberte öncesi düzeylere iner ve puberteye kadar aks sessiz döneme geçer. Puberte öncesi, GnRH yanıtı zayıf olan hipofiz ve testisler, cevap yeteneklerini tekrar kazanmaya başlar. Gonadotropinler aşamalı olarak artışa geçer.



FSH düzeyleri bu dönemde LH düzeylerinden fazladır. Hipotalamustaki GnRH pulsasyon merkezi, pubertede yeniden aktive olur. Gonadotropin pulsasyon sıklığı ve boyutu, ilk olarak geceleri sonra da gün içinde olmak üzere artışa geçer. Bu merkezin aktivasyonu, gonadal fonksiyonlardan bağımsız olup santral bir inhibitör sinyalin ortadan kalkması ya da bir stimülatör sinyalin ortaya çıkması ile meydana geldiği düşünülmektedir [125].

Yetişkin dönemde, gonadotropinler pulsatil salınım gösterir. Salınım, erkek ve kadınlarda farklı paternlerde gerçekleşir. Yetişkin erkeklerde, LH pulsasyonları arasında ortalama 2 saatlik bir aralık mevcuttur. Kadınlarda ise üreme aksı daha dinamiktir ve döngüsel bir patern gösterir. Overlerde seks steroidlerinin sekresyonu, üreme kanalı ve endometriumun yanıtı, gonadotropin salınımını etkilemektedir. Menstrual döngü, yaklaşık 25-30 gün kadar sürer. Foliküler fazın erken dönemlerinde, FSH göreceli olarak daha yüksek düzeyde olup LH, estradiol ve progesteron seviyeleri düşüktür. FSH yüksekliği, ovaryan foliküllerin gelişimi ve olgunlaşması için önemlidir. FSH'nın baskılanması, foliküler fazın uzaması ve dominant folikül gelişiminin gecikmesine neden olurken suprafizyolojik dozlarda FSH varlığı ise birden fazla folikülün aynı anda gelişimine neden olur. FSH, foliküler büyümeyi ve estradiol sentezini uyarırken granuloza hücrelerinde LH reseptörler sayısını artırır. Foliküler faz ilerledikçe estradiol ve inhibin seviyeleri artar ve foliküler büyüme gerçekleşir. Artan estradiol ve inhibin, FSH üzerinde baskılayıcı etki gösterir. Geç foliküler dönemde, estradiol düzeyleri hızla artmaya başlar. Döngü ortasında ise artan estradiol pozitif feedback ile LH pikinin oluşmasına neden olur. Ovulasyondan sonra FSH düzeyleri azalarak luteal fazda düşük seyreder. LH ise artışa devam ederek korpus luteumun devamlılığını sağlar. Bu aşamada LH, luteinize folikülden progesteron ve estradiol salınımını uyarır. Fertilizasyon gerçekleşmediğinde korpus luteum fonksiyonunu yitirir. Progesteron ve estradiol düzeylerinde düşme meydana gelir. Bunun sonucunda ise FSH düzeyleri tekrar artarak sonraki döngünün başlangıcını hazırlar. LH pulsatil salınımı, döngünün belirli aşamalarında patern değiştirmektedir. Erken foliküler dönemde, pulsasyonlar arasında 1-2 saat aralık bulunurken geç foliküler fazda pulsasyon sıklığı artar. Luteal fazda ise yavaşlayarak aralıklar arası 2-6 saate çıkar [125].

Kadınlarda yaş ile birlikte over fonksiyonları bozulur. Bunun sonucunda hipotalamus ve hipofizdeki negatif feedback etki ortadan kalkar. Zaman içinde düzenli döngüler, yerini düzensiz folikülogenez ve ovulasyona, estradiol ve gonadotropin düzeylerinde dalgalanmalara ve düzensiz döngülere bırakmaktadır. Menapozal dönem ile birlikte, estradiolde azalma ve FSH düzeylerinde artma meydana gelir. Foliküllerin tükenmesi ile üreme fonksiyonu son bulur. Bu dönemde hipotalamusta meydana gelen nöroendokrin değişimler, gonadotropin salınımının döngüsel düzenden çıkmasına neden olmaktadır. Menapozal dönem ile birlikte, santral sinir sistemi östrojene normal yanıt veremez. Böylelikle siklusta LH pikini oluşturmada başarısız olur. Östrojene yanıtızsızlık sonucu düzensiz salgılanan FSH nedeniyle, overlerin tükenmesi hızlanır. Hipotalamusta anteroventral periventriküler nükleusta kisspeptin nöronları bulunur. Bu nöronlar estradiol pozitif feedback etkisi ile LH pikinin gerçekleşmesinden sorumludur. Yaş ile birlikte bu nöronların estradiol hassasiyeti azalır ve LH piki geriler [125].

Yaşlanma ile birlikte erkek gonadal aksında da değişimler görülür. İlerleyen yaş ile birlikte serum testosteron düzeyleri düşer. Seks hormonu bağlayıcı globülin miktarı artarak serbest testosteron düzeyleri azalır. Gençlerde görülen diurnal testosteron sekresyonu yaşlılarda zayıflar. Aynı zamanda androjenlerin artan periferik aromatzasyonu nedeniyle estradiol ve estron düzeyleri yükselir. Bunlara ek olarak LH sekresyonu düzensizleşir. Testosteron salınımı ile LH salınımı arasındaki senkronizasyon bozulur [125].

#### **2.4.5.2. FSH/LH salınımını etkileyen faktörler**

Gonadotropinlerin sentez ve sekresyonu; büyüme, gelişim ve üreme siklusu boyunca sıkı kontrol altındadır. Hipotalamik faktörlerin ve seks steroidlerinin feedback etkileri kontrolde en önemli rolü alır. Hipotalamustan sentezlenen GnRH, gonadotropinleri primer kontrol eden faktördür. GnRH, hipofizdeki GnRHR'ne bağlanarak etki gösterir. Bu reseptördeki mutasyonlar sonucu sinyal iletimi gerçekleşmeyip hipotalamik hipogonadizm meydana gelir. FSH ve LH salınımı için GnRH pulsasyonu mutlak gereklidir. Devamlı olan GnRH maruziyeti, gonadotropin

sekresyonunu baskılamaktadır. Bu inhibitör etki endometriozis, prostat kanseri, meme kanseri ve infertilite gibi seks steroidi bağımlı bozukluklarda kullanılmaktadır. Dolaşımdaki LH düzeyleri, hipofizer portal sistemdeki GnRH düzeyleri ile ilişkilidir. GnRH pulsasyonunu, LH pulsasyonu takip eder. GnRH pulsasyonunun sıklık ve büyüklüğü gonadotropinlerin salınımında farklılığa neden olmaktadır. GnRH salınımindaki yüksek frekans LH sekresyonu lehine, düşük frekans ise FSH lehine uyarı sağlar [125].

Gonadal steroid hormonları; östrojen, progesteron ve androjenler olup gonadotropinler üzerine etkileri hem direkt gonadotropin düzeyinde hem de indirekt olarak hipotalamik GnRH salınımı üzerinden gerçekleşmektedir. Östrojen, androjen ve progesteron reseptörleri, gonadotrop hücrelerde tanımlanmış olup direkt etkilerinde rol alır. Hipotalamusta ise birçok nöronal hücre yapısında seks steroid reseptörü vardır. Bunlar üzerinden indirekt düzenleyici etkiler meydana gelir. Kadınlarda, östrojenin gonadotropinler üzerindeki etkisi siklus bağımlıdır. Östrojen, hipofizdeki reseptörüne bağlanarak gonadotropin gen transkripsiyonuna etki eder ve FSH, LH sekresyonuna negatif feedback etki gösterir. Östrojen, hipotalamik pulsasyon merkezine de negatif etki gösterip, erkeklerde LH pulsasyon büyüklüğünü inhibe etmektedir. Bu hipotalamik inhibisyonun ana mekanizmasında kisspeptin nöronlarının seks steroidleri tarafından baskılanması rol alır [126].

Progesteronun asıl etkisi, gonadotropin pulsasyonlarının frekansını azaltmaktır. Bunu ise hipotalamik GnRH pulsasyon sıklığını azaltarak yapar. Menstrual döngünün luteal fazında, progesteron düzeyinin en yüksek olduğu dönemde, LH pulsasyon sıklığı belirgin azalır. Progesteron, aynı zamanda östrojenin geç foliküler fazdaki LH sekresyonuna olan uyarıcı etkisini yükseltir. Erkeklerde ise testosteron ve aromatize edilmesiyle oluşan estradiol, negatif feedback ile gonadotropin inhibisyonu yapar. FSH ve LH düzeyleri ile  $\alpha$ , FSH $\beta$  ve LH $\beta$  mRNA düzeyleri kastrasyon sonrası artış göstermektedir [125].

İnhibin ve follistatin, FSH salınımını inhibe ederken aktivin ise FSH sentez ve salınımını uyarır. Aktivin, overlerde luteolizin düzenlenmesinde rol alırken testislerde sertoli hücre proliferasyonunu ve spermatogenezi uyarır. Follistatin ve inhibin ise aktivinin ekstraselüler düzenleyicisi olarak etki etmektedir. Follistatin; aktivin

bağlayıcı protein olarak görev yaparak reseptörüne bağlanmasını engeller. İnhibin ise reseptörü ile yarışır. Kadınlarda inhibin A dominant folikül ve korpus luteumdan sentezlenirken inhibin B erken foliküler ve geç luteal fazda yüksek olarak saptanmakta ve FSH için negatif feedback etki sağlamaktadır. Gonadotropinlerin etkisi ile stimüle olan inhibin B, erkeklerde FSH için negatif feedback inhibisyonu sağlamaktadır [125].

#### **2.4.5.3. FSH/LH etkileri**

LH ve FSH'nın hedef organları gonadlardır. LH, erkeklerde esas olarak Leydig hücrelerinde testosteron biyosentezinde rol alır ve steroidojenik enzimlerin aktivitesini uyarır. FSH, spermatogenezin başlamasından sorumlu olup sertoli hücrelerindeki spesifik reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterir. Spermatogenez başladıktan sonra idamesi testosteron tarafından gerçekleştirilir. Testosteron ve FSH birlikte sinerjistik etki göstererek spermatogenezde rol alırlar. Testosteronun seksüel fonksiyonun idamesi, sekonder seks karakterlerinin gelişiminin yanında kemik, minarel ve protein metabolizması, kas kütlesi ve fonksiyonu üzerine de fizyolojik etkileri vardır [125].

Kadınlarda FSH, granuloza hücrelerinin farklılaşmasında ve foliküler büyümede gereklidir. FSH'nın overlerde tek hedefi granuloza hücreleridir. FSH reseptörleri, hücre farklılaşmasının erken evrelerinde kazanılmaktadır. FSH, foliküllerin büyümesinde ve matür folikül oluşumunda rol alır. Foliküler gelişimin başlangıcı, gonadotropinlerden bağımsız gerçekleşmekte fakat devamı için FSH uyarısı gerekmektedir. FSH reseptörü, primer folikülde eksprese edilmektedir. FSH uyarısı yokluğunda gelişim sekonder folikül evresine kadar gerçekleşir [127]. FSH, aynı zamanda granuloza hücrelerindeki inhibin sentezini foliküler fazda kontrol etmekte ve LH reseptör ekspresyonunu düzenlemektedir. FSH hem dominant folikülün gelişimini güçlendirmekte hem de sonraki döngülerde seçilecek olan foliküllerin gelişimini başlatmaktadır.

LH, overlerde steroid sentezinin ana düzenleyicisidir. Döngünün ortasındaki LH piki, oosit mayozu ve preovulatuvar folikül maturasyonunu uyararak ovulatuvar folikülün çatlamasına ve ovulasyonun gerçekleşmesine neden olur. Bu aşamadan sonra ise folikül duvarının korpus luteuma dönüşümünü uyarır. LH, overde östrojen

üretimini ve androjen prekürsörlerin teka hücrelerinde sentezini uyarmaktadır. Bu prekürsörler, daha sonra komşu granuloza hücrelerine geçerek FSH kontrolünde östrojene dönüşmektedir. LH, steroid biyosentezi için gerekli kolestrol miktarını arttırarak ve enzimleri uyararak steroidogeneze yardımcı olur. LH, aynı zamanda dominant folikülde yer alan granuloza hücrelerindeki progesteron reseptör ekspresyonunu uyararak luteinizasyonu destekler ve korpus luteumun devamlılığını sağlar [125].

#### **2.4.6. Arka hipofiz hormonları**

##### **2.4.6.1. Arka hipofiz hormonlarının sentezi**

Hipotalamus, nöronal devreler ve çekirdeklerden oluşan bir yapı olup enerji, sıvı ve mineral dengesi gibi hayati fonksiyonların kontrol merkezidir. Nörohipofiz olarak adlandırılan arka lob, supraoptik ve paraventriküler hipotalamik nükleus nöronlarının aksonal uzantılarını içermektedir. Üçüncü ventrikülün anterior duvarında, tonisiteyi algılayan nöron grupları yer almaktadır. Subfornikal organ, organum vasculosum lamina terminalis ve median preoptik nükleusta bulunan bu nöronlar, osmotik uyarıya hassas hücreler olup osmoreseptör olarak tanımlanırlar. Subfornikal organ, organum vasculosum lamina terminalis, median preoptik nükleus ve hipofiz bezi kan beyin bariyerine sahip değildir. Böylelikle fenestralı kapillerler sayesinde plazma osmotik ve hormonal değişimlere açık kalırlar. Özelleşmiş hücre içi mikrotübül ağları sayesinde hücre küçülmesi ile sıcaklık ve osmotik strese yanıt verirler. Subfornikal organdaki susama nöronları, osmotik uyarıya hassastır. Osmotik uyarıdaki artış ile birlikte subfornikal organdaki nöronlar uyarılmakta ve susama hissi artmaktadır. Subfornikal organdaki nöronlardan kaynaklanan uyarıcı sinyaller, supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleusta antidiüretik hormon (ADH) veya vazopressin (AVP) olarak bilinen hormonun salınımına neden olmaktadır. Dehidratasyon sırasında, tonisite ve hacmi geri kazanmak amacı ile AVP salınımı gerçekleşirken eş zamanlı olarak direkt renal sempatik sistem uyarısı gerçekleşir. Üçüncü ventrikülün anterior duvarında yer alan susama nöronlarının, anterior singulat

korteks ve insulaya nöronal projeksiyonları vardır. Bu bağlantılar sayesinde dehidratasyon ve susuzluğun giderilmesi için gerekli su hacminin bilinçli olarak değerlendirmesi yapılır [128].

Supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleus; AVP ve oksitosin üreten magnoselüler nöronlar içerir. Bu nöronların akson ve kollateral uzantıları; arka hipofiz, ön beyin ve limbik alanlara uzanır. Supraoptik nükleus, daha baskın olarak AVP ve oksitosin üretiminde rol alırken paraventriküler nükleus ise AVP, oksitosin, CRH, TRH, somatostatin nöronları içerir. Paraventriküler nükleus, aynı zamanda nükleus solitarius ve diğer spinal kardiyovasküler düzenleyici merkezlerden nöronal uyarılar alır. Böylelikle sempatik, parasempatik ve somatomotor yanıtları endokrin aktiviteye çevirir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda başka bir yolak daha saptanmıştır. Bu yolakta; AVP, salınımından sonra portal sistemden ön hipofize ulaşarak CRH ile sinerjistik etki gösterip ACTH salınımını uyarmaktadır [128].

Oksitosin, sosyal ve üreme davranışı üzerinde etkili olup özellikle hayvan deneylerinde annelik duygusu ve çocuk yetiştirme üzerine etkileri gösterilmiştir. Oksitosin nöronları, nükleus akumbens bağlantılıdır. Bu durum, belirli sosyal davranışların ödüllendirici nitelik kazanmasını sağlar. İşitme korteksine olan bağlantıları ise yeni doğanın ağlama sesine annenin verdiği davranışsal tepkiyi düzenler [128, 129].

AVP'nin taşıyıcı proteini nörofizindir. AVP ve taşıyıcı proteini, bir prekürsör molekül olarak sentezlenir. Arka hipofize taşınımı sırasında aktif hormona dönüşür. Preproavazopressin, 164 aminoasitten oluşur. Kromozom 20p13 bölgesinde kodlanmaktadır. AVP geni ile oksitosin geni, aynı kromozom bölgesinde yer almaktadır. Arka hipofizde, AVP veziküllerde depolanır. Serum osmolalitesindeki anlık değişimler veya daha belirgin hacim kayıpları ekzositik salınımı uyarır. Kadınlarda, oksitosin ve taşıyıcı proteini nörofizin, emzirme ve laktasyona yanıt olarak salınmaktadır. AVP'nin sentezi ile sistemik dolaşıma salınımı arasındaki geçen süre ortalama 1.5 saat kadar olup plazma yarı ömrü 5-15 dakika arasındadır. Nörofizinler; oksitosin ve AVP ile birlikte sentezlenip salgılanırken biyolojik aktiviteleri mevcut olmayıp plazma düzeyleri, aktif hormonların salınımındaki değişimleri yansıtmaktadır [128].

#### 2.4.6.2. Arka hipofiz hormonlarının salınımında etki eden faktörler

AVP salınımı, osmolalite ve beyin omurilik sıvısının sodyum düzeylerindeki değişim ile düzenlenir. Vücudun su alımı ile su kaybındaki değişimler ve sodyum alımı ile atılımındaki farklılıklar nedeniyle sıvı homeostazında dalgalanmalar oluşur. Ancak oluşan dalgalanmalara rağmen ekstraselüler sıvı osmolalitesini sabit bir değerde tutulur. Serum osmolalitesinde %1-3 değişiklik, vücut sıvısının homeostaz kontrolünde bütünleyici niteliktedir. Serum ekstraselüler sıvı osmolalitesi ve istenilen değer arasındaki farklılıklar, oransal olarak negatif feedback prensibiyle homeostatik yanıtı tetiklemektedir. Ekstraselüler sıvı osmolalitesinde artış; susama hissini, su alımını ve AVP salınımı ile böbreklerden su geri emilimini uyarır. Osmolalitede azalma ise bazal AVP salınımını baskılayarak böbreklerden su atılımını uyarır [128].

Osmoreseptörler, fonksiyonel olarak ekstraselüler sıvı osmolalitesini saptayan nöronlardır. Bu reseptörler, periferik ve santral yerleşimli olup vücut sıvı dengesine katkıda bulunurlar. Portal osmoreseptörler; kan osmolalitesindeki değişimleri su alımı sistemik dolaşımı etkilemeden önce bildirebilmektedir. Plazma osmolalitesindeki 288.5 miliosmol/kilogram değeri, AVP sentezi için eşik değerdir. Bu değer hidrokortizon uygulaması ve plazma hacim genişlemesi ile yükselirken, plazma hacim kontraksiyonu ile düşmektedir. Serum osmolalitesindeki artış ile AVP düzeyi arasında bir korelasyon vardır. Aynı şekilde idrar osmolalitesi ile AVP düzeyi arasında da yakın bir ilişki mevcuttur. Ancak bu durum diabetes insipidus hastalarında mevcut değildir. Su içme eylemi; plazma osmolalitesinde veya sıvı hacminde değişiklik gelişmeden önce AVP salınımını ve susama hissini baskılar. Bu baskılama soğuğa duyarlı orofarengeal reseptörler tarafından gerçekleştirilir [128, 130].

Ağızda su varlığı ile yutkunma sonrası, ince bağırsaklarda ve hepatik portal sistemdeki mevcut osmoreseptörler, sindirim sistemindeki sıvının osmolaritesi hakkında beyine sinyal gönderir. Bu sinyal, vagus siniri ile iletilir ve plazma osmolalitesindeki herhangi bir değişiklikten önce meydana gelir [131]. AVP sekresyonu için osmolalite eşiğinde ve osmoreseptörlerin hassasiyetinde, bireyler arasında farklılıklar olabilmektedir. Gebelikte, AVP salınımı için eşik değer düşüktür. Bu durum, gebelikte gelişen hipoosmolaliteden sorumludur [132].

Gerim reseptörleri; sol atrium, karotis sinüs ve arcus aorta üzerinde yer alır. Bu reseptörlerden kaynaklanan sinyaller, AVP sekresyonunu inhibe eder. Kanama durumunda ise gerim az olacağından AVP sekresyonu artar. Ortalama arteriyel kan basıncındaki azalma ile AVP plazma düzeyleri arasında eksponansiyel ilişki bulunmaktadır. Basınç ve osmolarite arasında AVP sekresyonu açısından bir iş birliği mevcuttur. Ciddi hipovolemi durumlarında AVP düzeyi çok yükselir. Yaşlılıkta osmoreseptörlerin hassasiyeti artar ve baroreseptörlerin hassasiyeti azalır [133].

AVP salınımı, kardiyovasküler sistem ve hemodinamik parametreleri etkileyen birçok madde tarafından etkilenebilmektedir. Vazopressör dozunda norepinefrin, arteriyel basıncı ve sol atriyum basıncını arttırmakta ve plazma AVP düzeyinde azalmaya sebep olmaktadır [128].

Nörohipofizde endojen opioidlerin bulunması ve opioid reseptörlerinin yer alması, opioid peptidlerin nörohipofiz hormonlarının salınımında rol alabileceğini düşündürmektedir. AVP ekzositoz veziküllerinde, dinorfin ile birlikte yer almaktadır. Opioid ilaçların etkisi kendi spesifik reseptörleri üzerinden ortaya çıkmakta olup morfin ve metadon gibi  $\mu$  reseptör agonistleri klasik opioid etkilerinin yanı sıra, AVP salınımını uyarak, antidiüze sebep olmaktadır [134]. Bunun aksine  $\kappa$  reseptör agonistleri, solunum depresyonu oluşturmadan analjezik etki oluşturmakta, AVP inhibisyonu sağlayarak serbest su diürezine sebep olmaktadır.

AVP için V1a, V1b, V2 ve oksitosin için OT reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörlerin aminoasit dizilimleri belirgin benzerlik gösterir. AVP klasik etkileri; damar duvarında düz kas kasılması, platelet agregasyonu ve hepatik glikojenoliz V1a reseptörü ile gerçekleşmektedir. V1a reseptörü karaciğerde santral venlerin etrafındaki hepatositlerde, renal medulladaki arkuat ve interlobuler arterlerde yüksek düzeyde bulunmaktadır [135]. Beyinde de yer alan V1a reseptörü, vasküler tonustaki rolüne ek olarak nörotransmitter olarak da görev almaktadır. Bu reseptörün hafıza, öğrenme, beyin gelişimi, eş seçimi ve selektif agresyonda rol aldığı düşünülmektedir. Koroid pleksusta kan akımı, beyin omurilik sıvı üretimi, kardiyovasküler yanıt, yüzeyel beyin damarlarının vasküler tonusu ve analjezi de bu reseptörle düzenlenmektedir. Yine de beyindeki bu reseptörlerin beyin içinde salınan AVP tarafından ya da dolaşımdaki AVP tarafından uyarılara yanıt oluşturduğu netleştirilememiştir [128].



V1b reseptörleri ön hipofiz, böbrek, beyin, uterus, kalp, timus ve akciğer gibi çeşitli organlarda tespit edilmiş olup hipofiz dışındaki reseptörlerin fizyolojik işlevi net olarak bilinmemektedir. V2 reseptörü, insanlarda sadece renal toplayıcı tübül hücrelerinde bulunmaktadır. Oral etkili, peptid yapıda olmayan V2 reseptör antagonistleri çeşitli anormal sıvı retansiyonu eşlik eden klinik durumlarda akuaretik olarak kullanılmaktadır [128].

#### **2.4.6.3. Arka hipofiz hormonlarının etkileri**

AVP, vücutta birçok etkiye sahiptir. Diürezin inhibisyonu, düz kasların kasılması, platelet agregasyonu, karaciğer glikojenolizi, hipofizden ACTH salınımı, somatik (termoregülasyon ve kan basıncı) fonksiyonların düzenlenmesi ile sosyal ve üreme davranışların düzenlenmesinde rol alır. Bu etkiler, bahsedilen üç reseptör üzerinden meydana gelir. AVP'nin su atılımına etkisi, toplayıcı tübüllerde hücrelerin bazolateral membranlarındaki V2 reseptörlerine bağlanarak başlar. Aktivasyonu sonucunda su kanalları luminal yüzeye birleşir. AVP, renal su reabsorpsiyon kapasitesini, medullar toplayıcı kanal hücrelerindeki üre taşıyıcı proteinleri düzenleyerek ve esas hücrelerin de sodyum geçirgenliğini arttırarak yükseltir. Sonuç olarak AVP uyarısı olmadığında toplayıcı kanal epiteli; sodyum, su ve üre geçirgenliğini çok düşük düzeyde sergiler. Bu özelleşmiş geçirgenlik özelliği, yüksek hacimlerde hipotonik idrar atılımına olanak sağlar. AVP varlığında ise esas hücrelerin uyarısı sonucu; üre, sodyum ve su geçirgenliği seçici olarak artar [128].

### **2.5. Hipofizer Yetmezlik ve Empty Sella Sendromu**

#### **2.5.1 Hipofizer yetmezlik**

Hipopitüitarizm olarak da bilinen hipofizer yetmezlik, bir veya daha fazla ön hipofiz hormonun sentez veya salınımında meydana gelen eksikliklerdir. Ön hipofiz hormon salınımı, hipotalamus tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı hipofiz veya hipotalamustaki herhangi bir patoloji, hipofizer yetmezliğe yol açar. Ön hipofiz

hormonları, hedef organlardaki hormon salınımını ve IGF-1 sentezini kontrol eder. Ön hipofiz hormonları, aynı zamanda hedef dokularda tropik fonksiyon da göstermektedir. Hipofizin santral kontrolünün kaybı, periferik organlarda fonksiyon ve doku cevaplarında kayıplara sebep olur. Ön hipofizin sentez ve salgılama dâhil nörohumoral kontrolü, çok geniş bir sinyal ağı tarafından düzenlenir. Bundan dolayı; üretim, uyarı, sekresyon ve düzenleme basamaklarında herhangi bir patoloji hormonal yetmezlikle sonuçlanır. Bir veya birden fazla hormonal eksiklik olmasına parsiyel ya da kısmi hipopitüitarizm, tüm hormonların etkilenmesine ise panhipopitüitarizm denilir. Sadece tek hormon eksikliği olması ise izole hipopitüitarizm olarak isimlendirilir [136].



**Tablo 1. Hipofizer Yetmezliğin Edinsel Sebepleri**

|                                                                                   |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>1. Travmatik :</b>                                                             | <b>4. İnfeksiyon ile ilişkili:</b>                        |
| Hipofiz adenomları nedeniyle cerrahi rezeksiyon                                   | Tüberküloz                                                |
| Kafa travmaları (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları) | Bakteriyal menenjit/ensefalit                             |
| Radyoterapiye bağlı hasar                                                         | Viral menenjit/ensefalit                                  |
| Subaraknoid kanama, inme                                                          | Pnömösis karini                                           |
| <b>2. Neoplastik:</b>                                                             | Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)                     |
| Hipofiz adenomları                                                                | Parazitler (toksoplazmosis)                               |
| Parasellar kitle                                                                  | <b>5. İnfiltratif/İnflamatuvar:</b>                       |
| Rathke kisti                                                                      | <b>Primer hipofizit</b>                                   |
| Dermoid kist                                                                      | Lenfositik                                                |
| Meningioma                                                                        | Granulomatoz                                              |
| Germinoma                                                                         | Ksantomatoz                                               |
| Ependimoma                                                                        | IgG4-ilişkili (plazmositik)                               |
| Glioma                                                                            | <b>Sekonder hipofizit</b>                                 |
| Kranyofarinjioma                                                                  | Sarkoidozis                                               |
| Hipotalamik hamartoma, gangliositoma                                              | Histiositozis X                                           |
| Pitüiter metastazlar                                                              | İnfeksiyonlar                                             |
| Hematolojik maligniteler                                                          | Wegener granulomatosis                                    |
| <b>3. Vasküler:</b>                                                               | Takayasu hastalığı                                        |
| Gebelik ilişkili (Sheehan sendromu)                                               | CTLA-4 immünoterapi (ipilimumab)                          |
| Anevrizma                                                                         | Hemokromatozis                                            |
| Apopleksi                                                                         | <b>6. Fonksiyonel:</b>                                    |
| Dişabet                                                                           | Akut kritik hastalıklar (sepsis, kafa travması, akut faz) |
| Hipotansiyon                                                                      | Nutrisyonel (kalori kısıtlaması, malnutrisyon)            |
| Arteritis                                                                         | <b>7. İlaçlar:</b>                                        |
| Orak hücre hastalığı                                                              | Anabolik steroidler                                       |
|                                                                                   | Glukokortikoid fazlalığı                                  |
|                                                                                   | GnRH agonistleri                                          |
|                                                                                   | Estrojen                                                  |
|                                                                                   | Dopamin                                                   |
|                                                                                   | Somatostatin analogları                                   |
|                                                                                   | <b>8. İdiyopatik</b>                                      |

Tablo 1 (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022' den alınmıştır.)

Hipofizer yetmezlik, nadir bir klinik tablo olup erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. İspanya'da yapılan bir klinik çalışmada yıllık insidans ortalama 100.000 vakada 4.2 olarak belirtilmiş olup prevalans 45.5 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ve Türkiye'de 773 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, en sık sebep olarak hipofizer tümörler; %50-70 oranlarda saptanmıştır [137, 138].

Hipofizer yetmezlik etiyolojisinde yer alan nedenler; genetik ve edinsel olup Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Mortalite hipofiz yetmezliği olan hastalarda replasman tedavilerine rağmen, normal popülasyona göre 1.5 kat artış göstermektedir. Mortalitedeki artışın sebebi belirsizdir. Yüksek mortalite riski ile ilişkili saptanan durumlar; genç yaş, kranyofarinjiyoma tanısı, kraniyal radyoterapi, kraniotomi, diyabetes insipidus ve hipogonadizm olarak tespit edilmiştir [139].

**Tablo 2.** Hipofizer Yetmezliğin Gelişimsel Sebepleri

| <b>Gelişimsel Neden</b>              | <b>Eksik Hormon Çeşidi</b>  |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Genetik</b>                       |                             |
| KAL mutasyonu                        | FSH,LH                      |
| Prader-Willi sendromu                | FSH,LH                      |
| Lawrence-Moon-Biedl sendromu         | FSH,LH                      |
| <b>Reseptör</b>                      |                             |
| GHRH reseptörü                       | GH                          |
| CRH reseptörü                        | ACTH                        |
| GnRH reseptörü                       | FSH,LH                      |
| Leptin ve leptin reseptör defekti    | FSH,LH                      |
| <b>Yapısal</b>                       |                             |
| Pituiter aplazi                      | Herhangi biri               |
| Pituiter hipoplazi                   | Herhangi biri               |
| SSS kitleleri, ensefalosel           | Herhangi biri               |
| <b>Transkripsiyon faktör defekti</b> |                             |
| Prop1                                | GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH |
| Pit-1(POU1F1)                        | GH, TSH, PRL                |
| HESX1                                | GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH |
| LH3                                  | GH, PRL, TSH, LH, FSH       |
| DAX1                                 | Adrenal, LH, FSH            |
| <b>Hormon mutasyonu</b>              |                             |
| GH-1                                 | GH                          |
| Bioinaktif GH                        | GH                          |
| FSH $\beta$                          | FSH                         |
| LH $\beta$                           | LH                          |
| POMC                                 | ACTH                        |
| TSH $\beta$                          | TSH                         |

Tablo 2 (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022’ den alınmıştır.)

### **2.5.2. Empty sella sendromu**

Empty sella tanımı, ilk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsi serilerinde bulunmuştur. Daha sık olarak kadınlarda görülen bu anatomik durum; sella tursikanın sadece bir kısmının hipofiz tarafından doldurularak, hipofizin sella tabanında yassı bir halde görülmesini belirtmek için kullanılmıştır [140]. Daha sonra 1968 yılında Kaufman tarafından empty sella durumunun; subaraknoid boşluğun sella içine doğru uzanım göstermesi, genişlemesi, derinleşmesi ve yeniden şekillenmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durumda sellar diyaframın bütünlüğünün genellikle hiç olmadığı ya da yetersiz olduğu gösterilmiştir [141].

Empty sella sendromu, %5.5-12 oranında görülür [142]. Radyolojik görüntülemelerde empty sella sıklığı %12 olarak saptanmakla beraber klinik pratikte çeşitli vaka serilerinde %8-35 oranında belirtilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 5 kat daha fazla görülür. Genellikle orta yaş kadınları etkilemektedir [4]. Yaşlanma ile hipofiz bezinin yüksekliğinde azalma meydana gelir ve cinsiyet, ırk gibi etkenler hipofiz yüksekliğini etkilemektedir [143]. Klinik seyri net değildir. Hastaların çoğunluğunda, etiyolojik ajana maruziyetten sonra klinik uzun süre sessiz kalır. Bu yüzden tanı koyulması gecikir. Empty sella tanısı, radyolojik olarak konulur. Hipofiz kalınlığının 3 milimetreden fazla veya sellanın %50 ve daha azı beyin omurilik sıvısı ile dolu olduğunda parsiyel empty sella tanısı konulurken %50 üzerinde beyin omurilik sıvısı ile dolu olduğunda veya hipofiz bezinin kalınlığı 2 milimetrenin altına indiğinde empty sella tanısı konulur [7]. Empty sella, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer empty sella; daha önce herhangi bir tümör, cerrahi, infiltrasyon, radyasyon, medikal tedavi veya diğer hipofiz patolojilerine yol açacak ajanlara maruz kalmadan oluşan durumu tanımlar [144].

Primer empty sella sendromu, çoklu doğum öyküsü olan kadınlarda daha sık görülür. Gebelik sırasında hipofiz boyutlarındaki değişim ya da olası otoimmünite sonucu gelişen hipofizit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obezlerde daha sık görülür. Obezlerde hipoventilasyon ile meydana gelen hiperkapni sonucu intrakraniyal basınç artışının ve mevcut diyafram defektinin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir [145].

İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon, kafa içi basıncında artış ve papil ödem ile seyreden benign karakterde bir hastalık olup fokal nörolojik defisit görülmemektedir. Bir dışlama tanısıdır. Radyolojik görüntülemelerde intrakraniyal basınç artışına yol açan herhangi bir lezyonun varlığı görülmediğinde tanı konulmaktadır. Lomber ponksiyon sırasından beyin omurilik sıvısının açılış basıncı yüksek saptanmakta olup sıvının kompozisyonunda bir patoloji mevcut değildir. Biyopsi ile histolojik olarak hücrelerde ve hücreler arası alanda ödem saptanır. Patofizyolojisi net olarak bilinmemekte olup araknoid boşluktan beyin omurilik sıvısının geri emilimine artmış bir direncin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Menstrual düzensizlik, obezite, endokrinopatiler, glukokortikoid kullanımı ve çekilmesi, hipoparatiroidi ve hiperparatiroidi, hipervitaminoz A, Guillain-Barre sendromu, tetrasiklin, lityum ve oral kontraseptif kullanımı ile bu kliniğin ilişkisi olduğu saptanmıştır. Geçmişte hastalığın benign olduğu ve kendi kendine iyileştiği düşünülmese de günümüzde papil ödem sonucu çeşitli derecelerde körlüğe ve intrakranial basınç artışının sonucunda %94 oranlarında empty sella sendromuna yol açtığı görüldü. Hastalığın medikal tedavisi ve cerrahi müdahale ile ventrikülden peritona şant oluşturularak girişimsel tedavisi mevcut olup, tedavi sonrası empty sella tablosunun geri döndürülebildiği bildirilmiştir [146].

Sekonder empty sella sendromu ise bir hipofiz patolojisi varlığında ortaya çıkar. Neoplastik, travmatik, enfektif, vasküler, genetik, infiltratif ve ilaç gibi etiyolojik etkenler empty sella oluşumunda rol almaktadır.

## **2.6. Hipofizer Yetmezlik ve Empty Sella Sendromu Sebepleri**

### **2.6.1. Neoplastik sebepler**

#### **2.6.1.2. Hipofiz adenomları**

Hipofizer yetmezlik, en sık hipofiz tümör ve tedavileri sonucunda oluşmaktadır. Hipofiz tümörleri, ikinci sıklıkta intrakranial neoplazilerdir. Tüm

intrakranial lezyonların %17 kadarını oluşturur [147]. Hipofizer tümörlerin çoğunluğu, benign yapıda adenomlar olup agresif adenom ve karsinomlar oldukça nadirdir. Adenomlar; mikroadenom ve makroadenom olarak iki gruptur. Mikroadenomlar, boyutu 10 milimetreden küçük olan neoplastik lezyonlardır. Makroadenomlar ise 10 milimetreden büyük lezyonlardır. Hipofiz adenom insidansı, yapılan çalışmalarda yaklaşık yıllık 100.000 kişide 4 olarak saptanmıştır [148-151]. Mikroadenomlar daha az sıklıkta hipopitüitarizm ile ilişkilidir. Ancak hastaların bir kısmında kronik dönemde hormon eksikliği görülebilir [152-154]. Bunun aksine makroadenomlarda %60-85 oranında en az bir hormon eksikliği saptanır. En sık görülen eksiklik hipogonadizmdir. Bunu durumu sırasıyla büyüme hormonu, TSH ve ACTH takip eder [155]. Portal kan akım kaynağına bası sonucunda hipotalamik hormon taşınımı bozulur. Ayrıca direkt kitle basısı ve doku yıkımı sonucu oluşan fonksiyon kaybı da hipopitüitarizmin altında yatan mekanizma olarak düşünülmektedir [156]. Ilımlı düzeyde prolaktin artışı, prolaktinoma dışındaki adenomlarda sap basısı ve dopamin akışının kesilmesi sonucu meydana gelmektedir. Hipofizer fonksiyonlar, adenom rezeksiyonu ve portal sistemdeki baskının kaldırılmasından sonra, %30 kadar hastada geri dönüşümlüdür. Fakat kronik iskemik değişiklikler nedeniyle tam dönüşüm gerçekleşemez [6].

Adenomlar, çeşitli mekanizmalar ile empty sella sendromuna yol açabilir. Adenomlar, küçük boyutlarda dahi hipofiz içindeki basıncı arttırarak, dokunun normal fizyolojisi ve kanlanmasını bozarak iskemi ve nekroza yol açabilmektedir. Makroadenomlarda bu durum daha sık görülmekle beraber mikroadenomlarda da meydana gelebilmektedir. Büyüme hormonu salgılayan adenom sonucu ortaya çıkan akromegali hastalarında, yaklaşık %20 oranında tanı anında eşlik eden empty sella görünümü mevcuttur. Bu durum eşlik eden tümörün nekrozuna bağlıdır [157]. ACTH salgılayan cushing hastalığında %16 oranında empty sella görülebilmektedir. Hastalarda hiperkortizoleminin neden olduğu intrakraniyal basınç artışı empty sellaya neden olur. Manyetik rezonans görüntülemelerinde intrakraniyal basınç artışının sebep olduğu hipofiz kompresyonu nedeniyle mikroadenomlar saptanamayabilir [158].

Adenomdaki boyut artışı ve dışarı doğru baskı; sella diyaframının zayıflamasına neden olur. Adenom boyutu tedavi ile küçüldüğü zaman ise sella

boşluğu beyin omurilik sıvısı ile dolar. Prolaktin salgılayan makroadenomlu hastalarda ortalama 6 ay dopamin agonisti kullanımı sonucu, adenom küçülmesi ile hastaların yaklaşık %20 kadarında sekonder empty sella gelişebilir [159].

Adenomların cerrahi ve stereotaktik radyocerrahi ile tedavisi sonucu, empty sella sendromu gerçekleşebilmektedir. Gelişen teknolojik cerrahi yöntemler sonucunda, komplikasyon riskleri büyük oranda azalmıştır. Ancak nadir olarak görülse de kanama, beyin omurilik sıvısı kaçaqları ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar sonucunda empty sella ortaya çıkabilmektedir. Stereotaktik radyasyon cerrahisi geçiren prolaktinoma hastalarının takiplerinde, 164 hastanın 5 tanesinde empty sella sendromu geliştiği görülmüştür [160].

Adenomun kendi kırılkan yapıdaki damar ağı ve yüksek metabolizma hızı nedeniyle, spontan veya medikal tedavi sonucu adenom içine kanamaya sebep olarak apopleksi kliniği oluşabilmektedir. Adomunu olan hastaların %10 kadarında apopleksi meydana gelir. Ancak bu hastalarda genellikle akut dönemde tanı konulamaz. Bu hastalarda 2 yıl sonrasına kadar empty sella görülebilir [161]. Apopleksi, her zaman klasik klinik ile beraber görülmez. Sessiz mikroinfarktların tekrarlaması sonucu, 6-18 ay sonrasında empty sella sendromu meydana gelebilmektedir. Diyabet ve hipertansiyon, spontan subklinik infarktlar için risk faktörüdür [162].

Antikoagulan ve yeni oral antikoagulan kullanımı, tümörde kanamayı tetikleyerek empty sellaya neden olabilir. Ayrıca; TRH, GnRH, GHRH ve daha nadir olarak CRH ile yapılan hormonal değerlendirme testlerinin, adenomun metabolik ihtiyaç dengesini bozarak kanamayı tetiklediği bildirilmektedir. Ciddi hipovolemi durumlarında da adenomlarda infarkt sonrası hemoraji gelişebilmektedir [163].

#### **2.6.1.3. Hipofiz dışı neoplastik lezyonlar**

Hipofiz bezi veya hipotalamus yakınında ya da sellar bölgede ortaya çıkan nonhipofizer neoplastik lezyonlar, hipopitüitarizme neden olabilir. Bu lezyonlar, yerleşim yeri olarak makroadenomlarla karışabilmekte ve tanı zorluğu ortaya çıkarabilmektedir.



Menengiomas, sellar bölgeden kaynaklanan ve adenomdan sonra ikinci sıklıkta görülen lezyonlardır. Bu lezyonların, intrakranial tümörlerin %18 kadarını oluşturduğu belirtilmektedir [164]. Menengiomas yavaş büyür. Kronik bir süreç içerisinde, beyin omurilik sıvısının akışını bozarak kafa içi basınç artışına ve empty sella sendromuna neden olur. Korede yapılan bir çalışmada, direkt kavernoöz sinüs ve sellar bölge invazyonu gösteren agresif alt tipler dışlandığında %88.9 oranında empty sella sendromu gösterilmiştir [165].

Kraniyofarenjiyom, Rathke kesesi artıklarından meydana gelen benign ve yavaş seyirli bir tümör olup solid veya kistik yapıda olabilir. İnvazyon gösteren yapısı nedeniyle sıklıkla hipofiz sapına ve hipotalamusa etki ederek hem ön hipofiz hormon eksikliğine hem de diyabetes insipidusa neden olur [166, 167]. Bu durum, ön hipofiz adenomlarının aksine olup adenomlarda genellikle diyabetes insipidus beklenmemektedir.

Hipofizde, nadir olmakla birlikte akciğer, meme, prostat, böbrek, kolon, tiroid gibi çeşitli uzak organlardan metastaz tutulumu olabilmektedir. Metastazların çoğu, asemptomatik olup %7 kadarı semptomatiktir [168]. Bu hastalarda hızlıca ortaya çıkan kitle etkisi, semptomları ortaya çıkarır. Hipotalamusa yayılım ile birlikte hipofiz sapı tutulumunun birlikte etki göstermesi sonucunda ön hipofiz hormon eksikliğine diyabetes insipidus da eklenir [6].

Nöroendokrin tümörlerin hipofize metastazı çok nadirdir. Vaka serilerinde hastaların yaklaşık %80 kadarında bir veya daha fazla hormonal eksiklik saptanmaktadır [169]. Sellar metastaz kötü prognoz göstergesi olup ortalama sağ kalımı azaltmaktadır [168].

Hematolojik malignitelerin santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Bunların arasında hipofizer tutulum daha nadir görülmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu, hastalık sağ kalımı açısından kötü prognoz göstergesidir. Hipofiz tutulumunda genellikle görme alanı bozukluğu, baş ağrısı ve eşlik eden diyabetes insipidus görülmektedir. Tedavinin erken başlatılması hem hastalık progresyonu hem de hipofizer fonksiyonların kısmi ya da tam geri dönüşü için önemlidir [170].

#### **2.6.1.4. Hipofizer kistik lezyonlar**

Rathke kleft kisti, orta hatta kalan başarısız invajinasyon artıklarından meydana gelir. Hipofizer bölge kitlelerinin %3 kadarını oluşturmaktadır. Otopsi çalışmalarında, prevelans %11-20 olarak belirtilmiş olup genellikle rastlantısal olarak keşfedilirler [171]. Klinik seyri hakkında net bilgi mevcut değildir. Fark edildiğinde belirli aralıklarla takip edilir. Yetişkinlerde daha sık görülmekle birlikte 30-50 yaş aralığında görülme sıklığı pik yapmaktadır. Genellikle stabil ve semptomsuz seyrederler. Boyutu bir santimetre altında olan kistlerin, 9 yıla varan takiplerinde semptom geliştirmedeği görülmüştür. Semptomatik hastalarda; baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopitüitarizme neden olabilmektedir [172]. Bir santimetre ve üzerindeki rathke kleft kistleri %40 oranına kadar hipopitüitarizme neden olabilir. Ayrıca kist rüptürü; hipofizit, empty sella ve panhipopitüitarizme yol açabilir. Semptomatik hastalarda cerrahi tedavi önerilebilir. Cerrahi tedavi ile hipopitüitarizm riski mevcutken konservatif tedavi ile takip edilen hastaların bir kısmında hipofiz fonksiyonlarında geri dönüş saptanmıştır [173].

Araknoid, epidermoid ve dermoid kistler daha nadir olan hipopitüitarizm sebepleridir. Araknoid kist, diğer kistik lezyon çeşidi olup araknoid mater katmanları arasında beyin omurilik sıvısının tuzaklanması sonucu meydana gelir. Suprasellar bölgede veya sellanın içinde gelişim gösterebilir. Sellar araknoid kistler daha nadir olup araknoid kistler tüm intrakranial kitle lezyonlarının %1 kadarını oluşturmaktadır. Doğumsal araknoid mater defektleri sonucu görülebilen; travma, cerrahi, enfeksiyon, hemoraji sonrası da ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipofizer disfonksiyon ile bulgu verirler. Bu bulgular, kitlenin yarattığı sap basısı ve hipofizi sella tabanına doğru sıkıştırması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Tedavisi cerrahi olup enfeksiyon, kanama, beyin omurilik sıvısı kaçakları ve çeşitli derecelerde hipopitüitarizm komplikasyonları görülebilmektedir [174].

## **2.6.2. Travmatik sebepler**

### **2.6.2.1. Hipofizer bölge cerrahileri**

Hipofizer cerrahi, iyi bilinen bir hipopitüitarizm risk faktörü olup hormonal eksiklik gelişimine ya da kötüleşmesine neden olabilir. Yeni ön hipofiz eskikliği, fonksiyonel adenomlar için yapılan cerrahilerde %3.6-19.4 arasında görülür. Fonksiyonel olmayan adenomlarda ise %1.4-17 aralığında gelişmektedir. Hormonal eksiklik farklı akslarda gelişebilmektedir. Cushing hastalarının cerrahi sonuçlarında daha fazla hipopitüitarizm görülmekte olup cerrahi alanın genişliği ve operasyon sonrası dönemde uzamış adrenal yetmezlik bu duruma katkı sağlamaktadır. Cerrahi merkezlerin deneyimi de bu noktada önemli bir faktör oluşturur. Tümör boyutu, hasta yaşı ve invazyon varlığı cerrahi sonuçlarını etkileyen diğer faktörlerdir [6].

### **2.6.2.2. Radyasyon**

Hipofizer radyasyon, agresif hipofiz tümörleri ve maligniteler için kullanılır. Fonksiyonel adenomların hormonal kontrolünde medikal veya cerrahi tedavinin başarısızlığının ardından da etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Kafa tabanında yer alan tümörler, orofarengeal tümörler ya da uzak organların santral sinir sistemine olan metastazlarında verilen radyoterapi de sellar bölgeyi etkileyebilmektedir. Nazofarenks kanseri gibi ön kafa tabanı kanserlerinde kullanılan 50 gray ve üzerindeki yüksek radyasyon, hipofizer yetmezlik riskini arttırabilir. Radyasyon dozu ile hormonal hasar arasında ilişki mevcuttur. Somatotrop aks, düşük doz radyasyonda dahi ilk etkilenen aks olurken ardından gonadal, adrenal ve tiroid aksları artan dozlarda disfonksiyon göstermektedir [175].

Radyasyon; DNA hasarı, glial hücre dejenerasyonu ve hipofiz-parasellar dokuları besleyen damarlarda hasar oluşturarak etki gösterir. Konvansiyonel fraksiyonel radyoterapide, küçük dozlar 5-6 haftalık süreçlerde günlük olarak uygulanırken stereotaktik radyocerrahide ise daha kesin hedefe yönelik tek seferde yüksek doz radyasyon uygulanmaktadır. Normal hipofiz dokusu stereotaktik

radoterapide göreceli olarak daha fazla korunmasına rağmen iki radyasyon çeşidinde de hipofizer yetmezlik gelişme riski çeşitlilik gösterir. Hipopitüitarizm gelişme oranı; radyasyon dozu, tümör çeşidi, takip süresi ve diğer faktörlere bağlıdır. Hastaların %10-50 kadarında 5 yıl içinde yeni hipofizer yetmezlik gelişir. Ancak devam eden takiplerde %80 kadarında hormonal eksiklik saptanabilmektedir Bu sebeple kraniyal radyasyon öyküsü olan hastaların genellikle ömür boyu takibi gerekmektedir [6]. Hastalarda radyasyon tedavisi sonrası hipofizer atrofi ve empty sella sendromu gelişme riski mevcut olup hastaların radyasyon maruziyetinden 10-20 yıl sonrasına kadar ortaya çıkabilmektedir [176].

#### **2.6.2.3. Travmatik beyin hasarı**

Travmatik beyin hasarı, önde gelen ölüm sebepleri arasında yer alır. Yıllık her 100.000 kişide 618 olarak saptanır. Erkeklerde daha fazla travma öyküsü olmasına rağmen kadınlarda empty sella gelişim oranı daha yüksektir [177]. Travmatik beyin hasarı çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilir. Düşme, yaralanma, trafik kazaları, spor yaralanmaları gibi farklı etkenler travmatik beyin hasarında rol alabilir. Hastalarda travmatik beyin hasarı şiddetini sınıflandırırken glaskow koma skalası kullanılmakta olup; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılır. Glaskow koma skalası 3 ile 15 arasında puanlanmakta olup; 15-13 aralığında hafif, 12-8 aralığında orta, 8-3 aralığında ağır travmatik beyin hasarından bahsedilmektedir. Akut travmalar için bu sınıflandırma kullanılırken kronik tekrarlayıcı travmalarda da hipofizer yetmezlik ortaya çıkabilir [178].

Travmatik beyin hasarı sonrasında oluşan hipofiz disfonksiyonuna birden fazla mekanizma yol açabilir. Akut dönemde; hipofizer portal venlerde hasar, global beyin iskemisi, hipofize direkt travma ve hipofiz sap ayrılması nedeniyle hipofizer yetmezlik gelişebilir. Kronik dönemde ise otoimmünite öne çıkmaktadır. Antihipofiz ve hipotalamus antikorları, travmatik beyin hasarı olan hastalarda %44 oranında saptanırken, boksörlerde ise %22 oranında saptanmıştır [179, 180].

Hipopitüitarizm travmatik beyin hasarının bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen gerçek insidansı, risk faktörleri ve düzelme oranları kesin değildir. Akut

dönemde ACTH'da %4-78, TSH'da %2-27, büyüme hormonunda %2-30, FSH/LH'da %33-80, AVP'de ise %2-51 oranında eksiklik saptanabilir. Kronik dönemde ise ACTH'da %1-61, TSH'da %1-27, büyüme hormonunda %2-63, FSH/LH'da %1-40, AVP'de ise %1-8 oranında eksiklik bildirilmiştir. Testin yapıldığı zaman, popülasyon, testlerin rastgele ya da dinamik olması, tanısal cut-off değerlerindeki farklılıklar, hasarın tipi ve şiddetindeki değişiklikler oranlardaki geniş varyasyondan sorumludur. Akut ve kronik dönemde en sık görülen hormonal bozukluklar; büyüme hormonu ve gonadal eksikliklerdir. Takiplerde hastaların %50 kadarında altı ay sonrasında hormonal iyileşme saptanabilir [181].

Bazı hormonal eksiklikler travmadan hemen sonra gerçekleşebilir. ACTH ve AVP eksikliklerinin erken tanınması ve tedavisi, artan mortaliteye etkisi nedeniyle önemlidir. Hastaların takibi ve hormonal değerlendirmenin tekrarlanması önemlidir. ACTH'da %55 ve büyüme hormonunda ise %66 oranlarında hormonal düzelme saptanabilir. Bunun tam tersi beş yıla kadar bildirilen geç başlangıçlı hormonal eksiklikler de saptanabilir [6].

### **2.6.3. Enfektif Sebepler**

Enfektif ajanlar, hematogen veya çevre dokudan direk yayılım yoluyla hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Sağlıklı hipofiz dokusunda meydana gelen enfeksiyonlar primer enfeksiyon olarak tanımlanırken daha önceden adenom, Rathke kisti gibi lezyonları mevcut olanlarda görülen enfeksiyonlara sekonder enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Genellikle enfeksiyon sfenoid sinüslerden uzanım ile gerçekleşir. Kan beyin bariyerinin koruyucu işlevi sayesinde sistemik sepsis durumlarında dahi hipofize yayılım nadir görülür. Hipofiz apseleri de nadir olarak görülür. Stafilokok ve streptokok türleri en sık nedenidir. Ateş, baş ağrısı, kitle etkisinin oluşturduğu görme bozukluğu ve hormonal bozukluklar klasik hastalık tablosunu oluşturmaktadır. Sellar dokuların direkt tahribatı ya da hipofizer sapa oluşan basın sonucu hastaların hormonal fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Vaka serilerinde apseye bağlı panhipopitüitarizm %50 oranlarında bildirilmiştir [182].

Menenjit ve ensefalit gibi akut santral sinir sistemi enfeksiyonları genellikle hipofizer disfonksiyon ile sonuçlanır. Menenjitin akut fazındaki hipofizer disfonksiyon normale dönebilir. Ancak 6-12 aylık gecikmeli bir başlangıç sonrasında geri dönüşümsüz de olabilir. Yapılan prospektif bir çalışmada akut menenjit hastalarında akut dönemde %19 oranında büyüme hormonu eksikliği görülürken takiplerde 12 ay sonunda bu oran %43'e kadar artmaktadır. ACTH ve gonadotropin eksikliği ise hastaların %13 kadarında görülmektedir. Menenjit sonrasında hipofiz yetmezliği çocuklarda yetişkinler kadar sık değildir. Akut dönem geçtikten sonra gelişen hipofizer disfonksiyonun mekanizması net olmayıp akut enfeksiyonun otoimmün mekanizmaları tetikleyerek aksonal hasarı tetiklediği düşünülmektedir [183]. Menenjit vakalarında nadir olarak hipofizer dokuda oluşan sekel değişiklik ile empty sella görülebilir. Literatürde 14 yıla kadar geçen bildirim süreleri saptanmıştır [184].

Tüberküloz enfeksiyonunun santral sinir sistemi tutulumu, hastaların yaklaşık %1 kadarında görülür. Sıklıkla tüberküloz menenjit olarak görülürken daha az sıklıkta tüberküloma ya da tüberküloz hipofiziti olarak da görülebilir. Hastaların çoğunluğunda bilinen akciğer veya sistemik enfeksiyon kliniği mevcut olup başlangıç prezentasyonu olarak santral sinir sistemi tüberküloma da bildirilmiştir. Tüberkülomalar; hipotalamus, hipofiz, hipofiz sapı ya da sfenoid sinüsleri etkileyebilmektedir. Hipotalamik lezyonlar; fibrozis, gliosis ve iyileşme sonrası kalsifikasyon olarak görülebilmektedir. Tüberküloz tedavisinden sonraki dönemde semptomlarda iyileşme görülürken radyolojik iyileşme en az 12 ay sonra gerçekleşmektedir [185]. Tüberkülozun santral sinir sistemi tutulumunda, sıklıkla hormonal eksiklik meydana gelmekte olup tüberküloz menenjit hastalarında santral hormon eksiklikleri sıklıkla saptanabilmektedir [186]. Tüberküloz menenjit sonrası 115 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada 62 hastada hipofizer disfonksiyon görülürken; en sık %34 oranla hipogonadizm, %23 oranla hiperprolaktinemi, %17 oranında santral hipotiroidi, %13 oranında adrenal yetmezlik ve %8 oranında büyüme hormonu eksikliği görülmektedir [187].

Dünya çapında pandemiye neden olan COVID-19 korona virüs enfeksiyonunda virüs ACE-2 (anjiotensin dönüştürücü enzim iki)'yi reseptör olarak

kullanarak hücrelere giriş yapmaktadır. Özellikle solunum sistemindeki pnömositlere girişi sağlamaktadır. Pnömoni kliniğinde başlayan hastalık virüsün sistemik dolaşıma geçmesi ile diğer organlara yayılmaktadır. Aynı şekilde ekspresyon gösteren diğer hücrelere de giriş sağlayan virüs hipofiz ve hipotalamusa erişebilmektedir. Böylelikle hipofizit ve geçici hipotalamik hasar oluşturabilmektedir. Otopsi serilerinde hipotalamusta nöronal dejenerasyon ve ödem meydana getirdiği görülmüştür. Covid enfeksiyonu ile adenom varlığından bağımsız olarak hipofizit ve apopleksi sıklığı arttığı görülmüştür [188]. Hastaların endokrin fonksiyonlarında bozulmaya neden olan enfeksiyon, %40 kadarında santral adrenal yetmezliğe, küçük bir kısmında da santral hipotiroidiye neden olmuştur [189].

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu hastalarında görülen hipofizer yetmezlik birden fazla mekanizma ile meydana gelebilir. İmmün yetmezlik virüsü; ön hipofize direkt olarak etki etmesi, fırsatçı enfeksiyonların yarattığı tahribat ve verilen antiretroviral tedavinin oluşturduğu etkiler ile hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Ön hipofiz hormonlarının tamamını ve arka hipofizi etkileyebilen virüs enfeksiyonu, hücrelerde yarattığı tahribat ile hormon salınımını etkilemektedir. HIV hastalarında adrenal aks sıklıkla etkilenir. Subklinik veya aşikâr adrenal yetmezlik görülebilir. İleri dönemde, hastaların hipofiz bezinde nekroz içeren lezyonlar saptanabilir ve empty sella gelişebilir. Aynı zamanda bu enfeksiyon hipofizer apopleksi ve hipofizer kanser gelişimine de yol açabilir [190, 191].

Hipofizde sifiliz etkeni nedeniyle gom lezyonları görülebilir. Bu lezyonlar hipofiz adenomlarını taklit edebilir. Paraziter enfeksiyonlar, genellikle immün yetmezlikli hastalarda santral sinir sistemini etkileyerek kronik enfeksiyona sebep olabilir. Nadiren hipopitüitarizm ve diabetes insipidus ile sonuçlanan hipofizer tutulum gerçekleşebilmektedir. Çeşitli virüs etkenleri santral sinir sistemini etkilemekte; menenjit, meningoensefalit ve ensefalite yol açarak hipofizer disfonksiyona sebep olabilmektedir. İzole hipopitüitarizm ya da panhipopitüitarizm gelişirken akut enfeksiyon fazında veya enfektif süreçten aylar sonra görülebilmektedir [192].

Hipotalamo-hipofizer mantar enfeksiyonları çok nadir olup genellikle immün yetmezlikli hastalarda görülürler. Bu hastalarda ön hipofiz hormon eksikliği ve daha

sık olarak gonadotropin eksikliği görülmektedir. Arka hipofizin kan dolaşımını direkt sistemik dolaşımdan sağlaması daha sık tutulum görülmesine ve sıklıkla diabetes insipidus gelişmesine neden olur [192].

#### **2.6.4. İnfiltratif sebepler**

##### **2.6.4.1. Otoimmün hipofizit**

Lenfositik hipofizit; hipofiz bezinin yıkımına ve fibrotik reaksiyona yol açan, lenfositik infiltrasyon ile karakterize otoimmün kökenli bir hastalıktır. Lenfositik hipofizit, hipofizer yetmezliğe neden olabilir. Nadir bir durum olarak görülür. Cerrahi serilerde, ortalama 1/9 milyon vaka/yıl olarak görülür. Ancak bu değerin gerçek rakamların altında bir değer olduğu düşünülmektedir [193, 194].

Lenfositik hipofizit, anatomik tutulum bölgelerine göre adenohipofizit, infundibulonörohipofizit ve panhipofizit olarak ayrılır. Bu tutulumların, aynı hastalığın farklı varyasyonları olduğu veya farklı etiyolojideki hastalıklar olduğu henüz net değildir. Primer hipofizitlerin arasında yer alan lenfositik hipofizit, gebelik ile açık olarak ilişkilidir. İlk kez 1962 yılında, 22 yaşında bir kadın hastanın doğumdan on dört ay sonra adrenal yetmezlik nedeniyle ölmesi sonrasında yapılan otopsisinde hipofizin küçük olduğu ve lenfosit infiltrasyonu olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra da lenfositik hipofizit vakaları raporlanmaya başlamıştır. Adenohipofizit, kadınlarda altı kat daha fazla görülür. Ortalama 35 yaşında görülmekte ve %57 oranında gebelik sırasında veya sonrasında ortaya çıkmaktadır. İnfundibulonörohipofizit ve panhipofizit ise ortalama 42 yaşında görülür ve genellikle gebelik ile ilişkili değildir. Gebelik ile lenfositik hipofizitin birlikteliğinin mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Gebelik sırasında artan hipofiz kitlesinin hipofizer antijen salınımına sebep olması, hiperöstrojeneminin dolaşımdaki hipofizer moleküler paternleri değiştirmesi ve sistemik dolaşımın artışı ile gebelik sırasında hipofizin immün sistemin erişimine daha açık hale gelmesi prespitedici faktörler olarak düşünülmektedir [193].



Lenfositik hipofizitlerin %24 kadarı gebelik ile ilişkili bulunmuştur [195]. Hastaların %30 kadarında, diğer otoimmün hastalıklar ve özellikle hashimato tiroiditi eşlik etmesi sık görülmektedir [193, 196]. Otoimmün kökenli olmasına rağmen kesin olarak belirlenmiş lenfositik hipofizit antijenleri günümüzde mevcut değildir. Antipitüiter antikörler tanımlanmış fakat tanısal bir araç olarak kullanımı henüz onaylanmamıştır [197].

Lenfositik hipofizit hastalarının %10 kadarında, **TPIT** antikörleri saptanmış olup tanısal özelliği mevcut değildir [198]. Yüksek antipitüiter antikör oranları, idiyopatik izole hipofizer yetmezliği olan hastalarda da bulunmuş olup; %15 ACTH yetmezliği, %26 büyüme hormonu eksikliği, %21 santral hipogonadizm ile birlikteliği saptanmıştır [199].

Lenfositik hipofizit hastalarının kliniğinde, semptomlar genellikle kitle etkisi ile ilişkilidir. Baş ağrısı %53, görme alanı kaybı %43, en sık ACTH eksikliği olmak üzere hormon eksiklikleri %42, hiperprolaktinemi %23 ve diyabetes insipidus %15 kadarında görülür [200-202]. Hiperprolaktinemi, hastaların yaklaşık üçte birini etkiler. Sap basısı, inflamatuvar süreçlerin sonucunda dopaminin laktotrop hücreler üzerinde etkisinin ortadan kalkması ve prolaktin salgılayan hücrelerin otoimmünite ile yıkılması sonucu dolaşıma hormon salınması gibi teoriler neden olarak öne sürülmüştür [203-205]. Lenfositik hipofizit, gebelik sırasında fetal veya maternal komorbiditeler ile ilişkili değildir. Tek bir vakada doğum sırasında anne ölümü gerçekleşmiştir [206]. Daha önceki gebeliklerde görülen lenfositik hipofizit öyküsü, sonraki doğumlarda lenfositik hipofizit epizotları ile ilişkili değildir [207]. MRI incelemelerinde tipik olarak; homojen kontrast tutulumu gösteren sellar kitle görünümü, hipofizer sapta kalınlaşma ve arka hipofizin T1 ağırlıklı incelemelerinde spontan yüksek sinyal intensitenin kaybı lenfositik hipofizit hastalarında saptanır. Empty sella yıllar süren hastalık süreci sonunda ortaya çıkar [203, 208, 209]. Görüntüleme, eğer doğru yorumlanmazsa adenom lehine yanlış tanı konulabilir. Lenfositik hipofizitin kesin tanısı, hipofizer dokudan alınan biyopsi örneğinin patolojik incelenmesi sonucu olur.

Genç kadınlarda hipofizer yetmezlik, ACTH eksikliği, gebelik ve postpartum dönem ile ilişkisi, hipofizer görüntülemelerde simetrik sellar kitle saptanması ve daha önce doğum sırasında hipovolemi öyküsü olmaması tanıda yardımcı ipuçlarıdır [201,

210]. Hormon replasman tedavisi, özellikle adrenal aks için gerekli olup bazı hastalarda spontan klinik gerileme görülebilir. Santral kitle etkisi semptomları gösteren hastalar için glukokortikoid tedavisi ile immünsüpresyon önerilir. Yanıt göstermeyen hastalar için cerrahi tedavi önerilmektedir [203, 211].

Otoimmün poliglandüler sendrom, diğer bir hipofizit nedenidir. Adrenal ve tiroid bez tutulumunun eşlik ettiği, birden fazla endokrin ve endokrin olmayan organın hasarlandığı otoimmün kökenli bir hastalıktır. Literatürde santral ve perifer hormonal yetmezliğe sebep olduğu ve empty sella ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Empty sella oluşum mekanizması olarak çeşitli teoriler vardır. Ön planda hipofizit sonucu geç dönemde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösteren hipopitüitarizm mevcuttur. Ciddi adrenal yetmezlik sonucu hipoglisemi, hiperprolaktinemi ve hipogonadizm saptanabilir [212].

POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-proteini, cilt değişiklikleri) sendromu, plazma hücrelerinin klonal çoğalması sonucu oluşan multisistem tutulumlu bir hastalık olup endokrin sistem tutulumu görülebilmektedir. Hastaların %63 kadarında tanı anında endokrin fonksiyon bozukluğu saptanmakta olup en sık %68 oranla hipogonadizm, %56 oranla hiperprolaktinemi görülmektedir. Hastaların tanı anında empty sella görüldüğü bildirilmekte olup hastalığın tutulumu sonucu olabileceği düşünülmektedir [213].

IgG-4 ilişkili hipofizit, retroperitonda fibrozis, otoimmün pankreatit, böbrek tutulumu gibi sistemik bulgularla giden IgG-4 infiltrasyonu ile giden nadir bir hastalıktır. Bu hastalarda %40 panhipopitüitarizm görülür. Takiplerinde fibrozis ile empty sella görünümü ortaya çıkabilir [214].

Kanser immünoterapisinde verilen tedavilerde; CTLA-4, PD-1 ve PDL1 inhibitörleri, ön hipofizin otoimmün mekanizma ile yıkımına neden olarak gonadotrop ve kortikotropların hasarlanmasına ve glukokortikoid tedavisine rağmen kalıcı hormon eksikliklerine neden olmaktadır. Bu tedaviler sırasında nadiren diabetes insipidus da görülebilir. Diabetes insipidus görülmesi halinde hipofizer metastaz araştırılmalıdır [215].

#### 2.6.4.2. Sarkoidoz

Sarkoidoz, kronik multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Karakteristik olarak kazeifikasyon göstermeyen granümatöz inflamasyon ile tanınır. Nörosarkoidoz, hastaların %5-15 kadarında görülür. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde, hipotalamik veya hipofizer disfonksiyon görülebilir. İzole hipofizer ya da hipotalamik disfonksiyon ile bildirilen vakalar da mevcuttur. Nörosarkoidoz tanısı oldukça zor bir tanıdır. Karakteristik semptom ve radyolojik bulguların yanında; vaskülit, enfeksiyon, neoplazi gibi diğer tanıların dışlanması gereklidir. Kazeifikasyon göstermeyen granümatöz inflamasyonun histolojik olarak doğrulanması tanı için gereklidir. Serum ACE düzeyi, tanı için yetersizdir [216].

Santral sinir sistemi sarkoid lezyonları, bilgisayarlı tomografide kontrast tutulumu gösterirken çevresinde ödem veya kalsifikasyon görülmez. Lezyonlar, genelde hipotalamus ve/veya hipofizde bulunur. MR görüntülerinde hipofiz sapının kalınlaşması klasik bulgudur. Optik kiazma, hipotalamus ve hipofizin dâhil olduğu diffüz yaygın leptomeningeal tutulum da görülebilir [217].

Hipofizer yetmezlik, hipotalamo-hipofizer tutulum olan hastalarda sık görülmekte olup hastaların yarısından fazlasında ilk bulgu olarak görülür. Santral hipogonadizm, en sık görülen anormallik olup %90 kadar oranla görülür. Bunu %67 oranla TSH, %50 oranla büyüme hormonu ve %49 oranla santral adrenal yetmezlik takip eder. Hiperprolaktinemi, hastaların yarısında diabetes insipidus ise üçte ikisinde görülür [218]. Primer polidipsi, uygunsuz ADH salınımı gibi su metabolizması bozuklukları, morbid obezitenin eşlik ettiği polifaji ve vücut ısı regülasyon bozuklukları gibi durumlar görülebilir. Optik kiazmanın tutulumu nedeniyle görme alanı bozulabilir. Glukokortikoid ve diğer immünsüpresif ilaçlarla lezyonlarda gerileme ve kaybolma olmasına rağmen hipofizer yetmezlik geri dönmeyebilir. Transsfenoidal cerrahi ile rezeksiyon, medikal tedaviye dirençli hastalarda yardımcı olabilir [219]. Aynı zamanda glukokortikoid tedavisi veya cerrahi sonrası da hastalarda empty sella görülebilir [220].

#### **2.6.4.3. Granüloamatöz hipofizit**

Granüloamatöz hipofizit, nadir bir klinik olup sistemik bir hastalığın parçası olabileceği gibi idiyomatik de olabilir. Çoğu vakada, hipofizer bir kitle ve hipofiz sap kalınlaşması ile çeşitli derecelerde ön hipofiz yetmezliği ve diabetes insipidus görülmektedir. Ksantomatöz ve nekrotizan hipofizit ise son derece nadir hipofizit formlarıdır [6]. İdiyomatik granüloamatöz hipofizit başlangıçta adenomu taklit eder. Lenfositik hipofizit kliniğinden daha ağır görme kaybı ve baş ağrısı görülebilir. En sık adrenal aks tutulurken; gonadal, tiroid, büyüme hormon aksları da etkilenmektedir. Prolaktin düşüklüğü saptanması kalıcı hipofizer yetmezlik açısından anlamlıdır. Tanının histopatolojik olarak doğrulanması gerekir. Glukokortikoid tedavisi, lenfositik hipofizite göre daha az başarılıdır. Semptomatik tedavide cerrahi daha faydalıdır [219].

#### **2.6.4.4. Vaskülit tutulumları**

Granüloamatöz polianjitis, sistemik küçük damarları etkileyen vaskülit hastalığı olup hastaların %1-2 kadarında hipofizer tutulum görülmektedir. Görüntülemeye; ortasında nekrozun olduğu kontrast tutan sellar kitle görünümü ve hipofiz sap kalınlaşması dikkat çekicidir. Sistemik tedaviler ve radyolojik bulguların gerilemesine rağmen hormonal eksiklikler genellikle kalıcıdır. En sık görülen eksiklik AVP olup; takibinde sırasıyla FSH/LH, TSH, ACTH ve büyüme hormonu eksikliği görülmektedir [219].

Takayasu vaskülit, orta ve büyük boy damarları tutan sistemik bir hastalıktır. Nadiren hipofizer tutulum görülebilir. Hastalık; ateş, anemi ve kronik yorgunluk ile karakterizedir. Hipofizi besleyen arterlerin vaskülitik lezyonlarla tutulumu, hipofize karşı gelişen otoimmün saldırı, hipofizde gelişen granüloamatöz inflamasyon ve internal karotid arterin duvarından kaynaklanan granüloamatöz inflamasyonun çevre dokuları yıkıma uğratması gibi mekanizmalar ile hipofiz hasarı meydana gelir [221].

#### **2.6.4.5. Nekrotizan hipofizit**

Nekrotizan hipofizit, son derece nadir bir durum olup ayrı bir klinik olabileceği gibi diğer hipofizitlerin varyantı da olabilmektedir. Hastalığın seyri çok belirsiz olup kalıcı adrenal ve diğer hormonal yetmezlik riski mevcuttur. Bu hastalığın tedavisi tartışmalıdır. Yüksek doz steroid ve immünsüpresif tedaviler kullanılmasına rağmen sonuçları değişkendir. Optik kiyazma basısının giderilmesi ve doku tanısı için cerrahi, hem tanısal hem tedavi amaçlı kullanılmalıdır [219].

#### **2.6.4.6. Langerhans hücreli histiyositoz**

Daha önce histiyositoz X olarak bilinen langerhans hücreli histiyositoz; bir veya daha fazla organ ve sistemin lipid yüklü histiyosit, eosinofil, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan lezyonlar ile tutulduğu bir hastalıktır. Hipotalamus ve arka hipofiz tutulumu sıklıkla görülmektedir. Diabetes insipidus, en sık görülen endokrin bozukluk olup hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Remisyonda olan bir hastada yeni gelişen diabetes insipidus, hastalığın reaktivasyonuna işaret eder. Hastaların %20-63 kadarında ön hipofiz yetmezliği görülmekte olup büyüme hormonu ve gonadal hormon eksikliği sık görülmektedir [222]. Hiperprolaktinemi, sık görülmekte olup hipofiz sap patolojisi, hipofizer yetmezliğin asıl mekanizmasıdır. Hastalığın diğer sistemik özellikleri ve eşlik eden diabetes insipidus varlığında hastalıktan şüphelenilmelidir. Manyetik rezonans incelemede, hipofiz sapında kalınlaşma ve arka hipofizde parlak noktanın kaybı hastaların olağan görüntüsüdür. Pozitron emisyon tomografisi hastalığın sistemik lezyonlarını tanımlamada önemlidir. Hastalığın tedavisinde kullanılan immünsüpresif tedaviler ve glukokortikoidler, endokrin fonksiyon dönüşümünde nadiren etkilidir [219].

#### **2.6.4.7. Erdheim Chester hastalığı**

Erdheim Chester hastalığı, nadir bir histiyositoz formu olup birden fazla sistemi tutar. Hastalığın insidansı ve erken tanı konulma oranları son zamanlarda

artmaktadır. Hastalık, çoğunlukla 5. dekatta ve erkeklerde daha sık görülür [223]. Myeloid monositik kan hücrelerinden köken alan Erdheim Chester; klonal neoplastik bir hastalıktır. Klonlar çoğunlukla mutant BRAF ve NRAS genleri içerir. BRAF V600E mutasyonu, hastaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Klinik bulgular, tutulan organ ve sisteme göre değişiklik göstermektedir. Erdheim Chester hastalığında; %91 oranında parsiyel hipofiz yetmezliği, %18 oranında panhipopitüitarizm, %33 oranında diabetes insipidus görülür. Görüntülemelerde, nörohipofizde parlak görüntünün kaybı ve hipofiz sapında kalınlaşma gibi anormal bulgular saptanabilir. Diabetes insipidus kliniği, diğer sistemik tutulumlardan on iki yıla kadar önce ortaya çıkabilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemelerde hipotalamo-hipofizer bozulmalar, tanıdan aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu gecikme, Erdheim Chester hastalığının yavaş bir şekilde mikroskopik tutulumdan makroskopik tutulumla ilerlediğini düşündürmektedir. Uzun kemikte bilateral osteosklerotik lezyonlar, aort kalınlaşması ve kardiyovasküler tutulum, retroperiton fibrozisi gibi diğer klinik bulgular hastalık seyrinde görülmektedir. Kesin tanı için doku biyopsisi gerekmektedir [219]. Empty sella, langerhans hücreli histiositoz ve Erdheim Chester hastalıklarında meydana gelebilir. Tanıdan 20 yıl sonrasında bildirilen vakalar mevcuttur [224].

#### **2.6.4.8. Hemokromatozis**

İdiopatik hemokromatozis tanısı olan, çoklu transfüzyon öyküsü veya uzun süreli destekleyici demir preparatı kullanan hastalarda dokularında aşırı demir birikimi gelişirken bu hastaların yarısından fazlasında hipogonadizm gelişmektedir. Hemokromatoziste en sık görülen hipofiz yetmezliği hipogonadotropik hipogonadizmdir. Hastalık seyrinde hipofiz hasarına bağlı olarak empty sella görülebilir [225]. Normalin altında testosteron ile düşük ya da uygunsuz şekilde normal gonadotropin düzeyleri veya GnRH uyarısına küntleşmiş gonadotropin yanıtı, herediter hemokromatozis tanılı erkek hastaların ana özellikleridir. Aynı zamanda orta yaşlı herediter hemokromatozis hastalarında, ACTH eksikliği de görülmekte olup büyüme hormonu, TSH ve ACTH hastaların çoğunda normaldir. Büyüme hormonu düzeyleri normal olmasına rağmen bazı hasta gruplarında IGF-1 değerlerinde düşüklük görülebilir. Panhipopitüitarizm ise göreceli olarak nadirdir. Kadınlar,

erkeklerden daha az etkilenmekte olup menstural kanamanın koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik çalışmalarda demir depolanmasının gonadotroplarda ve daha az sıklıkta laktotroplarda gerçekleştiği görülmüştür. Manyetik rezonans ile yapılan T2 ağırlıklı incelemelerde ön hipofizin anormal olarak sinyal intensitesi düşük görülür. Demir bağlayıcı tedaviler ile hipofiz fonksiyonlarda iyileşme görülebilir [219].

## **2.6.5. Vasküler sebepler**

### **2.6.5.1. Apopleksi**

Apopleksi, gebelikle ilişkili nadir bir olay olup prevalansı yaklaşık 1/10.000 gebelik olarak bildirilmektedir. Çoğunlukla 24. gestasyonel haftada görülür. Gebe olmayan hastalarda ise prevalans 100.000 kişide 6.2 olarak belirtilmiş olup insidansı yıllık 100.000 kişide 0.17 olarak belirlenmiştir [163].

Patogeneizde çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Gebelikte hipofiz bezinde %30-45 oranında artan hacim ve yüksekliğin yanında östrojenin sebep olduğu hemodinamik değişiklikler ve hipofizer tümörlerinin fragil yapıdaki damar ağları ön planda patogeneizde düşünülmüştür. Ek olarak hemorajik bozukluklar, antikoagulan kullanımı, hipertansiyon, diyabet, radyasyon, kafa travması, serebral anevrizma, koroner arter bypass cerrahisi gibi ağır cerrahiler, östrojen tedavisi, endokrin uyarı testleri ve dopamin reseptör agonist tedavisi presbite edici faktörler arasında yer almaktadır. Apopleksi, spontan olabileceği gibi hipofizer tümörler ve makroadenomların içine kanaması ile oluşabilir. Nadir olmasına rağmen gebelik sırasında mikroprolaktinomalarda da apopleksi görülebilmektedir. Tanı koyulması zor olup sellar görüntüleme kontrastsız hipofiz manyetik rezonans görüntüleme incelemesi ile tercihen ilk trimesterden sonra yapılmalıdır. En sık semptom baş ağrısıdır. Meningeal irritasyon, görme alanı defektleri ve kranial sinir felçleri bulguları eşlik edebilir. Tipik semptomların yokluğunda tanı gecikebilmektedir. Hastaların %80 kadarında bir ya da daha fazla hipofizer hormonda eksiklik mevcuttur.

Gonadotropinler en fazla etkilenen hormon olup ACTH, TSH sonrasında da prolaktin en fazla etkilenen hormondur [226].

Akut sekonder adrenal yetmezlik, vakaların üçte ikisinde görülmekte olup mortalitenin en büyük nedenidir ve steroid replasman tedavisi gerektirir. Bilinç düzeyinde ya da görme alanında ileri düzeyde bozulma gerçekleşen hastalarda, transsfenoidal cerrahi ile rezeksiyon endikedir. Genellikle ikinci ve üçüncü trimesterde meydana gelen apopleksinin doğumun sağlıklı gerçekleşmesine ve tamamlanmasına etkisi göreceli olarak azdır [202, 227].

#### **2.6.5.2. Sheehan sendromu**

Sheehan sendromu, ilk kez 1913 yılında tanımlanmıştır. Doğum sırasında veya sonrasında gelişen uterin kanamaya bağlı hipovolemik şokun sonucunda meydana gelen hipofizer nekroz ve hipopitüitarizm tablosudur. Günümüzde, perinatal bakım süreçlerinin gelişmesi sonucunda giderek nadir görülmektedir. Ciddi postpartum kanaması olan, laktasyon yetmezliği olup daha önce hipofizer hormon eksikliği veya hipofiz tümörü öyküsü olmayan hastalarda akılda tutulması gereken bir klinik durumdur [228, 229].

Gebelik sırasında meydana gelen hipofizer hiperplazi, bezin iskemiye daha yatkın olmasına neden olur. Sella boyutunun küçüklüğü, ciddi arteriyel hipotansiyon ve hatta eşlik eden otoimmünite bu duruma katkı sağlar [230]. Hipopitüitarizm bulguları sinsi olup nadiren akut fazda tanı alır. Bunun dışında tanı ile doğum arasında geçen süre 30 yıla kadar uzayabilmekte ve ortalama 14 yıl sürmektedir [231, 232].

Akut dönemde cerrahi tedavi gerektiren apopleksi ile klinik ayrımı yapılmaz. Hipofizer hormon eksikliği, çeşitli derecelerde gerçekleşmekte olup büyüme hormonu eksikliği en sık görülen hormonal eksikliklerdir. Panhipopitüitarizm hastaların %55-86 kadarında bildirilmiştir [232-234]. Diabetes insipidus ise nadir görülüp vakaların %5'den az kısmında meydana gelir. Bu durum hipofiz ile ayırıcı tanısında önemlidir [235, 236].



Erken dönemde sellar görüntülemelerde, hemorajik olmayan genişleme bulgusu görülürken sonraki dönemde empty sella ile uyumlu görünüm saptanmaktadır [229]. Sheehan sendromlu hastalarda anemi ve diğer sitopeniler de görülür ve bu durum hormonal replasman ile iyileşmektedir. Hipofizer hormon eksikliğinin anemiye yol açtığı bildirilmekle beraber tam olarak etki mekanizması net değildir. Hipokortizolemi ve hipotiroidide hormon replasman tedavisi sonrası anemi düzelebilir [237].

Doğum sonrası ciddi kanama, hipotansiyon veya şok, postpartum dönemlerde laktasyonun olmayışı, postpartum dönemde amenore gelişmesi, hipofizer hormon eksikliği ve görüntülemelerde empty sella bulunması sheehan sendromu tanısı için yönlendiricidir [238]. Sheehan sendromunun tedavisinde eksik hormon replasmanı yapılmalı ve infertilite için ovulasyon indüksiyon desteği oluşturulmalıdır. Sheehan sendromu olan hastalarda, spontan gebelik meydana gelebilir. Bu durum, hipofizer fonksiyonların geri dönüşümünü gösterir [239, 240].

#### **2.6.5.3. Anevrizma**

Anevrizmalar; karotid arter dallarının oluşturduğu willis poligonundan meydana gelir. Anevrizmaların hipofiz ve komşuluğundaki yapılara basısı nedeniyle hipopitüitarizm, baş ağrısı ve görme alanı bozukluklarına neden olabilir. Anevrizmalar hipofizer adenomu veya diğer hipofizer lezyonları taklit edebilir. Bu yüzden cerrahi planlama sırasında dışlanması gereklidir [241].

#### **2.6.5.4. Subaraknoid kanama**

Subaraknoid kanamalar; hipotalamo-hipofizer ünite kompresyonu, kanama nedeniyle doku basıncındaki değişimler, iskemi, damar dışına çıkan kan ürünlerinin zararlı etkileri ve direkt mekanik hasar ile hipofizer yetmezliğe sebep olabilir. Subaraknoid kanama hastalarının yaklaşık %48 kadarında hipofiz yetmezliği görülürken en sık büyüme hormonu ve ACTH eksikliği görülürken uzun dönemde kalıcı hipofizer yetmezlik %15 oranında görülür [242].

#### **2.6.5.5. Sistemik arteriyel hipotansiyon**

Hipofiz bezinin dolaşım sistemi portal venöz sistemdir. Bu düşük basınçlı bir dolaşım sistemidir. Bu nedenle hipofizer hücreler iskemiye daha duyarlıdır. Arka hipofiz ise kanlanmasını inferior hipofizer arterden sağlamaktadır. Bu bölüm, ön hipofizden daha yüksek basınç altında işlev göstermektedir. Bu nedenle hipotansiyon veya hipovolemi sırasında ön hipofiz global olarak etkilenirken arka hipofiz genellikle korunmaktadır. Sheehan sendromu iskemi nedeniyle hipofiz bezinin kanaması olarak tanımlanır. Hipofiz bezinin gebelik ile büyümesi sonucu süperior hipofizer arterin sellar diyaframa doğru kompresyonuna sebep olur. Bu durum iskemiye kolaylaştırıcı bir etkidir. Hipopitüitarizm, travmatik beyin hasarı ve hipovolemik şok sonucu da gerçekleşebilir. Bu durumlarda da belirli derecelerde hipofiz bezi iskemisi olur. Bunun yanında 1-2 milimetre boyutlu adenomlar da basınç artışına neden olarak iskemik durumu kolaylaştırabilir [243].

#### **2.6.5.6. Behçet hastalığı**

Behçet hastalığı; birden fazla sistemi tutan, kronik inflamatuvar vaskülitik hastalıktır. Klasik klinik bulguları; oral aft, genital ülser, üveit, cilt bulguları, arteriyel ve venöz trombozudur. Bunlara ek olarak gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları da görülebilir. Nörolojik komplikasyonların varlığı nörobeçet olarak isimlendirilir. Nörobeçet morbidite ve mortalite nedeni olan ciddi bir durumdur. Kesin olarak insidansı bilinmemekle birlikte beçet hastalarının %10 ve daha azında görülür. Nörobeçet hastalığı, genellikle tanıdan sonra beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Hastalığın santral sinir sistemi tutulumu, parankimal ve vasküler olarak iki çeşittir. Parankimal tutulum, hastaların %80 kadarını oluşturur. Parankimal tutulumda; diensefalon, beyin sapı, serebral hemisfer, bazal gangliyon ve spinal kord etkilenir. Vasküler tutulumda ise serebral venöz tromboz, intrakraniyal hipertansiyon, intrakraniyal ya da eksternal karotis anevrizmaları ve akut meningeal sendrom görülebilir. Hastalarda empty sella çeşitli mekanizmalarla gelişebilmekte olup artan kafa içi basıncı parankim tutulumu olmasa dahi saptanabilmektedir. Venöz trombozun oluşturduğu basınç artışı ön planda

düşünülürken bazı yayınlarda hastalığın vaskülitik hipofiziyel arter tutulumu sonucu hipofiz atrofisi geliştiği bildirilmektedir [244, 245]. Nörobeheçet olgularının incelendiği bir çalışmada, 74 hastanın 19 tanesinde empty sella görünümü saptanmış olup hastaların takiplerde bu açıdan incelenmesi gerektiği düşünülmelidir [246].

## **2.6.6. İlaçlar**

### **2.6.6.1. Dopamin agonistleri**

Prolaktinomaların primer tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri; etkili, güvenli ve maliyet etkin ilaçlardır. Hiperprolaktinemi ve tümör küçülmesi açısından hem erkek hem kadın hastalarda başarı ile kullanılmaktadır. Dopamin agonistleri, D2R üzerinden prolaktin sentez ve salınımını inhibe eder. Aynı zamanda gen ekspresyonunu da azaltmakta ve laktotrop hücrelerin çoğalmasını inhibe etmektedir. Golgi aparatlarının gerilemesine yol açarak her bir hücre boyutunda azalmaya yol açmaktadır. Bu etkilere ek olarak hipofizde fonksiyonel vasküler yapıda değişikliğe sebep olarak prolaktinomalarda küçülmeye sebep olmaktadır [247]. Dopamin agonistleri tümör dokusunda iskemiye yatkınlık oluşturarak hızlı küçülmeye neden olur [248]. Prolaktinomalarda dopamin agonisti kullanımı sonucu, hastaların yaklaşık %20 kadarında sekonder empty sella meydana gelmektedir [159].

### **2.6.6.2. Somatostatin Analogları**

Somatostatin, hipotalamustan sentezlenerek hipofizer hormonlarını inhibe eden temel peptid moleküldür. Beş farklı somatostatin reseptörü üzerinden etkilidir. Akromegali hastalarının tedavisinde, cerrahi tedavi ile birlikte yaygın olarak kullanılır. Somatostatin analogları, reseptörlere farklı affiniteleri ile bağlanarak büyüme hormonu ve IGF-1 salınımını inhibe etmektedir. ACTH, TSH ve büyüme hormonu, somatostatin analogları tarafından baskılanırken kortikotrop yetersizliği olan hastalarda ilaç uygulaması ile birlikte santral adrenal yetmezlik görülebilir. Akromegalide, büyük boyutlarda tümörün medikal ya da cerrahi tedavi ile küçülmesi sonucu veya sellar

diyafram yetersizliğiyle ya da %0.5-2.4 oranlarında gerçekleşen tümör içine apopleksi sonucu empty sella gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [247, 249].

#### **2.6.6.3. Glukokortikoidler**

Glukokortikoidler, negatif feedback ile ACTH salınımını baskılar. Daha yüksek dozlarda, TSH üzerinde de baskılayıcı etki gösterir. Bu etkisi, muhtemelen hipotalamustan TRH salınımının inhibisyonu üzerinden gerçekleşir. Günlük 30 miligram ve üzerindeki prednizon dozlarının kullanımı, TSH salınımını inhibe eder. Deksametazon gibi uzun etkili ilaçlar ise daha fazla inhibisyona sebep olur [247]. Glukokortikoid kullanımı ayrıca koroid pleksusa etki ederek beyin omurilik sıvısı sentezinde artışa neden olur. Böylelikle intrakraniyal hipertansiyona neden olarak empty sella gelişebilir [250].

#### **2.6.6.4. GnRH agonistleri**

GnRH, pulsatil salınım gösteren bir hormondur. Sürekli salınımı, FSH ve LH sentezini inhibe ederek hipogonadizme sebep olur. Hormon sensitivitesi olan kanserlerin ve hastalıkların tedavisinde bu mekanizmadan yararlanılır [251]. GnRH agonistleri hastalarda hipofizer apopleksiyi tetikler. Uyarı testleri, onkolojik süpresyon tedavileri ve invitro fertilizasyon tedavileri empty sella için risk faktörüdür. GnRH maruziyeti hem normal hipofiz bezinin hem de hipofiz adenomlarının perfüzyonunu bozarak iskemi ve apopleksi oluşturduğu düşünülmektedir. Tedavinin uygulanmasından sonra semptomatik klinik akut olarak ortaya çıkabileceği gibi birkaç ayı bulabilen subakut klinik sonucu empty sella gelişimi ortaya çıkabilir [252].

#### **2.6.6.5. Oral kontraseptifler**

Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptifler, negatif feedback etki ile FSH ve LH salınımını baskılar. İlaçlar kesildikten sonra genellikle 12 ay içinde fertilité geri döner [253]. Oral kontraseptifler tromboza eğilim yaparak hipofiz

dokusunun beslenmesini bozabilir. Bunun sonucunda vasküler olaylara eğilim yaratarak hipofizde hiperemi ve apopleksi oluşmasını tetikleyebilir [254, 255].

#### **2.6.7. Genetik ve konjenital sebepler**

Konjenital hipopitüitarizm, altta yatan genetik mutasyonlar ile ortaya çıkmakta olup anormal gelişim ile sonuçlanır. Fizyolojik gelişimi bozulan hipofiz dokusunun normal fonksiyonu bozulur, böylelikle hormonal yetersizlikler meydana gelir. Hormon sentezi, salınımı, reseptörü, kontrolü ve etkilediği sinyal yollarında görev alan genlerin mutasyonlarında izole veya birden fazla hormonal eksiklik ya da yapısal değişiklik meydana gelir. Orta hat defekt sendromları olarak bilinen bu hastalıkların sonucunda hipofizde anormal yapısal gelişim görülmektedir. En sık görülen formu septo-optik displazidir. Bu sendromda; septum pellucidum yokluğu, optik sinir hipoplazisi sonucunda parsiyel ya da tam körlük, nistagmus, gelişim geriliği ve ön hipofiz yetmezliği görülmektedir. Çoğu vaka sporadik görülmekle birlikte HEX1 ve SOX1 genlerinde mutasyon ile ilişkilidir. Yarı damak ve dudak gibi kraniofasial anomaliler de hipopitüitarizm ile ilişkilidir. Gelişimsel anomaliler sonucunda hipoplastik hipofiz, sella ve stalk defektleri görülebilir [6].

Genetik mutasyonlar, bir veya daha fazla hormon eksikliğine sebep olabilir. **PROP-1** ve **POU1F1(PIT1)** mutasyonu; prolaktin, büyüme hormonu ve TSH eksikliğinin yanında ACTH ve gonadotropin eksikliğine de sebep olur. **HESX1**, **LHX3**, **LHX4** genlerindeki mutasyonlar ise Rathke kesesi oluşumunun etkilenmesi sonucu panhipopitüitarizm yapmaktadır. İzole hormon eksikliklerinde, hormonların kendisini kodlayan ya da reseptörünü kodlayan genlerde mutasyon saptanmaktadır. İzole ACTH eksikliği vakalarının %60 kadarını otozomal resesif **TPIT** mutasyonları oluşturmaktadır. İzole büyüme hormonu eksikliğinde ise GH1 ve GHRH mutasyonları, vakaların %30 kadarını oluşturmaktadır. X kromozomuna bağlı resesif aktarılan Kallman sendromuna yol açan KAL1 (ANOS1) mutasyonu; izole hipogonadotropinizmin en sık görülen konjenital nedenidir. Kallman sendromunda; izole hipogonadizme, orta hat defekti ve anosmi eşlik eder. Normosmik hasta

gruplarında ise GnRH ve GnRHR mutasyonları görülmektedir. İzole TSH eksikliği çok nadir olup TRHR ve TSH $\beta$  mutasyonları, öne çıkan sebepler arasındadır [6].

Multipl endokrin neoplazi tip 1, 11q13 kromozomunda yer alan MEN1 geninde oluşan otozomal dominant mutasyon sonucu meydana gelen genetik hastalıktır. MEN1, tümör süpresör genidir. En az iki farklı sistem organını tutan bu sendromda; hipofiz, pankreas veya paratiroid bezi tutulumu görülmektedir. Hastalığın tutulduğu organlarda neoplazi gelişimi görülür. Vaka serilerinde, %30-40 oranında hipofiz adenomları oranları bildirilse de patoloji serilerinde tüm adenomların %2.7 kadarını oluşturmaktadır. MEN1 sendromu vaka serilerinde empty sella ile ilişki görülmüş olup bazı hastalarda hipofizer adenom saptanmamasına rağmen empty sella saptanabilmektedir [256, 257].

CHEK2 (Checkpoint Kinaz 2) bir hücre döngüsü kontrol proteinidir. Siklinler ve Cip/Kip gibi hücre döngüsü düzenleyicileri ile etkileşim gösterir [258]. DNA hasarı gelişmesi halinde hücre döngüsünü beklemeye alarak tamir için zaman kazandırır. Başarısız olduğunda apoptozun tetiklenmesinde görev alır. CHEK2 mutasyonları multipl kanser gelişimi ile ilişkili olup meme, kolorektal, prostat, tiroid, böbrek, akciğer, gastrik ve over kanseri gelişimine neden olabilir [259]. CHEK2 mutasyonlarının aynı zamanda endokrin neoplazilere, hipofiz adenomlarına, cushing sendromuna ve akromegaliye sebep olduğu bildirilmektedir [260]. Hipofizde meydana gelen endokrin neoplazilerin hem kendileri hem de tedavileri hormonal bozukluklara sebep olabilir.

Nadir görülen çocukluk çağı metabolizma hastalıkları, santral sinir sistemi gelişimini ve hormon akslarını etkileyebilir. Metiyoninden sistein sentezinde görevli olan sistatyonin  $\beta$  sentetaz enzim eksikliğinde, homosistinüri hastalığı meydana gelir. Bu hastalık; mental retardasyon, epileptik nöbetler, osteoporoz, vasküler bozukluklar ve iskelet anomalileri ile seyretmektedir. Plazmada ve dokularda artan homosistein düzeyi, oksidatif stresi tetikleyerek damarda aterosklerozun hızlanmasına ve erken yaşta hem arteriyel hem de venöz tromboembolik olayların meydana gelmesine neden olur. Homosistein, nöronlarda ve destek hücrelerinde hasara neden olarak beyinde gelişimsel anomalilere yol açar. Tekrarlayan iskemik serebrovasküler olaylar, nöronların artan oksidatif stresi, epilepsi ve glial hücrelerin metabolik stres nedeniyle

destek görevini yerine getirememesi gibi birçok faktör hormonal aksların etkilenmesine sebep olabilmektedir. Ayrıca eşlik eden osteoporoz ve iskelet gelişim anomalileri sellar genişlemeye neden olabilmektedir. [261, 262].

#### **2.6.8. Fonksiyonel hipofizer yetmezlik**

Hormonal aksların çeşitli durumlarda geçici ve genellikle geri dönüşümlü bozulması sonucu, fonksiyonel hipofizer yetmezlik oluşabilir. Bu durum, izole veya birden fazla hormonal eksiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoklu hormon eksikliği, kritik hastalık durumunda ortaya çıkabilmektedir. Uzun süreli glukokortikoid kullanımı, CRH ve ACTH salınımını baskılayarak adrenal bezde atrofi gelişmesine neden olmakta ve santral adrenal yetmezliğin en sık sebebinin oluşturmaktadır. Kullanılan oral, parenteral, topikal, inhaler ya da intranazal steroid kullanımı sonucu oluşabilmektedir. Glukokortikoid geri çekilmesi sonrası ACTH sentezi tekrar başlar, ancak adrenal atrofi nedeniyle steroid sentez kapasitesi istenilen düzeyde olamaz. Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin analogları da ACTH salınımını baskılayarak aynı durumu oluşturabilmektedir. TSH salınımını baskılanması, ekzojen ya da endojen hipertiroidizm ile gerçekleşebilir. Ancak maruziyet sonlandıktan sonra genellikle birkaç hafta içerisinde aks geriye dönmektedir. Dopamin, glukokortikoidler, okskarbazepin, retinoik asit türevleri ve somatostatin analogları TSH sentezini baskılayan diğer ilaçlardır. Tiroid dışı hastalığı olanlarda santral hipotiroidi gelişmekte olup altta yatan etiyoloji düzeldiği zaman aks normale dönmektedir. Ağır egzersiz ve diyet kısıtlamaları sonucu, gonadal aks disfonksiyonu ortaya çıkabilir. Kadınlarda hipotalamik ya da fonksiyonel amenoreye, erkeklerde ise hipogonadotropik hipogonadizm ile lipido kaybı ve seksüel disfonksiyona sebep olur. İlaçlar ya da hipofiz tümörü ilişkili hiperprolaktinemi, hipotalamusun pulsatil GnRH salınımını bozarak gonadotropların normal fonksiyon göstermesini engeller. Kronik testosteron, opioid, GnRH agonisti kullanımı ve morbid obezite gonadal aksı bozan diğer etkenlerdir. Büyüme hormon aksı, obezite nedeniyle bozulabilir. Kilo verme, büyüme hormon düzeylerinde artışla sonuçlanmaktadır [6].

## 2.7. Empty Sella Sendromunun Semptom ve Klinik Bulguları

Empty sella, ön hipofiz yetmezliğine neden olursa hormon eksikliğinin oluşturduğu semptomlar ile klinik bulgu verir. Etiyolojide yatan nedene göre bulgular değişkenlik gösterir. Akut veya kronik başlangıçlı olabilir. Semptomlar, çoğunlukla nonspesifik olup tanı gecikmektedir. Hipofizer lezyonları olan hastalarda; hormonal eksikliklerle beraber kitle etkisinin oluşturduğu baş ağrısı ve görme bozuklukları görülebilir [6].

Baş ağrısı, empty sella hastalarının %60-80 kadarında görülür. Bu hasta grubuna radyolojik görüntüleme yapılmasının en sık nedenidir. Baş ağrısı ile empty sella arasındaki ilişki net değildir. Baş ağrısının, sellar kavitedeki vasküler ve meningeal yapılarda oluşan traksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca sellar bölgenin optik kiyazmaya olan anatomik yakınlığı nedeniyle empty sella hastalarının %1.6-16 kadarında görme alanı bozuklukları da ortaya çıkabilmektedir. Görme alanı bozuklukları, spontan ya da tedavi sonrasında tümör regresyonu sonucu oluşan sekonder empty sella hastalarında daha fazla görülür. Görme bozuklukları ciddi olabilir. Görüş keskinliğinde azalma, görme alanı kaybı, tünel görüşü, bitemporal hemianopsi ve kuadrantanopsi şeklinde görme bozuklukları olabilir. Görme bozukluklarının da primer empty sella ile ilişkisi net değildir. Hipofiz sapının traksiyonunun, mikroskobik düzeyde görüş sisteminde bozulmaya yol açtığı veya kanlanması bozduğu düşünülmektedir [263].

Empty sella saptanan hastalarda, %52 oranında hormonal eksiklik saptanabilir. Birden çok hormon eksikliği, daha sık görülmekte olup %30 oranında saptanırken izole hormon eksikliği ise %21 oranında saptanmaktadır. En sık görülen hormon eksikliği, büyüme hormonu eksikliği olup takip eden sıklıkta gonadotropin eksikliği görülmektedir [7].

### 2.7.1. Santral adrenal yetmezlik

Kronik sekonder adrenal yetmezlik; yorgunluk, iştah ve kilo kaybı, bulantı, karın ağrısı, miyalji ve artralji, hipotansiyon gibi semptomlara yol açabilir. Hafif ve



parsiyel yetmezliklerde ise bu semptomlar daha silik olup fizyolojik stres durumlarında ortaya çıkmaktadır. Akut adrenal kriz; travma, kritik hastalık veya ACTH sekresyonunun ani kaybı ile ilişkili hipofizer apopleksi durumlarında görülebilir. Laboratuvar bulgularında ise hiponatremi ve hipoglisemi görülebilir. Hiponatremi, düşük kortizol düzeyi nedeniyle gelişen kardiyak output düşüşü ve hipotansiyona cevap olarak gerçekleşen uygunsuz ADH salınımının bir sonucudur. Hipoglisemi ise kortizol eksikliği nedeniyle karaciğerde glukoneogenezin bozulması ile ortaya çıkar. Primer adrenal yetmezlikten farklı olarak sekonder adrenal yetmezlikte mineralokortikoid sekresyonu korunur. Bu sebeple hiperkalemi, ciddi hipotansiyon, volüm kaybı ve ortostatik hipotansiyon sık görülmez, ancak nadir olarak gözlenebilir. Ek olarak primer adrenal yetmezlikte görülen cilt pigmentasyonu da POMC artışı olmayacağından, sekonder adrenal yetmezlikte görülmez. Ekzojen steroid kullanan hastalarda, sekonder adrenal yetmezlik gelişebilmesine rağmen cushingoid görüntü olabilmektedir. ACTH salınımındaki eksiklik, adrenal androjen üretiminin kaybına da yol açabilir. Düşük dehidroepiandrosteron sülfat, testosteron ve androstenedion düzeyleri kadınlarda libido kaybı, depresyon, azalmış iyilik hali duygusu ve saç kaybına yol açabilmektedir. Erkeklerde, testiküler androjenlerin etkisi veya testosteron replasman tedavisi ile bu semptomlar sık görülmemektedir [6, 136].

### **2.7.2. Santral hipotiroidi**

Santral hipotiroidi ile primer hipotiroidi aynı klinik bulguları verir. Hastalarda halsizlik, soğuk intoleransı, cilt kuruluğu, saç kaybı, kabızlık, bradikardi, periorbital ödem görülür. Fizik muayenede ise kaşlarda incelme, solgun cilt, derin tendon reflekslerinin gevşeme fazında gecikme görülür. Hipotiroidizme sıklıkla dislipidemi ve normositik anemi de eşlik eder. Guatr, santral hipotiroidinin bir özelliği olmamakla beraber daha önce primer hipotiroidi ya da tiroid nodülü olan hastalarda görülebilmektedir [6, 136].

### **2.7.3. Santral hipogonadizm**

Hipogonadotropik hipogonadizm aynı zamanda santral hipogonadizm olarak da bilinir. Gonadotropin eksikliği yetişkin erkeklerde; libido kaybı, erektil disfonksiyon, vücut ve saç kıllarında kayıp, azalmış kas kütlesi, osteopeni ve osteoporoz, testiküler atrofi ve infertilite gibi semptomlara neden olur. Semptomlar, hastalarda çeşitli derecede değişkenlik göstermektedir. Bu durumun dolaşımdaki testosteron düzeyleri ile ilişkisi bulunmamaktadır. Hiperkolestrolemi ve azalmış sperm sayısı da eşlik edebilmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm puberteyi geciktirebilir. Gecikmiş puberte ise sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi veya yetersiz gelişimi olarak tarif edilir. Ortalama yaşa göre 2 standart yaş sapması ve üzerindeki durumlar gecikme olarak ifade edilir. Erkeklerde 14 yaş normal testiküler gelişimin üst sınırı kabul edilir. Puberte gelişim evrelemesi tanner ölçeği ile değerlendirilir. Puberte öncesi hipogonadizm gelişen erkek hastalarda; testiküler, prostat ve penil büyüme gerçekleşmezken pubik ve aksiller kıllanma yetersizdir. Bu hastalarda, ince vücut yapısı, uzun kol ve bacak yapısının görüldüğü önikoid vücut yapısı tipiktir. Bu durum kemiklerde epifizin geç kapanmasından kaynaklanır. Sesde incelme ve jinekomasti eşlik edebilir. Hipogonadotropik hipogonadizm, mikropenis ve kriptorşidizm görülen yeni doğanlarda ayrıacı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca eşlik eden büyüme hormon ve ACTH yetersizliği açısından, ölümcül hipoglisemi ve hipoadrenalizm riski nedeniyle değerlendirilmelidir [6, 136].

Kadınlarda, puberte sonrası ortaya çıkan hipogonadotropik hipogonadizm, sekonder amenore ve infertilite olarak klinik oluşturmaktadır. Gonadotropin uyarısının eksikliği; düşük östrojen düzeyleri ile menapoz benzeri vajinal kuruluk, azalmış libido gibi semptomlar ve osteoporoza yol açabilir. Sekonder amenorenin gebelik, polikistik over sendromu, fonksiyonel hipotalamik amenore ve hiperprolaktinemi gibi çeşitli nedenleri vardır. Bu nedenle hastalardan ayrıntılı anamnez alınması, fizik muayene yapılması ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi kritik öneme sahiptir. Genç kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm; primer amenore ve tam ya da parsiyel sekonder seks karakter gelişim eksikliği ile prezentedir. Postmenapozal kadınlarda ise hipogonadotropik hipogonadizm diğer hormonlarda eksiklik gelişmedikçe klinik olarak dikkat çekmemektedir [6, 136].

#### **2.7.4. Büyüme hormonu eksikliği**

Yetişkinlerde büyüme hormon eksikliği; vücut kompozisyonunda değişiklik, kas kütlesinde azalma ve yağ kütlesinde artış olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalarda azalmış egzersiz toleransı, sosyal izolasyon hissi, düşük hayat kalitesi, anksiyete ve depresyon gözlenebilir. Osteopeni gelişimi ve kırık riski artmış olup glukokortikoid tedaviden ya da hipogonadizmden bağımsızdır. Bazı hastalarda ciltte kuruma ve incelme görülebilir. Çalışmaların bir kısmında büyüme hormon eksikliğinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu öne sürülmüş olup bu hastalarda dislipidemi, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ve trigliserit düzeyleri gösterilmiştir. Crp, interlökin-6, homosistein gibi inflamatuvar markerlarda artış ve karotis arter intima kalınlığında artış da bu hastalarda saptanmıştır. Hastalarda kan basıncında artış ve sol ventrikül fonksiyonunda azalma görülebilir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar bu hastalarda mortalitenin artmasına sebep olur [6, 136].

Çocuklarda, büyüme hormon eksikliği konjenital veya erken çocukluk döneminde başlarsa boy ve kilo normal olabilir. Geç dönemde ise lineer büyüme durur. Kazanılmış büyüme hormon eksikliğinde ise büyüme normal başlarken büyüme hormon eksikliği geliştiğinde yavaşlar ve durur. Kısa boy, asıl klinik özellik olurken vücut ağırlığı orantısız artış gösterir ve santral adipozite görülür. Alt ve üst ekstremiteler iskeleti ise normal orantılı şekilde gelişim gösterir. Bu hastalarda yetişkinlik döneminde ise büyüme hormonun kemik koruyucu etkisi olmayacağı için, uygun kemik kütlesi kazanımı gerçekleşmeyecek ve osteoporoz kolaylaşacaktır [6, 136].

#### **2.7.5. Prolaktin eksikliği**

Prolaktin eksikliği, doğum sonrası laktasyonun gerçekleşmemesi ile prezente olur. Kazanılmış prolaktin eksikliği, hipofizin akut iskemik nekrozu (Sheehan sendromu) ile ortaya çıkar. Ciddi postpartum kanama sonrası yeni gelişen baş ağrısı ve görüş bozukluğu olan kadın hastalarda şüphelenilmelidir. Prolaktin eksikliği genellikle diğer hormon eksiklikleri ile ilişkili olup hipopitüitarizm tablosunun geri dönüşü açısından kötü prognostik faktör olarak belirtilmektedir. İzole prolaktin

eksikliği çok nadir görülür. Konjenital olarak prolaktin salgılanmasında ya da sentezinde görev alan genlerin mutasyonu veya daha nadir olarak prolaktin salgılayan hücrelere karşı otoantikör oluşumu sonucu görülebilir [6].

#### **2.7.6. Santral diabetes insipidus**

AVP sentez veya sekresyonunda bozulma sonucu, idrarın ulaşabileceği maksimum konsantrasyon sınırlı olacaktır. Bu hastalarda, çeşitli derecelerde poliüri ve polidipsi görülür. Hipotalamusta AVP, supraoptik ve paraventriküler nükleusta sentezlenir. Sentezlendikten sonra median eminensde taşınarak arka hipofize gelir. AVP'nin nükleuslardan sentezlenmesi, transportu ve salınması sırasında, herhangi bir aşamasındaki hasar diabetes insipidus gelişmesine neden olurken median eminens seviyesinin altındaki hasarlar ise geçici klinik oluşturmaktadır. Bu alanlardaki hasarın oluşturduğu cevap, üç aşamadan meydana gelir. İlk aşama; birkaç saatten 5-6 güne kadar süren diüretik fazıdır. İkinci aşama, sıvı tedavisine yanıtsız antidiüretik fazdır. Bu faz, hasarlı aksonlardan salınan AVP sonucu meydana gelmekte olup birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilmektedir. Son aşamada ise diabetes insipidus meydana gelir. Hasarın boyutu ve seviyesi; diabetes insipidus kliniğinin tam-parsiyel ya da geçici-kalıcı olmasını belirler. Transsfenoidal cerrahi ile arka hipofiz ve hipofiz sapının manipülasyonu diabetes insipidus gelişimine neden olur. Cerrahi sonrası gelişen klinik geçici olmakta ve hastaların yalnızca %2 kadarı, uzun dönem replasman tedavisi almaktadır. Beyin tümörü, histiyositozis, cerrahi, metastaz, travma ve postenfeksiyöz patolojiler en sık görülen nedenler arasındayken lösemi, trombotik trombositopenik purpura, hipofizer apopleksi, sarkoidoz, granülomatöz polianjitis, septooptik displazi, lenfositik hipofizit ve immün check point inhibitörleri nadir sebepler arasında yer almaktadır. Diabetes insipidus çoğunlukla ön hipofiz hormon eksikliğine eşlik etmekte olup %61 oranında birliktelik görülmektedir. Diabetes insipidusa en sık büyüme hormon eksikliği eşlik etmektedir. Genetik AVP mutasyonlarında ise ek hormonal eksiklik saptanmamaktadır [128].

## 2.8. Hipofiz Yetmezliğinde Tanısal Testler

Hipofiz hormon eksikliklerine bağlı klinik genellikle yavaş gelişir. Apopleksi ve Sheehan sendromunun akut durumları dışında, belirtileri fark edilmeyebilir. Tanıda; hormonal eksiklik ile ilgili semptom sorgusu ve daha önce maruz kalınan ajanlar, geçirilmiş hastalıklar, doğum ve postpartum komplikasyon öyküsü, geçirilmiş operasyon öyküsü, hipofiz patolojisi öyküsü, travma öyküsü açısından detaylı anamnez alınmalıdır. Hipofizer yetmezliğin kesin tanısı hormon düzeylerinin incelenmesi ile saptanır. Etiyolojik ajanla ilişkili hipotalamus ve hipofiz bölgesinin, kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi ile değerlendirilmesi yapılır.

Hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi, hormon akslarının her birini son organdan salgılayan ve onu uyaran hormon ölçümleri ile yapılmalıdır. Kural olarak santral hormon eksikliklerinde hem hipofiz hormonu hem de son organ hormon düzeyleri düşük saptanır.

Adrenal aks, fizyolojik stres ve normal durumlarda adrenal korteksin yeterli bazal kortizol salınması halinde normal olarak kabul edilir. Kortizol pulsatil salınım ve diurnal varyasyon göstermektedir. Sağlıklı ve adrenal yetmezlikli hastalarda kortizol değerleri büyük oranda çakışabilir. Bu kısıtlılığı aşmak için bazal ölçümlerin yanında uyarı testleri de yapılmalıdır. Rastgele bazal kortizol ve ACTH ölçümü, nadiren aks hakkında doğru bilgi verir. Sabah saat 07.00-09.00 aralığında alınan kortizol ölçümlerinde, sonuç 3 µg/dL altında ise yetmezlik, 18 µg/dL ve üstünde ise normal aksı düşündürür. Yapılan çalışmalarda bu değerlerin yerine daha az test oranı ve benzer hastalık saptama oranı olan yeni değerler öne sürülmekte olup 10 µg/dL üst sınırının gerekli test oranını %30 kadar azalttığı gösterilmiştir [264]. Aradaki değerlerde, hastaya dinamik uyarı testleri uygulanması gerekmektedir. Dinamik testler, iki adet olup sentetik ACTH uyarı testi ve insülin tolerans testidir. Primer ve sekonder adrenal yetmezlik tanısında en çok kullanılan test sentetik ACTH uyarı testidir. Santral eksiklik olması halinde, yetersiz veya hiç olmayan santral uyarı nedeniyle adrenal korteks atrofiye uğrayarak ACTH'ya cevap vermeyecektir. ACTH uyarı testinde, hastaya sentetik ACTH (synacthen) parenteral yoldan uygulanarak 0.-30.-60. dakikalarda serum kortizol düzeyleri ölçülür. Ölçümler sırasında, pik kortizol

değerinin 18 µg/dL ve üstüne ulaşması halinde aksın normal çalıştığı kaydedilir. İki çeşit ACTH uyarı testi vardır. Düşük doz 1µ ve yüksek doz 250µ şeklinde uygulanabilir. Ancak iki testte de aynı sınır değer mevcuttur. İnsülin tolerans testi ise hastada hipoglisemi tetikleme yoluyla işlev gösterir. Serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık ve epilepsi gibi ek hastalıklarda yapılması kontrendikedir. Hastaya 0.1 unite/kg intravenöz bolus regüler insülin uygulanır. Eş zamanlı olarak glukoz ve kortizol örnekleri -15. - 0. - 30. - 60. dakikalarda alınır. Hastanın pik kortizol değerinin 18 µg/dL ve üstüne ulaşması halinde aksın normal çalıştığı kaydedilir. İnsülin tolerans testi altın standart test olarak kabul edilmekte olup yan etkileri nedeniyle yerini büyük oranda diğer testlere bırakmıştır [6, 136].

Tiroid hormon aksının değerlendirilmesinde TSH ve T4 değerlerinin ölçümü tanı için yeterlidir. T4 düşük, TSH düşük veya uygunsuz bir şekilde normal veya hafif yüksek olması santral eksiklik tanısı koydurur. TSH eksikliği için TRH uyarı testi güncel yaklaşımda nadiren kullanılmaktadır. Gonadal aks değerlendirmesinde; erkeklerde testosteron, kadınlarda ise estradiol ölçümlerinin düşük saptanması ve bununla birlikte FSH/LH değerlerinin normal veya düşük saptanması santral yetmezlik tanısı koydurur. Kadınlarda, menstural siklusun normal olması gonadal aksın sağlam olduğunu kanıtlar. Postmenapozal dönemde FSH/LH yüksek saptanmalıdır. Düşük olması halinde santral yetmezlik düşünülmelidir. GnRH stimülasyon testi, güncel yaklaşımda kullanılmamaktadır. Prolaktin değerlendirmesinde bazal değerler kullanılmakta olup doğum sonrası laktasyonun gerçekleşmemesi, laktotrop eksikliğini düşündürmektedir. Stimülasyon testi güncel yaklaşımda kullanılmamaktadır [136].

Büyüme hormon aksı değerlendirilmesinde; büyüme hormonu ve IGF-1 değerleri kullanılmakta olup bazal değerler genellikle tanı koymakta yeterli değildir. İlaç kullanımı, kontrolsüz diyabet gibi ek hastalıklar ve diğer hormon eksikliklerinden etkilenen büyüme hormonunun kesin tanısı için uyarı testleri gerekmektedir. İnsülin tolerans testi, adrenal aks ölçümünde kullanılan protokol ile aynıdır. Ancak burada eş zamanlı büyüme hormonu değerlerinin ölçümü yapılmaktadır. Test sırasında ölçülen pik büyüme hormon değerinin 3 µg/L altında olması, ciddi büyüme hormonu eksikliği tanısını koydurmaktadır [136].

AVP fonksiyonlarını değerlendirebilmek için hastalara su kısıtlama testi uygulanmaktadır. Hastaların doktor gözetiminde takiplerinde, su kısıtlaması uygulanarak plazma osmolalitesi ve idrar osmolalitesindeki saatlik değişim takip edilmelidir. Hastanın plazma osmolalitesi, 300 miliosmol/kilogram değerine ulaştığında, desmopressin 2 µg parenteral yoldan uygulanarak idrar osmolalitesinde artış değerlendirilir. İdrar osmolalitesinde uygulama sonrasında artış %100 ve daha fazla ise tam santral diabetes insipidus lehine yorumlanır. Artış %15-50 aralığında ise parsiyel diabetes insipidus olarak değerlendirilmelidir [136].

## **2.9. Hipofiz Yetmezliğinde Tedavi**

Hipofiz yetmezliğinde ana tedavi hedefi, eksik olan hormonun replasmanıdır. Altta yatan geri döndürülebilir bir neden saptanırsa bu nedenin ortadan kaldırılması, hipofiz fonksiyonlarının geri dönüşü için gereklidir. Hipofiz adenomunun ortadan kaldırılması ve hipofize oluşan basının sonlandırılması %30-65 oranında hastada, en az bir hormonal fonksiyonun geri dönmesini sağlar. ACTH, bu noktada en çok fayda gören hormondur. Genç yaş, küçük adenom boyutu, beyin omurilik sıvısı kaçağının olmaması ve sap basısına bağlı hiperprolaktinemi durumlarında geri dönüşüm daha fazladır. Maalesef transsfenoidal cerrahi ile tümör rezeksiyonu sonrası, yeni hormonal eksiklik gelişimi nadir olmayıp, sıklığı %10-20 oranında bildirilmektedir. Hormonal fonksiyonlardaki geri dönüşüm ve yeni hormon eksikliği gelişimi büyük oranda tümörün anatomisine, cerrahi teknik ve cerrahın tecrübesine bağlıdır. Fonksiyonel yetmezlikte; altta yatan obezite, anoreksi ve kritik hastalık gibi durumların iyileşmesi, hormonal fonksiyonların geri dönüşümüne yardımcı olmaktadır. Glukokortikoid kullanımı sonucu gelişen ACTH eksikliğinde ise ilaç dozunun dereceli olarak düşürülmesi aksın normale dönmesini sağlarken bu süreç bir yıl ve daha uzun sürelerle uzayabilmektedir [6, 136].

### **2.9.1. Glukokortikoid replasman tedavisi**

ACTH eksikliğinde, hastaların alması gereken tedavi glukokortikoiddir. Primer adrenal yetmezliğin aksine mineralokortikoid replasmanı gerekli değildir. Renin anjiotensin sistemi, mineralokortikoid sentezini idame ettirir. Glukokortikoid eksikliği, hızlı klinik bozuma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Glukokortikoid replasman tedavisi, tiroid ve büyüme hormonu replasmanından önce yapılmalıdır. Bu hormonlar glukokortikoid metabolizması ile etkileşmekte ve tedavi edilmemiş hipokortizolemisi olan hastalarda adrenal krizi tetikleyebilmektedir. Adrenal aks sağlam olarak değerlendirildikten sonra tiroid ve büyüme hormonu replasman tedavileri başlanmalı ve başlandıktan sonra adrenal aks değerlendirme testleri tekrarlanmalıdır. Kısa etkili glukokortikoidlerden hidrokortizon, tedavide ilk seçenek olup hastaların çoğu için günlük 15-20 miligram olarak iki ya da üç doz şeklinde, oral olarak verilmesi yeterli olmaktadır. Sabah, öğlen ve öğleden sonra şeklinde verilerek fizyolojik diurnal ritm taklit edilmektedir. İlacın temin edilememesi halinde eş değer dozlarda diğer glukokortikoidler kullanılabilir. Uzun etkili deksametazon gibi preparatlar potansiyel cushingoid etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Takiplerde aşırı veya yetersiz tedavi açısından hastalar gözlenmelidir. Aşırı kilo alımı, hiperglisemi, insülin direnci, uykusuzluk, ciltte incelme ve osteoporoz gelişimi aşırı tedaviyi göstermektedir. Günlük 30 miligram ve üzerinde hidrokortizon tedavisi, osteoporoz ile ilişkili görülmüş olup daha düşük dozlarda bu durum mevcut değildir [265]. Adrenal kriz, hipofizer yetmezlik hastalarında artan mortalite nedenidir. Hipofiz yetmezliği olan hastalarda, yoğun bakım yatışı daha fazladır. Ateşli hastalık, kusma ve ishalin eşlik ettiği gastrointestinal hastalıklar ya da travma durumlarında, doz 2-3 gün boyunca, 2-3 kat olarak arttırılmalı ve bununla ilgili eğitim verilmelidir. Cerrahi öncesi dönemde, hastalara uygun doz ile stress dozunda, intravenöz glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır [6, 136].

### **2.9.2. Tiroid replasman tedavisi**

TSH eksikliği olan hastalarda, tiroid hormon replasmanı sentetik levotiroksin (LT4) preparatlarının uygulanması ile sağlanır. ACTH eksikliği olan hastalarda



adrenal kriz riski nedeniyle tiroid replasmanı, glukokortikoid replasmanından sonra başlanmalıdır. Levotiroksin dozu vücut ağırlığına göre; 1.6 µg/kg/gün dozda verilir. Serbest T4 düzeyinin, üst sınırın üst yarısında sebat edebilmesi için doz ayarlanarak idame edilmelidir. TSH ölçümü, santral hipotiroidide yardımcı değildir. T4 düzeyinin üst sınırın üst yarısında idamesi; vücut ağırlığı, lipit profili ve yorgunluğa klinik olarak faydalı olduğu gösterilmiştir. Replasman tedavisi yapılırken yaş, gebelik ve ek hastalıklar doz ayarlamasında dikkate alınmalıdır. Yüksek dozlar, artmış vertebral kırık riski ile ilişkilidir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda, düşük dozlar verilmelidir. Gebelikte salgılanan yüksek östrojen, tiroid bağlayıcı globulin düzeyini artırarak tiroid hormon ihtiyacını %30-50 oranında artırır. Levotiroksin periferik dokularda T3 hormonuna dönüşür. Bu nedenle T3 replasmanı gerekli değildir. Levotiroksin yarı ömrü 7 gün olup plazmada istikrarlı düzeye ulaşması ve doz değişimi en erken 6 hafta sonrasında yapılmalıdır [6, 136].

### **2.9.3. Gonadal hormon replasman tedavisi**

Eksik olan gonadal hormonların replasmanı; hasta yaşı, pubertenin tamamlanması, fertilité isteği ve hasta seçimine göre değişmektedir. Eğer puberte öncesi hormonal eksiklik gelişirse puberte indüksiyonu yapılmalıdır. Puberte tamamlandıktan sonra meydana gelirse erkeklerde testosteron, kadınlarda östrojen ve progesteron replasmanı yapılmalıdır. Böylelikle seksüel fonksiyon ve kemik mineral yoğunluğu korunur. Ayrıca kardiyovasküler ve gonadal fonksiyonlara bağlı psikolojik sağlığa yardımcı olarak idamesi sağlanır. Premenapozal hipogonadotropik hipogonadizm olan kadınlarda, östrojen progesteron ile kombine olarak verilmelidir. Histerektomi olan kadınlar da östrojen monoterapi olarak kullanılmalıdır. Progesteron, uterusu mevcut olan kadınlarda çekilme kanaması ile endometrial koruma sağlamaktadır. Sıcak basmaları, vajinal kuruluk ve dizüri gibi semptomlarda iyileşme sağlamanın yanında 45 yaşından genç kadınlarda östrojen/progesteron replasman tedavisinin, kardiyovasküler mortalite ve kemik mineral yoğunluğu üzerine faydası da mevcuttur. Postmenapozal kadınlarda, hormon replasmanına başlama ya da devam etme kararı hasta bazında değerlendirilmelidir. Hastada risk değerlendirilmesi meme kanseri, kalp rahatsızlığı, menapozal semptomlar ve hasta yaşı gibi birçok faktöre

bağlıdır. Fertilite indüksiyonu için hastalara gonadotropin analogları verilerek uygun folikül gelişimi, olgunlaşması ve ovulasyon sağlanabilmektedir. FSH ya da LH analogları ile insan koryonik gonadotropin analogları ovulasyon indüksiyonu ve invitro fertilizasyonda kullanılmaktadır [6, 136].

Erkeklerde hipogonadizm tedavisi düşük testosteron düzeylerinin sentetik testosteron preparatları ile replase edilmesi ile sağlanmaktadır. Testosteron; libido, seksüel disfonksiyon, kas kütlesi ve gücü, kemik dansitesi ve psikolojik iyilik halinde iyileşme sağlamaktadır. Üç haftada bir uygulanan preparatlar intramusküler uygulanmakta olup döngü ortasında testosteron seviyesi ölçümü ile doz ayarlaması yapılmaktadır. Testosteron replasmanının yan etkileri arasında eritrositoz, uyku apnesinde alevlenme, mevcut prostat kanserinin alevlenmesi ve spermatogenezin baskılanması mevcuttur. Testosteron replasmanının kardiyovasküler koruyucu etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kardiyovasküler riskte artışa sebep olduğu bazı çalışmalarda ise risk oluşturmadığı hatta daha düşük risk ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber derin ven trombozunu tetikleyebilir. Prostat kanseri hastalarında ise kontrendikedir. FSH ya da koryonik gonadotropin analogları ile erkeklerde fertilite indüksiyonu ve testiküler testosteron sentezi ile spermatogenezin uyarılması sağlanabilmektedir [6].

#### **2.9.4. Büyüme hormonu replasman tedavisi**

Büyüme hormonu eksikliği tedavisi; yaş, eksiklik düzeyi ve hasta tercihlerine göre değişkenlik göstermektedir. Büyüme hormonu eksikliği, diğer tüm hormonal eksiklikler uygun şekilde düzeltildikten sonra değerlendirilmelidir. Büyüme hormonu eksikliği, insan büyüme hormonunun rekombinant preparatıyla günlük subkutan enjeksiyon ile tedavi edilmektedir. Büyüme hormonu replasmanı; vücut kompozisyonunda ve kemik mineral yoğunluğunda iyileşme, kardiyovasküler risk profilinde azalma, karotis arter intima media kalınlığında azalma ve psikososyal iyilik halinde artış sağlamaktadır. Hipofizer yetmezlikli hastalarda büyüme hormon eksikliği, artmış mortalite ile ilişkilidir. Replasman tedavisi ile mortalitede gerileme net değildir. Birçok büyüme hormon preparatı, günlük enjeksiyon ile kullanılmakta

olup 0.3/0.4 miligram gün ve yaşlılarda daha düşük dozlar ile tedavi uygulanmaktadır. Ortalama 6-8 haftalık aralıklarla, yaşa ve cinsiyete göre IGF-1, orta düzeyde korunacak şekilde doz titrasyonu yapılmaktadır. Ödem, hiperglisemi ve eklem ağrısı gibi yan etkileri için takip gereklidir. Büyüme hormonu replasmanı, kanser indüksiyonu ile ilişkili değilken mevcut kanser varlığı, en az 5 yıl kontrendikasyon oluşturmaktadır. Vücut kompozisyonunda yarattığı iyileşme birçok çalışmada gösterilmiştir. Visseral adipozite ve subkutan yağ dokusunda azalma, lipolitik etkisi ile gösterilmiştir. Kas kütlesi, gücü ve egzersiz kapasitesinde de artış sağladığı gösterilmiştir. Kemik üzerinde hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyonunu artırır. Ancak anabolik etkisi daha belirgindir. Tedavi süresi, 12 ay ve üzerinde devam ettiğinde kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkisi oluşur. Kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri bulunmakta olup sol ventrikül kas kütlesinde artışa, arteriyel sertlikte azalmaya ve kan basıncında düşüğe neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda LDL azalmasına ve HDL artmasına yol açtığı gösterilse de lipid metabolizması üzerine etkileri tartışmalıdır. İnsülin direncinde ve açlık glukoz düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Hastaların yaşam kalitesinde özellikle önceki skorları düşük olan hastalarda yaşam kalitesini de arttırmaktadır [6, 136].

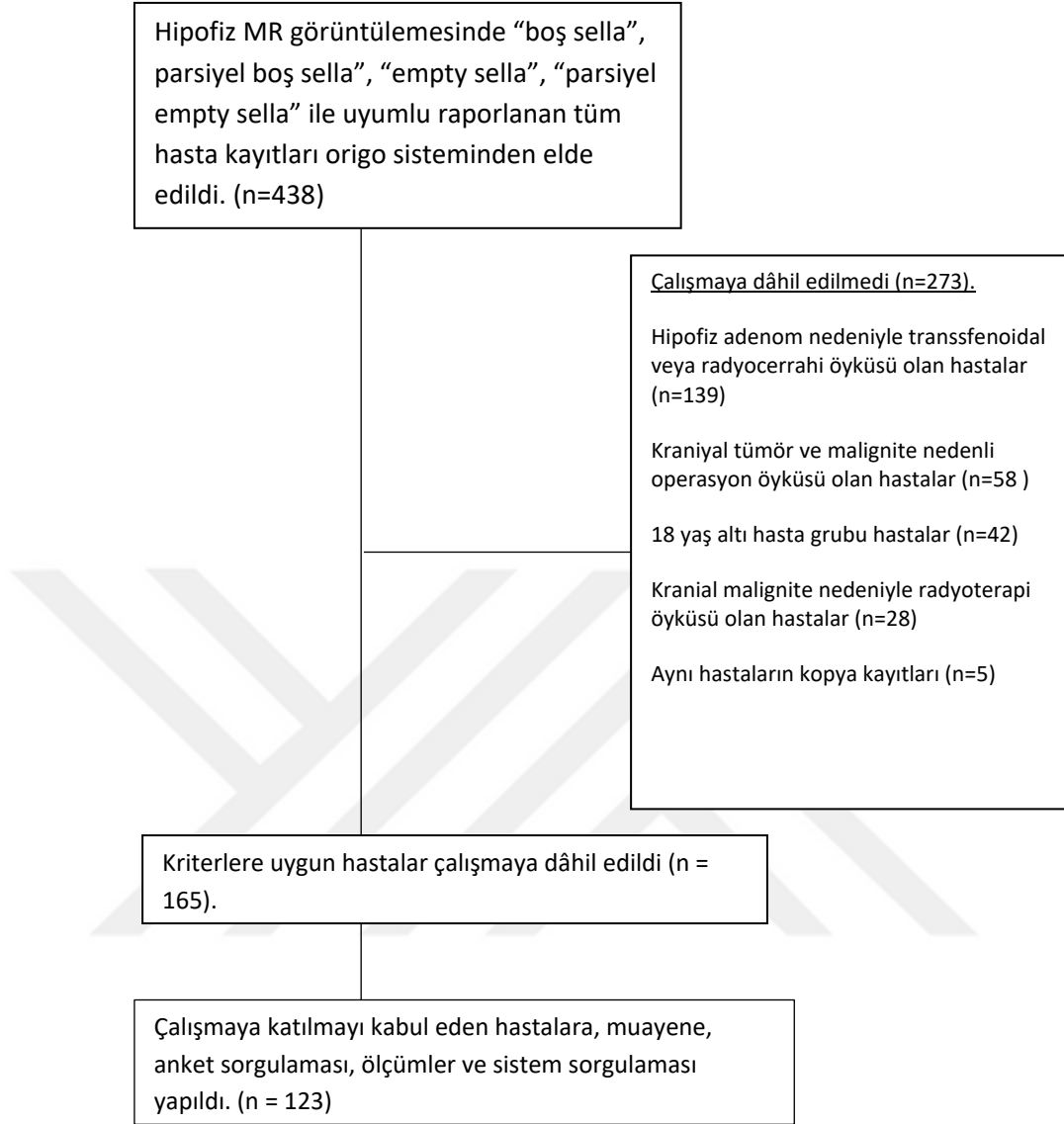
### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışmanın etik kurul onayı; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul'u tarafından alınmıştır. (02.2022.1570 protokol no ve 02/12/2022 tarihli rapor) (Ek-1)

#### **3.2. Hasta Grubu Seçimi**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve herhangi bir neden ile yapılan kraniyal veya hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi raporunda “boş sella”, “parsiyel boş sella”, “empty sella” veya “parsiyel empty sella” ile uyumlu görünümü olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastanemiz bilişim sistemi “origo” üzerinden; 01.02.2012-30.08.2023 tarih aralığındaki tüm hastalar tarandığında, 438 adet “boş sella, parsiyel boş sella, empty sella veya parsiyel empty sella” tanılı hasta kaydına ulaşılmıştır. Bu çalışmaya, daha önce hipofiz bölgesinde transsfenoidal cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi alan hastalar, kraniyal cerrahi geçiren, primer malignite veya metastaz nedeniyle kraniyal radyoterapi alan ve 18 yaş altı hastalar dahil edilmedi. Yüz altmış beş hasta uygun kriterleri sağlayıp çalışmaya dâhil edilerek çağırıldı. Ancak bu hastaların 123'ü çalışmaya katılmayı kabul etti. Böylelikle en son 123 hastanın muayenesi, anket sorgulaması, ölçümleri ve sistem sorgulaması yapıldı. Hasta grubunun seçimi Şekil 11'de gösterilmiştir.

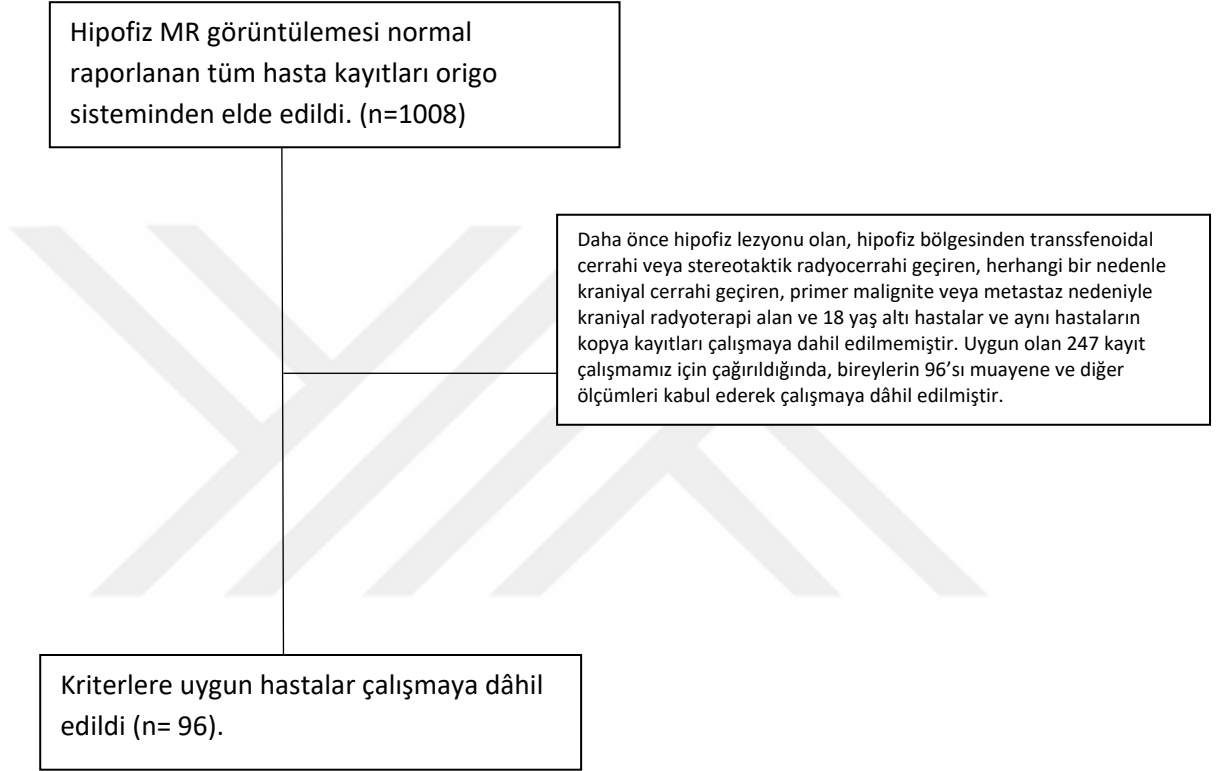


**Şekil 11.** Hasta grubunun seçilmesi

### 3.3. Kontrol Grubu Seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve herhangi bir neden ile yapılan kraniyal veya hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi raporunda “normal sella” olarak raporlanan ve herhangi bir hipofizer bölge patolojisi saptanmayan kişiler, hastanemiz bilişim sistemi “origo” üzerinden temin edilmiştir. Böylelikle 1008 kayda ulaşılmıştır. Daha önce hipofiz lezyonu olan, hipofiz bölgesinden transsfenoidal cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi geçiren, herhangi bir

nedenle kraniyal cerrahi geçiren, primer malignite veya metastaz nedeniyle kraniyal radyoterapi alan ve 18 yaş altı hastalar ve aynı hastaların kopya kayıtları çalışmaya dahil edilmemiştir. Uygun olan 247 kayıt çalışmamız için çağırıldığında, bireylerin 96'sı muayene ve diğer ölçümleri kabul ederek çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu seçimi Şekil 12'de gösterilmiştir.



**Şekil 12.** Kontrol grubunun seçilmesi

### 3.4. Verilerin Toplanması

Uygun koşulları sağlayan hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilerek, çağırıldı. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubunun sözlü ve yazılı onamları alınarak, muayneleri yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, mevcut ek hastalık, ilaç, sigara ve alkol kullanımları, geçirilmiş travma öyküleri ve hipofizer hormon eksikliği yapabilecek diğer etkenler için detaylı anamnez sorgulaması yapıldı. Kadın hastaların doğum ve düşük öyküsü, postpartum şiddetli kanama, postpartum kanama nedeni kan transfüzyonu, postpartum amenore ve laktasyon öyküleri ayrıca detaylı bir şekilde sorgulandı.

Katılımcıların anamnezi alındıktan sonra antropometrik ölçümleri yapıldı. Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ölçümleri alındı. Vücut kitle indeksi hesaplandı. Bel çevresi ölçümleri; katılımcılar ayakta dururken önde umblikus hizasından, yanlarda subkostal bölgeden geçen hizada, yere paralel olarak yapıldı. Kalça çevresi hasta ayakta dik dururken önde simfisis pubis, arkada gluteal bölgede, en geniş noktadan yere paralel olarak ölçüldü. Boyun çevresi ise larinksin hemen altından ölçüm yapıldı. Tüm katılımcıların vücut yağ oran ve kütlesi, kas oran ve kütlesi, su oran ve kütlesi, iç organ yağlanma oranları ve bazal metabolizma hızları ölçümü yapıldı ve kayıt altına alındı. Bu ölçüm, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde mevcut olan, Tanita MC 780MA biyoempedans analiz cihazı ile yapıldı. Katılımcıların ölçümü, cihazın internet sitesinde yer alan resmi kullanım kılavuzunda mevcut uygun şartlarda yapıldı [266]. Polikliniğimizde bulunan TAKEI TTK-5401 Dijital El Dinamometresi ile katılımcılar ayakta dik pozisyonda, yere dik vücuda paralel olarak ve gövdeye temas etmeden el sıkma gücü ölçümü yapıldı. Her iki el için, üçer kez, 2 dakikalık dinlenme araları ile yapılan ölçümlerin ortalaması, kilogram-kuvvet olarak kaydedildi. Katılımcıların tansiyon ve nabız ölçümü, 30 dakikalık dinlenme süresi sonrasında yapılarak, kayıt altına alındı. Katılımcıların anamnez, muayene ve ölçümlerinden sonra; yaşam kalitesini ölçen short form-36 (SF-36) anketi uygulandı [267] (Ek-2).

Katılımcıların origo sisteminden; son 3 ay içinde yer alan kan tahlil sonuçları ve son bir yıl içinde çekilen kemik mineral yoğunluk ölçümleri kayıt edildi. Ayrıca empty sella tanısı olan hastaların, tanı aldığı tarihteki değerleri incelendi. Büyüme hormonu, IGF-1, FSH, LH, estrodiol veya testosteron, ACTH, Kortizol, TSH, sT3, sT4, Prolaktin, SHBG, DHEA-S ve idrar dansitesi göz önüne alınarak; hipofiz aks değerlendirilmesi yapıldı. Aynı zamanda hastaların tam kan sayımı, CRP, açlık glukoz, kreatin, total protein, albümin, alt, trigliserit, ldl, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, demir, total demir bağlama, hbA1c, insülin, c-peptit, ferritin, vitamin b12, folik asit, parathormon, vitamin D değerleri incelendi. Hasta ve kontrol grubunun ilk değerlendirme sonrasında; endikasyon görülenlerin güncel testler ve ek görüntüleme yöntemleri istendi. Hastaların kan tetkikleri; sabah 08.00-09.00 aralığında, 8 saat açlık sonrası alındı. Gonadal aks ise, menstural siklustan bağımsız spot ölçümlerle değerlendirildi.

Laboratuvar referans değerleri Tablo 3 ve Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Biyokimya paneli laboratuvar normal değerleri

| Test                           | Normal Aralık                                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemoglobin</b>              | Erkekler: >13.5 gr/dL<br>Kadınlar: >12.5 gr/dL                                       |
| <b>Beyaz Küre (WBC)</b>        | 4 - 10 × 10 <sup>3</sup> /μL                                                         |
| <b>Nötrofil</b>                | 1.5 - 7 × 10 <sup>3</sup> /μL                                                        |
| <b>Lenfosit</b>                | 1 - 4.8 × 10 <sup>3</sup> /μL                                                        |
| <b>Platelet</b>                | 150 - 450 × 10 <sup>3</sup> /μL                                                      |
| <b>Açlık Glukozu</b>           | Normal: <100 mg/dL<br>Bozulmuş Açlık Glukozu: 100 - 126 mg/dL<br>Diyabet: ≥126 mg/dL |
| <b>CRP</b>                     | 0 - 5 mg/L                                                                           |
| <b>Kreatinin</b>               | Erkekler: 0.6 - 1.2 mg/dL<br>Kadınlar: 0.5 - 1.1 mg/dL                               |
| <b>Total Protein</b>           | 64 - 83 g/L                                                                          |
| <b>Albümin</b>                 | 32 - 52 g/L                                                                          |
| <b>ALT</b>                     | 10 - 40 U/L                                                                          |
| <b>Trigliserit</b>             | <150 mg/dL                                                                           |
| <b>LDL</b>                     | <100 mg/dL                                                                           |
| <b>Sodyum</b>                  | 135 - 145 meq/L                                                                      |
| <b>Potasyum</b>                | 3.5 - 5.5 meq/L                                                                      |
| <b>Kalsiyum</b>                | 8.5 - 10.5 mg/dL                                                                     |
| <b>Fosfor</b>                  | 2.5 - 4.5 mg/dL                                                                      |
| <b>Transferrin Saturasyonu</b> | Alt Sınır: %20                                                                       |
| <b>Ferritin</b>                | > 30 μg/L                                                                            |
| <b>HbA1c</b>                   | Normal: < %5.7<br>Prediyabet: %5.8 - 6.5<br>Diyabet: ≥ %6.5                          |
| <b>HOMA IR [268]</b>           | ≥2.5                                                                                 |
| <b>C-Peptit</b>                | 1.1 - 4.4 μg/L                                                                       |
| <b>Vitamin B12</b>             | 197 - 771 ng/L                                                                       |
| <b>Folik Asit</b>              | Alt Sınır: 3.9 ng/L                                                                  |
| <b>25-OH Vitamin D</b>         | > 20 ng/L                                                                            |
| <b>Parathormon</b>             | 15 - 65 ng/L                                                                         |



**Tablo 4.** Hipofiz Hormon Paneli laboratuvar normal değerleri

| Test                  | Normal Aralık                              | Test                              | Normal Aralık                                         |
|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Büyüme Hormonu</b> | Erkekler: 0 - 2.47 µg/L                    | <b>IGF-1</b>                      | Yaşa ve cinsiyete göre laboratuvar normal değeri[269] |
|                       | Kadınlar: 0.126 - 9.88 µg/L                |                                   |                                                       |
| <b>TSH [136]</b>      | Genç hastalar: 0.5 - 4 mIU/L               | <b>ACTH</b>                       | 7.2 - 63.3 ng/L                                       |
|                       | 70-79 yaş aralığı: <6 mIU/L                | <b>Kortizol</b><br>Saat 8.00-9.00 | 10 µg/dL                                              |
|                       | 80 yaş ve üstü: <7.5 mIU/L                 |                                   |                                                       |
| <b>Serbest T4</b>     | 0.78 - 1.51 ng/dL                          | <b>Prolaktin (Erkekler)</b>       | 20 µg/L                                               |
| <b>Serbest T3</b>     | 2.02 - 4.42 ng/dL                          | <b>Prolaktin (Kadınlar)</b>       | 25 µg/L                                               |
| <b>FSH</b>            | Erkekler: 1.5 - 12.4 IU/L                  | <b>LH</b>                         | Erkekler: 1.7 - 8.6 IU/L                              |
|                       | Foliküler Faz<br>Kadınlar: 3.5 - 12.5 IU/L |                                   | Foliküler Faz: 2.4 - 12.6 IU/L                        |
|                       | Ovulatuar Faz<br>Kadınlar: 4.7 - 21.5 IU/L |                                   | Ovulatuar Faz: 14 - 95.6 IU/L                         |
| <b>Estradiol</b>      | Alt Sınır: 30 ng/L                         | <b>Total Testosteron</b>          | Alt Sınır: 300 ng/dL                                  |
| <b>SHBG</b>           | Erkekler (20-49 yaş): 18.3 - 54.1 nmol/L   | <b>DHEA-S</b>                     | Yaşa ve cinsiyete göre laboratuvar normal değeri[270] |
|                       | Erkekler (50 yaş üstü): 20.6 - 76.7 nmol/L |                                   |                                                       |
|                       | Kadınlar (20-49 yaş): 32.4 - 128 nmol/L    |                                   |                                                       |
|                       | Kadınlar (50 yaş üstü): 27.1 - 128 nmol/L  |                                   |                                                       |

Tüm biyokimya parametreleri, CRP, glukoz, kreatin, total protein, albümin, ALT, kalsiyum, fosfor, demir, demir bağlama kapasitesi RICHE Cobas 8000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) modüler sistem üzerinde c702 modülünde spektrofotometrik olarak; Sodyum, Potasyum c702-ISE modülünde ion selektif elektrod (ISE) tekniğiyle, tüm hormonlar Roche Cobas e801 modülünde elektrokemiluminometrik immunoassay (ECLIA) tekniğiyle çalışıldı. Tam kan parametreleri Sysmex XN1000 (kobe, Japan) sistemi ile Floresan Flow Sitometri tekniği ile çalışıldı. Tüm idrar tetkikleri Dirui FUS 200 – H 800 (Changchun, China) tam otomatik idrar analizöründe Flow Digital Imaging tekniğiyle çalışıldı.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü kemik dansitometresi, Dual X-ray Enerji Absorbsiyometresi (DEXA) ile değerlendirildi. General Electric Healthcare Lunar Prodigy PR+350514 ile ölçülen bu yöntemde, hastaların ölçüm bölgesi olarak femur boynu ve L1-4 lomber vertebra olarak belirlendi. Kemik mineral yoğunluk değerleri; yaş ve hormonal duruma uygun olarak T skoru veya Z skoru üzerinden değerlendirildi. Kemik yoğunluğu değerlendirmesi yapılarak hastalar; normal, osteopenik, vertebral osteoporoz, femoral osteoporoz ve vertebral + femoral osteoporoz olarak beş farklı kategoride incelendi.

Bazal kortizol ölçümleri 10 µg/dL ve daha düşük gelen hastalara 250µg synacthen testi yapıldı. Büyüme hormonu ve IGF-1 değerinde yaşa göre düşüklük saptanan hastalara, klinik ile uyumlu ise insülin tolerans testi yapılması planlandı. Test yapılmasını kabul etmeyen veya kontrendikasyon olan hastalar için klinik değerlendirme ile hormon eksikliği değerlendirmesi yapıldı. Laboratuvar alt sınırına göre serbest T4 düşüklüğü saptanmasına rağmen TSH değeri normal veya düşük saptanan hastalar, santral hipotiroidi olarak değerlendirildi [136]. Erkek hastalarda total testosteron değeri alt sınırdan düşük olmasına rağmen FSH ve LH değerleri normal ya da düşük olanlar santral hipogonadizm olarak değerlendirildi. Kadın hastalar için de aynı şekilde estradiol düşüklüğüne rağmen FSH ve LH değerleri normal ya da düşük olanlar santral hipogonadizm açısından anlamlı kabul edildi. Poliüri; günlük 3 litre ve üzerinde idrar çıkışı, olan ve idrar dansitesi düşük saptanan hastalar ADH eksikliği açısından değerlendirildi [136].

### 3.5. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 2027 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test üç grup ve üzeri karşılaştırmalarda Kruskal Walls test kullanıldı. Grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Fisher's Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### 3.6. Etiyolojilerin Değerlendirilmesi

Hastaların anamnez, ek hastalık, hormonal eksiklik ve radyolojik görüntülemeleri değerlendirilerek etiyolojileri belirlendi. Ancak bazı hastalarda farklı dönemlerde farklı etiyolojiler olabileceği için hastalara birinci, ikinci ve üçüncü etiyoloji belirlenerek tarihleri kaydedildi.

Etiyoloji;

1.Birinci

2.İkinci

3.Üçüncü etiyoloji, olarak tarihleri ile birlikte belirlendi.

Ana etiyoloji grupları olarak da;

1. Neoplastik,
2. İnfiltratif,
3. Vasküler,
4. Enfektif,
5. Genetik,
6. İdiopatik,
7. İntrakranial hipertansiyon,
8. İlaç,
9. Travma olmak üzere belirlendi.

Hastaların yapılan değerlendirmeler sonucu empty sella etiyolojisi, çalışmaya katılan iki endokrinoloji uzmanı tarafından, randomize çift kör olarak belirlendi. Buna göre her iki uzmanda ayrı olarak, her hasta için belirlenmiş farklı etiyolojik grupları ve tanı zamanlarını değerlendirerek; ana etiyoloji belirlendi. Ana etiyoloji, birinci etiyoloji olarak tayin edildi. Tüm hastaların etiyolojik sınıflandırılması Ek-Tablo 1’de verilmiştir. Hastaların verileri gruplar arasında ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirmesi yapıldı.

Belirgin etiyolojik faktör saptanamayan hastalar, idiyopatik olarak değerlendirildi. Bu hastaların etiyoloji başlangıç tarihleri görüntüleme tarihi olarak kabul edildi. Hastaların etiyolojileri göz önüne alındığında belirgin etiyoloji tespit edilemeyen, 30 yaş altında ortaya çıkan ve aile öyküsü olan hastalar genetik inceleme için yönlendirildi. Hastalarda tespit edilen genetik etiyoloji başlangıç tarihi, doğum tarihi olarak kabul edildi. Genetik mutasyon tanısı olanlar etiyolojide birincil kategoriye alındı. Direkt hipofiz tutulumu ve empty sella ilişkisi olan genetik mutasyon saptanan durumlarda birincil etiyoloji kategorisinde yer aldı. Empty sella ile direkt ilişkisi olmayıp etiyolojide daha belirgin birincil faktör bulunan hastalarda ek faktör ve ikincil etiyoloji olarak değerlendirmede yer aldı.

Hastaların travma öyküleri sınıflandırılırken hafif, orta, ağır olarak sınıflandırıldı. Sınıflandırma için hastaların travma mekanizmaları ve travma esnasında glaskov skalasına göre literatürde yer alan sınıflandırma kullanıldı [178]. Travma etiyojisi için hasta bazında değerlendirme yapıldı. Travma şiddeti, hormonal eksiklik oluşturmaları ve etiyojide başka faktör saptanmasına göre, travma primer etiyojisi olarak kabul edildi. Tekrarlayan hafif şiddet travma da başka etiyojistik etken varlığına göre değerlendirmeye alındı.

Radyoterapi öyküsü olan hastalar, radyasyon ilişkili travma olarak değerlendirildi. Gama knife ve kranial radyoterapi alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bir hastanın geçmişinde pediatrik dönemde lösemi nedeniyle kemik iliği nakli öncesi hazırlık amacıyla total vücut ışınlaması öyküsü olup ek faktör olarak ikinci etiyojisi olarak radyoterapi nedenli travma grubuna eklendi.

Hastaların hipofiz bölgesinde saptanan lezyon bulunması halinde lezyon karakteri, lezyon boyutu, lezyonun tanı tarihi kaydedildi. Adenomlar boyutlarına, fonksiyonlarına, etiyojide ek faktör olmasına ve tanı tarihi ile empty sella tanısı arasındaki süre değerlendirmeye alındı. Prolaktinoma için dopamin agonisti kullanımı ve akromegali için somatostatin analogları kullanımı adenomlarda boyut küçülmesi ve klinik oluşturmalarına göre değerlendirmede yer aldı. Diğer kistik lezyonlar, nonhipofizer tümörler hasta bazında değerlendirmeye alındı. Hipofiz metastazları, direkt tutulum nedeniyle birinci etiyojisiye alındı.

Yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü olan hastalar da ise yatış nedeni, yatış süresi, mekanik ventilasyon ya da vazopressör ihtiyacı, yatış sonrası hormonal eksiklik gerçekleşmesi ve yatışları ile empty sella tanısı arasında geçen süre göz önüne alınarak primer etiyojide değerlendirmeye alındı.

Kadın hastalarda doğum, düşük ve jinekolojik kanama öyküleri, doğum sonrası dönemde laktasyon olmaması veya menstrasyon döngüsünün başlamaması etiyojistik değerlendirmede göz önüne alındı. Emzirme varlığında, menstrasyonun 18 ay ve üzerinde gecikmesi anlamlı kabul edildi. Doğum sırasında kanama öyküsü hastaların beyanları esas alınarak değerlendirildi. Kanama nedenli eritrosit ve diğer kan ürünleri transfüzyonu öyküsü olması da değerlendirmeye alındı.

Hastaların serebrovasküler olay geçmişi ile birlikte diğer sistemik hipotansiyona ve hipofizer iskemiye sebep olabilecek durumlar değerlendirmeye alındı. Vasküler etiyoloji kategorisinde değerlendirmeye alınan bu durumlar, hormon eksikliği gelişmesi, klinik bulgu vermesi ve empty sella tanısıyla arasında geçen süreye göre değerlendirildi.

Etiyolojide infiltratif hastalık düşünülen durumlarda, biyopsi ile doku tanısı doğrulaması yapılmadı ve olası etiyoloji olarak düşünüldü. Primer infiltratif hastalığı tanısı kesinleşmiş olanlar etiyolojide primer etiyoloji olarak değerlendirildi. Çoklu doğum öyküsü olup kanama öyküsü mevcut olmayan hastalar için lenfositik hipofizit olası tanı olarak klinik ve laboratuvar ile değerlendirmede göz önünde bulunduruldu. Histiyositoz tanısı olan hastalarda hastalık tutulumu olan ve etiyolojide ek faktör saptanmayan hastaların birincil etiyolojisi primer hastalıkları kabul edildi.

Nöroloji tarafından takip edilen ve idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı mevcut olan hastaların bir kısmında empty sella saptanmış olup çalışmamızda belirgin ek faktör olmaması durumunda hastalığın direkt ilişkisi nedeniyle birincil etiyoloji olarak kabul edildi.

İlaç kullanımı öyküsü sorgulanan hastalarda adenom nedeniyle dopamin agonisti kullanımı sorgulandı. Dopamin agonisti kullanım süresi ve empty sella tanısı arasındaki süre değerlendirildi. Steroid ve östrojen kullanımı öyküsünde hormon eksikliği olup replasman tedavisi olarak kullanan hastaların öyküleri dâhil edilmedi. Malignite ya da infertilite tedavisi nedeniyle kullanılan GnRH analogları öyküsü değerlendirmeye alındı.

Enfeksiyon hastalıkları öyküsü olan hastalarda hastalık başlangıcı ile empty sella kliniği arasında geçen süre, hormon eksikliği oluşturması diğer faktörlerin varlığı değerlendirmeye alındı. Santral sinir sistemi ve hipofiz tutulumu bilinen enfektif patojenlerin varlığı durumunda birincil etiyoloji açısından değerlendirildi.

Ek olarak hastalarda psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü ve diyet ya da istemsiz kilo kaybı öyküsü değerlendirmeye alındı. Hastaların ilaç kullanım süreleri ve birden fazla psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü kontrol grubu ile değerlendirmeye alındı.

Ek hastalık sorgulamasında mevcut tüm hastalıkları kaydedildikten sonra ilgili alanlara dağıtıldı. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi diğer hastalıklardan ayrı olarak iki grup arasında değerlendirildi. Diğer hastalıklar nörolojik, pulmoner, vasküler, kardiyolojik, ortopedik, romatolojik, endokrinolojik, hematolojik, onkolojik, ürolojik, psikiyatrik, enfektif, dermatolojik, jinekolojik, nefrolojik, göz ve gastroenterolojik hastalıklar olarak ana kategorilere dağıtıldı.

Prediyabet, tip 2 diyabet, tip 1 diyabet ve gestasyonel diyabet tanısı olan hastalar aynı grup olarak değerlendirildi ve diyabet kategorisine alındı.

Hiperkolestrolemi ve hiperlipidemi tanısı olan hastalar aynı grup olarak değerlendirili ve hiperlipidemi kategorisine alındı.

Migren, epilepsi, nöropati, multipl skleroz, myastenia graves, mental retardasyon, vertigo, idiopatik intrakranial hipertansiyon, serebrovasküler olay, parkinson, huzursuz bacak sendromu, nörobeçet ve menier hastalığı nörolojik hastalıklar olarak belirlendi.

Astım, akciğer nodülü, obstruktif uku apne sendromu, pulmoner tromboemboli, kronik obstruktif akciğer hastalığı, allerjik rinit ve kronik faranjit pulmoner hastalıklar olarak belirlendi.

Kronik venöz yetmezlik ve aort anevrizması vasküler hastalıklar olarak belirlendi. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp kapak hastalığı, ritm bozukluğu, patent foramen ovale ve kalp yetmezliği kardiyolojik hastalıklar olarak belirlendi.

Servikal ve lomber disk hernisi, spinal stenoz, osteoartrit, kas tendon yırtığı ve servikal lordoz düzleşmesi ortopedik hastalıklar olarak kaydedildi.

Sistemik lupus eritematozus, ailevi akdeniz ateşi, psöriatik artrit, romatoid artrit, fibromiyalji, beçet, sjögren, sarkoidoz, spondiloartropatiler ve primer reynaud romatolojik hastalıklar olarak belirlendi.

Tiroid nodülü, tiroiditler, santral ve perifer hormon eksiklikleri, adrenal adenom, guatr, obezite, osteoporoz ve hiperprolaktinemi endokrinolojik hastalıklar olarak kaydedildi.

Lösemi, talasemi, polistemi, plazma hücre hastalıkları, immün trombositopeni, miyeloproliferatif hastalıklar, koagülasyon bozuklukları ve histiyositozlar hematolojik hastalıklar olarak belirlendi. Lösemi ve lenfoma hariç hasta öykülerinde saptanan tüm maligniteler onkolojik hastalıklar olarak değerlendirildi.

Benign prostat hiperplazisi, nefrolithiazis, varikosel, vezikoöretal reflü, erektil disfonksiyon ve enürezis nokturna ürolojik hastalıklar olarak belirlendi.

Depresyon, anksiyete, şizoaftif bozukluk, bipolar bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk psikiyatrik hastalıklar olarak değerlendirildi.

HIV, zona, kist hidatik ve tüberküloz enfektif hastalıklar olarak değerlendirildi. Psöriazis, ürtiker, alopesi, atopik dermatit, seboreik dermatit ve mukozis fungoides dermatolojik hastalıklar olarak değerlendirildi. Polikistik over sendromu ve preeklampsi jinekolojik hastalıklar olarak değerlendirildi. Proteinüri, kronik böbrek yetmezliği ve renal nakil nefrolojik hastalıklar olarak değerlendirildi.

Katarakt ve glokom göz hastalıkları olarak değerlendirildi. Steatohepatit, reflü, gastrit, karaciğer nakil donörü ve portal ven trombozu gastroenterolojik hastalıklar olarak değerlendirildi.



#### **4. BULGULAR**

Çalışmamızda bulgular dört bölümde incelenmiştir;

##### **1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri**

##### **2. Gruplara (Empty Sella ve Kontrol) Göre Tanımlayıcı, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

##### **3. Hipofiz Boyutu ile Hormonal Eksikliklerin Karşılaştırılması**

##### **4. Empty Sella Grubundaki Hastalarda Primer Etiyolojiye Göre Karşılaştırmalar**

#### **4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri**

Çalışmamıza tüm hasta ve kontroller ele alındığında toplam 261 olgu alınmıştır. Olguların %73.9'unu (n=193) kadınlar, %26.1'ini(n=68) erkekler oluşturmaktadır.

Çalışmaya katılan olguların yaşları 20 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $44.08 \pm 12.25$  olarak saptanmıştır.

Hipofiz MR raporu incelendiğinde; olguların %36.8'inde (n=96) normal, %8.8'inde (n=23) empty sella ve %54.4'ünde (n=142) parsiyel empty sella saptanmıştır.

Araştırmaya katılan olguların %93.9'unun (n=245) ek hastalığı olduğu görülmektedir.

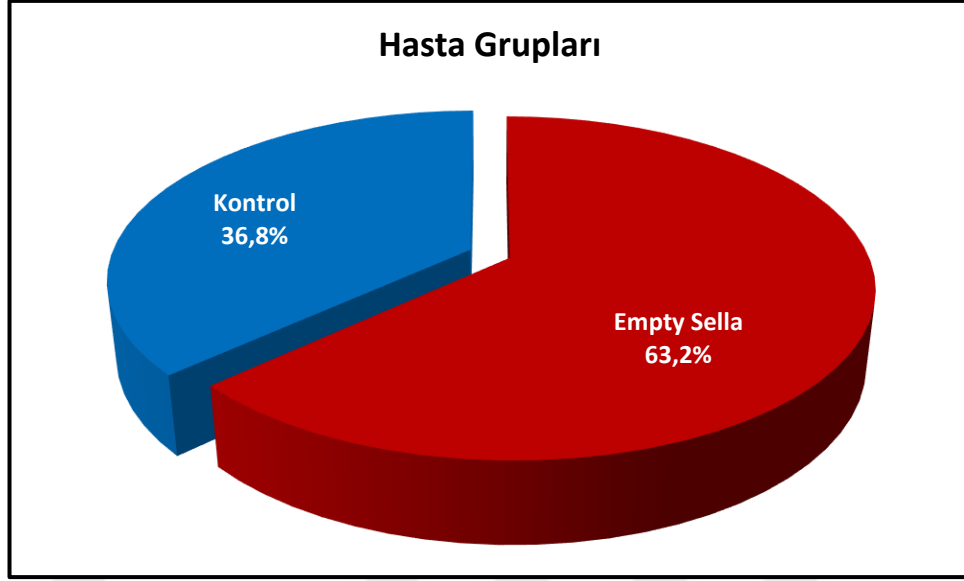
Olguların %31.4'ünün (n=82) sigara ve %10'unun (n=26) alkol kullandığı görülmektedir. Çalışmaya katılan olguların ortalama yılda içtiği sigara paketi  $17.78 \pm 16.47$  olarak saptanmıştır.

Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

|                              |                             | n (%)       |
|------------------------------|-----------------------------|-------------|
| <b>Cinsiyet</b>              | <b>Kadın</b>                | 193 (73.9)  |
|                              | <b>Erkek</b>                | 68 (26.1)   |
| <b>Yaş</b>                   | <i>Ort±Ss</i>               | 44.08±12.25 |
|                              | <i>Medyan (Min-Maks)</i>    | 43 (20-82)  |
| <b>Hipofiz MR raporu</b>     | <b>Normal</b>               | 96 (36.8)   |
|                              | <b>Empty sella</b>          | 23 (8.8)    |
|                              | <b>Parsiyel empty sella</b> | 142 (54.4)  |
| <b>Empty sella tanı yaşı</b> | <i>Ort±Ss</i>               | 40.98±13.00 |
|                              | <i>Medyan (Min-Maks)</i>    | 40 (14-80)  |
| <b>Grup</b>                  | <b>Empty sella</b>          | 165 (63.2)  |
|                              | <b>Kontrol</b>              | 96 (36.8)   |
| <b>Ek hastalık</b>           | <b>Yok</b>                  | 16 (6.1)    |
|                              | <b>Var</b>                  | 245 (93.9)  |
| <b>Sigara kullanımı</b>      | <b>Yok</b>                  | 179 (68.6)  |
|                              | <b>Var</b>                  | 82 (31.4)   |
| <b>Paket/yıl (n=81)</b>      | <i>Ort±Ss</i>               | 17.78±16.47 |
|                              | <i>Medyan (Min-Maks)</i>    | 15 (1-100)  |
| <b>Alkol kullanımı</b>       | <b>Yok</b>                  | 235 (90.0)  |
|                              | <b>Var</b>                  | 26 (10.0)   |

Olguların %63.2'sinin (n=165) empty sella grubunda ve %36.8'inin (n=96) kontrol grubunda olduğu görülmektedir (Şekil 13).

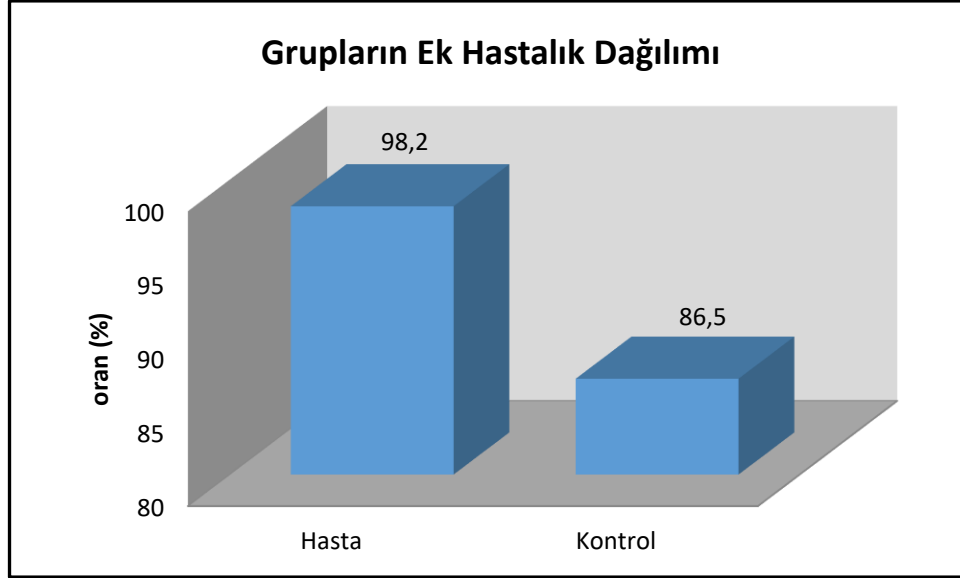


Şekil 13. Grupların dağılımı

#### 4.2. Gruplara (Empty Sella ve Kontrol) Göre Tanımlayıcı, Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

##### 4.2.1. Tanımlayıcı özellikler

Gruplara göre olguların cinsiyet ve yaşları anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların ek hastalığının olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Gruplara göre ek hastalıkların dağılımı Şekil 14’de gösterilmiştir.



**Şekil 14.** Gruplara göre ek hastalık varlığı dağılımı

Gruplara göre olguların sigara ve alkol kullanımı ile sigara paket/yıl sayısı anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırması

|                                 |                          | Grup                   |                   | p                    |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
|                                 |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96) |                      |
| <b>Cinsiyet</b>                 | <b>Kadın</b>             | 120 (72.7)             | 73 (76.0)         | <sup>a</sup> 0.556   |
|                                 | <b>Erkek</b>             | 45 (27.3)              | 23 (24.0)         |                      |
| <b>Yaş</b>                      | <i>Ort±Ss</i>            | 44.97±12.62            | 42.56±11.50       | <sup>b</sup> 0.126   |
|                                 | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 44 (20-82)             | 41 (24-74)        |                      |
| <b>Ek Hastalık</b>              |                          | 162 (98.2)             | 83 (86.5)         | <sup>a</sup> 0.001** |
| <b>Sigara kullanımı (n=223)</b> |                          | 43 (33.9)              | 38 (39.6)         | <sup>a</sup> 0.379   |
| <b>Paket/yıl</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 19.43±19.60            | 15.92±11.99       | <sup>b</sup> 0.342   |
|                                 | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 15 (1-100)             | 12.5 (1-45)       |                      |
| <b>Alkol kullanımı</b>          |                          | 12 (9.6)               | 14 (14.6)         | <sup>a</sup> 0.254   |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\* $p<0.01$

Grupların ek hastalıklara göre değerlendirmeleri yapıldığında; diyabet ve hipertansiyonun empty sella hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.023$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Hiperlipedemi, nörolojik, pulmoner, vasküler ve kardiyolojik ek hastalıkların görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Ortopedik hastalık kontrol grubunda anlamlı yüksek iken; endokrinolojik ve hematolojik hastalık empty sella grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p=0.009$ ;  $p<0.01$ ).

Romatolojik, onkolojik, ürolojik, psikiyatrik, enfektif, jinekolojik, göz, nefrolojik ve gastroenterolojik ek hastalıkların görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Dermatolojik hastalık ise empty sella olgularında anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır ( $p=0.049$ ;  $p<0.05$ ).

Ek hastalıkların gruplar arasında dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Grupların ek hastalıklara göre değerlendirmeleri

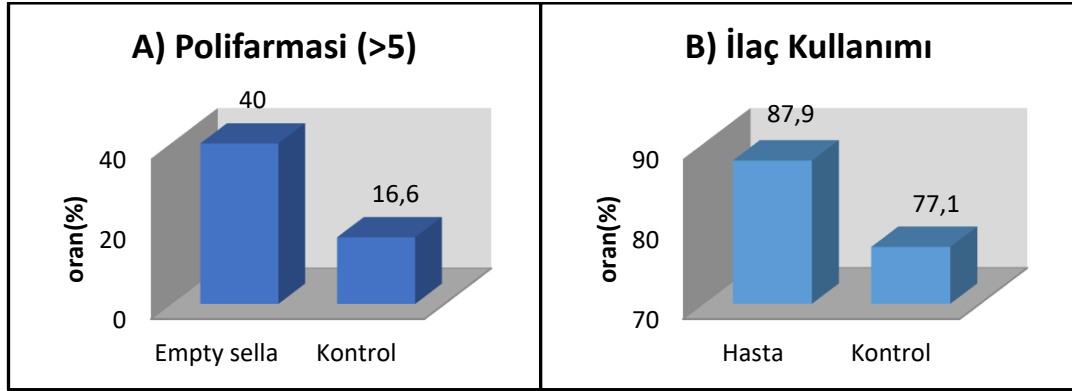
|                                      | <b>Empty sella</b> | <b>Kontrol</b> | <b><sup>a</sup>p</b>      |
|--------------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------|
|                                      | <b>n (%)</b>       | <b>n (%)</b>   |                           |
| <b>Diyabet</b>                       | 42 (25.5)          | 13 (13.5)      | <b>0.023*</b>             |
| <b>Hipertansiyon</b>                 | 52 (31.5)          | 11 (11.5)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Hiperlipidemi</b>                 | 22 (13.3)          | 8 (8.3)        | <b>0.222</b>              |
| <b>Nörolojik Hastalıklar</b>         | 38 (23.0)          | 15 (15.6)      | <b>0.152</b>              |
| <b>Pulmoner Hastalıklar</b>          | 15 (9.1)           | 13 (13.5)      | <b>0.263</b>              |
| <b>Vasküler Hastalıklar</b>          | 9 (5.5)            | 4 (4.2)        | <b><sup>c</sup>0.773</b>  |
| <b>Kardiyolojik Hastalıklar</b>      | 20 (12.1)          | 12 (12.5)      | <b>0.928</b>              |
| <b>Ortopedik Hastalıklar</b>         | 15 (9.1)           | 26 (27.4)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Romatolojik Hastalıklar</b>       | 17 (10.3)          | 9 (9.4)        | <b>0.809</b>              |
| <b>Endokrinolojik Hastalıklar</b>    | 98 (59.4)          | 30 (31.3)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Hematolojik Hastalıklar</b>       | 15 (9.1)           | 1 (1.0)        | <b>0.009**</b>            |
| <b>Onkolojik Hastalıklar</b>         | 10 (6.1)           | 5 (5.2)        | <b>0.775</b>              |
| <b>Ürolojik Hastalıklar</b>          | 9 (5.5)            | 7 (7.3)        | <b>0.551</b>              |
| <b>Psikiyatrik Hastalıklar</b>       | 22 (13.3)          | 9 (9.4)        | <b>0.342</b>              |
| <b>Enfektif Hastalıklar</b>          | 4 (2.4)            | 0 (0)          | <b><sup>c</sup>0.300</b>  |
| <b>Dermatolojik Hastalıklar</b>      | 7 (4.2)            | 0 (0)          | <b><sup>c</sup>0.049*</b> |
| <b>Jinekolojik Hastalıklar</b>       | 5 (3.0)            | 4 (4.2)        | <b><sup>c</sup>0.729</b>  |
| <b>Nefrolojik Hastalıklar</b>        | 5 (3.0)            | 1 (1.0)        | <b><sup>c</sup>0.419</b>  |
| <b>Göz Hastalıkları</b>              | 4 (2.4)            | 2 (2.1)        | <b>1.000</b>              |
| <b>Gastroenterolojik Hastalıklar</b> | 15 (9.1)           | 8 (8.3)        | <b>0.835</b>              |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square<sup>c</sup>Fisher's Exact test

\*p&lt;0.05

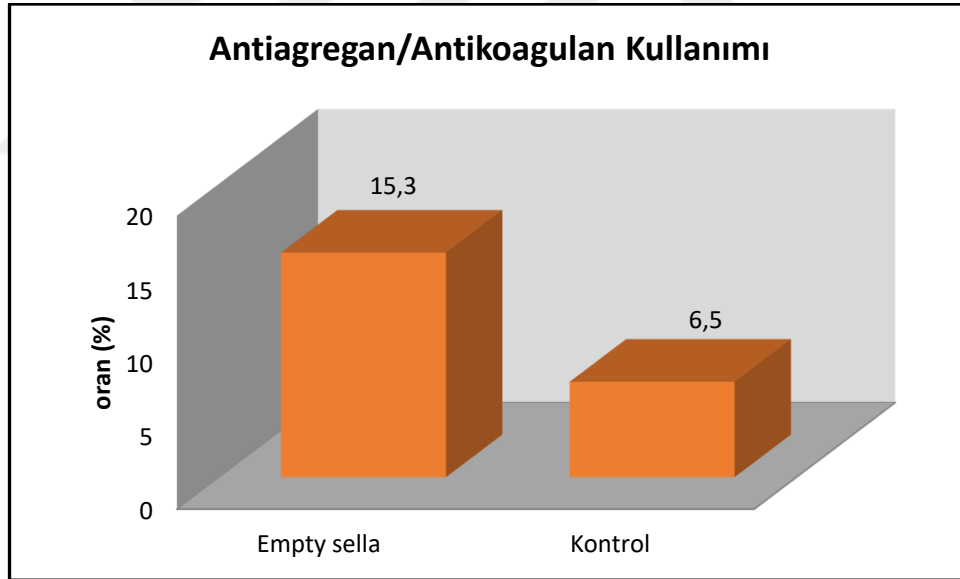
\*\*p&lt;0.01

Empty sella grubundaki hastaların ilaç kullanımı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0.022; p<0.05). Empty sella grubundaki hastaların kullandığı toplam ilaç sayısı ve polifarmasi oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0.001; p=0.001; p<0.01) (Şekil 15).



Şekil 15. Gruplara göre A: Polifarmasi ve B: İlaç kullanımı dağılımı.

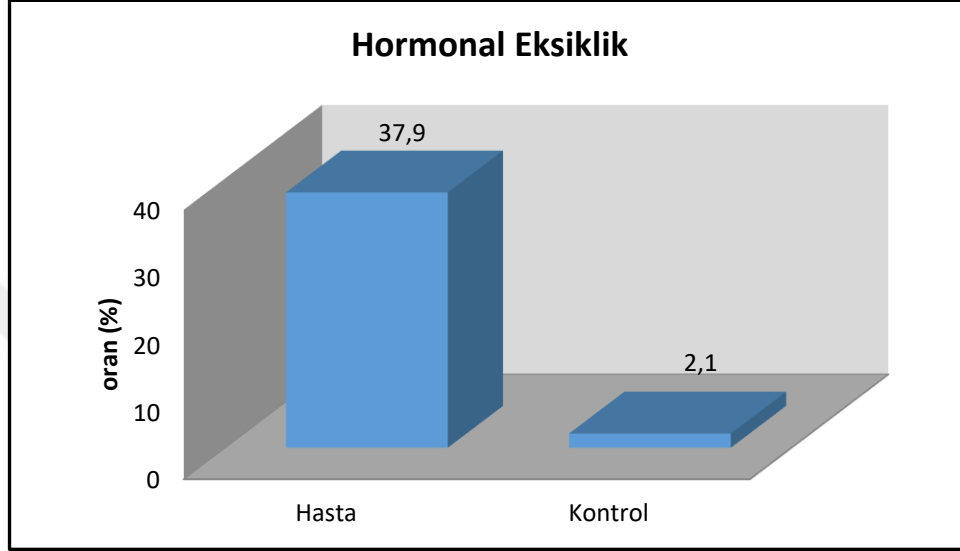
Empty sella grubundaki hastaların antiagregan/antikoagulan kullanım oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.033$ ;  $p<0.05$ ) (Şekil 16).



Şekil 16. Grupların Antiagregan/Antikoagulan kullanımı dağılımı

#### 4.2.2. Hormonal değerlendirme

Empty sella grubundaki hastalarda hormonal eksiklik olma oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 8) (Şekil 17).



Şekil 17. Gruplara göre hormonal eksiklik olma durumu dağılımı

Empty sella grubundaki hastalarda ACTH, TSH, GH, FSH/LH hormonunun eksik olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Gruplara göre olguların ADH ve prolaktin eksikliği anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Empty sella grubundaki hastalarda eş zamanlı hormon eksikliği sayısı 1 ile 6 arasında değişmekte olup ortalama  $2.13 \pm 1.50$ 'dir. Hormon eksiklik tanı yaşları incelendiğinde ise 1 ile 78 arasında değişmekte olup ortalamasının  $37.53 \pm 20.06$  olduğu görülmektedir (Tablo 8). Empty sella grubunda görülen hormonal eksikliklerin dağılımı ise Şekil 18'de gösterilmiştir.

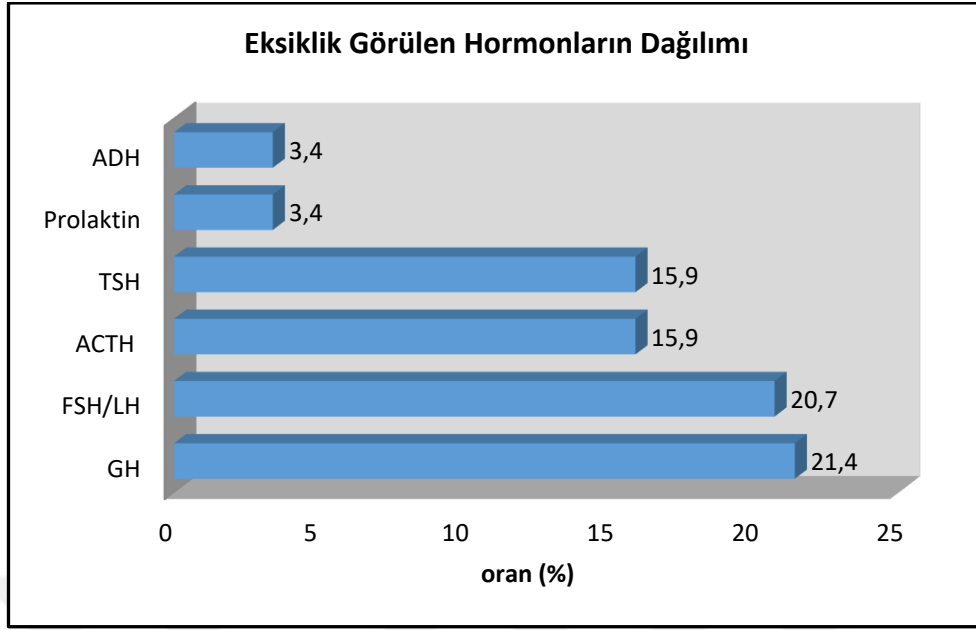


**Tablo 8.** Gruplara göre eksik hormon türlerinin karşılaştırması

|                                          |                          | Grup        |         | p                           |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------|---------|-----------------------------|
|                                          |                          | Empty sella | Kontrol |                             |
| <b>Hormonal eksiklik (n=241)</b>         |                          | 145         | 96      | <sup>a</sup> <b>0.001**</b> |
|                                          |                          | 55 (37.9)   | 2 (2.1) |                             |
| <b>ACTH</b>                              | <b>Hormon eksikliği</b>  | 23 (15.9)   | 0 (0.0) | <sup>a</sup> <b>0.001**</b> |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | 19 (82.6)   | -       | -                           |
| <b>TSH</b>                               | <b>Hormon eksikliği</b>  | 23 (15.9)   | 0 (0.0) | <sup>a</sup> <b>0.001**</b> |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | 23 (100)    | -       | -                           |
| <b>GH</b>                                | <b>Hormon eksikliği</b>  | 31 (21.4)   | 1 (1.0) | <sup>a</sup> <b>0.001**</b> |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | 4 (12.9)    | 1 (100) | -                           |
| <b>FSH/LH</b>                            | <b>Hormon eksikliği</b>  | 30 (20.7)   | 2 (2.1) | <sup>a</sup> <b>0.001**</b> |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | 17 (56.7)   | 2 (100) | -                           |
| <b>Prolaktin</b>                         | <b>Hormon eksikliği</b>  | 5 (3.4)     | 0 (0.0) | <sup>c</sup> <b>0.160</b>   |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | -           | -       | -                           |
| <b>ADH</b>                               | <b>Hormon eksikliği</b>  | 5 (3.4)     | 0 (0.0) | <sup>c</sup> <b>0.160</b>   |
|                                          | <b>Tedavi verilen</b>    | 5 (100)     | -       | -                           |
| <b>Hormon eksikliği sayısı (n=55)</b>    | <i>Ort±Ss</i>            | 2.13±1.50   | -       | -                           |
|                                          | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1 (1-6)     |         |                             |
| <b>Hormon eksikliği tanı yaşı (n=55)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 37.53±20.06 | -       | -                           |
|                                          | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 39 (1-78)   |         |                             |
| <b>Hormonal tedavi verilen (n=57)</b>    |                          | 41 (74.5)   | 2 (100) |                             |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square<sup>c</sup>Fisher Exact Test

\*\*p&lt;0.01



**Şekil 18.** Empty sella grubunda hormonal eksiklik dağılımı

Empty sella grubundaki olguların eksik hormon türlerinin dağılımı Tablo 9'daki gibidir.

**Tablo 9.** Empty sella grubundaki olguların eksik hormon türlerinin dağılımı

|                          |                                        | n  |
|--------------------------|----------------------------------------|----|
| <b>Eksik Hormon Türü</b> | <b>GH</b>                              | 13 |
|                          | <b>ACTH, TSH, FSH/LH, GH</b>           | 9  |
|                          | <b>FSH/LH</b>                          | 9  |
|                          | <b>ACTH</b>                            | 6  |
|                          | <b>ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL</b>      | 3  |
|                          | <b>TSH, FSH/LH, GH</b>                 | 3  |
|                          | <b>ADH</b>                             | 2  |
|                          | <b>TSH</b>                             | 2  |
|                          | <b>TSH, FSH/LH</b>                     | 2  |
|                          | <b>ACTH, FSH/LH, GH</b>                | 1  |
|                          | <b>ACTH, TSH</b>                       | 1  |
|                          | <b>ACTH, TSH, FSH/LH, ADH</b>          | 1  |
|                          | <b>ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL, ADH</b> | 1  |
|                          | <b>ACTH, TSH, FSH/LH, PRL</b>          | 1  |
|                          | <b>GH, ADH</b>                         | 1  |
|                          | <b>Toplam</b>                          | 55 |

#### **4.2.3. Empty sella hastalarında etiyolojik değerlendirme ve gruplar arasındaki karşılaştırmaları**

##### **4.2.3.1. Empty sella hastalarında etiyolojik değerlendirme:**

Birinci etiyoloji incelendiğinde; olguların %29.7'sinde (n=49) neoplastik, %20'sinde (n=33) idiopatik, %14.5'inde (n=24) Travma, %12.7'sinde (n=21) vasküler; %9,7'sinde (n=16) infiltratif, %4.2'sinde (n=7) İlaç, %3.6'sında (n=6) idiopatik intrakranial hipertansiyon, %3.6'sında (n=6) genetik etiyoloji ve %1.8'inde (n=3) enfeksiyon saptanmıştır (Tablo 10). Olguların birinci etiyoloji yaşları 1 ile 79 arasında değişmekte olup; ortalaması  $33,13 \pm 15,28$ 'dir.

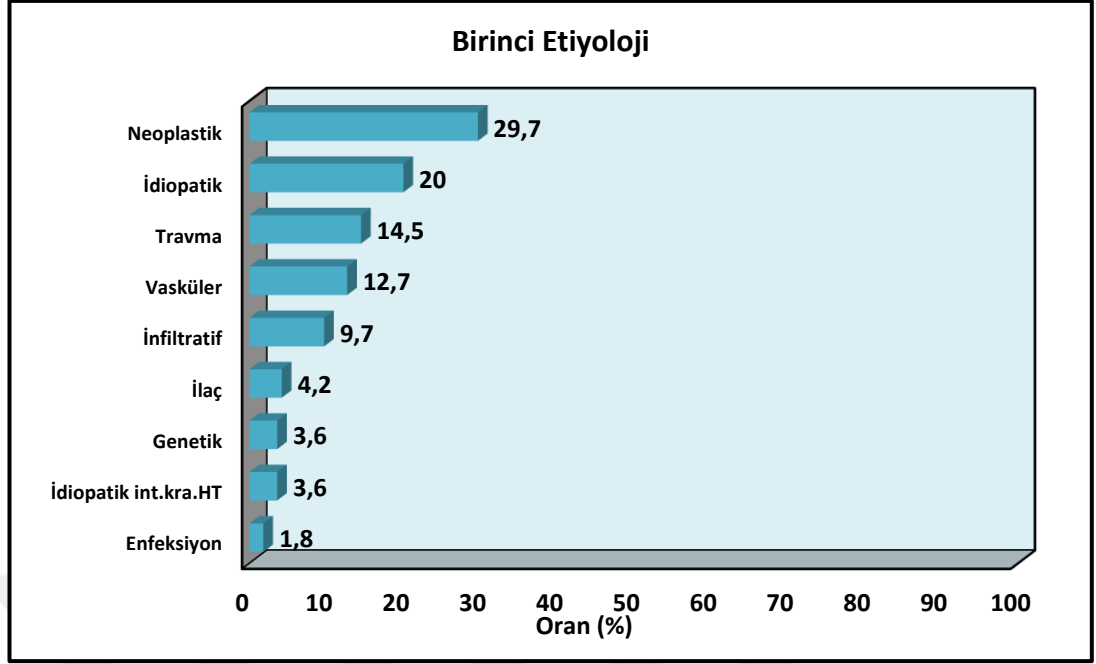
İkinci etiyoloji olguların 22'sinde mevcut olup; %0.6'sında (n=1) enfeksiyon, %0.6'sında (n=1) genetik faktör, %1.2'sinde (n=2) ilaç, %3.6'sında (n=6) infiltratif neden, %0.6'sında (n=1) neoplastik etiyoloji, %1.8'inde (n=3) travma ve %3.6'sında (n=6) vasküler etiyoloji tespit edilmiştir.

Olguların arasında ikinci etiyoloji görülen vakaların yaşları 1 ile 49 arasında değişmekte olup; ortalaması  $29,75 \pm 12,07$ 'dir. Sadece bir etiyoloji saptanan hastalara göre ikinci bir etiyolojik faktörü olanlarda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmıştır. Üçüncü etiyoloji incelendiğinde; %0.6'sında (n=1) ilaç, %0.6'sında (n=1) travma ve diğer %0.6'sında (n=1) vasküler etiyoloji tespit edilmiştir.

**Tablo 10.** Empty sella grubunda hasta etiyolojilerinin dağılımı (n=165)

|                                       |                                             | <b>n (%)</b> |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| <b>Birinci Etiyoloji</b>              | <b>Neoplastik</b>                           | 49 (29.7)    |
|                                       | <b>İdiopatik</b>                            | 33 (20.0)    |
|                                       | <b>Travma</b>                               | 24 (14.5)    |
|                                       | <b>Vasküler</b>                             | 21 (12.7)    |
|                                       | <b>İnfiltratif</b>                          | 16 (9.7)     |
|                                       | <b>İlaç</b>                                 | 7 (4.2)      |
|                                       | <b>İdiopatik intrakranial hipertansiyon</b> | 6 (3.6)      |
|                                       | <b>Genetik</b>                              | 6 (3.6)      |
|                                       | <b>Enfeksiyon</b>                           | 3 (1.8)      |
|                                       |                                             |              |
| <b>Birinci Etiyoloji Yaşı (n=165)</b> | <i>Ort±Ss</i>                               | 33.13±15.28  |
|                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i>                    | 33 (1-79)    |
| <b>İkinci Etiyoloji (n=20)</b>        | <b>İnfiltratif</b>                          | 6 (3.6)      |
|                                       | <b>Vasküler</b>                             | 6 (3.6)      |
|                                       | <b>Travma</b>                               | 3 (1.8)      |
|                                       | <b>İlaç</b>                                 | 2 (1.2)      |
|                                       | <b>Enfeksiyon</b>                           | 1 (0.6)      |
|                                       | <b>Genetik</b>                              | 1 (0.6)      |
|                                       | <b>Neoplastik</b>                           | 1 (0.6)      |
| <b>İkinci Etiyoloji Yaşı (n=20)</b>   | <i>Ort±Ss</i>                               | 29.75±12.07  |
|                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i>                    | 28 (1-49)    |
| <b>Üçüncü Etiyoloji (n=3)</b>         | <b>İlaç</b>                                 | 1 (0.6)      |
|                                       | <b>Travma</b>                               | 1 (0.6)      |
|                                       | <b>Vasküler</b>                             | 1 (0.6)      |

Emty sella hastalarında birincil etiyoloji dağılımı Şekil 19’da gösterilmiştir.



**Şekil 19.** Empty sella hastalarında birinci etiyoloji dağılımı

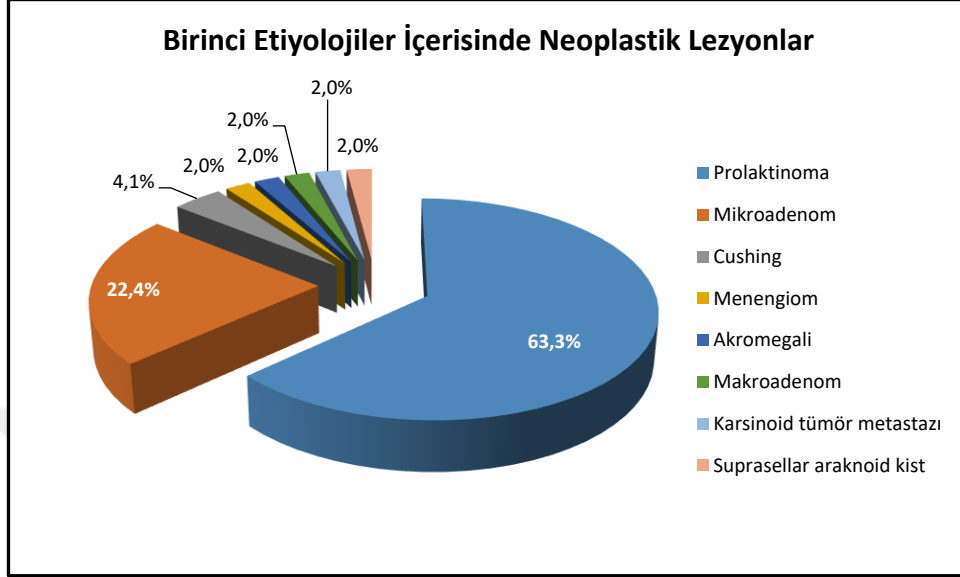
Empty sella grubundaki olguların birincil etiyolojilerinin dağılımı Tablo 11'deki gibidir.

**Tablo 11.** Empty sella hasta grubunun birinci etiyolojilerinin dağılımı

|                           |                                    | <b>n (%)</b> |
|---------------------------|------------------------------------|--------------|
| <b>Neoplastik (n=49)</b>  | <b>Prolaktinoma</b>                | 31 (63.3)    |
|                           | <b>Mikroadenom (nonfonksiyone)</b> | 11 (22.4)    |
|                           | <b>Cushing</b>                     | 2 (4.1)      |
|                           | <b>Menengioma</b>                  | 1 (2.0)      |
|                           | <b>Akromegali</b>                  | 1 (2.0)      |
|                           | <b>Makroadenom (nonfonksiyone)</b> | 1 (2.0)      |
|                           | <b>Karsinoid tümör metastazı</b>   | 1 (2.0)      |
|                           | <b>Suprasellar araknoid kist</b>   | 1 (2.0)      |
| <b>İnfiltratif (n=16)</b> | <b>Lenfositik hipofizit</b>        | 11 (68.8)    |
|                           | <b>Erdheim chester</b>             | 2 (12.5)     |
|                           | <b>Nodüler Lezyon</b>              | 1 (6.3)      |
|                           | <b>Sarkoidoz</b>                   | 1 (6.3)      |
|                           | <b>Hemakromatozis</b>              | 1 (6.3)      |
| <b>Vasküler (n=21)</b>    | <b>Sheehan Sendromu</b>            | 13 (61.9)    |
|                           | <b>Serebrovasküler Olay</b>        | 3 (14.3)     |
|                           | <b>Yoğun bakım yatışı</b>          | 2 (9.5)      |
|                           | <b>Behçet</b>                      | 2 (9.5)      |
|                           | <b>Apopleksi</b>                   | 1 (4.8)      |
| <b>Travma (n=24)</b>      | <b>Kafa Travması</b>               | 12 (50.0)    |
|                           | <b>Düşme</b>                       | 8 (33.3)     |
|                           | <b>Trafik kazası</b>               | 4 (16.7)     |
| <b>İlaç (n=7)</b>         | <b>GnRH Analogu</b>                | 4 (57.1)     |
|                           | <b>Steroid Kullanımı</b>           | 1 (14.3)     |
|                           | <b>Oral Kontraseptif</b>           | 1 (14.3)     |
|                           | <b>Dopamin Agonisti</b>            | 1 (14.3)     |
| <b>Genetik (n=6)</b>      | <b>TSH Beta Mutasyonu</b>          | 1 (16.7)     |
|                           | <b>Sendromik</b>                   | 1 (16.7)     |
|                           | <b>MEN-1 mutasyonu</b>             | 1 (16.7)     |
|                           | <b>CHEK-2 mutasyonu</b>            | 1 (16.7)     |
|                           | <b>PROP-1 mutasyonu</b>            | 1 (16.7)     |
|                           | <b>GnRH reseptör mutasyonu</b>     | 1 (16.7)     |
| <b>Enfeksiyon (n=3)</b>   | <b>Tüberküloz</b>                  | 1 (33.3)     |
|                           | <b>HIV</b>                         | 1 (33.3)     |
|                           | <b>Menenjit</b>                    | 1 (33.3)     |

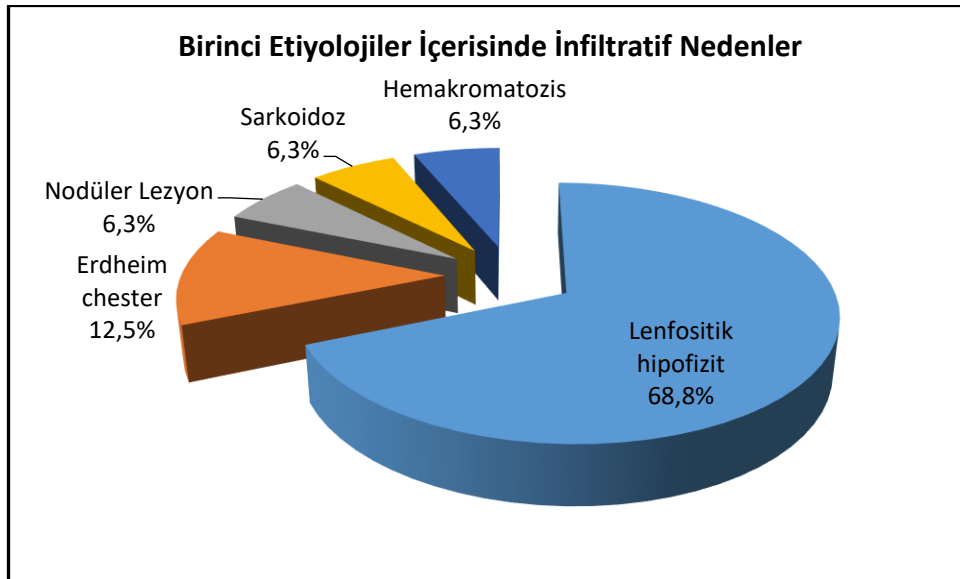
Empty sella grubundaki hastaların neoplastik hipofiz lezyon ortalama boyutu  $6.32 \pm 5.84$  milimetre olarak saptanmıştır. Neoplastik etiyolojiler arasında; %22.4'ünde (n=11) mikroadenom, %63.3'ünde (n=31) prolaktinoma, %4.1'inde (n=2) Cushing, %2'sinde (n=1) menenjiom, %2'sinde (n=1) akromegali, %2'sinde (n=1) makroadenom, %2'sinde (n=1) karsinoid tümör metastazı, %2'sinde (n=1) suprasellar

araknoid kist tespit edilmiştir. Birincil etiolojide neoplastik lezyonların dağılımı Şekil 20’de gösterilmiştir.



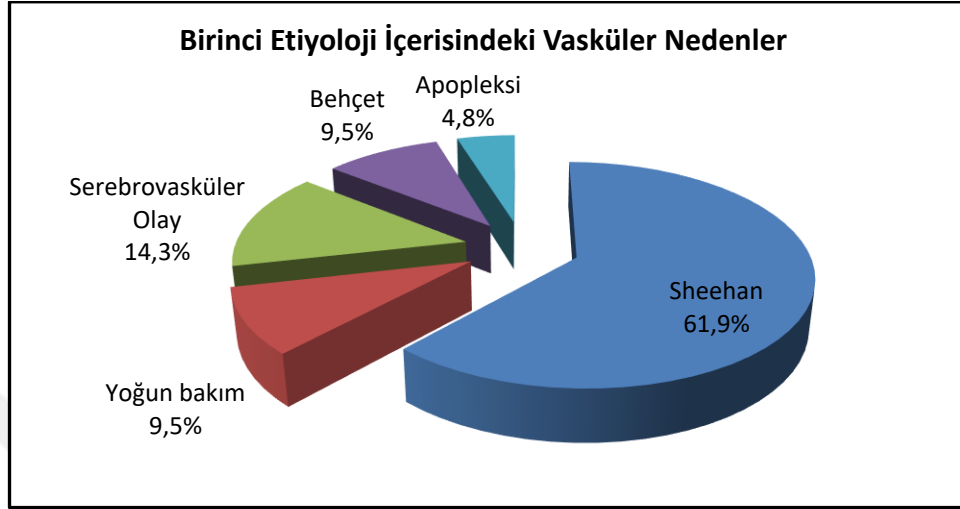
**Şekil 20.** Birinci etiolojide neoplastik lezyonların dağılımı

İnfiltratif etiolojiler içerisinde ise ilk sırada %68.8 ile lenfositik hipofizit gelirken, bunu %12.5 ile Erdheim chester takip etmiştir. İnfiltratif nedenlerin dağılımı Şekil 21’de gösterilmiştir.



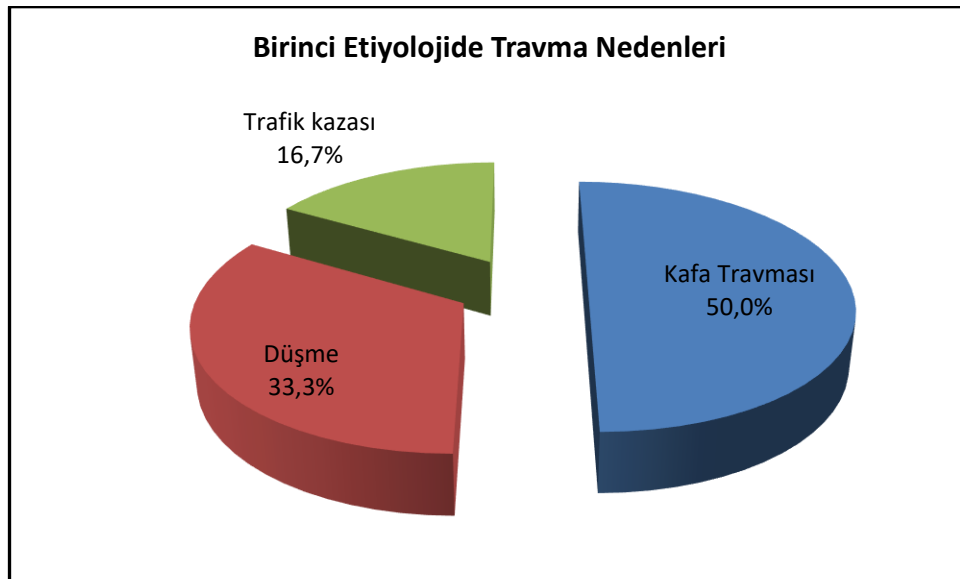
**Şekil 21.** Birinci etiyojilerde infiltratif nedenlerin dağılımı

Vasküler nedenlerde en yüksek oranda %61.9 ile Sheehan sendromu; ikinci sırada %14.3 ile serebrovasküler olay gelmektedir. Vasküler nedenlerin dağılımı Şekil 22’de gösterilmiştir.



**Şekil 22.** Birinci etiyolojilerde vasküler nedenlerin dağılımı

Travmalara göre dağılımlara bakıldığında en yüksek oranda %50 ile kafa travması gelirken; %33.3 ile düşme ve %16.7 ile trafik kazası takip etmektedir. Travma nedenlerinin dağılımı Şekil 23’da gösterilmiştir.



**Şekil 23.** Birinci etiyolojilerde vasküler nedenlerin dağılımı



Genetik mutasyonlar 6 tane olup her bir mutasyon birer tane olarak görülmektedir. Enfektif etiyolojide nedenler tüberküloz, HIV ve menenjit olup birer vakada görülmektedir.

#### 4.2.3.2. Etiyolojik faktörlerin gruplar arasındaki dağılımı:

İlaçlara göre dağılıma bakıldığında ilk sırada %57.1 ile GnRH analogu; %14.3 ile steroid, oral kontraseptif ve dopamin agonist kullanımı gelmektedir. Gruplara göre empty sella etiyolojisinde yer alan ilaçların karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Gruplara göre empty sella etiyolojisindeki ilaç kullanımlarının karşılaştırması

|                                   | Grup         |           | p                          |
|-----------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|
|                                   | Empty sella  | Kontrol   |                            |
| <b>Steroid Kullanımı</b>          | 13 (7.9)     | 1 (1)     | <sup>a</sup> <b>0.018*</b> |
| <b>GnRH Analogu Kullanımı</b>     | 4 (2.4)      | 1 (1)     | <sup>c</sup> <b>0.655</b>  |
| <b>Estrojen Kullanımı</b>         | 10 (6.1)     | 11 (11.5) | <sup>a</sup> <b>0.122</b>  |
| <b>Dopamin Agonisti Kullanımı</b> | 32 (19.4)    | -         | -                          |
| <b>Dopamin kullanma süresi</b>    |              |           |                            |
| <i>Ort±Ss</i>                     | 4.74±4.73    | -         | -                          |
| <i>Medyan (Min-Maks)</i>          | 2.5 (0.5-16) | -         | -                          |
| <b>Somatostatin Kullanımı</b>     | 2 (1.2)      | -         | -                          |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square

<sup>c</sup>Fisher Exact Test

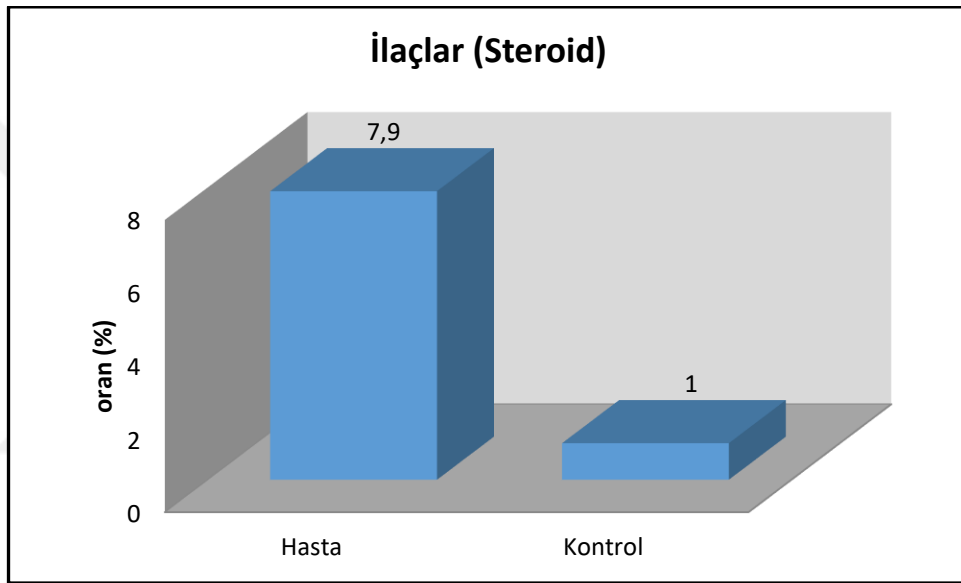
\*p<0.05

Gruplara göre GnRH agonisti ve estrojen kullanımı anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Dopamin agonisti ve somatostatin analogu kullanımı sadece empty sella grubunda mevcuttur. Dopamin agonisti %19.4 (n=32); Somatostatin analogları %1.2 (n=2) olguda mevcuttur.

Dopamin agonisti kullanan 32 olgunun kullanım süresi 6 ay ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalaması  $4.74 \pm 4.73$  yıl olarak saptanmıştır.

Empty sella grubunda steroid kullanım oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 24).



**Şekil 24.** Gruplara göre steroid kullanımının dağılımı

Kadın hastalarda yapılan; gruplara göre olguların gebe olma durumu anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Gruplara göre olguların abortus öyküsü olma durumu ve abortus sayısı anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) ( Tablo 13).

**Tablo 13.** Gruplara göre gebelik, abortus ve postpartum komplikasyonların karşılaştırılması

|                                              |                          | Grup        |           | p                    |
|----------------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------|----------------------|
|                                              |                          | Empty sella | Kontrol   |                      |
| <b>Gebelik (n=193)</b>                       | <b>n</b>                 | 120         | 73        | <sup>a</sup> 0.570   |
|                                              | <b>Var</b>               | 74 (44.8)   | 42 (43.8) |                      |
| <b>Gebelik sayısı (n=116)</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 2.93±1.56   | 2.36±0.96 | <sup>b</sup> 0.033*  |
|                                              | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 3 (1-7)     | 2 (1-5)   |                      |
| <b>Abortus (n =193)</b>                      | <b>n</b>                 | 120         | 73        | <sup>a</sup> 0.070   |
|                                              | <b>Var</b>               | 41 (34.2)   | 16 (21.9) |                      |
| <b>Abortus sayısı (n=57)</b>                 | <i>Ort±Ss</i>            | 1.80±1.19   | 1.56±1.55 | <sup>c</sup> 0.124   |
|                                              | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1 (1-5)     | 1 (1-7)   |                      |
| <b>Postpartum/jinekolojik kanama (n=168)</b> | <b>n</b>                 | 95          | 73        | <sup>a</sup> 0.002** |
|                                              | <b>Var</b>               | 19 (20.0)   | 3 (4.1)   |                      |
| <b>Postpartum Kan transfüzyonu (n=168)</b>   | <b>n</b>                 | 95          | 73        | <sup>a</sup> 0.055   |
|                                              | <b>Var</b>               | 12 (12.6)   | 3 (4.1)   |                      |
| <b>Postpartum laktasyon olmaması (n=168)</b> | <b>n</b>                 | 95          | 73        | <sup>c</sup> 0.047*  |
|                                              | <b>Var</b>               | 5 (5.3)     | 0 (0)     |                      |
| <b>Postpartum amenore (n=168)</b>            | <b>n</b>                 | 95          | 73        | <sup>c</sup> 0.133   |
|                                              | <b>Var</b>               | 4 (4.2)     | 0 (0)     |                      |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square

<sup>b</sup>Student-t Test

<sup>c</sup>Fisher Exact Test

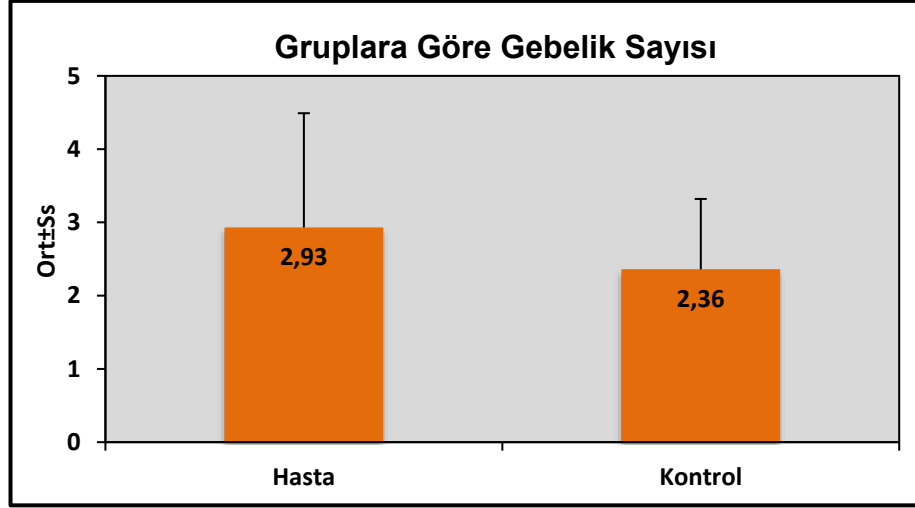
<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test

\*p<0.05

\*\*p<0.01

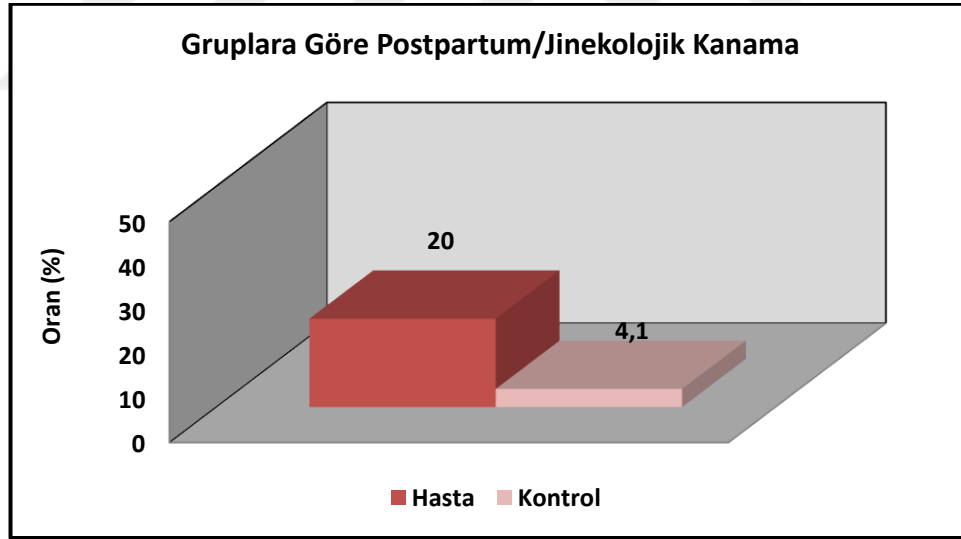
Gruplara göre olguların postpartum kan transfüzyonu ve amenore anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ); postpartum laktasyon olmaması empty sella grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır ( $p=0.047$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo13).

Empty sella grubunda kadın hastaların gebelik sayısı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.033$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 13) (Şekil 25).



Şekil 25. Gruplara göre gebelik sayısı dağılımı

Empty sella hasta grubunda postpartum/jinekolojik kanama öyküsü olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 13) (Şekil 26).



Şekil 26. Gruplara göre postpartum/jinekolojik kanama dağılımı

Empty sella grubundaki olguların travma geçirme durumu, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olguların travma şiddeti anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Radyoterapi ilişkili travma öyküsü sadece empty sella grubunda mevcuttur (Tablo 14).

**Tablo 14.** Grupların travma öykülerinin değerlendirmeleri

|                             |              | Grup                   |                   | <i>p</i>                   |
|-----------------------------|--------------|------------------------|-------------------|----------------------------|
|                             |              | Empty sella<br>(n=126) | Kontrol<br>(n=96) |                            |
| <b>Travma öyküsü</b>        |              | 41 (32.5)              | 17 (17.7)         | <sup>a</sup> <b>0.011*</b> |
| <b>Travma şiddeti</b>       | <b>Hafif</b> | 25 (61)                | 10 (58.8)         | <sup>a</sup> <b>1.000</b>  |
|                             | <b>Orta</b>  | 14 (34.1)              | 6 (35.3)          |                            |
|                             | <b>Ağır</b>  | 2 (4.9)                | 1 (5.9)           |                            |
| <b>Travma (radyoterapi)</b> |              | 2 (1.2)                |                   | -                          |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square\**p*<0.05

Empty sella hasta grubunda, yoğun bakım yatışı öyküsü olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0.002; *p*<0.01). Empty sella hasta grubunda serebrovasküler olay öyküsü oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (*p*=0.049; *p*<0.05). Grupların Behçet ve santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü oranları anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Grupların yoğun bakım yatışı, serebrovasküler olay, behçet ve santral sinir sistemi enfeksiyonu öykülerinin değerlendirmeleri

|                                    |  | Grup                   |                   | <sup>c</sup> <i>p</i> |
|------------------------------------|--|------------------------|-------------------|-----------------------|
|                                    |  | Empty sella<br>(n=127) | Kontrol<br>(n=96) |                       |
| <b>Yoğun bakım yatışı</b>          |  | 12 (9.4)               | 0 (0)             | <b>0.002**</b>        |
| <b>Serebrovasküler olay öyküsü</b> |  | 5 (1.9)                | 0 (0)             | <b>0.049*</b>         |
| <b>Behçet Hastalığı Öyküsü</b>     |  | 2 (1.6)                | 0 (0)             | <b>0.507</b>          |
| <b>Sinir Sistemi Enfeksiyonu</b>   |  | 5 (4.0)                | 1 (1.0)           | <b>0.429</b>          |

<sup>c</sup>Fisher Exact Test\*\**p*<0,01\**p*<0.05

Empty sella hasta grubunun psikiyatrik ilaç kullanım oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.031$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre çoklu psikiyatrik ilaç kullanımları anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Gruplara göre psikiyatrik ilaç kullanımları ve nutrisyonel öykülerin karşılaştırması

|                                               | Grup        |           | p                                |
|-----------------------------------------------|-------------|-----------|----------------------------------|
|                                               | Empty sella | Kontrol   |                                  |
| <b>Psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü</b>       | 47 (37.6)   | 23(24.0)  | <b><i><sup>a</sup>0.031*</i></b> |
| <b>Çoklu Psikiyatrik İlaç kullanımı</b>       | 14 (29.8)   | 7 (46.7)  | <b><i><sup>a</sup>0.229</i></b>  |
| <b>Nutrisyonel ve kalori kısıtlama Öyküsü</b> | 13(7.9)     | 10 (10.4) | <b><i><sup>a</sup>0.486</i></b>  |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square

\*\* $p<0,01$

#### **4.2.4. Gruplar arasında şikayet, yaşam kalitesi, kemik mineral yoğunluğu, vücut kitle indeksi ve içerik değerlerinin karşılaştırılması**

Empty sella grubundaki hastaların şikâyeti olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların baş ağrısı olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Olgularda görme bozukluğu ve halsizlik görülme oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Empty sella grubundaki hastaların mensturasyon düzensizliği/erektile disfonksiyon olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Empty sella grubundaki hastaların libido kaybı olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.005$ ;  $p<0.05$ ). Empty sella grubundaki hastalarda poliüri olma oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.019$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olgularda polidipsi oranı, anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Gruplara göre şikâyetlerin karşılaştırması

|                                                  |     | Grup                   |                   | p                    |
|--------------------------------------------------|-----|------------------------|-------------------|----------------------|
|                                                  |     | Empty sella<br>(n=123) | Kontrol<br>(n=96) |                      |
| Şikâyet                                          | Var | 114 (92.7)             | 78 (81.3)         | <sup>a</sup> 0.011*  |
|                                                  | Yok | 9 (7.3)                | 18 (18.8)         |                      |
| Baş ağrısı                                       |     | 56 (45.5)              | 23 (29.5)         | <sup>a</sup> 0.001** |
| Görme bozukluğu                                  |     | 16 (13)                | 5 (5.2)           | <sup>a</sup> 0.086   |
| Halsizlik                                        |     | 93 (75.6)              | 56 (58.3)         | <sup>a</sup> 0.245   |
| Menstruasyon düzensizliği /erektile disfonksiyon |     | 78 (63.4)              | 40 (41.6)         | <sup>a</sup> 0.002** |
| Libido kaybı                                     |     | 78 (63.4)              | 42 (43.7)         | <sup>a</sup> 0.005** |
| Poliüri                                          |     | 7 (5.6)                | 0 (0)             | <sup>c</sup> 0.019*  |
| Polidipsi                                        |     | 6 (4.8)                | 1 (1.0)           | <sup>c</sup> 0.139   |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square<sup>c</sup>Fisher Exact Test

\*p&lt;0.05

\*\*p&lt;0.01

Gruplara göre olgularda öksürük olma oranı, anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Empty sella grubundaki hastaların gece terleme oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0.007; p<0.01). Gruplara göre olgularda kilo kaybı ve diğer şikâyetlerinin olma oranı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05)( Tablo 18).

**Tablo 18.** Gruplara göre ek şikâyetlerin karşılaştırması

|                  |  | Grup                   |                   | p                    |
|------------------|--|------------------------|-------------------|----------------------|
|                  |  | Empty sella<br>(n=123) | Kontrol<br>(n=96) |                      |
| Öksürük          |  | 22 (17.8)              | 9 (9.3)           | <sup>a</sup> 0.151   |
| Gece terleme     |  | 16 (13.0)              | 2 (2.0)           | <sup>a</sup> 0.007** |
| Kilo kaybı       |  | 3 (2.4)                | 1 (1.0)           | <sup>c</sup> 0.647   |
| Diğer şikâyetler |  | 85 (69.1)              | 75 (78.1)         | <sup>a</sup> 0.135   |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square<sup>c</sup>Fisher Exact Test

\*\*p&lt;0,01

Gruplara göre KMD sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). KMD bulgusu Empty Sella grubundaki hastalarda anlamlı düzeyde yüksek orandadır.

Osteopeni, Vertebral osteoporoz, Femoral osteoporoz ve Femoral+Vertebral osteoporoz oranları da yine Empty sella grubunda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 19).

**Tablo 19.** Gruplara göre kmd sonuçlarının karşılaştırması

| KMD sonuç                    | n | Grup        |           | p                   |
|------------------------------|---|-------------|-----------|---------------------|
|                              |   | Empty sella | Kontrol   |                     |
|                              |   | 117         | 81        |                     |
| KMD Bulgusu normal           |   | 43 (36.8)   | 42 (51.9) | <sup>a</sup> 0.035* |
| KMD Bulgusu mevcut           |   | 74 (63.2)   | 39 (48.1) |                     |
| Osteopeni                    |   | 56 (47.9)   | 32(39.5)  |                     |
| Vertebral osteoporoz         |   | 10 (8.5)    | 4 (4.9)   |                     |
| Femoral osteoporoz           |   | 5 (4.3)     | 3 (3.7)   |                     |
| Femoral+Vertebral osteoporoz |   | 3 (2.6)     | 0 (0)     |                     |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square

\* $p<0,05$

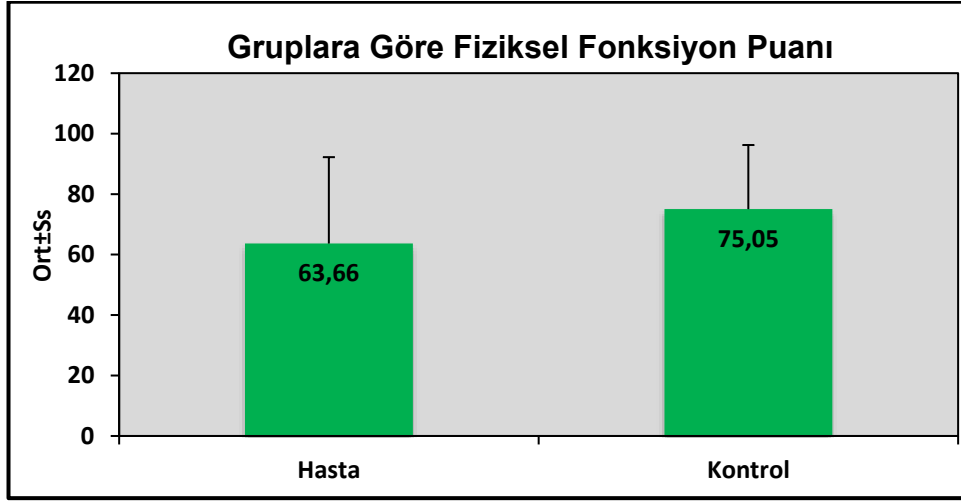
Empty sella grubundaki hastaların Fiziksel fonksiyon puanı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 20) (Şekil 27).



**Tablo 20.** Gruplara göre SF-36 ölçek puanlarının karşılaştırması (n=219)

|                                                  |                          | Grup                   |                   | <i>p</i>                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|
|                                                  |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96) |                             |
| <b>Fiziksel fonksiyon</b>                        | <i>Ort±Ss</i>            | 63.66±28.57            | 75.05±21.19       | <sup>b</sup> <b>0.001**</b> |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 65 (0-100)             | 80 (10-100)       |                             |
| <b>Fiziksel problemler nedeniyle kısıtlanma</b>  | <i>Ort±Ss</i>            | 51.63±41.95            | 62.24±40.72       | <sup>e</sup> <b>0.086</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 50 (0-100)             | 75 (0-100)        |                             |
| <b>Emosyonel problemler nedeniyle kısıtlanma</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 52.03±43.77            | 60.76±42.72       | <sup>e</sup> <b>0.135</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 33.3 (0-100)           | 66.7 (0-100)      |                             |
| <b>Enerji/yorgunluk</b>                          | <i>Ort±Ss</i>            | 43.86±24.97            | 43.96±23.83       | <sup>b</sup> <b>0.977</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 50 (0-100)             | 45 (0-90)         |                             |
| <b>Emosyonel iyilik hali</b>                     | <i>Ort±Ss</i>            | 53.98±22.01            | 55.38±20.32       | <sup>b</sup> <b>0.632</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 52 (4-100)             | 56 (8-100)        |                             |
| <b>Sosyal fonksiyon</b>                          | <i>Ort±Ss</i>            | 63.01±28.01            | 64.71±28.56       | <sup>b</sup> <b>0.658</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 62.5 (0-100)           | 62.5 (0-100)      |                             |
| <b>Ağrı</b>                                      | <i>Ort±Ss</i>            | 54.37±28.94            | 61.8±27.2         | <sup>b</sup> <b>0.054</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 52.5 (0-100)           | 62.5 (0-100)      |                             |
| <b>Genel sağlık algısı</b>                       | <i>Ort±Ss</i>            | 46.63±23.53            | 52.24±23.72       | <sup>b</sup> <b>0.082</b>   |
|                                                  | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 50 (0-100)             | 52.5 (5-95)       |                             |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test\*\**p*<0,01



Şekil 27. Gruplara göre fiziksel fonksiyon puanı dağılımı

Gruplara göre Fiziksel problemler nedeniyle kısıtlanma, Emosyonel problemler nedeniyle kısıtlanma, Enerji/yorgunluk, Emosyonel iyilik hali, Sosyal fonksiyon, Ağrı ve Genel sağlık algısı puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 20).

Gruplara göre olguların boy ve kilo ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların VKİ ölçümü, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). VKİ sınıflamaları ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 21) (Şekil 28).

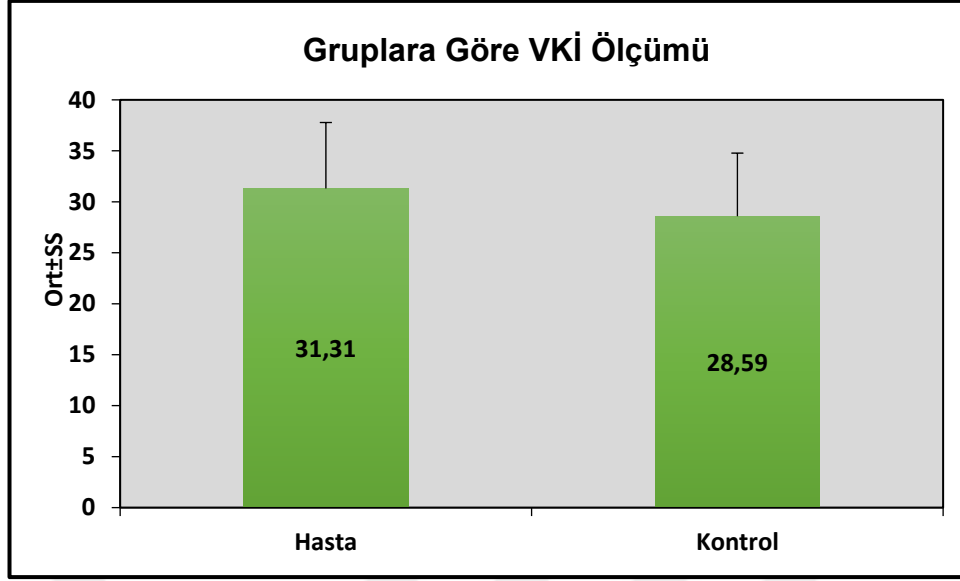
**Tablo 21.** Gruplara göre vücut ölçümlerinin karşılaştırması (n=219)

|                            |                          | Grup                   |                   | <sup>b</sup> p |
|----------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|----------------|
|                            |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96) |                |
| <b>Boy</b>                 | <i>Ort±Ss</i>            | 159.71±10.3            | 161.97±8.91       | <b>0.089</b>   |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 159 (133-186)          | 162 (143-185)     |                |
| <b>Kilo</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 79.75±17.08            | 75.13±17.61       | <b>0.052</b>   |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 80.2 (45.9-131)        | 74.8 (36.2-116)   |                |
| <b>Vücut Kitle İndeksi</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 31.31±6.47             | 28.59±6.19        | <b>0.002**</b> |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 31.2 (20-54.9)         | 28.8 (16.1-44.3)  |                |
| <b>BMI</b>                 | <i>Normal</i>            | 22 (17.9)              | 27 (28.1)         |                |
| <b>Sınıflama</b>           | <i>Fazla Kilo</i>        | 34 (27.6)              | 27 (28.1)         |                |
|                            | <i>Obez</i>              | 67 (54.5)              | 42 (43.8)         |                |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>    | <i>Ort±Ss</i>            | 100.51±15.72           | 90.24±16.78       | <b>0.001**</b> |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 99 (59-147)            | 89 (57-137)       |                |
| <b>Boyun çevresi(cm)</b>   | <i>Ort±Ss</i>            | 35.20±3.27             | 35.75±3.65        | <b>0.245</b>   |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 35 (28-42)             | 36.5 (27-44)      |                |
| <b>Kalça çevresi(cm)</b>   | <i>Ort±Ss</i>            | 110.10±13.78           | 104.41±11.77      | <b>0.001**</b> |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 109 (83-166)           | 105 (78-138)      |                |

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\* $p<0.01$

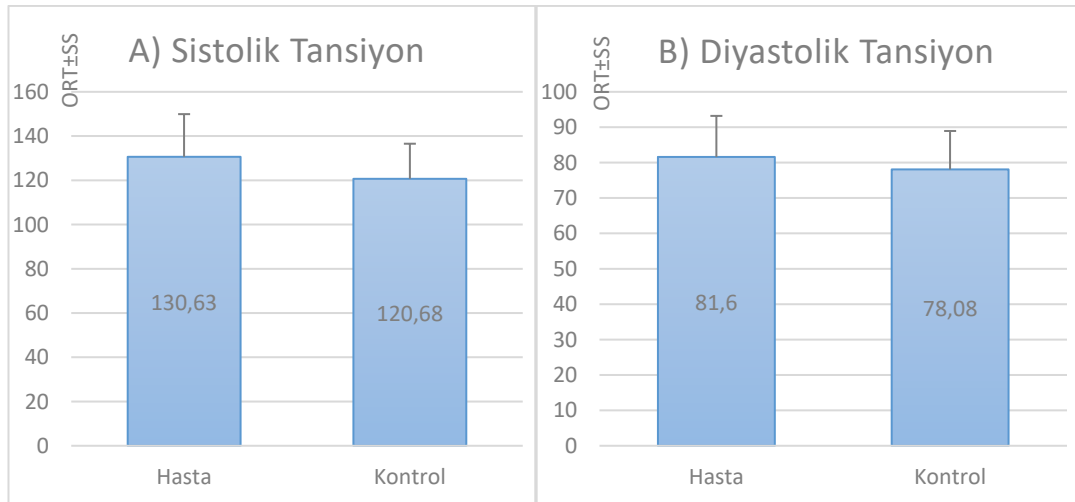
\* $p<0.05$



**Şekil 28.** Gruplara göre VKİ ölçümü dağılımı

Empty sella grubundaki hastaların bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Gruplara göre olguların boyun çevresi ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

Empty sella grubundaki hastaların sistolik tansiyon ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Empty sella grubundaki hastaların diyastolik tansiyon ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.023$ ;  $p<0.05$ ) (Şekil 29).



**Şekil 29.** Gruplara göre A) Sistolik B) Diyastolik tansiyon ölçümü dağılımı

**Tablo 22.** Gruplara göre tanita ölçümlerinin karşılaştırması (n=219)

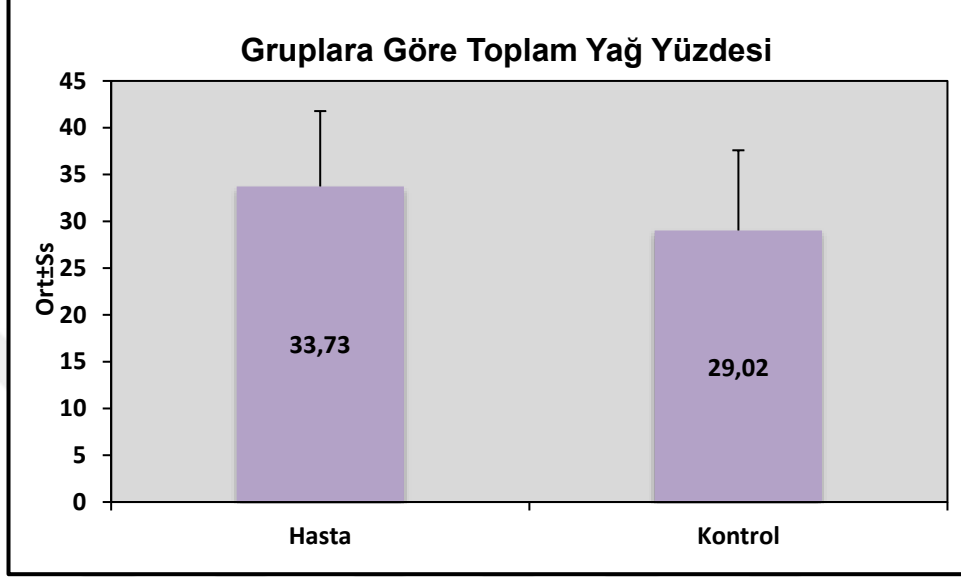
|                                   |                          | Grup                   |                   | <sup>b</sup> p |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|----------------|
|                                   |                          | Empty sella<br>(n=123) | Kontrol<br>(n=96) |                |
| <b>Toplam yağ yüzdesi</b>         | <i>Ort±Ss</i>            | 33.73±8.05             | 29.02±8.57        | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 34.4 (15.2-52)         | 30.2 (4.7-47)     |                |
| <b>Toplam yağ kütlesi (kg)</b>    | <i>Ort±Ss</i>            | 27.61±11.33            | 22.68±10.53       | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 25.5 (9.8-68.2)        | 22.3 (2.4-54.6)   |                |
| <b>Gövde yağ yüzdesi</b>          | <i>Ort±Ss</i>            | 29.81±6.73             | 24.58±8.74        | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 29.8 (14.1-45.2)       | 24.5 (3-44.1)     |                |
| <b>Sol kol yağ yüzdesi</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 38.53±12.32            | 32.38±12.19       | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 40 (14.1-67.1)         | 33 (8.1-58.5)     |                |
| <b>Sol bacak yağ yüzdesi</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 37.86±11.57            | 34.50±10.50       | <b>0.027*</b>  |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 41.5 (13.2-58.8)       | 37.9 (6.2-51.1)   |                |
| <b>Sağ kol yağ yüzdesi</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 38.15±12.2             | 31.53±12.28       | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 40.1 (13.4-66.2)       | 32.4 (7.4-57.8)   |                |
| <b>Sağ bacak yağ yüzdesi</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 37.99±11.7             | 34.5±10.58        | <b>0.024*</b>  |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 41.7 (12.6-59)         | 37.8 (5.1-51.2)   |                |
| <b>Toplam kas yüzdesi</b>         | <i>Ort±Ss</i>            | 62.49±8.31             | 67.30±8.02        | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 62 (38.7-80.5)         | 66.3 (50.3-90.4)  |                |
| <b>Toplam kas kütlesi (kg)</b>    | <i>Ort±Ss</i>            | 49.35±9.01             | 49.63±9.55        | <b>0.825</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 49.1 (31.2-71.5)       | 48.1 (29.6-74.2)  |                |
| <b>Gövde kas kütlesi (kg)</b>     | <i>Ort±Ss</i>            | 27.99±4.67             | 28.20±4.70        | <b>0.742</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 27.9 (17.9-38.2)       | 28 (16.6-39.6)    |                |
| <b>Sol kol kas kütlesi (kg)</b>   | <i>Ort±Ss</i>            | 2.59±0.66              | 2.61±0.74         | <b>0.810</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.5 (1.4-4.5)          | 2.5 (1.2-4.9)     |                |
| <b>Sol bacak kas kütlesi (kg)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 8.13±1.71              | 8.05±1.79         | <b>0.752</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 7.9 (4.9-13.3)         | 7.6 (4.9-12.8)    |                |
| <b>Sağ kol kas kütlesi (kg)</b>   | <i>Ort±Ss</i>            | 2.51±0.66              | 2.57±0.73         | <b>0.518</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.4 (1.3-4.3)          | 2.4 (1.2-4.7)     |                |
| <b>Sağ bacak kas kütlesi (kg)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 8.21±1.71              | 8.18±1.80         | <b>0.902</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 8.1 (5-13.6)           | 7.7 (5.3-12.7)    |                |
| <b>Toplam su yüzdesi</b>          | <i>Ort±Ss</i>            | 47.16±5.93             | 51.09±6.56        | <b>0.001**</b> |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 46.2 (34.2-62.6)       | 50.1 (38.1-72.4)  |                |
| <b>Toplam su kütlesi (kg)</b>     | <i>Ort±Ss</i>            | 37.02±6.83             | 37.48±7.23        | <b>0.631</b>   |
|                                   | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 36.6 (22.8-54.8)       | 36.5 (22.6-56.2)  |                |

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\*p&lt;0.01

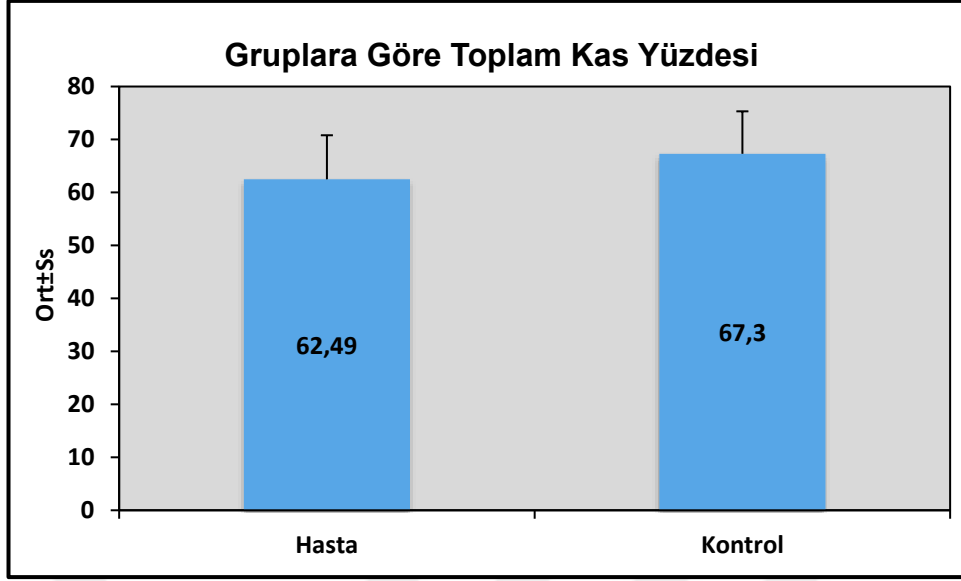
\*p&lt;0.05

Gruplara göre nabız ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların toplam yağ yüzdesi ve toplam yağ kütlesi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 22) (Şekil 30).



**Şekil 30.** Gruplara göre toplam yağ yüzdesi ölçümü dağılımı

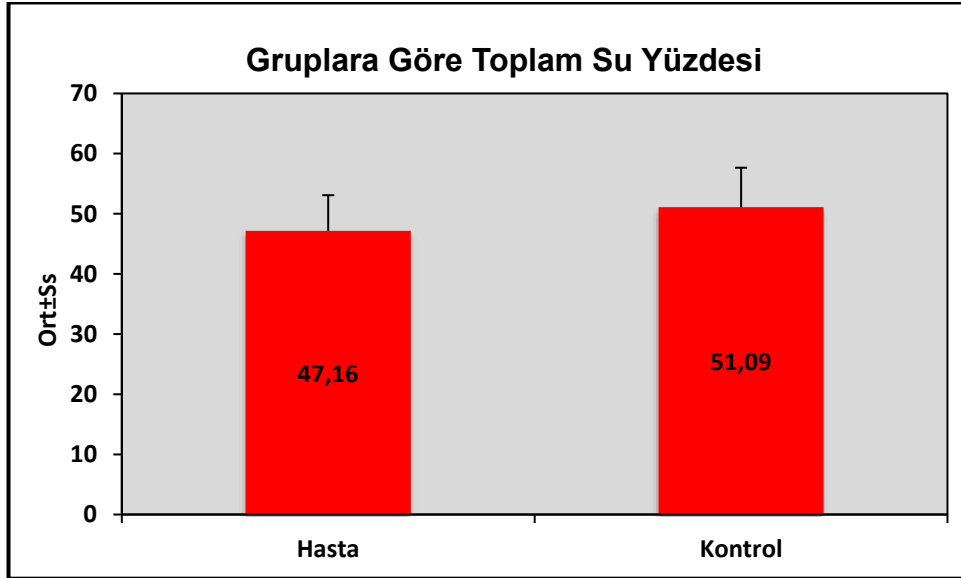
Empty sella grubundaki hastaların gövde, sol kol ve sağ kol yağ yüzdesi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 24). Empty sella grubunda sol ve sağ bacak yağ yüzdesi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.027$ ;  $p=0.024$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 22). Empty sella grubundaki hastaların toplam kas yüzdesi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 22) (Şekil 31).



Şekil 31. Gruplara göre toplam kas yüzdesi ölçümü dağılımı

Gruplara göre olguların toplam kas kütlesi, gövde kas kütlesi, sol kol kas kütlesi, sol bacak kas kütlesi, sağ kol kas kütlesi ve sağ bacak kas kütlesi ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Empty sella grubundaki hastaların toplam su yüzdesi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Şekil 32). Gruplara göre olguların toplam su kütlesi ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).



Şekil 32. Gruplara göre toplam su yüzdesi ölçümü dağılımı

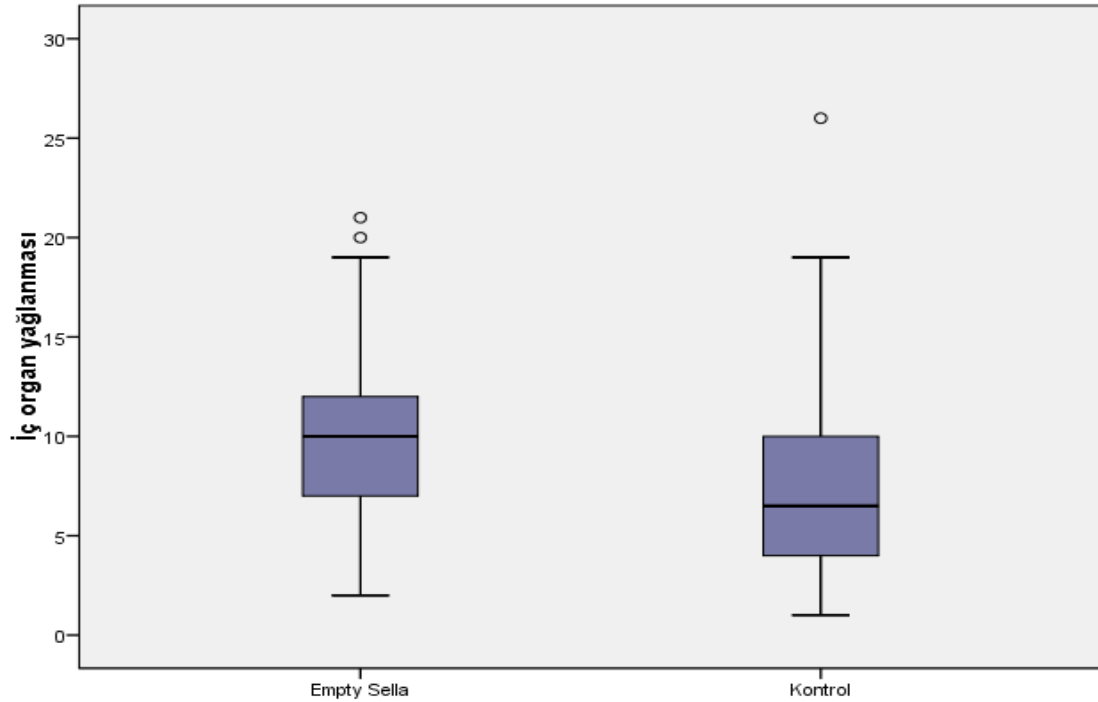
Gruplara göre olguların bazal metabolizma hızı kilojoule ve kilokalori ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların iç organ yağlanma düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 23) (Şekil 33).

**Tablo 23.** Gruplara göre iç organ yağlanması ve bazal metabolizma hızı ölçümlerinin karşılaştırması

|                                            |                          | Grup                   |                    | <sup>b</sup> <i>p</i> |
|--------------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|
|                                            |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96)  |                       |
| <b>Bazal metabolizma hızı (KiloJoule)</b>  | <i>Ort±Ss</i>            | 6517.46±1183.58        | 6548.15±1215.97    | <b>0.851</b>          |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6393 (3552-9309)       | 6313.5 (4226-9694) |                       |
| <b>Bazal metabolizma hızı (Kilokalori)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 1566.09±271.37         | 1565.16±290.56     | <b>0.890</b>          |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1528 (1006-2225)       | 1509 (1018-2317)   |                       |
| <b>İç Organ Yağlanması</b>                 | <i>Ort±Ss</i>            | 9.46±3.81              | 7.12±4.71          | <b>0.001**</b>        |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 10 (2-21)              | 6.5 (1-26)         |                       |

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\* $p<0.01$



**Şekil 33.** Gruplara göre iç organ yağlanma düzeyleri dağılımı



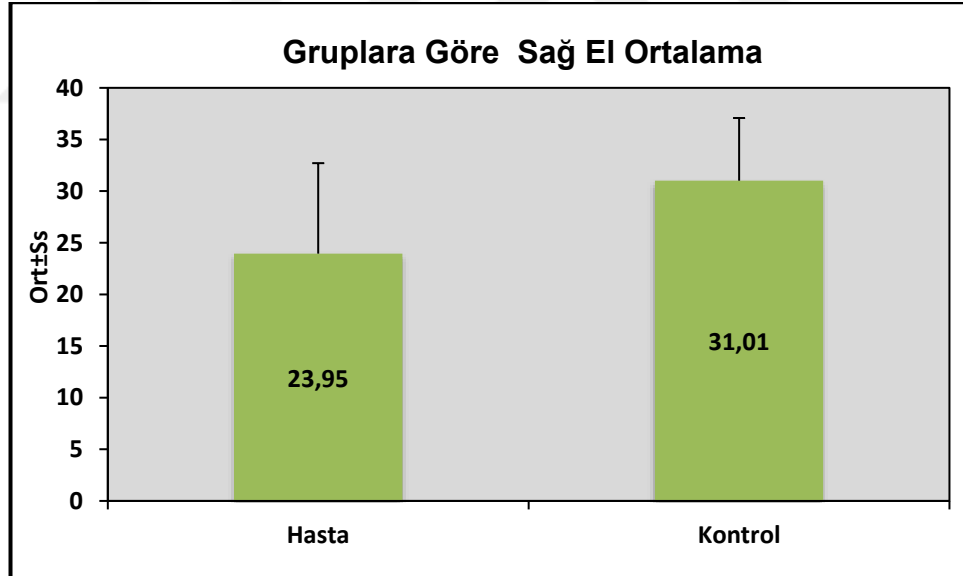
Empty sella grubundaki hastaların sağ ve sol el ortalaması, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 24) (Şekil 34).

**Tablo 24.** Gruplara Göre El Dinamosu Ölçümlerinin Karşılaştırması

|                 |                          | Grup                   |                   | <sup>b</sup> <i>p</i> |
|-----------------|--------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
|                 |                          | Empty sella<br>(n=123) | Kontrol<br>(n=96) |                       |
| Sağ el ortalama | <i>Ort±Ss</i>            | 23.95±8.76             | 31.01±6.07        | <b>0.001**</b>        |
|                 | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 22.8 (1.8-50.8)        | 30.3 (20.1-50.5)  |                       |
| Sol el ortalama | <i>Ort±Ss</i>            | 23.41±8.64             | 30.32±5.93        | <b>0.001**</b>        |
|                 | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 21.4 (5.5-47)          | 29.4 (17.8-47.9)  |                       |

<sup>b</sup>Student-t Test

\*\* $p<0,01$



**Şekil 34.** Gruplara göre sağ el ortalama ölçümü dağılımı

#### **4.2.5. Empty sella hasta ve kontrol grubunda hipofiz paneli, metabolik biyokimyasal ölçümler, nutrisyonel anemi belirteçleri ve inflamasyon göstergelerinin karşılaştırılması**

GH, menapoz görülen ve görülmeyen olgularda FSH düzeyleri ilk ve son ölçümler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). IGF-1 ölçümlerinde ise ilke göre son ölçümlerde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

LH değerleri menapozdaki olgularda ilk ölçüme göre son ölçümde görülen yükseliş anlamlı bulunurken ( $p=0.017$ ;  $p<0.05$ ); menapoz görülmeyen grupta bu fark anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). TSH, prolaktin ve ACTH ilk ve son ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). T4 düzeyleri ilk ölçüme göre son alınan ölçümlerde anlamlı düzeyde yükselmektedir ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ); T3 düzeyleri ise son ölçümlerde anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Kortizol düzeyleri ilk ölçüme göre son ölçümlerde anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ).

Testosteron erkek olgularda bakılmış olup; ilk ölçüme göre son ölçümlerdeki yükselme anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Estradiol ve idrar dansite ölçümleri ilk ve son ölçümler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25.** Empty sella hasta grubunun tanı anındaki ve güncel hipofiz paneli değerlerinin karşılaştırmaları

|                                               |                          | İlk Ölçümler     | Son Ölçümler     | <sup>w</sup> p |
|-----------------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|----------------|
| <b>GH (n=60)</b>                              | <i>Ort±Ss</i>            | 0.55±0.59        | 0.59±0.72        | <b>0.196</b>   |
| (µg/L)                                        | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0.1 (0-5)        | 0.3 (0-7.6)      |                |
| <b>IGF-1 (n=93)</b>                           | <i>Ort±Ss</i>            | 130.43±68.11     | 114.53±56.73     | <b>0.001**</b> |
| (ng/mL)                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 130 (15-500.7)   | 110 (10.4-318.8) |                |
| <b>Menapoz(+)FSH (n=36) (IU/L)</b>            | <i>Ort±Ss</i>            | 40.51±38.12      | 47.37±33.00      | <b>0.278</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 37 (1.07-171.8)  | 38.8 (1.0-131)   |                |
| <b>Menapoz (-)FSH (n=34) (IU/L)</b>           | <i>Ort±Ss</i>            | 9.05±12.76       | 11.26±16.71      | <b>0.784</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6.53 (0.2-69.8)  | 5.5 (0.4-83.7)   |                |
| <b>Menapoz (+) LH (n=34) (IU/L)</b>           | <i>Ort±Ss</i>            | 19.38±15.45      | 23.76±14.60      | <b>0.017*</b>  |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 18 (0.2-50.6)    | 24.6 (0.3-53.5)  |                |
| <b>Menapoz (-) LH (n=34) (IU/L)</b>           | <i>Ort±Ss</i>            | 7.37±7.58        | 9.74±10.79       | <b>0.427</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 5.1 (0.2-36.2)   | 5.7 (0.3-55)     |                |
| <b>FSH Erkek (n=32) (IU/L)</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 9.05±12.76       | 11.26±16.71      | <b>0.680</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6.53 (0.2-69.8)  | 5.5 (0.4-83.7)   |                |
| <b>LH Erkek (n=32) (IU/L)</b>                 | <i>Ort±Ss</i>            | 8.31±4.15        | 8.21±4.66        | <b>0.406</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6.34 (0.44-22.3) | 6.35 (0.53-23.4) |                |
| <b>TSH (n=122) (mIU/L)</b>                    | <i>Ort±Ss</i>            | 2.30±2.47        | 2.17±1.86        | <b>0.613</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1.7 (0-21.7)     | 2 (0-16.5)       |                |
| <b>T4 (n=115) (ng/dL)</b>                     | <i>Ort±Ss</i>            | 0.96±0.68        | 1.22±0.24        | <b>0.001**</b> |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0.9 (0.3-8.4)    | 1.2 (0.6-2.1)    |                |
| <b>T3 (n=94) (ng/dL)</b>                      | <i>Ort±Ss</i>            | 3.21±0.71        | 2.81±0.61        | <b>0.001**</b> |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 3.3 (1.2-5.6)    | 2.9 (1.3-5.2)    |                |
| <b>Prolaktin(n=109) (µg/L)</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 32.80±64.19      | 25.68±52.19      | <b>0.618</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 13.5 (0.4-521)   | 12.4 (1.2-521)   |                |
| <b>ACTH(n=96) (ng/L)</b>                      | <i>Ort±Ss</i>            | 33.33±92.66      | 30.09±39.17      | <b>0.466</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 20.6 (1.6-1250)  | 21.8 (2.2-378)   |                |
| <b>Kortizol (n=104) (µg/dL)</b>               | <i>Ort±Ss</i>            | 10.73±5.60       | 13.87±5.72       | <b>0.001**</b> |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 10.4 (0.2-30.1)  | 14.6 (0.2-27.4)  |                |
| <b>Erkek (n=37) Total Testosteron (ng/dL)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 179.04±167.28    | 400.0±211.34     | <b>0.001**</b> |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 4.07 (0.1-895)   | 356 (2.5-1142)   |                |
| <b>Estradiol (n=68) (ng/L)</b>                | <i>Ort±Ss</i>            | 60.72±78.51      | 45.44±66.06      | <b>0.280</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 25.6 (5-315)     | 20.6 (5-422)     |                |
| <b>İdrar Dansitesi (n=61)</b>                 | <i>Ort±Ss</i>            | 1016.0±8.39      | 1016.3±9.4       | <b>0.834</b>   |
|                                               | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1016 (1001-1046) | 1017 (1001-1045) |                |

<sup>w</sup>Wilcoxon Signed Rank Test

\*p<0.05

\*\*p<0.01

**Tablo 26.** Gruplara göre güncel hipofiz paneli ölçümlerin karşılaştırması

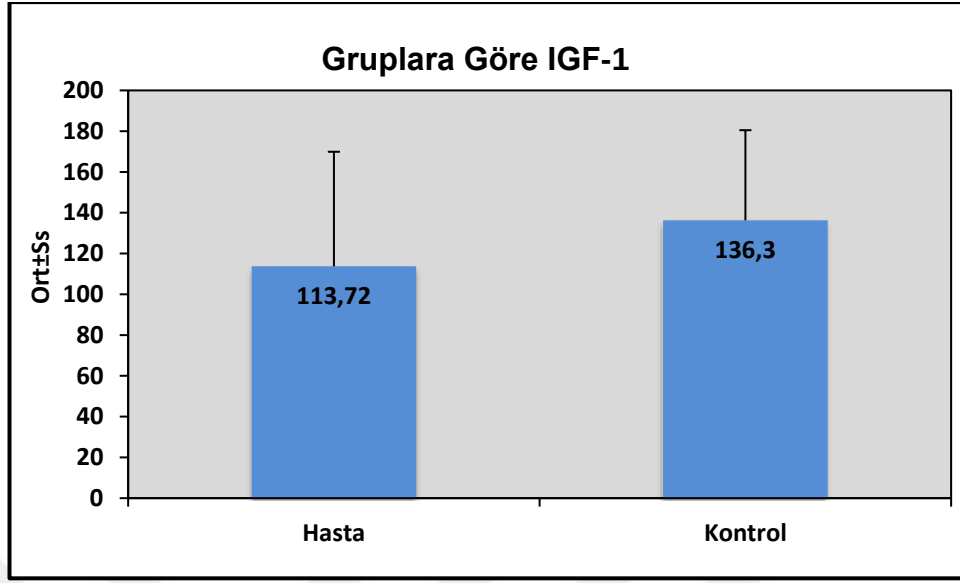
|                                                                |                                           | Grup                             |                                    | p                    |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------|
|                                                                |                                           | Empty sella<br>(n=165)           | Kontrol<br>(n=96)                  |                      |
| <b>GH (n=223)</b><br>(µg/L)                                    | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0.71±1.13<br>0.3 (0-7.6)         | 1.08±2.10<br>0.3 (0-12.4)          | <sup>c</sup> 0.514   |
| <b>IGF-1 (n=224)</b><br>(ng/mL)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 113.72±56.19<br>110 (10.4-318.8) | 136.30±44.19<br>130.9 (61.7-231.6) | <sup>b</sup> 0.001** |
| <b>Menapoz(+)FSH</b><br>(IU/L)                                 | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 47.37±33.00<br>38.8 (1.0-131)    | 70.74±32.08<br>64.5 (34.8-146)     | <sup>c</sup> 0.038*  |
| <b>Menapoz (-)FSH</b><br>(IU/L)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 11.26±16.71<br>5.5 (0.4-83.7)    | 10.29±15.88<br>5.97 (0.9-84.7)     | <sup>c</sup> 0.731   |
| <b>Menapoz (+) LH</b><br>(IU/L)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 23.76±14.60<br>24.6 (0.3-53.5)   | 37.83±12.13<br>32.3 (27.2-67.1)    | <sup>c</sup> 0.008** |
| <b>Menapoz (-) LH</b><br>(IU/L)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 9.74±10.79<br>5.7 (0.3-55)       | 12.86±16.17<br>6.6 (0.7-83.5)      | <sup>c</sup> 0.232   |
| <b>FSH Erkek</b><br>(IU/L)                                     | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 9.269±16.566<br>3.93 (0-50.2)    | 7.058±6.221<br>5.54 (3.12-23)      | <sup>c</sup> 0.218   |
| <b>LH Erkek</b><br>(IU/L)                                      | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6.924 ±5.728<br>5.37 (0-23.4)    | 6.396 ±2.574<br>6.3 (3.46-11.8)    | <sup>c</sup> 0.082   |
| <b>TSH (n=230)</b><br>(mIU/L)                                  | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.20±1.90<br>2 (0-16.5)          | 2.31±1.27<br>2.1 (0-7.8)           | <sup>c</sup> 0.187   |
| <b>T4 (n=230)</b><br>(ng/dL)                                   | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1.22±0.24<br>1.2 (0.6-2.1)       | 1.28±0.20<br>1.3 (0.8-1.9)         | <sup>b</sup> 0.033*  |
| <b>T3 (n=226)</b><br>(ng/dL)                                   | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.84±0.58<br>2.9 (1.3-5.2)       | 3.02±0.45<br>3 (1.9-4.5)           | <sup>b</sup> 0.011*  |
| <b>Prolaktin (n=227)</b><br>(µg/L)                             | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 25.68±52.19<br>12.4 (1.2-521)    | 25.73±18.8<br>20 (1.7-92.4)        | <sup>c</sup> 0.001** |
| <b>ACTH (n=225)</b><br>(ng/L)                                  | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 28.48±34.26<br>21.8 (2.2-378)    | 25.91±15.36<br>23.3 (3.3-83.8)     | <sup>b</sup> 0.495   |
| <b>kortizol (n=225)</b><br>(µg/L)                              | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 14.20±5.46<br>14.6 (0.2-27.4)    | 16.04±4.75<br>15.5 (0.1-27.7)      | <sup>b</sup> 0.009** |
| <b>total testosteron</b><br><b>Erkek olgular (ng/dL)</b>       | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 400.07±211.34<br>356(2.5-1142)   | 399.26±122.48<br>394 (145-633)     | <sup>c</sup> 0.674   |
| <b>estradiol (n=162)</b><br><b>Kadın olgularda (ng/L)</b>      | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 46.62±62.26<br>21.6 (5-422)      | 117.38±144.59<br>77.9 (5-753)      | <sup>c</sup> 0.001** |
| <b>progesteron (n=168)</b><br><b>Kadın olgularda</b><br>(µg/L) | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1.47±3.21<br>0.2 (0.1-17.4)      | 4.04±6.00<br>0.5 (0.1-20.9)        | <sup>c</sup> 0.001** |
| <b>SHBG (n=218)</b><br>(nmol/L)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 44.72±22.86<br>40.9 (11.6-128)   | 54.83±43.26<br>43.3 (15-277)       | <sup>c</sup> 0.253   |
| <b>DHEAS (n=214)</b><br>(µg/dL)                                | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 138.80±110.14<br>118 (2-563)     | 173.06±104.14<br>159 (12-515)      | <sup>b</sup> 0.022*  |
| <b>idrar dansite (n=208)</b>                                   | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1017.59±8.28<br>1017 (1001-1045) | 1017.55±8.98<br>1018 (1001-1047)   | <sup>b</sup> 0.970   |

<sup>a</sup>Pear Chi-Square<sup>b</sup>Student-t Test<sup>c</sup>Mann-Whitney-U Test

\*p&lt;0.05

\*\*p&lt;0.01

Gruplara göre olguların GH ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Empty sella hasta grubunda IGF1 ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 26) (Şekil 35).



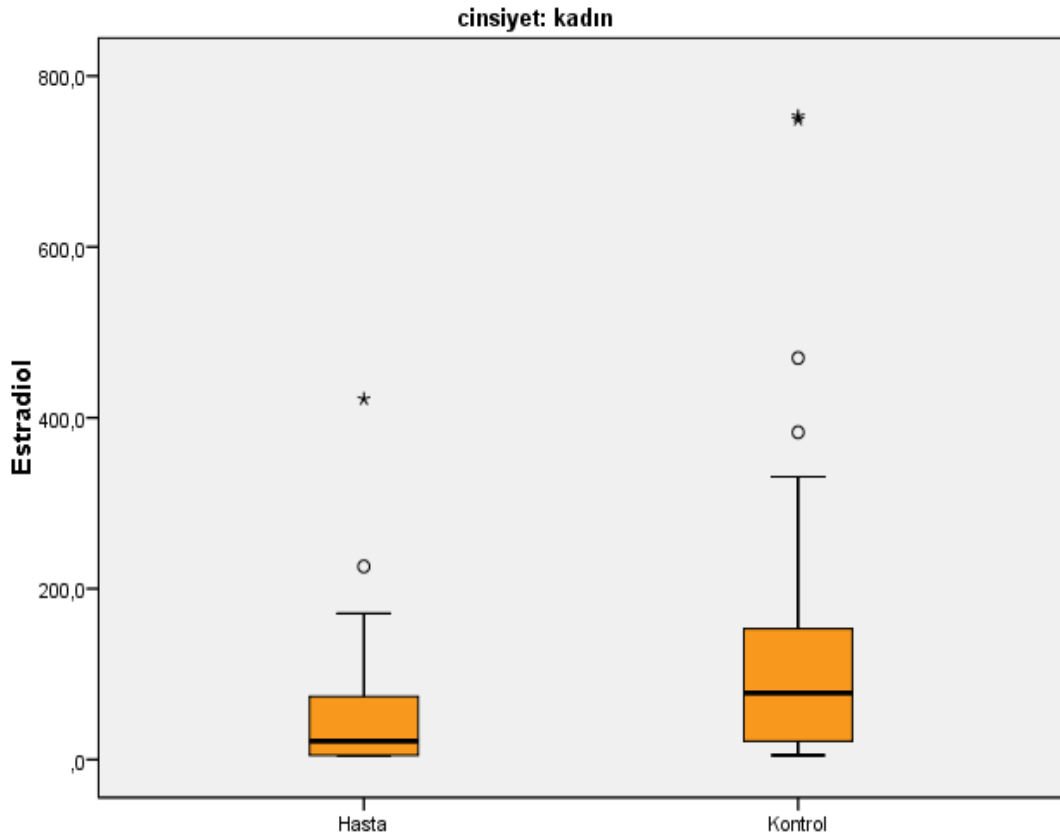
Şekil 35. Gruplara göre IGF-1 ölçümü dağılımı

FSH ölçümleri menapoz görülen olgularda Empty sella grubunda anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken ( $p=0.038$ ;  $p<0.05$ ); menapoz görülmeyenlerde gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 26).

LH ölçümleri de menapoz görülen olgularda Empty sella grubunda anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken ( $p=0.008$ ;  $p<0.01$ ); menapoz görülmeyenlerde gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 26). TSH ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 26).

Empty sella grubunda T4, T3 ve prolaktin ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.033$ ;  $p=0.011$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 26). Gruplara göre olguların ACTH ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubunda kortizol ölçümü ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.009$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 26).

Erkek olgularda bakılan total testosteron ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Kadın olgularda; Empty sella olanların estradiol ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 26) (Şekil 36).



**Şekil 36.** Gruplara göre güncel estradiol ölçümü dağılımı

Empty sella grubundaki hastaların progesteron ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 26). Gruplara göre olguların SHBG ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların DHEAS ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.022$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olguların idrar dansite ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 26).

Empty sella grubundaki hastaların açlık glukoz ve HbA1c ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.009$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 27) (Şekil 37).

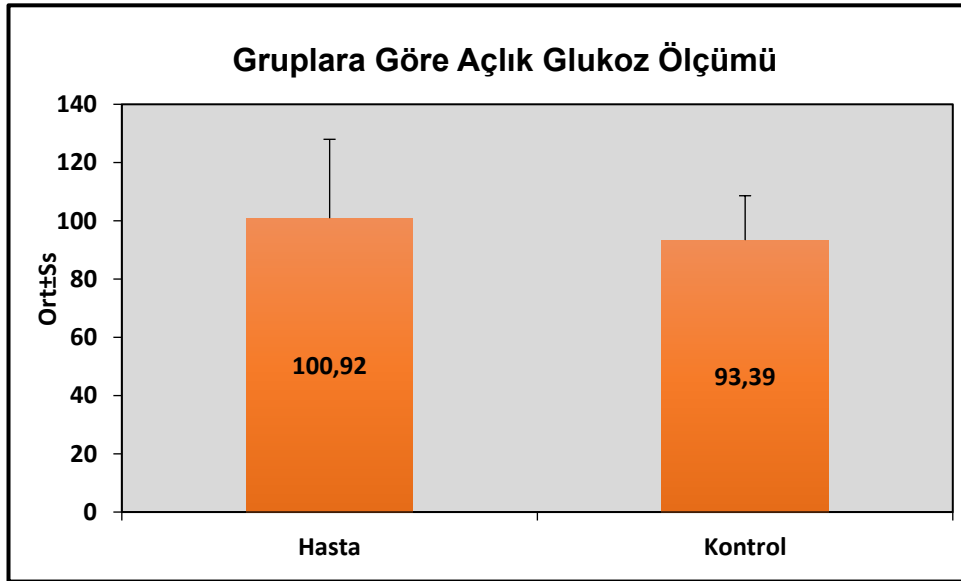
**Tablo 27.** Gruplara göre metabolik biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırması

|                            |                          | Grup             |                | p                          |
|----------------------------|--------------------------|------------------|----------------|----------------------------|
|                            |                          | Empty sella      | Kontrol        |                            |
| <b>Açlık glukoz</b>        |                          |                  |                | <b><sup>e</sup>0.009**</b> |
| (n=231)                    | <i>Ort±Ss</i>            | 100.92±27.06     | 93.39±15.21    |                            |
| (mg/dL)                    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 94 (66-276)      | 91 (73-171)    |                            |
| <b>HOMA-IR (n=217)</b>     | <i>Ort±Ss</i>            | 3.08±2.40        | 2.68±1.47      | <b><sup>b</sup>0.149</b>   |
|                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.3 (0.4-12.9)   | 2.2 (0.4-6.9)  |                            |
| <b>Trigliserit (n=228)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 153.18±115.2     | 123.76±78.91   | <b><sup>e</sup>0.022*</b>  |
| (mg/dL)                    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 124.6 (11.7-800) | 108 (11.5-564) |                            |
| <b>LDL (n=228)</b>         | <i>Ort±Ss</i>            | 112.64±34.83     | 109.06±34.14   | <b><sup>b</sup>0.441</b>   |
| (mg/dL)                    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 111 (43-213)     | 104 (55-212)   |                            |
| <b>Hba1c (n=229)</b>       | <i>Ort±Ss</i>            | 5.83±0.96        | 5.38±0.50      | <b><sup>e</sup>0.001**</b> |
| (%)                        | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 5.6 (4.6-11)     | 5.4 (4.2-8.1)  |                            |
| <b>İnsülin (n=218)</b>     | <i>Ort±Ss</i>            | 11.85±7.44       | 11.42±5.65     | <b><sup>b</sup>0.642</b>   |
| (mUI/L)                    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 10.5 (2.2-40.3)  | 9.8 (1.9-26.6) |                            |
| <b>C peptit (n=217)</b>    | <i>Ort±Ss</i>            | 3.04±2.10        | 2.54±0.82      | <b><sup>e</sup>0.142</b>   |
| (µg/L)                     | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.7 (0.9-20.8)   | 2.5 (1-5.1)    |                            |

<sup>b</sup>Student-t Test

<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test

\*\*p<0.01



**Şekil 37.** Gruplara göre açlık glukoz ölçümü dağılımı

Empty sella grubundaki hastaların Trigliserit ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.022$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olguların LDL, insülin, C peptit ve HOMA-IR indeks ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 27).

Gruplara göre olguların kreatinin ölçümü anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların total protein ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olguların albümin ölçümü anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların ALT ölçümü, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.012$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 28).

Empty sella grubundaki hastaların sodyum ve potasyum ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.028$ ;  $p<0.05$  ve  $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Empty sella grubundaki hastaların kalsiyum ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.013$ ;  $p<0.05$ ). Gruplara göre olguların albümin, fosfor, parathormon ve vitamin D istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 28).



**Tablo 28.** Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırması

|                                              |                                           | Grup                           |                                | p                           |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                                              |                                           | Empty sella<br>(n=165)         | Kontrol<br>(n=96)              |                             |
| <b>Kreatinin</b><br><b>(n=229) (mg/dL)</b>   | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0.85±0.69<br>0.7 (0.4-7.4)     | 0.73±0.14<br>0.7 (0.5-1.1)     | <sup>e</sup> <b>0.299</b>   |
| <b>Total protein</b><br><b>(n=220) (g/L)</b> | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 71.83±4.98<br>72 (59-84)       | 70.16±4.50<br>69 (60-86)       | <sup>b</sup> <b>0.011*</b>  |
| <b>Albumin (n=226)</b><br><b>(g/L)</b>       | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 45.20±2.74<br>45 (35-53)       | 45.87±2.64<br>46 (38-51)       | <sup>b</sup> <b>0.065</b>   |
| <b>ALT (n=228)</b><br><b>(U/L)</b>           | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 20.76±12.14<br>17.9 (5.8-85)   | 21.03±30.91<br>14.7 (6.9-299)  | <sup>e</sup> <b>0.012*</b>  |
| <b>Sodyum (n=228)</b><br><b>(meq/L)</b>      | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 139.98±2.01<br>140 (133-146)   | 139.36±2.25<br>139 (133-144)   | <sup>b</sup> <b>0.028*</b>  |
| <b>Potasyum(n=228)</b><br><b>(meq/L)</b>     | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 4.54±0.34<br>4.5 (3.6-5.5)     | 4.34±0.31<br>4.3 (3.7-5.2)     | <sup>b</sup> <b>0.001**</b> |
| <b>Kalsiyum</b><br><b>(n=230)(mg/dL)</b>     | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 9.61±0.49<br>9.6 (8.2-12.2)    | 9.46±0.39<br>9.5 (8.4-10.4)    | <sup>e</sup> <b>0.013*</b>  |
| <b>Fosfor (n=229)</b><br><b>( mg/dL)</b>     | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 3.43±0.57<br>3.4 (2.1-5.2)     | 3.49±0.52<br>3.6 (2.4-5)       | <sup>b</sup> <b>0.395</b>   |
| <b>Parathormon</b><br><b>(n=222)( ng/L)</b>  | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 48.06±31.98<br>40.8 (10.4-289) | 41.36±16.62<br>38.1 (18.9-101) | <sup>e</sup> <b>0.115</b>   |
| <b>Vitamin D</b><br><b>(n=224) ( ng/L)</b>   | <i>Ort±Ss</i><br><i>Medyan (Min-Maks)</i> | 23.87±13.71<br>21.9 (4-81)     | 22.38±9.43<br>22.5 (5.1-67.3)  | <sup>b</sup> <b>0.335</b>   |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test

\*\*p&lt;0.01

Gruplara göre olguların Ferritin, demir, total demir bağlama ve Vitamin B12 ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Empty sella grubundaki hastaların folik asit ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0.013; p<0.05) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Gruplara göre nutrisyonel anemi paneli ölçümlerin karşılaştırması

|                                    |                          | Grup                   |                   | <i>p</i>                   |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|
|                                    |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96) |                            |
| <b>Demir (n=218)</b>               | <i>Ort±Ss</i>            | 77.45±32.49            | 74.96±31.65       | <sup>b</sup> <b>0.571</b>  |
| <b>(µg/dL)</b>                     | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 72 (13-194)            | 70 (18-212)       |                            |
| <b>Total demir bağlama (n=218)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 352.16±62.35           | 350.45±42.62      | <sup>b</sup> <b>0.810</b>  |
| <b>( µg/dL)</b>                    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 348 (172-567)          | 348 (260-479)     |                            |
| <b>Ferritin (n=219)</b>            | <i>Ort±Ss</i>            | 91.01±140.72           | 47.18±36.06       | <sup>e</sup> <b>0.053</b>  |
| <b>( µg/L)</b>                     | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 39.1 (8.2-1017)        | 38.8 (5.5-170.4)  |                            |
| <b>VitaminB12 (n=223)</b>          | <i>Ort±Ss</i>            | 427.22±330.91          | 358.95±158.93     | <sup>e</sup> <b>0.342</b>  |
| <b>(ng/L)</b>                      | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 340.5 (134-2348)       | 329 (108-1222)    |                            |
| <b>Folik asit (n=219)</b>          | <i>Ort±Ss</i>            | 7.17±3.91              | 6.05±2.73         | <sup>b</sup> <b>0.013*</b> |
| <b>(ng/L)</b>                      | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 6.2 (1.9-20)           | 5.5 (2.8-19.8)    |                            |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test\**p*<0.05

Gruplara göre olguların hemogram değişkenlerinden beyaz küre, nötrofil, lenfosit Monosit, Eosinofil, Hemogloblin, hematokrit, MCV ve trombosit değerleri anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05) (Tablo 30).

**Tablo 30.** Gruplara göre hemogram ölçümlerin karşılaştırması

|                        |                          | Grup                   |                        | p                         |
|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
|                        |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96)      |                           |
| <b>Beyaz küre</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 7332.06±1753.56        | 7213.68±1869.95        | <sup>b</sup> <b>0.627</b> |
| <b>(n=226) (µL)</b>    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 7300 (3100-13000)      | 7200 (3500-11800)      |                           |
| <b>Nötrofil</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 4159.54±1443.22        | 4070.53±1401.21        | <sup>b</sup> <b>0.644</b> |
| <b>(n=226)</b>         | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 3900 (1100-9000)       | 4000 (1400-7800)       |                           |
| <b>(µL)</b>            |                          |                        |                        |                           |
| <b>Lenfosit</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 2427.48±815.53         | 2365.26±662.49         | <sup>b</sup> <b>0.542</b> |
| <b>(n=226)</b>         | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2300 (1100-4900)       | 2300 (1000-5000)       |                           |
| <b>(µL)</b>            |                          |                        |                        |                           |
| <b>Monosit</b>         | <i>Ort±Ss</i>            | 535.11±154.38          | 551.58±165.58          | <sup>b</sup> <b>0.444</b> |
| <b>(n=226)</b>         | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 500 (300-1200)         | 500 (200-900)          |                           |
| <b>(µL)</b>            |                          |                        |                        |                           |
| <b>Eozinofil</b>       | <i>Ort±Ss</i>            | 175.5±120.23           | 191.16±133.46          | <sup>b</sup> <b>0.357</b> |
| <b>(n=226)</b>         | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 160 (0-670)            | 160 (20-700)           |                           |
| <b>(µL)</b>            |                          |                        |                        |                           |
| <b>Hemoglobin</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 13.12±1.54             | 13.37±1.42             | <sup>b</sup> <b>0.216</b> |
| <b>(n=226) (gr/dL)</b> | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 13.1 (7.9-16.7)        | 13.2 (9.7-16.7)        |                           |
| <b>Hematokrit</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 39.46±4.11             | 39.97±3.76             | <sup>b</sup> <b>0.339</b> |
| <b>(n=226)</b>         | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 39.4 (26-47.8)         | 39.7 (31.7-49)         |                           |
| <b>MCV (n=226)</b>     | <i>Ort±Ss</i>            | 86.15±5.55             | 85.99±4.19             | <sup>b</sup> <b>0.824</b> |
|                        | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 86.1 (63.7-101.1)      | 85.9 (76.3-94.2)       |                           |
| <b>Trombosit</b>       | <i>Ort±Ss</i>            | 276725.19±71979.49     | 270157.89±73714.13     | <sup>c</sup> <b>0.379</b> |
| <b>(n=226) (µL)</b>    | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 267000 (96000-467000)  | 263000 (124000-715000) |                           |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>c</sup>Mann-Whitney-U Test

Gruplara göre olguların nötrofil/lenfosit oranları, CRP ve Fibrinojen ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella grubundaki hastaların D dimer ölçümü, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.049$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 31).

**Tablo 31.** Gruplara göre inflamasyon markerlerinin karşılaştırması

|                                            |                          | Grup                   |                   | p                   |
|--------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|
|                                            |                          | Empty sella<br>(n=165) | Kontrol<br>(n=96) |                     |
| <b>Nötrofil/Lenfosit<br/>(NLR) (n=226)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 1.91±0.95              | 1.79±0.66         | <sup>b</sup> 0.317  |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 1.7 (0.4-6.9)          | 1.7 (0.8-3.9)     |                     |
| <b>CRP (n=216)<br/>(mg/L)</b>              | <i>Ort±Ss</i>            | 6.69±19.74             | 3.43±4.25         | <sup>e</sup> 0.070  |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.5 (0.3-197.3)        | 1.8 (0.1-27.3)    |                     |
| <b>Fibrinojen (n=200)<br/>(mg/dL)</b>      | <i>Ort±Ss</i>            | 338.27±77.58           | 321.87±82.98      | <sup>b</sup> 0.150  |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 322 (182-656)          | 315 (39-514)      |                     |
| <b>D dimer (n=202)<br/>(mg/L)</b>          | <i>Ort±Ss</i>            | 0.46±0.41              | 0.39±0.40         | <sup>e</sup> 0.049* |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0.3 (0.2-3)            | 0.3 (0.2-2.8)     |                     |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test

\*p&lt;0,05

#### 4.3. Hipofiz Boyutu ile Hormonal Eksikliklerin Karşılaştırılması

Hormonal eksikliği olan olguların hipofiz boyutu anlamlı seviyede düşük saptanmıştır (p=0.038; p<0.05) (Tablo 32).

**Tablo 32.** Hormonal eksiklik ve hipofiz boyutunun karşılaştırması

|                                            |                          | Hormonal eksiklik |             | p                   |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------|---------------------|
|                                            |                          | Yok (n=89)        | Var (n=54)  |                     |
| <b>Hipofiz<br/>boyutu (mm)<br/>(n=143)</b> | <i>Ort±Ss</i>            | 2.58±0.82         | 2.26±0.64   | <sup>b</sup> 0.038* |
|                                            | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 2.5 (1-4.7)       | 2.4 (1-3.5) |                     |

<sup>b</sup>Student-t Test

\*p&lt;0.05

#### **4.4. Empty Sella Grubundaki Hastalarda Primer Etiyolojiye Göre Karşılaştırmalar**

Primer etiyoloji grupları arasında hormonal eksiklik görülme durumu farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 33).

İnfiltratif etiyoloji grubundaki olgularda ADH hormon eksikliği görülme oranı diğer etiyoloji gruplarından anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0.013$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 33).

Primer etiyoloji gruplarına göre hormonal eksiklik sayısı ve hormonal eksiklik tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Primer etiyoloji gruplarına göre hormon eksikliğine tedavi verilme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.017$ ;  $p<0.05$ ). Neoplastik etiyoloji grubundaki olgularda, hormon eksikliğine tedavi verilme oranı diğer gruplardan daha azdır (Tablo 33).

**Biyokimyal parametrelerin hiçbirisi, primer etiyolojilere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).**

**Tablo 33.** Primer etiyolojiye göre karşılaştırmalar

|                                           |                               | İdiopatik ve<br>İdiopatik<br>intrakranial<br>hipertansiyon | Diğer (İlaç-<br>Enfeksiyon-<br>Genetik) | İnfiltratif | Neoplastik | Travma      | Vasküler   | <i>p</i>                   |
|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|----------------------------|
| <b>Hormonal eksiklik</b>                  |                               | 18 (51.4)                                                  | 6 (40.0)                                | 7 (46.7)    | 6 (17.1)   | 8 (33.3)    | 10 (47.6)  | <sup>a</sup> <b>0.058</b>  |
| <b>ACTH eksikliği</b>                     |                               | 5 (14.3)                                                   | 3 (20)                                  | 6 (40)      | 2 (5.7)    | 3 (12.5)    | 4 (19)     | <sup>d</sup> <b>0.087</b>  |
| <b>TSH eksikliği</b>                      |                               | 5 (14.3)                                                   | 3 (20)                                  | 4 (26.7)    | 2 (5.7)    | 4 (16.7)    | 5 (23.8)   | <sup>d</sup> <b>0.297</b>  |
| <b>GH eksikliği</b>                       |                               | 8 (22.9)                                                   | 3 (20)                                  | 3 (20)      | 6 (17.1)   | 5 (20.8)    | 6 (28.6)   | <sup>d</sup> <b>0.951</b>  |
| <b>FSH/LH eksikliği</b>                   |                               | 8 (22.9)                                                   | 4 (26.7)                                | 4 (26.7)    | 2 (5.7)    | 6 (25)      | 6 (28.6)   | <sup>d</sup> <b>0.150</b>  |
| <b>Prolaktin eksikliği</b>                |                               | 1 (2.9)                                                    | 0 (0)                                   | 1 (6.7)     | 1 (2.9)    | 1 (4.2)     | 1 (4.8)    | <sup>d</sup> <b>1.000</b>  |
| <b>ADH eksikliği</b>                      |                               | 2 (5.7)                                                    | 0 (0)                                   | 3 (20.0)    | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)      | <sup>d</sup> <b>0.013*</b> |
| <b>Hormon eksikliği<br/>sayısı (n=57)</b> | <i>Ort±Ss</i>                 | 1.61±1.19                                                  | 2.16±1.47                               | 3.0±2.0     | 2.17±1.83  | 2.37±1.59   | 2.20±1.39  | <sup>k</sup> <b>0.587</b>  |
|                                           | <i>Medyan (Min-<br/>Maks)</i> | 1(1-5)                                                     | 1.5(1-4)                                | 4 (1-6)     | 1 (1-5)    | 2 (1-5)     | 1.5(1-4)   |                            |
| <b>Hormon eksikliği<br/>yaşı (n=57)</b>   | <i>Ort±Ss</i>                 | 27.4±16.75                                                 | 31.5±36.2                               | 44.43±15.28 | 42.2±8.98  | 43.88±25.54 | 40.6±18.58 | <sup>k</sup> <b>0.222</b>  |
|                                           | <i>Medyan (Min-<br/>Maks)</i> | 25(1-56)                                                   | 15.5(1-79)                              | 47(18-62)   | 45(27-50)  | 47(12-79)   | 42.5(0-59) |                            |
| <b>Hormon eksikliğine verilen tedavi</b>  |                               | 13 (38.2)                                                  | 6 (40.0)                                | 7 (46.7)    | 2 (5.9)    | 6 (25.0)    | 7 (33.3)   | <sup>d</sup> <b>0.017*</b> |

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test\**p*<0.05

Primer etiyoloji gruplarına göre olguların empty tanı yaşı, primer etiyoloji yaşı ve hormonal eksiklik tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Primer etiyoloji ile empty sella tanısı arasındaki süreler ise, primer etiyoloji tiplerine göre anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Anlamlılık incelendiğinde idiopatik grubun süreleri travma ve vasküler gruptan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.008$ ;  $p=0.005$ ;  $p<0.01$ ).

Hormon eksikliği ile empty sella tanısı arası geçen süreler Tablo 34’de görülmektedir. Gruplardaki vaka sayılarının az olması nedeni ile değerlendirme yapılmamıştır.

**Tablo 34.** Primer etiyolojiye göre karşılaştırmalar

|                                                                       |                          | İdiopatik ve<br>İdiopatik<br>intrakranial<br>hipertansiyon | Diğer ( ilaç-<br>Enfeksiyon-<br>Genetik) | İnfiltratif | Neoplastik  | Travma          | Vasküler    | <i>p</i>                    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| <b>Empty tanı yaşı</b>                                                | <i>Ort±Ss</i>            | 38.25±10.85                                                | 38.87±19.21                              | 42.81±11.08 | 39.36±9.82  | 45.83±16.73     | 44.47±13.11 | <sup>k</sup> <b>0.162</b>   |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 38 (16-60)                                                 | 37 (14-79)                               | 44 (18-59)  | 39 (16-62)  | 46.5 (19-80)    | 44 (16-66)  |                             |
| <b>Primer ety yaşı</b>                                                | <i>Ort±Ss</i>            | 37.97±10.71                                                | 25.25±25.61                              | 34.87±10.46 | 35.22±10.48 | 26.37±21.14     | 31.71±13.37 | <sup>k</sup> <b>0.575</b>   |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 38 (16-60)                                                 | 20 (1-79)                                | 33 (18-56)  | 39 (16-58)  | 16 (5-68)       | 29 (15-59)  |                             |
| <b>Hormonal eksiklik tanı yaşı</b>                                    | <i>Ort±Ss</i>            | 27.40±16.75                                                | 31.50±36.21                              | 44.43±15.28 | 42.20±8.98  | 43.87±25.54     | 40.60±18.57 | <sup>k</sup> <b>0.222</b>   |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 25 (1-56)                                                  | 15.5 (1-79)                              | 47 (18-62)  | 45 (27-50)  | 47 (12-79)      | 42.5 (0-59) |                             |
| <b>Primer etiyoloji ile Empty sella tanısı arasındaki süre</b>        | <i>Ort±Ss</i>            | 0.28±1.76                                                  | 13.62±11.92                              | 7.94±7.49   | 4.14±4.48   | 19.45±17.95     | 12.76±11.92 | <sup>k</sup> <b>0.001**</b> |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0 (0-11)                                                   | 13.5 (0-38)                              | 7 (0-26)    | 3 (0-15)    | 14.5 (0-75)     | 9 (0-37)    |                             |
| <b>Hormon eksikliği tanısı ile empty sella tanısı arasındaki süre</b> | <b>Önce Hormon</b>       | 7 (46.7)                                                   | 4 (66.7)                                 | 7 (100)     | 3 (60.0)    | 6 (75.0)        | 7 (70.0)    | -                           |
|                                                                       | <i>Ort±Ss</i>            | 0.71±1.49                                                  | 0                                        | 2.14±2.85   | 7.00±2.56   | 1.83±2.56       | 1.57±.43    |                             |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 0 (0-4)                                                    | 0                                        | 0 (0-6)     | 6 (5-10)    | 05 (0-6)0 (0-6) |             |                             |
|                                                                       | <b>Önce Empty Sella</b>  | 8 (53.3)                                                   | 2 (33.3)                                 | 0           | 2 (40.0)    | 2 (25.0)        | 3 (30.0)    | -                           |
|                                                                       | <i>Ort±Ss</i>            | 15.25±8.59                                                 | 26.0±11.31                               | -           | 2.5±0.71    | 14.5±9.19       | 12.33±11.67 |                             |
|                                                                       | <i>Medyan (Min-Maks)</i> | 15 (5/30)                                                  | 26 (18/34)                               | -           | 2.5 (3/8)   | 14.5 (8/21)     | 10 (2/25)   |                             |

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test<sup>k</sup>Kruskal Wallis test\*\**p*<0.01



Hormon eksikliğine göre SF 36 ölçeği fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Boy, kilo, BMI ve kalça çevresi ölçümleri hormon eksikliğine göre anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ); bel çevresi hormon eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.016$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 35).

Sistolik tansiyon ölçümleri, hormon eksikliği olmayan grupta anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken ( $p=0.029$ ;  $p<0.05$ ); diastolik tansiyon hormon eksikliğine göre anlamlılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 35).

Toplam yağ yüzdesi, kas yüzdesi ve iç organ yağlanması hormon eksikliğine göre anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0.05$ ); kas kütlesi hormon eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p=0.022$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 35).

Sağ el ve sol el ortalama ölçümleri hormon eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 35).

IGF-1, T4 ve kortizol ölçümleri hormon eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 35).

Açlık glukoz, trigliserit, LDL ve HbA1c ölçümleri hormon eksikliğine göre anlamlılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 35.** Hormon eksikliğinin etkileri üzerine değerlendirmeler

|                                | Hormon Eksikliği (-) |                     | Hormon Eksikliği (+) |                     | <sup>b</sup> <i>p</i>     |
|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|
|                                | Ort±SD               | Median<br>(Min-Mak) | Ort±SD               | Median<br>(Min-Mak) |                           |
| <b>Fiziksel Fonksiyon</b>      | 70.1±25.3            | 75(0-100)           | 60.2±30              | 65(0-100)           | <b>0.051</b>              |
| <b>Genel Sağlık Algısı</b>     | 49.1±23.7            | 50(0-100)           | 49.2±24              | 55(5-90)            | <b>0.978</b>              |
| <b>Boy</b>                     | 161.2±9.4            | 160(141-186)        | 157.7±11.4           | 158(133-177)        | <b>0.063</b>              |
| <b>Kilo</b>                    | 78.3±17.6            | 76.9(36.2-131)      | 74±15.7              | 75.6(45.9-108.6)    | <b>0.204</b>              |
| <b>BMI</b>                     | 30.2±6.6             | 30.1(16-54.8)       | 29.7±5.4             | 29.7(21.24-40.3)    | <b>0.727</b>              |
| <b>Bel Çevresi (cm)</b>        | 95.2±17.6            | 94(57-147)          | 101.2±11.3           | 102(78-126)         | <b>0.016*</b>             |
| <b>Kalça Çevresi(cm)</b>       | 107.8±13.4           | 107(78-166)         | 106.6±12.2           | 109(83-140)         | <b>0.642</b>              |
| <b>Sistolik Tansiyon</b>       | 125.2±18.2           | 124(89-186)         | 133±19.2             | 132(100-187)        | <b>0.029*</b>             |
| <b>Diastolik Tansiyon</b>      | 79.5±11.6            | 80(50-138)          | 83.5±9.2             | 84(60-104)          | <b>0.071</b>              |
| <b>Toplam Yağ Yüzdesi</b>      | 31.4±8.7             | 32.2(4.7-52)        | 33.5±8               | 33.3(17.8-47.1)     | <b>0.196</b>              |
| <b>Toplam Kas Yüzdesi</b>      | 65±8.4               | 64.4(38.7-90.4)     | 62.3±8.9             | 62.1(40.2-79.7)     | <b>0.103</b>              |
| <b>Toplam Kas Kütlesi(kg)</b>  | 50±9.2               | 48.8(29.6-74.2)     | 46.0±8.7             | 46.7(31.2-63.5)     | <b>0.022*</b>             |
| <b>İç Organ Yağlanması (%)</b> | 8.3±4.5              | 8(1-26)             | 9.3±3.8              | 10(2-16)            | <b>0.960</b>              |
| <b>Sağ El Ortalama</b>         | 28.0±8.0             | 27.8(6.6-50.8)      | 21.5±8.9             | 20.5(1.8-41.9)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Sol El Ortalama</b>         | 27.3±8.1             | 27.2(5.5-47.8)      | 21.3±7.9             | 21.4(8.43-35.7)     | <b>0.001**</b>            |
| <b>Son IGF-1</b>               | 130.6±48.1           | 125.9(12.3-318.8)   | 86.9±61.0            | 64.4(10.4-271.3)    | <b>0.001**</b>            |
| <b>Son T4</b>                  | 1.3±0.2              | 1.2(0.79-2.1)       | 1.2±0.3              | 1.2(0.59-1.63)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Son Kortizol</b>            | 15.7±4.7             | 15.3(0.08-27.7)     | 11.4±6.5             | 13.5(0.2-22.3)      | <b>0.001**</b>            |
| <b>Açlık Glukoz</b>            | 97.5±22.8            | 92(73-276)          | 100.3±26.1           | 95.5(66-216)        | <sup>e</sup> <b>0.357</b> |
| <b>Trigliserit</b>             | 131.6±78.5           | 112.8(11.5-564)     | 171.4±143.5          | 133.4(47.2-740.1)   | <sup>e</sup> <b>0.168</b> |
| <b>LDL</b>                     | 109.8±32.9           | 109(52-212)         | 118.1±42.5           | 109(43-213)         | <sup>e</sup> <b>0.386</b> |
| <b>HbA1c</b>                   | 5.6±0.8              | 5.5(4.2-9.9)        | 5.9±1.1              | 5.6(4.9-11)         | <sup>e</sup> <b>0.065</b> |

<sup>b</sup>Student-t Test<sup>e</sup>Mann-Whitney-U Test\*\**p*<0.01\**p*<0.05

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Tanımlayıcı Özellikler

#### 5.1.1. Cinsiyet

Empty sella sendromu, kadınlarda daha sık görülür. Bu durum; çoklu doğum, obezite, idiopatik intrakranial hipertansiyon gibi durumlarla ilişkilendirilmiş olup genellikle orta yaş kadınları etkilemektedir [4]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak empty sella kadınlarda (120/165; %72.7) daha sık görülmüştür (Tablo 6). Empty sella sendromunun kadınlarda daha fazla saptanmasında birkaç faktör rol alır. Travmatik beyin hasarı kadınlarda daha fazla empty sellaya neden olur. Yüz dört travma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; kadınlarda %45 erkeklerde ise %30 oranında empty sella görülmüştür [177]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, travma hastalarında kadın hakimiyeti saptanmıştır. Birinci etiyoloji olarak travma kabul edilen 24 hastanın %58 kadarı kadın olup aynı zamanda 42 travma öyküsü olan hastanın da %64 kadarı kadın olarak saptanmıştır. Kadınlarda empty sellanın sık görülmesinin diğer bir nedeni de doğum ve buna bağlı komplikasyonlardır. Primer empty sella sendromu çoklu doğum ile ilişkili olup postpartum kanama ile ilişkili sheehan sendromu, apopleksi ve lenfositik hipofizit gibi durumlar da empty sella ile sonuçlanabilmektedir [195, 208]. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı, intrakranial hipertansiyona yol açması nedeniyle kadın cinsiyet için ayrıca bir risk faktörüdür [146].

#### 5.1.2. Yaş

Sağlıklı insanlarda hipofiz yüksekliği ve hacmi yaş ile azalmaktadır. Erkek ve kadın cinsiyet arasında hipofiz bezi yüksekliği açısından belirgin fark olmayıp, hipofiz yüksekliği en yüksek 20-29 yaş arasında saptanır [143]. Böylelikle yaşla birlikte, empty sella görülme oranı da artış göstermektedir. Farklı klinik nedenlerden dolayı kranial MR görüntülemesi yapılan beş yüz hasta incelendiğinde; empty sella 40 yaşın

altında %9.6 oranında, 40 yaşın üstünde de % 39.9 oranında olduğu gösterilmiştir. Empty sella kadınlarda 5. dekatta görülürken, erkeklerde ise 6. dekatta ortaya çıkmaktadır [271]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, empty sella grubunun yaş ortalaması 44.97 (Tablo 6) olarak saptanmış olup bu hastaların % 68 kadarı 40 yaş üstündedir. Aynı zamanda empty sella tanısı, ortalama 40.98 yaşında (Tablo 5) saptanmış olup kadınlarda daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızdaki empty sella ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olmayıp; yaş ortalamaları 44.9 ve 42.5 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

### **5.1.3. Sigara ve alkol kullanımı**

Sigara kullanımı, santral sinir sistemi ve hipofizer adrenal aksın stres yanıtını etkiler. Sigara kullananlarda bazal kortizol sekresyonunda artış varken, strese karşı ACTH ve kortizol yanıtında azalma görülür. Bu durum nikotinin hipotalamustaki uyarıcı etkisi sonucu olur [272]. Kronik sigara kullanımı; prolaktin salınımı, LH ve IGF-1 düzeylerini düşürür. Ayrıca uzun süreli kullanımı da; osteoporoz, insülin direnci ve ateroskleroza neden olur [273]. Alkol kullanımı da sigara gibi hipofizer hormon salınımını etkiler. CRH üzerinden aktivasyon ile hiperkortizolemiye sebep olur. Kronik alkol kullanımının neden olduğu hiperkortizolemi; cushing sendromu benzeri bir klinik oluşturarak metabolik parametrelerde bozulmaya sebep olur. Kronik alkol kullanımı aynı zamanda tip 2 diyabet, osteoporoz, hipertansiyon ve karaciğer yağlanması için bir risk faktörüdür [274].

Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu arasında; sigara ve alkol kullanımı açısından ya da sigara içenlerde paket/yıl tüketim açısından, istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Ayrıca sigara ve alkol bağımlılığın literatürde empty sella ile net ilişkisi açısından yeterli kaynak da bulunmamaktadır. İdiopatik intrakranial hipertansiyonu olan 51 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, empty sella görülen hastalarda madde kullanım bozukluğu ve psikiyatrik rahatsızlıklar diğer hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır [275]. Çalışmamızda madde kullanım bozukluğu olan hasta mevcut olmamakla beraber, empty sella grubunda sigara kullanımı olan hastaların paket/yıl tüketimi, kontrol grubuna göre daha yüksek

saptanmıştır (Tablo 6). Bu yükseklik, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bu hastaların psikiyatrik rahatsızlıklara olan yatkınlığının, bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür.

#### **5.1.4 Ek Hastalıklar**

##### **5.1.4.1. Diyabet**

Empty sella sendromunda oluşan hormon eksiklikleri nedeniyle karbonhidrat metabolizması olumsuz etkilenmektedir. Hipofizer yetmezlik, metabolik sendrom benzeri bir fenotipin meydana gelmesine neden olur. Hipofizer yetmezlik; insülin direnci, hiperglisemi, hiperfaji, santral obezite ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilidir [8]. Literatürde özellikle gonadal yetersizliğin erkeklerde tip 2 diyabet gelişimine yol açtığı bildirilmiştir [276]. Ayrıca hipotalamo-hipofizer nörovasküler bağlantının bozulması sonucunda; hormon değerlerinin ve uyarı testlerinin normal olmasına rağmen, empty sella sendromu hastalarında diyabete yatkınlık olduğu bilinmektedir [277]. Ayrıca diyabet, apopleksi ve empty sella için presipite edici bir faktördür [278]. Kontrolsüz diyabet, ketoasidoz ve hiperglisemiye yol açarak, hipofizde kanama ve apopleksiye yol açar [279].

Çalışmamızda da empty sella ile kontrol grubu arasında diyabet açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.023$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 7). Empty sella grubundaki 42 (%25.5) hastada diyabet saptanırken, kontrol grubunda 13 (%13.3) hastada saptanmıştır. Ayrıca empty sella grubundaki diyabet hastalarının 15 (%38)'inde de en az bir hipofiz hormon eksikliği saptanmıştır. Çalışmamızda empty sella grubunda; hormon eksikliği olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; açlık glukozu ve HbA1c açısından istatistiksel fark (sırasıyla  $p=0.386$  ve  $p=0.065$ ;  $p>0.05$ ) saptanmamıştır (Tablo 35). Bu durum; hormon eksikliği olan hasta popülasyonunda büyüme hormon eksikliğinin insülin hassasiyetine neden olarak, hipoglisemiye eğilim oluşturması ile açıklanabilir. Ayrıca diğer hormon eksikliklerinin de yüksek oranlarda tedavi edilmesi ve hasta popülasyonun diyet, ilaç uyumu, yaşam tarzı ve diğer nedenlerin sebep olduğu heterojenitesi nedeniyle meydana geldiği düşünülmüştür. Literatürde de empty sella

sendromunun diyabet ile ilişkisine yönelik yeterli sayıda yayın mevcut değildir. Bu sebeple neden-sonuç ilişkisinin net ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **5.1.4.2. Hipertansiyon**

Empty sella da hipertansiyon riski artmıştır [280]. Altmış dokuz empty sella hastasının, 63 kontrol hastası ile kıyaslandığı bir çalışmada hipertansiyon, empty sella için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır [281]. Bizim çalışmamızda bu durumu destekler tarzda empty sella grubunda hipertansiyon kontrollere oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%31.5 vs %11.5 p: 0.001) (Tablo 7). Empty sellaya metabolik sendrom ve buna bağlı olarak hipertansiyon eşlik edebilir. Aynı zamanda hipertansiyon, sessiz mikroinfarktlara neden olarak empty sella oluşumunu kolaylaştırabilir [162]. Hipertansiyon; ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler olay için risk faktörüdür [282]. Tüm bu durumlar; hipoperfüzyon, kanama ve iskemiye yol açarak, empty sella oluşumuna katkı sağlayabilir.

Hipofizer lezyonlar da endokrin aksları etkileyerek hipertansiyona zemin hazırlayabilir. Hormon sentezleyen adenomlarda metabolik bozulma sonucunda hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Prolaktinomaların neden olduğu hiperprolaktinemi; vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sonucunda kardiyovasküler sistem anomalileri ve hipertansiyona yol açmaktadır. Cushing hastalığında %85 oranında hipertansiyon saptanmaktadır. Akromegalide ise %11-50 aralığında hipertansiyon birlikteliği bildirilmiştir. Fonksiyonel adenomlarda hipertansiyon patofizyolojisi net olarak belirlenmişken, fonksiyonel olmayan adenomların hipertansiyon ile ilişkisi için yeterli çalışma mevcut değildir [283]. Çalışmamızda hipertansiyon saptanan 52 empty sella hastasının 8 (%15)'inde prolaktinoma, 5 (%10)'inde mikroadenom saptanmış olup 1 hastada akromegali mevcuttur.

#### 5.1.4.3. Hiperlipidemi

Empty sella hastalarında dislipidemi mevcuttur [280]. Bu hastalarda görülen dislipidemi; LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü ve artmış trigliserit düzeyleri ile karakterizedir. Empty sella hastalarında görülen hiperlipidemiden; serum IGF-1 düzeylerindeki azalma ve hipogonadizme bağlı seks steroid düzeylerindeki düşüş sorumludur [284]. Çalışmamızda empty sella grubunda 22 (%13.3) hastada hiperlipidemi saptanırken, kontrol grubunda 8 (%8,3) hastada saptanmıştır (Tablo 7). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ( $p>0.05$ ) empty sella grubunun içerisinde de hormon eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında da farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 35). Kontrol grubunun üçüncü basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalardan oluşması, hormon eksikliği olan hastaların çoğunda replasman tedavilerinin verilmesi, hastaların ek hastalıklarının heterojen dağılması ve hiperlipideminin normal popülasyonda da sık saptanan bir hastalık olması nedenlerinden dolayı çalışmamızda LDL açısından kontrol grubu ile empty sella grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 27). Bu hastaların hiperlipidemi için aldıkları tedaviler, tedavi uyumları, yaşam tarzları gibi birçok ek faktörün de çalışmamızda gruplar arasında eşitlenmemesi ve heterojeniteye yol açması bu duruma katkı sağlamıştır.

#### 5.1.4.4. Endokrinolojik hastalıklar

Hipotiroidi ve otoimmün tiroiditler, empty sella hastalarında artmış olarak bildirilmiştir. Elli altı empty sella hastasının takip edildiği bir çalışmada; %46 oranında primer hipotiroidi saptanırken, %26 oranında tiroid otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Bu durum altta yatan ortak bir otoimmün tetikleyici mekanizma varlığını düşündürmektedir [285].

Çalışmamızda empty sella grubunda 28 (%16) hastada primer hipotiroidi saptanmış olup, kontrol grubunda ise 8 (%8) hastada saptanmıştır. Empty sella grubunda daha yüksek oranda hipotiroidi saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. Uzun süreli primer hipotiroidi, tirotrop hücrelerde negatif

feedback inhibisyon kaybı sonucunda hiperplazi gelişmesine yol açar. Buna bağlı olarak hipofizde diğer hormon sentezleyen hücreler etkilenerek hipofizer yetmezlik gelişebilir. Ancak bu ilişkinin kanıtlanması için daha fazla çalışmaya gerek vardır [286]. Aynı şekilde empty sella grubunda 7 (%4) hastada tiroid nodülü saptanmış olup kontrol grubunda 2 (%2) hastada saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut değildir. Graves ve empty sella birlikteliği de literatürde saptanmakta olup 123 empty sella hastasının incelendiği bir çalışmada 11 graves hastası saptanmıştır. Empty sella ile otoimmün endokrin hastalıklarda artış olduğu düşünülmektedir [287]. Çalışmamızda da empty sella grubunda 2 hastada graves mevcut olup, kontrol grubunda mevcut değildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu farklılık, bu birlikteliği destekleyicidir.

Adrenal adenomlar da empty sella ile birliktelik göstermektedir. Aynı çalışmada 123 empty sella hastasından 2'sinde adrenal adenom mevcutken, bizim çalışmamızda empty sella grubunda 165 hastanın 9'unda, kontrol grubunda ise 96 hastanın 2 tanesinde adrenal adenom saptandı. Adrenal adenom empty sella grubunda daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır [287]. Bu noktada, adrenal hiperkortizoleminin neden olduğu intrakraniyal hipertansiyonun, bu hastalarda empty sella gelişiminde ana mekanizma olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [158].

#### **5.1.4.5. Ortopedik hastalıklar**

Normal popülasyonda bel ağrısı olan hastaların %5-15'inde lomber disk hernisi saptanmaktadır [288]. Erkeklerde ve kadınlarda, disk hernisi hastalığı ile osteoporoz ilişkisi saptanmamış olup, ön planda mekanik travmalar birinci etiyolojide yer almaktadır [289]. Hasta ve kontrol grubu arasında travma varlığı değerlendirilirken ön planda kafa travmaları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma yapıldığında empty sella grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda kafa travması öyküsü saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 14). Diğer lokal kırıklar ve kafa travması oluşturmayacak travmalar değerlendirmeye alınmamış olup; ön planda trafik kazaları, spor yaralanmaları, şiddet sonucu kafa travması, yüksekten düşme ve tekrarlayan hafif



şiddet travmalar açısından değerlendirme yapılmıştır. Travma öyküleri literatürde yer alan şiddet sınıflandırması ile gruplara ayrılmıştır [178]. İki grup arasında travma şiddetleri açısından bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14). Empty sella sendromunun oluşturduğu santral obezite, metabolik sendrom kliniği ve osteoporoz, disk hastalığı ve diğer ortopedik hastalıklara eğilim oluşturabilmektedir. Ayrıca hormon eksikliklerinin ve büyüme hormon salınım paternindeki değişimin oluşturabileceği kas gücü kaybının da disk hastalığı ve diğer ortopedik ek hastalıklara eğilim oluşturmaya gerektiği de düşünülmektedir.

Çalışmamızda ise beklentinin aksine kontrol grubunda disk hastalığı ve ortopedik sorunlar anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 14). Bu durumun en önemli sebebi, çalışmadaki kontrol grubu hastalarının herhangi bir nedenle kranial MR görüntülemesi çekilmesi kriteri ile seçilmiş olmasıdır. Kontrol grubu hastaları; ortopedi, nöroloji ve fizik tedavi gibi bölümlerden çeşitli tanıli hastalıklar ile takipleri devam eden kişilerden oluşmaktadır. Literatürde ise empty sella ve disk hernisi birlikteliği ya da ilişkisi açısından yeterli yayın mevcut olmayıp, bu yüzden daha homojen gruplarla çalışma yapılması gerekmektedir.

#### **5.1.4.6. Kardiyolojik ve vasküler hastalıklar**

Hiperlipidemi, diyabet, obezite ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür [290]. Çalışmamızda ek kardiyolojik hastalık grubuna; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp kapak bozuklukları, ritm bozuklukları, patent foramen ovale ve kalp yetmezliği dâhil edilmiştir. Kronik venöz yetmezlik ile aort anevrizma varlığı ise vasküler hastalık grubunda ayrıca değerlendirilmiştir. Empty sella sendromunda, metabolik sendromla birlikte ve lipit profilinde bozulma, glukoz metabolizma bozuklukları ve hipertansiyon eşlik eder [8]. Ayrıca meydana gelen büyüme hormonu ve gonadotropin eksiklikleri de bu durumun kötüleşmesine katkı sağlar [6, 136]. Bununla beraber hormon eksiklikleri kalp iletim yollarında patolojilere sebep olabilmekte ve çeşitli aritmilere yol açabilmektedir [291]. Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu kıyaslandığında empty sella grubunda kardiyolojik ek hastalıklar açısından anlamlı artış saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

Kronik venöz yetmezlik için obezite iyi bilinen bir risk faktörüdür. Obez kadınlarda %1-40 oranlarında kronik venöz yetmezlik görülebilir [292]. Aynı şekilde empty sella hastalarında da kronik venöz yetmezlik sık oranda görülmesi beklenmektedir. Fakat bizim çalışmamızda empty sella ile kontrol grubu arasında vasküler hastalıklar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14). Bunun nedeni olarak da ön planda hasta gruplarının yaşam tarzı, aile öyküsü ve diğer risk faktörleri açısından heterojen olmasıdır. Çalışmamızda hastalar kesitsel olarak değerlendirilmiş olup, saptanan metabolik bozukluklar nedeni ile kardiyovasküler hastalıktan daha yüksek oranda ve daha erken yaşta saptanması beklenmekteydi. Ancak bu durumun ispatı için daha fazla çalışma gerekmektedir.

#### **5.1.4.7. Romatolojik hastalıklar**

Empty sella sendromu, fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu ile klinik benzerlik ve ilişki içerisindedir. Bu hastalarda kronik yorgunluk, baş ağrısı, görme problemi hormonal düzensizlikler ve obezite benzer oranlarda saptanmakta olup vücutta ağrı algısı benzer şekilde bozulmaktadır. Bunun sebebi olarak da kafa içi basınç artışı düşünülmektedir [293]. Aynı zamanda literatürde romatolojik hastalıklar ile empty sella birlikteliği görülen vakalar bildirilmiş olup bu durumun henüz saptanamayan ortak bir otoimmünite mekanizmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklarda bu otoimmün mekanizmanın hipofizite neden olduğu ve bunun sonucunda empty sella gelişebileceği öngörülmektedir [294]. Bu bilgilere rağmen romatolojik hastalıklar ile empty sella arasında birliktelik henüz net olarak kanıtlanamamıştır [295].

Çalışmamızda empty sella grubunda kontrol grubuna göre romatolojik ek hastalık görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14). Bu durum literatürle uyumlu olmakla beraber bazı hastalıkların santral sinir sistemi tutulumunda hipofiz etkilenebilmektedir. Hipofizin hangi oranda etkileneceği hastalığın şiddetine, süresine ve verilen tedavilere göre değişebilir. Empty sella gelişimi semptom ya da hormon eksikliği geliştirmedeği sürece saptanamayabilir.

Hipofizit gelişimi romatolojik hastalıkların immünsüpresif tedavilerinden etkilenebilir ve özellikle steroid kullanımı bu duruma fayda sağlayabilir [203, 211].

#### **5.1.4.8. Psikiyatrik hastalıklar**

Empty sella ile psikiyatrik hastalıklar arasında ilişki mevcuttur. İdiopatik intrakranial hipertansiyon tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, empty sella geliştiğinde psikiyatrik tanı olma oranı, empty sella gelişmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kişilik bozukluğu, intihar düşüncesi, anksiyete, obsesyon, panik bozukluk, bipolar bozukluk ve madde kullanımı empty sella görülen hastalarda daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Empty sellanın direkt olarak psikiyatrik hastalıklara sebep olması net olmamakla beraber, altta yatan hastalığın daha kötü seyretmesi ve daha kötü sonuçlanmasına yol açmaktadır [275].

Çalışmamızda empty sella grubunda aktif olarak psikiyatrik hastalık nedeniyle tedavi gören 22 (%13.3) hasta, kontrol grubunda ise 9 (%9.4) hasta saptanmıştır. Gruplar arasında oransal farklılık görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.342$ ;  $p>0.05$ ) (Tablo 7). Literatürden farklı olarak saptanan bu durumun nedenleri arasında, öncelikle çalışma grubundaki anamnezlerin bir kısmının hasta beyanına göre kaydedilmesidir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin geçmişte kullandıkları psikiyatrik ilaç öyküleri sorgulandığında ise; empty sella grubunda 47 (%37.6) hastada, kontrol grubunda ise 23 (%24.0) kişide ilaç kullanımı saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.031$ ;  $p<0.05$ ) olup literatürle uyumludur (Tablo 16).

#### **5.1.4.9. Hematolojik Ek Hastalıklar**

Hematolojik hastalıklar santral sinir sistemi etkilemesi, kötü prognoza işaret eder. Santral sinir sistemi ve hipofiz tutulumları, hem doku hasarı ile empty sella oluşumuna, hem de hormonal aks etkilenmesine neden olabilir [170]. Empty sella bu hastalıkların tedavi süreçlerinde kullanılan steroid veya radyoterapi ile de gelişebilir [176, 250]. Çalışmamızda da empty sella grubunda (%9.1), kontrol grubuna (%1) göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda hematolojik ek hastalık saptanmıştır (Tablo 7).

Bunlara ek olarak empty sella grubunda 4 hastada talasemi minör saptanırken, kontrol grubunda saptanmamıştır. Talasemi major hastalarında tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı sonucunda, hipofizde demir aşırı birikimine bağlı olarak empty sella oluşabilir. Ancak transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarında da demir aşırı birikimi olmamasına rağmen; empty sella, hiperprolaktinemi ve diğer hormonal bozukluklar saptanabilmektedir [296]. Empty sella grubunda bir hastada birincil etiyojenide sheehan sendromu ile birlikte trombofiliye yatkınlık oluşturan faktör V leiden mutasyonu saptanmıştır. Literatürde sheehan sendromu ile trombofili arasında etiyojeniz açısından yakın ilişki olduğu düşünülmekte fakat yapılan çalışmalarda vaka sayılarının yetersiz olması nedeniyle net değerlendirme yapılamamaktadır. Bu durumun kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [297].

#### **5.1.4.10. Onkolojik Ek hastalıklar**

Hematolojik maligniteler haricindeki tüm maligniteler onkolojik ek hastalıklar olarak kabul edildi. Santral sinir sistemi metastazı, santral sinir operasyon öyküsü olan ya da kranial radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda empty sella grubu ile kontrol grubu arasında onkolojik ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

#### **5.1.4.11. Dermatolojik Ek hastalıklar**

Seboreaik dermatit; kronik inflamatuvar bir hastalık olup sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, saçlı deri ve gövdeyi etkileyen bir hastalıktır. Tutulum yerlerinde hafif yamasal lezyondan, diffüz pullanmaya kadar değişen, genellikle gençlerde görülen bir hastalıktır. Seboreaik dermatit; hormonal bozukluk, metabolik sendrom ve insülin direnciyle ilişkilidir [298].

Metabolik sendrom; alopesi, liken planus, psöriazis, seboreaik dermatit, vitiligo gibi dermatolojik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur [299]. Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu dermatolojik ek hastalık öyküleri açısından da karşılaştırılmıştır. Literatür ile uyumlu olarak dermatolojik ek hastalıklar empty sella grubunda (%4.2), kontrol grubuna (%0) oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0.049$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 7).

#### **5.1.4.12. Nörolojik Ek hastalıklar**

Santral sinir sisteminde anatomik ve fonksiyonel bozukluklar hipofiz bezini etkileyebilir. İdiopatik intrakranial hipertansiyon; empty sella etiyojisinde yer alan kafa içi basınç artışı ile seyreden ve herhangi bir nedeni olmayan nörolojik bir hastalıktır [146]. Çalışmamızda empty sella grubunda 6 hastada idiyopatik intrakranial hipertansiyon saptanmış olup, kontrol grubunda hiçbir hastada saptanmamıştır. Yine empty sella grubunda 9 (%5) hastada migren tanısı mevcut iken kontrol grubunda ise 7 (%7) hastada saptanmıştır. Aynı zamanda empty sella grubunda 6 (%3) hastada epilepsi tanısı mevcut iken kontrol grubunda sadece 3 (%3) hastada epilepsi tanısı saptanmıştır. Literatürde empty sella hastalarında migren ve epilepsi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [293, 300]. Ancak çalışmamızda empty sella hastalarında migren ve epilepsi dâhil tüm nörolojik hastalıklar açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Bu durumun ana nedeni olarak hipofiz dışı kitle lezyonu olan ve girişimsel işlem geçirmiş hasta gruplarının çalışmamızdan dışlanması düşünülmektedir. Bu hastalarda lezyon ve işlem nedeniyle epilepsi tetiklenebilirken, eş zamanlı kafa içi basınç artışı ve empty sella görülebilir. Ayrıca baş ağrısı olan hastalar nörolojik değerlendirme için ilgili bölüme başvurmayıp, medikal profesyonel görüş almak yerine analjezik kullanımına yönelmeleri nedeni ile tanıları atlanmış olabilir.

#### **5.1.5. Empty sella ve polifarmasi**

Günlük alınan ilaç sayısının 5 ve üzerinde olması polifarmasi olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı ve kırılğan hastalar için önemli olan polifarmasi, sağlık çalışanları tarafından dikkat edilmesi gereken bir faktördür. Hastaların kullandığı ilaç sayısı; artmış yan etki, ilaç etkileşimi ve hastane yatışı ile ilişkilidir. Polifarmasinin en sık nedeni, çoklu ek hastalıklar olup, özellikle 65 yaş üstü hastalar için risklidir [301]. Empty sella hastalarında saptanan metabolik bozulma da polifarmasi oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu hastalarda; artmış obezite, hipertansiyon, lipit profil bozuklukları, glisemik kontrol eşlik eden hastalıkların seyrini olumsuz etkilemektedir. Empty sella kliniğine hormon eksikliği eşlik etmesi durumunda mortalite ve morbidite artış görülmektedir [139].

Bizim çalışmamızda empty sella grubunda kontrol grubuna göre hem ek hastalıkların sayısında hem de polifarmasi de istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu (Şekil 15). Empty sella grubunda ortalama ilaç kullanım sayısı 4.66, kontrol grubunda ise 2.88 olarak saptandı. Empty sella grubunda kontrol grubuna göre artmış ek hastalık sayısı, polifarmasi de oluşan bu farka en büyük katkıyı sağlamıştır. Empty sella gelişimi için risk faktörü olarak görülen antikoagulan ve antiagregan kullanımı da iki grup arasında karşılaştırılmış olup empty sella grubunda daha yüksek saptanmıştır (Şekil 16). Literatürle uyumlu olarak görülen bu durum hormon eksikliği ve metabolik sendrom sonucu oluşan ateroskleroza bağlı olabileceği düşünüldü [163].

#### **5.1.6. Empty sella ve hormonal eksiklik**

Empty sella sendromunda %50 oranında hipopituitarizm görülür. En sık büyüme hormonu eksikliği, ikinci sırada gonadotropin eksikliği görülmektedir [7]. Çalışmamızda empty sella grubunda 55 (%37.9) hastada kontrol grubunda ise sadece 2 (%2.1) hastada hormon eksikliği saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 8). Ayrıca literatür ile uyumlu olarak, empty sella grubunda büyüme hormonu en sık (%21.4), gonodotropin (%20.7) ise ikinci sıklıkta eksik hormon olarak saptanmıştır (Şekil 18).

Literatürde empty sella hastalarında genellikle birden fazla hormon eksikliği görülmekteyken izole hormon eksikliğinin öne çıktığı çalışmalar da mevcuttur [302]. Çalışmamızda empty sella grubundaki hastaların %19'unda izole hormon eksikliği saptanırken %13 kadarında iki ve daha fazla hormon eksikliği görülmektedir. Çalışmamızda genel literatür ile farklı çıkan bu sonucun sebebi çalışmaya katılan hastaların IGF-1 değerlerinde düşüklük ve klinik mevcut olmasına rağmen insülin tolerans testinin kontrendikasyon nedeniyle gerçekleştirilememesi sonucunda hastaların büyüme hormonu eksikliği olarak kabul edilerek değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmamızda 8 hastada; serebrovasküler olay, aktif kanser, epilepsi ve koroner arter hastalığı olması nedeniyle insülin tolerans testi yapılmamıştır. Dört hastaya ise test önerilmesine rağmen hasta tarafından kabul edilmemiştir. İzole santral hipotiroidi, en az sıklıkta görülen hipofizer yetmezliktir [302]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak santral hipotiroidi en düşük sıklıkta (%1) saptanmıştır.

Hasta grubunda ortalama hormon eksiklik sayısı 2.13 olarak saptanmış olup, bu durum da literatür ile uyumlu olarak çoklu hormon eksikliğinin ön planda olduğunu desteklemektedir (Tablo 8). Hipofizer yetmezlik olan hastalarda, hormon replasman tedavi oranları en yüksek TSH (%100) ve ADH (%100) hormonlarında saptanmış olup TSH ve ADH eksikliği olan hastaların hepsi, hormon replasman tedavisi almaktadır (Tablo 8). ACTH eksikliği olan hastalarda ise tedavi verilme oranı %82.6 olarak saptandı. Bu hastaların bir kısmı uyarı testinde parsiyel yanıt göstermiş olup bu hastalara fizyolojik stres durumlarında replasman tedavisi önerilmiştir. Bazı hastalarda ise hormon replasman ihtiyacı kaybolmuş ve aks toparlanmıştır.

Gonodotropin eksikliği olan hastalarda ise kadınların postmenapozal dönemde olması ve yaşlı erkek hastalarda yan etkiler nedeniyle replasman tedavisi önerilmemesi nedeniyle bu oran %56.7 olarak saptanmıştır (Tablo 8). Büyüme hormonu ise eksik hormonlar arasında yetişkin dönemde en az tedavi verilenler arasında olup çalışmamızda sadece 4 (%12.9) hastada verilmiştir (Tablo 8). Bu hastaların bir kısmında hormon eksiklik tanı ve tedavisi pediatrik dönemde konulmuş olup, yetişkin dönemde de devam etmiştir. Yetişkin dönemde büyüme hormon tedavisi klinik pratikte az verilmektedir. Yetişkinde büyüme hormon tedavisinin metabolizma üzerine literatürde çelişkili sonuçları vardır. Aynı zamanda malignite açısından hastalara risk

oluşturması nedeni ile yetişkin dönemde büyüme hormon tedavisinin gerekliliği tartışmalıdır [6, 136].

## 5.2. Etiyoloji

Çalışmamızda empty sellaya neden olan etiyolojiler arasında neoplastik lezyonlar %29.7 ile ilk sırada yer almaktadır. Diğer nedenler arasında ise sırasıyla; idiopatik (%20), travma (%14.5), vasküler (%12.7), infiltratif (%9.7), ilaçlar (%4.7), genetik (%3.6) ve idiopatik intrakranial hipertansiyon yer almaktadır. Enfeksiyon ise %1.8 ile son sırada yer almaktadır (Şekil 19) (Tablo 10). Hipofizer yetmezlik nedeniyle değerlendirilen 773 hastanın katıldığı bir çalışmada gruplandırılan etiyolojiler benzer sıralamada yer almıştır [138]. Empty sellanın en sık nedeni neoplastik lezyonlardır. Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak, neoplastik lezyonlar etiyolojide birinci sırada yer almıştır [137, 138](Şekil 19). Ayrıca 20 hastada ek olarak ikinci etiyoloji ve 3 hastada da üçüncü etiyoloji saptanmıştır. İkinci bir etiyolojik etkene sahip hastaların yaş ortalaması (33.13), tek etiyolojik etken saptanan hastalara (29.75) göre daha düşük saptanmıştır (Tablo 10).

### 5.2.1. Neoplaziler

Hipofiz bölgesinde neoplastik lezyonu olan hastalar bu grubu oluşturmuşlardır. Hipofiz adenomlarının sıklığı incelendiğinde ise; ilk sırada prolaktinoma, daha sonra sırasıyla; nonfonksiyone adenom, akromegali, cushing ve diğer lezyonlar gelmektedir. Literatürde 2020 yılında yapılan bir çalışmada prolaktinoma %53, nonfonksiyone adenom %30, akromegali %12 ve cushing %4 olarak saptanmıştır [303]. Çalışmamızda empty sella grubunda 77 hastada hipofiz lezyonu saptanmış olup, adenomu mevcut olanlarda prolaktinoma 34 (%20.6), nonfonksiyone mikroadenom 32 (%19.4), cushing 2 (%1.2), akromegali 1 (%0.6) ve nonfonksiyone makroadenom 1 (%0.6) olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuz sadece empty sella varlığına göre değerlendirilmesine rağmen literatürle uyumlu dağılım görülmektedir. Çalışmamızda



adenom saptanması ile empty sella tanısı arasında geçen süre ortalama  $4.14 \pm 4.48$  (min:0- max:15) yıl olarak saptanmıştır (Tablo 34).

Çalışmamızda hipofizer lezyonların %81'i mikroadenom olarak tespit edilmiştir. Bunların %22'sinde ise hormonal eksiklik saptanmıştır. Hormon eksikliği ve adenomu olan hastaların hepsinde mikroadenom mevcut olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada da 269 nonfonksiyone adenomu olan hasta değerlendirildiğinde, mikroadenomu olan hastalarda %25 oranında hipofizer yetmezlik saptanmıştır [152].

Çalışmamızda, prolaktinoma tanılı hastaların, ortalama 4.7 (min:0.5-max:15) yıl dopamin agonisti kullandığı saptanmıştır (Tablo 12). Literatürde prolaktinomali hastalarda minimum 6 ay dopamin agonisti kullanımı sonrasında empty sella geliştiği bildirilmiştir [159]. Çalışmamızda dopamin agonisti kullanım süresi daha uzun olup literatür ile uyumludur. Hipofizer hormon eksikliği makroadenomlarda daha fazla oranda (%60-85) görülür [155]. Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak makroadenomu olan hastalarda hormonal eksiklik saptanmamıştır. Çalışmamızdaki empty sella grubunda makroadenom hasta sayısı 11 olup, az oranda saptanmıştır. Bu çalışmada hasta seçiminde empty sella varlığının göz önüne alınması ve makroadenomların bazı semptomları ve diğer komplikasyonlar nedeniyle opere olması sonucunda çalışma dışına çıkarılması nedeni ile makroadenom grubu az oranda saptanmıştır.

Neoplastik lezyonlar arasında adenomlar dışında bir hastada sellar bölgede menengioma ve bir hastada da araknoid kist saptanmış olup eşlik eden hormon eksikliği saptanmamıştır. Bu hastaların takipleri kliniğimizde devam etmektedir.

Empty sella gelişimi bazı hastalarda; tümör boyutu, tedavi verilmesi, tedavi süresi ve diyaframın yapısı gibi birçok faktöre bağlıdır [247, 249]. Çalışmamızda akromegali nedeniyle cerrahi tedaviyi kabul etmeyip somatostatin analogu tedavisi ile takipli bir hastamızda, 4 yıl medikal tedavi sonrası empty sella gelişmiştir. Ancak hastada hipofizer yetmezlik saptanmamıştır.

Neoplastik grupta bir hastamızda hipofizde akciğer kaynaklı karsinoid tümör metastazı saptanmıştır. Bu hastaya somatostatin analogu medikal tedavisi

başlanmıştır. Hastanın takiplerinde panhipopituitarizm saptanmış ve replasman tedavisi başlanmıştır. Literatürde sellar bölgede nöroendokrin tümör metastazı saptanan 43 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada da, hastaların %80'inde hormon eksikliği saptanmıştır [169].

### **5.2.2. İnfiltratif hastalıklar**

Hipofiz bezinin çeşitli hastalıklar nedeniyle infiltre olması bezde doku yıkımı ve fonksiyon kaybına neden olarak, empty sellaya neden olur. Çalışmamızda empty sellaya neden olan infiltratif hastalıklar; 11 (%68.8) hastada lenfositik hipofizit, 2 (%12.5) hastada Erdheim Chester, 1 hastada sarkoidoz (%6.3), 1 hastada hemakromatozis 1 (%6.3) ve 1 hastada nodüler lezyon 1 (%6.3) olarak sıralanmıştır (Tablo 11) (Şekil 21). Lenfositik hipofizit tanısı düşünülen hastalarda çoklu doğum öyküsü olup, postpartum kanama ve diğer komplikasyonlar saptanmamıştır.

İnfiltratif etiyoloji grubunda bir hastada kranial MR görüntülemesinde sellar bölgede 11 milimetre boyutunda nodüler yapıda bir lezyon saptanmış ve hastaya 3 ay steroid tedavisi uygulanmıştır. Steroid tedavisine cevap veren hastada daha sonra panhipopituitarizm ve diabetes insipidus saptanmış ve buna uygun replasman tedavileri başlanmıştır. Eşlik eden diabetes insipidus olması, lezyonun radyolojik görüntülemeye kitle yapısında olmayıp nodüler infiltrasyon olarak değerlendirilmesi ve steroid tedavisine yanıt vermesi nedeniyle bu hastada ön planda lenfositik hipofizit düşünülmüştür.

Bu grupta hastaların birinde B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı mevcut olup santral sinir sisteminde leptomeningeal tutulumu mevcuttur. Hastanın lösemi tanısından 1 sene sonra tekrarlayan transfüzyon ihtiyacına sekonder hemokromatozis, buna bağlı empty sella ve diabetes insipidus eklenmiştir. Literatürde hemokromatozis vaka serilerinde empty sella saptanabilmektedir [225]. Ancak iki hastalık arasında net ilişkinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 2 hastada Erdheim Chester hastalığı saptanmıştır. Erdheim Chester hastalığında; %91 parsiyel hipofiz yetmezliği, %18 panhipopituitarizm ve

%33 oranında diabetes insipidus görülür [219, 223, 224]. Bizim çalışmamızda da bir hastada panhipopitüitarizm ve santral diabetes insipidus saptanmıştır.

POEMS sendromu mevcut olan 75 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada 2 hastada empty sella saptanmıştır. Bu hastaların birinde hipopitüitarizm saptanırken diğerinde normal hipofiz fonksiyonu saptandığı bildirilmiş olup POEMS sendromunun sebep olduğu bir endokrinopati olarak empty sellanın ortaya çıktığı bildirilmiştir [213]. Çalışmamızda da bir hastamızda POEMS sendromu ve empty sella birlikteliği görülmüştür. Bu hastamızın aynı zamanda 7 doğum öyküsü mevcut olmasına rağmen postpartum kanama ve diğer komplikasyon öyküsü mevcut değildir. Bu yüzden hastada lenfositik hipofizitten daha çok, POEMS sendromu etiolojide düşünüldü. Çalışmamızda saptanan bu birliktelik literatürü destekler nitelikte olup daha geniş popülasyona sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda infiltratif hastalık grubunda %46.7 oranında hormon eksikliği saptandı. Bu hastalarda literatürle uyumlu şekilde ön planda ACTH (%40) eksikliği görüldü (Tablo 33). Ek olarak bu hastalarda, adenomların aksine ADH eksikliği de görülebilir [200-202]. Çalışmamızda empty sella grubundaki 5 hastada, santral diabetes insipidus saptanmıştır. Bu hastaların 3'ü infiltratif grupta yer almaktadır

### **5.2.3. Vasküler olaylar**

Çalışmamızda vasküler gruba; Sheehan sendromu, apopleksi, serebrovasküler olay, yoğun bakım yatışı ve Behçet hastalığı alındı (Tablo 11).

Sheehan sendromu, doğum ve komplikasyonları sonrasında gelişen hipofizer nekroz ve hormon eksikliğidir. Ciddi postpartum kanamalar, doğum sonrası menstrasyon döngüsünün tekrar başlamaması ve laktasyon yetersizliği bu hastalık için yönlendiricidir. Erken dönemde hormon eksiklik tanısı konulamaz ve bu yüzden tanısı gecikir [231, 232]. Bizim çalışmamızda Sheehan sendromu düşünülen 13 hastanın 7 (%53)'sinde hormonal eksiklik saptanmış olup 2 (%15) hasta empty sella, 11 (%85) hasta parsiyel empty sella saptanmıştır. Hastaların hepsinde postpartum şiddetli kanama öyküsü mevcutken 10 hastada (%76) postpartum dönemde çoklu

transfüzyon ihtiyacına gerek duyulmuştur. Sheehan sendromu hastalarının 7 (%53)'sinde hormon eksikliği saptanmıştır. Bu grupta 2 hastada izole büyüme hormonu eksikliği, 1 hastada santral hipogonadizm, 4 hastada ise çoklu hormon eksikliği mevcuttur. ADH eksikliği ise literatürle uyumlu olarak görülmemiştir. Sheehan sendromunda hormon eksikliği %56 – 84 oranında görünür [232-236]. Çalışmamızda ise hasta sayısının az olması nedeni ile sheehan sendromu hastalarında hipopituitarizm daha düşük oranda görülmüştür.

Serebrovasküler olay sonrası hipofiz bezinde hacim kaybı gerçekleşir. Subaraknoid kanama geçiren 60 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, bir yıllık takip süreleri sonunda hipofiz volümlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır [304]. Bu hastalar uzun dönem takip edilmelidir. Takiplerde empty sella gelişimi ve hormon düzeylerinde değişimler açısından hastalar değerlendirilmelidir. Bu hastalarda en sık büyüme hormonu ve ACTH eksikliği görülmektedir [242]. Çalışmamızda 3 hastada birinci etiyolojide, 1 hastada da üçüncü etiyolojide serebrovasküler olay görülmüş olup 1 hastada panhipopituitarizm, 1 hastada ise ACTH eksikliği mevcuttur. Hormon eksiklikleri hastalarda 1 yıl içinde ortaya çıkmış olup literatürle uyumludur.

Hipofiz bezinin kanlanması düşük basınçlı venöz damar ağı ile meydana gelmektedir. Bu durum hipofiz bezinin hipoksi ve hipovolemiye karşı hassasiyetine neden olmaktadır. Hipofiz bezinin içinde herhangi bir lezyon varlığı ise anormal ve frajil damar yapısı nedeniyle komplikasyon oluşma riskini arttırmaktadır [161, 162]. Çalışmamızda; empty sella grubunda 12 hastada yoğun bakım yatış öyküsü saptanırken, kontrol grubunda ise yoğun bakım öyküsü saptanmamıştır (Tablo 15). Yoğun bakıma yatan hastalar sorgulandığında; 3'ünde sepsis, 4'ünde postoperatif kanama, 2'sinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen solunum yetmezliği, 2'sinde şiddetli postpartum kanama ve 1'inde ise ilaç intoksikasyonu saptanmıştır. Hastaların ek etiyolojik faktörleri ve hasta bazında yapılan değerlendirmeleri de göz önüne alındığında yoğun bakım yatışına bağlı empty sella 2 hastada düşünüldü. Çalışmamızda kontrol grubunda hiç yoğun bakım yatış öyküsünün bulunmaması, empty sella etiyolojisine literatürle uyumlu olarak katkı sağladığını destekler niteliktedir [305].

Hipofiz adenomları anormal damar ağı ve metabolizma hızı nedeniyle, spontan kanamaya sebep olarak apopleksi kliniği oluşturabilir [161]. Apopleksi hastalarında %80 oranında hormon eksikliği saptanmaktadır [226]. Çalışmamızda sadece bir hastada pituitar adenom apopleksisine bağlı empty sella görülmüş olup bu hastanın altıncı yılında IGF-1 değerlerinin düştüğü gözlenmiştir. Hastaya insülin tolerans testi önerilmesine rağmen, hasta testi kabul etmemiştir. Gonadotropin ve ACTH eksikliği saptanmayan hastada, mevcut bulguları ile büyüme hormon eksikliği düşünülmüş olup takipleri devam etmektedir.

Behçet hastalığı; venöz tromboz sonucu kafa içi basıncını artırarak ve hipofiziyel arter tutulumu sonucu, empty sellaya neden olabilir [244, 245]. Nörobeçet hastalarında empty sella görünümü saptandığı farklı yayınlarda bildirilmiştir [246]. Çalışmamızda iki hastada Behçet hastalığına bağlı empty sella saptanmış olup kontrol grubunda Behçet hastalığı tanısının olmaması ve hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (Tablo 15).

#### **5.2.4. Empty sella ve travma**

Travma, empty sella nedenleri arasındadır. Erkekler daha fazla travma geçirirken, kadınlarda daha fazla empty sella gelişir [177]. Çalışmamızda hastaların kafa travması öyküleri sorgulandığında empty sella grubunda 41 hastada, kontrol grubunda ise 17 hastada kafa travması öyküsü mevcuttur. Travma öyküsü empty sella grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Literatürde travma şiddeti ile empty sella arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur [178].

Çalışmamızda travma şiddetleri karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile empty sella arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Travma mekanizmalarının heterojen olması, hastaların travma anamnezlerinin beyana dayalı olması, aile içi şiddet gibi travma kaynaklarının hasta tarafından anlatılmaması ve görüntüleme yöntemi yapılmaması gibi nedenlerden dolayı travma şiddeti ile empty sella arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14). Çalışmamızda travma öyküsü olan hastaların %64'ü kadın olup bu durum da literatür ile uyumludur. Hastaların 24 (%14)'ünde travma empty sella nedeni olarak değerlendirildi (Tablo 11). Bu hastaların

8 (%33)'inde de hormon eksikliği saptanmıştır. Bu hastalarda en sık kafa travması saptanırken takip eden sıklıklarda düşme ve trafik kazası mevcuttur (Şekil 23). Travma sonrası takip edilen 104 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, %35 hormon eksikliği oranı saptanmış olup çalışmamızdaki bulgular ile uyumludur [177].

#### **5.2.5. Empty sella ve ilaçlar**

Bu grupta; GnRH analogu, steroid, estrogen içeren oral kontraseptif ve dopamin agonisti alan hastalar yer almaktadır (Tablo 11). Hastaların hormon eksikliği nedeniyle kullandığı steroid ve hormon replasman tedavileri bu gruba dâhil edilmedi.

Glukokortikoidler, santral sinir sisteminde BOS sentezini ve geri emilimini etkileyerek, kafa içi basınç artışına yol açarlar. Hem endojen hem ekzojen hiperkortizolemi empty sellaya neden olabilir [250]. Çalışmamızda iki grup arasında steroid kullanım öyküleri karşılaştırılmış olup, empty sella grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ) saptanmıştır (Tablo 12).

GnRH agonisti kullanımı, empty sellaya neden olabilir [252]. GnRH analoglarının ön planda akut dönemde apopleksiyi tetikleyerek kronik dönemde ise adenomlarda boyut artışına ve nekroza yol açarak empty sella gelişimine yol açtığı düşünülmektedir [252]. Çalışmamızda empty sella grubunda 4 hastada GnRH agonisti kullanım öyküsü mevcuttur. Meme kanseri tanısı olan 3 hasta, tedavi sürecinde ve bir hasta invitro fertilizasyon tedavisinde bu etiyolojik ajana maruz kalmıştır. Bu hastaların hiçbirinde diğer etiyolojik faktör ya da hipofizer lezyonlar saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ilaca maruziyeti ve empty sella saptanması arasında geçen süre maksimum bir yıldır. Kontrol grubunda ise sadece bir hastada invitro fertilizasyon tedavisi nedeniyle GnRH kullanım öyküsü saptanmıştır. GnRH kullanımı her iki grupta karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 12). Çalışmamızda GnRH'a bağlı empty sella grubundaki vakalarımızda hormon eksikliği saptanmamıştır.

Bu gruptaki diğer bir ilaç da oral kontraseptiflerdir. Özellikle östrojen içeren preperatlar hiperkoagulasyon ve dolaşım bozukluğu ile hipofiz hasarı

oluşturabilmektedir [254, 255, 306]. Çalışmamızda kontraseptif kullanımları açısından iki grup karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 12). Bir hastamızda 1.5 yıl oral kontraseptif kullanımına bağlı empty sella gelişmiştir. Hastamızda hormonal eksiklik mevcut olmayıp kontraseptif kullanımından sonraki iki yıl içinde gelişen obezite, obstruktif uyku apnesi ve prediyabet hastanın empty sella gelişiminin bu ajandan sonra meydana geldiğini düşündürmektedir. Ancak hastanın hipofiz görüntülemesi bu şikâyetlerinden 20 yıl sonra yapılarak tanı konulmuştur. Literatürde bu grupta bildirilen vakaların hipofizinde büyük oranda (%80) lezyon saptanmakta olup bizim hastamızın güncel incelemesinde empty sella dışında özellik saptanmamıştır. Literatürde vaka bildirimleri akut apopleksi kliniğinde olmakla birlikte subakut bir süreç olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır [254, 255, 306].

Dopamin agonistleri, empty sella gelişimine direkt katkı sağlamakta olup çalışma grubumuzda bu ilacın kullanım öyküsü sadece empty sella grubundaki hastalarda mevcuttur. Hastaların hepsi prolaktinoma nedeniyle kullanmakta olup sadece bir hasta santral görüntülemesinde hipofiz lezyonu mevcut olmayıp menstural düzensizlik yaratan hiperprolaktinemi nedeniyle kullanmaktadır. Empty sella grubunda 32 hastada dopamin agonisti kullanım öyküsü, minimum 6 ay ve ortalama 4.7 yıl kullanım süresi saptanmıştır (Tablo 12). Literatürde de minimum 6 ay kullanım ile empty sella gelişimi ortaya çıkabilmekte olup bu çalışmanın verileri literatür ile uyumludur [159].

Aynı şekilde çalışmamızda empty sella grubundaki iki hastada somatostatin agonist kullanımı saptanmış olup, kontrol grubunda mevcut değildir. Bir hastada akromegali diğer hastada ise karsinoid tümör tutulumu mevcuttur. Bu hastalar birinci etiyolojide lezyonların tutulumu nedeniyle neoplastik etiyoloji grubunda değerlendirilmiştir.

#### **5.2.5. Empty sella ve genetik nedenler**

Bu grupta hipofizer gelişimi etkileyen ve empty sellaya yol açabilecek genetik mutasyonlar yer almaktadır. Bu grupta 6 hasta mevcuttur (Tablo 11).

Bir hastada PROP-1 mutasyonu ve empty sella saptanmış olup, aynı zamandapanhipopitüitarizm saptamıştır. Bu hastalarda ilerleyen yaş ile beraber görülen hormon eksikliği artmaktadır [12]. Bizim çalışmamızdaki hastada hormon eksikliği tanısı pediatrik dönemde iki yaşında konulurken, hipofizer görüntülemesinde empty sella tanısı 20 yaşında konulmuştur.

Diğer bir hastamızda ise TSH $\beta$  ve MSH4 mutasyonları saptanmış olup santral hipotiroidi ve hipogonadizm tanısı mevcuttur. İki hastamızda da hayati önemi olan hormon eksikliklerinin oluşturduğu replasman ihtiyacı gerektiren klinik tablo nedeniyle erken dönemde tanı almıştır.

Bir hastamızda MEN-1 mutasyonu sonucu paratiroid adenomu ve pineal gland kisti saptandı. Bu hastamızda hipofizer lezyon mevcut olmayıp görüntülemesi empty sella ile uyumluydu. Bu hastalarda literatürde empty sella birlikteliği görülmektedir [256, 257]. Bizim hastamızda hormon eksikliği mevcut olmayıp hiperkalsemi nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda MEN-1 sendromu tanısı sonrasında empty sella tanısı 26 yaşında konulmuştur.

Bir hastamızda hücre döngüsü kontrolünde rol alan gen mutasyonu saptanmıştır. CHEK-2 mutasyonu, hücre siklus kontrolündeki bozulma sonucu meydana gelen çoklu tümör ve malignitelerin ortaya çıktığı bir durumdur [260]. Empty sella gelişen bir hastamızda; akut miyeloid lösemi nedenli kemik iliği nakli, renal hücreli kanser nedeniyle operasyon, ciltte bazal hücreli kanser, akciğer malign mezenkimal tümör, hipofiz adenomu, bilateral surrenal adenom nedenli operasyon öyküsü mevcuttur. Literatürde bu mutasyon ile empty sella arasında bağlantı bildiren yayın bulunamamıştır. Hastada empty sella gelişiminde rol alan mekanizmalar arasında; lösemi nedenli tüm vucüt ışınlama öyküsü, hiperkortizoleminin neden olduğu intrakranial basınç artışı ya da hipofizde meydana gelen adenom olduğu düşünüldü. Hormon eksikliği saptanmayan bu hastamızda, tüm bu nedenlerin asıl kaynağı olarak genetik etiyoloji düşünülmüştür.

Bu grupta yer alan başka bir hastada da GnRHR mutasyonu saptanmıştır. Bu hastanın sekonder sseks karakterlerinin gelişmediği ve santral hipogonadizmin olduğu görülmüştür. Puberte gecikmesi ve küçük genital organlar nedeniyle tetkik



edilen hastanın hormon eksikliği tanısı 14 yaşında konulmuş olup, hipofiz görüntülemesi empty sella ile uyumlu bulunmuştur. Hastanın ailesinde, annesinin kardeşinde de aynı durumun olduğu ve genetik incelemesinde GnRHR mutasyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastada genetik etiyoloji birinci neden olarak düşünülmüş olup hormon replasman tedavisi başlanmıştır [260].

Mental retardasyon, epilepsi ve yüz anomalisi nedeniyle pediatrik takipleri devam ederken boy kısalığı nedeniyle tetkik edilen 17 yaşındaki hastada büyüme hormonu eksikliği tanısı konulmuştur. Aynı zamanda yapılan hipofiz görüntülemesi empty sella ile uyumlu bulunmuştur. Hastanın 21 yaşında güncel olarak IGF-1 düzeyi düşük saptandığı için insülin tolerans testi istendi. Ancak epilepsi tanısı nedeniyle insülin tolerans testi yapılamayan hastanın çekilen direkt el bilek grafilerinde kemik epifiz hattının kapandığı görüldü. Hastada mevcut fenotipi nedeniyle birinci etiyoloji olarak genetik sendrom düşünülerek genetik incelemeye yönlendirildi.

Başka bir hastada bulunan homosistinüri ek etiyolojik faktör olarak düşünüldü. Bu hastada aslında birinci etiyoloji travma olarak değerlendirilmiş olup literatürde direkt olarak homosistinüri ile empty sella ilişkisi saptanamamıştır. Fakat bu hastalarda empty sella oluşumuna katkı sağlayabilecek birkaç mekanizma mevcuttur. Tromboz ve vasküler olayların beyinde lateral sinüslerde ve diğer bölgelerde dolaşımı bozarak kafa içi basınç artışına yol açması, osteoporoz nedeniyle sellar kemiğin pulsasyonlar nedeniyle aşınarak genişlemesi, biriken metabolitlerin nöronlar ve glial hücrelerde işlev bozukluğu oluşturması empty sellaya yol açabilir. Ancak bu ilişkinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup yeterli yayın olmamasının sebeplerinden birinin bu hastalığın erken yaşta tromboz ve vasküler olaylar nedeniyle mortal seyretmesi olduğu düşünülmüştür [261, 262].

#### **5.2.6. Enfektif etiyolojiler**

Empty sella etiyolojisinde birincil sebep olarak enfeksiyon düşünülen hastalar içinde; bir hastamızda tüberküloz, bir hastamızda HIV ve bir hastamızda ise menenjit öyküsü saptanmıştır. Empty sella grubunun tamamında ise 5 hastada santral sinir sistemi enfeksiyon öyküsü görülmüş olup kontrol grubunda sadece bir hastada

mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 15). Bu durum, hastaların enfeksiyon ajanlarına maruziyet yaşı, enfeksiyon süresi, tedavisi ve hasta bağışıklık sistemi gibi birçok faktörün klinik belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Empty sella grubunda bir hastada aksiller lenf nodu biyopsisi sonucu tüberküloz lenfadenit tanısı alan hastanın tüberküloz tedavisi başladıktan sonra hastada semptomlarda kötüleşme ve solunum sıkıntısı ile birlikte oksijen ihtiyacında artış olmuştur. Hastanın yapılan tetkiklerinde bazal kortizol ve ACTH değerlerinde düşüklük saptanmış olup, hipofiz görüntülemesinde empty sella saptanmıştır. Hastanın takiplerinde ise panhipopitüitarizm saptanmıştır. Tüberküloz santral sinir sistemi enfeksiyonlarında hipopituitarizm sık rastlanır. Hastamızda da bu durumla uyumlu olarak hormonal eksiklik saptanmıştır [186].

Başka bir hasta altı yaşında menenjit tanısı almış olup yirmi yaşında baş ağrısı nedeniyle yapılan hipofiz görüntülemesinde ise empty sella tanısı konulmuştur. Literatürde menenjit sonrası 14 yıla kadar bildirilen empty sella vakaları mevcuttur. Literatürde pediatrik dönemde daha az hormon eksikliği saptandığı ve akut dönemde hormon eksikliğinin geri döndüğü bildirilmiştir [183, 184]. Bizim vakamızda da 14 yıl sonra empty sella saptanmış olup da hormon eksikliği saptanmamıştır.

Bu grupta yer alan ve HIV nedeniyle antiretroviral tedavi altında takip edilen bir hastamızda HIV tanısından 15 sene sonrasında HIV adrenalit tanısı almıştır. Hastanın başlangıçta ACTH değerleri yüksek saptanırken kontrollerde empty sella gelişmesi ile birlikte düşmeye ve saptanamamaya başlamıştır. Hastanın yapılan hipofiz görüntülemesinde ise empty sella ile uyumlu saptanmıştır. Literatürde HIV'in hipofiz tutulumunda; ACTH eksikliği sıklıkla görülmekte olup bizim hastamızda da literatürle uyumlu olarak santral yetmezlik meydana gelmiştir [190, 191].

Başka bir hastada COVID-19 pandemi döneminde, viral akciğer enfeksiyonu nedeniyle solunum yetmezliği gelişerek, yoğun bakımda entübe olarak takip edilmiştir. Hastanın yatışından 2 yıl sonra empty sella ve santral hipogonadizm gelişmiştir. Steroid tedavisi verilen hastanın geçmişinde de travma öyküsü mevcuttu. Hastada ön planda uzun süre mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektiren yoğun bakım

yatışı nedenli vasküler hasar düşünülmüştür. COVID enfeksiyonu hipofizer gonadal aksta bozulmaya yol açarak gonadotropin ve seks steroid seviyelerinde azalmaya neden olur [307]. Bizim hastamızda da santral hipogonadizm gelişmiş olup literatür ile uyumludur.

#### **5.2.7. Gebelik, abortus, postpartum dönem ve empty sella**

Doğum sırasında kanama %1-2 oranında görülür. Postpartum komplikasyonlar, obstetrik ve perinatal bakım süreçlerin gelişmesi ile giderek azalmaktadır. Doğum sırasında 1-2 litre kan kaybı ve hipotansiyon, hipofiz için tehlike oluşturmaktadır. Hemorajik şokun tanımı yayınlar arasında değişkenlik gösterse de hastalarda bahsedilen ortak özellik kanama sonucunda sitolik tansiyonun <90 mmHg olmasıdır [308]. Çoklu gebelik öyküsü; primer empty sella, lenfositik hipofizit, sheehan sendromu ve apopleksi için risk faktörüdür [4, 195, 208].

Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu arasında gebelik öyküsü, abortus ve postpartum komplikasyonlar açısından karşılaştırma yapıldı. Çoklu gebelik öyküsü empty sella grubunda (ort: 2.93) kontrol grubuna (ort: 2.36) oranla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.033$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 13). Postpartum şiddetli kanama ve laktasyon olmaması da empty sella grubunda kontrollere oranla anlamlı düzeyde (sırasıyla  $p=0.002$ ;  $p=0.047$ ;  $p<0.05$ ) yüksek oranda görüldü (Tablo 13). Abortus sayısı da empty sella grubunda yüksek (empty ort:1.80 vs kontrol ort:1.56) saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 13). Literatürden [308] farklı olarak gruplar arasında transfüzyon öyküsü açısından da anlamlı fark olmamakla birlikte empty sella grubunda (empty: %12.6 vs kontrol: %4.1) daha yüksekti ( $p>0.05$ ) (Tablo 13). Bu durum ön planda hasta öykülerinin hasta beyanı ile alınmasına bağlı olarak kısıtlı olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

#### **5.2.8. Empty sella ve kalori kısıtlaması**

Literatürde anoreksia ve bulimia gibi yeme davranış bozukluklarında hipofiz bezi yüksekliğinde azalma görüldüğü bildirilmekte olup direkt olarak empty sella ile

ilişkisi mevcut değildir [309]. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında nutrisyonel öykü alınarak istemli veya istemsiz 6 aydan kısa süren %10 ve daha fazla kilo kaybı durumlarının varlığı sorgulandı. Fonksiyonel hipofizer yetmezlik sebeplerinden biri olan malnutrisyon ve diyet öyküsü iki grup arasında (empty:%7.9 vs kontrol:%10.4) anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Empty sella ve kalori kısıtlamaları arasında ilişkiyi açıklayan yeterli çalışma yoktur. Yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 5.3. Empty Sella ve Semptomlar

Çalışmamızdaki hastaların akut ve kronik yakınmaları değerlendirilmiştir. Hastaların semptom sorgulaması yapıldığında empty sella grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik (empty: %92.7 vs kontrol: %81.3) saptanmıştır ( $p=0.011$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 17). Literatürde 123 empty sella hastasının incelendiği bir çalışmada en sık görülen semptom baş ağrısı (%60-80) olarak bildirilmekte ve hipofiz görüntüleme yapılmasının da en sık nedeni olarak belirtilmektedir [263].

Çalışmamızdaki empty sella sendromlu hastalarda ise en sık semptom olarak halsizlik (%75.6) saptanmış olup takip eden sırayla menstural düzensizlik/erektil disfonksiyon (%63.4) ve baş ağrısı (%45.5) saptanmıştır (Tablo 17). Bu şikâyetlerin hepsi de kontrol grubuna göre düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.245$   $p>0.05$  ve  $p=0.002$ ,  $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ). Halsizlik, empty sella sendromunda yaygın görülen bir semptom olup özellikle IGF-1 salınımında azalma ve diğer hormonal bozukluklar bu duruma katkı sağlamaktadır [293]. Empty sella grubundaki menstural düzensizlik ve erektil disfonksiyon öncelikle hormonal eksiklik nedeniyle gerçekleşirken ek olarak fonksiyonel hipofizer lezyonların yarattığı, hiperprolaktinemi gibi hormonal düzensizlikler de katkı sağlamaktadır [6]. Hastalarda görme alan bozukluğu ise iki grup arasında anlamlı fark göstermemekle birlikte empty sella grubunda daha yüksek oranda saptanmıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 17). Öncelikle hipofizer lezyonların optik kiazmaya basısı nedeniyle meydana gelen bu durum uygulanan tedaviler ile gerilemektedir [263]. Empty sellada görme alanı bozukluğu %1.6-16 aralığında saptanırken [263] bizim çalışmamızda empty sella hastalarında %13 oranında

saptanmıştır (Tablo 17). Hasta gruplarında poliüri ve polidipsi sorgulaması da yapıldı. Çalışmamızda empty sella grubunda poliüri (%5 vs %0) ve polidipsi (%6 vs %1) kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0.019$ ;  $p<0.05$  ve  $p=0.139$ ;  $p>0.05$ ). Poliüri ve polidipsinin birden fazla nedeni olmakla birlikte; diyabet ve kontrolsüz hiperglisemi, ilaçlar, kalp yetmezliği gibi ek faktörlerin hepsi empty sella grubunda daha fazla saptandı (Tablo 7)[310].

Hastaların diğer ek şikayetleri arasında öksürük, gece terlemesi, istemsiz kilo kaybı ve diğer tüm semptomları da sorgulandı. İki grup arasında gece terlemesi açısından anlamlı fark görülmüş olup, empty sella grubunda yüksek oranda (%13 vs %2) saptandı ( $p=0.007$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 18). Bu hastaların tamamına yakını (%94) kadın olup bu durumun en büyük nedeni ise empty sella grubundaki hastalarda östrojen salınımının hipotalamusta oluşturduğu termoregülasyon dengesinin bozulmasıdır [311]. Diğer şikâyetler; dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi daha çok gastrointestinal sistem ilişkili semptomlar olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 18).

### 5.3. Empty sella ve osteoporoz

Empty sella sendromu azalmış kemik yoğunluğu ve zayıf kemik sağlığı ile ilişkilidir. Empty sella hastalarında bu durum büyük oranda; IGF-1 ve büyüme hormon sentez paterninin bozulması, hiperprolaktinemi, seks steroid seviyelerinin düşüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [284]. Yine farklı bir çalışmada 28 empty sella hastası dâhil edilmiş olup çalışmada empty sella hastalarında azalmış kemik yoğunluğu saptandığı bildirilmiştir [312]. Bizim çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun kemik yoğunluk ölçümleri %51.9 oranında normal saptanırken empty sella grubundaki hastalarda ise sadece %36.8 oranında normal sonuç mevcuttu. Bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı ( $p= 0.035$ ;  $p<0.05$ ) olmakla birlikte literatürle de uyumludur. Hastaların osteoporoz açısından değerlendirmesinde ise empty sella grubunda osteopeni (%47.9 – %39.5), femoral (%4.3 – %3.7) ve vertebral (%8.5 – %4.9) osteoporoz daha yüksek oranlarda saptanmıştır (Tablo 19).

#### 5.4. Empty Sella ve Yaşam Kalitesi

Çalışmamızda hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacı ile SF-36 anket uygulaması yapıldı. Bu test yaşam kalitesi; fiziksel fonksiyon, fiziksel problem nedeniyle kısıtlanma, emosyonel problemler nedeniyle kısıtlanma, enerji/yorgunluk, emosyonel iyilik hali (mental sağlık), sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık algısı olmak üzere toplam 8 kategori üzerinden sorular ile hastaların yaşam kalitesini değerlendirir. Bu kategorilerde yüksek puan daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir. Testin türkçeye çevrilen versiyonunun uyumluluk oranı yapılan bir çalışma ile onaylanmıştır ve bu çalışmaya göre türk popülasyonunda normal sağlıklı insanlar için normal değerler belirlenmiştir [267].

Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında sadece fiziksel fonksiyon puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p=0.086$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 20). Empty sella sendromu, psikolojik ve fiziksel birçok ek hastalığı getirmekle birlikte vücutta ağrı algısını bozar [293]. Bu yüzden çalışmamızın başlangıcında yaşam kalitesi test sonuçlarının empty sella grubunda daha kötü olacağı düşünülmektedir. Literatürden farklı çıkan bu sonucun en büyük nedeni; kontrol grubumuzdaki hastaların üçüncü basamak bir hastanede takipli, kronik ek hastalıkları olan ve tedavi gören hastalardan oluştuğu için bu hastalarında yaşam kalite ölçeklerinin bozuk olmasıdır. İki grubun da ölçek puanları normal popülasyona göre düşük olup, empty sella grubunda kontrol grubuna göre emosyonel problemler nedeniyle kısıtlanma (medyan: 33.3 - 66.7 ), fiziksel problemler nedeniyle kısıtlanma (medyan: 50 - 75 ) ve ağrı (medyan: 52,5 – 62,5 ) kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da farklılık olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 20).

#### 5.5. Empty Sella ve Metabolik Sendrom

Obezite, vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olması olarak tanımlanır. Metabolik sendrom ise; abdominal obezite, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet durumlarından en az üçünün birlikte

bulunması durumudur. Abdominal obezite; bel çevresinin erkeklerde 100 cm, kadınlarda ise 90 cm ve üzerindeki değerlerde olmasıdır [313].

Empty sella hastalarında obezite artan sıklıkta saptanmaktadır. Obezite, intratorasik basınç artışı sonucunda santral venöz dönüşün azalmasına yol açar. Bu durum, intrakranial basınç artışına yol açarak empty sella oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada 203 empty sella hastasında %73 oranında obezite saptanmış olup bu oran kadın hastalarda daha yüksek saptanmıştır [314]. Obezite empty sella ilişkisi iki yönlüdür. Obezite, empty sella sendromuna yol açarken, empty sella da metabolik sendrom fenotipine ve obeziteye yol açmaktadır [8]. Empty sella hastalarında; artmış vücut kitle indeksi, bozulmuş glikoz toleransı ve lipid profili saptanmakta olup, bu tabloya hormon eksiklikleri de katkı sağlamaktadır. Seks steroidleri ve IGF-1 düzeyleri metabolik parametrelerin bozulmasında önemlidir [284]. Gonadal hormon eksikliği; hiperkolestrolemi, azalmış kas kütlesi, osteopeni ve osteoporoz ile ilişkilidir ve diyabet gelişimine yol açmaktadır [276]. Büyüme hormonu eksikliği ise; kardiyovasküler hastalık riski, LDL yüksekliği ve trigliserit yüksekliği ile birliktedir [6, 136].

Çalışmamızda hastaların boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ölçümleri yapılmıştır. Empty sella grubundaki hastaların boy ( $p=0.089$ ;  $p>0.05$ ) ve kilo ( $p=0.052$ ;  $p>0.05$ ) ölçümleri, kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermezken; vücut kitle indeksi empty sella grubunda anlamlı oranda ( $p=0.002$ ;  $p<0.05$ ) yüksek saptanmıştır. Bu durum literatürle uyumlu olup bu hasta grubunda artmış metabolik ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Aynı zamanda empty sella grubunda bel ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) ve kalça çevresi ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) ölçümleri de kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış olup bu durum da santral adipozite ile ilişkilidir (Tablo 21).

Hastalara yapılan arteriyel tansiyon ölçümleri sonuçları değerlendirildiğinde empty sella grubunda anlamlı derecede yüksek sistolik (ort:130.63 vs ort:120.68) ve diyastolik (ort:81.60 vs ort:78.08) tansiyon değerleri saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu durum bu hastalarda sık görülen hipertansiyon hastalığının bir sonucu ve eşlik eden metabolik sendromun bir komponenti olarak düşünülmüş olup literatür ile uyumludur [280].

Bioempedens; metabolik sendrom ve obeziteyi değerlendirmek için önerilen bir yöntemdir. Bu yöntem ile vücut kompozisyonlarındaki yağ, kas ve serbest su dağılımları incelenir [313]. Empty sella sendromu vücut yağ oranında ve visseral adipozitede artış, yağsız doku yani kas miktarında ise azalma ile ilişkilidir [280]. Çalışmamızda; bioempedans analizi TANITA cihazıyla ölçülmüştür. Buna göre; vücut toplam, gövde ve ekstremitelerin yağ yüzdesi ile visseral adipozite değerleri empty sella grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Şekil 30) (Tablo 22). Yine literatürle uyumlu olarak toplam vücut kas yüzdesi, kontrol grubuna oranla empty sella grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (Şekil 31) (Tablo 22).

Hastalara aynı zamanda kas gücü ölçümü de yapılmış olup sağ ve sol el kas gücünde empty sella grubunda istatistiksel olarak belirgin düşüş saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 24). Sarkopeni kas yüzdesi ve kas gücünün düşük olması durumudur. IGF-1 salınım patern bozukluğu, seks steroidlerinin azalması, obezite, fiziksel fonksiyon kısıtlanması nedeniyle egzersizden kaçınma ve psikiyatrik bozukluklar sarkopeninin en önemli nedenleri arasında olup, çalışmamızda da empty sella grubunda sarkopeniye neden olmuştur [315].

## **5.6. Empty Sella Sendromunda Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme**

### **5.6.1. Empty sella hastalarının tanı anında ve güncel hormon parametrelerinin karşılaştırılması**

Hastaların empty sella tanısı aldıkları tarihteki hipofiz hormon değerleri ile çalışmamıza dâhil edildiklerindeki güncel hipofiz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Empty Sella grubu içinde gerçekleştirilen bu karşılaştırmada kortizol, serbest T4 ve erkek hastaların testosteron değerlerinde belirgin artış görüldü (Tablo 25). Bu durumun hormon replasman tedavisi etkisi olduğu düşünüldü.

Hastalarda, santral hormonal yetmezlik ile uyumlu olarak TSH, FSH/LH, ACTH ve büyüme hormon düzeyleri zaman içinde anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 25). Yalnızca menapoza giren kadın hasta grubunda LH değerinde istatistiksel



anlamli fark ( $p=0.017$ ;  $p<0.05$ ) saptanmış olup bu durum popülasyonda gonadotropin eksikliği olmayan hastaların menapoz döneminde FSH/LH artışı göstermesi sonucu ortaya çıkmıştır (Tablo 25). Hastaların IGF-1 değerlerinde ise zaman içinde anlamlı bir azalma ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) saptanmış olup bu durum yaşlanmanın sonucu olabileceği gibi empty sellanın kronik olarak oluşturduğu hormonal eksikliğin derinleşmesine de bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Empty sella hastalarında serbest T3 değeri zaman içinde anlamlı olarak düşüş ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 25) göstermekte olup replasman tedavilerine rağmen bu durumun ortaya çıkmasının nedeni olarak farklı etkenler söz konusu olabilmektedir. Tiroid hormonlarında serbest T4'ün T3'e dönüşümü plazmada serbest yağ asitleri arttığında baskılanmaktadır [316]. Aynı zamanda kronik hastalık durumunda plazma serbest T3 düzeyi düşmektedir. Glukokortikoid kullanımı da bu dönüşümü baskılamaktadır [114]. Empty sella hastalarındaki metabolik sendrom gelişimi bu nedenlerin oluşumuna zemin hazırlarken, replasman ya da diğer endikasyonlarla steroid kullanımı da ek faktör olarak yer alabilmektedir.

#### **5.6.2. Empty sella ve kontrol grubunun hormon değerlerinin karşılaştırılması**

İki grup arasında hormonal değerlerin karşılaştırması yapıldığında kontrol grubunda empty sella grubuna göre IGF-1, kortizol, estradiol, progesteron, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinde anlamlı yükseklik mevcut olup bu durumun primer sebebi empty sella hastalarının bir kısmında görülen hipopituitarizmdir (Tablo 26 ve Tablo 35). Testosteron değerlerinde de fark beklenmekteyken saptanamamış olup bu durum hastaların replasman tedavisi alması sonucunda plazma normal değerlerine ulaşmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür ( $p=0.674$ ;  $p>0.05$ ) (Tablo 26).

Hastaların TSH, ACTH ve büyüme hormonu değerlerinde anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 26). Empty sella hastalarındaki hipofizer eksiklik ile uyumlu olan bu durum normal hipofiz aksına sahip hastalarla hormon değerlerinin denkleşebildiğini ve stimülasyon testlerine ihtiyaç olabileceğini destekler niteliktedir. Bir çalışmada 94 empty sella hastası 94 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış olup aynı hormonlarda azalma saptanmıştır ve çalışmamızı destekler niteliktedir [317].

Literatürde bildirilenlerin aksine çalışmamızda prolaktin değerinde kontrol grubunda anlamlı yükseklik (medyan:12.4 vs 20) saptanmış olup ( $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 26) bu durumun nedenlerinden biri kontrol grubu için seçilen hastaların bir kısmında polikistik over sendromu nedeni hiperprolaktinemi mevcut olmasıdır. Empty sella hastalarında akut dönemde sap basısı ya da fonksiyone adenom sentezine bağlı prolaktin yüksekliği saptanırken; kronik dönemde ise prolaktin düşüklüğü, hormon eksikliği gelişen hastalarda kötü prognoz kriterlerinden biri olup ilerleyen doku hasarı göstergesi olarak hasta takiplerinde önemlidir [318]. Aynı zamanda hastaların kronik dönemde prolaktin düşüklüğü olduğu içinde kontrol grubunda bu yüzden daha yüksek saptanmış olabilir.

### **5.6.3. Empty sella ve kontrol grubunun hemogram, metabolik ve biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinde yapılan karşılaştırmada HbA1c (ort: %5.83 vs %5.38), açlık plazma glukozu (ort:100.92 vs ort:93.39) ve trigliserit (ort:153.18 vs ort:123.76) değerlerinin empty sella grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandığı görüldü ( $p=0.009$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 27) (Şekil 37). Bu durum, literatürle uyumlu olup empty sella hastalarının karbonhidrat metabolizmasının bozulması, metabolik sendrom ve dislipidemi gelişimi açısından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir [280]. Çalışmalarda HOMA-IR indeksi de empty sella hastalarında yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HOMA-IR empty sella hastalarında yüksek saptanmasına (ort:3.08 vs 2.68) rağmen, istatistiksel farklılık görülmemiştir ( $p=0.149$ ;  $p>0.05$ ). Empty sella grubunda diyabet nedeniyle tedavi gören hastaların standart tedavi almaması ve kontrol grubunda da obez hastaların bulunması nedeni ile açlık insülin değerlerinin etkilendiği düşünüldü.

Diğer biyokimyasal değerler incelendiğinde sodyum, potasyum, kalsiyum ve total protein değerleri empty sella grubunda, ALT değeri ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Tablo 28). Hastaların bioempedans ölçümünde saptanan vücut serbest su oranındaki azalma ile biyokimyasal olarak saptanan sodyum yüksekliğinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastaların ADH

salınımındaki bozulma sonucu ortaya çıkan dehidratasyonun da burada rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat hastaların idrar dansite değerleri karşılaştırmasında anlamlı fark saptanmamıştır. Klinik olarak diabetes insipidus açısından değerlendirilen hastaların tedavi altında sodyum değerleri normaldir. Bu durumu açıklayacak ana neden olarak büyüme hormonunun renal etkisi düşünülmektedir. Büyüme hormonu böbreklerde sıvı ve elektrolit retansiyonu sağlamaktadır. Empty sella hastalarında salınım paterni bozulan büyüme hormonunun etkisinin azalması sonucu dehidratasyona eğilim meydana gelmektedir [319].

Kalsiyum değerindeki anlamlı yükseklığe parathormon, D vitamini ya da fosfor değerlerinde değişiklik eşlik etmemektedir. Adrenal yetmezliğin de hiperkalsemiye yol açabileceği bilinmekte olup eşlik eden kortizol düzeyindeki anlamlı azalma bu düşüncüyü destekler niteliktedir [320]. Ancak bu durum rastlantısal bir bulgu olabileceği gibi empty sella grubundaki hastaların malignite, paratiroid adenomu, akromegali ve tiazid diüretik kullanımı gibi hiperkalsemi etiyolojisinde yer alan ajanlardan kontrol grubuna göre daha fazla oranda etkilenmesi ya da büyüme hormon yetersizliği sonucu ortaya çıkan dehidratasyon sonucu meydana gelebileceği düşünülmektedir

Hemogram değerlerinde beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, eosinofil, hemoglobin, hematokrit, MCV ve trombosit değerleri incelenmiş fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 30). Yine gruplar arasında ferritin, demir, total demir bağlama ve vitamin B12 ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 29). Literatürde hormon eksikliği ve empty sella görülen hastaların bir kısmında anemi saptandığı bildirilmiş olup bizim çalışmamızda bu durum mevcut değildir [237]. Bu durumun oluşmasında en büyük etken empty sella hastalarının gerek semptomları gerekse ek hastalıkları nedeniyle daha sık hastaneye başvurması ve daha fazla tetkik ile daha yakın gözlem altında olması sonucu anemi gelişiminin ve hormon eksikliklerinin hızlıca tedavi edilmesi olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda sadece empty sella grubunda, kontrol grubuna göre folik asit düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup empty sella grubundaki hastaların çoklu ilaç ve vitamin kullanımlarının bunun sonucu olabileceği düşünülmüştür (Tablo 29).

Hastalarda gruplar arasında inflamasyon markerleri da değerlendirmeye alındı. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) literatürde yeni tanımlanan bir marker olarak çalışmalarda bildirilmektedir. Malignite, sepsis, diyabet, kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta komplikasyon ve kötü prognoz açısından gösterge olarak kullanılmaktadır [321]. Çalışmamızda empty sella ve kontrol grubu arasında beklenin aksine NLR anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 31). Empty sellanın oluşturduğu obezite ve metabolik sendroma eğilim bu hastalarda lokal ve düşük düzeyde inflamasyona neden olmaktadır [322]. Çalışmamızda CRP değerlerinde de anlamlı fark saptanmamış olup, bu durumun hastalardaki hormonal eksikliğin replase edilmesi ve kontrol grubunda da obez bireylerin bulunması sonucu ortaya çıktığı düşünölmüştür. Ek olarak bahsedilen düşük düzey inflamasyon için diğer inflamasyon markerleri çalışılmamış olup, empty sella hasta grubunda mevcut laboratuvar değerlerine yansımayan kronik inflamasyonun da mevcut olabileceği düşünölmüştür.

#### **5.7. Hipofiz Boyutları ve Hormon Eksikliği**

Literatürde hipofiz hacmi ve yüksekliği ile ilişkili olarak değişken ölçüm yöntemi, ölçölen popölasyon ve empty sella için yapılan tanımlamalar gibi parametreler nedeniyle farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada 65 empty sella hastası dâhil edilerek hipofiz hacmi ölçömleri yapılmış ve bunun sonucunda IGF-1 hariç diğer hormon eksikliklerinin boyut ile korele olmadığı saptanmıştır [323]. Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada ise hipofiz boyutu; hormon eksikliği olmayan hastalarda, multipl hormon eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır [324]. Literatürde parsiyel empty sella görölen hastalarda, empty sella görölenlere göre daha az oranda hormon eksikliği saptandığı bildirilmekte olsa da net bir cut-off değeri yoktur [7].

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hormon eksikliği görölenlerde ( $2.26\pm0.64$  mm) hipofiz boyutu görölmeyenlere göre ( $2.58\pm0.82$  mm) anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0.038$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 32). Bu anlamlı farklılık zayıf bir ilişki belirtmekte olup, milimetrik bir cut-off değeri belirlemek için veri modelinin ROC grafik dağılımı yeterli uygunluğa sahip değildi. Yine de hastaların hipofiz hacminin ve

boyutlarının küçülmesinin hormonal eksiklik gelişimi açısından riskli olduğu görülmektedir.

#### **5.8. Empty Sella Grubundaki Hastaların Etiyolojilerine Göre Hormon Eksikliği ve Tanı Sürelerinin Değerlendirilmesi**

Empty sella grubunda belirlediğimiz etiyoloji gruplarına göre hormonal eksikliklerin değerlendirilmesi de yapılmıştır. Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle idiopatik ve idiopatik intrakranial hipertansiyon hasta grupları aynı grupta ele alındı. Ek olarak yine hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle ilaç, enfeksiyon ve genetik etiyoloji grubu birleştirilerek diğer etiyoloji grubuna eklendi.

Hastaların hormonal eksiklikler açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında hormon eksikliklerinin meydana gelmesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 33). Yalnızca ADH eksikliği infiltratif hastalıklarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmış olup ( $p=0.013$ ;  $p<0.05$ ) bu durum literatür ve patofizyoloji ile uyumludur. Lenfositik hipofizit bu grubun esas kısmını oluşturup ortalama 35 yaşında görülürken, bizim çalışmamızda da ortalama 34.47 yaş saptanmış olup, literatürle uyumludur [128, 193]. Bu gruptaki tüm hormon eksikliği olan hastalarda önce hormon eksikliği, daha sonra empty sella gelişimi görülmüştür (Tablo 34). Hipofizit hastalık seyriyle uyumlu olarak empty sella saptandığı göz önünde bulundurulduğunda bu durum literatür ile uyumlu saptanmıştır [218]. Hastalık seyirleri değişkenlik göstermekle birlikte literatürde özellikle lenfositik hipofizit hastalarında bazı vakalarda 5 yıl, 9 yıl ve 13 yıl gibi kronik süreç sonunda empty sella gelişimi bildirilmektedir [208]. Çalışmamızda da hastalığın tanısı ile empty sella süresi arasında ortalama 7 sene olduğu görülmüştür. Hormon eksikliği geliştikten sonra da empty sella gelişimi arasında ortalama 2 sene saptanmıştır.

Travmatik beyin hasarı sonrası akut dönemde ilk 6 ay içinde ya da kronik dönemde otoimmünite nedeniyle 6 ay-1 yıl sonraki süreçte hormon eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Literatürde 5 yıl sonrasında hormon eksikliği ortaya çıktığı da bildirilmiştir [6]. Çalışmamızda önce hormon eksikliği gelişen hastalarda ortalama 1.83 yıl sonrasında empty sella geliştiği görülmüştür (Tablo 34). Bu durum literatür

ile uyumlu iken önce empty sella gelişen hastalarda ise hormon eksikliği ortalama 14.5 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bu sonuç tetikleyici başka faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Ancak hasta sayısının az olması, travma etiyolojilerindeki heterojenite ve hastaların kronik tekrarlayıcı hafif şiddet travmaların anamnezini vermemesi gibi durumların sonucu da olabilir.

İlaç grubundaki hastaların hiçbirinde kalıcı hormon eksikliği gelişmemiştir (Tablo 34). İlaç kullanımının hastalarda kısa süreli hormon eksikliği oluşturabilecekleri ve ajan maruziyeti ortadan kaldırıldığı zaman hipofiz fonksiyonlarının normale dönebileceği düşünüldü. Genetik mutasyonlar ise hastalara doğumdan itibaren etki etmekte olup mortal seyreden hormon eksiklikleri modern tıbbın imkanları ve pediatrik bakımın gelişmesi sonucu hızlıca saptanmakta ve tedavi edilmektedir. Sadece bir hastada santral hipogonadizm 14 yaşına kadar tanısı gecikmiş olup bu durum da hastanın puberte gecikmesi ve sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi sonucu GnRHR mutasyonu tanısı konulmuştur. Enfeksiyon grubunda ise bir hastada tüberküloz, bir hastada menenjit ve bir hastada HIV saptanmıştır. Bu enfeksiyonların seyri; yapılan müdahale, tanı zamanı ve kişinin bağışıklık sistemi ile ilişkili olup değişiklik göstermektedir.

Neoplastik grupta; hipofiz lezyonlarının yapısı ve verilen tedavilere yanıt durumu, hormon eksikliği ve empty sella gelişim sürelerini etkilemektedir. Büyük çoğunluğunu adenomların oluşturduğu bu grupta, en az 6 aylık tedavi süresi empty sella gelişimi için yeterli olurken, sessiz bir klinik ile gelişecek apopleksi sonucu empty sella gelişimi 2 yıla kadar sonra saptanabilmektedir [161, 162]. Bizim çalışmamızda ise; literatürle uyumlu olarak, hipofiz lezyonunun tanısından ortalama 3 yıl sonra empty sella gelişimi meydana geldiği saptanmıştır (Tablo 34). Önce empty sella geliştiği görülen hastalar ortalama 2.5 yıl içinde hormon eksikliği geliştiği görülmektedir. Önce hormon eksikliği saptanan hastalarda ise ortalama 6 yıl sonra empty sella saptanmıştır. Bu duruma hastalık seyri sırasında tedavi yanıtısızlığı, travma, spontan infarkt gibi farklı tetikleyici etkenlerin neden olabileceği düşünülmüştür.

Vasküler grubun büyük çoğunluğu sheehan sendromu hastalarından oluşmakta olup, ortalama tanı yaşı 31.7 olarak saptanmıştır (Tablo 34). Literatürde de akut ciddi

adrenal yetmezlik gelişimi haricinde tanı süresi ortalama 14 yıl kadar sürmekte olup 30 yıl kadar gecikmiş tanı süresi olan vakalar da mevcuttur [231, 232]. Çalışmamızda hastaların empty sella tanısı ile primer etiyoloji arasında geçen süre literatürle uyumlu olarak ortalama 9 yıl olarak saptanmıştır. Bu hasta grubunda ADH eksikliği saptanmamış olup literatürle uyumludur [235, 236]. Önce hormon eksikliği saptanan hastalarda ortalama 1.6 yıl içinde empty sella gelişimi saptanırken, empty sella gelişimi önce meydana gelen hastalarda 12 yıl sonra hormon gelişimi saptanabilmektedir. Postpartum komplikasyon gelişimi olan hastaların hormonal eksiklik gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerektiği literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ortaya çıkmaktadır.

İdiopatik gruptaki hastalarda herhangi bir etiyolojik sebep belirlenememiştir. Bu hastalarda şikâyetlerinin başlangıcı ile görüntüleme yapılması arasında bir yıldan daha az süre geçmekte ve empty sella tanıları hızlıca belirlenmektedir. Bu hastalarda baş ağrısı, halsizlik, nörolojik bulgu, görme alanı bozukluğugibi çeşitli şikâyetlerle hastane başvuruları ile empty sella tanısı konulması arasında geçen süre ortalama 0.28 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 34). İdiopatik intrakranial hipertansiyon tanısı olan hastalarda %94 oranında empty sella gelişmektedir fakat hastalığın seyri belirsiz olup semptomatik olmadığı sürece uzun süre tanı alamamaktadır [146]. Çalışmamızda hormon eksikliği meydana gelen hastalarda ortalama 0.71 yıl içinde empty sella saptandığı görüldü. Empty sella gelişen hastalarda ise ortalama 15 sene sonra hormon eksikliği geliştiği saptandı. Bu durumun altta yatan tanımlanamamış ek faktörler sonucunda ve hastalık seyrinin belirsiz olması nedeniyle meydana geldiği düşünüldü.

## **5.9. Empty Sella Grubunda Hormon Eksikliğinin Klinik Etkileri**

Empty sella kliniğine hormonal eksikliğin etkisini göstermek için kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan klinik bulgular değerlendirmeye alındı. Daha sonra bu klinik bulgular empty sella grubunun içinde hormon eksikliği olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldı (Tablo 35). Hastaların SF-36 anketlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olup empty sella hastalarında hormon eksikliğinden bağımsız olarak yaşam kalitesinde düşüş olduğu görüldü. Boy, kilo ve

vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde ise yine iki grup arasında anlamlı fark görülmemiş olup, literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da empty sella gelişiminin hormon eksikliği tanısından bağımsız olarak obeziteye yol açtığı görüldü (Tablo 35) [8]. Bel çevresi, kas kütlesi ve kas gücü hormon eksikliğinden daha fazla etkilenmekte olduğu görüldü (Tablo 35). Bu durumun ön planda büyüme hormonunun vücut kompozisyonuna olan düzenleyici fizyolojik etkisinin kaybolması sonucunda ortaya çıktığı düşünüldü [315]. Empty sella hastalarında eklenen hormon eksikliklerinin kas gücünde azalmaya katkı sağladığı görülmüş olup, bu hastaların sarkopeni açısından takipleri önemlidir. Hastaların açlık glukozu, HbA1c, trigliserit ve LDL değerlerinde anlamlı fark saptanmaması ile empty sella kliniğinin hormonal eksiklikten bağımsız olarak kontrol grubuna karşı metabolik olarak dezavantajlı olduğunu gösterdi (Tablo 35). Yapılan bu değerlendirmeler hormon replasmanlarından etkilenmekte olup, heterojen hasta gruplarının varlığı sonuçları etkileyebilmektedir.

#### **5.10. Çalışmamızın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızda hastaların empty sella açısından etiyolojide yer alan faktörlerin değerlendirmesi yapılırken anamnezler hasta beyanına dayalı alınmıştır. Hastaların ilaç kullanım ve süreleri, yoğun bakım yatış öyküleri sırasında verilen tedaviler, geçirilen travmalar, doğum komplikasyonları gibi birçok bilgiyi içermektedir. Bu durum medikal kayıtları bulunmayan hastalar için takipli oldukları merkezlerden tekrar sorgulama yapılarak ve ulaşılabilen hastaların tıbbi kayıtları incelenerek giderilmeye çalışılmıştır. Hastaların travma sorgulamasında, özellikle aile içi şiddet gibi tekrarlayan kronik travma öyküsü, hasta beyanına göre kayıt altına alındığından, hastaların bu durumu gizleme eğilimi, mevcuttan az travma öyküsü varlığına ve empty sella ile net ilişkisinin ortaya koyulamamasına neden olmuş olabilir. Aynı durum toplumda görülen psikiyatrik ilaç kullanımında, stigmatizasyon nedeniyle, ilaç karşılaştırmasında da ortaya çıkmaktadır. Hastaların büyük kısmının postpartum komplikasyonları, ülkemizde tıbbi verilerin kaydedildiği E-NABIZ sisteminin kurulmasından önceki tarihlerde gerçekleşmesinden dolayı, yine beyana dayalı olarak kaydedildi. Çalışmaya çağrılan, kriterlere uygun hastaların bir kısmı, çeşitli nedenlerden dolayı muayene olmayı kabul etmeyerek; bioempedans ölçümü, anket



uygulaması ve diğer uygulamalarda hasta sayısının, hedeflenenin altında kalmasına sebep oldu.

Empty sella sendromunun saptanmasının tek yolu radyolojik görüntüleme yapılması olup, hastaların etiyolojik ajan maruziyetinden önce, hemen sonrasında ya da takiplerinde görüntüleme olmaması tam olarak ortaya çıkış zamanının tam net olmamasına neden olmaktadır. Çalışmamızda cerrahi geçiren ve gama knife yapılan hastalar çıkarıldığı için, sekonder empty sella sebeplerinden biri çıkarılmış ve sellar bölgeye dışarıdan müdahale yapılmamış bir hasta grubu üzerinden çalışma yürütülmüştür. Bu durum literatürde hasta seçimleri arasında farklılık oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Empty sella sendromu; hipofiz bezinin yerleştiği sellar bölgenin subaraknoid aralıktan gelen BOS ile dolmasını ifade eden radyolojik bir tanımlamadır. Genellikle orta yaş kadın hastaları etkileyen bir durumdur. Klinikte halsizlik, baş ağrısı ve etiyolojik sebebe göre hormon eksikliği ya da kitle etkileri ortaya çıkabilir. Empty sella sendromu primer veya sekonder olarak meydana gelebilmektedir.

Hipofizer bölgede lezyonu bulunan ve tedavi alan, sistemik hastalıklarının seyri sırasında hormon eksikliği bulguları gelişen, çoklu doğum öyküsü ve postpartum komplikasyonu, travma öyküsü olan hastalar empty sella sendromu açısından değerlendirilmelidir. Aile öyküsü olan ve erken yaşta hormon eksikliği olan hastalarda genetik etiyoloji açısından değerlendirme yapılmalıdır. Hipofiz lezyonu saptanan hastaların uygun tedavi ile takiplerinde, empty sella gelişebilir. Bu hastalarda ani gelişen şiddetli baş ağrısı, görme kaybı gibi durumlarda apopleksi gelişimi gibi acil tablolar açısından hastalar değerlendirilmelidir. Perinatal bakım süreçleri giderek gelişmekte olup geçmişte daha sık olan hastane dışı doğum oranları ve postpartum komplikasyonlar günümüzde azalmaktadır. Riskli gebelik kategorisinde olan gebeler, özellikle postpartum ciddi kanamanın ön görüldüğü durumlarda yakın takip altına alınmalıdır. Çoklu doğum öyküsü (5-7) olan bireylere ve topluma aile planlaması önerilmelidir. Kafa travması sonrası travmatik beyin hasarı gelişen hastalar için, sellar

bölge görüntülenmesi yapılmalı ve akut gelişebilecek hormon eksiklikleri açısından takip edilmelidir. Sistemik hastalık tanısı olan ve kranial tutulumu olabilecek hastalarda ise hormon eksikliği gelişiminde, sellar bölgenin görüntülenmesi yapılmalı, özellikle hastanın poliüri, polidipsi gibi semptomları sorgulanmalıdır.

Empty sella sendromu olan hastalarda obezite, metabolik sendrom, osteoporoz, sarkopeni anlamlı derecede artış göstermekte ve yaşam kalitesi fonksiyon kısıtlanması nedeniyle düşmektedir. Ek olarak hastaların psikiyatrik değerlendirmesinin yapılması gerekmekte ve takiplerinin sürdürülerek uygun tedavileri almaları gerekmektedir. Hormon eksikliği gelişimi empty sella sendromundaki metabolik tabloya çeşitli derecelerde katkı sağlamaktadır. Bu hastalarda meydana gelen metabolik bozulmalar yakın takip edilmeli ve düzeltilebilir sebepler ortadan kaldırılmalıdır. Erken mortalite sebebi olabilecek hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve obezite bu hastalarda tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Casanueva, F.F., *Hypothalamic-pituitary diseases*. 2018, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg. pages cm.
2. Harris, G.W., *Neural control of the pituitary gland*. Monographs of the Physiological Society. 1955, London: Edward Arnold. 298 pages : illustrations.
3. McLachlan, M.S.F., E.D. Williams, and F.H. Doyle, *Applied anatomy of the pituitary gland and fossa. A radiological and histopathological study based on 50 necropsies*. The British Journal of Radiology, 1968. **41**(490): p. 782-788.
4. Chiloiro, S., et al., *Chapter 3 - Empty sella syndrome: Multiple endocrine disorders*, in *Handbook of Clinical Neurology*, D.F. Swaab, et al., Editors. 2021, Elsevier. p. 29-40.
5. Mendonca, B.B., et al., *Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(3): p. 942-5.
6. Varlamov, E.V. and M. Fleseriu, *Chapter 10 - Anterior Pituitary Failure*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 341-374.
7. Auer, M.K., et al., *Primary Empty Sella Syndrome and the Prevalence of Hormonal Dysregulation*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(7): p. 99-105.
8. Adams, L.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 909-914.
9. Dorton, A.M., *The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology*. Neonatal Netw, 2000. **19**(2): p. 9-17.
10. Tziaferi, V. and M.T. Dattani, *Pituitary Gland Embryology, Anatomy and Physiology*, in *Endocrine Surgery in Children*, D.J. Ledbetter and P.R.V. Johnson, Editors. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 427-437.
11. Goto, M., et al., *Hes1 and Hes5 are required for differentiation of pituicytes and formation of the neurohypophysis in pituitary development*. Brain Res, 2015. **1625**: p. 206-17.
12. Drouin, J. and J. Brière, *Chapter 1 - Pituitary Development*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 3-26.
13. Sheng, H.Z., et al., *Multistep control of pituitary organogenesis*. Science, 1997. **278**(5344): p. 1809-12.
14. Kelberman, D., et al., *Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse*. Endocrine Reviews, 2009. **30**(7): p. 790-829.
15. Hermes, E., L. Williams-Simons, and K.A. Mahon, *A novel inducible element, activated by contact with Rathke's pouch, is present in the regulatory region of the Rpx/Hesx1 homeobox gene*. Developmental Biology, 2003. **260**(1): p. 68-78.
16. Treier, M., et al., *Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo*. Genes Dev, 1998. **12**(11): p. 1691-704.
17. Nudi, M., J.-F.o. Ouimette, and J. Drouin, *Bone Morphogenic Protein (Smad)-Mediated Repression of Proopiomelanocortin Transcription by Interference with Pitx/Tpit Activity*. Molecular Endocrinology, 2005. **19**(5): p. 1329-1342.
18. Chiang, C., et al., *Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function*. Nature, 1996. **383**(6599): p. 407-13.
19. Suga, H., et al., *Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture*. Nature, 2011. **480**(7375): p. 57-62.
20. Olson, L.E., et al., *Homeodomain-Mediated  $\beta$ -Catenin-Dependent Switching Events Dictate Cell-Lineage Determination*. Cell, 2006. **125**(3): p. 593-605.

21. Brinkmeier, M.L., et al., *TCF4 deficiency expands ventral diencephalon signaling and increases induction of pituitary progenitors*. *Developmental Biology*, 2007. **311**(2): p. 396-407.
22. Li, S., et al., *Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1*. *Nature*, 1990. **347**(6293): p. 528-33.
23. Pulichino, A.M., et al., *Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation*. *Genes Dev*, 2003. **17**(6): p. 738-47.
24. Khetchoumian, K., et al., *Pituitary cell translation and secretory capacities are enhanced cell autonomously by the transcription factor Creb3l2*. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 3960.
25. Bonnefont, X., et al., *Revealing the large-scale network organization of growth hormone-secreting cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(46): p. 16880-5.
26. Hodson, D.J., et al., *Existence of long-lasting experience-dependent plasticity in endocrine cell networks*. *Nat Commun*, 2012. **3**: p. 605.
27. Bilodeau, S., A. Roussel-Gervais, and J. Drouin, *Distinct developmental roles of cell cycle inhibitors p57Kip2 and p27Kip1 distinguish pituitary progenitor cell cycle exit from cell cycle reentry of differentiated cells*. *Mol Cell Biol*, 2009. **29**(7): p. 1895-908.
28. Li, H., et al., *p27(Kip1) directly represses Sox2 during embryonic stem cell differentiation*. *Cell Stem Cell*, 2012. **11**(6): p. 845-52.
29. Rizzoti, K., *Genetic regulation of murine pituitary development*. *J Mol Endocrinol*, 2015. **54**(2): p. R55-73.
30. Lodge, E.J., et al., *Homeostatic and tumourigenic activity of SOX2+ pituitary stem cells is controlled by the LATS/YAP/TAZ cascade*. *Elife*, 2019. **8**.
31. Raetzman, L.T., et al., *Developmental regulation of Notch signaling genes in the embryonic pituitary: Prop1 deficiency affects Notch2 expression*. *Dev Biol*, 2004. **265**(2): p. 329-40.
32. Tajima, T., et al., *OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(1): p. 314-9.
33. Asa, S.L., et al., *Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice*. *Endocrinology*, 1999. **140**(11): p. 5348-55.
34. Clarke, I.J., *Hypothalamus as an endocrine organ*. *Compr Physiol*, 2015. **5**(1): p. 217-53.
35. Flament-Durand, J., *The hypothalamus: anatomy and functions*. *Acta Psychiatr Belg*, 1980. **80**(4): p. 364-75.
36. Rodríguez, E.M., J.L. Blázquez, and M. Guerra, *The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid*. *Peptides*, 2010. **31**(4): p. 757-76.
37. Rodríguez, E.M., et al., *Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction*. *Int Rev Cytol*, 2005. **247**: p. 89-164.
38. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Chapter 2 - Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Function*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 27-50.
39. Höfler, H., G.F. Walter, and H. Denk, *Immunohistochemistry of folliculo-stellate cells in normal human adenohypophyses and in pituitary adenomas*. *Acta Neuropathol*, 1984. **65**(1): p. 35-40.
40. Yamada, M., et al., *Prolactin secretion in mice with thyrotropin-releasing hormone deficiency*. *Endocrinology*, 2006. **147**(5): p. 2591-6.

41. Rodríguez-Rodríguez, A., et al., *Tanycytes and the Control of Thyrotropin-Releasing Hormone Flux Into Portal Capillaries*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 401.
42. Ketchesin, K.D., G.S. Stinnett, and A.F. Seasholtz, *Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans*. Stress, 2017. **20**(5): p. 449-464.
43. Chowen, J.A., L.M. Frago, and J. Argente, *The regulation of GH secretion by sex steroids*. Eur J Endocrinol, 2004. **151 Suppl 3**: p. U95-100.
44. Ben-Shlomo, A., et al., *DNA damage and growth hormone hypersecretion in pituitary somatotroph adenomas*. J Clin Invest, 2020. **130**(11): p. 5738-5755.
45. Rotoli, G., et al., *Catecholaminergic axonal varicosities appear to innervate growth hormone-releasing hormone-immunoreactive neurons in the human hypothalamus: the possible morphological substrate of the stress-suppressed growth*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. E1606-11.
46. Bluet-Pajot, M.T., et al., *Hypothalamic and hypophyseal regulation of growth hormone secretion*. Cell Mol Neurobiol, 1998. **18**(1): p. 101-23.
47. Patel, Y.C., *Somatostatin and its receptor family*. Front Neuroendocrinol, 1999. **20**(3): p. 157-98.
48. Ross, R.J., et al., *GH feedback occurs through modulation of hypothalamic somatostatin under cholinergic control: studies with pyridostigmine and GHRH*. Clin Endocrinol (Oxf), 1987. **27**(6): p. 727-33.
49. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Pituitary somatostatin receptor signaling*. Trends Endocrinol Metab, 2010. **21**(3): p. 123-33.
50. Rispoli, L.A. and T.M. Nett, *Pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor: structure, distribution and regulation of expression*. Anim Reprod Sci, 2005. **88**(1-2): p. 57-74.
51. Chappel, S.C., A. Ulloa-Aguirre, and C. Coutifaris, *Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone*. Endocr Rev, 1983. **4**(2): p. 179-211.
52. Herbison, A.E., *The Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator*. Endocrinology, 2018. **159**(11): p. 3723-3736.
53. Gaston, L.S. and J.A. Majzoub, *Chapter 3 - Adrenocorticotrophin*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 51-89.
54. Jenks, B.G., *Regulation of proopiomelanocortin gene expression: an overview of the signaling cascades, transcription factors, and responsive elements involved*. Ann N Y Acad Sci, 2009. **1163**: p. 17-30.
55. Bicknell, A.B., *The tissue-specific processing of pro-opiomelanocortin*. J Neuroendocrinol, 2008. **20**(6): p. 692-9.
56. DeBold, C.R., et al., *Proopiomelanocortin gene is expressed in many normal human tissues and in tumors not associated with ectopic adrenocorticotropin syndrome*. Mol Endocrinol, 1988. **2**(9): p. 862-70.
57. Doi, M., et al., *Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan*. Endocr J, 2010. **57**(12): p. 1061-9.
58. Smith, T.R., et al., *Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(2): p. E12.
59. Wattson, D.A., et al., *Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **90**(3): p. 532-9.
60. Guelho, D. and A.B. Grossman, *Emerging drugs for Cushing's disease*. Expert Opin Emerg Drugs, 2015. **20**(3): p. 463-78.
61. Denef, C., *Paracrinicity: the story of 30 years of cellular pituitary crosstalk*. J Neuroendocrinol, 2008. **20**(1): p. 1-70.

62. DeBold, C.R., et al., *Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor*. J Clin Invest, 1984. **73**(2): p. 533-8.
63. Kholmanskikh, O., et al., *Interleukins 1alpha and 1beta secreted by some melanoma cell lines strongly reduce expression of MITF-M and melanocyte differentiation antigens*. Int J Cancer, 2010. **127**(7): p. 1625-36.
64. Kariagina, A., et al., *Hypothalamic-pituitary cytokine network*. Endocrinology, 2004. **145**(1): p. 104-12.
65. Dallman, M.F., *Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future*. Front Neuroendocrinol, 2005. **26**(3-4): p. 103-8.
66. Oelkers, W., *Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism*. N Engl J Med, 1989. **321**(8): p. 492-6.
67. Muglia, L.J., et al., *Impaired diurnal adrenal rhythmicity restored by constant infusion of corticotropin-releasing hormone in corticotropin-releasing hormone-deficient mice*. J Clin Invest, 1997. **99**(12): p. 2923-9.
68. Ellis, M.J., et al., *Plasma corticotrophin-releasing factor and vasopressin responses to hypoglycaemia in normal man*. Clin Endocrinol (Oxf), 1990. **32**(1): p. 93-100.
69. Wang, T., C.C. Hung, and D.J. Randall, *The comparative physiology of food deprivation: from feast to famine*. Annu Rev Physiol, 2006. **68**: p. 223-51.
70. Boonen, E., et al., *Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(11): p. 4214-22.
71. Iglesias, P., J.C. Sánchez, and J.J. Díez, *Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review*. Pituitary, 2021. **24**(4): p. 630-643.
72. Herman-Bonert, V.S. and S. Melmed, *Chapter 4 - Growth Hormone*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 91-129.
73. Kojima, M. and K. Kangawa, *Ghrelin: structure and function*. Physiol Rev, 2005. **85**(2): p. 495-522.
74. Murray, P.G., C.E. Higham, and P.E. Clayton, *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years*. J Endocrinol, 2015. **226**(2): p. T123-40.
75. Goldenberg, N. and A. Barkan, *Factors regulating growth hormone secretion in humans*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007. **36**(1): p. 37-55.
76. van der Spoel, E., et al., *Growth hormone secretion is diminished and tightly controlled in humans enriched for familial longevity*. Aging Cell, 2016. **15**(6): p. 1126-1131.
77. Van Cauter, E., R. Leproult, and L. Plat, *Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men*. Jama, 2000. **284**(7): p. 861-8.
78. Golstein, J., et al., *Effects of "jet lag" on hormonal patterns. IV. Time shifts increase growth hormone release*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **56**(3): p. 433-40.
79. Clasey, J.L., et al., *Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3845-52.
80. Alvarez-Castro, P., et al., *Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(2): p. 250-5.
81. Han, V.K., A.J. D'Ercole, and P.K. Lund, *Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus*. Science, 1987. **236**(4798): p. 193-7.
82. Isaksson, O.G., J.O. Jansson, and I.A. Gause, *Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly*. Science, 1982. **216**(4551): p. 1237-9.

83. Clemmons, D.R., *Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer*. Nat Rev Drug Discov, 2007. **6**(10): p. 821-33.
84. Gevers, E.F., N. Loveridge, and I.C. Robinson, *Bone marrow adipocytes: a neglected target tissue for growth hormone*. Endocrinology, 2002. **143**(10): p. 4065-73.
85. Sharma, R., et al., *Effect of growth hormone on insulin signaling*. Mol Cell Endocrinol, 2020. **518**: p. 111038.
86. Gola, M., et al., *Clinical review: Growth hormone and cardiovascular risk factors*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(3): p. 1864-70.
87. Kamenicky, P., et al., *Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly*. Endocrinology, 2008. **149**(7): p. 3294-305.
88. Hull, K.L. and S. Harvey, *Growth hormone: roles in male reproduction*. Endocrine, 2000. **13**(3): p. 243-50.
89. Sirotkin, A.V., *Control of reproductive processes by growth hormone: extra- and intracellular mechanisms*. Vet J, 2005. **170**(3): p. 307-17.
90. Isgaard, J., et al., *GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart*. Endocrine, 2015. **48**(1): p. 25-35.
91. Reddy, G.R., et al., *Identification of the glomerular podocyte as a target for growth hormone action*. Endocrinology, 2007. **148**(5): p. 2045-55.
92. Gleiberman, A.S., et al., *Genetic approaches identify adult pituitary stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(17): p. 6332-7.
93. Paragliola, R.M., N. Binart, and R. Salvatori, *Chapter 5 - Prolactin*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 131-172.
94. Harvey, S., et al., *Autocrine/paracrine roles of extrapituitary growth hormone and prolactin in health and disease: An overview*. Gen Comp Endocrinol, 2015. **220**: p. 103-11.
95. Marano, R.J. and N. Ben-Jonathan, *Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions*. Mol Endocrinol, 2014. **28**(5): p. 622-33.
96. Hernández-Bello, J., et al., *Association of extrapituitary prolactin promoter polymorphism with disease susceptibility and anti-RNP antibodies in Mexican patients with systemic lupus erythematosus*. Arch Med Sci, 2018. **14**(5): p. 1025-1032.
97. Stevens, A., et al., *Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(10): p. 2358-66.
98. Ammari, R. and C. Broberger, *Pre- and post-synaptic modulation by GABA(B) receptors of rat neuroendocrine dopamine neurones*. J Neuroendocrinol, 2020. **32**(11): p. e12881.
99. Yamada, S., S. Mikami, and N. Yanaihara, *Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-containing neurons in the hypothalamus of the Japanese quail, Coturnix coturnix*. Cell Tissue Res, 1982. **226**(1): p. 13-26.
100. Phillipps, H.R., S.H. Yip, and D.R. Grattan, *Patterns of prolactin secretion*. Mol Cell Endocrinol, 2020. **502**: p. 110679.
101. Veldhuis, J.D. and M.L. Johnson, *Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(1): p. 116-23.
102. McNeilly, A.S. and T. Chard, *Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle*. Clin Endocrinol (Oxf), 1974. **3**(2): p. 105-12.

103. Ben-Jonathan, N., C.R. LaPensee, and E.W. LaPensee, *What can we learn from rodents about prolactin in humans?* Endocr Rev, 2008. **29**(1): p. 1-41.
104. Pi, X. and J.L. Voogt, *Effect of suckling on prolactin receptor immunoreactivity in the hypothalamus of the rat.* Neuroendocrinology, 2000. **71**(5): p. 308-17.
105. Allan, G.J., et al., *Growth hormone, acting in part through the insulin-like growth factor axis, rescues developmental, but not metabolic, activity in the mammary gland of mice expressing a single allele of the prolactin receptor.* Endocrinology, 2002. **143**(11): p. 4310-9.
106. Melmed, S., et al., *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 273-88.
107. Briskin, C., et al., *Prolactin controls mammary gland development via direct and indirect mechanisms.* Dev Biol, 1999. **210**(1): p. 96-106.
108. Quigley, M.E., J.S. Rakoff, and S.S. Yen, *Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1981. **52**(2): p. 231-4.
109. Klibanski, A., et al., *Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss.* J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(1): p. 124-30.
110. Glasow, A., et al., *Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(8): p. 3103-11.
111. Higuchi, K., et al., *Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion.* J Clin Endocrinol Metab, 1984. **59**(4): p. 714-8.
112. Carré, N. and N. Binart, *Prolactin and adipose tissue.* Biochimie, 2014. **97**: p. 16-21.
113. Naliato, E.C., et al., *Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists.* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(6): p. 845-52.
114. Chaker, L. and R.P. Peeters, *Chapter 6 - Thyroid-Stimulating Hormone*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 173-207.
115. Pilo, A., et al., *Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis.* Am J Physiol, 1990. **258**(4 Pt 1): p. E715-26.
116. Christoffolete, M.A., et al., *Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism.* Endocrinology, 2006. **147**(4): p. 1735-43.
117. Bargi-Souza, P., F. Goulart-Silva, and M.T. Nunes, *Novel aspects of T(3) actions on GH and TSH synthesis and secretion: physiological implications.* J Mol Endocrinol, 2017. **59**(4): p. R167-r178.
118. Clark, P.M., et al., *Pulsatile secretion of TSH in healthy subjects.* Ann Clin Biochem, 1987. **24** ( Pt 5): p. 470-6.
119. Sturgess, I., et al., *Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones in patients on thyroxine replacement.* Acta Endocrinol (Copenh), 1989. **121**(5): p. 674-6.
120. Arimura, A. and A.V. Schally, *Increase in basal and thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulated secretion of thyrotropin (TSH) by passive immunization with antiserum to somatostatin in rats.* Endocrinology, 1976. **98**(4): p. 1069-72.
121. Erfurth, E.M. and U.B. Ericsson, *The role of estrogen in the TSH and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in postmenopausal as compared to premenopausal women.* Horm Metab Res, 1992. **24**(11): p. 528-31.
122. Nielsen, T.B., et al., *Morphological and biochemical responses of cultured thyroid cells to thyrotropin.* Endocrinology, 1985. **116**(2): p. 788-97.
123. Nilsson, M., G. Engström, and L.E. Ericson, *Graded response in the individual thyroid follicle cell to increasing doses of TSH.* Mol Cell Endocrinol, 1986. **44**(2): p. 165-9.



124. Wirth, C.D., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2014. **161**(3): p. 189-99.
125. Abreu, A.P. and U.B. Kaiser, *Chapter 7 - Gonadotrophin Hormones*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 209-255.
126. Finkelstein, J.S., et al., *Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(3): p. 609-20.
127. Macklon, N.S., et al., *The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization*. Endocrine Reviews, 2006. **27**(2): p. 170-207.
128. Bichet, D.G., *Chapter 8 - The Posterior Pituitary*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 257-297.
129. Knobloch, H.S. and V. Grinevich, *Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates*. Front Behav Neurosci, 2014. **8**: p. 31.
130. Salata, R.A., J.G. Verbalis, and A.G. Robinson, *Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **65**(3): p. 561-7.
131. Zimmerman, C.A., et al., *A gut-to-brain signal of fluid osmolarity controls thirst satiation*. Nature, 2019. **568**(7750): p. 98-102.
132. Davison, J.M., et al., *Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy*. Am J Physiol, 1984. **246**(1 Pt 2): p. F105-9.
133. Rowe, J.W., et al., *Age-related failure of volume-pressure-mediated vasopressin release*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(3): p. 661-4.
134. Bodo, R.C.d., *THE ANTIDIURETIC ACTION OF MORPHINE, AND ITS MECHANISM*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1944. **82**: p. 74-85.
135. Ostrowski, N.L., et al., *Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats*. Endocrinology, 1993. **133**(4): p. 1849-59.
136. *Hipofiz Hastalıkları Tani, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2022. ISBN: 978-605-66410-8-4 (TEMED Hipofiz Çalışma Grubu).
137. Regal, M., et al., *Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(6): p. 735-40.
138. Tanriverdi, F., et al., *Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database*. Endocrine, 2014. **47**(1): p. 198-205.
139. Jasim, S., et al., *Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis*. Endocrine, 2017. **56**(1): p. 33-42.
140. Busch, W., *Die Morphologie der Sella turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse*. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 1951. **320**(5): p. 437-458.
141. Kaufman, B., *The "empty" sella turcica--a manifestation of the intrasellar subarachnoid space*. Radiology, 1968. **90**(5): p. 931-41.
142. Chiloire, S., et al., *DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Primary empty sella: a comprehensive review*. Eur J Endocrinol, 2017. **177**(6): p. R275-r285.
143. Bonczar, M., et al., *The Morphology of the Pituitary Gland: A Meta-Analysis with Implications for Diagnostic Imaging*. Brain Sci, 2023. **13**(1).
144. Ucciferro, P. and C. Anastasopoulou, *Empty Sella Syndrome*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing

145. De Marinis, L., et al., *Primary empty sella*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(9): p. 5471-7.
146. Zagardo, M.T., et al., *Reversible empty sella in idiopathic intracranial hypertension: an indicator of successful therapy?* AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(10): p. 1953-6.
147. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017*. Neuro Oncol, 2020. **22**(12 Suppl 2): p. iv1-iv96.
148. Molitch, M.E. and E.J. Russell, *The pituitary "incidentaloma"*. Ann Intern Med, 1990. **112**(12): p. 925-31.
149. Scangas, G.A. and E.R. Laws, Jr., *Pituitary incidentalomas*. Pituitary, 2014. **17**(5): p. 486-91.
150. Daly, A.F., et al., *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4769-75.
151. Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(3): p. 377-82.
152. Freda, P.U., et al., *Presenting Features in 269 Patients With Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas Enrolled in a Prospective Study*. J Endocr Soc, 2020. **4**(4): p. bvaa021.
153. Kim, J.H., et al., *Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas*. J Neurosurg, 2018. **131**(2): p. 500-506.
154. Tresoldi, A.S., et al., *Clinically Nonfunctioning Pituitary Incidentalomas: Characteristics and Natural History*. Neuroendocrinology, 2020. **110**(7-8): p. 595-603.
155. Chanson, P., et al., *Management of clinically non-functioning pituitary adenoma*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(3): p. 239-47.
156. Arafah, B.M., et al., *The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(5): p. 1789-93.
157. Urhan, E., et al., *The coexistence of newly diagnosed acromegaly with primary empty sella: More frequent than expected?* Growth Horm IGF Res, 2023. **68**: p. 101521.
158. Habib, T., M. Abu-Abaa, and N. Redjal, *Cushing's Disease Associated With Partially Empty Sella Turcica Syndrome: A Case Report*. Cureus, 2023. **15**(6): p. e40115.
159. Essaï, O., et al., *Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas*. Ann Endocrinol (Paris), 2002. **63**(6 Pt 1): p. 524-31.
160. Iwai, Y., et al., *Gamma knife radiosurgery for GH-secreting microadenoma with empty sella*. Journal of Clinical Neuroscience, 2004. **11**(4): p. 418-421.
161. Montalbán, J., et al., *Empty sella syndrome and pituitary apoplexy*. Lancet, 1988. **1**(8588): p. 774.
162. Li, J.L. and C.J. Yu, *[The diagnosis and therapy of subclinical pituitary adenoma apoplexy]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2005. **43**(13): p. 879-81.
163. Albani, A., et al., *Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy*. Int J Endocrinol, 2016. **2016**: p. 7951536.
164. Abele, T.A., et al., *Non-pituitary origin sellar tumours mimicking pituitary macroadenomas*. Clin Radiol, 2012. **67**(8): p. 821-7.
165. Kim, J.H., et al., *Analysis of empty sella secondary to the brain tumors*. J Korean Neurosurg Soc, 2009. **46**(4): p. 355-9.

166. Karavitaki, N., et al., *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(4): p. 397-409.
167. Johnsen, D.E., et al., *MR imaging of the sellar and juxtasellar regions*. Radiographics, 1991. **11**(5): p. 727-58.
168. Liu, X., et al., *Pituitary Metastasis of Lung Neuroendocrine Carcinoma Mimicking Pituitary Adenoma: Case Report and Literature Review*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 678947.
169. Ragni, A., et al., *Pituitary metastases from neuroendocrine neoplasms: case report and narrative review*. Pituitary, 2021. **24**(5): p. 828-837.
170. Pekic, S., et al., *The sellar region as presenting theater for hematologic malignancies-A 17-year single-center experience*. Endocr J, 2022. **69**(9): p. 1079-1090.
171. Teramoto, A., et al., *Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens*. Radiology, 1994. **193** 1: p. 161-4.
172. Culver, S.A., et al., *A Case for Conservative Management: Characterizing the Natural History of Radiographically Diagnosed Rathke Cleft Cysts*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(10): p. 3943-3948.
173. Sala, E., et al., *Natural history of Rathke's cleft cysts: A retrospective analysis of a two centres experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(2): p. 178-186.
174. Matmusaev, M., et al., *Endoscopic transnasal transsphenoidal management of sellar/suprasellar arachnoid cyst: A case report and literature review*. Surg Neurol Int, 2023. **14**: p. 131.
175. Ryder, C.Y., et al., *Assessing Quality of Life among Radiation-Induced Hypopituitary Patients*. J Neurol Surg B Skull Base, 2023. **84**(6): p. 567-577.
176. Nishi, Y., et al., *Empty sella/pituitary atrophy and endocrine impairments as a consequence of radiation and chemotherapy in long-term survivors of childhood leukemia*. Int J Hematol, 2011. **94**(4): p. 399-402.
177. Fama, F., et al., *High frequency of empty sella, with gender differences, in the early neuroradiology evaluation of patients with traumatic brain injury. A prospective study*. J Clin Transl Endocrinol, 2019. **15**: p. 54-61.
178. Nguyen, R., et al., *The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Can J Neurol Sci, 2016. **43**(6): p. 774-785.
179. Tanriverdi, F., et al., *Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(5): p. 861-7.
180. Tanriverdi, F., et al., *Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?* Eur J Endocrinol, 2008. **159**(1): p. 7-13.
181. Krahulik, D., et al., *Dysfunction of hypothalamic-hypophyseal axis after traumatic brain injury in adults*. J Neurosurg, 2010. **113**(3): p. 581-4.
182. Vates, G.E., M.S. Berger, and C.B. Wilson, *Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty-four cases*. J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 233-41.
183. Tanriverdi, F., et al., *Prospective investigation of pituitary functions in patients with acute infectious meningitis: is acute meningitis induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?* Pituitary, 2012. **15**(4): p. 579-88.
184. Panda, P., M. Mukundan, and P. Sethi, *Empty Sella Syndrome with Typical Facies: A Case Report*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2021. **15**: p. OD01-04.
185. Lovera, J.F., O.V. Fera, and V.L. Leon, *Infectious Diseases of the Hypothalamic-Pituitary Axis*. The Human Hypothalamus, 2020.

186. Mohammed, H., et al., *Hypothalamic and pituitary dysfunction is common in tubercular meningitis: A prospective study from a tertiary care center in Northern India*. J Neurol Sci, 2018. **395**: p. 153-158.
  187. More, A., et al., *A study of neuroendocrine dysfunction in patients of tuberculous meningitis*. J Neurol Sci, 2017. **379**: p. 198-206.
  188. Racca, G., et al., *Pituitary Apoplexy With Transition to Acute Hypophysitis in a Patient With Sars-CoV-2 Pneumonia*. JCEM Case Rep, 2023. **1**(1): p. luac010.
  189. Pal, R., *COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications*. Endocrine, 2020. **68**(2): p. 251-252.
  190. Youssef, J., et al., *HIV and the Pituitary Gland: Clinical and Biochemical Presentations*. J Lab Physicians, 2021. **13**(1): p. 84-90.
  191. Nicolaides, N.C., T. Kino, and G. Chrousos, *AIDS and HPA Axis*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
192. Pekic, S. and V. Popovic, *DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Expanding the cause of hypopituitarism*. Eur J Endocrinol, 2017. **176**(6): p. R269-r282.
  193. Caturegli, P., et al., *Autoimmune hypophysitis*. Endocr Rev, 2005. **26**(5): p. 599-614.
  194. Buxton, N. and I. Robertson, *Lymphocytic and granulocytic hypophysitis: a single centre experience*. Br J Neurosurg, 2001. **15**(3): p. 242-5, discussion 245-6.
  195. Chanson, P., *Other Pituitary Conditions and Pregnancy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. **48**(3): p. 583-603.
  196. Bellastella, A., et al., *Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease?* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(5): p. 363-76.
  197. Glezer, A. and M.D. Bronstein, *Pituitary autoimmune disease: nuances in clinical presentation*. Endocrine, 2012. **42**(1): p. 74-9.
  198. Smith, C.J., et al., *Identification of TPIT and other novel autoantigens in lymphocytic hypophysitis: immunoscreening of a pituitary cDNA library and development of immunoprecipitation assays*. Eur J Endocrinol, 2012. **166**(3): p. 391-8.
  199. De Bellis, A., et al., *Detection of antipituitary and antihypothalamus antibodies to investigate the role of pituitary or hypothalamic autoimmunity in patients with selective idiopathic hypopituitarism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(3): p. 361-6.
  200. Thodou, E., et al., *Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(8): p. 2302-11.
  201. Molitch, M.E. and M.P. Gillam, *Lymphocytic hypophysitis*. Horm Res, 2007. **68 Suppl 5**: p. 145-50.
  202. Glezer, A. and M.D. Bronstein, *Chapter 14 - The Pituitary Gland in Pregnancy*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 429-445.
  203. Lupi, I., et al., *Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review*. J Endocrinol Invest, 2011. **34**(8): p. e245-52.
  204. McCutcheon, I.E. and E.H. Oldfield, *Lymphocytic adenohypophysitis presenting as infertility. Case report*. J Neurosurg, 1991. **74**(5): p. 821-6.
  205. Portocarrero, C.J., et al., *Lymphoid hypophysitis. An unusual cause of hyperprolactinemia and enlarged sella turcica*. Jama, 1981. **246**(16): p. 1811-2.
  206. Gal, R., et al., *Lymphoid hypophysitis associated with sudden maternal death: report of a case review of the literature*. Obstet Gynecol Surv, 1986. **41**(10): p. 619-21.
  207. Falorni, A., et al., *Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 412-6.
  208. Karaca, Z., et al., *Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis*. Endocr Res, 2009. **34**(1-2): p. 10-7.

209. Unlühizarci, K., et al., *Distinct radiological and clinical appearance of lymphocytic hypophysitis*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1861-4.
210. Chrisoulidou, A., et al., *Pituitary disorders in pregnancy*. Hormones (Athens), 2015. **14**(1): p. 70-80.
211. Honegger, J., et al., *Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(10): p. 3841-9.
212. Bokhari, S.A., et al., *Polyglandular Autoimmune Syndrome III with Hypoglycemia and Association with Empty Sella and Hypopituitarism*. Saudi J Med Med Sci, 2017. **5**(1): p. 71-73.
213. Caimari, F., et al., *Prevalence and Course of Endocrinopathy in POEMS Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(6): p. 2140-2146.
214. Shikuma, J., et al., *Critical review of IgG4-related hypophysitis*. Pituitary, 2017. **20**(2): p. 282-291.
215. Chang, L.S., et al., *Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints*. Endocr Rev, 2019. **40**(1): p. 17-65.
216. Bihan, H., et al., *Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 2007. **86**(5): p. 259-268.
217. Aghajanova, L., R.B. Jaffe, and C.N. Herndon, *Infiltrative neurosarcoidosis presenting as secondary amenorrhea: case report and review of the literature*. Obstet Gynecol Surv, 2013. **68**(6): p. 482-8.
218. Anthony, J., G.J. Esper, and A. Ioachimescu, *Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review*. Pituitary, 2016. **19**(1): p. 19-29.
219. Marques, P. and M. Korbonits, *Chapter 12 - Pituitary Dysfunction in Systemic Disorders*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 385-412.
220. Chiang, R., et al., *Empty sella turcica in intracranial sarcoidosis. Pituitary insufficiency, primary polydipsia, and changing neuroradiologic findings*. Arch Neurol, 1984. **41**(6): p. 662-5.
221. Tóth, M., et al., *Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(4): p. 499-503.
222. Sagna, Y., et al., *Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis*. Eur J Endocrinol, 2019. **181**(3): p. 275-285.
223. Campochiaro, C., et al., *Erdheim-Chester disease*. Eur J Intern Med, 2015. **26**(4): p. 223-9.
224. Loh, W.J., et al., *Symptomatic empty sella syndrome: an unusual manifestation of Erdheim-Chester disease*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015. **2015**: p. 140122.
225. Miaux, Y., et al., *MRI in haemochromatosis: pituitary versus testicular iron deposition in five patients with hypogonadism*. European Radiology, 1995. **5**(2): p. 165-171.
226. Jemel, M., et al., *Gestational pituitary apoplexy: Case series and review of the literature*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019. **48**(10): p. 873-881.
227. Gamito, M., et al., *Pituitary Apoplexy in Pregnancy: What do We Know?* Rev Bras Ginecol Obstet, 2023. **45**(5): p. 273-280.
228. Sheehan, H.L., *THE FREQUENCY OF POST-PARTUM HYPOPITUITARISM*. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1965. **72**: p. 103-11.

229. Karaca, Z., et al., *Pregnancy and pituitary disorders*. Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 453-75.
230. Goswami, R., et al., *Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): p. 4137-41.
231. Feinberg, E.C., et al., *The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage*. Fertil Steril, 2005. **84**(4): p. 975-9.
232. Dökmetaş, H.S., et al., *Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2006. **22**(5): p. 279-83.
233. Keleştimur, F., et al., *Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS - Pfizer International Metabolic Database*. Eur J Endocrinol, 2005. **152**(4): p. 581-7.
234. Keleştimur, F., *GH deficiency and the degree of hypopituitarism*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **42**(4): p. 443-4.
235. Kan, A.K. and D. Calligerous, *A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1998. **38**(2): p. 224-6.
236. Sheehan, H.L. and R. Whitehead, *The neurohypophysis in post-partum hypopituitarism*. J Pathol Bacteriol, 1963. **85**: p. 145-69.
237. Fatma, M., et al., *Sheehan's syndrome with pancytopenia: a case report and review of the literature*. J Med Case Rep, 2011. **5**: p. 490.
238. Keleştimur, F., *Sheehan's syndrome*. Pituitary, 2003. **6**(4): p. 181-8.
239. See, T.T., S.P. Lee, and H.F. Chen, *Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan's syndrome*. J Chin Med Assoc, 2005. **68**(4): p. 187-90.
240. Laway, B.A., S.A. Mir, and A.H. Zargar, *Recovery of prolactin function following spontaneous pregnancy in a woman with Sheehan's syndrome*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(Suppl 3): p. S696-9.
241. Hanak, B.W., et al., *Cerebral aneurysms with intrasellar extension: a systematic review of clinical, anatomical, and treatment characteristics*. J Neurosurg, 2012. **116**(1): p. 164-78.
242. Hannon, M.J., et al., *Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **82**(1): p. 115-21.
243. Biagetti, B. and R. Simò, *Pituitary Apoplexy: Risk Factors and Underlying Molecular Mechanisms*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(15).
244. Labib, M., A. Haddon, and J. Delamere, *Behçet's disease and hypopituitarism: a possible link*. Ann Clin Biochem, 1994. **31** ( Pt 5): p. 506-7.
245. Wu, Y., et al., *Diagnosis and management of Neuro-Behçet disease with isolated intracranial hypertension: a case report and literature review*. BMC Neurology, 2023. **23**(1): p. 335.
246. Taner, Y., et al., *Evaluation of the Association of Primary Empty Sella Syndrome in Neurobehçet Syndrome*. Endocrine Abstracts, 2023. **90**(p698).
247. Gadelha, M.R., L.E. Wildemberg, and L. Kasuki, *Chapter 13 - Drugs and Pituitary Function*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 413-427.
248. Krysiak, R., K. Kowalcze, and B. Okopień, *Sexual function and depressive symptoms in young women with hypoprolactinaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 2020. **93**(4): p. 482-488.
249. Zheng, X.Q., et al., *Acromegaly complicated with fulminant pituitary apoplexy: clinical characteristic analysis and review of literature*. Endocrine, 2023. **81**(1): p. 160-167.

250. Zhao, N., et al., *Intracranial hypertension and empty Sella from adrenal adenoma and excessive and prolonged steroid usage: a case report*. BMC Endocr Disord, 2022. **22**(1): p. 24.
251. Buck, E., L. McNally, and S.M. Jenkins, *Menstrual Suppression*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing  
  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
252. Mastandrea, K., et al., *Pituitary Apoplexy Secondary to Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Breast Cancer*. JCEM Case Rep, 2023. **1**(3): p. luad069.
253. Gium, T. and A. Wasie, *Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis*. Contracept Reprod Med, 2018. **3**: p. 9.
254. Kobayashi, J., et al., *Pituitary ischemic apoplexy in a young woman using oral contraceptives: a case report*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(8): p. e643-4.
255. Johnston, P.C., et al., *Pituitary tumor apoplexy*. J Clin Neurosci, 2015. **22**(6): p. 939-44.
256. Naswa, N., et al., *Ectopic pituitary adenoma with empty sella in the setting of MEN-1 syndrome: detection with 68Ga-DOTANOC PET/CT*. Jpn J Radiol, 2012. **30**(9): p. 783-6.
257. Daly, A.F. and A. Beckers, *Chapter 21 - Genetics of Pituitary Adenoma Syndromes*, in *The Pituitary (Fifth Edition)*, S. Melmed, Editor. 2022, Academic Press. p. 649-660.
258. Cybulski, C., et al., *Epistatic Relationship between the Cancer Susceptibility Genes CHEK2 and p27*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2007. **16**(3): p. 572-576.
259. Hanson, H., et al., *Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genet Med, 2023. **25**(10): p. 100870.
260. Perosevic, M., et al., *Recurrent Acromegaly in a Patient With a CHEK2 Mutation*. AACE Clin Case Rep, 2022. **8**(2): p. 85-88.
261. McCully, K.S., *Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(5): p. 1563s-8s.
262. Enokido, Y., et al., *Cystathionine beta-synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS*. Faseb j, 2005. **19**(13): p. 1854-6.
263. Guitelman, M., et al., *Primary empty sella (PES): a review of 175 cases*. Pituitary, 2013. **16**(2): p. 270-4.
264. Schmidt, I.L., et al., *Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(9): p. 4193-8.
265. Jódar, E., et al., *Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(5): p. 617-20.
266. B.V., T.E. *Bioelectrical Impedance Analysis*. 2023/12/27]; Available from: <https://tanita.eu/bioelectrical-impedance-analysis>.
267. Demiral, Y., et al., *Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population*. BMC Public Health, 2006. **6**: p. 247.
268. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
269. Diagnostics, R. *Elecsys IGF-1*. 2021 12/2021 [cited 2023 29/12/23]; 07475918500V4.0:[Available from: <https://elabdoc->

- [prod.roche.com/eLD/api/downloads/e61591f9-b661-ec11-0d91-005056a772fd?countryIsoCode=tr](https://prod.roche.com/eLD/api/downloads/e61591f9-b661-ec11-0d91-005056a772fd?countryIsoCode=tr).
270. Diagnostics, R. Elecsys DHEA-S. 2022 2022/10; Available from: <https://elabdoc-prod.roche.com/eLD/api/downloads/7ee4480d-e34b-ed11-1691-005056a772fd?countryIsoCode=pi>.
  271. Foresti, M., A. Guidali, and P. Susanna, [Primary empty sella. Incidence in 500 asymptomatic subjects examined with magnetic resonance]. La Radiologia medica, 1991. **81** 6: p. 803-7.
  272. Rohleder, N. and C. Kirschbaum, *The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers*. International Journal of Psychophysiology, 2006. **59**(3): p. 236-243.
  273. Kapoor, D. and T.H. Jones, *Smoking and hormones in health and endocrine disorders*. European Journal of Endocrinology, 2005. **152**(4): p. 491-499.
  274. Surani, A., et al., *Alcohol-induced Cushing syndrome: report of eight cases and review of the literature*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1199091.
  275. Puustinen, T., et al., *Psychiatric disorders are a common prognostic marker for worse outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension*. Clin Neurol Neurosurg, 2019. **186**: p. 105527.
  276. Navarro, G., et al., *The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females*. Obesity, 2015. **23**(4): p. 713-719.
  277. Casini, M., et al., [The primary empty sella syndrome. A case report study (author's transl)]. Ateneo Parmense Acta Biomed, 1980. **51**(1): p. 39-43.
  278. Frey, H.M., *Spontaneous pituitary destruction in diabetes mellitus*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1959. **19**: p. 1642-50.
  279. Kamboj, M.K., et al., *Hemorrhagic Pituitary Apoplexy in an 18 Year-old Male Presenting as Non-Ketotic Hyperglycemic Coma (NKHG)*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. **18**: p. 611 - 616.
  280. Lubrano, C., et al., *Severe growth hormone deficiency and empty sella in obesity: a cross-sectional study*. Endocrine, 2015. **49**(2): p. 503-11.
  281. Chen, T., et al., *Primary empty sella: The risk factors and associations with the cerebral small vessel diseases-An observational study*. Clin Neurol Neurosurg, 2021. **203**: p. 106586.
  282. Luo, D., et al., *Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2020. **370**: p. m3222.
  283. Gonzalez-Almazan, J.A., et al., *Metabolic Syndrome Components in Patients with Pituitary Adenoma*. Horm Metab Res, 2023. **56**(02): p. 118-127.
  284. Mandal, S., et al., *Clinical, Endocrine, Metabolic Profile, and Bone Health in Sheehan's Syndrome*. Indian J Endocrinol Metab, 2020. **24**(4): p. 338-342.
  285. García-Centeno, R., et al., *Empty sella and primary autoimmune hypothyroidism*. Clinical and Experimental Medicine, 2010. **10**(2): p. 129-134.
  286. *Pituitary Enlargement, Pituitary Failure, and Primary Hypothyroidism*. Annals of Internal Medicine, 1976. **85**(2): p. 195-198.
  287. Li, J., et al., [A clinical analysis of 123 cases of primary empty sella]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2017. **56**(4): p. 268-272.
  288. Kim, J.H., et al., *Diagnostic accuracy of diagnostic imaging for lumbar disc herniation in adults with low back pain or sciatica is unknown; a systematic review*. Chiropr Man Therap, 2018. **26**: p. 37.



289. Geng, J., et al., *The Association of Lumbar Disc Herniation with Lumbar Volumetric Bone Mineral Density in a Cross-Sectional Chinese Study*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(6).
290. Marx, N., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2023. **44**(39): p. 4043-4140.
291. Zhou, H., et al., *Empty Sella Syndrome Presenting with Ventricular Tachycardia*. *American Journal of Medical Case Reports*, 2021. **9**(1): p. 67-70.
292. Beebe-Dimmer, J.L., et al., *The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins*. *Annals of epidemiology*, 2005. **15** **3**: p. 175-84.
293. Hulens, M., et al., *The Link Between Empty Sella Syndrome, Fibromyalgia, and Chronic Fatigue Syndrome: The Role of Increased Cerebrospinal Fluid Pressure*. *J Pain Res*, 2023. **16**: p. 205-219.
294. Shirahama, M., et al., *An empty sella associated with hypopituitarism in a woman with rheumatoid arthritis*. *Jpn J Med*, 1989. **28**(2): p. 207-11.
295. Zinnuroglu, M. and H. Yilmaz, *Empty sella syndrome presented with arthritis*. *Rheumatol Int*, 2011. **31**(1): p. 135-7.
296. Ricchi, P., et al., *Unexpected prevalence of hyperprolactinaemia associated with microprolactinoma and empty sella in a cohort of adult patients with non-transfusion-dependent thalassaemia: a prospective study*. *Br J Haematol*, 2014. **164**(5): p. 743-5.
297. Diri, H., et al., *Sheehan's syndrome: new insights into an old disease*. *Endocrine*, 2016. **51**(1): p. 22-31.
298. Savaş Erdoğan, S., et al., *Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Patients with Seborrheic Dermatitis: A Case-Control Study*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022. **20**(1): p. 50-56.
299. Sodagar, S., et al., *Association between metabolic syndrome and prevalent skin diseases: A systematic review and meta-analysis of case-control studies*. *Health Sci Rep*, 2023. **6**(9): p. e1576.
300. Urbach, H., et al., *Temporal lobe epilepsy due to meningoencephaloceles into the greater sphenoid wing: a consequence of idiopathic intracranial hypertension?* *Neuroradiology*, 2018. **60**(1): p. 51-60.
301. Bhagavathula, A.S., E.A. Gebreyohannes, and D. Fialova, *Prevalence of Polypharmacy and Risks of Potentially Inappropriate Medication Use in the Older Population in a Developing Country: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Gerontology*, 2022. **68**(2): p. 136-145.
302. Cannavò, S., et al., *Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella*. *J Endocrinol Invest*, 2002. **25**(3): p. 236-9.
303. Daly, A.F. and A. Beckers, *The Epidemiology of Pituitary Adenomas*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020. **49**(3): p. 347-355.
304. Rass, V., et al., *Subarachnoid Hemorrhage is Followed by Pituitary Gland Volume Loss: A Volumetric MRI Observational Study*. *Neurocrit Care*, 2020. **32**(2): p. 492-501.
305. Guo, P., et al., *Rare empty sella syndrome found after postoperative hypotension and respiratory failure: A case report*. *World J Clin Cases*, 2019. **7**(5): p. 663-667.
306. Gheorghe, A.M., et al., *Pituitary Apoplexy in Patients with Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)*. *Biomedicines*, 2023. **11**(3).

307. Clausen, C.L., et al., *Pituitary-gonadal hormones associated with respiratory failure in men and women hospitalized with COVID-19: an observational cohort study*. Endocr Connect, 2023. **12**(1).
308. Matsuzaki, S., et al., *A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. **17**(1): p. 188.
309. Doraiswamy, P.M., et al., *A brain magnetic resonance imaging study of pituitary gland morphology in anorexia nervosa and bulimia*. Biol Psychiatry, 1990. **28**(2): p. 110-6.
310. Rose, B.D. and T.W. Post, *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 2001, McGraw-Hill, Medical Pub. Division New York: New York.
311. Freedman, R.R., *Physiology of hot flashes*. Am J Hum Biol, 2001. **13**(4): p. 453-64.
312. Poggi, M., et al., *Primary empty sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications*. Annali dell'Istituto superiore di sanita, 2012. **48**: p. 91-96.
313. Tanı, O. and T. Kılavuzu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2019. Erişim Tarihi. **2**.
314. Mehla, S., et al., *Primary Empty Sella*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2020. **60**(10): p. 2522-2525.
315. Gupta, P. and S. Kumar, *Sarcopenia and Endocrine Ageing: Are They Related?* Cureus, 2022. **14**(9): p. e28787.
316. Davidson, M.B. and I.J. Chopra, *Effect of carbohydrate and noncarbohydrate sources of calories on plasma 3,5,3'-triiodothyronine concentrations in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1979. **48**(4): p. 577-81.
317. Colao, A., et al., *Role of pituitary dysfunction on cardiovascular risk in primary empty sella patients*. Clinical Endocrinology, 2013. **79**(2): p. 211-216.
318. Mukherjee, A., et al., *Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **59**(6): p. 743-8.
319. Dimke, H., A. Flyvbjerg, and S. Frische, *Acute and chronic effects of growth hormone on renal regulation of electrolyte and water homeostasis*. Growth Horm IGF Res, 2007. **17**(5): p. 353-68.
320. Vasikaran, S.D., G.A. Tallis, and W.J. Braund, *Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. **41**(2): p. 261-4.
321. Rezaei Shahrabi, A., et al., *Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Med Res, 2023. **28**(1): p. 523.
322. Guan, Y., et al., *Obesity-related glomerulopathy: recent advances in inflammatory mechanisms and related treatments*. J Leukoc Biol, 2024.
323. Akkus, G., et al., *Pituitary Volume in Patients with Primary Empty Sella and Clinical Relevance to Pituitary Hormone Secretion: A Retrospective Single Center Study*. Curr Med Imaging, 2021. **17**(8): p. 1018-1024.
324. İ. Arslanoğlu, et al., *Diagnostic Value of Pituitary MRI in Differentiation of Children with Normal Growth Hormone Secretion, Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiency*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2001. **14**(5): p. 517-524.

## 8. EKLER

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji          | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji     | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik tanıtarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----|----------|----------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | 25  | Erkek    | Enfeksiyon (menenjit)      | 6 yaş                  | Yok                  | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 20 yaş                       | Yok                   | -                            | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2004 yılında geçirilmiş menenjite sekonder empty sella düşünüldü fakat hastanın 30 yaşından önce bulgusu olması nedeniyle genetik incelemeye yönlendirildi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2        | 76  | Erkek    | Enfeksiyon (HIV)           | 61 yaş                 | Yok                  | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 76 yaş                       | ACTH                  | 2023                         | 76 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2023 yılında koah alevlenme nedeniyle yoğun bakım yatışında vazopressör ihtiyacı gelişmemiş olup etiyojisinde vasküler etiyoji düşünüldü. 2021 yılından itibaren parkinson nedeniyle tekrarlayan kendi seviyelerinden sık düşme öyküsü nedeniyle hafif şiddette kafa travması mevcut.2023 yılında aynı zamanda eş zamanlı kranial görüntülemesinde 13 milimetre boyutlu menenjiom olduğu görüldü. Hastanın değerlendirmesinde kafa travması hafif şiddet olup öyküsünde 2007 yılında HIV enfeksiyonu sonrası HIV adrenalit ve santral tutulum nedeniyle ortaya çıkan sekonder adrenal yetmezlik mevcut olduğundan ön planda eşlik eden HIV hipofizit olabileceği göz önünde bulundurularak etiyojide HIV enfeksiyonu düşünüldü. |
| 3        | 80  | Kadın    | Enfeksiyon (tüberküloz)    | 79 yaş                 | Yok                  | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 79 yaş                       | ACTH, FSH/LH, TSH, GH | 2022                         | 79 yaş                      | 3            | 0            | Hastanın öyküsünde daha önce 2021 yılında yoğun bakım yatışı bulunmasına rağmen hastanın hormonal eksiklik kliniği 2022 yılında tüberküloz enfeksiyonu dönemi ile aynı zamanda başlamıştır. Hastanın etiyojisinde tüberküloz adrenalit ve hipofizit ön planda düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4        | 40  | Kadın    | Genetik (CHEK-2 mutasyonu) | 1 yaş                  | Travma (Radyoterapi) | 7 yaş                 | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 39 yaş                       | Yok                   | -                            | -                           | 0            | 0            | Hastanın mevcut CHEK-2 mutasyonu sonucu multipl malignite öyküsü ve endokrin sistem tutulumu mevcut. Hastada daha önce 1990 yılında lösemi nedeni allojenik kemik iliği nakli hazırlığı nedeniyle total vücut radyasyonu öyküsü mevcut. Hastada primer etiyoji genetik, sekonder etiyoji radyoterapiye sekonder travma olarak değerlendirildi. Genetik etiyoji başlangıcı doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**EK TABLO 1.** Empty Sella grubunun etiyojisinde yer alan etkenler, hormon eksikliği, tanı tarihi ve klinisyen görüşünü içeren tablo.

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji          | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|-----|----------|----------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5        | 20  | Erkek    | Genetik (GNRHR Mutasyonu)  | 1 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2017      | 14 yaş                       | FSH/LH                | 2017                          | 14 yaş                      | -            | -            | Hastanın aile öyküsü mevcut ve sekonder seks karakterleri gelişmemiş olup 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildiğinde GNRHR mutasyon pozitifliği saptandı. Genetik etioloji başlangıcı doğum olarak belirlendi.                                                                                                    |
| 6        | 30  | Erkek    | Genetik (MEN-1 sendromu)   | 1 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 26 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın öyküsünde hipofiz adenomu, paratiroid adenomu gibi birden fazla endokrin bez patolojisi ve pineal gland kisti nedeniyle yapılan genetik tetkiklerde MEN-1 sendromu tanısı konulmuş olup etiolojide genetik ön planda düşünüldü. Genetik etioloji başlangıcı doğum olarak belirlendi.                                                                 |
| 7        | 30  | Erkek    | Genetik (PROP-1 mutasyonu) | 1 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2013      | 20 yaş                       | ACTH, FSH/LH, TSH, GH | 1995                          | 2 yaş                       | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Muayene notlarında pediatrik dönemde santral hormon eksikliği nedeniyle yapılan genetik tetkiklerde PROP-1 mutasyon pozitifliği saptandığı görüldü. Etiolojide genetik ön planda düşünüldü. Genetik etioloji başlangıcı doğum olarak belirlendi.                  |
| 8        | 21  | Kadın    | Genetik (Sendromik)        | 1 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2019      | 17 yaş                       | GH                    | 2019                          | 17 yaş                      | 0            | 0            | Hasta pediatrik dönemde büyüme hormonu eksikliği tanısı almış olup muayenede üçgen yüz görünümü, boy kısalığı, hipertelorizm, mental retardasyon bulguları mevcut olup hastanın etiolojisinde genetik sendrom düşünülerek genetik test için yönlendirildi. Hasta etiolojide ön planda genetik düşünüldü. Genetik etioloji başlangıcı doğum olarak belirlendi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji              | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|----------|--------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9        | 37  | Kadın    | Genetik (TSHβ, MSH4 mutasyonu) | 1 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 35 yaş                       | TSH, FSH/LH       | 1986                          | 1 yaş                       | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Muayene notlarında pediatrik dönemde santral hormon eksikliği ve aile öyküsü nedeniyle yapılan genetik tetkiklerde tshβ ve MSH4 mutasyon pozitifliği saptandığı görüldü. Etiyolojide genetik ön planda düşünüldü. Genetik etiyojoloji başlangıcı doğum olarak belirlendi. |
| 10       | 64  | Kadın    | İdiopatik                      | 60 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 60 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                               |
| 11       | 60  | Erkek    | İdiopatik                      | 56 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 56 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                       |
| 12       | 60  | Kadın    | İdiopatik                      | 56 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 56 yaş                       | ACTH, FSH/LH, GH  | 2019                          | 56 yaş                      | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                              |
| 13       | 57  | Erkek    | İdiopatik                      | 53 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2019      | 53 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                       |
| 14       | 56  | Erkek    | İdiopatik                      | 55 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 55 yaş                       | TSH               | 2022                          | 55 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                      |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15       | 54  | Kadın    | İdiopatik         | 50 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2019      | 50 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 0            | Hastanın anamnezinde 2019 da çekilen kranial mr incelemesinde eş zamanlı 2 milimetre boyutlu adenom saptanmış olup anamnezinde de sık sık kendi seviyesinden düşme öyküsü mevcut. Yapılan değerlendirmede hastanın adenom boyutunun küçük olması, cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması, travma şiddetinin hafif olması, postpartum komplikasyon öyküsü, hormon eksikliği olmaması sebebiyle etiyojisi idiyopatik olarak düşünüldü. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |
| 16       | 51  | Kadın    | İdiopatik         | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 46 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 17       | 51  | Erkek    | İdiopatik         | 45 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 45 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2016 yılında 3 milimetre hipofiz mikroadenomu saptanmış olup değerlendirilmede hastanın adenom boyutunun küçük olması, cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması, hormon eksikliği olmaması sebebiyle etiyojisi idiyopatik olarak düşünüldü. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                       |
| 18       | 50  | Kadın    | İdiopatik         | 44 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 44 yaş                       | GH, ADH           | 2010                          | 37 yaş                      | 3            | 0            | Hastanın anamnezinde 2010 yılında santral diabetes insipidus açısından tetkik edilirken 4 milimetre hipofiz mikroadenomu saptanmış olup değerlendirilmede hastanın adenom boyutunun küçük olması, cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması apopleksi kliniği düşündürmedi. Diabetes insipidus için ön planda düşünülen infiltratif hastalık etiyojisi mevcut olmaması nedeniyle hasta ön planda etiyojide idiyopatik olarak düşünüldü. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19       | 47  | Erkek    | İdiopatik         | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 46 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 20       | 45  | Kadın    | İdiopatik         | 38 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2016      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 2            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 21       | 44  | Kadın    | İdiopatik         | 43 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 43 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 2            | Hastanın anamnezinde 2001'de ilk doğumundan sonra laktasyon olmaması ve 2008'de ikinci doğumunda doğum sonrası şiddetli kanama öyküsü olması hastada ilk aşamada sheehan sendromu açısından şüphe uyandırmış olsa da yapılan değerlendirmede menstruasyon döngüsünün devam etmesi ve sonraki gebeliğinde laktasyon olması hastada hipogonadizm gelişmediğini göstermekte olup hastada tipik sheehan sendromu kliniği düşünülmedi ve etiyolojide idiyopatik olarak değerlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |
| 22       | 43  | Kadın    | İdiopatik         | 43 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 43 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 23       | 42  | Kadın    | İdiopatik         | 42 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 42 yaş                       | ADH               | 2023                          | 42 yaş                      | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24       | 42  | Kadın    | İdiopatik         | 38 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 38 yaş                       | GH                | 2023                          | 42 yaş                      | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                          |
| 25       | 42  | Kadın    | İdiopatik         | 37 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 37 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                           |
| 26       | 40  | Erkek    | İdiopatik         | 39 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2022      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                   |
| 27       | 39  | Kadın    | İdiopatik         | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 33 yaş                       | FSH/LH            | 2010                          | 20 yaş                      | 1(ikiz)      | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                          |
| 28       | 37  | Erkek    | İdiopatik         | 25 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2011      | 25 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi.30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**



| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29       | 36  | Kadın    | İdiopatik         | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 33 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. 1992 yılında ASD+ VSD kapatılması işlemi sonrası yoğun bakım yatış öyküsü mevcut olan hastanın değerlendirilmesinde etiyojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |
| 30       | 36  | Kadın    | İdiopatik         | 32 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 32 yaş                       | FSH/LH            | 2002                          | 15 yaş                      | 1            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                     |
| 31       | 26  | Kadın    | İdiopatik         | 19 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2016      | 19 yaş                       | ACTH              | 2008                          | 11 yaş                      | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                     |
| 32       | 26  | Kadın    | İdiopatik         | 16 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2013      | 16 yaş                       | TSH, FSH/LH       | 2013                          | 16 yaş                      | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyojisi başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                     |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33       | 21  | Kadın    | İdiopatik         | 19 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 19 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü, etiyojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyojide başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                           |
| 34       | 42  | Kadın    | İdiopatik         | 40 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 40 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Değerlendirmede 2015'de 2 milimetre boyutlu prolaktinoma tanısı alan hastanın dopamin agonisti kullanım öyküsü mevcut fakat adenom boyutu küçük olması ve etiyojide başka faktör belirlenememesi nedeniyle idiyopatik olarak kabul edildi. İdiopatik etiyojide başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                         |
| 35       | 40  | Kadın    | İdiopatik         | 35 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 35 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Değerlendirmede 2017'de 3 milimetre boyutlu mikroadenom tanısı alan hastanın adenom boyutu küçük olması ve etiyojide başka faktör belirlenememesi nedeniyle idiyopatik olarak kabul edildi. İdiopatik etiyojide başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                        |
| 36       | 40  | Erkek    | İdiopatik         | 40 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 40 yaş                       | FSH/LH            | 2002                          | 19 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Muayene notlarında hastanın hipofiz mikroadenom nedeniyle takipli olduğu görüldü. Değerlendirmede 2012'de 2,5 milimetre boyutlu mikroadenom tanısı alan hastanın adenom boyutu küçük olması ve etiyojide başka faktör belirlenememesi nedeniyle idiyopatik olarak kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyojide başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanıtarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37       | 37  | Kadın    | İdiopatik         | 34 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 34 yaş                       | -                 | -                            | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Muayene notlarında hastanın hipofiz mikroadenom nedeniyle takipli olduğu görüldü. Değerlendirmede 2020'de 2 milimetre boyutlu mikroadenom tanısı alan hastanın adenom boyutu küçük olması ve etiyolojide başka faktör belirlenememesi nedeniyle idiyopatik olarak kabul edildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                   |
| 38       | 31  | Kadın    | İdiopatik         | 28 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 28 yaş                       | TSH               | 2020                         | 28 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Muayene notlarında hastanın hipofiz mikroadenom nedeniyle takipli olduğu görüldü. Değerlendirmede 2020 de 4 milimetre boyutlu mikroadenom tanısı alan hastanın adenom boyutu küçük olması ve etiyolojide başka faktör belirlenememesi nedeniyle idiyopatik olarak kabul edildi.30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |
| 39       | 30  | Erkek    | İdiopatik         | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 30 yaş                       | Yok               | -                            | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında kafa travması öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler ve hormonal eksiklik olmaması üzerine hasta idiyopatik kabul edildi.30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                               |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                    | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik          | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-----|----------|--------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40       | 27  | Kadın    | İdiopatik                            | 22 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2018      | 22 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH      | 1996                          | 1 yaş                       | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2018'de 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenomu tanısı olup 4 yaşında sandalyeden düşme öyküsü mevcuttur. Değerlendirmede hastanın travma anamnezi hafif şiddet olup adenom boyutunun küçük olması, cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması apopleksi kliniği düşündürmedi. Hastada etiyolojide idiyopatik olarak kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi. |
| 41       | 56  | Kadın    | İdiopatik                            | 56 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 56 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL | 1992                          | 25 yaş                      | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, doğum öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                        |
| 42       | 45  | Kadın    | İdiopatik                            | 38 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2016      | 38 yaş                       | FSH/LH                     | 1986                          | 8 yaş                       | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, doğum öyküsü, aile öyküsü, etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup hasta idiyopatik kabul edildi. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi. İdiopatik etiyoloji başlangıcı görüntüleme tarihi olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                        |
| 43       | 51  | Kadın    | İdiopatik intrakranial hipertansiyon | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2018      | 46 yaş                       | ACTH                       | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı konulduğu aynı zamanda 2018 yılında iskemik serebrovasküler olay tanısı nedeniyle nörolojiden takipli olduğu görülmüş olup değerlendirilen hastada idiyopatik intrakranial hipertansiyon etiyolojide düşünüldü.                                                                                                                        |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                    | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji                    | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik tanı tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|-----|----------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44       | 35  | Kadın    | İdiopatik İntrakranial hipertansiyon | 35 yaş                 | Yok                                 | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 35 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2023 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı konulduğu ve nörolojiden takipli olduğu görülmüş olup değerlendirilen hastada idiyopatik intrakranial hipertansiyon etiyolojide düşünüldü.                                                                                                                                                                               |
| 45       | 28  | Kadın    | İdiopatik İntrakranial hipertansiyon | 23 yaş                 | Yok                                 | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 23 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2013 yılında 2 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom tanısı olduğu ve 2018 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı konularak nörolojiden takipli olduğu görüldü. Değerlendirilen hastada adenom boyutunun küçük olması cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması apopleksi kliniği düşündürmedi. İdiopatik intrakranial hipertansiyon etiyolojide düşünüldü. |
| 46       | 51  | Kadın    | İdiopatik İntrakranial hipertansiyon | 38 yaş                 | Travma (hafif şiddet kafa travması) | 31 yaş                | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2021      | 49 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2010 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı mevcut olmakla beraber 2003 yılında düşme sonucu kafa travması öyküsü mevcut. Hastanın yapılan değerlendirmesinde hormon eksikliği mevcut olmayıp travma şiddeti hafif olması nedeniyle ön planda etiyolojide idiyopatik intrakranial hipertansiyon düşünüldü ve travma eşlik eden ikinci etiyolojik faktör olarak değerlendirildi.                                                                                         |
| 47       | 46  | Erkek    | İdiopatik İntrakranial hipertansiyon | 39 yaş                 | Travma (hafif şiddet kafa travması) | 25 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2016      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2016 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı mevcut olmakla beraber 2002 yılında yarananma sonucu kafa travması öyküsü mevcuttur. Yapılan değerlendirmesinde hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp travma şiddeti hafif olması nedeniyle ön planda etiyolojide idiyopatik intrakranial hipertansiyon düşünüldü ve travma eşlik eden ikinci etiyolojik faktör olarak değerlendirildi.                                                                                  |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                    | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji            | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----|----------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48       | 36  | Kadın    | İdiopatik intrakranial hipertansiyon | 35 yaş                 | Vasküler (sheehan sendromu) | 25 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 35 yaş                       | GH                | 2023                          | 36 yaş                      | 5            | 2            | Hastanın anamnezinde 2012 yılında doğum sonrası dönemde şiddetli kanama ve kanama nedeni eritrosit süspansiyonu transfüzyonu öyküsü mevcut olmakla beraber hastanın 2020 yılında idiyopatik intrakranial hipertansiyon tanısı konulmuştur. Hastanın feokromositoma nedeniyle 2022 yılında postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilme öyküsü mevcuttur. 2017 yılında hastanın tiroid medüller kanseri öyküsü olan hastaya 2022 yılında genetik tetkik sonucu MEN2A sendromu tanısı konulmuştur. Hastanın değerlendirmesinde yoğun bakım takibinde hastanın hipotansiyon veya başka bir komplikasyon öyküsü bulunmamakta ve MEN2A sendromu hastalarında hipofiz tutulumu eşlik etmemekte olup ön planda idiyopatik intrakranial hipertansiyon etiolojide düşünüldü ve eşlik eden postpartum kanama öyküsü nedeniyle sheehan sendromu nedeni vasküler ek etiyolojik faktör olarak değerlendirildi. |
| 49       | 45  | Kadın    | İlaç (oral kontraseptif)             | 18 yaş                 | Yok                         | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 42 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, aile öyküsü, postpartum komplikasyon öyküsü ve diğer faktörler mevcut değil. Hastanın 1996 yılında 1 sene menstural düzensizlik nedeniyle oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcut. Hastanın yapılan değerlendirilmesinde etiolojide ön planda ilaç kullanımı düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 50       | 32  | Kadın    | İlaç (dopamin agonisti)              | 22 yaş                 | Yok                         | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 28 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2013 yılında hiperprolaktinemi nedeniyle dopamin agonisti başlandığı ve 4 sene kullanım öyküsü olduğu fakat hipofiz adenomu mevcut olmadığı görüldü. Hastanın notlarında operasyon öyküsü görülmemiş olup yapılan değerlendirmede ön planda etiolojide ilaç kullanımı düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51       | 56  | Kadın    | İlaç (gnrh Analogu) | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2014      | 47 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 0            | Hastanın anamnezinde daha önce 2013 yılında meme kanseri tanısı koyularak kemoterapi, radyoterapi ve gnrh analogu verilme öyküsü mevcut. Alınan radyoterapi göğüs bölgesine olup kranial radyoterapi öyküsü mevcut değildir. Doğum sonrası komplikasyon öyküsü mevcut değil. Hastanın değerlendirilmesinde etiyolojide ön planda ilaç kullanımı düşünüldü. |
| 52       | 55  | Kadın    | İlaç (gnrh Analogu) | 52 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 53 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 1            | Hastanın anamnezinde daha önce 2020 yılında meme kanseri tanısı koyularak kemoterapi, radyoterapi ve gnrh analogu verilme öyküsü mevcut. Alınan radyoterapi göğüs bölgesine olup kranial radyoterapi öyküsü mevcut değildir. Doğum sonrası komplikasyon öyküsü mevcut değil. Hastanın değerlendirilmesinde etiyolojide ön planda ilaç kullanımı düşünüldü. |
| 53       | 54  | Kadın    | İlaç (gnrh Analogu) | 45 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 51 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde daha önce 2013 yılında meme kanseri tanısı koyularak kemoterapi, radyoterapi ve gnrh analogu verilme öyküsü mevcut. Alınan radyoterapi göğüs bölgesine olup kranial radyoterapi öyküsü mevcut değildir. Doğum sonrası komplikasyon öyküsü mevcut değil. Hastanın değerlendirilmesinde etiyolojide ön planda ilaç kullanımı düşünüldü. |
| 54       | 37  | Kadın    | İlaç (gnrh Analogu) | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 35 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 0            | Hastanın anamnezinde 2019 yılında in vitro fertilizasyon tedavisi nedeniyle gnrh analogu kullanım öyküsü mevcut. Yapılan değerlendirmede hastanın etiyolojisinde başka faktör bulunamamış olup ön planda ilaç kullanımı düşünüldü.                                                                                                                         |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji             | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji         | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik               | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----|----------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55       | 43  | Kadın    | İlaç (glukokortikoid)         | 36 yaş                 | İlaç (oral kontraseptif) | 35 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 40 yaş                       | Yok                             | -                             | -                           | 4            | 0            | Hastanın anamnezinde 2015 yılında renal nakil sonrasında immünsüpresif tedavi olarak 2sene glukokortikoid kullanımı ve 2016 yılında menstural düzensizlik nedeniyle 1 sene oral kontraseptif kullanımı öyküsü mevcut. Yapılan değerlendirmede hastada diğer etiyolojik faktörler bulunmamakta olup etiyolojide glukokortikoid kullanımı ve ek faktör olarak oral kontraseptif kullanımı düşünüldü.                                   |
| 56       | 36  | Kadın    | İnfiltratif (nodüler lezyon)  | 31 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 31 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH, ADH, PRL | 2018                          | 31 yaş                      | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 1996 yılında düşme nedeni orta şiddet kafa travması öyküsü ve 2018 yılında kranial mr incelemesinde hipofiz bölgesinde 11 milimetre boyutlu nodüler lezyon saptanmış olup tedavi sürecinde 3 ay glukokortikoid verilme öyküsü mevcut. Hastanın değerlendirilmesinde travma sonrası hormon eksikliği gelişmeyen hastanın kliniği için ön planda hipofizer lezyonun sebep olduğu infiltratif etiyoloji düşünüldü. |
| 57       | 56  | Erkek    | İnfiltratif (Erdheim Chester) | 54 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2022      | 55 yaş                       | -                               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2021 yılında Erdheim Chester tanısı aldığı görüldü. Hastanın geçirilmiş travma, adenom ve etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup ön planda Erdheim Chester hastalığının sebep olduğu infiltratif etiyoloji düşünüldü.                                                                          |
| 58       | 50  | Erkek    | İnfiltratif (Erdheim Chester) | 47 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 47 yaş                       | ACTH, TSH, ADH                  | 2020                          | 47 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2020 yılında Erdheim Chester tanısı aldığı ve eş zamanlı santral diabetes insipidus ile takip edildiği görüldü. Hastanın geçirilmiş travma, adenom ve etiyolojideki diğer faktörler tespit edilememiş olup ön planda Erdheim Chester hastalığının sebep olduğu infiltratif etiyoloji düşünüldü.              |

**EK TABLO 1. (Devamı)**



| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                  | Birinci Etiyoloji Yaşı | İkinci Etiyoloji             | İkinci Etiyoloji Yaşı | Üçüncü Etiyoloji                | Üçüncü Etiyoloji Yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|-----|----------|------------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59       | 22  | Erkek    | İnfiltratif (hemokromatozis)       | 18 yaş                 | İnfiltratif (b-all tutulumu) | 17 yaş                | Vasküler (serebrovasküler olay) | 17 yaş                | Parsiyel empty Sella | 2019      | 18 yaş                       | ACTH                  | 2019                          | 18 yaş                      | -            | -            | Hasta çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında b hücreli lenfoblastik lösemi tanısı konulmuş olup santral sinir sistemi tutulumu olduğu, 2018 yılında intrakranial kanama öyküsü ve 2019 yılında sekonder hemokromatozis tanısı mevcut. Değerlendirmede etiolojide hemokromatozis ilişkili infiltratif etioloji, ek olarak all tutulumu nedenli infiltratif ve intrakranial kanamanın sebep olduğu vasküler etioloji düşünüldü. |
| 60       | 77  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 33 yaş                 | Yok                          | -                     | Yok                             | -                     | Parsiyel empty Sella | 2005      | 59 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2008                          | 62 yaş                      | 5            | 0            | Hastanın anamnezinde 2005 yılında 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenomu tanısı mevcut olup çoklu doğum öyküsü mevcut. Hastanın değerlendirmesinde adenom boyutunun küçük olması cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi alınmaması adenom shrinkage kliniği düşündürmedi. Hastanın çoklu doğum öyküsü mevcut olması etiolojide olası lenfositik hipofizit olarak düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                              |
| 61       | 65  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 34 yaş                 | Yok                          | -                     | Yok                             | -                     | Parsiyel empty Sella | 2005      | 47 yaş                       | ADH                   | 2011                          | 53 yaş                      | 7            | 5            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. Çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut olan hastanın değerlendirmede santral diabetes insipidus mevcut ve başka etiyojik faktörü mevcut olmayıp ön planda olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                             |
| 62       | 56  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 37 yaş                 | Yok                          | -                     | Yok                             | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 55 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 12           | 5            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. Çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut olan hastanın değerlendirmede başka etiyojik faktörü mevcut olmayıp ön planda olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                  |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                  | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-----|----------|------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63       | 53  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 32 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 48 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 2            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. Hastada 2010 yılında 2 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom saptanmış olup 17 yaşında 4 sene oral kontraseptif kullanma öyküsü mevcut. Değerlendirmede hastanın çoklu doğum ve abortus öyküsü olması, adenom boyutunun küçük olması cerrahi, radyoterapi gibi ek tedavi almaması sonucunda etiolojide olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                      |
| 64       | 45  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 41 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. Çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut olan hastanın değerlendirmede başka etiyolojik faktörü mevcut olmayıp ön planda olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                        |
| 65       | 44  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 28 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 38 yaş                       | ACTH              | 2023                          | 44 yaş                      | 3            | 3            | Hastanın anamnezinde kafa travması öyküsü, postpartum kanama komplikasyonu öyküsü, aile öyküsü yok. Çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut olan hastanın değerlendirmede başka etiyolojik faktörü mevcut olmayıp ön planda olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                        |
| 66       | 41  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 28 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 36 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 3            | Hastanın anamnezinde 2009 yılında hipofizde 2 milimetre boyutlu prolaktinoma nedeniyle 2012 yılından günümüze devam eden dopamin agonisti kullanımı ile çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut. Hastanın değerlendirmesinde adenom boyutunun küçük olması cerrahi, radyoterapi öyküsü olmaması ve hormon eksikliği mevcut olmayıp adenom shrinkage kliniği düşünülmeyen hasta için doğum sonrası menstural düzensizlik kliniği başlamış olup etiolojide ön planda olası lenfositik hipofizit düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                  | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|----------|------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67       | 36  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 22 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 32 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2019 yılında 2,5 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom tanısı mevcut. 2004 yılında yüksek doz antidepresan ilaç kullanımı nedeniyle yoğun bakım yatış öyküsü olan hastanın yatışı sırasında komplikasyon gelişmemiş olup hastanın sonrasında doğum öyküsü mevcut ve hormonal eksikliği mevcut değil. Hastanın değerlendirmesinde öyküsü olmayıp adenom boyutunun küçük olması cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması adenom shrinkage kliniği düşündürmedi. Hastanın doğum öyküsü mevcut olması etiyojide olası lenfositik hipofizit olarak düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi. |
| 68       | 36  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 29 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 35 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2016 yılında poliglandular otoimmün sendrom, 2016 yılında primer adrenal yetmezlik, 2018 yılında 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom, 2022 yılında graves tanısı aldığı görüldü. Yapılan değerlendirmede adenom boyutunun küçük olması cerrahi, ilaç, radyoterapi gibi ek tedavi almaması adenom shrinkage kliniği düşündürmedi. Hastada ön planda asıl hastalığı ile ilişkili olarak otoimmünite zemininde olası lenfositik hipofizit nedenli infiltratif etiyojisi düşünüldü.                           |
| 69       | 44  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 1            | Hastanın anamnezinde 2022 yılında hipofizde 2 milimetre boyutlu Rathke kisti saptanmış olup etiyojide belirgin ek faktör belirlenmemiştir. Hastanın çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut olup yapılan değerlendirmede ön planda çoklu doğum öyküsü nedeniyle olası lenfositik hipofizit olarak değerlendirildi. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi.                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                  | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji            | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70       | 51  | Kadın    | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 43 yaş                 | İnfiltratif (POEMS)         | 28 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 48 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 7            | 0            | Hastanın anamnezinde 2017 yılında POEMS sendromu nedeniyle kemoterapi, radyoterapi ve steroid alma öyküsü mevcut olup aynı zamanda çoklu doğum öyküsü mevcuttur. Etiyolojide başka ek faktörü bulunmayan hastanın değerlendirilmesinde yapılan radyoterapi pelvis bölgesine yapılmış olup etiyolojide düşünülmemekle birlikte ön planda çoklu doğum öyküsü nedeniyle olası lenfositik hipofizit ilişkili infiltratif etiyoloji ve ek olarak ilişkili POEMS infiltratif etiyoloji düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum olarak belirlendi. |
| 71       | 61  | Kadın    | İnfiltratif (Sarkoidoz)            | 56 yaş                 | Yok                         | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 56 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2018                          | 56 yaş                      | 4            | 0            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında sarkoidoz ve sarkoidoz hipofizit tanısı konulmuş olup hastanın etiyolojisinde infiltratif neden olarak düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 72       | 42  | Kadın    | Neoplastik (adenom)                | 27 yaş                 | Vasküler (sheehan sendromu) | 28 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 41 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 5            | 4            | Hastanın anamnezinde 2008 yılında 7 milimetre boyutlu hipofiz prolaktinoma tanısı mevcut olup 2013 yılında 6 ay dostinex kullanma öyküsü mevcut. Hastanın 2009 yılında doğum sonrası 3 sene amenore gelişme öyküsü mevcut. Yapılan değerlendirmede hastanın etiyolojisinde ön planda neoplastik adenom ve eşlik eden vasküler sheehan sendromu düşünüldü.                                                                                                                                                                                 |
| 73       | 56  | Kadın    | Neoplastik (adenom)                | 47 yaş                 | Vasküler (sheehan sendromu) | 18 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 51 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 1978 yılında uterus kisti nedeniyle kanama öyküsü, 1993 yılında düşme sonucu hafif şiddet kafa travma öyküsü, 2014 yılında 8,3 milimetre boyutlu büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu ile akromegali tanısı ve 2014 yılında 4 sene somatostatin analogu kullanma öyküsü olup hastanın 1985 yılında ikinci doğumu sonrası laktasyon olmama öyküsü mevcut. Yapılan değerlendirmede hastanın etiyolojisinde ön planda neoplastik olarak adenom ve ek vasküler faktör olarak sheehan sendromu değerlendirildi.      |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji                      | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik          | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----|----------|----------------------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74       | 40  | Kadın    | Neoplastik (araknoid kist)             | 32 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2015      | 32 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2015 yılında kranial görüntülemesinde suprasellar bölgede 40 milimetre boyutlu araknoid kist saptanmış olup hastanın etiyojisinde ek faktör saptanmadı. Hastada ön planda neoplastik etiyoji düşünöldü.                                                                                                                                            |
| 75       | 50  | Kadın    | Neoplastik (adenom)                    | 43 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 44 yaş                       | GH                         | 2023                          | 50 yaş                      | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 2016 yılında 3 milimetre boyutlu ACTH salgılayan hipofiz adenomu nedeniyle cushing hastalığı tanısı almış olup ek etiyojik faktör bulunmayan hastada ön planda neoplastik olarak adenom düşünöldü.                                                                                                                                                 |
| 76       | 27  | Kadın    | Neoplastik (adenom)                    | 24 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 24 yaş                       | -                          | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2020 yılında 7 milimetre boyutlu ACTH salgılayan hipofiz adenomu nedeniyle cushing hastalığı tanısı almış olup ek etiyojik faktör bulunmayan hastada ön planda neoplastik olarak adenom düşünöldü.                                              |
| 77       | 33  | Erkek    | Neoplastik (Karsinoid tümör metastazı) | 27 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2020      | 30 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL | 2017                          | 27 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2017 yılında karsinoid tümör tanısı mevcut olup 2017 yılında hipofiz metastazı gelişmiştir. Değerlendirmede karsinoid tümör metastazı nedenli neoplastik etiyoji ön planda düşünöldü.                                                                                                                                                              |
| 78       | 47  | Kadın    | Neoplastik (menenjiom)                 | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 46 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında endometriyum biyopsisi sonrası şiddetli kanama sonrasında rahim içi araç takılma öyküsü ve 2022 yılında 10 milimetre boyutlu menenjiom tanısı mevcut olup değerlendirmede hastanın jinekolojik kanama sonrası herhangi bir klinik ve hormon eksikliği meydana gelmemiş olup ön planda menenjiom nedenli neoplastik etiyoji düşünöldü. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 79       | 43  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 41 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 42 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2021 yılında 5 milimetre boyutlu hipofiz adenomu tanısı koyulmuş olup hastanın değerlendirmesinde belirgin başka ek faktör saptanamamış ve hormon eksikliği mevcut olmayan hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünüldü.                                                                                                                                                                                                  |
| 80       | 40  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 36 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 36 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 2014 yılında primer adrenal yetmezlik tanısı ve 2019 yılında eş zamanlı 5 milimetre boyutlu hipofiz adenomu saptanmıştır. Değerlendirmede hastanın çoklu doğum öyküsü ve abortus öyküsü olmasına rağmen primer adrenal yetmezlik nedeniyle kullandığı glukokortikoid replasman tedavisi nedeniyle olası lenfositik hipofizit etiyolojisi baskılanmakta olduğu düşünüldü. ön planda adenom ilişkili neoplastik etiyoloji düşünüldü.           |
| 81       | 58  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 48 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 57 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında operasyon öyküsü, travma öyküsü ve diğer ek faktörler mevcut değildir. 2013 yılında hipofiz görüntülemesinde 2 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom empty sella tanı tarihinde de görüntülemelerde eşlik etmektedir. Hastada hormonal eksiklik mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünüldü. |
| 82       | 52  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 47 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 50 yaş                       | GH                | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında 2 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanamamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                       |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 83       | 50  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 45 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 45 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında 4 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 84       | 50  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 46 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 46 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2019 yılında 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 85       | 42  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 40 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 40 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2021 yılında 7 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 86       | 40  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 40 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2015      | 40 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2008 yılında 12 milimetre boyutlu hipofiz makroadenom saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                |
| 87       | 35  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 17 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2012      | 23 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2004 yılında 7 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                 |
| 88       | 23  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 22 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 22 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2022 yılında 4 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**



| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89       | 21  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 20 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 20 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2022 yılında 5 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür. |
| 90       | 20  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 16 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 16 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2022 yılında 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                    |
| 91       | 64  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 53 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2015      | 56 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2012 yılında 8 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptanmış ve 1 sene boyunca dopamin agonisti kullanma öyküsü mevcut. Hastanın etiyojisinde diğer faktörler mevcut olmayıp santral hormon eksikliği saptanmamış olup değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                     |
| 92       | 63  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 58 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2022      | 62 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 0            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında 21 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan invaziv hipofiz makroadenomu saptanmış ve dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve santral hormonal eksikliği mevcut olmayıp değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                               |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 93       | 55  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 37 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2014      | 46 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 2005 yılında 3 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş olup 1 sene dopamin agonisti tedavisi almıştır. Hastanın 2003 yılında endometriyum biyopsisi sonrası şiddetli kanama ve transfüzyon öyküsü mevcut olan hastada değerlendirmede jinekolojik kanama sonrası doğum öyküsü olan santal hormonal eksiklik kliniği olmayan hastanın etiyojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür. |
| 94       | 51  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 36 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2015      | 43 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 2            | Hastanın anamnezinde 2008 yılında 8 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş olup 6 sene dopamin agonisti tedavisi almıştır. Hastanın 1998 yılında düşme sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcuttur. Değerlendirmede hastanın travma sonrası santral hormon eksikliği gelişmemesi ve doğum öyküsü olması sebebiyle etiyojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                 |
| 95       | 52  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 45 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 50 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2016 yılında 19 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş olup dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                               |
| 96       | 47  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 44 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 44 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2020 yılında 20 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 2 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                                          |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97       | 46  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2015      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 2007 yılında 6 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve 2015 yılında dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 2 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 98       | 46  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 29 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2011      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2008 yılında 12 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 2 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.             |
| 99       | 45  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 40 yaş                       | GH                | 2023                          | 45 yaş                      | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2008 yılında 5 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak 15 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                   |
| 100      | 44  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 27 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2016      | 37 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1            | 0            | Hastanın anamnezinde 2006 yılında 9 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve 2007 yılında dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                        |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101      | 45  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 25 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2003 yılında 11 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve 2017 yılında dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 3 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                  |
| 102      | 45  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 33 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2011 yılında 15 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 5 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                               |
| 103      | 44  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 39 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 41 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında 4 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın 2018 yılında hafif şiddette kafa travması öyküsü mevcuttur. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede kafa travmasının hafif şiddette olması ve hormonal eksikliği mevcut olmaması ile etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 104      | 43  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 26 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 37 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2006 yılında 5 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 7 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedeni neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                                |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105      | 42  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 41 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 42 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2021 yılında 7 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve 2022 yılında dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın 1986 yılında hafif şiddette kafa travması öyküsü mevcuttur. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede kafa travmasının hafif şiddette olması ve hormonal eksikliği mevcut olmaması ile etiyolojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                                                                           |
| 106      | 42  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 21 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2013      | 32 yaş                       | GH                | 2023                          | 42                          | 3            | 0            | Hastanın anamnezinde 2002 yılında 4 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 15 yıl kullanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü, postpartum komplikasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 107      | 41  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 21 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 36 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 2008 yılında 5 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 15 yıl kullanmıştır. Hastanın 1988 yılında orta şiddetli düşme sonucu kafa travması öyküsü mevcuttur. 2008 yılında psöriazis tanısı alan hastanın 2010 yılında glukokortikoid kullanımı sonucu avasküler nekroz öyküsü mevcuttur. Hastanın operasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede pediatrik dönemdeki kafa travması sonrası doğum öyküsü olması ve hormonal eksikliği mevcut olmaması ile etiyolojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108      | 40  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 28 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 39 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 1(ikiz)      | 0            | Hastanın anamnezinde 2011 yılında 2 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve dopamin agonisti tedavisi başlanarak hasta 2 yıl kullanmıştır. Hastanın aynı zamanda 2021 yılında granüloamatöz mastit nedeniyle 6 ay glukokortikoid kullanım öyküsü mevcut. Hastanın anamnezinde operasyon öyküsü, postpartum komplikasyon öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 109      | 37  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 35 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 36 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2021 yılında 3 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu tanısı konulmuş ve 2022 yılında dopamin agonisti tedavisi başlanmıştır. Hastanın operasyon öyküsü, doğum öyküsü ve başka etiyolojik faktör mevcut olmayıp değerlendirmede etiyolojisinde ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.                                                                                                                                                       |
| 110      | 57  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 57 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 57 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2023 yılında 5 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu eş zamanlı olarak saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Santral hormon eksikliği saptanmayan hastada değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.               |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111      | 58  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 43 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2014      | 49 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2012                          | 47 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2008 yılında 12 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup 2008 yılında dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 1 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 112      | 56  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 51 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 52 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında 6 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 2 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.               |
| 113      | 44  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 38 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2019      | 40 yaş                       | -                     | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2017 yılında 16 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup 2019 yılında dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 1 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 114      | 41  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 36 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 36 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2018 yılında 7 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup 2018 yılında dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 2 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etioloji düşünülmüştür. |
| 115      | 40  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 37 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2020 yılında 10 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 2 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etioloji düşünülmüştür.             |
| 116      | 37  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 35 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2016 yılında 4 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etioloji düşünülmüştür.                                                                                 |

**EK TABLO 1. (Devamı)**



| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117      | 38  | Erkek    | Neoplastik (adenom) | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 33 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2015 yılında 6 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 3 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 118      | 36  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 30 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 30 yaş                       | -                 | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2017 yılında 2 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup dopamin agonisti tedavisi başlandığı ve 4 sene kullandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür. |
| 119      | 34  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 32 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 34 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2021 yılında 4 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup 2023 yılında dopamin agonisti tedavisi başlandığı görüldü. Operasyon öyküsü ve etiyolojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünülmüştür.         |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji   | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik          | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|----------|---------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120      | 31  | Kadın    | Neoplastik (adenom) | 20 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 25 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2012 yılında 7 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu saptandığı görülmüş olup operasyon öyküsü ve etiyojide başka ek faktör saptanmamıştır. Değerlendirmede hastada ön planda adenom nedenli neoplastik etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                             |
| 121      | 61  | Erkek    | Travma              | 59 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 60 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL | 2022                          | 60 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2021 yılında 8 metre yüksekten düşme sonucunda orta şiddette kafa travması gelişme öyküsü olup etiyojide başka ek faktör saptanmamıştır. 2022 yılında santral hormonal eksiklik tespit edilen hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda düşme ilişkili travma etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                 |
| 122      | 61  | Kadın    | Travma              | 41 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 60 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2003 yılında tekrarlayan düşme sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda düşme ilişkili travma etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                           |
| 123      | 60  | Erkek    | Travma              | 59 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 60 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 1974 yılında at tepmesi sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut. 2021 yılında kolon kanseri nedeniyle operasyon sonrası kemoterapi ve batin bölgesine radyoterapi öyküsü mevcut olup 2023 yılında hipergonadotropik hipogonadizm gelişme öyküsü mevcuttur. Yapılan değerlendirilmede hipofiz lezyonu olmayıp ek etiyojide ek faktör saptanmayan ve santral hormon eksikliği gelişmeyen hastada ön planda travma etiyojisi düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 124      | 47  | Kadın    | Travma            | 36 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 47 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 2            | Hastanın anamnezinde 1997 yılında ve 2012 yılında hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamıştır. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 125      | 47  | Kadın    | Travma            | 11 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2012      | 40 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 1987 yılında kesilen ağacın üzerine düşmesi sonucu ağır şiddet kafa travması öyküsü olan hastanın etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamış ve sonrasında doğum öyküsü mevcuttur. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                               |
| 126      | 48  | Erkek    | Travma            | 36 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 46 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2011 yılında 4 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenom saptanmıştır. Daha önce pediatrik dönemde kafa travma öyküsü, 1993 yılında araç içi trafik kazası sonucu kafa travması öyküsü ve 1996 yılında orta şiddet kafa travması öyküsü mevcut. 2010 yılında hastanın brakial pleksus nevralsisi ve kanat skapula nedenli 6 ay glukokortikoid kullanım öyküsü mevcut. Değerlendirmede hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp hipofiz adenom boyutunun küçük olması nedeniyle ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür. |
| 127      | 45  | Kadın    | Travma            | 16 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 1994 yılında yaralanma sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamıştır. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                           |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 128      | 43  | Erkek    | Travma            | 5 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 43 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 1985 yılında 3 metre yüksekten düşme sonucu orta şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamıştır. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 129      | 39  | Kadın    | Travma            | 5 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 35 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2001 yılında yüksekten düşme sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamıştır. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 130      | 28  | Erkek    | Travma            | 17 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 27 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2012 yılında kafasına inşaat malzemesi düşmesi sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp santral hormonal eksikliği saptanmamıştır. Değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 131      | 82  | Kadın    | Travma            | 57 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 80 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 2            | Hastanın anamnezinde 1983 yılında geçirilmiş menenjit öyküsü, 1980 yılında doğum sonrası şiddetli kanama ve kanama sonrası transfüzyon öyküsü ve 2017 yılında geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü mevcuttur. Hastanın hipofiz lezyonu ve operasyon öyküsü mevcut değil. 2003 yılında araç içi trafik kazası sonucu vertebra kırıkları gelişme öyküsü mevcut. Değerlendirmede hastanın postpartum komplikasyon öyküsü mevcut olup hormonal eksiklik saptanmaması olası lenfositik hipofizit kliniğinden uzaklaştırmış olup ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132      | 57  | Kadın    | Travma            | 8 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2017      | 51 yaş                       | GH                    | 2023                          | 57                          | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 1974 yılında yaralanma sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                            |
| 133      | 31  | Kadın    | Travma            | 5 yaş                  | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2012      | 20 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2004                          | 12 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında pediatrik dönemde hafif şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi.                                                                  |
| 134      | 23  | Erkek    | Travma            | 16 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2022      | 22 yaş                       | FSH/LH                | 2022                          | 22 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın muayene notlarında 2015 yılında 2.kattan düşme sonucu orta şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür. 30 yaşından önce başlayan kliniği nedeniyle hasta genetik test için yönlendirildi.                                                  |
| 135      | 37  | Kadın    | Travma            | 16 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 33 yaş                       | ACTH                  | 2023                          | 37 yaş                      | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 1995 yılında düşme sonucu orta şiddette kafa travması ve 2008 yılında trafik kazası sonucu orta şiddet kafa travması öyküsü dışında etiyolojide ek faktör saptanmamıştır. Hastanın hipofiz lezyonu mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda travma etiyolojisi düşünülmüştür. Hasta çalışmamıza çağırıldığında muayenede paratiroid adenomu saptanmış olup eşlik eden hipofiz patolojisi nedeniyle MEN-1 sendromu açısından genetik test için yönlendirildi. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji                   | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136      | 21  | Erkek    | Travma            | 5 yaş                  | Genetik (homosistinüri)            | 1 yaş                 | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2021      | 19 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2007 yılında 1 metre yükseklikten düşme sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü, 2021 yılında eş zamanlı saptanan 3 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenomu öyküsü, mental retardasyon ve osteoporoz nedeniyle pediatrik dönemde araştırılan hasta genetik test sonucu 2022 yılında klasik tip homosistinüri tanısı mevcuttur. Değerlendirmede hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp ön planda etiolojide travma düşünülmekte ve homosistinüri ek genetik etiyojisi olarak düşünülmektedir. |
| 137      | 36  | Kadın    | Travma            | 31 yaş                 | İlaç (oral kontraseptif)           | 17 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 32 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında ağır şiddet kafa travması sonrası senkop öyküsü olan hastanın 2004 yılında 1 sene menstural düzensizlik nedeniyle oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcut. Değerlendirmede hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp ön planda etiolojide travma düşünülmüş olup ilaç kullanımı ek etiyojisi olarak düşünülmüştür.                                                                                                                                                                |
| 138      | 57  | Kadın    | Travma            | 15 yaş                 | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 36 yaş                | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2023      | 57 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 0            | Hastanın anamnezinde 1981 yılında kafasına darbe sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup aynı zamanda çoklu doğum öyküsü mevcuttur. Hastanın yapılan değerlendirmesinde ek etiyojisi faktör mevcut olmayıp ön planda travma etiyojisi düşünülmekte olup çoklu doğum öyküsü nedeniyle eşlik eden lenfositik hipofizit infiltratif etiyojisi olarak düşünüldü. Etiyojisi tarihi son doğum tarihi olarak belirlendi.                                                                                      |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji                   | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----------|-------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 139      | 55  | Kadın    | Travma            | 16 yaş                 | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 26 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 49 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 5            | 2            | Hastanın anamnezinde 1984 yılında kafasına darbe sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup aynı zamanda çoklu doğum öyküsü ve abortus mevcuttur. Hastanın yapılan değerlendirmesinde ek etiyolojik faktör mevcut olmayıp ön planda travma etiyolojisi düşünüldü. Çoklu doğum öyküsü nedeniyle eşlik eden olası lenfositik hipofizit infiltratif etiyoloji olarak düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum tarihi olarak belirlendi.               |
| 140      | 73  | Kadın    | Travma            | 68 yaş                 | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 32 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 68 yaş                       | TSH, FSH/LH, GH   | 2018                          | 68 yaş                      | 7            | 0            | Hastanın anamnezinde 2018 yılında tekrarlayan kendi seviyesinden düşmeler sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup aynı zamanda çoklu doğum öyküsü mevcuttur. Hastanın yapılan değerlendirmesinde ek etiyolojik faktör mevcut olmayıp ön planda travma etiyolojisi düşünüldü. Çoklu doğum öyküsü nedeniyle eşlik eden olası lenfositik hipofizit infiltratif etiyoloji olarak düşünüldü. Etiyoloji tarihi son doğum tarihi olarak belirlendi. |
| 141      | 52  | Kadın    | Travma            | 48 yaş                 | Neoplastik (adenom)                | 49 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 49 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2019 yılında trafik kazası sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü olup 2020 yılında 5 milimetre boyutlu prolaktin salgılayan hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. Hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp ek etiyolojik faktör saptanmamış olup değerlendirmede ön planda travma etiyolojisi düşünülürken ek olarak adenom nedenli neoplastik etiyoloji düşünüldü.                                                                  |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji    | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji              | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-----|----------|----------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142      | 55  | Kadın    | Travma               | 43 yaş                 | Vasküler (yoğun bakım yatışı) | 49 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 49 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 4            | 2            | Hastanın anamnezinde 1992 yılında kendi mesafesinden düşme sonucu hafif şiddet kafa travması, 2011 yılında trafik kazası orta şiddet kafa travması öyküsü mevcut. 2017 yılında mide ameliyatı sonrası postoperatif kanama nedeni yoğun bakım yatışı ve yoğun transfüzyon öyküsü mevcut. Hastanın hormon eksikliği mevcut olmayıp değerlendirmede ön planda travma etiyojisi düşünülürken ek olarak yoğun bakım yatışı nedeni vasküler etiyojisi düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                      |
| 143      | 41  | Erkek    | Travma               | 8 yaş                  | Vasküler (yoğun bakım yatışı) | 32 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 37 yaş                       | FSH/LH            | 1998                          | 16 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde 1990 yılında kafasına darbe sonucu hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup 2014 yılında sepsis nedeni yoğun bakım yatışı öyküsü mevcuttur. Hastada ek etiyojik faktör mevcut olmayıp travma sonrası hormonal eksiklik gelişen hastada ön planda travma etiyojisi düşünülmüş olup ek etiyojisi olarak yoğun bakım yatışı nedeni vasküler etiyojisi düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 144      | 79  | Kadın    | Travma (radyoterapi) | 64 yaş                 | Vasküler (jinekolojik kanama) | 49 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 78 yaş                       | TSH, FSH/LH, GH   | 2023                          | 79 yaş                      | 7            | 1            | Hastanın öyküsünde nazofarenks malignitesi nedeniyle 2008 yılında radyoterapi öyküsü mevcut. 1973 yılından beri devam eden aile içi şiddet öyküsü nedeniyle tekrarlayan hafif şiddet kafa travması öyküsü mevcut. 1993 yılında total abdominal histerektomi ameliyatı sırasında şiddetli kanama ve kanama nedeni transfüzyon öyküsü mevcut. Romatoid artrit tanısı olan hastanın 2003 yılında 1 sene glukokortikoid kullanım öyküsü mevcut. Hastanın değerlendirmesinde kafa travma şiddeti hafif olması nedeniyle sebebiyle ön planda radyoterapi ilişkili travma etiyojisi düşünüldü. Hastanın ek olarak jinekolojik kanaması nedeniyle vasküler etiyojisi varlığı düşünüldü. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**



| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji           | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji                   | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----|----------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145      | 31  | Kadın    | Vasküler (apopleksi)        | 25 yaş                 | Yok                                | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 25 yaş                       | GH                | 2023                          | 31 kadın                    | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2017 yılında 4 milimetre boyutlu hipofiz adenomu tanısı ve yine 2017 yılında hipofizer apopleksi öyküsü mevcut olup tanıda ön planda apopleksi nedenli vasküler etioloji düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 146      | 21  | Erkek    | Vasküler (Behçet)           | 15 yaş                 | Yok                                | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2018      | 16 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde belirgin hipofizer lezyon mevcut olmayıp 2017 yılında behçet hastalığı tanısı konulmuş olup 1 sene behçet hastalığı nedenli glukokortikoid kullanımı mevcuttur. Hastada santral hormonal eksiklik saptanmamış olup ön planda Behçet ilişkili vasküler etioloji düşünülmüştür.                                                                                                                                                                                                   |
| 147      | 44  | Kadın    | Vasküler (Behçet)           | 35 yaş                 | İnfiltratif (lenfositik hipofizit) | 27 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 38 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 5            | 1            | Hastanın anamnezinde belirgin hipofizer lezyon mevcut olmayıp 2014 yılında behçet hastalığı ve 2017 yılında nörobeçet tanısı öyküsü mevcut. 2007 yılında uterin kanama nedeniyle 1 sene oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcut olan hastanın aynı zamanda çoklu doğum ve abortus öyküsü mevcut. Hastada santral hormon eksikliği mevcut olmayıp değerlendirilmede ön planda Behçet ilişkili vasküler etioloji ve çoklu doğum öyküsü nedeniyle eşlik eden olası lenfositik hipofizit düşünüldü.     |
| 148      | 42  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 24 yaş                 | Yok                                | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 38 yaş                       | ACTH, TSH         | 2009                          | 28 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın 2005 yılında doğum sonrası dönemde şiddetli kanama nedenli transfüzyon ardından yoğun bakım yatışı ve total abdominal histerektomi öyküsü mevcut olup bu doğumdan sonra laktasyon gerçekleşmemiştir ve hasta bu tarihten itibaren sheehan sendromu nedeniyle takiplidir. Hastanın değerlendirmesinde ön planda postpartum kanama nedenli sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji düşünüldü. |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji           | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji         | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-----|----------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149      | 43  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 19 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 41 yaş                       | FSH/LH                | 2021                          | 41 yaş                      | -            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın 1999 yılında doğum sonrası dönemde sonra laktasyon ve menstruasyon döngüsü gerçekleşmemiş olup hasta bu tarihten itibaren sheehan sendromu nedeniyle takiplidir. Hastanın değerlendirmesinde ön planda sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji düşünüldü.                     |
| 150      | 32  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 25 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 26 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2017                          | 26 yaş                      | 4            | -            | Hasta merkezimizde takipli olup çalışmamız için çağırıldığında muayene olmayı kabul etmedi. Hastanın 2016 yılında doğum sonrası dönemde sonra laktasyon ve menstruasyon döngüsü gerçekleşmemiş olup hasta bu tarihten itibaren sheehan sendromu nedeniyle takiplidir. Hastanın değerlendirmesinde ön planda sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji düşünüldü.                     |
| 151      | 63  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 22 yaş                 | İlaç (oral kontraseptif) | 30 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2019      | 59 yaş                       | TSH, FSH/LH, GH       | 2019                          | 59 yaş                      | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 1982 yılında doğum sonrası kanama nedenli transfüzyon öyküsü olup 1990 yılında 1 sene oral kontraseptif kullanımı öyküsü mevcut. Hastanın değerlendirmesinde hormon eksikliği mevcut olup ön planda postpartum kanamanın neden olduğu sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji ve ek olarak oral kontraseptif kullanımı ilişkili ilaç etiyojisi düşünülmüştür. |
| 152      | 58  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 30 yaş                 | Yok                      | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2019      | 54 yaş                       | GH                    | 2023                          | 58 yaş                      | 1            | 5            | Hastanın anamnezinde 1995 yılında ölü fetüs nedenli acil sezeryan ameliyatı yapılan hastanın şiddetli kanama nedenli masif transfüzyon öyküsü mevcut olup 1990 yılında 1 sene oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttur. Hastanın değerlendirmesinde ön planda postpartum kanamanın neden olduğu sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji düşünüldü.                              |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji           | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik     | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-----|----------|-----------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 153      | 48  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 19 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 54 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 2            | 1            | Hastanın anamnezinde 1994 yılında abortus sırasında şiddetli kanama öyküsü mevcut olup sonrasında doğum öyküsü mevcutken hormon eksikliği mevcut değildir. 2022 yılında eş zamanlı olarak 4 milimetre hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. Hastada ek etiyolojik faktör saptanmamış olup ön planda hastada postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü.                              |
| 154      | 46  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 19 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2021      | 44 yaş                       | Yok                   | -                             | -                           | 3            | 0            | Hastanın anamnezinde 1996 yılında abortus sırasında şiddetli kanama öyküsü mevcut olup sonrasında doğum öyküsü mevcutken hormon eksikliği mevcut değildir. Hastada ek etiyolojik faktör saptanmamış olup ön planda hastada postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü.                                                                                                            |
| 155      | 45  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 31 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Empty Sella          | 2018      | 40 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH | 2018                          | 40 yaş                      | 4            | 0            | Hastanın anamnezinde 1988 yılında yüksekten düşme sonucu orta şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup 2007 yılında doğum sonrası şiddetli kanama öyküsü mevcuttur. Ek etiyolojik faktör saptanmayan hastada değerlendirmede travma sonrası hormon eksikliği gelişmemesi ve sonrasında doğum öyküsü olması sebebiyle hastada ön planda postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü. |
| 156      | 44  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 22 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2017      | 38 yaş                       | GH                    | 2023                          | 44 yaş                      | 3            | 1            | Hastanın anamnezinde 2001 yılında doğum sonrasında şiddetli kanama öyküsü ve trasnfüzyon öyküsü mevcut olup sonrasında doğum öyküsü mevcuttur. Hastada ek etiyolojik faktör saptanmamış olup değerlendirmede ön planda hastada postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü.                                                                                                        |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji           | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----|----------|-----------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 157      | 41  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 32 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 41 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 7            | 3            | Hastanın anamnezinde 2014 yılında doğum sonrası şiddetli kanama ve kanama nedeni transfüzyon öyküsü mevcut olup hormon eksikliği saptanmamıştır. Hastada ek etiyolojik faktör saptanmamış olup değerlendirilmede ön planda hastada postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 158      | 35  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 29 yaş                 | Yok              | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2020      | 32 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 3            | 3            | Hastanın anamnezinde 2019 yılında 1 milimetre boyutlu Rathke kleft kisti saptanmıştır. Hastanın 1994 yılında yüksekten düşme sonucu orta şiddet kafa travması öyküsü mevcut olup sonrasında doğum öyküsü mevcuttur. 2017 yılında doğum sonrası şiddetli kanama nedeniyle transfüzyon öyküsü ve yoğun bakım yatışı öyküsü sonrasında da amenore gelişme öyküsü mevcuttur. Değerlendirmede hipofizdeki lezyonun boyutunun küçük olması, travmanın hormonal eksiklik oluşturmaması, doğum öyküsü olması nedeniyle ön planda postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü. |
| 159      | 61  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu) | 36 yaş                 | Travma           | 44 yaş                | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2023      | 61 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | 2            | 0            | Hastanın anamnezinde 2006 yılında düşme sonrası orta şiddet kafa travması öyküsü mevcut. 1998 yılında postpartum kanama sonrası transfüzyon öyküsü mevcut. Hastada başka etiyolojik faktör saptanmamış olup değerlendirilmede ön planda hastada postpartum kanama sonucu sheehan sendromu ilişkili vasküler etiyoloji düşünüldü ve ek olarak düşme sonucu travma etiyolojide düşünüldü.                                                                                                                                                                                                                   |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji               | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji              | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji         | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik          | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----|----------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 160      | 47  | Kadın    | Vasküler (sheehan sendromu)     | 22 yaş                 | Vasküler (yoğun bakım yatışı) | 26 yaş                | İlaç (oral kontraseptif) | 45 yaş                | Parsiyel empty Sella | 2023      | 47 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 4            | 1            | Hastanın anamnezinde 1998 yılında doğum sonrası postpartum kanama öyküsü ve transfüzyon öyküsü mevcut olup sepsis nedenli 2002 yılında yoğun bakım yatış öyküsü mevcut. 2021 yılından itibaren lupus nedeniyle glukokortikoid kullanım öyküsü mevcut. Değerlendirmede hormon eksikliği saptanmayan hastada ön planda sheehan sendromu ilişkili vasküler etioloji ve ek olarak yoğun bakım yatışı ilişkili vasküler etioloji ile glukokortikoid kullanımı sonucu ilaç ilişkili etioloji düşünüldü. |
| 161      | 62  | Kadın    | Vasküler (serebrovasküler olay) | 57 yaş                 | Yok                           | -                     | Yok                      | -                     | Empty Sella          | 2021      | 60 yaş                       | ACTH, TSH, FSH/LH, GH, PRL | 2019                          | 58 yaş                      | 3            | 0            | Hastanın anamnezinde 2019 yılında 4,5 milimetre boyutlu hipofiz adenomu saptanmış olup 2018 yılında geçici görme kaybına sebep olan serebrovasküler olay öyküsü mevcuttur. Hastanın değerlendirmesinde adenom küçük boyutlu olmakla beraber hastada apopleksi kliniği düşünülmemiş olup ön planda bilateral görme kaybına sebep olan serebrovasküler olay ilişkili vasküler etioloji düşünülmüştür.                                                                                               |
| 162      | 58  | Kadın    | Vasküler (serebrovasküler olay) | 56 yaş                 | Yok                           | -                     | Yok                      | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 57 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 2            | 2            | Hastanın anamnezinde 2021 yılında iskemik serebrovasküler olay öyküsü mevcuttur. 1998 yılında başlayan ve 10 sene süren oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcut. Hipofiz lezyonu mevcut olmayıp postpartum komplikasyon öyküsü mevcut olmayan hasta için değerlendirmede hormon eksikliği mevcut olmayıp ön planda serebrovasküler olay ilişkili vasküler etioloji düşünüldü.                                                                                                                    |
| 163      | 53  | Kadın    | Vasküler (serebrovasküler olay) | 40 yaş                 | Yok                           | -                     | Yok                      | -                     | Empty Sella          | 2016      | 46 yaş                       | Yok                        | -                             | -                           | 0            | 0            | Hastanın anamnezinde 2010 yılında iskemik serebrovasküler olay öyküsü mevcuttur. Hipofiz lezyonu mevcut olmayıp doğum veya abortus öyküsü mevcut olmayan hasta için ek etiyolojik faktör saptanmamış olup değerlendirmede hormon eksikliği mevcut olmayıp ön planda serebrovasküler olay ilişkili vasküler etioloji düşünüldü.                                                                                                                                                                    |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Birinci Etiyoloji             | Birinci Etiyoloji yaşı | İkinci Etiyoloji      | İkinci Etiyoloji yaşı | Üçüncü Etiyoloji | Üçüncü Etiyoloji yaşı | Mr raporu            | Mr Tarihi | <u>Empty Sella Tanı Yaşı</u> | Hormonal eksiklik | Hormonal eksiklik Tanı Tarihi | Hormonal Eksiklik Tanı Yaşı | Doğum sayısı | Düşük sayısı | Klinisyen Görüşü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-----|----------|-------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164      | 67  | Erkek    | Vasküler (yoğun bakım yatışı) | 59 yaş                 | Yok                   | -                     | Yok              | -                     | Parsiyel empty Sella | 2022      | 66 yaş                       | Yok               | -                             | -                           | -            | -            | Hastanın anamnezinde 2015 yılında kolon kanseri nedeniyle operasyon öyküsü ve operasyon sonrası yoğun bakım yatışı mevcuttur. Kolon kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi öyküsü olan hastanın batin bölgesine aldığı radyoterapi sonucu hipergonadotropik hipogonadizm gelişmiştir. Hastanın 2021 yılında 3,5 milimetre boyutlu hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. Hastada ek etiyolojik faktör ve hormonal eksiklik saptanmamış olup değerlendirilmede adenom boyutunun küçük olması ve apopleksi kliniğinin olmaması ön planda yoğun bakım yatışı ilişkili vasküler etiyoloji düşünülmüştür. |
| 165      | 52  | Erkek    | Vasküler (yoğun bakım yatışı) | 49 yaş                 | Enfeksiyon (Covid-19) | 49 yaş                | Travma           | 17 yaş                | Parsiyel empty Sella | 2022      | 51 yaş                       | FSH/LH            | 2023                          | 52 yaş                      | -            | -            | Hastanın anamnezinde 1988 yılında trafik kazası ile orta şiddet kafa travması öyküsü mevcuttur. 2020 yılında covid-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda entübe şekilde 1 ay boyunca takip edilen hastanın toplamda 4 ay hastane yatışı öyküsü mevcuttur. Hastanın hipofiz lezyonu bulunmamakta olup yapılan değerlendirmede ön planda yoğun bakım yatışının sebep olduğu vasküler etiyoloji düşünülmekte olup ek olarak covid enfeksiyonu ilişkili enfektif etiyoloji ile birlikte travma etiyolojisi düşünülmüştür.                                                                                |

**EK TABLO 1. (Devamı)**

## **EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU**

## EK-2. SHORT FORM 36 (SF-36) ANKETİ

### SHORT FORM 36 (SF-36) ANKET

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

1) Genel olarak sağlığınızdaki aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ☐<sub>1</sub> Çok iyi ☐<sub>2</sub> İyi ☐<sub>3</sub> Orta ☐<sub>4</sub> Kötü ☐<sub>5</sub>

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden ☐<sub>1</sub> Çok daha iyi ☐<sub>2</sub> Biraz iyi ☐<sub>3</sub> Hemen hemen aynı ☐<sub>4</sub> Biraz daha kötü ☐<sub>5</sub> Çok daha kötü ☐<sub>6</sub>

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

|                                                                                                                 | Evet, Çok Kısıtlı                     | Evet, Biraz Kısıtlı                   | Hayır, Hiç Kısıtlı Değil              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler                                         | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak                                                                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 6) Birkaç kat merdiven çıkmak                                                                                   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 7) Bir kat merdiven çıkmak                                                                                      | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek                                                                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 9) Bir kilometreden fazla yürümek                                                                               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 10) Birkaç yüz metre yürümek                                                                                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 11) Yüz metre yürümek                                                                                           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| 12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek                                                                       | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

|                                                                                                                       | Evet                                  | Hayır                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                              | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| 14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?                                                              | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| 15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?                                            | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| 16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?) | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

|                                                                                                          | Evet                                  | Hayır                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                 | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| 18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?                                                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| 19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı? | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |



## SHORT FORM 36 (SF-36) ANKET SAYFA-2

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐<sub>1</sub> Çok Az ☐<sub>2</sub> Orta Derecede ☐<sub>3</sub> Epeyce ☐<sub>4</sub> Çok Fazla ☐<sub>5</sub>

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı ☐<sub>1</sub> Çok Az ☐<sub>2</sub> Hafif ☐<sub>3</sub> Orta ☐<sub>4</sub> Çok ☐<sub>5</sub> Pek Çok ☐<sub>6</sub>

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi ☐<sub>1</sub> Biraz etkiledi ☐<sub>2</sub> Orta Derecede ☐<sub>3</sub> Epey Etkiledi ☐<sub>4</sub> Çok Etkiledi ☐<sub>5</sub>

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

|                                                                                  | Sürekli                               | Çoğu zaman                            | Epey zaman                            | Bazen                                 | Ara sıra                              | Hiç bir zaman                         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?                                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 24) Çok sinirli biri oldunuz mu?                                                 | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu? | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?                                   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 27) Çok enerjik oldunuz mu?                                                      | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?                               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?                                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?                                        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |
| 31) Yorgunluk hissettiniz mi?                                                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli ☐<sub>1</sub> Çoğu zaman ☐<sub>2</sub> Bazen ☐<sub>3</sub> Ara sıra ☐<sub>4</sub> Hiç bir zaman ☐<sub>5</sub>

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

|                                                        | Kesinlikle doğru                      | Çoğunlukla doğru                      | Emin değilim                          | Çoğunlukla yanlış                     | Kesinlikle yanlış                     |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 36) Sağlığım mükemmeldir.                              | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |