



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER OLAY, MENENJİT,
DEPRESYON, AKUT KAFA TRAVMASI
HASTALARINDA VE FUTBOLCULARDA (KRONİK
KAFA TRAVMASI) ÖN HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ PROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet DOĞAN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Behçet AL**

GAZİANTEP – 2013

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER OLAY, MENENJİT,
DEPRESYON, AKUT KAFA TRAVMASI
HASTALARINDA VE FUTBOLCULARDA (KRONİK
KAFA TRAVMASI) ÖN HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ PROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet DOĞAN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Behçet AL**

GAZİANTEP – 2013

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TF.12.31
proje numarası ile desteklenmiştir.**

I. ÖNSÖZ

Öğrenciliğim ve asistanlığım süresince öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, eğitim ve öğrenim gördüğüm yıllar boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a, tez danışmanım ve ayrıca eğitimim üzerinde teorik ve pratik katkısı, desteği ve rolü çok büyük olan Sayın hocam Doç. Dr. Behçet Al'a, her konuda yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Suat ZENGİN'e, tez çalışmalarım süresince tüm bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen, Sayın hocam Doç. Dr. Seyithan TAYSI'ye, tüm bu süreçte bana desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Neşe DOĞAN'a ve hepsi birbirinden değerli çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet DOĞAN
GAZİANTEP-2013

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	VI
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	X
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XII
 1. GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ –HEDEF ORGANLARIN TANIMLANMASI VE ANATOMİK LOKALİZASYONU	3
2.2. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ–HEDEF ORGAN AKSİNİN DÜZENLENMESİ VE BAŞLICA GÖREVLERİ	5
2.2.1. HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS	5
2.2.2. GH- IGF-1 AKSI	6
2.2.3. TİROİD HORMON VE GONADAL AKS	7
2.3. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ	7
2.3.1. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ TANIMI VE NEDENLERİ	7
2.3.2. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ KLİNİK BULGULARI	12
2.3.3. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ TANISI	13
2.3.3.1. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ TANISINDA KULLANILAN DİNAMİK TESTLER	14
2.3.3.1.1. İNSÜLİN TOLERANS TESTİ	14
2.3.3.1.2. ACTH STİMÜLASYON TESTİ	15
2.3.3.1.3. CRH TESTİ	16
2.3.3.1.4. ARJİNİN VAZOPRESİN TESTİ	17

2.3.3.1.5. METİRAPON TESTİ	17
2.3.3.1.6. GLUKAGON TESTİ	17
2.3.3.1.7. TRH TESTİ	18
2.3.3.1.8. GONADOTROPİN-RELEASİNG HORMON (GnRH) TESTİ	18
2.3.4. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ	20
2.3.4.1. GHR TEDAVİSİ	20
2.3.4.2. SEKONDER HİPOTİROİDİ TEDAVİSİ.....	23
2.3.4.3. ADRENAL YETMEZLİK TEDAVİSİ.....	24
2.3.4.4. SEKONDER HİPOGONADİZM TEDAVİSİ....	25
2.4. İNTRAKARANİYAL HADİSELER	25
2.4.1. SEREBROVASKÜLER OLAY	25
2.4.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	25
2.4.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ	26
2.4.1.2.1. DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ	26
2.4.1.2.1.1. YAŞ	26
2.4.1.2.1.2. CİNSİYET	26
2.4.1.2.1.3. KALITIMSAL-AİLESEL ÖZELLİKLER	27
2.4.1.2.2. BAŞLICA DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ.27	
2.4.1.2.2.1. HİPERTANSİYON	27
2.4.1.2.2.2. DİABETES MELLİTUS (DM), HİPERİNSÜLİNEMİ, GLİKOZ İNTOLERANSI	28
2.4.1.2.2.3. HİPERLİPİDEMİ	28
2.4.1.2.2.4. KALP HASTALIKLARI	28
2.4.1.2.2.5. SİGARA	29
2.4.1.2.2.6. ALKOL KULLANIMI	29
2.4.1.2.2.7. YAŞAM TARZI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER ...	30
2.4.1.2.2.8. KAROTİD ARTER ATEROSKLEROZU	30
2.4.1.2.2.9. GEÇİCİ İSKEMİK ATAK	30

2.4.1.2.2.10. AORT ATEROMU	30
2.4.1.2.3. DİĞER İNME RİSK FAKTÖRLERİ	30
2.4.1.2.3.1. HEMOSTATİK FAKTÖRLER	30
2.4.1.2.3.2. ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI	31
2.4.1.2.3.3. ENFEKSİYONLAR	31
2.4.1.2.3.4. YASADIŞI MADDE KULLANIMI	31
2.4.1.3. İSKEMİK BEYİN DAMAR HASTALIĞI PATO FİZYOLOJİSİ	32
2.4.1.4. AKUT İSKEMİK İNMEDE TANI	33
2.4.1.5. AKUT İSKEMİK İNME TEDAVİSİ	33
2.4.2. KAFA TRAVMALARI	35
2.4.2.1. EPİDEMİYOLOJİ	35
2.4.2.2. KAFA TRAVMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	37
2.4.2.3. KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ	38
2.4.2.4. KAFA TRAVMALARINDA TANI	39
2.4.2.5. RADYOLOJİK ÇALIŞMALAR	39
2.4.2.6. KAFA TRAVMALARINDA TEDAVİ	40
2.4.3. DEPRESYON	41
2.4.3.1. TANIM	41
2.4.3.2. TARİHÇE	41
2.4.3.3. EPİDEMİYOLOJİ	43
2.4.3.3.1. SIKLIK	43
2.4.3.3.2. CİNSİYET	43
2.4.3.3.3. YAŞ	43
2.4.3.3.4. İRK	44
2.4.3.3.5. MEDENİ DURUM	44
2.4.3.3.6. SOSYOEKONOMİK ÖZELLİKLER	44
2.4.3.3.7. DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ	44
2.4.3.4. ETYOLOJİ	45

2.4.3.4.1. BİYOLOJİK ETMENLER	45
2.4.3.4.2. GENETİK ETMENLER	47
2.4.3.4.3. PSİKOSOSYAL ETMENLER	47
2.4.3.5. KLİNİK GÖRÜNÜM	50
2.4.3.5.1. BELİRTİ VE BULGULAR	50
2.4.3.6. SINIFLANDIRMA VE TANI ÖLÇÜTLERİ	53
2.4.3.7. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ	55
2.4.3.8. TEDAVİ	56
2.4.3.8.1. İLAÇ TEDAVİSİ	56
2.4.3.8.2. PSİKOSOSYAL TEDAVİLER	57
2.4.4. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI	57
2.4.4.1. TANIMI VE TARİHÇESİ	57
2.4.4.2. ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ	58
2.4.4.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	61
2.4.4.4. TANI	62
2.4.4.5. TEDAVİ	63
2.4.4.6. KOMPLİKASYONLAR	64
2.4.4.7. PROGNOZ	64
2.4.5. KRONİK KAFA TRAVMASI	65
2.4.5.1. TRAVMATİK BEYİN HASARI	65
2.4.5.2. SPORDA KRONİK KAFA TRAVMASI	66
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	67
4. BULGULAR	74
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	115
7. KAYNAKLAR	120

III. ÖZET

Serebrovasküler Olay, Menenjit, Depresyon, Akut Kafa Travması Hastalarında Ve Futbolcularda (Kronik Kafa Travması) Ön Hipofiz Fonksiyonlarının Prospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, akut menenjit, serebrovasküler olay, akut kafa travması, majör depresyon hastalarında ve profesyonel futbolcularda hipofiz hormonlarının değişikliklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot: Çalışmaya 01.01.2012 ve 31.10.2012 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine başvuran serebrovasküler hastalık, akut kafa travma, menenjit, majör depresyon tanısı alan 123 hasta ve kronik kafa travmasına maruz kalan 51 futbolcu olmak üzere toplam 174 hasta dâhil edildi. Akut kafa travması ile karşılaştırmak için 32 sağlıklı gönüllü erişkin (kontrol grubu 1) ve futbolcular ile karşılaştırmak için sadece erkelerden oluşan 21 kişilik (kontrol grubu 2) sağlıklı gönüllü grubu çalışmaya alındı. Hastalardan başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde ve altıncı ayda Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Growth Hormon (GH), Folikül Stimulan hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), Prolaktin (PRL) ve Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) değerlerini ölçmek için tam kan ve biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı, santrifüj edildi ve -80 °C’ de saklandı. Sonuçların analizi SSPS sürüm 18 programında yapıldı ve $p \leq 0,005$ değerinin altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serebrovasküler hastalıkta TSH, ACTH, FSH; akut kafa travmalarında GH, FSH, LH, TSH; menenjitte TSH, depresyonda TSH, PRL, FSH, LH; futbolcularda TSH ve PRL değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,005$). Futbolcularda oynan süre ile hormon değişiklikleri arasındaki fark anlamlı değil idi.

Sonuçlar: Serebrovasküler hastalık, akut kafa travması, menenjit ve majör depresyon ön hipofiz hormonlarında değişikliklere neden olmuştur. Ancak kronik kafa travması olarak bilinen futbolcularda ön hipofiz hormonlarında değişikliklerine rastlanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Menenjit, Serebrovasküler Olay, Futbolcu, Kronik Kafa Travması, Growth Hormon,

III. ABSTRACT

The Prospective Evaluation of Anterior Pituitary Functions in Cerebrovascular Event, Meningitis, Depression, Acute Head Trauma Patients and in Football Players (Chronic Head Trauma)

AIM: This study aimed to investigate the pituitary hormone alterations in acute meningitis, cerebrovascular event, acute head trauma, major depression patients and professional football players.

MATERIAL AND METHOD: Total of 174 patients; 123 patients diagnosed with cerebrovascular event, acute head trauma, meningitis, major depression and 51 football players exposed to chronic head trauma, from the patients who referred to the Emergency Department of Gaziantep University Faculty of Medicine between 01.01.2012 and 31.10.2012 were included in the study. 32 healthy adult volunteers (control group 1) to compare with acute head trauma and 21 all male healthy volunteer (control group 2) to compare with the football players group were included in the study. In the first 24 hours subsequent to the admission and on the 6th month, to evaluate the thyroid stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL) and adrenal corticotropic hormone (ACTH) values, blood samples were collected in complete blood and biochemistry tubes and were centrifuged and stored under -80 C°. The results were analyzed with SSPS program version 18 and the results with $p \leq 0,005$ were considered significant.

FINDINGS: Alterations in TSH, ACTH, FSH values in cerebrovascular event; GH, FSH, LH, TSH in acute head trauma; TSH in meningitis; TSH, PRL, FSH, LH in depression; TSH and PRL in football players were statistically significant ($p < 0,005$). The relation between the number of years of football players' playing football and hormone values wasn't significant.

CONCLUSION: Cerebrovascular event, acute head trauma, meningitis and major depression cause anterior pituitary hormone alterations. However, there were seen no alterations on the anterior pituitary hormone values of football players known as chronic head trauma.

KEY WORDS: Meningitis, cerebrovascular event, football player, chronic head trauma, growth hormone

V. KISALTMALAR

GH:	Growth hormon
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
FSH:	Folikül Stimulan hormon
LH:	Luteinizan Hormon
PRL:	Prolaktin
ACTH:	Adrenokortikotropin Hormon
SVO:	Serebro vasküler olay
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
DI:	Diyabetes İnsipitus
DM:	Diyabetes Mellitus
AVP:	Arjinin vazopresin
TRH:	Tirotropin salgılatan hormon
CRH:	Kortikotropin salgılatan hormon
GHRH:	Growth hormon salgılatan hormon
GIH:	Growth hormon inhibitör hormon
GnRH:	Gonadotropin salgılatan hormon
PIH:	Prolaktin inhibitör hormon
IGF- I:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
HPA:	Hipotalamo-pituiter-adrenal
İTT:	İnsülin tolerans testi
HT:	Hipertansiyon
GİA:	Geçici iskemik atak
MCA:	Orta cerebral arter
AF:	Atriyal fibrilasyon
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
rtPA:	Doku plazminojen reaktivatörü
AKT:	Akut kafa travmaları
KİBAS:	Kafa içi basıncı artışı

GKS:	Glasgow Koma Skalası
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
HVA:	Homovanilik asit
MDB:	Major depresif bozukluk
BTA:	Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1. Hipotalamus-hipofiz-hedef organaksı	5
Tablo 2. GH salgılanmasını düzenleyen başlıca faktörler	6
Tablo 3. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri	8
Tablo 4. GH eksikliğine bağlı belirti ve bulgular	9
Tablo 5. Glasgow Koma Skalası	37
Tablo 6. Yaralanma Ciddiyet Kriterleri	38
Tablo 7. Depresyonun belirti ve bulguları	50
Tablo 8. Depresyonda prognostik belirleyiciler	56
Tablo 9. Menenjitte neden olan etkenler	60
Tablo 10. MSS enfeksiyonlarında sık görülen belirti ve bulgular	61
Tablo 11. Normal BOS bulguları	62
Tablo 12. Menenjitli hastalarda BOS bulguları	63
Tablo 13. MSS enfeksiyonlarında kötü prognoz kriterleri	65
Tablo 14. Hastaların Cinsiyet Sayı ve Yüzdeleri	75

Tablo 15. SVO hastalarının bazal ve altıncı ay hormon düzeylerinin karşılaştırılması 82

Tablo 16. SVO hastaları ile kontrol grup 1' in hormon düzeylerinin karşılaştırılması 82

Tablo 17. Travma hastalarının bazal ve altıncı ay hormon karşılaştırılması ... 86

Tablo 18. Travma Hastaları ile Kontrol Grup 1'in hormon düzeylerinin karşılaştırılması 87

Tablo 19. Menenjit hastalarının bazal ve altıncı ay hormon karşılaştırmaları . 91

Tablo 20. Menenjit Hastaları ile Kontrol Grup 1' in hormon düzeylerinin karşılaştırılması 91

Tablo 21. Depresyon hastalarında bazal ve altıncı ay hormon düzeylerinin karşılaştırılması 94

Tablo 22. Depresyon hastaları ile Kontrol Grup 1' in hormon düzeylerinin karşılaştırılması 95

Tablo 23. Futbolcular ile Kontrol Grup 2'nin hormon düzeylerinin karşılaştırılması 97

Tablo 24. Futbolcuların oynadıkları süre ile hormon değişimleri arasındaki ilişki 98

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1. Çalışmadaki hastalıkların sayı ve yüzdeleri	75
Şekil 2-a. Tüm hastaların cinsiyetlere göre dağılım sayı ve yüzdesi.....	76
Şekil 2-b. Kontrol grup 1' in cinsiyetlere göre dağılım sayı ve yüzdesi.....	76
Şekil 3. Tüm Hastalık Gruplarının Cinsiyet Yüzdeleri.....	77
Şekil 4. Tüm Hastalık Gruplarının Göre Yaş Ortalamaları.....	77
Şekil 5. Futbolcular ve Kontrol Grup 2'nin Yaşlarının Karşılaştırılması	78
Şekil 6. SVO hastalarının ek hastalık tanı yüzdeleri	79
Şekil 7. SVO hastalarında bazal ve altıncı ay değerlendirilmeleri sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri	81
Şekil 8. SVO Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in hormon değerlerinin ortalaması	82
Şekil 9. Kafa Travmalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri	85
Şekil 10. Travma Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon düzeylerinin ortalamaları	86
Şekil 11. Menenjit hastalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri	90

Şekil 12. Menenjit Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin ortalamaları 90

Şekil 13. Depresyon hastalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri 93

Şekil 14. Depresyon Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin ortalamaları 94

Şekil 15. Futbolcularda bazal değerlendirmede normal değer altında tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri 97

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopitüitarizm adı verilir.

Hipopitüitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir. Hipopitüitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında üç ile beş hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopitüitarizmli hastalarda mortalite oranı 1,2 ile 2,2 kat arttığı gösterilmiş (1).

Hipofiz hormonları; pek çok fonksiyonun yanında, strese karşı uygun cevabın verilmesinde ve yaşamsal vücut fonksiyonlarının devamlılığının sağlanmasında görevlidir. Hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinik bulguların yanı sıra, bazal hormon ölçümleri ve çeşitli dinamik testlerden yararlanılır (2-5). Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri; hipofiz adenomları ve buna bağlı tedavi komplikasyonları, kraniyofaringioma ve hipotalamik bölge tümörleri, idiopatik ve konjenital nedenler, lenfositik hipofizitis, apopleksi ve postpartum hipofiz nekrozu ve infiltratif hastalıklardır. Son yıllarda travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliği ve özellikle de growth hormon (GH)'da eksiklik geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6-7).

Akut merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (akut menenjit, akut meningoensefalit) ciddi kalıcı sekellere yol açabilen ve ölümlle sonuçlanabilen hastalıklardır. Tanısı, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelenmesi ile konulur. Uygun ve zamanında başlanan tedavi ile mortalite ve morbidite anlamlı şekilde azaltılabilir (8-9). Akut menenjit ve meningoensefalit sonrası, bilinen morbidite nedenlerinin dışında hipofiz bezi hasarının gelişebileceği ve bunu sonucunda hipofiz hormonlarında eksiklik oluşacağı kısıtlı sayıda vaka takdimi ve çalışmalarda bildirilmiştir. Son dönemde yapılan, akut menenjit ve meningoensefalit

sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren retrospektif bir çalışmada; izole kortikotropik ve gonadotropik hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir (10).

Genel vücut travmalarında baş vücudun en sık yaralanan bölgesidir. Sosyo-ekonomik düzeyin ve teknolojik hayatın hızla ilerlemesi kafa travmalarındaki sıklığını ve buna bağlı morbidite-mortalite riskini artırmaktadır. Akut kafa travması sonucunda hipofiz hormonlarında eksiklik oluşacağı bilinmektedir (11).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre serebrovasküler olay; serebral fonksiyonların vasküler neden dışında başka bir nedene bağlanamayan, ölümle sonuçlanabilen ve 24 saatten uzun süren fokal bozukluğudur (World Health Organization, 2006) (12). Serebrovasküler hastalık sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Depresyon; derin üzüntülü duygudurum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama; durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendrom olarak tanımlanır. Hipo/ hipertiroidizm, Cushing sendromu, Diabetes Mellitus, Addison hastalığı, Hiperaldosteronizm, Hiperparatiroidizm gibi çeşitli endokrinolojik hastalıklar depresyon ile birlikte bulunabilen hastalıklardır. Depresyon toplum içi yaygınlığıyla ciddi bir ruh sağlığı ve toplum sağlığı sorunu konumundadır. Ülkemizde yaygınlığı kadınlarda %5-6, erkeklerde %2-3 düzeyindedir (13).

Boks, futbol, amerikan futbolu, buz hokeyi ve döğüş sanatlarında içinde bulunduğu kontakt sporların (karate, tekvando, judo, kick boks v.b.) akut ve kronik travmatik beyin hasarına sebep olduğu tanımlanmıştır. Kronik travmatik beyin hasarı öncelikle boksörlerde görülmektedir. Amatör boksörlerde aşırı travmaya maruziyet olmadıkça nadir görülse de bu prevelansı araştıran bir çalışma bulunmamaktadır (14).

Bu çalışmada, SVO sonrası, menenjit enfeksiyonu sonrası, depresyon sonrası, akut kafa travması sonrası, futbolcularda (kronik kafa travması sonrası) hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipofiz yetmezliği gelişenlerde bunun fizyolojik ve metabolik parametreler üzerine olan etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGANLARIN TANIMLANMASI VE ANATOMİK LOKALİZASYONU

Hipotalamus–hipofiz–hedef organ aksı; travma, enfeksiyon, hipoglisemi, hipotansiyon ve cerrahi gibi stres uyaranlarına karşı cevapta hayati öneme sahiptir. Bu aksın ilk komponenti olan hipotalamus, talamusun altında yer alır ve hipofizle bağlantısı hipofiz sapı ile sağlanır. Hipotalamustan salgılanan başlıca hormonlar; Arjinin vazopresin (AVP), Oksitosin, Tirotropin salgılatan hormon (TRH), Kortikotropin salgılatan hormon (CRH), Growth hormon salgılatan hormon (GHRH), Growth hormon inhibitör hormon (GIH, Somatostatin), Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH), Prolaktin inhibitör hormon (PIH, Dopamin) olarak sayılabilir (15).

Hipofiz bezi sfenoid kemik üzerinde bulunan “Sella Tursica” adlı bir bölümün içindedir. Bezi çevreleyen durameter, klinoidler hizasında birleşerek diafragma sella yı oluşturur. Lateralde sinüs kavernoza, süperiorunda ise optik kiazma ile komşudur. Bezin ortalama ön arka çapı 10 milimetre (mm), eni 13 mm, yüksekliği 6 mm’dir. Ağırlığı ortalama 500-900 miligram (mg)’dır. Hipofiz bezinin arka lobu embriyolojik olarak ventral hipotalamustan, ön lobu Rathke kesesinden gelişmiştir. Arka lob nöral karakterini yaşam boyu korur. Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan çıkan aksonlar arka lobda sonlanır. Ön lobun salgı kontrolü, portal-hipofizer damar sistemi aracılığı ile sağlanır. Hipofiz bezinin %80’ini ön lob oluşturur. Hipofiz bezinin arka lobu, salgı yapma fonksiyonu olmayan, hipotalamustan salgılanan AVP ve oksitosin için depo görevi yapan bölümdür. Ön hipofiz lobu ise somatotrof, laktotrof, tirotof, kortikotrof, gonadotrof hücrelerden

oluşan ve başlıca Tiroid stimüle edici hormon (TSH), Adrenokortikotropik hormon (ACTH), Folikül stimüle edici hormon (FSH), Lüteinize edici hormon (LH), Prolaktin (PRL) ve GH salgılayan bölümdür (15). TSH, tiroid glandlarını etkileyerek serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) salgılanmasını uyarır. FSH ve LH, erkek ve kadınlarda gonadal organları uyararak testosteron, estradiol, progesteron, inhibin salgılanmasını sağlar. PRL meme dokusunu uyararak süt üretimini indükler. GH ise karaciğerden insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-I) üretimini uyarır ve daha az oranda ise direkt olarak etki eder.

Adrenal bezler, böbreklerin üst pol medialinde yer alan retroperitoneal organlardır. Korteks ve medulla olmak üzere iki tabakadan oluşur. Korteks dıştan içe doğru zona glomeruloza, zona fasikülata, zona retikulozadan oluşur. Bu tabakalardan sırasıyla minerelokortikoidler, kortizol ve adrenal androjenler sentezlenir. Kortizol salgısı ACTH ile kontrol edilir. Minerelokortikoid sentezi renin ve daha az olarak ACTH kontrolündedir. Medulla tabakasında ise katekolaminler sentezlenir (16). Hipotalamus–hipofiz–hedef organ aksı tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksı (17)

Hipotalamik hormon	Etkilenen hipofiz hormonu	Hedef organ	Salgılanan periferik hormon
Hipofiz bezi ön lobu			
TRH	TSH	Tiroid bezi	T4, T3
GHRH	GH	Karaciğer	IGF – I
GnRH	LH, FSH	Gonadlar	Estradiol, Testosteron
CRH	ACTH	Adrenal bezler	Pregesteron, İnhibin
Hipofiz bezi arka lobu			Kortizol
Vazopresin		Böbrek	
Oksitosin		Uterus, meme	
İnhibitör			
Somatostatin	GH, TSH		
Dopamin	Prolaktin	Meme	

2.2. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGAN AKSİNİN DÜZENLENMESİ VE BAŞLICA GÖREVLERİ

2.2.1. Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

Hipofizer ACTH sentezinin en önemli düzenleyicisi CRH'dır. CRH 41 aminoasitten oluşur ve salgı nöronları paraventricüler nükleusta yer alır. Hipofizdeki kortikotropik hücreleri uyarak ACTH ve diğer proopiomelanokortin (POMC) türevlerini salgılatır. Kan kortizol düzeyi negatif feed back mekanizmayla bu etkiyi düzenler (18). AVP ise yine paraventricüler nükleusta sentezlenen ve ACTH salgılanmasında ikincil öneme sahip bir nöropeptittir (19). AVP ayrıca böbrekten su tutulumunda da görevlidir. Eksikliğinde santral Diabetes insipidus (Dİ) gelişir. ACTH 39 aminoasitten oluşan adrenal korteksten glukokortikoid sentezini stimüle eden bir

polipeptittir. Prekürsörü POMC'dir. ACTH ve kortizol salgılanması; pirojen alımı, vazopresin kullanımı, soğuk, depresyon, cerrahi, ağrı, travma, hipoksi ve ağır hipoglisemi gibi faktörler tarafından uyarılır (19-21). ACTH ve kortizol sabah en yüksek seviyedeysen akşama doğru azalır ve uykudan birkaç saat sonra en düşük seviyeye iner. Bununla birlikte salınımın pulsatil özellikte olan tipi de vardır.

2.2.2. GH- IGF-1 aksı

GHRH ve somatostatin, somatototrop hücrelere etki ederek GH salgısının başlıca stimüle edici ve inhibe edici hormonlarıdır (22). GH 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur ve hipofiz bezi somatotrop hücreleri tarafından salgılanır (23). GH için periferik hedef hormon olan IGF-I, GH sekresyonunu negatif feed back mekanizmayla düzenler. GH salgılanmasını artıran ve azaltan nedenler tablo 2'de gösterilmiştir. GH büyümedeki bilinen etkisinin dışında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda yer almaktadır. GH reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve başlıca karaciğerde (IGF-I salgılanması için) yoğunlaşmasına rağmen lenfositler dahil olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (24). GH'nun büyümeyle ilgili ve diğer metabolik etkilerinin çoğu IGF-I aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-I'in % 70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (25). GH yaklaşık her 90 dakikada bir pulsatil şekilde salgılanır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1- 4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nın yaklaşık % 70-80 kadarını oluşturur (26).

Tablo 2: GH salgılanmasını düzenleyen başlıca faktörler (24)

GH sekresyonunu artıranlar	GH sekresyonunu azaltanlar
➤ Non REM uyku ➤ Akut stres ➤ Hipoglisemi ➤ Açlık ➤ Proteinden zengin gıda ➤ Arginin alımı ➤ Glukagon ➤ Leptin	➤ REM uyku ➤ Glukoz ➤ Kortizol ➤ Serbest yağ asitleri ➤ Kronik stres ➤ IGF-I ➤ Neuroeptid Y

2.2.3. Tiroid hormon ve gonadal aks

TSH 28000 dalton ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur. Hipofiz bezinde tirotof hücreler tarafından salgılanır. Yapımı hipotalamik TRH tarafından uyarılır, hipotalamik somatostatin ve periferik tiroid hormonları tarafından negatif feedback mekanizmayla baskılanır. TSH tiroid bezi üzerindeki reseptörüne bağlanarak iyot alımını ve tiroid hormon yapımını artırır. Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden salgılanan FSH ve LH, gonadal fonksiyonları düzenler. Erkeklerde FSH sertoli hücrelerini uyararak sperm yapımını artırır. FSH gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise leyding hücrelerini uyararak testosteron yapımını artırır. Kadınlarda ise FSH ve LH ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve matürasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. FSH ve LH salgısı gonadal hormonlarca negatif feedback mekanizmayla kontrol edilir (17).

2.3. HIPOFİZ YETMEZLİĞİ

2.3.1. Hipofiz Yetmezliği Tanımı ve Nedenleri

Hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopitüitarizm adı verilir. Hipopitüitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir. Hipopitüitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında üç ile beş hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopitüitarizmli hastalarda mortalite oranı 1,2 ile 2,2 kat artmıştır (1).

Hipopitüitarizm kalıtsal (tablo 3) ve edinsel (tablo 4) bozukluklara bağlı gelişebilir (1). Bunlar içerisinde en sık görülen neden, hipofiz adenomu ve/veya buna bağlı cerrahi girişimdir. Son yıllarda travmatik beyin hasarı (TBH) ve MSS enfeksiyonu sonrası gelişen hipofiz yetmezliği üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Tablo 3. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri (1)

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

Tablo 4. Hipopitüitarizmin edinsel nedenleri (1)

Travmatik	Neoplastik
Cerrahi rezeksiyon	Pituiter adenom
Radyoterapiye bağlı hasar	Parasellar kitle
Kafa travmaları	Rathke kisti
İnfiltratif/İnflamatuvar	Dermoid kist
Primer hipofizit	Meningioma
Lenfositik	Germinoma
Granümatöz	Ependimoma
Ksantomatöz	Glioma
Sekonder hipofizit	Kranyofaringioma
Sarkoidozis	Hipotalamik hamartoma,
Hemokromatosis	gangliositoma,
Histiositozis X	Pitüiter metastazlar
İnfeksiyonlar	Hematolojik maligniteler
Wegener granülo-matosis	Lösemi, Lenfoma
Takayasu hastalığı	
Hemokromatosis	
İnfeksiyonlar	Fonksiyonel
Tüberküloz	Nütrisyonel
Pnömosistis carini	Kalori kısıtlaması,
Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)	malnutrisyon
Parazitler (toksoplazmosis)	Aşırı egzersiz
Viral (sitomegalovirüs)	Kritik hastalıklar
	KBY,Kr. KC Hastalığı
	Hormonal
Vasküler	Hiperprolaktinemi
Gebelikle ilişkili	Hipotiroidizm
Anevrizma	Cushing hastalığının tedavisi
Arteritis	sonrası
Apopleksi, Orak hc. Hastalığı	İlaçlar
Diyabet, Hipotansiyon	Anabolik steroidler, Östrojen
	Glukokortikoid ve tiroid
	hormon fazlalığı
	GnRH agonistleri, dopamin,
	Somatostatin analogları

Erişkin GH eksikliğinin (1) nedenlerini ayrıca belirtmek gerekirse;

GH eksikliğinin erişkinlerdeki sebepleri üç grup altında sınıflandırılabilir:

a- Çocuklukta başlayıp erişkin dönemde de devam eden GH eksikliği (konjenital-genetik)

b- Yapısal lezyonlar veya travmaya sekonder olarak gelişen erişkin GH

eksikliği

c- İdiyopatik GH eksikliği

a. Çocuklukta başlayıp (konjenital-genetik) erişkin dönemde de devam eden GH eksiklikleri izole olabileceği gibi çoklu hormon eksikliği şeklinde de görülebilir. Bunlar mutasyonlara, otozomal geçişli hastalıklara ve konjenital anatomik anomalilere bağlı olabilir. Çeşitli infiltratif hastalıklar, tümörler, cerrahi müdahaleler de GH eksikliğine neden olabilir. Bilinen mutasyonu, multipl hormon eksikliğine yol açan embriyopatik lezyonları ya da irreversibl yapısal lezyonlar hasarlar olmadıkça bu geçiş dönemi hastalarına erişkin çağda GH yetmezliği açısından tekrar test yapılması önerilir.

b. Yapısal lezyonlara veya travmaya bağlı GH eksikliği erişkinde en sık görülen sebeptir. Bunlar arasında en çok rastlanan hipofiz adenomları ve buna bağlı bir cerrahi müdahale ve radyoterapi sonucu ortaya çıkan GH eksikliğidir. Makroadenomlarda %30-60 oranında bir veya daha fazla hormon eksikliği ortaya çıkabilir. Bunların dışında postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan Sendromu) ve travmatik beyin hasarı (TBH)'da GH eksikliği sebeplerindendir.

c- Erişkin idiyopatik GH eksikliği nadir görülür. Kabul edilebilir, kesin bir kriteri olmamakla birlikte, GH'nın patolojik olaylardan ilk etkilenen hormon olması önemlidir. Klinik olarak izole idiyopatik GH eksikliğinden şüphelenmek ve GH stimülasyon testlerinde yetersiz cevap almak yardımcı olabilir. Düşündüren klinik bulguların yokluğunda tek bir GH uyarı testine yanıtın belirgin yanlış pozitiflik oranı yüksek olduğundan bu tanıyı koymadan önce 2 farklı testin yapılması önerilir. Düşük IGF-1 varlığında bu tanının doğruluğu ihtimalini artırır.

Panhipopituitarizm ihtimalide göz önüne alınarak GH eksikliği testleri yapmadan önce diğer hormonların değerlendirilmeside yapılmalı ve varsa hormon eksiklikleri replase edilmelidir.

TBH sonrası hipofiz disfonksiyonu, yaklaşık 93 yıl önce tanımlanmıştır (27). TBH sıklığı ve sonuçları açısından genç ve üretken nüfusu etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir (28). Yapılan bir çalışmada TBH sonrası en az bir hipofiz hormonunda % 36 oranında eksiklik geliştiği tespit edilmiştir (29). TBH sonrası en sık etkilenen hormonlar sırasıyla; GH (30,31) ve gonadotropinlerdir (29,32).

Bugüne kadar nadir bir hipopituitarizm nedeni olan ve hipofiz yetmezliği ile MSS

enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, vaka takdimlerinden ve retrospektif, kısıtlı sayıda çalışmalardan öteye gidememiştir. Fakat özellikle tüberküloz menenjit sonrası hipofiz fonksiyonlarının etkilendiği çeşitli çalışmalarda belgelenmiştir.

Tomono ve arkadaşlarının sunduğu bir vaka takdiminde; tüberküloz menenjit sonrası anti tüberküloz tedaviye rağmen bazal tüberküloz geliştiği ve bunun sonucu olarak panhipopituitarizm geliştiği belirtilmiştir (33).

Yapılan bir çalışmada, meningoensefalit geçiren üç hastada hipopituitarizm geliştiği gösterilmiştir (34).

Yapılan başka bir çalışmada, viral meningoensefalit geçiren 41 yaşında bir erkek hastada olaydan bir ay sonra yapılan bazal hormon ölçümü ve dinamik testlerle kortizol, tiroksin, GH, gonadotropinlerde eksiklik geliştiği gösterilmiş ve su kısıtlama testi ile Dİ tanısı konulmuştur (35).

Bir vaka sunumunda; 53 yaşında akut meningoensefalit enfeksiyonu sonrası ön ve arka hipofiz yetmezliği gelişen bir hastaya akut dönemde antibiyoterapi başlandığı ve olaydan 5 ay sonra yapılan tetkiklerde Dİ kliniğinin düzeldiği ve çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'de suprasellar kitlenin kaybolduğu belirtilmiştir (36).

Lam ve arkadaşlarının (37) 1993 yılında yaptığı bir çalışmada; çocukluk çağında tüberküloz menenjit geçiren ve yaş ortalaması 23 olan 49 hasta incelenmiş, 10 hastada hipofiz hormon eksikliği tespit edildiği, bunların yedi tanesinde GH eksikliği, GH eksikliği görülenlerinde dört tanesinde aynı zamanda gonadotropin eksikliği, üç hastada da sadece gonadotropin eksikliği olduğu bildirilmiştir.

Paja ve arkadaşlarının (38) 1994 yılında yaptığı bir vaka takdiminde; 25 yaşında hamile olmayan bir kadın hastada 3 ay önce geçirilmiş menenjit enfeksiyonu sonrasında lenfositik hipofizit geliştiğinin kraniyal BT ve transsfenoidal cerrahi ile alınan doku incelemesiyle gösterildiği ve bu hastada Dİ tespit edildiği belirtilmiştir. Katsuno ve arkadaşlarının (39) 2003 yılında sunduğu bir vaka takdiminde; 27 yaşında akromegali tanısı olan bir kadın hastada geçirilen menenjit enfeksiyonu sonrasında tümör kitlesinde küçülme ve IGF-1 düzeyinde düşme olduğu gösterilmiştir. Retrospektif olarak yapılan ve 2008 yılında sunulan bir çalışmada; akut MSS enfeksiyonu geçiren 19 hasta olaydan sonraki 10-56. aylar arasında incelenmiştir. Yapılan analizlerde %21 oranında izole kortikotropik hormon eksikliği, %11

oranında da izole gonadotropik hormon eksikliği saptanmıştır (40).

Literatür incelendiğinde görülmektedir ki MSS enfeksiyonu sonrası gelişen hipopituitarizm kısıtlı sayıda çalışma ile de olsa gösterilmiştir.

2.3.2. Hipofiz yetmezliği klinik bulguları (1)

Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna veya yıkıma bağlı gelişen hipopituitarizmde hormon yetmezliği sıralaması zaman içinde GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. PRL sekresyonu en geç etkilenir.

Çocukluk çağında başvuru nedeni büyüme geriliği iken, erişkinde hipogonadizm en erken semptomdur. Çocuklarda GH eksikliği büyüme ve gelişme geriliğine neden olurken, erişkinlerde anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış kardiovasküler risk görülür.

Gonadotropin eksikliği kadında menstrüel bozukluklara (oligo/amenore), meme atrofisine, infertiliteye, erkekte erektil disfonksiyona, kas kitlesinde azalma, genel kuvvetsizlik, infertilite, testis atrofisi ve seksüel killarda azalma gibi bulgulara neden olur. Her iki cinsten de kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir.

Hipofizer yetmezliğin sonraki dönemlerinde TSH ve ACTH eksikliği ortaya çıkar.

TSH eksikliği çocukta büyüme geriliğine, çocuk ve erişkinde hipotiroidide görülen belirti ve bulgularına neden olur.

ACTH eksikliği sekonder adrenal yetmezliğe neden olur ve glukokortikoid eksikliğine mineralokortikoid eksikliği eşlik etmez.

PRL eksikliği laktasyon yetmezliğine yol açar.

Vazopressin yapımı ve salgılanması azaldığında ise diabetes insipidus gelişir.

Hipopituitarizm; bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösteren çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.

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

GH, GHRH'nın hipofiz bezini uyarması sonucu salgılanır ve periferik dokularda

etkinliğini büyük oranda IGF-I vasıtasıyla gerçekleştirir (22,25). GH'nun büyüme ile ilgili bilinen metabolik etkilerinin dışında ileri yaşlara kadar mevcut olan önemli metabolik etkileri vardır. GH eksikliğinde görülen başlıca belirtiler (1);

- a) Vücut kompozisyonunda değişiklik (kas kitlesinde azalma, yağ dokusunda artış)
- b) Lipid profilinde değişiklik
 - HDL-kolesterolde azalma
 - LDL-kolesterolde artış
- c) Kemik mineral dansitesinde azalma
- d) Kardiyovasküler mortalitede ve ilgili diğer risk faktörlerinde artış
- e) Yaşam kalitesinde bozulma

Diğer hipofiz hormonlarından TSH eksikliğinde, sekonder hipotiroidiye bağlı; halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, konstipasyon, bradikardi, mental fonksiyonlarda bozulma ve diyastolik hipertansiyon görülebilir.

FSH, LH eksikliğinde; hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite, impotans, kas gücü kaybı ve sekonder seks karakterlerinin kaybı görülebilir. AVP eksikliğinde santral tip Dİ oluşur. Prolaktin eksikliği, laktasyon dışında önemli bir klinik sorun oluşturmaz (17).

2.3.3. Hipofiz yetmezliği tanısı

ACTH, TSH, LH, FSH düzeylerinin düşük değerleri ile birlikte hedef organın düşük hormon düzeyleri bulunduğu sekonder yetersizlik tanısı kolayca konulabilir. Örneğin klinik hipogonadizm semptomlarıyla birlikte düşük gonadotropin ve düşük testosteron veya östrojen düzeyleri sekonder hipogonadizm düşündürür. Hipotalamik nedenlerle hipofizer nedenleri birbirinden ayırt etmek için spesifik hipofiz uyarı testleri gereklidir. Bununla birlikte birçok vakada tedavileri farklı olmadığı için hipofizer nedenlerle hipotalamik nedenleri birbirinden ayırt etmenin pratik önemi olmamaktadır.

Serum GH düzeyleri erişkinde gün boyunca normaldir. Egzersiz, uyku, stres ve postprandial dönemde artar. En faydalı uyarı testleri insulin-hipoglisemi uyarı testi, anginin infüzyon veya L-DOPA testidir. Erişkinde GH eksikliği inkomplet olabilir. Farklı kitlerin kullanımı ile aynı serum örneklerinin kullanımı halinde bile birbirinden farklı sonuçlar elde edilebilir. Her bireyde uyarı testlerine test tekrarı halinde aynı yanıt

elde edilemeyebilir. Buna karşın normal erişkin bireyde uyarı testleri sonrasında serum GH değerleri en az 3-5 ng/ml üzerine çıkar. İnsulin hipoglisemi en güvenilir uyarandır. Serum IGF-I ve IGF binding protein 3 (IGFBP-3) tüm hastalarda düşük bulunmayabilir.

Yetersiz GH salınımı için tek başına bir kriter olmayabilir. Hipotiroid veya obez hastalarda GH uyarı testlerine yanıt bozulmuştur.

2.3.3.1. Hipofiz yetmezliği tanısında kullanılan dinamik testler

2.3.3.1.1. İnsülin Tolerans Testi (1)

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

Amaç: Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı değerlendirmek

Yapılışı:

- a) Test bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde yapılır.
- b) Damar yolu açılır ve gerektiğinde kullanılmak üzere %30-50 glukoz solüsyonu hazır bulundurulur.
- c) Glukoz ve kortizol için kan örnekleri test öncesi ve insülin injeksiyonu sonrası 15, 30, 60, 90, 120 dakikalarda alınır.
- d) 0,1 U/kg dozda insülin intravenöz injekte edilir. Obezite, akromegali, hipofizer Cushing hastalığı olan insülin direnci olan bireylerde daha yüksek dozlar (0,15 U/kg veya 0,2 U/kg) uygulanır. Hipopituitarizmden kuşku edilen hastalarda daha düşük dozlar tavsiye edilir.
- e) Bu test arginin tolerans testi ile ardışık yapılabilir. TRH ve LHRH testi ile bir arada yapılabilir.

Yorumlama:

Hipofizer-adrenal aks değerlendirmesinde kan şekeri değerinin 40 mg/dl altına düşürülmesi ACTH / kortizol salınımı için yeterli uyarı oluşturur. Tepe kortizol değerinin 18-20 µg/dL üzerine çıkması intakt hipofizer/adrenal yanıt olduğunu gösterir.

Subnormal yanıt primer veya sekonder adrenal yetersizliği gösterir. Bu test özellikle daha önce glukortikoid tedavi öyküsü olan hastalarda güvenilirdir.

Yüksek plazma ve üriner kortikosteroid düzeyleri olan ve nispeten deksametazonla supresyona dirençli ağır depresyonu olan hastalarda insulin hipoglisemisi ile uyarılan plazma kortizol yanıtı korunur. Cushing sendromlu hastalarda kortizol yanıtı gözlenmez.

Uyarılar:

Özellikle hipofizer-adrenal aks bozulmuş ise ciddi hipoglisemi oluşabilir. Bu nedenle yakın münitorizasyon gereklidir ve testin sonlandırılması ile birlikte öğün verilmelidir. Bu test epilepsi ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmamalıdır. Elli beş yaş üzeri hastalarda gizli iskemik hastalık riskinden sakınarak alternatif testler tercih edilmelidir.

2.3.3.1.2. ACTH stimülasyon testi (1)

ACTH ölçümlerinin zor ve pahalı olması nedeniyle, ACTH salgısının yeterli olup olmadığı genellikle indirekt yollarla yapılmıştır.

Son yıllarda ACTH radyoimmünassay yöntemlerindeki gelişmeler plazma ACTH ölçümlerinin daha yaygın kullanımına yol açmıştır. İndirekt değerlendirme yöntemleri olarak plazma kortizolü, veya idrarda serbest kortizol düzeyi ve kortizol metabolitleri (17-hidroksisteroidler) kullanılabilir.

Belirgin adrenal yetersizliği olan hastalarda primer ve sekonder adrenal yetersizlik ayrımı ACTH'nin en yüksek olduğu sabah 08.00-10.00 saatlerinde ölçümü yapılarak anlaşılabilir. Primer adrenal yetersizliği olan hastalarda düşük kortizol ölçümleriyle birlikte plazma ACTH artmıştır. Sekonder adrenal yetersizliği olanlarda ise plazma kortizol düzeyi düşük iken ACTH düzeyi düşük veya normalin alt sınırı değerlerdedir.

Uyarıcı testleri: İnsulin hipoglisemisi veya metirapon testi ACTH rezervindeki daha hafif düzeydeki defektleri ortaya koymaya yardımcı olur.

- İnsulin hipoglisemisi sonrası plazma kortizol düzeyi 20 µg/dl üzerine genellikle en az 10 µg/dl üzeri bir artış göstererek yükselir.

- Kısa (bir gecelik) metirapon testi oral metirapon (vücut ağırlığı >60 ise 3 gr, vücut ağırlığı <60 ise 2 gr) yatmadan önce az miktarda bir gıda ile bulantı yapmaması amacıyla verilir ve ertesi sabah saat 08.00'de 11-deoksikortizol düzeyi ölçülür. 11-

deoksikortizol düzeyi $> 7\mu\text{g/dl}$ ise yanıt normal kabul edilir. 11-deoksikortizol düzeyinde artış normalin altında bulunursa aynı örnekte serum kortizol düzeyine bakılarak yeterli enzimatik blokajın yapıp yapılmadığına incelenmelidir. Serum kortizol düzeyi $5\mu\text{g/dl}$ üzerinde bulunursa metiraponun iyi emilmediği ve testin daha yüksek ilaç dozuyla tekrarlanması önerilir.

- ACTH uyarı testi indirekt olarak ACTH salgısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kronik ACTH eksikliği “cosyntropin” injeksiyonu [(sentetik ACTH, 1-24 amino asit) (250 intravenöz bolus)] sonrası 30. ve 60. dk serum kortizol yanıtının azalmasına yol açar. Bu testin sonuçları insülin hipoglisemi uyarı testiyle yakın korelasyon gösterir. Normal bireylerde serum kortizol düzeyi uyarı sonrası $20\mu\text{g/dl}$ üzerine çıkar. Son yıllarda “cosyntropin” $1\mu\text{g}$ dozuyla yapılan uyarının bozulmuş ACTH rezervini değerlendirmede daha yüksek bir hassasiyete sahip olduğu gösteren önemli araştırmalar olmasına karşın henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.3.3.1.3. CRH testi (1)

Bu test özellikle sekonder-tersiyer adrenal yetmezlik ayırımında önemlidir.

Amaç: Hipofizer ACTH salınımını değerlendirmek

Yapılışı:

a. $1\mu\text{g/kg}$ ($100\mu\text{g}$ standart doz) ovine CRH intravenöz olarak saat 08.00’da verilir.

b. 0, 15, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ACTH ve kortizol için kan örnekleri alınır.

Yorumlama:

Normal bireylerde bazal ACTH 2-4 kat artar, $20-100\text{ pg/ml}$ arası tepe değerine ulaşır. Kortizol değerleri $20-25\mu\text{g/dl}$ üzerine çıkar.

Primer adrenal yetersizliği olan hastaların bazal ACTH değerleri yüksektir ve CRH’ya abartılı yanıt verir. Pituiter kortikotrof hücre kaybı olan sekonder adrenal yetersizliği olan hastalarda CRH’ya ACTH yanıtı olmaz. Bununla birlikte hipotalamik disfonksiyonu olan hastalarda CRH’ya ACTH yanıtının tepe değeri gecikmiş olarak, uzamış ve abartılı olarak gözlenir.

CRH’nın pahalı olması ve eşik değerlerin netleşmemesi gibi nedenlerden dolayı testin güvenilirliği sınırlıdır.

2.3.3.1.4. Arjinin Vazopresin testi

AVP 1 mIU/kg dozunda i.v. olarak verilir ve 60 dakika boyunca ACTH ve kortizol için kan alınır. Fakat AVP, CRH ile karşılaştırıldığında ACTH için daha zayıf bir uyarandır ve kullanımı ile ilgili kısıtlı bilgi vardır (41,42).

2.3.3.1.5. Metirapon testi

Metirapon, adrenal bezlerde kortizol sentezinde görev yapan 11 β - hidroksilaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. 11 β - hidroksilaz enzimi 11- deoksikortizolü kortizole çevirir. Spesifik olarak hipofiz fonksiyonlarını test etmek için geliştirilmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik düşünülen ve İTT'nin riskli olduğu hastalarda İTT yerine kullanılabilir (2).

2.3.3.1.6. Glukagon testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normogliseminin devamlılığını sağlayan ve pankreas alfa (α) adacık hücrelerinden sekrete edilen 29 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. İnsanlarda i.m. veya subkutan (s.c.) glukagon uygulamasının, kan kortizol ve GH düzeyini artırdığı bilinmektedir (43-46). Bu etki i.v. uygulamada görülmez (47,48). Glukagonun HPA aks üzerine olan etkisinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemelen ACTH bağımlı ve glukagon tarafından indüklenen katekolaminlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (49). Bir diğer hipotezde ise i.m. olarak uygulanan glukagonun proteolizi sonucu oluşan peptit fragmanlarının, GH ve ACTH salgılatıcı özelliği olduğu öne sürülmüştür (47,48). Bir başka hipotezde ise, glukagonun, hipotalamik somatostatin salınımını inhibe ederek somatotrof ve kortikotrof hücreleri uyardığı öne sürülmüştür (48,50). Sekiz saat açlığın ardından bazal kortizol ve GH için kan alındıktan sonra 1 mg glukagon s.c. veya i.m. olarak yapılır. Dört saat boyunca belli aralıklarla GH ve kortizol ölçümleri için kan alınır. Bazı hastalarda bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilirken genel olarak ciddi bir yan etkisi bildirilmemiştir. İTT'nin kontrendike olduğu hastalarda, HPA ve GH aksını değerlendirmede basit, güvenilir ve uygun bir alternatif olarak kullanılabilir (51).

2.3.3.1.7. TRH testi (1)

Hipofizer hastalığı olan bireylerde, serum TSH değerleri düşüktür ve direkt olarak tirotrof hücreleri uyaran intravenöz TRH uygulaması sonrası artmaz. Hipotalamik hastalığı olan hastalarda ise hipotiroidi varlığında TSH düşük, normal veya hatta hafifçe yüksek olabilir. TRH uygulandıktan sonra normal boyutta fakat gecikmiş TSH yükselmesi görülür. Normal veya artmış TSH düzeylerine rağmen paradoksal olarak hipotiroidi varlığı bu hastalarda TSH biyoaktivitesinin düşük olması ile açıklanır. TSH molekülünün tam biyolojik aktivite gösterebilmesi için endojen TRH gerekli görünmektedir.

Amaç: Hipofizer TSH salınım yetersizliğin olup olmadığını tanımlamada kullanılır

Yapılışı:

- Bazal TSH için kan örneği alınır
- Sentetik TRH 200-400 µg intravenöz uygulanır
- TRH uygulandıktan 30 ve 60. dakikalarda TSH için kan örnekleri alınır.

Yorumlama:

TRH uygulaması sonrası TSH normal bireylerde 5 mIU veya daha fazla artar. Erişkinde ortalama tepe yanıt TRH uygulandıktan 20-40 dakika sonra, 15-16 mIU civarındadır. 40 yaş üzeri erkeklerde yanıt daha az olabilir. Bu grupta bazale göre 2 mIU artışlar normal kabul edilebilir.

2.3.3.1.8. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) testi (1)

Sentetik GnRH, gonadotroflar için direkt bir uyarıcıdır. İntravenöz olarak injekte edilir; LH ve FSH yanıtları değerlendirilir. Hipofizer harabiyeti tam olan hastalarda bazal serum LH ve FSH düzeyleri düşüktür ve GnRH injeksiyonu sonrası artış olmaz. Hipotalamik hastalığı olan bireyler genel olarak GnRH'ya yanıt verir. Bazen tam yanıt elde etmek için uzun süreli uygulamak (400µg, 5 gün süreyle) gerekebilir.

Gonadotropin rezervi, kompetitif östrojen antagonisti olan oral klomifenle değerlendirilebilir.

Normal erişkin erkek ve kadında klomifen uygulaması gonadal steroidlerin hipotalamus üzerine inhibe edici feedback etkilerini bloke ederek hem LH hem de FSH düzeylerinin artışına yol açar.

Önemli bir araştırma aracı olmasına karşın klomifen testi pratikte seyrek

uygulanmaktadır

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) testi

Amaç: Hipofizer gonadotropin salınımını değerlendirmek

Yapılışı:

a. Kadın hastalarda menstruel siklusun erken folliküler fazında (1-7 gün) yapılması tercih edilmelidir.

b. Gonadotropinlerin pulsatil salınıyor olmasından dolayı GnRH uygulanmadan 15dk ve hemen öncesinde en az 2 kan örneği alınmalıdır. Bu iki örnekten yapılan LH ve FSH ölçümlerinin ortalaması bazal değer olarak kabul edilmelidir.

c. GnRH 100µg bolus intravenöz injeksiyon olarak verilir.

d. GnRH injeksiyonu sonrası 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda kan örnekleri alınır.

Tepe yanıtı elde etme zamanının değişken olmasından ötürü ek 15 ve 45 dk örneklemeler testin güvenilirliğini artırır.

Yorumlama:

GnRH uygulamasına LH yanıtı FSH yanıtına göre genellikle daha erken ve abartılı olmaktadır. Normal erişkinlerde LH tepe değeri 15-45 dakikalar arası, FSH tepe değeri ise sonraki dakikalarda gözlenir. Erişkinlerde GnRH uygulaması sonrası LH değerleri en azından iki katı ve fazlası artar. Kadınlarda GnRH'ya LH yanıtı (fakat FSH yanıtı değil) menstruel siklus değişkenliğinden etkilenmekte olup luteal fazda daha fazla LH uyarısı oluşmaktadır. Erişkinlerde FSH değerlerinde 1,5-2 kat artış genelde görülmektedir. Fakat normal bireylerde bile FSH değerlerinde az bir değişiklik görülmesi nadir değildir.

GnRH testi erişkinde hipofizer gonadotropinlerin fonksiyonel kapasitesini ve yanıtını değerlendirmede faydalıdır. Fakat bazal ve GnRH ile uyarılmış gonadotropin düzeyleri tipik olarak düşük olan prepubertal çocuklarda faydalı değildir. Test hipofizer veya hipotalamik nedenlere bağlı yetersiz yanıt elde edilen vakaları birbirinden ayırt etmede faydalı değildir. Bilinen hipotalamik veya hipofizer hastalığı olan hastalarda yanıtsızlık, yetersiz yanıt veya normal yanıt elde edilebilir. Bununla birlikte normal yanıt hipofizin uyarıldığında gonadotropin salınım yeteneğine sahip olduğunu gösterir. Erkeklerde primer hipogonadizm, kadınlarda polikistik over sendromunda GnRH'ya aşırı LH yanıtı gözlenir.

2.3.4. Hipofiz yetmezliği tedavisi

Hipofiz yetmezliği, genel olarak eksik hormonun veya hedef organdan salgılanan hormonun yerine konulması yolu ile tedavi edilir.

2.3.4.1. GHR tedavisinde (1)

Erişkin GH replasman tedavisinde, dozlar çocuk hastalardan düşüktür. Ağırlığa, yaşa ve cinse göre doz titrasyon rejimleri kullanılabilir.

- * Kilo bazlı rejimlerden ziyade doz bireyselleştirilmelidir ve düşük dozda başlayıp klinik yanıt, yan etkiler ve IGF-1 yanıtına göre doz titrasyonu yapılmalıdır.

- * GH dozlamasında cinsiyet, östrojen durumu ve yaş göz önüne alınmalıdır. Çalışmalar östrojenin karaciğerde GH etkisinin spesifik non kompetitif post reseptör inhibitörünü stimule ettiğini göstermiştir. Dolaşan IGF-1 düzeyinin %85 i karaciğer kaynaklı olduğu oral östrojen için IGF-1 düzeylerinin stimülasyonunu süprese etmede daha büyük bir etkiye sahiptir ve genelde kadınlar aynı IGF-1 düzeyine ulaşmak için daha yüksek GH dozlarına ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte kadınlar ve erkekler benzer IGF-1 yanıtlarına ulaştırıldıklarında bile GH nun klinik son noktalar üzerine (vücut yağı, LDL kolesterol seviyesi ve kemik turnover markerları) etkileri kadınlarda hala körlenmiş durumdadır. Oral östrojen replasman tedavisi alan kadınlar içinde bu durum geçerlidir.

- * Kadınlarda östrojen tedavisi kesildiğinde veya oral östrojen, transdermal östrojen tedavisine geçildiğinde GH dozunun azaltılması gerekebilir. Yaşla birlikte GH replasman tedavisinin dozu azaltılmalıdır.

- * GH erişkin replasman tedavisinde daha çok tercih edilen kişiye göre doz uygulaması rejimidir. Buna göre doz 0,6-1,2 IU/gün = 0,2-0,4mg/gün arasında uygulanır. Düşük doz başlanıp IGF-1'in yaşa göre normal değerleri kriter alınarak yan etkilere göre doz arttırılabilir (0,1-0,2 mg/gün, 1-2 ayda bir).

- * GH sekresyonu normal olarak yaşla azalır ve yaşlı hastalar GH ile ilişkili yan etkilere daha hassastırlar. Dolayısıyla GH doz rejimlerine yaşlı hastalarda daha düşük başlanmalı ve daha uzun aralıklarla doz artırılmalıdır.

- * 30-60 yaşları arasındaki hastalar için başlangıç dozu 0,2-0,3 mg/gün ve genelde bu doz yan etki ile ilişkili değildir. Günlük doz her 1-2 ayda 0,1-0,2 mg artırılır amaç uygun klinik yanıtı ulaşmak yan etkilere kaçınmak ve IGF-1 düzeyini yaş ile

ilişkili referans aralığında tutmaktır. Sık kullanılan bir hedef IGF-1 için normal referans aralığın üst yarısına ulaşmaktır.

* 60 yaş üstü hastalarda daha düşük dozla başlanmalı (0,1-0,2mg/gün) ve artış daha yavaş olmalıdır.

* 30 yaş altı genç hastalar daha yüksek başlangıç dozundan (0,4-0,5 mg/gün) fayda görebilir.

* Pediatrik tedaviden dönüştürülen hastalar için daha da yüksek dozdan başlamak uygun olabilir.

* Birkaç ayda bir doz artırıldıktan sonra istenilen doza varıldığında, altı ayda bir düzenli takip yapılmalıdır. Yan etkiler, IGF-1 seviyesi, lipid profili, kan şekeri ve kemik dansitometrisi (1-2 yılda bir) gibi parametreler kontrol edilmelidir. Tedavi başlangıcında diğer hipofiz hormonlarının (tiroid, adrenal, gonadal) eksikliği de gözden geçirilmeli, gerekirse onlara yönelik tedavi de yapılmalıdır. Bel çevresi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi de tedaviye yanıtın izlenmesinde ek bilgi sağlayabilir.

* IGF-1 ölçümü erişkinde GH eksikliğinin tanısı için iyi bir gösterge olmamasına karşılık GH replasman tedavisinin takibinde ve münitorizasyonunda çok değerlidir.

* GH replasman tedavisi ne kadar süre verilmelidir? İstenilen hedefe varıldığında ve fayda sağlandığında tedavi kesilmeli midir? Bu konu henüz açık değildir. Bir yıllık tedavi ile GH replasmanı ile objektif ve beklenen fayda sağlanmamışsa tedavi kesilmelidir.

* Çocuklukta başlayıp erişkin döneme geçen ve GH eksikliği olan hastalarda tedavi kesilmişse tekrar incelenip, somatik durumu ve diğer parametreler dikkate alınarak tedaviye tekrar başlanmalıdır. Bu safhada doz 0,2-0,5mg/gün ile başlanır ve yaş-cinse spesifik IGF-1 değerlerine göre doz ayarlanır. Genellikle 2 mg/gün üzerindeki doza gerek kalmaz. Bu vakalarda 6 ayda bir IGF-1 seviyesi kontrol edilmelidir. IGF-1 yanıtlarının çocuk başlangıçlı grupta daha düşük olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

* IGFBP-3 seviyesi ölçümü şu andaki bilgilere göre GH tedavisinin takibinde çok anlamlı değildir.

Erişkin GH tedavisinin faydalı etkileri

a. Vücut kompozisyonu ve egzersiz kapasitesi üzerine GH tedavisi belirgin

kllinik faydalar sunar.

- Yağ kitlesinde azalma (özellikle abdominal bölgede)
- Bel-kalça oranında azalma
- Kaslı vücut kitlesinde artış
- Total vücut suyunda artış

Kalıcı GH eksikliği tespit edildikten sonra çocukluktan erişkinliğe geçiş periyodu boyunca tam bir iskelet/kas matürasyonu elde etmek için adult kilosunun tamamlanmasından sonrada GH tedavisine devam edilir.

b. Kardiyovasküler risk faktörleri üzerine

- LDL-kolesterolde azalma - Total kolesterolde azalma
- HDL-kolesterolde artış
- Kardiyak output ve stroke volümünde artış
- Diyastolik fonksiyonlarda düzelme
- Sol ventrikül kitlesinde artış
- Arterial intima media kalınlığında azalma
- İnflamatuvar belirteçlerde azalma (C-RP ve IL-6)
- Kardiyak otonomik tonüste düzelme

c- Yaşam kalitesi üzerine

GH tedavisi birçok hastada yaşam kalitesini arttırır. yaşam kalitesindeki artış tedavinin 3. ayı ile 1. yılı arasında fark edilir hale gelir.

Erişkin GH replasman tedavisi yan etkileri ve riskleri

* Yapılan çalışmalarda GH replasman tedavisinde doz arttırıldıkça yan etkilerin arttığı gösterilmiştir.

* Doza bağlı yan etkilerin en önemlisi sıvı retansiyonudur (%5-18). Bunun dışında parestezi, eklem sertliği, periferik ödem, artralji ve miyalji olabilir. Karpal tünel sendromuna %2 oranında rastlanmaktadır. Bu yan etkilere yaşlılarda, obezlerde ve kadınlarda daha sık rastlanıldığı bildirilmektedir. Yan etkiler genellikle doz azaltılınca kaybolmakta veya azalmaktadır. Sıvı retansiyonuna bağlı olarak bazı hastalarda kan basıncında artış görülebilir.

* İnsülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi nadirdir. Bu daha çok yaş, vücut kompozisyonu ve genetik yatkınlık ile ilgili olabilir. Uygun doz rejimleri ile risk azaltılabilir. Diğer yandan GH replasman tedavisinin risk faktörleri üzerine olumlu

etkileri de insülin sensitivitesini arttırmaktadır. Bunları dikkate alarak GH replasmanı yapılacak diyabetik hastalarda antidiabetik tedavi iyi takip edilmeli ve düzenlemeler yapılmalıdır.

- * Retinopati GH replasman tedavisinde nadir görülen ciddi komplikasyonlarından. Çocuklarda benign intrakraniyal hipertansiyon bildirilmiştir.

- * Yaşlılarda ve yüksek doz GH verilenlerde nadiren jinekomasti rapor edilmiştir.

- * Erişkinde GH replasman tedavisine bağlı olarak intrakranial ve ekstrakranial tümör rekürrensini gösteren bulgular en azından 10 yıllık tedavi dönemi için gösterilememiştir. Ancak aktif malignite mevcudiyetinde GH tedavisi kontrendikedir.

- * GH tedavisi sırasında sT4 ve serum kortizol seviyesinde azalma rapor edilmiştir. Bu açıdan tedavi sırasında T4 seviyesi takip edilmeli, gerekirse T4 tedavi dozu arttırılmalıdır. Diğer yandan hipotalamo-hipofizer-adrenal aks GH replasman tedavisi öncesi iyi bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır.

Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada GH replasman tedavisinin faydaları ve etkinliği ortaya koyulmuştur. En azından 10 yıllık tedavi tecrübesinde önemli bir yan etkisi olmadığı bildirilmektedir. Bütün bunlar dikkate alındığında uygun teşhis edilen hastalara, minimum etkili dozda maksimum faydayı sağlayacak şekilde tedavi uygulandığında maliyet açısından da tercih edilebilir bir tedavi olacaktır.

2.3.4.2. Sekonder hipotiroidi tedavisinde (1)

Levotiroksin kullanılır, 25-75 µg/gün gibi dozlar yeterli olur. İatrojenik hipertiroididen kaçınılmalıdır.

Levotiroksin replasman tedavisinde TSH Hedefi;

- * Risk taşımayan gençlerde TSH “0,5-2,5 mIU/L” tur.

- *Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1-4 mIU/L

- * Gebelikte ilk trimesterde TSH 0,5- 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 0,5-3 mIU/L

- *Popülasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH'nın arttığı, TSH üst sınırının 70-79 yaş için 6 mIU/L , >80 yaş için 7,5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu

ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

Tedavi Takibi:

*Hedeflenen TSH değerine varıncaya kadar 6-8 haftalık dönemler ile takip edilmesi gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir.

*Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık dönemler ile kontrol edilmelidir.

2.3.4.3. Adrenal yetmezlik tedavisinde (52)

Yaklaşım, eksik olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerekirse androjenleri yerine koymaktır. Kısa etkili (hidrokortizon) ve uzun etkili (prednizolon, deksametazon) glukokortikoid replasman tedavilerinin başa baş karşılaştırmalı çalışmaları ne yazık ki yoktur. Ülkemizde kısa etkili glukokortikoid ürünleri bulunmadığından, tedavide uzun etkili glukokortikoidler tercih edilmektedir. Hastalar genellikle günlük 2,5-7,5 mg prednizon veya 0,25-0,75 mg deksametazona ihtiyaç duyarlar. Diurnal ritmi taklit etmek amacıyla, günlük dozun $\frac{2}{3}$ si sabah, $\frac{1}{3}$ ü öğleden sonra uygulanır. Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir.

Doz ayarının ACTH veya idrar serbest kortizolüne bakılarak yapılması önerilmez. Adrenal yetmezlik belirtilerinde düzelme dozun yeterli olduğunu, cushingoid bulguların oluşmaya başlaması ise aşırı dozu işaret eder. Uzun süreli tedaviyle hiperpigmentasyonda azalma beklenir. Yerine koyma tedavisi esnasında araya giren üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi hafif hastalıklarda kullanılan glukokortikoid dozu 2-3 misline çıkılmalıdır. Ancak ciddi enfeksiyonlar veya ameliyatlar esnasında doz 10 misline kadar artırılır ve paranteral tedaviye geçilir.

Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0,05-0,2 mg/gün dozunda kullanılır. Aşırı terleme nedeniyle su ve tuz kaybının olduğu yaz aylarında mineralokortikoid dozunu artırmak gerekebilir. Tedavi etkinliği, postural hipotansiyon bulgularının olmaması, ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal seviyede bulunması, serum K düzey lerinin normal sınırlarda olması ile değerlendirilir.

2.3.4.4. Sekonder hipogonadizm tedavisinde (52)

Erkeklerde;

* Enjektabl testosteron enantat veya cypionate 3-4 haftada bir i.m olarak depo şekilde kullanılır. Hastanın serum testosteron düzeyi her iki enjeksiyonun ortasında ölçülür. Eğer testosteron düzeyi > 700 ng/dl (24,5 nmol/L) veya < 400 ng/dl (14,1 nmol/L) ise doz ayarı tekrar yapılır.

* Transdermal patch kullanan hastanın testosteron düzeyi patch uygulamasından 3-12 hafta sonra bakılır. Testosteron düzeyi normal düzeyde olacak şekilde ayarlanır.

Bu tedavi ile libido düzelir, kas gücü, saç, sakal gelişimi sağlanır. En sık yan etkisi; sıvı retansiyonu, eritrositoz ve akne gelişimidir.

Kadın ve erkekte fertilité isteği olması durumunda ise rekombinant FSH, LH veya HCG kullanılır. Dİ tedavisinde, desmopressin asetat (sentetik AVP analogu) intranasal veya oral yoldan kullanılır (17).

2.4. İNTRAKRANİYAL HADİSELER

2.4.1. SEREBROVASKÜLER OLAY

DSÖ'nün tanımına göre inme; serebral fonksiyonların vasküler neden dışında başka bir nedene bağlanamayan, ölümle sonuçlanabilen ve 24 saatten uzun süren fokal bozukluğudur (World Health Organization, 2006) (12). İnme iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere ikiye ayrılır. İskemik inme daha sık görülen formdur.

2.4.1.1.Epidemiyoloji

Nörolojik hastalıklardan ölümdé WHO 2006 kaynaklarına göre %85 ile serebrovasküler hastalıklardan ölüm birinci sıradadır. Her yıl dünyada 3 milyon kadın, 2,5 milyon erkek inme nedeniyle kaybedilmektedir (53,54). İnme, dünyada altmış yaş üzerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada ölüm nedeni, özörlölük/sakatlık ve işgücü kaybının birinci nedeni olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalıktır. İnmeli hastaların % 20'si erken dönemde olmak üzere % 30'u bir yıl içinde kaybedilmekte,

yaşayanların 1/3'ü de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedir. Böylece inme toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra erişkinlerde ilk sırada gelen maluliyet nedenidir (55).

Son on yılda yapılan altı büyük çalışmanın sonucuna göre yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarda 1,7-3,6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4,9-8,9/1000kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha düşüktür. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. İnme prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Olguların %75'i 65 yaş üzerindedir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonyada ise 20/1000 olarak saptanmıştır. A.B.D.'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1,4, kadınlarda 2,7 kat daha yüksek bulunmuştur (56).

Ülkemizde ise kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırayı alırken serebrovasküler hastalıklar %15 ile ikinci sırada yer almaktadır (57). Bu oranın %37'si ateroskleroza bağlı inme olarak bildirilmiştir (58).

İnmelerin büyük bir kısmını iskemik inme alt grubu oluşturmaktadır. Türkiye Çokmerkezli Stroke çalışmasında inmelerin %29'unun hemorajik inme, %71'inin iskemik inme olduğu ortaya çıkmıştır (59). Bogousslavsky ve arkadaşlarının çalışmasına göre iskemik inme tüm inmelerin %89'nu oluşturmaktadır (60).

2.4.1.2. Risk Faktörleri

İskemik inme için risk faktörlerini iki grupta inceleyebiliriz; değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri

2.4.1.2.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

2.4.1.2.1.1. Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. Elli beş yaşından sonra her on yılda inme insidansı iki kat artar. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaştan üzerindedir (61).

2.4.1.2.1.2. Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve 85 yaş üzeri kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Burada gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski

arttırırken, ileri yaş da ise erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir (62).

2.4.1.2.1.3. Kalımsal-ailesel özellikler: İnme patogeneğinde kalımsal özelliklerin küçük bir rol oynadığı görülmektedir. Birinci derece akrabalarda inme öyküsü varlığı riski artırmaktadır. Herediter dislipoproteinemi, protein C, S, antitrombin eksikliği gibi kalıtsal trombotik veya trombofilik hastalıklar da inme riskini artırır (63).

Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalar tek bir genden ziyade birden fazla genin inmeye yatkınlık oluşturduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (63).

Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ailesinde yüksek inme riski taşıyanlar, düşük riskli aile öyküsü bulunanlara göre 4 kat daha fazla inme geçirmeye ve bunun daha erken yaşta oluşmasına adaydırlar (64).

2.4.1.2.2.Başlıca değiştirilebilir risk faktörleri:

2.4.1.2.2.1. Hipertansiyon: Hipertansiyon hem iskemik hemde hemorajik inme için risk faktörü oluşturmaktadır. Kan basıncı ne kadar yüksekse inme riski de o kadar artmaktadır (65). Hipertansiyon (HT) iskemik inmeye ateroskleroza yatkınlık ve kalp hastalığı riskini artırarak neden olur ve iskemik inme riskini 4–5 kat artırır. Bu risk izole sistolik hipertansiyon ve artmış nabız basıncı olanlarda daha fazladır. The systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) çalışmasında izole sistolik hipertansiyonu olan hastalara kalsiyum kanal blokeri ve plasebo verilmiş, aktif tedavi edilen grupta inme riskinde %42 azalma saptanmıştır (66). Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) çalışmasında beta blokerli ya da beta bloker eklenmeksizin tiazid grubu diüretik ile tedavi edilen hastalarda inme insidansında %36 azalma bulunmuştur (67). Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan önemli bir risk faktörüdür. Sistolik hipertansiyon, diastolik hipertansiyon ve kombine sistolik ve diastolik hipertansiyonun herbiri tüm inmeler için risk faktörüdür. İnmeden korunmak için hedef değer 140/90 mmHg altında olmalıdır (68).

2.4.1.2.2.2. Diabetes Mellitus (DM), Hiperinsülinemi, Glikoz İntoleransı: Tip II DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık, arterojenik risk faktörlerine örneğin hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeylerine artmış bir prevelans söz konusudur (69). Olgu kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede DM'un bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1,8 ila 8 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır. Honolulu Heart Çalışmasında DM'u olanlarda olmayanlara göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur (70). Yüziki prospektif çalışmayı içeren ve toplam 700 bine yakın bireyin ele alındığı bir veri analizinde DM'un koroner kalp hastalıklarını 2 kat, iskemik inmeyi 2,7 kat, hemorajik inmeyi 1,56 kat arttırdığı saptanmıştır (71). The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışması yüksek riskli hastalarda mevcut tedaviye anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin eklenmesinin inmede ve kardiyovasküler ölüm oranında azalma yaptığını göstermiştir. The Medical Research Council/ British Heart Foundation Heart Protection çalışmasında mevcut tedaviye statin grubu ilaçların eklenmesinin major vasküler olay hızında ve inmede %24 azalma yarattığını, bir başka çalışmada bu oranın %48'e kadar ulaştığı görülmektedir (72). DM' lu hastalarda risk faktörlerinin kontrolü için arteriyel hipertansiyon 130/80'in altında tutulmalı, aspirin ve statin tedavileri başlanmalıdır. Aynı zamanda DM inme sonrası morbitide ve mortaliteyi de artırır. HT'a DM eşlik ederse inme riski belirgin artar (73). Bunun yanında glukoz metabolizmasındaki bazı bozukluklar, örneğin hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci de iskemik inme için kanıtlanmış risk faktörleridir (73).

2.4.1.2.2.3. Hiperlipidemi: Artmış kan total kolesterolü ve yüksek kan LDL konsantrasyonları ateroskleroz gelişimini artırır. SPARCL çalışmasında 1-6 ay önce inme veya geçici iskemik atak geçiren, koroner arter hastalığı bulunmayan ve düşük dansiteli lipoproteini (LDL) 100-190 mg/ml olan 4731 hastaya 80mg/gün atorvastatin veya plasebo verilmiş ve hastalar ortalama 4,9 yıl takip edilmiş ve ilaç grubunda fatal veya nonfatal inmede mutlak risk azalması %2,2 rölatif risk azalması %16 olarak bulunmuştur (74).

2.4.1.2.2.4. Kalp hastalıkları: Birçok kalp ile ilgili hastalık inme riskini artırır. Bunlardan atriyal fibrilasyon (AF) en iyi bilinen kadiyak risk faktörüdür. AF varlığında

inme sıklığı yaklaşık 3-4 kat artar (75). AF prevalansı yaşla birlikte artar. Elli ile Elli dokuz yaş arasında inme riski % 1,5 iken, 80 ile 89 yaş arasında bu oran %23,5'dir

Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF zemininde gelişmektedir. Mitral stenoz, inme için oldukça önemli bir risk faktörüdür (76). Mitral valv prolapsusu ise, eğer endokardit veya AF ile komplike olmamışsa inme riskini çok belirgin olarak artırmaz. Mitral anüler kalsifikasyon, inme riskini arttıran bir diğer kapak hastalığıdır (72,77).

Kardiyak yapısal anormallikler olan sol atriyal genişleme, patent foramen ovale, atriyal septal anevrizmalar da inme riskini arttırmaktadır. Miyokard hastalıkları, eskiden beri bilinen inme risk faktörüdür.

Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında inme riski 20 kat artmaktadır (78).

Klinik çalışmalar, koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda inme riskinin iki kat, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olanlarda üç kat, kalp yetmezliği olanlarda dört kat arttığını göstermiştir. Kardiyak kateterizasyon ve anjioplasti sonrası inme riski % 0,2- 0,3 arasındadır (77).

2.4.1.2.2.5. Sigara: Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (% 25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup 1980'li yıllardan beridir yapılan çalışmalarda iskemik inme için relatif riski 1,8-6 olarak bulunmuştur (79). Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokriti ve kan vizikositesini artırdığı gösterilmiştir (80).

2.4.1.2.2.6. Alkol kullanımı: Yapılan çalışmalarda günde hafif ya da orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu olurken, çok fazla tüketimde inme riski artmaktadır (81). Günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol (yüksek dansiteli lipoprotein) artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini % 23 oranında azalttığı bildirilmiştir (82). Fakat daha yüksek miktardaki alkol hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak iskemik ve hemorajik inme riskini artırır (82).

2.4.1.2.2.7. Yaşam tarzı ile ilişkili faktörler: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığı bulunmuştur (83). Bu azalma diğer bilinen risk faktörlerinin (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi), yanısıra HDL seviyesinin artışına bağlı olabilir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte ‘National Institute of Health’ tarafından her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (80).

2.4.1.2.2.8. Karotid arter ateroskleroza: Karotid arter bifürkasyonunun aterosklerotik lezyonları inmenin sık nedenidir. Asemptomatik karotid stenozunda % 50’nin üzerindeki darlıklarda ipsilateral inme geçirme riski yıllık %2-3,3 oranındadır. (84).

2.4.1.2.2.9. Geçici iskemik atak: Geçici iskemik atak (GİA) bir vasküler sistemin iskemisine bağlı olarak meydana gelen ve yirmi dört saatten daha kısa süren fokal beyin disfonksiyonuna bağlı gelişen belirti ve bulgulardır. Sık tekrarlayan geçici iskemik ataklar yüksek inme riski taşır. Bir önceki inme, ikinci bir inme için tek başına bir risk faktörüdür (80).

2.4.1.2.2.10. Aort ateromu: Aort aterom plakları GİA ve inme nedeni olabilir. Aort aterom plakları iskemi için bağımsız bir risk faktörüdür. Hareketli ve 4 mm’den daha kalın aterosklerotik plakların iskemik inme ile güçlü bir bağlantısı vardır (85).

2.4.1.2.3. Diğer inme risk faktörleri

2.4.1.2.3.1. Hemostatik faktörler: Hiperkoagülabilitateye yol açan trombofililer (Protein C, S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, protrombin 20210 gen mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilmektedir (86). Bir diğer hiperkoagülabilitate nedeni olan antifosfolipid antikoru sendromunun da inme riski olup olmadığı tartışmalıdır (87). Son çalışmalarda tüm bu hiperkoagülabilitateye neden olabilen faktörlerin bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmesi kesinleştirilmemiş olup birincil inme korunmasına alınmaları konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (63).

Yüksek fibrinojen düzeyi, diğer risk faktörleri ile birlikte aterogenezis sürecine ve arteriyel trombüs oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sigaranın bırakılması, egzersiz ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeyini düşüren; dolayısıyla da inme riskini azaltan girişimlerdir (80).

2.4.1.2.3.2. Oral kontraseptif kullanımı: Son yıllarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Özellikle 35 yaşın üzerinde, sigara içen, migren ve hipertansiyonu bulunan ve ailede inme öyküsü olan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (88). Yine son yıllarda kullanıma giren düşük doz östrojen içeren transdermal preparatların inme riskini arttırmadığından birçok çalışmada söz edilmektedir (89).

2.4.1.2.3.3. Enfeksiyonlar: Akut ve kronik hastalıklar inme için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Akut solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarının iskemik inme riskini bağımsız olarak arttırdıkları bildirilmektedir (90). Enflamasyon, aterosklerotik plağın oluşmaya başlaması, gelişmesi ve plağın aktivasyonunda enflamasyonun rolünün gösterilmesi ilgi çekici bir konu olmuştur. Enfeksiyona ikincil olarak hem sistemik; hem de direkt arteriyel invazyon yolu ile aterosklerotik süreç başlayabilir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamidya pnömonia, citomegalovirüs, Helicobacter pylori, H. İnfluenza, M. Pneumonia, Epstein Barr virüs ve Herpes simplex virüs tip1 ve tip 2 gibi mikroorganizmaların bulunması yine plak progresyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (12,63). İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid-A düzeyi yüksek olarak bulunmaktadır. Bu bulgular inflamasyonun ateroskleroza hızlandırdığı ve uygun bir çevre hazırladığı görüşünü desteklemektedir.

2.4.1.2.3.4. Yasadışı madde kullanımı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı (91) bilinmekteyse de bu konuda yapılmış geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Bu maddeler ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit infektif endokardit

riskini arttırarak embolilere neden olmakta, hematolojik bozukluklara da yol açarak etkilerini göstermektedirler (63).

2.4.1.3. İskemik Beyin Damar Hastalığı Patofizyolojisi

Fokal iskeminin geliştiği alanda ani olarak bölgesel kan akımı azalır ya da tamamen kesilir. Bölgesel serebral kan akımı, sıklıkla arterial oklüzyona bağlı azalır. Burada ilk basamakta oklüzyonun proksimalinde kontrol değerin %10'u kadar serebral kan akımının olduğu bölgede ATP'nın dramatik olarak tükenmesiyle hızla gelişen hücre nekrozu, çekirdek enfarkt oluşurken, kontrol değerin %40'ı kadar kan akımının olduğu anastomozlar vasıtasıyla retrograd perfüzyonun sağlandığı bölgede hücre ölümü gecikmeli olarak meydana gelir. Retrograd kan akımıyla beslenen bu bölgedeki (penumbra) hücre ölümlerinin nekroz yanı sıra apoptozisle olur.

Çekirdekte nekroza uğrayan hücreler orjinal nekroz kavramında olduğu gibi hücresel şişme, hücre membranı, nükleer membran ve membranı olan organellerin rüptürü şeklinde bir hücre ölümü göstermezler. Klasik nekrotik süreçte çevreye, ekstrasellüler alana, dökülen nekrotik artıklar enflamasyonu başlatacaktır. Oysa çekirdek enfarkt bölgesindeki nöronlarda apoptotik hücre ölümünün belirtileri olan sitoplazmik ve nükleer kondensasyon ve membranların korunması gözlenir. Klasik hücre ölüm MCA'nın distal oklüzyonlarında, kortekste gri cevherde bulunan ana astrosit olan "protoplazmik" ya da tip I astrositlerde gerçekleştiği gözlenir (92). Protoplazmik astrositler kortekste bulunan esas astrosit tipidir. Tip-II ya da fibröz astrositler hipokampus ve striatumda bulunurlar. İskeminin direkt etkisinden çok nöronal ölüm tarafından tetiklenen glial reaktiviteye sekonder hücre ölüm (92-93) gözlenir.

Tip-I astrositler kortikal çekirdekte yer aldıklarında apoptotik biyolojik markerlerden hiç birini eksprese etmeksizin hücre şişmesi ve membranların rüptürü ile MCA oklüzyonundan sonra dakikalar içinde nekroza uğrarlar. Ancak iskeminin erken dönemlerinde ya da sonrasında nöronlar da hücresel şişme gözlenmez. Sadece endoplazmik retikulumda şişme gözlenir. Endoplazmik retikulumdaki bu değişiklik dışında diğer bulgular nöronda apoptosisi geliştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda enfarktın çekirdeğinde aktive şekilde caspase zincirine ait üyeler bulunmuştur. Bütün bunlar serebral enfarktın başlangıcından beri apoptotik mekanizmaların aktive olduğunu

düşündürmektedir.

2.4.1.4. Akut İskemik İnmede Tanı:

Tanıda öykü çok önemlidir ve dikkatlice alınmalıdır. Semptomların başlangıç zamanı, başlangıçta gerçekleşen olaylar öğrenilmelidir. Akut iskemik risk faktörlerinin mevcut olup olmadığı öğrenilmelidir (AF, GİA öyküsü, DM, Karotis stenozu, Alkol, Hiperlipidemi gibi). Hastanın bilinç düzeyi değerlendirilir, göz hareketleri ve görme alanı değerlendirilir, fasial sinir paralizisi değerlendirilir, motor kuvvet tüm ekstremitelerde değerlendirilir ve derecelendirilir, pronotor yığılma (drift) testi yapılır, yüz ve ekstremitelere duyu muayenesi yapılır, dizatri ve konuşma defisitleri açısından değerlendirilir. Oküler fundusun muayeneside önemlidir. Açık travmanın olmadığı koma hastalarında oküler kanamaların varlığı intrakraniyal kanamayı işaret eder. Oküler kanamalar ciddi anevrizmal SAK olan olguların yaklaşık %20'sinde bulunur. (94,95).

Tanı ile şüphelenilen hastaya vakit geçirmeden görüntüleme yapılması gereklidir. İntraserebral kanamanın varlığı yada yokluğu tedaviyi yönlendirdiği için ilk seçenek bilgisayarlı tomografi (BT) olmalıdır. BT aynı zamanda damarsal olmayan lezyonları da dışlar. Ancak fokal hipodansite gibi erken iskemik değişiklikler genelde ilk çekilen BT'de izlenmez. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile hem beyin dokusundaki perfüzyon defekti (perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ile), hem de etkilenen bölgenin büyüklüğü (difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile) gösterilebilir. Özellikle difüzyon ağırlıklı MRI enfarktları BT'den daha erken gösterebilir. Ancak erken dönemde kanamayı saptamada sensitivitesinin BT' den daha düşük olması dezavantajdır.

2.4.1.5. Akut İskemik İnme Tedavisi:

Akut iskemik inme tedavisi rekanalizasyon, erken sekonder profilaksi, nöroproteksiyon ve komplikasyonlara yönelik tedavileri kapsar (12).

Rekanalizasyon Tedavisi: İntravenöz trombolitik ajanlar, intraarteryel trombolitik ajanlar veya intraarteryel mekanik tromboliz yöntemleri ile tıkalı damarın açılmasına yönelik tedavi girişimlerini kapsar.

İntravenöz Trombolitik Tedavi: Fibrinolitik ajanlar kullanılarak serebral damarda tıkanıklığa yol açmış olan pıhtının eritilerek rekanalizasyonun ve reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla intra venöz doku plazminojen aktivatörü (iv-

rtPA) tedavisi akut iskemik inmede etkinliği bilimsel çalışmalar ile ortaya konulmuş tek tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. NINDS, ECASS ve ATLANTIS çalışmalarının verileri ışığında iv-rtPA tedavisi semptom başlangıcından sonra ilk 3 içerisinde tedaviye başlanabilen ve kontrendikasyonu olmayan tüm iskemik inme hastalarında endikedir. Standart dozu 0,9 mg/kg (max. doz 90 mg) olup hesaplanan miktarın %10'u bolus ve kalan %90'ı 1 saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Bu tedavinin uygulandığı her hasta ilk 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Yoğun bir şekilde kan basıncı kontrolü yapılmalı ilk 2 saat 15 dakikada bir sonra 6. saate kadar 30 dakikada bir, kalan dönemde saatte bir ölçülür. Yüksek çıkan kan basınçları esmolol, sodyum nitroprussid ile kontrol altına alınmalıdır. Pulse oksimetre ile monitörize edilmeli, saturasyon %95 ve üzeri olacak şekilde O₂ verilmeli, hastanın ateşi ölçülerek 37,5 °C üzerine çıkarsa antipiretik verilmeli, sık sık nörolojik muayene yapılmalı, 24 saat sonra kontrol tomografi çekildikten sonra durumu stabil seyreden hasta servise transfer edilmelidir. Bu tedavi için kesin kontrendikasyonlar; beyin tomografisinde hemoraji veya tama yakın yerleşmiş enfarkt, kanama riski fazla olan veya inme dışı semptomatik beyin lezyonları (tümör, apse, AVM anevrizma gibi), bilinen yada kesin tanısı konmuş infektif endokardit, semptomları süresinin 3 saatten uzun olması ya da tam sürenin bilinmemesi olarak belirlenmiştir.

İntraarteryel Trombolitik (endovasküler) Tedavi: Yıllardır uygulanabilmesine karşın standart tedavi seçeneği onayı alamamış olması nedeniyle intravenöz tedavi uygulanamayan hastalarda ana serebral arter oklüzyonlarında tercih edilir, yerel etik kurul denetiminde yapılabilen deneysel bir prosedürdür.

Erken Sekonder Proflaksi: Amaç emboli tekrarını önlemek, stabil olmayan pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi tıkanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. Antikoagulanlar ve antiagreganlar kullanılır.

Nöroprotektif Tedavi: İskemik hasardan etkilenmiş ancak henüz ölmemiş dokuların rekanalizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar sağ kalımlarının sağlanması bu tedavinin amacıdır. NMDA ve AMPA antagonistleri, GABA agonistleri, sodyum kanal blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, lipid peroksidasyon inhibitörleri, büyüme faktörleri, antioksidan ajanlar kullanılır.

2.4.2. KAFA TRAVMALARI

Acil servislere kafa travması ile pek çok hasta başvurmaktadır. Her yıl nüfusun her 1 milyon kişisi başına yaklaşık 300 kişi kafa travması nedeniyle acil servise başvurur. Yıllık kafa travması sonucu ölüm sayısı, her 1 milyon kişi için 9'dur (96). Genel vücut travmalarında baş vücutun en sık yaralanan bölgesidir (97). Kafa travması, saçlı deri yaralanmalarından, ağır beyin hasarlarına kadar değişkenlik gösterebilen bir klinik durumdur. Sosyo-ekonomik düzeyin ve teknolojik hayatın hızla ilerlemesi kafa travmalarındaki sıklığını ve buna bağlı morbidite-mortalite riskini artırmaktadır (98,99). Beyin, travmaya maruz kaldığında lineer kırık, çökme kırıkları, kommosyo serebri, epidural hematoma, subdural hematoma, intraserebral hematoma vs. gibi birçok travmatik değişiklik meydana gelebilir. Fakat birçoğunda küçük serebral arterler refleks olarak genişler ve intrakapiller basınç artar. Bu durum devam edince venüllerdeki basınçta artacağından arteriyel kapiller ağdan kan plazması intersellüler ve perivasküler mesafeye sızar. Aynı zamanda doku sıvısının absorpsiyonu da bozulur. Bütün bunların sonucunda beyin dokusunda ödem gelişir ve beynin hacmi artar, kafatasının hacmi sabit olduğundan intrakraniyal basınçta artma olur. İntrakraniyal basınç artması; **nabız sayısının yavaşlaması, arteriyel kan basıncının artması** ile klinik olarak kendini belli eder. Basınç daha arttığında ise solunumun normal ritmi bozulur ve giderek düzensizleşerek sonuçta **apne (cushing bulgusu)** gelişir (100).

2.4.2.1. Epidemiyoloji:

Kafa travmaları toplumda oldukça sık görülmekte ve önemli sağlık, sosyo-ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca adli, tıbbi ve cerrahi yönleriyle de önemli sorunlarla dolu bir konudur (101). Genel travmaya bağlı ölümlerin yaklaşık %50'si kafa travmasına bağlıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2 milyon kafa travması meydana gelmekte ve her 100 bin kişiden 175-200'ünde ağır kafa travması (AKT) görülmektedir. Her yıl en az 75 bin kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada genç yaş popülasyonundaki ölümlerde travma birinci neden olarak gösterilmiştir (102-104). Tüm yaş gruplarında ise, kardiovasküler

hastalıklar ve kanserden sonra ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır (102-104).

Ülkemizde yapılan araştırmalarda, travmatik beyin hasarı sonucu her yıl AKT'ların %3'ü hastaneye yatmakta ve bunların 9'u ölmektedir (105).

Kafa travmalarının epidemiyolojisi sosyo-ekonomik seviye farklılıklarına, yaş, ırk ve cinsiyete göre değişim göstermektedir. Yapılan araştırmalarda kafa travmalarında 15-25 yaş grubunun risk yüzdesinin fazla olduğu görülürken, kafa travması insidansı 25-60 yaş grubunda düşme eğilimine girmekte, 60 yaşından sonra ise tekrar yükselmektedir. Kadın/erkek oranı 1/2-1/2,8 oranında değişmektedir. Sosyo-ekonomik seviyesi düşük toplumlarda kafa travması görülme oranı daha sıktır (106). En sık nedenler; trafik kazaları, düşme, darp, iş, ev ve spor kazalarıdır (96). Alkol çoğunda hazırlayıcı faktördür. Kırsal kesimlerde ve sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda ateşli silah yaralanmaları daha sık görülmektedir (103,105,106). Ciddi ve ölümcül yaralanmaların %15-20'sinde kırık yoktur. Skalp laserasyonları, yetişkin ve çocukların %40'ında görülür (103). Skalp bol damarlıdır ve yaralandığında kanayarak hemorajik şoka neden olabilir (107). Kafanın travmatik hasarlarının %25'inin ve kafanın travmatik hasarlarındaki ölümlerin %60'ından trafik kazaları sorumludur (96). Çocukluk çağındaki birçok yaralanma bisiklete binen grupta görülmekte olup, karayolu kazalarından ziyade bisikletten veya yüksekten düşme şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Büyük bir bölümü ev içinde ya da ev çevresinde meydana gelen hafif şiddetteki yaralanmalar genellikle yüksekten düşmelere bağlıdır. Düşmeler çocuklar ve yaşlı popülasyonda sıktır (103,108,109). Spor yaralanmaları ise genellikle genç popülasyonda olmakta ve daha az ciddi komplikasyonlar gelişmektedir. Futbol, hokey, binicilik, dağcılık ve motor sporlarında ciddi kafa travması sıklığı artmaktadır (108,109). Kafa travmasına bağlı ölümlerin %50'si hastaneye ulaşmadan gelişmekte hastanedeki ölümlerin 2/3'si ise ilk 24 saat içinde olmaktadır. Bu ölümlerin 1/3'i direkt beyin hasarına bağlı iken, ikincil beyin hasarına bağlı ölümlerin %90'ı kontrol edilemeyen kafa içi basıncı artışı (KİBAS) ile ilgilidir (96). Son yıllarda, kafa travmalarının fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerde artış, yoğun bakımdaki hasta izleme ve bakım tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranı %20 düzeylerine kadar azalmış ve prognozda belirgin düzelmeler gözlenmiştir (104).

2.4.2.2. Kafa travmasının değerlendirilmesi

Kafa travmasının değerlendirilmesinde beyin harabiyetinin şiddetini pratik olarak en iyi gösterdiği kabul edilen Glasgow Koma Skalası (GKS) (96) kullanılmaktadır.

Tablo 5: Glasgow Koma Skalası

Göz açma(G)	Skor	Motor cevap (M)	Skor	Sözel cevap (S)	Skor
Kendiliğinden	4	Emirlere uyar	6	Oryante	5
Sesli uyarıyla	3	Ağrıyı lokalize eder	5	Konfüze	4
Ağrılı uyarıyla	2	Ağrı ile çeker	4	Uygunsuz cevap	3
Cevap yok	1	Fleksör cevap	3	Anlaşılmaz ses	2
		Ekstansör cevap	2	Cevap yok	1
		Cevap yok	1		

(G+M+S = 15)

GKS; hastaların hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmasına olanak verir.

13-15 puan: Minör kafa travması

9-12 puan: Orta şiddette kafa travması

8 puan ve altı: Ağır kafa travması olup, komayı ifade eder.

3 puan: En kötü durumdur.

Kafa travmalarının ciddiyeti, genellikle bilinçsizlik halinin süresine, kafatası kırığının varlığı veya yokluğuna ya da nörolojik semptomlara göre yapılır. Bu kriterler hekimin ve kliniğin tercihi göre değişik şekilde seçilebilir. Yaralanmanın ciddiyetini belirlemede birçok kriter mevcut olmakla birlikte (tablo 6), her zaman tümü uygulanabilir değildir.

Tablo 6: Yaralanma Ciddiyet Kriterleri

Başlangıç özellikleri	Süre
- Bilinç durumu (GKS ile değerlendirilir)	-Koma
- Fraktür amnezi	- Post travmatik
- Fokal nörolojik bulgular	
Komplikasyon	Sekeller
- Epilepsi	- Fiziksel
- Hematom	- Mental
- Menenjit	

Kortikal yüzeyden başlayarak subkortikal, diensefalik ve sonunda rostral beyin sapı, mezensefalik (midbrain) retiküler formasyona kadar etkili olan bir darbenin meydana getirdiği enerji sonucunda, basit konküzyondan derin komaya kadar değişen şuur seviyeleri gelişebilir (96).

2.4.2.3.Kafa travmalarının patogenezi

Travmanın mekanik etkisiyle doku bütünlüğü bozulur. Ardından sinir hücreleri harabiyete uğrar ve ileti bozulur. Bu duruma **primer hasar** (birincil zedelenme) denir. Primer hasarda mekanik travma etkisi ile damar, nöron ve aksonlarda fiziksel hasar oluşur. Travmayı takiben ilerleyen dakikalar, saatler ve hatta günler içerisinde primer travmaya cevap olarak gelişen bir takım karışık fizyopatolojik olaylar, vasküler ve nöronal hasara yol açar. Bu duruma da **sekonder hasar** (ikincil zedelenme) denir (110,111). İkincil yaralanmalarda otoregülasyon kaybı, KİB artışı, sistemik hipotansiyon, hemoraji, tromboz, ödem, inflamasyon, vazospazm oluşarak hipoperfüzyon ve iskemi gelişir. Travmatik hasarla, hücresel düzeyde metabolik değişiklikler ve inflamatuvar yanıt gelişir ki bu da reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikalleri katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile etkileşimi artırır (112). Travma anında görülen birincil zedelenme, saçlı deri yaralanması, kafatası kırıkları, kontüzyonlar, beyin laserasyonları, diffüz aksonal yaralanma ve intrakraniyal kanamaları içine alır. İkincil zedelenme ise, travma anında olmayıp daha sonra saatler veya günler içerisinde ortaya çıkan biyokimyasal olaylar zinciri, hipoksi, iskemi, beyin ödemi, KİB'nın artması ve hiperemi olarak görülebilen birçok fizyopatolojik olayı takiben gelişen beyin harabiyetini ifade eder (113). İkincil

hücre hasarında nöroinflamasyonun rolü tanımlanmıştır. Farklı hücre tipleri moleküler beyin hasarını etkilemektedir. Nöroinflamasyon doku hasarının tamirinde etkili olabildiği gibi, nörotoksik ve proapoptotik özellik göstererek hücre ölümünü artırabilir. Ayrıca bu süreçte mikrovasküler oklüzyon, serbest oksijen radikalleri ve sitolitik proteaz aktivitesi de rol oynamaktadır. Bu olaylarda iki grup moleküller rol almaktadır: bunlardan birincisi proinflamatuvar sitokinler (interlokin-1(IL-1), TNF- α ve nitrikoksit) ve ikincisi de endotel adezyon molekülleridir (intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), E-selectin, P-selectin) (114,115).

2.4.2.4. Kafa Travmalarında Tanı

Acil servise getirilen AKT'li hastaların %45'inde arteriyel pO₂ 65 mm Hg'dan düşük, %35'inde sistolik kan basıncı 85 mm Hg'dan az ve %12'sinde anemi tesbit edilmiştir (116). Hastalarda hipoksi, hipotansiyon ve aneminin bulunması sekonder beyin hasarı gelişmesi yönünden büyük risk taşımaktadır.

Kardiopulmoner fonksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hızla nörolojik muayene yapılmalıdır. Şuur seviyesi, pupiller, motor fonksiyonlar ve göz hareketleri incelenir. Kafa travması ile birlikte olabilen çeşitli metabolik patolojiler şuur baskılayabilir (112,117). GKS hastanın uyanıklığı ve travmanın ciddiyeti hakkında önemli bilgiler verir (117,118). İlk olarak Teasdale ve Jennett'in (119) tanımladığı GKS, günümüzde kafa travmasını şiddetini belirlemek ve nörolojik takibi göstermek için acil servis, yoğun bakım ve beyin cerrahisi ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. GKS, göz, motor ve konuşma fonksiyonlarının basitçe değerlendirilmesi esasına dayanır ve AKT'lerinde prognostik değeri vardır. GKS skoru kabaca 8 ve altında ise **ağır kafa travması**, 9 ve 12 arasında ise **orta derecede kafa travması**, 13 ve üstünde ise **hafif kafa travması** olarak kabul edilir (117,118).

2.4.2.5. Radyolojik çalışmalar

- Direkt kafa grafileri
- Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Transkranyal Doppler (TKD)
- Anjiyografi

- Elektroensefalografi (EEG)
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET)
- Beyin sapı uyarılma potansiyelleri
- Kraniyal USG

gibi tetkikler de endikasyona göre kullanılmaktadır (117).

2.4.2.6. Kafa Travmalarında Tedavi

Kafa travmalı hastaların takip ve tedavisinde iki temel amaç vardır. Birincisi, nörolojik ve sistemik dengenin sağlanması, diğeri ise nörolojik bozulmanın erken tespittir. Bunun için üzerinde durulması gereken noktalar; yeterli SBP'nın temini ve KİB'in düşürülmesi, hipoksi, hipotansiyon, epilepsi, elektrolit dengesizliği, koagülasyon bozuklukları ve infeksiyon gibi sebeplerden kaynaklanan sekonder beyin hasarının önlenmesi veya azaltılmasıdır (111,120).

Nörolojik muayene, halen kafa travmalı hastaların takibinde en önemli değerlendirme yöntemidir. Ayrıca hastalardan veya hasta yakınlarından iyi bir anamnez alınmalı, kan basıncı, nabız, solunum, kan gazı ve ateş takibi yapılmalıdır (121).

Genel olarak;

a- Dolaşımın düzenlenmesi ve ortalama arteriyel kan basıncının (OAB) artırılması

b- Solunumun düzenlenmesi ve arteriyel oksijenizasyonun sağlanması

c- Başın 30-35 derece kaldırılması (semifowler pozisyonuna getirilmesi)

d- Epilepsi profilaksisi

e- KİB monitörizasyonu ve gerekirse BOS drenajı

f- Osmotik tedavi (mannitol 0,25-2mg/kg)

g- Diüretikler

h- Barbitüratlar

i- Hipotermi: O₂'in serebral metabolizma hızını azaltarak KİB'ni düşürür.

j- Hiperventilasyon: Arteriyel PaCO₂ 30-35 mmHg civarında tutularak serebral vazokonstriksiyon etkisinden yararlanılmalıdır

k- Steroidler: Kafa travmalı olguların tedavisinde deksametazon kullanılmaktadır. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoidtir. BOS yapımını azalttığı, endotelial hücre fonksiyonunu

doğrudan etkileyerek kapiller permeabiliteyi düzelttiği, membran stabilizasyonu yaparak serbest radikal yapımını azalttığı, poliansatüre yağ asitlerini inhibe ettiği, lizozomal aktiviteyi baskıladığı, BOS absorpsiyonunu subaraknoid mesafede veya araknoid villilerde enflamasyonu azaltarak kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Özellikle vazojenik tipte ödeme etkilidir. Deksametazon, 8-16 mg bolus dozundan sonra 6 saat arayla 4-6 mg uygulanır. (122,123,124).

2.4.3. DEPRESYON

2.4.3.1. Tanım

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir. Depressus Latince’de aşağı doğru bastırmak, bitkin, kederli ve donuklaştırmak anlamlarına gelmektedir.

Psikiyatrik açıdan depresyon; derin üzüntülü duygudurum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama; durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendrom olarak tanımlanır. Depresif duygular (depresif duygudurum, “mood”) sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan, sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkiler olup; yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Ancak klinikte ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen depresif bozukluk, duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerini bozan, belirli belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur (125,126). Depresif bozukluk, klasik anlamda bir hastalık olmayıp, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen ve etiyolojik olarak heterojen, ancak klinik görünümleri yönünden homojen bir sendromdur (126).

2.4.3.2. Tarihçe

M.Ö. 1400-1500 yıllarından beri Hindistan’da yaygın olan inanca göre; depresyonun nedeni şeytanlardır. Benzer inançlar eski Mısır ve Sümer mitolojilerinde de yer almıştır. Ancak ruhsal bozuklukların çağına özgü bilimsel yaklaşımla adlandırma ve sınıflandırma çalışmaları Hipokrat’la başlamıştır.

Hipokrat (M.Ö. 460-377) insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş ve ‘karasafra’ anlamına gelen melankoli terimiyle, karaciğer ve safra yollarındaki bozukluktan kaynaklanan durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve intihar düşüncelerinin bulunduğu bir hastalık tablosu tanımlamıştır. Platon (M.O. 424-347) melankolinin nedenini doğaüstü güçlere bağlarken, Aristoteles (M.O. 384-322) bedensel, hayvansal ve mantıksal olarak üç ruh durumundan bahsederek insanın hayvansal ruh durumunun etkisi altında kalmasının melankoliye neden olduğunu belirtmiştir. Celsus (M.S. 100’lu yıllar) ilk defa depresyon ile beyin ve merkezi sinir sistemi arasında yapısal bir yaklaşmanın varlığını vurgulamıştır. Orta çağda ruhsal bozuklukların ve hastalıkların tanımı ve sınıflandırılmasında İslam dünyası ağırlık kazanmıştır. Razi (M.S. 864-925), Aristoteles’in düşüncelerini izleyip geliştirirken; İbni Sina (M.S. 980-1037) melankoliyi, beynin bozuk bir işlevinden kaynaklanan ruh hastalığı olarak tanımlamıştır (127). Ondokuzuncu yüzyılda Alman psikiyatri ekolü, modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışmış ve Kahlbaum 1882’de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu tanımlamıştır (126).

1952 yılında Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM -I) sınıflandırma sistemi ABD’de kullanıma girmiş ve o dönemde Adolf Meyer’in etkisinde kalan Amerikan psikiyatrisi bozuklukları reaksiyonlar olarak kabul etme eğiliminde olduğundan, depresyonu da; involusyonel psikotik reaksiyon, affektif reaksiyon tanımları altında ele almıştır. DSM-II sınıflandırması ise 1968’de reaksiyon tanımını kaldırarak ‘major affektif bozukluklar’ ve ‘depresif nevroz’ olarak iki alt başlıkta toplamıştır. DSM-II sınıflandırması ile de 1980’de affektif bozukluklar; ‘bipolar bozukluklar’ ve ‘major depresif bozukluk’ olarak ikiye ayrılmıştır. 1987’ de DSM-III-R’da ise affektif bozukluklar terimi yerine ‘duygu durumu (mood) bozuklukları’ terimi tercih edilmiş ve depresyon; “bipolar bozukluklar”, “major depresyon”, “distimi” ve “başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluklar” olarak dört grupta sınıflandırılmıştır. DSM-IV sınıflandırması ise 1994’de “major depresif bozukluk” tanımını getirmiştir (126).

2.4.3.3. EPİDEMİYOLOJİ

2.4.3.3.1. Sıklık

Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Epidemiyolojik veriler açısından ülkeler arasında farklılıklar bulunsa da, ülkemizde de olduğu gibi yaygınlığının genel olarak kadınlarda %5-6, erkeklerde %2-3 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (13). Hastalık birinci derece akrabalarında benzer hastalığı olan kişilerde 1.5 ile 3 kat daha fazla görülür.

Yaşam boyu major depresyon prevalansı iki değişik çalışmada %4,4-%19,6 ve %17 olarak verilmiştir (128,129).

2.4.3.3.2. Cinsiyet

Depresyonun kadınlarda erkeklerden iki kat fazla görülmesi hemen hemen evrensel olan bir gözlemdir. Cinsiyete göre ortaya çıkan bu farklılık genç ve orta yaşta daha belirgindir. Kadınların bireyler arası ilişki ve kayıplara daha duyarlı oldukları bilinmeli, öyküde cinsel ve fiziksel kötüye kullanım olup olmadığı araştırılmalıdır. Yaş ilerledikçe iki cinsiyet arasındaki fark azalmaktadır (13).

Yapılan bir çalışmada kadınlarda %20-24, erkeklerde %10-16 oranında depresif belirti saptanmıştır (130). Hormonal farklılıklar, çocuk doğurmanın etkileri, kadınlar ve erkekler için psikososyal yüklenmelerin farklılığı ve öğrenilmiş çaresizlikle ilgili davranış modelleri bu farklılığın nedenleri olarak varsayılmaktadır (131). Kadınlarda ilk atağın doğum sonrası dönemde olması sıktır. Menopoz ise kadınlar için risk etkeni değildir.

2.4.3.3.3. Yaş

Depresyon daha çok orta yaş hastalığıdır, orta yaşta ve 45 yaş altında daha sık görülür. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 20-30 yaşlar arasındadır. Yaşlılarda daha çok bedensel belirtiler, bilişsel işlevlerle ilgili yakınmalar ön plana çıkabilir. Bu nedenle yaşlılıktaki depresyon, yanılsıklıkla bedensel hastalık, demans ya da doğrudan yaşlılığın etkisi olarak yorumlanabilir (13). Depresif bozukluk çocuklukta veya genç yaşta da yaygın olmamasına rağmen görülebilir. Yeni epidemiyolojik veriler 20 yaşın altındaki

kişilerde depresyonun artmakta olduğunu öne sürmektedirler. Bu durum bu yaş grubunda alkol ve diğer maddelerin kullanımının artmış olmasıyla ilişkili olabilir (131).

2.4.3.3.4. Irk

Depresyon dağılımının ırklara ve etnik gruplara göre farklılık göstermediği ve ırklar arasında görülen bazı farklılıkların da; daha çok sosyoekonomik durumun etkisinden kaynaklandığını ileri sürenler yanında, siyah ırkta daha az oranda depresyon izlendiğini ileri sürenlerde vardır (132).

2.4.3.3.5. Medeni Durum

Depresyon ayrı yaşayan ya da boşanmış eşler arasında daha yüksek oranda izlenmektedir. Özellikle yakın zamanda eşinden ayrılan ya da eşini kaybedenlerde depresyon oranı çok yüksektir. Hiç evlenmemişler ile evlilerde risk daha düşüktür. Medeni durumdaki risk cinsiyetle de değişim göstermektedir. Bekar kadınlar, evlenmiş kadınlara göre daha az depresyon riski yaşarken, bunun tersine evli erkekler bekar erkeklerle göre daha az risk taşımaktadır. Yalnız yaşayan annelerde, evli olanlara göre, depresyon gelişme riski iki kat fazladır (126). Aile içi sorunlar hastalığın tedavisini güçleştirebilmektedirler. Ambivalan, kötüye kullanılan, dışlayıcı ve aşırı bağımlı aile içi ilişkiler kişide depresyona yatkınlık yaratır (13). Eş kaybı, depresyonun ilk epizoduyla ilişkili bulunan önemli bir çevresel stres etkenidir (133).

2.4.3.3.6. Sosyoekonomik Özellikler

Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda depresyon daha sık izlenmekte, belirti süresi de daha uzun bulunmaktadır. Depresyon olgularında son 6 ay içinde işsiz kalma oranı depresyon olmayanlara göre 3 kat daha fazla bulunmaktadır (134).

Kırsal bölgelerdeki sosyal sistemin, kent yaşamındaki destek sisteminden daha iyi olduğu ve stresli yaşam olaylarının da daha az olduğu ileri sürülmektedir. Buna bağlı olarak kentlerde depresyon daha fazla görülebilir (126).

2.4.3.3.7. Diğer Risk Faktörleri

Aile öyküsünde depresyon olması, stresli yaşam olayları, kronik hastalık, göç, aşırı duygu dışı vurumu, evsiz olma, obsesif, oral-bağımlı, histriyonik kişilik özellikleri, içe

dönüklük ve nörotizm depresyon için diğerk risk faktörleri olarak sayılmaktadır (135, 136).

2.4.3.4. ETYOLOJİ

Neden olabilecek etmenler biyolojik, genetik ve psikososyal olmak üzere üçe bölünebilir. Bu bölünme yapaydır. Çünkü bu üç etmen de kendi aralarında etkileşmektedirler.

2.4.3.4.1. Biyolojik Etmenler

Biyojenik aminler: Üç biyojenik aminden (serotonin, norepinefrin, dopamin) birisinin ya da diğerkinin eksikliğinin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğu ileri sürölmektedir (137).

Noradrenalin: β adrenerjik reseptörlerin duyarlılığında azalma olması ile klinikte elde edilen antidepresan yanıtlar arasında karşılıklı bir ilişkinin olması depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rolünün olduğu gösteren en önemli kanıttır. Diğerk yandan presinaptik α_2 adrenerjik reseptörlerinin de depresyonda yerinin olduğu düşünölmektedir. Çünkü bu reseptörlerin uyarılması salıverilen norepinefrin miktarında azalmaya neden olmaktadır (138).

Serotonin: Serotonine özgü geri alım inhibitörlerinin depresyonun tedavisinde ileri derecede etkili olması depresyonun patofizyolojisinde yeri olan biyojenik amin nörotransmitterler arasında en önde gelenin serotonin olduğu düşöndürmektedir. Serotonin eksikliği depresyona zemin hazırlamaktadır (138). Bazı intihar eden hastalarda beyin-omurilik sıvısında (BOS) serotonin metabolitlerinin düşük bulunması, trombositlerdeki serotonin geri alım yerlerinin de düşük konsantrasyonlarda olduğu bulunmuş olması depresyonun ortaya çıkmasında serotoninin önemini kanıtlayan diğerk verilerdir (131).

Dopamin: Noradrenalin ve serotonin depresyon fizyopatolojisinde en sık anılan biyojenik aminler olmalarına rağmen, dopaminin de depresyonda rolü olduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler dopamin aktivitesinin depresyonda azalmış, manide artmış olabileceğini göstermektedir. Dopamin

konsantrasyonunu azaltan rezepin gibi ilaçlar, ya da Parkinson hastalığı gibi dopamin konsantrasyonunun azalmasına yol açan hastalıklar depresif belirtilere neden olmaktadır. Dopamin konsantrasyonlarını arttıran tirozin, amfetamin, amineptin ve bupropion gibi ilaçlar da depresif belirtileri azaltırlar (131,138). Depresyon olgularında beyinde dopamin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeyi düşük bulunmaktadır. Araştırmalarda psikomotor inhibisyon gösteren olguların BOS'larında HVA düşük olarak bulunmaktadır. İntihar davranışı gösteren olgular için de bu bulgu geçerlidir (134).

Nöroendokrin düzenleme: Depresif bozukluklarla ilişkili ana nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir. Tanımlanan diğer nöroendokrin anormallikler nokturnal melatonin salgılanmasının azalması, luteinizan hormonda azalma, prolaktin salgılanmasında azalma ve erkeklerde testosteron düzeyinde düşüş olarak sayılabilir (138).

Biyolojik ritm hipotezi: Depresyonda uyku uyanıklık ritm değişiklikleri ve beden ısısı regülasyonunun duygu durum üzerine etkileri sirkadiyen ritm bozukluklarına yönelimi arttırmıştır (134). Uykuya dalmakta güçlük, sabah erken uyanma, sık uyanma, çok uyuma gibi uyku problemleri depresyonda sık görülür ve klasik belirtilerdir. Yapılan araştırmalar da depresif hastaların uyku elektroensefalografilerinde (EEG) anormallikler bulunmuştur. Sık görülen anormallikler uykuya geçişte gecikme, REM latansında kısalma, ilk REM döneminin süresinin uzaması ve anormal delta uykusudur (131).

Duyarlılaştırma (kindling) görüşü: Bu görüşe göre yineleyen stres ve depresyonda izlenen nörokimyasal veya nöroendokrin değişiklikler limbik yapılarda duyarlılaşmaya neden olur. Bu şekilde her stres etkeni depresyonu kolaylaştırır, ataklar giderek ağırlaşır (134).

Nöroimmün düzenleme: Depresyonda bağışıklık sistemi bozulur. Bir başka görüş de henüz saptanmamış enfeksiyöz nedenlerin affektif hastalıklara neden olması görüşüdür. Bunlar viral enfeksiyonlar olabilir (134). Kortizol eksenindeki düzen bozukluğu bağışıklık durumunu etkiliyor olabilir (131).

Beyin görüntüleme yöntemleri: Manyetik Rezonans (MR) çalışmalarında depresif hastaların kontrollere göre daha küçük kaudat çekirdeklere ve daha küçük frontal loblara sahip olduğu bildirilmektedir (139). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

çalışmaları ile, depresyonda serebral kan akımında ve oksijen metabolizma hızında azalma, frontal kortekste, orbitofrontal kortekste ve kaudat çekirdekte fokal metabolik değişiklikler bildirilmiştir (140).

Adrenerjik-kolinerjik denge hipotezi: Beyinde adrenerjik ve kolinerjik sistemlerin denge içinde olduğu kabul edilmektedir. Bu dengenin bozulması, kolinerjik sistemin ağır basması durumunda depresyon oluştuğu; tersi durumda ise mani geliştiği ileri sürülmektedir (134).

Gama amino bütirik asit (GABA) sistemi: Depresyon olgularının yaklaşık 1/3'ünde GABA konsantrasyonu önemli ölçüde düşük bulunmaktadır. Bu durum olgular iyileştikten sonra en az 4 yıl daha sürmektedir (134).

N-metil-D-aspartat (NMDA) ve Sigma reseptörleri: Birçok araştırmacı NMDA reseptör antagonizminin antidepresan etki için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Santral sinir sistemi (SSS)'nde nitrik oksid (NO) sentezi için başlıca uyarıcı sağlayan NMDA reseptörleridir. Dolayısıyla NO'nun de depresyon etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. NMDA reseptör antagonistleri kortikal β adrenoseptör yoğunluğunu azaltırlar. Bu etki trisiklik antidepresanların etkisine benzer. Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü klorgilin, sertralin ve iprindolun sigma reseptörlerine bağlandığını göstermiştir. Sigma reseptörlerinin NMDA'ya nöronal yanıtı düzenlediği görüşü ileri sürülmektedir (134,141,142).

2.4.3.4.2. Genetik Etmenler

Duygulanım bozuklukları ailesel yatkınlık gösterir. Yakın akrabalarda hem depresyon hem de bipolar bozukluğun görülme sıklığı genel popülasyona göre 1,5-3 kat daha fazladır (13). Depresyonda erken başlama yaşı ve birlikte anksiyete ve alkolizmin bulunması, daha güçlü genetikle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak depresyona bir yatkınlık olduğu, ancak bu yatkınlığın çevresel nedenlerle etkileşerek depresyonun ortaya çıktığı kabul edilmektedir (134,135,139).

2.4.3.4.3. Psikososyal Etmenler

Psikoanalitik ve psikodinamik etkenler: Analitik yaklaşım depresyonu, hayali

ve gerçek olarak kaybedilen objeye yönelik öfke ve saldırganlığın kendi benliğine dönmesi ile açıklamaktadır. Geri dönen öfke, depresyonun dinamik açıklamasında en iyi bilinen formülasyondur. Freud’a göre, yaşamın ilk yıllarında kişiler arası ilişkilerden kaynaklanan düş kırıklıkları, erişkinlik yıllarında ambivalan sevgi ilişkilerinin doğmasına yol açarak depresyona yatkınlık sağlar. Freud’a göre depresyonda bir nesne kaybı da söz konusudur. Bu yastaki gibi gerçek bir nesne kaybı olabileceği gibi, sevilen bir kişi tarafından terk edilme, aşağılanma, başarısızlık, hatalar vb. durumlar da olabilir. Bunların dışında bir de bilinçdışı hayali kayıplar söz konusudur. Bunlar daha çok erken anne-çocuk ilişkilerinden başlayıp bütün psikososyal gelişim dönemlerinde süren ve bugüne kadar gelen bazı süreçlerle ilgilidir. Gerçekten depresif kişilerde libidinal bir regresyon söz konusu olup, bu regresyon oral ve anal döneme kadar uzanabilir (134, 143,144). Ego psikolojisi kuramcısı Jacobson’a göre çocuklardaki ego biçimlenme sürecinde anne-baba omnipotensiyle ilgili katı-cezalandırıcı-olumsuz algılamalar sonucu, ebeveyn imgesi değerini yitirmekte ve bu durum çocuğun benlik saygısının yıkımına öncülük etmektedir (134,143). Ayrıca Karl Abraham, depresyonun oral ve anal sadistik özelliklerdeki çatışmalardan kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu kişilerdeki anal özellikler; hostilite, kendilik organizasyonu ve dezorganizasyonu ile ilgili zihin meşguliyetine karşı bir savunma olarak kabul edilmektedir. Burada en büyük savunma desteği reaksiyon formasyondur. En çok kullanılan savunma düzenekleri; değersizleştirme, pasif agresyon, yansıtma, güçsüzlük olarak yaşantılama (hipokondriazis), yansıtımlı özdeşim ve acting-out (dışavurum)’dur (135,145).

Melanie Klein ise depresyonun etyolojisinde nesne ilişkileri üzerinde duran ilk nalisttir. Normal olarak bebek zaman zaman nefret ettiği annesinin (engelleyen, “kötü” nesne) ve sevdiği annesinin (ödüllendiren, “iyi” nesne) bir ve aynı kişi (“bütün” nesne) olduğunu öğrenir. Çocuk bu iki “parça nesne” yi (iyi ve kötü) bütünleştiremezse, yaşamının daha sonraki evrelerinde depresyon geliştirebilir (138).

Bilişsel model: Beck’e göre ruhsal bozuklukların kökenleri zihinseldir. Beck depresyon modelini özel bilişsel bozukluklar üzerine kurmuştur. Depresyona yatkın kişilerde doğumdan beri giderek güçlenmiş, kendisine, dünyaya, geleceğe karşı çarpıtılmış olumsuz şemalar vardır. Kişide, negatif benlik algısı, çevre ve yaşam

olaylarının negatif yorumu, geleceğe ilişkin olumsuz görüşler gibi bilişsel bozukluklar bulunur. Umutsuzluk ve çaresizlik bu bilişsel yapı üzerinde gelişmektedir (136,146).

Öğrenilmiş çaresizlik modeli: Seligman'a göre depresyondaki kişi çaresizlik içinde olduğunu öğrenmiştir. Bu görüşe göre, çökkünlük çocukluktan beri acılı uyarılarla karşılaşınca bunlardan kaçmayı, kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur. Uyarandan kaçma yolları kapalı tutularak hoş olmayan bir uyarana tabi tutulan fareler, bir süre sonra uyarandan kaçma yolları açıldığında bu uyarandan kaçmamaktadır. Benzer şekilde gerçekten uzun süre kötü koşullarda yaşayan veya çalışan insanların çare olduğu halde çaresizlik içine düştüğü görülmektedir (125,134).

Davranışçı görüş: Depresyon bir dizi maladaptif davranış yanıtlarıdır. Hasta rolü ile kazanç sağlamak olasıdır ve bu bir uyum şeklidir (147).

Varoluşçu görüş: Yaşamın anlam ve amacının yok olduğunu hisseden bireylerde depresyonun ortaya çıktığını öngörmektedir (147).

Premorbid kişilik yapısı: Kişiyi depresyona yatkın kılan tek bir kişilik özelliği ya da tipi saptanmamıştır. Ancak bazı kişilik özelliklerine ya da kişilik bozukluklarına sahip kişiler depresyona daha çok yatkınlık göstermektedir. Obsesif kompulsif, depresif ve pasif-bağımlı kişilikler, kişiler arası duyarlılık, nevrotiklik, benlik saygısı düşüklüğü, obsesif özellikler, engellenme eşiğinin düşüklüğü, destek ve onay için başkalarına bağımlılık, duygulanımda oynaklık depresyona yatkınlık oluşturabilir (126,134).

Sosyal etkenler: Depresif bozukluklarda psikososyal etkenlerin rolü önemlidir. Son 6 ay içerisinde olumsuz yaşam olayına maruz kalanlarda depresyon ve intihar riskinin 6-7 kat arttığı bildirilmiştir. Anne ve babanın 11 yaşından önce kaybı, bir kişinin eşini ya da çocuğunu yitirmesi, ileride depresyon gelişebileceğini göstermesi açısından bağlantılı yaşam olayları olarak gösterilmiştir. Ayrıca evlilikteki ayrılma-boşanmalar, çocuk doğurma, ilk defa işe başlama, işsizlik, aileden ayrılma, orta yaş krizi, ekonomik sorunlar ve beden sağlığının yitirilmesi gibi psikososyal stres etmenleri (PSSE) depresif bozukluğu ortaya çıkaran diğer olumsuz yaşam olayları olabilir (135).

2.4.3.5. KLİNİK GÖRÜNÜM

2.4.3.5.1. Belirti ve Bulgular

Depresif duygudurum ve ilgi kaybı ya da zevk alınan etkinliklerden zevk alınamıyor olması, depresyonun anahtar semptomlarıdır. Hastalar çoğu kez depresif duygudurumu “ıstırap veren duygusal bir ağrı” olarak tanımlarlar. Hastaların yaklaşık %80’i uyku sorunundan, %97’si enerji ve istek azlığından yakını. Hastaların birçoğunda iştah azalması ve kilo kaybı vardır. Bazı olgularda önde gelen belirti anksiyete olabilir ve olgular ajitasyon gösterebilirler. Benlik saygısında azalma veya kaybolma değişmez belirtidir (134,138). Hastaların yaklaşık %50’si semptomlarının diurnal değişkenlik gösterdiğini tanımlar. Bu hastaların semptomlarında sabahları bir artma ve akşama doğru bir azalma görülür. Depresyondaki hastaların yaklaşık 2/3’ü intihar etmeyi düşünür ve %10-15’i intihar girişiminde bulunur. Hastalar genellikle düzelmeye başladıkları ve intiharı tasarlayabilecek ve bunu uygulayabilecek gücü kendilerinde buldukları zaman intihar girişiminde bulunurlar (134). Depresyonun belirti ve bulguları genel olarak emosyonel, psikolojik, bilişsel, sosyal, nörovegetatif ve psikotik olarak betimlendirilir (134) (Tablo 1).

Tablo 7: Depresyonun belirti ve bulguları (13).

	BELİRTİLER	Görülme yüzdesi
1	Enerji düzeyinde azalma	97
2	Düşüncelerini belirli bir konuda yoğunlaştıramama	84
3	İştah azalması	80
4	Uykuya dalma güçlüğü	77
5	İlgi kaybı	77
6	Etkinliklere başlamada güçlük	76
7	Üzüntü	69
8	Öznel ajitasyon duygusu	67
9	Düşüncelerin yavaşlaması	67
10	Karar vermede güçlük çekme	67
11	Sabah erken uyanma	65
12	İntihar düşünceleri ya da tasarıları	63
13	Kilo kaybı	61
14	Ağlama	61
15	Davranışlarda yavaşlama	60
16	Sinirlilik	60
17	Düzelemeyeceğini düşünme	56

Genel görünüm ve dışa vuran davranış: Çökkün bir hastada genel olarak yüz çizgileri belirgin, alın çizgileri derinleşmiş, omuzlar çökük, yüz üzüntülü ve az bakımlı bir görünüm vardır. Genelde yere bakıyorlardır ve göz hareketlerinde azalma, göz kırpmaya hızları azalmış olabilir. Durgunluk göze çarpar ve ağır hastalarda uzun süre yatakta yatma derecesinde olabilir. Ancak özellikle yaşlı hastalarda psikomotor ajitasyon da görülebilir. Ellerini oğuşturup durma ve saç çekme ajitasyonun en sık görülen semptomlarıdır (125,138).

Konuşma ve ilişki kurma: Konuşma alçak sesli ve yavaştır. Hastadan yanıt almak güç olabilir. Sorulara tek kelimelik ve gecikerek yanıt verirler. Çok ağır depresyonda mutizm görülebilir ve ilişki kurmak güçtür (125,131).

Duygulanım bozuklukları: Klinik depresyonun temel niteliği depresif (çökkün) duygudurum, ilgi azlığı, anhedoni ve bunaltı halidir. Depresif duygudurumu depresyonun temel özelliğidir ve hemen her hastada izlenir. Çökkün duygudurumu yaşamaktan zevk alamama, karamsarlık, kendini kederli ve elemli hissetme, umutsuzluk, mutsuzluk, hüznün ve kötümser düşüncelerle karakterize olup; devamlılık gösteren bir durumdur. Hastaların büyük kısmı özellikle sabahları kendilerini çok karamsar, sıkıntılı ve çökkün hissederler. Depresyon ilerledikçe kendilerini tüm gün boyunca kötü hissetmeye başlarlar. Melankolik ve psikotik özellikli depresyonlarda çökkün duygudurum daha ağır izlenir. Hastada depresif duygudurum ile birlikte değişik etkinlik ve sorumluluklara karşı ilgi kaybı izlenir. Olağan etkinlikler, iş, özel zevkler, bireysel ilişkiler, cinsel aktivitede dahil olmak üzere hiçbir şeyden zevk alamazlar. Olguların %70-80'inde depresyona anksiyete eşlik eder. Anksiyete genel klinik pratikte depresif duygudurum ve anhedoniden sonra üçüncü sıklıkla izlenir. Anksiyeteli hastalar sıkıntı ve bunaltı içinde olup; kendilerini gergin hissederler ve rahatlayamazlar. Anksiyete endojen depresyonlarda depresif duygudurumla birlikte ve genellikle sabah saatlerinde yoğun olarak izlenirken; atipik depresyonlarda akşam saatlerinde artış gösterir (125,126,134,138).

Düşünce bozuklukları: Düşünce sürecinde; hastaların konuşmaları yavaşlamıştır, konuşma sanki büyük bir çaba gerektiriyor gibidir, ses tonları alçalmıştır. Hastaların yaklaşık %10'unda, düşünce sürecinin durması (blok), ağır düşünce içeriği yoksulluğu, konuşma azlığı ve ağır teğetsel konuşma ile belirli belirgin düşünce süreci bozukluğu

semptomları görülebilir (138). Düşünce içeriğinde; suçluluk ve değersizlik, olumsuz düşünceler, kararsızlık, hipokondriyak uğraşlar, obsesif uğraşlar ve fobiler, intihar düşünceleri gibi çeşitli düşünce örnekleri izlenebilir. Depresyondaki hastaların kendileri ve dünya hakkında genelde olumsuz düşünceleri vardır. Kayıp, pişmanlık, suçluluk düşünceleri genellikle hezeyan düzeyinde değildir. Depresyondaki hastanın hissettiği umutsuzluğun derecesi depresyonun şiddetinin önemli bir ölçüsüdür ve intihar olasılığının da bir göstergesidir. Depresyondaki hastalar kendilerine olan güvenlerini yitirmişlerdir. Benlik saygısında azalma depresif hastaların çoğunda görülen önemli bir belirtidir. Depresyonlu hastaların %75'inde ölme isteği ve intihar düşüncesi izlenir. Özellikle melankolik özellik gösteren depresyonda intihar daha fazla görülür (126,138).

Bilişsel bozukluklar: Depresyondaki hastaların bilinçleri açıktır. Çok ağır, durgun, uyuşuk çökkünlüklerde bazen bilinç bulanıklığı izlenimi olabilir. Hastalar sıklıkla unutkanlıktan yakınır. Fakat gerçek bir bellek bozukluğu yoktur. Unutkanlık yakınması ağır üzüntü, sıkıntı ve dikkat azalmasına bağlıdır. Zaman, yer ve kişilere karşı yönelim bozukluğu yoktur. Zaman çok zor geçer, hiç bitmeyecekmiş gibi uzar. Ağır seyreden depresyonlarda ve yaşlılarda izlenen depresyonlardaki bilişsel bozukluklar, demans belirtileri ile karıştırılabilir. Buna yalancı demans (psödodemans) adı verilir (125,126).

Algı bozuklukları: Depresif hastalarda nadiren sanrı ve varsanılar görülebilir. Sanrıları ve varsanıları olan depresif hastalara psikotik özellikli depresif bozukluk tanısı konur. Bu algısal bozuklukların içeriği genellikle duygudurumla uyumludur. Depresif bir hastada duygudurumla uyumlu sanrılar, suçluluk, günahkârlık, değersizlik, güçsüzlük, başarısızlık, kötülük görme ve son dönem bedensel bir hastalığa sahip olduğuna inanma şeklinde olabilir. Varsanılar da psikotik özellikli depresif ataklarda görülür. Ancak daha nadirdir (126,131).

Davranış bozuklukları: Depresyonun ortaya çıkmasıyla birlikte psikomotor retardasyon adı verilen çoğu kez fizik etkinlikte azalma ve toplumdan uzaklaşma görülür. Psikotik ve melankolik tip depresyonlarla, bipolar hastalığın depresif döneminde bu yavaşlama daha çok dikkati çeker. Ağır depresif hastalarda bunların yerine belirgin bir psikomotor ajitasyon görülebilir. Ajite depresyonlarda anksiyete önde gelen özelliktir ve durmaksızın gezinme, sıkıntıyla ellerini oğuşturma ve inleyip durma gibi belirtilerle kendini gösteren bir huzursuzluk hali vardır. Daha çok artmış

motor etkinlik olarak gözlenen ajitasyonda hasta huzursuz ve gergin olduğunu bildirir (126,138).

Fizyolojik belirtiler: Enerji azalması, iştah azalması ve kilo kaybı, cinsel istek kaybı ve uyku düzensizlikleri depresyonun karakteristik özellikleri olan bazı bedensel belirtilerdir. Enerjide azalma, yorgunluk ve bitkinlik kadınlarda daha çok izlenir. Kişi gündelik işlerini yerine getirmek için gerekli gücü kendinde bulamaz, en basit işler bile büyük çabayı gerektirir hale gelir. Depresyondaki hastalarda iştah genellikle azalmıştır ve belirgin kilo kaybı ile sonuçlanır. Cinsel istek kaybı da depresyondaki hastalarda görülen hemen hemen evrensel bir belirtidir ve tedaviyle geç düzelmektedir. Depresyondaki erkek hastalarda cinsel ilgide azalma, ereksiyon zorluğu, ejakulasyonun gerçekleşmemesi ya da empotans gelişebilir. Kadınlarda da cinsel ilgi azalır, bunu fazla dile getirmezler ve herhangi bir istek olmaksızın cinsel etkinlik sürdürülüyor olabilir. Uyku bozuklukları hastaların %90'ında görülmektedir ve genellikle bildirilen ilk belirtiler arasındadır. Çoğunlukla uykuya dalma bozulmuştur. Yaş ilerledikçe uyku düzensizliklerinin de daha fazla arttığı izlenir. Hastaların küçük bir kısmında aşırı uyuma (hipersomnia) görülür ve iştaktaki artışla birlikte atipik özellik gösteren depresyonlu hastalarda gözlenir (126,138).

2.4.3.6. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

Psikiyatrik hastalıkların uluslar arası sınıflandırılması amacıyla, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından DSM-IV ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması (ICD -10) kullanılmaktadır.

DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluklar (148)

Major depresif bozukluk (MDB): Bir ya da birden fazla major depresif epizodla belirlidir. En az iki hafta süren depresif duygudurum ya da ilgi kaybının yanı sıra diğer depresyon semptomlarından en az dördünün bulunması gerekir.

Distimik bozukluk: En az iki yıl boyunca hemen her gün depresif duygudurumun bulunmasının yanı sıra bir major depresif epizodun tanı ölçütlerini karşılamayan diğer depresif semptomların bulunması ile belirlidir.

Başka türlü adlandırılmayan (BTA) depresif bozukluk: MDB, distimik bozukluk, depresif duygudurum ile giden uyum bozukluğu ya da karışık anksiyete ve

depresif duygudurum ile giden uyum bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresif özellikler gösteren bozuklukları (ya da yetersiz ve çelişkili bilgilerin olduğu depresif semptomları) kapsamaktadır. Bu grupta; premenstruel disforik bozukluk, minör depresif bozukluk, rekurren kısa depresif bozukluk, şizofreninin postpsikotik depresif bozukluğu mevcuttur. DSM-IV’de tanısız özgüllüğü artırmak için; ‘hafif, orta derecede, psikotik özellikleri olmayan ağır, psikotik özellikleri olan ağır, kısmi remisyonda, tam remisyonda, kronik, katatonik özellikler gösteren, melankolik özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren, postpartum başlangıçlı’ belirleyicileri kullanılabilir. Epizodların yapısı ve MDB için ise uzunlamasına gidiş belirleyicileri (epizodlar arasında tam düzelme olan ya da olmayan), mevsimsel yapı gösteren belirleyicileri kullanılabilir. Distimik bozuklukta kullanılan belirleyiciler ise erken başlangıçlı (21yaşından önce başlamışsa), geç başlangıçlı (21 yaşından sonra başlamışsa) ve atipik özellik belirleyicileridir.

DSM-IV’e göre Distimik Bozukluk tanı ölçütleri

A- Hastanın ya kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, en az iki yıl ve hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir ve süresi en az bir yıl olmalıdır).

B- Depresyondayken aşağıdakilerden en az ikisi (ya da daha fazlası) bulunur:

1. İştahsızlık ya da aşırı yemek yeme
2. Uykusuzluk ya da aşırı uyku
3. Düşük enerji düzeyi ya da yorgunluk
4. Düşük benlik saygısı
5. Düşüncelerini yoğunlaştırma güçlüğü ya da karar vermede güçlük
6. Umutsuzluk duyguları

C- Bu bozukluğun iki yıllık bir dönemi sırasında (çocuklar ve ergenler için bir yıl) kişide, bir seferde iki aydan daha uzun süren, A ve B maddelerindeki belirtilerin olmadığı bir dönem hiç olmamıştır.

D- Bu bozukluğun ilk iki yılı (çocuklar ve ergenlerde ilk bir yılı) boyunca major depresif atak geçirilmemiştir; yani bu bozukluk kronik major depresif bozukluk ya da kısmi remisyonda major depresif bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz.

E- Daha önce bir manik atak, bir mikst atak ya da bir hipomanik atak geçirilmemiştir ve siklotimik bozukluk için tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

F- Bu bozukluk sadece şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi kronik psikotik bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamıştır.

G- Bu belirtiler bir madde kullanımının (kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

H- Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya, toplumsal ve mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur (13).

2.4.3.7. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ

Depresif bozukluğun doğal seyri, olumlu ya da nötr hayat olayları, destekleyici sosyal çevre gibi özgül olmayan etkenlerle iyileşmeyi ya da kendiliğinden düzelmeyi içerir. Major depresyon düzelme ve nüks dönemleri ile seyreden, ömür boyu sürebilen bir hastalıktır. Yaklaşık 20 yıllık bir dönemde ortalama atak sayısı 5-6'dır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla süregenleşme eğilimi görülür. Depresyon herhangi bir yaşta başlayabilir. Ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortalarıdır. Tam bir major depresif epizod başlamadan önce anksiyete semptomları ve hafif depresif semptomlardan oluşan bir prodromal dönem haftalar ya da aylarca sürebilir. Tedavi edilmemiş bir depresif atak yaklaşık 6-13 ay, tedavi edilen çoğu atak ise yaklaşık 3 ay kadar sürer. Hastalığın seyri ilerledikçe hastalar daha sık ve daha uzun süren ataklar geçirmeye başlarlar. Major depresyonlu bireylerin yaklaşık %50-60'ının ikinci nöbeti geçirmesi, ikinci nöbeti geçirenlerin %70'inin üçüncü nöbeti geçirmesi, üçüncü nöbeti geçirenlerin %90'ının dördüncü nöbeti geçirmesi beklenir. En yüksek nüks riski, düzelmeden sonraki ilk birkaç ay içindedir. Bir kez major depresyon nöbeti geçiren bireylerin %5-10 kadarı da ileride manik nöbet geçirme riski taşırlar (126,138,149). MDB epizodları, çoğu zaman sevilen birinin ölümü ya da boşanma gibi ağır bir stres etmeni sonrası ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar, psikososyal olayların birinci ya da ikinci epizodların tetiklenmesinde daha sonraki epizodlara göre daha önemli rolleri olduğunu göstermiştir (138). Depresyonun seyrinde iyi ve kötü prognostik göstergeleri tanımlamaya çalışan

çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tablo 8’de depresyondaki iyi ve kötü prognostik belirleyicileri özetlenmiştir (126,131).

Tablo 8: Depresyonda prognostik belirleyiciler

İyi prognoz belirleyicileri	Kötü prognoz belirleyicileri
İleri yaşta başlaması	Erken yaşta başlaması
Psikotik özelliklerin bulunmaması	Psikotik özelliklerin varlığı
Tedaviye erken başlanması	Tedaviye geç başlanması
Hastaneye yatış sayısı ve süresinin az olması	Sık hastaneye yatma
Olumlu aile, iş ve uğraşı koşulları	PSS etkenlerinin fazlalığı
Ailede affektif hastalık öyküsü olmaması	Ailede affektif hastalık
İşlevselliğin iyi düzeyde olması	İşlevselliğin düşük olması
Komorbid psikiyatrik bozukluk olmaması	Komorbid psikiyatrik bozukluk
Kişilik bozukluğu olmaması	Kişilik bozukluğu bulunması

2.4.3.8. TEDAVİ

2.4.3.8.1. İlaç Tedavisi

İlaç tedavisi özellikle şiddetli depresif hastalarda ilk tedavi seçeneğidir (150). Özgül farmakoterapinin kullanımı depresif hastanın bir ay içinde iyileşme şansını yaklaşık iki katına çıkarmıştır. Depresif bozuklukta antidepresanlar kullanılmaktadır. Tüm antidepresanların tedavi edici etkilerinin ortaya çıkması üç-dört hafta alır. Düzelme sıklıkla ilk olarak uyku ve iştahla görülür. Konsantrasyon yetisi ve kişiler arası temas yetisi daha sonra artar. İlaç tedavisi 12-18 ay sürdürülmelidir. Doz belirtilerin tekrarlamamasını sağlayacak düzeyde tutulmalıdır. MDB’nin hayat boyu seyri açısından erken relapsların kritik önemi vardır. Antidepresan ilaçların uzun süre kullanımları ilk atağın yinelemesini ve daha sonraki atakların ortaya çıkışını önleyebilmektedir (131, 134). Depresyon tedavisinde tüm antidepresanlar eşit etkinliktedir. İlaç seçiminde yan etkiler, komorbid diğer tıbbi durumlar, daha önce hastanın ilaçlara verdiği yanıt ve daha önce ailede ilaçlara verilen yanıtlar göz önüne alınması gereken etmenlerdir (126). Atipik belirtiler gösteren olgularda MAO inhibitörlerinin daha etkin olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. MAO inhibitörleri distimide de etkindir. Psikotik özellikli

depresyonlarda antidepresanlar tek başına yetersizdir, tedaviye antipsikotik eklemek gerekir (126,134). Tüm antidepresanların mani-hipomani oluşturma riski vardır. Bupropion ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), venlafaksin ve irreversibl MAO inhibitörleri ile mani oluşma riskinin daha az olduğu öne sürülmektedir (126). Dirençli depresyonlarda tedaviye lityum, tiroid hormonları, uyarıcılar ve öncü maddeler (L-triptofan gibi) eklenmesi terapötik etkiyi artırır (134). Ülkemizde depresyon tedavisinde en çok kullanılan ilaç grupları şu şekilde gruplandırılmaktadır (125).

1. Trisiklik antidepresanlar
2. Trisiklik olmayan antidepresanlar:
 - a. Tetrasiklikler ve başka yeni kuşak antidepresanlar
 - b. SSRI'leri
 - c. MAO inhibitörleri

2.4.3.8.2. Psikososyal Tedaviler

Akut dönem kısmen düzeldikten sonra psikoterapinin gerekliliği ve yararlılığı değerlendirilmelidir. Hastanın enerji düzeyi arttıkça psikoterapötik sürece odaklaşması daha kolay olur. Psikoterapi ve ilaç kombinasyonunda terapötik etkinlik artar. Psikoterapi, ilacı reddeden, ilaca tahammül edemeyen veya gebelik, ağır cerrahi işlem, yaşlılık vb. durumlardan dolayı ilaç alması sakıncalı hastalarda temel tedavi aracı olabilir (134,151).

2.4.4. MERKEZİ SINIR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

2.4.4.1. Tanımı ve tarihçesi

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (SSS); menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin apselerine, subdural ampiyem, epiddural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılımı içerir. En sık görüleni viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Kendini sınırlayan enfeksiyonlardan, hızla ilerleyip ölümcül olanlara dek farklılık gösterebilir. Çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, beyin zarlarının akut veya kronik inflamasyonuna menenjit denir. Bu inflamasyon beyin parankimini de içine almışsa meningoensefalit olarak isimlendirilir (152).

Beyin; beyin omurilik sıvısı içinde asılı durumdadır ve üzerini piameter, araknoid

(leptomeninks), durameter (pakimeninks) olarak adlandırılan üç tabakadan oluşan meninksler sarmıştır. Mikroorganizmalar genellikle ilk üredikleri yerden kan yolu ile meninkslere ulaşarak, konakçının immun durumuna göre akut veya subakut menenjitleri oluştururlar (153).

MSS enfeksiyonları, yüksek mortalitesi (fatalite hızı %17-37) ve dikkat çekici klinik özellikleri nedeni ile yüzyıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen uzun yıllarca tam bir tanımlama yapılamamıştır. Hipokrat, iç kulak enfeksiyonlarının intrakraniyal yayılımını belirtmiş, ancak ilk tanımlama 16. yüzyılda yapılmıştır. Menenjit, Avrupa'da ilk kez 1805 yılında Cenevre'de serebrospinal ateş, 1806 yılında Kuzey Amerika'da ise benekli ateş olarak tanımlanmıştır. Ancak menenjitin tanısı olarak kabul edilen meningismus bulgusu ilk olarak 1910 yılında Nathan Strong tarafından tanımlanmıştır. 1882 yılında Vladamir M. Kernig ve 1909 yılında Joseph Burudzinski tarafından diğer meningeal irritasyon bulguları tanımlanmıştır. Kesin tanı için gerekli olan BOS örnekleme ilk kez Heinrich Quincke tarafından yapılmıştır (153-154).

2.4.4.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji

SSS enfeksiyonlarının etiyolojik dağılımı; yaş, coğrafi özellikler, mevsimsel özellikler, toplumun aşılama durumu, genetik yapı ve sosyoekonomik seviye gibi etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (155,156). Ayrıca askeri birlikler ve yatılı okullar gibi ortam koşulları meningokoksik menenjit salgınlarında olduğu gibi SSS enfeksiyonlarının geçişini, kreş ve bakımevleri enterovirüs yayılımını artırır (152).

Önceleri en sık bakteriyel menenjit etkeni, Haemophilus influenzae iken son 15 yılda özellikle Haemophilus influenzae tip b aşısının rutin bebek aşılama programına girmesi ile epidemiyolojide önemli değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklerden en önemlisi adolesan ve genç erişkin yaş grubunda meningokok menenjit olgularındaki artıştır (157).

Streptococcus pneumonia menenjiti; pnömoni, otitis media, mastoidit, sinüzit, endokardit gibi enfeksiyonların seyri sırasında kan veya komşuluk yoluyla yayılım sonucu oluşur. Splenektomi, multipl myeloma, hipogamaglobulinemi, malnütrisyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi faktörler riski artırmaktadır (158).

Listeria monocytogenes menenjitinin % 10'u yenidoğanlarda immun sistemin

gelişmemesinden ötürü görülür (152). İleri yaşta olanlar, alkolikler, immunsuprese ve kanserli hastalar, diabetes mellituslu hastalar, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda risk artmıştır (158,159).

Aerobik gram negatif basillerle oluşan menenjitler, genellikle kafa travması, nöroşirurjik operasyonlar, yaşlı ve immunsuprese hastalar ve gram negatif sepsisli hastalarda görülür (152,160).

Staphylococcus aureus menenjiti, şiddetli yanıklar, nöroşirurjik operasyonlar ve kafa travması sonrası görülmektedir (152).

Virüsler aseptik menenjitin en sık nedenidir. Aseptik menenjitlerin %80-85'inden enterovirüsler, bütün aseptik menenjit olgularının da %0,5-3'ünden Herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2 sorumludur (160).

Tablo 9: Menenjite neden olan etkenler (158).

A) Bakteriler ➤ <i>Neisseria meningitidis</i> ➤ <i>Haemophilus influenzae</i> ➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ➤ <i>Listeria monocytogenes</i> ➤ <i>Streptococcus agalactiae</i> ➤ <i>Staphylococcus aureus</i> ➤ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ➤ <i>Enterococcus faecalis</i> ➤ Aerobik gram negatif basiller (<i>Escherichia coli</i> İnfluenza A ve B virüs <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Parainfluenza virüs</i>) ➤ <i>Salmonella</i> spp ➤ <i>Brucella</i> spp ➤ <i>Nocardia</i> spp ➤ <i>Actinomyces</i> spp ➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> B) Mantarlar ➤ <i>Candida</i> spp ➤ <i>Cryptococcus neoformans</i> ➤ <i>Aspergillus</i> ,<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Blastomyces dermatitis</i>, <i>Sporothrix</i> C) Spiroketler ➤ <i>Treponoma pallidum</i> ➤ <i>Borrelia burgdorferi</i> ➤ <i>Leptospira</i> spp ➤ <i>Borrelia recurrentis</i> ➤ <i>Spirillum minus</i>	D) Virüsler ➤ Nonpolio enterovirüsler (Echo, Coxsackie virüsler) ➤ Arbovirüsler ➤ Kabakulak virüsü ➤ Herpes virüsler (HSV tip 1 ve 2, Varisella Zoster virüs, sitomegalo virüs, Epstein Barr virüs, Human Herpes virüs 6 ve 7) ➤ Human İmmündeficency virüs ➤ Adenovirüs ➤ Rubeola ve rubella virüs ➤ Polio virüs ➤ Rota virüs E) Riketsiyalar, Protozoonlar ve Helmintler F) Sistemik hastalıklar ➤ Sistemik lupus eritematozus ➤ Sarkoidoz , Behçet hastalığı ➤ Sjögren hastalığı , Romatoid artrit ➤ Miks konnektif doku hastalığı ➤ Polmiyozit, Wegener ➤ granulomatosis Poliarteritis nodosa, Kawasaki sendromu Ailevi Akdeniz Ateşi G) İlaçlar ➤ Trimetoprim sulfametaksazol, siproflaksosin Penisilin, İzoniazid, buprofen, Naproksen Azathioprine, Sitozin arabinozid ➤ Karbamazepin, İmmünglobin
--	--

2.4.4.3. Klinik belirti ve bulgular

Klinik belirti ve bulgular; enfeksiyöz etkenin SSS'ne geçişine, virülansına ve yerleştiği yere göre oldukça değişkenlik gösterir. En sık ateş, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri veya fokal nörolojik bulgular (afazi, hemiparazi, hemisensöryal kayıp ve görme alanı defisitleri) görülür. Erken tanı ve tedavi prognozu önemli ölçüde etkilediğinden hastaların çok dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Tablo 10'da SSS enfeksiyonlarında görülen klinik belirti ve bulgular gösterilmiştir (152).

Tablo 10: SSS enfeksiyonlarında sık görülen belirti ve bulgular

1. Baş ağrısı	6. Brudzinski
2. Ateş	7. Bulantı, kusma
3. Ense sertliği	8. Konvülzyon
4. Bilinç değişikliği	9. Fokal nörolojik belirtiler
5. Kernig	10. Papilla ödemi

Ense sertliği, subaraknoid boşlukta pürülan eksüdanın meydana getirdiği irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan, boynun pasif fleksiyonuna karşı direnç olmasıdır. Ense sertliği yenidoğan, yaşlı hasta ve gram negatif menenjitlerde bulunmayabilir genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülür. Yeni doğanda nöbetler ve huzursuzluk ön plandadır (152). Kernig belirtisi, kalçası ve dizi fleksiyonda sırt üstü yatan bir hastada dizler ekstansiyona getirilmek istendiğinde lomber bölgede ağrı olması ve hastanın buna direnç göstermesidir. Brudzinski belirtisi, sırt üstü düz pozisyonda yatan hastanın boynundan tutulup oturtulmaya çalışılırken kalça ve diz eklemlerinin spontan olarak fleksiyona gelmesidir (152).

Oniki kafa çiftinin hepsi beynin alt kısmından menisklerin arasından çıktığı için menenjit sırasında özellikle tüberküloz, kriptokok menenjiti gibi kronik menenjitlerde zedelenebilir. En çok zedelenenler VII. ve VIII. kafa çiftleridir, III, IV, VI, IX, X. sinirlerde etkilenebilir. Hasar gören sinire göre nörolojik bulgular ortaya çıkar. Kronik menenjitlerde enfeksiyon beynin bazaline lokalize olabilir ve hidrosefali, bulantı, kusma, baş ağrısı, mental durumda bozulma veya Willis dolaşımının dallarını tutan vaskülitte sekonder enfarktlar görülebilir (152).

Viral ensefalitte tipik olarak letarjiden konfüzyona, stupor ve komaya ilerleme

görülür. Hipotalamik-hipofizer aks tutulabilir, hipertermi, hipotermi ve diyabetes insipitusa yol açabilir (152).

Boyun, göğüs ve konjunktivada peteşi görülmesi meningokok menenjitini lehine bir bulgudur. Meningokok menenjitinde, eklem ve perikart tutulumu olabilir ve sürrenal bezlerin nekrozu sonucu oluşan Waterhouse-Friederichsen sendromu gelişebilir (161,162).

2.4.4.4. Tanı

Fizik muayenenin üç temel amacı vardır. SSS enfeksiyonunun yerleşim yerini tespit etmek, etyolojiyi belirlemede yardımcı olabilecek diğer enfeksiyon bölgeleri ya da patolojiyi tespit etmek, lomber ponksiyon için kontrendikasyon olup olmadığını belirlemektir (152).

Tanı, lomber ponksiyon (LP) yapılarak elde edilen BOS'un incelenmesi ile konulur. LP'nin kontrendikasyonları; serebral kitle varlığı, bradikardi, hipertansiyon, papilla ödemi, trombositopeni ($<50.000/\text{mm}^3$), koagülasyon bozukluğu ve LP yapılacak bölgedeki deride inflamasyon olmasıdır. Normal ve menenjitli hastalardaki BOS bulguları sırasıyla tablo 11 ve tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Normal BOS bulguları (152)

Görünüm	Berrak, su gibi
Renk	Renksiz
Dansite	1006 – 1009
pH	7.31
Hücre sayısı	0–5 lenfosit/ mm^3
Protein	15–45 mg/dl
Albumin	% 50 – 55
Glukoz	40–80 mg/dl
Klorür	111 –127 miliekivalan/litre (mEq/L)

Tablo 12: Menenjitli hastalarda BOS bulguları (152)

	Akut bakteriyel	Viral aseptik	Tbc menenjit
Görünüm	Bulanık	Berrak, opak	Berrak, opak
Renk	Samani, yeşilimsi	Renksiz	Ksantokromik
Lökosit sayısı	>1000/milimetreküp (mm ³)	<1000/mm ³	<1000/mm ³
Lökosit tipi	Polimorf nükleuslu lökosit (PNL)	Lenfosit	Lenfosit
Protein	100-400mg/dl	45-100mg/dl	100-500mg/dl
Glukoz	<40 mg/dl	Normal	Normal

Yukarıda anlatılan bulgular, hastalığın erken dönemlerinde görülmeyebilir. Şüphe edilen olgularda 12-18 saat sonra LP tekrarlanmalıdır.

Bunların yanı sıra BOS'un boyalı mikroskopik incelemesi ve BOS kültürü de yapılmalıdır.

Beyin ve onun etrafını saran yapılardaki enfeksiyonlara bağlı değişiklikler BT ve MRI ile gösterilebilir. Kafa içi patolojileri ekarte etmek açısından ve hızlı olduğundan BT ilk seçemnektir. Kitle, lokalizasyonu ve kitlenin BOS dolaşımına etkisi görülebilir ve ventriküler sistemler hakkında bilgi verir. MRI parankim ve meniskleri etkileyen enfeksiyonları ve beyin sapını göstermede daha duyarlıdır ve daha erken safhada gösteririr ancak çekim uzundur ve hasta kooperasyonu gerektirir (152).

2.4.4.5. Tedavi

Menenjit yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu nedenle tanısı zaman kaybedilmeden konulmalı ve tedavisine başlanılmalıdır. LP yapılamayan bir merkezden hasta sevk edilmeden önce 2 gr seftriakson i.v. yoldan uygulanmalıdır. Bu tedavi; Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae'ya karşı etkilidir. Etiyolojide Listeria monocytogenes düşünülüyorsa, tedaviye ampicilin de eklenmelidir. Viral menenjit düşünülüyorsa, i.v. asiklovir tedavisine başlanmalıdır.

LP yapıp elde edilen BOS'tan yapılan gram boyama da;

- ✓ Gram pozitif diplokoklar görülmüşse (Streptococcus pneumoniae):
vankomisin+seftriakson veya sefotaksim

- ✓ Gram negatif diplokoklar görülmüşse (*Neisseria meningitidis*): kristalize penisilin G veya ampisilin
- ✓ Gram pozitif basil görülmüşse (*Listeria monocytogenes*): ampisilin (veya kristalize penisilin G) + gentamisin
- ✓ Gram negatif kokobasil görülmüşse (*Haemophilus influenzae*): seftriakson veya sefotaksim
- ✓ Gram negatif basil görülmüşse: Seftazidim + amikasin tedavisi başlanmalıdır

BOS kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenmelidir. Tedavi en az 21 gün sürmelidir (152).

Menenjitli hastalarda steroid tedavisi tartışmalı bir konudur. İlk kez 1988 yılında, steroid tedavisinin *Haemophilus influenzae* tip b menenjitli hastalarda işitme kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çocuk ve erişkinde pnömokoksik menenjitte ana tedaviyle birlikte verilmesi klinik olarak olumlu katkı sağlar (152). Yapılan bir meta analizde ise belirgin bir yan etki görülmeksizin steroid tedavisi ile ölüm oranının ve nörolojik sekellerin azaldığı bildirilmiştir (163).

2.4.4.6. Komplikasyonlar

Menenjitin başlıca komplikasyonları; subdural empiyem, kavernöz sinüs, süperior sagital sinus trombüslerine bağlı konvülsyon ve konfüzyon, beyin ödemi, herniasyon, kranyal sinir paralizileri, enfarkt, tedavi sırasında septik şok, kardiyorespiratuvar problemler, yaygın damar içi pıhtılaşma, Dİ ve uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu (158) ve diğer hipofiz bezi bozukluklarıdır. Ayrıca sekel olarak işitme kaybı, görme kaybı, zeka geriliği ve davranışsal sorunlar görülebilir (152).

2.4.4.7. Prognoz

Mortalitesi en yüksek menenjit etkeni, *Streptococcus pneumoniae*'dir (%20-40). Daha sonra meningokok menenjiti (%10-30) ve *Haemophilus influenzae* menenjiti (%5-10) gelir (152). MSS enfeksiyonlarında kötü prognoz kriterleri tablo 13'da sıralanmıştır.

Tablo 13: MSS enfeksiyonlarında kötü prognoz kriterleri

- Hastanın bir günden fazla tedavisiz kalması
- Lökopeni
- BOS'ta lökosit sayısı düşük olmasına rağmen kültürde üreme olması
- Anemi
- BOS glukozunun çok düşük olması
- Kan kültüründe bakteri üremesi BOS'un geç sterilizasyonu
- Hastanın hastaneye gelişinde şok veya komada olması
- Meningoensefalit
- Yenidoğan
- İleri yaş, immün sistemin baskılı olması
- Etken olan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık paterni
- Menenjitin MSS operasyonundan sonra gelişmiş olması
- LP sırasında serebral herni gelişmesi

2.4.5. KRONİK KAFA TRAVMASI

2.4.5.1. Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBI) geçici veya kalıcı nörolojik disfonksiyona neden olan, çeşitli mekanik güçlerin konjenital ve degeneratif olmayan beyin hasarıdır (164). Travmatik beyin hasarı dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biridir (165). Her ne kadar travmatik beyin hasarı ve hipopitüarizm arasındaki ilişki uzun süredir biliniyor olsada oluşabilen nöroendokrin değişiklikler yeterince araştırılmamıştır. Ancak son yıllarda özellikle travmatik beyin hasarına bağlı hipofizer disfonksiyon üzerine araştırmalar artmıştır.

Hasar sonrası aylardan yıllara kadar rehabilitasyona giren travmatik beyin hasarlı hastalarda nöroendokrin anormalliklerin prevalansı oldukça yüksektir (166). Travmatik beyin hasarına bağlı hipofizer disfonksiyon parsiyel veya tam eksiklik ile karakterizedir. Gonadotropin ve GH eksiklikleri en sık görülen bozukluklar olarak karşımıza çıkmaktadır (30,167). Travmatik beyin hasarına bağlı GH eksikliği yetişkinlerde muhtemelen tanı almamakta ve dolayısıyla tedavi edilememektedir. Diğer yandan travmatik beyin hasarı hipotalamik disfonksiyon ve diabetes insipitusa neden olabilir (168-171).

Travmatik beyin hasarına bağlı hipopitüarizmin patofizyolojisi henüz belli değildir. Beze direkt mekanik travma sadece birkaç vakadan sorumludur ve vasküler

hasar altta yatan daha sık bir sebep olabilir (172-174).

Travmatik beyin hasarı hipofizer bezin ön lobunda nekroza, hipofiz sapının rüptürüne ya da kan akımının azalmasına neden olarak hipopitüatrizme neden olabilir (173-175). Diğer yandan anterior hipofizin iskemik ya da hemorajik lezyonları kapalı boş yaralanmalarından sonra saptanmıştır ve sıklıkla pitüiter infarktla ilişkili olduğu gösterilmiştir (176).

2.4.5.2. Sporda kronik kafa travması

Her ne kadar dövüş sporları dünyada oldukça popüler olsa da çoğu epidemiyolojik çalışmada spora bağlı travma genel olarak travmatik beyin hasarı nedenlerinden kabul edilmemektedir.

Boks, futbol, amerikan futbolu, buz hokeyi ve dövüş sanatlarında içinde bulunduğu kontakt sporların (karate, tekvando, judo, kick boks v.b.) akut ve kronik travmatik beyin hasarına sebep olduğu tanımlanmıştır. Kronik travmatik beyin hasarı öncelikle boksörlerde görülmektedir. Amatör boksörlerde aşırı travmaya maruziyet olmadıkça nadir görülse de bu prevelansı araştıran bir çalışma bulunmamaktadır (177).

Başka bir kontakt spor olan futbolda kronik travmatik beyin hasarı sebepleri arasında tanımlanmıştır. Futbol oyuncularındaki kronik kafa travması diğer oyuncularla ya da yerle olan kafa çarpmalarının direkt etkisiyle yada topu kafa ile karşılaşmanın kümülatif uyguladığı güçlere bağlı olabilir (177-179).

Spora artmış maruziyet, katılım süresi ve artmış rekabet seviyesi futbol oyuncularında kronik kafa travması için risk faktörleridir (177). Futbolcularda travmatik beyin hasarı incelemeleri yapılmış olsa da hipotalamohipofizer fonksiyon incelemesi yapılmamıştır (180).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR

Çalışma intrakraniyal hadiselerde ön hipofiz hormonlarının düzeylerini araştırmak üzere Gaziantep Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına 01.01.2012–31.10.2012 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilen 47 serebrovasküler olay (SVO) tanısı alan, 33 kafa travması tanısı alan, 21 menenjit tanısı alan, 22 depresyon tanısı alan hastanın yanı sıra kontrol grubunu oluşturan 32 sağlıklı gönüllü erişkin, kronik kafa travmasının etkilerini araştırmak üzere en az 5 yıldır profesyonel olarak lisanslı futbol oynayan 51 kişi ve bu futbolcularla karşılaştırılmak üzere 21 sağlıklı gönüllü erişkin erkek araştırmaya dâhil edildi.

Çalışma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 06-2009/237, tarih: 18.06.2009) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje no: TF.12.31).

Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi, gerekli fizik muayenelerin yapılabilmesi için yazılı, imzalı izin belgesi alındı.

Çalışma 01.01.2012 ile 31.10.2012 tarihinde yürütüldü. Tüm hastaların isim, soy isim, yaşı, cinsiyeti, telefon numaraları ve dosya numaraları kaydedildi.

SVO tanısı alan hastalar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvurup klinik ve radyolojik olarak SVO tanısı alıp Nöroloji servisine veya yoğun bakıma yatırılıp takip edilen hastalardan seçildi. Toplam 53 (elli üç) SVO hastası ile çalışma başladı ancak 6 (altı) hasta altıncı aydaki izlemi yapılamadan kayıp edildiği için çalışmaya alınamadı ve kırk yedi hasta ile çalışma tamamlandı.

Menenjit tanısı, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran klinik ve radyolojik değerlendirilmeleri sonucunda menenjit tanısı konan ve sonrasında

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları bölümünde yapılan değerlendirme sonucu beyin omurilik sıvısının (BOS) biyokimyasal göstergelerine ve direkt mikroskopta hücre bakılması kriterlerine dayanılarak tanısı menenjit olarak doğrulanan ve Enfeksiyon hastalıkları servisine veya yoğun bakıma yatırılıp takip edilen hastalardan seçildi. Toplam 22 (yirmi iki) menenjit hastası ile çalışma başlandı ancak altıncı aydaki izlemi yapılamadan bir hasta kayıp edildi ve çalışma 21 (yirmi bir) hasta ile tamamlandı.

Travma hastaları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine kafa travması veya multiple travma nedeniyle başvuran hafif (Glasgow koma skalası (GKS) 13-15 puan olanlar), orta (GKS 9-12 puan olanlar) yada ağır (GKS 8 puan ve altı olanlar) kafa travması olan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastaların tümü orta düzeyde (GKS 9-12 puan olanlar) kafa travması geçirmişlerdi. Toplam 36 (otuz altı) tane hasta ile çalışma başladı ancak 2 (iki) hasta kayıp edildi (bir tanesi subdural hematom ve diğeri epidural hematoma), bir hastanın hikâyesinde nedeni bilinmeyen hiperprolaktinoması vardı ve çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 33 (otuz üç) hasta ile tamamlandı.

Depresyon hastaları DSM IV kriterlerine göre yeni tanı alan hastalar arasından seçildi. Toplam 30 (otuz) depresyon hastası ile çalışma başladı ancak 8 (sekiz) hasta çalışmayı bıraktı, 22 (yirmi iki) depresyon hastası ile çalışma tamamlandı.

Kontrol grubu hastaları rastgele, kişilerce bilinen herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan, özellikle kafa travması öyküsü olmayan 32 (otuz iki) sağlıklı gönüllü erişkinden seçildi ve kontrol grup 1 olarak adlandırıldı.

Futbolcuları karşılaştırmak için ise tamamı erkek ve futbolcuların yaşlarına yakın yaşta olması kaydıyla 21 (yirmi bir) sağlıklı gönüllü erkek erişkin ikinci bir kontrol grubu olarak seçildi ve kontrol grup 2 olarak adlandırıldı.

SVO Hastalarının çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

1. Yatarak ve/veya ayaktan tedavi görüyor olmak,
2. On sekiz yaşından büyük olmak,
3. Çalışma açıklandıktan sonra çalışmayı kabul etmek,
4. Yeni tanı konmuş olmak (24 saat içinde),
5. Daha önceden iskemik yada hemorajik SVO tanısı almamak,

6. Herhangibir nedenle hormon replasman (tiroid hormon, growth hormon, FSH, LH, ACTH) tedavisi görmüyor olmak

7. Son 6 ay içinde tanısı konulmuş menenjit, major depresyon hastalığı olmaması ve kafa travması geçirmemek,

8. Kendisinin ya da yakınının yazılı ve imzalı bilgilendirilmiş olur formunun imzalamış olması,

SVO Hastaları için çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması,
2. Daha önceden geçirilmiş iskemik yada hemorajik SVO öyküsü,
3. On sekiz yaşın altında olmak,
4. Hipeprolaktinoma, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm yada başka bir ön hipofiz hormon bozukluğuna yol açabilecek bir endokrinolojik rahatsızlığın bulunması,
5. Daha önceden bilinen hafif, orta yada ağır geçirilen kafa travması öyküsü bulunması,
6. Daha önceden herhangi bir intrakraniyal patoloji (beyin tümörü, beyin apsesi v.b.) ve/veya cerrahi operasyon öyküsünün bulunması,
7. Herhangibir nedenle (vefat, kan vermeyi kabul etmeme, şehir dışında bulunma yada askerlik gibi) altıncı aydaki kontrol kanları alınamayan hastalar

Menenjit Hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. On sekiz yaşından büyük olmak,
2. Yatarak ve/veya ayaktan tedavi görüyor olmak,
3. Çalışma açıklandıktan sonra çalışmayı kabul etmek,
4. Yeni tanı konmuş olmak (24 saat içinde),
5. Herhangibir nedenle hormon replasman (tiroid hormon, growth hormon, FSH, LH, ACTH) tedavisi görmüyor olmak,
6. Son 6 ay içinde tanısı konulmuş menenjit, major depresyon, SVO hastalığı olmaması ve kafa travması geçirmemek,
7. Kendisinin ya da yakınının yazılı ve imzalı bilgilendirilmiş olur formunun imzalamış olması,

Menenjit Hastaları için çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması,
2. On sekiz yaşın altında olmak,

3. Hipeprolaktinoma, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm yada başka bir ön hipofiz hormon bozukluğuna yol açabilecek bir endokrinolojik rahatsızlığın bulunması,

4. Daha önceden bilinen hafif, orta yada ağır geçirilen kafa travması öyküsü bulunması,

5. Etiyolojik neden olarak tüberküloz menenjit saptanması,

6. Daha önceden herhangi bir intrakraniyal patoloji (beyin tümörü, beyin apsesi v.b.) ve/veya cerrahi operasyon öyküsünün bulunması,

7. Herhangibir nedenle (vefat, kan vermeyi kabul etmeme, şehir dışında bulunma yada askerlik gibi) altıncı aydaki kontrol kanları alınamayan hastalar

Travma hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. On sekiz yaşından büyük olmak,

2. Yatarak ve/veya ayaktan tedavi görüyor olmak,

3. Çalışma açıklandıktan sonra çalışmayı kabul etmek,

4. Yeni tanı konmuş olmak (24 saat içinde),

5. Son 6 ay içinde tanısı konulmuş menenjit, major depresyon, SVO hastalığı olmaması ve kafa travması geçirmemek,

6. Herhangibir nedenle hormon replasman (tiroid hormon, growth hormon, FSH, LH, ACTH) tedavisi görmüyor olmak,

7. Kendisinin ya da yakınının yazılı ve imzalı bilgilendirilmiş olur formunun imzalamış olması,

Travma hastalarının çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması,

2. On sekiz yaşın altında olmak,

3. Hipeprolaktinoma, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm yada başka bir ön hipofiz hormon bozukluğuna yol açabilecek bir endokrinolojik rahatsızlığın bulunması,

4. Daha önceden bilinen hafif, orta yada ağır geçirilen kafa travması öyküsü bulunması,

5. Daha önceden herhangi bir intrakraniyal patoloji (beyin tümörü, beyin apsesi v.b.) ve/veya cerrahi operasyon öyküsünün bulunması,

6. Herhangibir nedenle (vefat, kan vermeyi kabul etmeme, şehir dışında bulunma yada askerlik gibi) altıncı aydaki kontrol kanları alınamayan hastalar

Depresyon hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. On sekiz yaşından büyük olmak,
2. Yatarak ve/veya ayaktan tedavi görüyor olmak,
3. Çalışma açıklandıktan sonra çalışmayı kabul etmek,
4. DSM IV kriterlerine göre ve yeni tanı almış olmak,
5. Herhangibir nedenle hormon replasman (tiroid hormon, growth hormon, FSH, LH, ACTH) tedavisi görmüyor olmak,
6. Son 6 ay içinde tanısı konulmuş menenjit, major depresyon, SVO hastalığı olmaması ve kafa travması geçirmemek,
7. Kendisinin ya da yakınının yazılı ve imzalı bilgilendirilmiş olur formunun imzalamış olması,

Depresyon hastalarının çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması,
2. On sekiz yaşın altında olmak,
3. Hipeprolaktinoma, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm yada başka bir ön hipofiz hormon bozukluğuna yol açabilecek bir endokrinolojik rahatsızlığın bulunması,
4. Daha önceden bilinen hafif, orta yada ağır geçirilen kafa travması öyküsü bulunması,
5. Daha önceden herhangi bir intrakraniyal patoloji (beyin tümörü, beyin apsesi v.b.) ve/veya cerrahi operasyon öyküsünün bulunması,
6. Herhangibir nedenle (vefat, kan vermeyi kabul etmeme, şehir dışında yada askerlik gibi) altıncı aydaki kontrol kanları alınamayan hastalar

Futbolcuların (kronik kafa travması) çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. On sekiz yaşından büyük olmak,
2. Çalışma açıklandıktan sonra çalışmayı kabul etmek,
3. Kendisinin yazılı ve imzalı bilgilendirilmiş olur formunun imzalamış olması,
4. En az 5 yıldır profesyonel düzeyde ve lisanslı futbol oynuyor olmak,
5. İleri uç, savunma ya da orta saha mevkilerinde oynuyor olmak (kontakt travmanın fazla oluşu nedeniyle),
6. Son 6 ay içinde tanısı konulmuş menenjit, major depresyon, SVO hastalığı olmaması ve kafa travması geçirmemek,
7. Herhangibir nedenle hormon replasman (tiroid hormon, growth hormon, FSH, LH, ACTH) tedavisi görmüyor olmak,

Futbolcuların (kronik kafa travması) çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması,
2. On sekiz yaşın altında olmak,
3. Hipeprolaktinoma, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm yada başka bir ön hipofiz hormon bozukluğuna yol açabilecek bir endokrinolojik rahatsızlığın bulunması,
4. Daha önceden bilinen, akut gerçekleşen hafif, orta yada ağır geçirilen kafa travması öyküsü bulunması,
5. Daha önceden herhangi bir intrakraniyal patoloji (beyin tümörü, beyin apsesi v.b.) ve/veya cerrahi operasyon öyküsünün bulunması,
6. Kaleci mevkinde görev yapıyor olmak (kontakt travmanın az olması nedeniyle) ,

Gelişebilecek bir hipofiz hormon yetmezliğinin komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla ilk başvuru anında ve altıncı ayda tüm hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçüldü. Rutin olarak bakılan serum sodyum (Na), potasyum (K), kan üre azotu (BUN), kalsiyum (Ca), fosfor (P), açlık kan şekeri (AKŞ), total protein, albümin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid ve total kolesterol düzeyleri kaydedildi. Diyabetes İnsipitus gelişip gelişmediğini belirlemek için poliüri semptomu sorgulandı.

Bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla; Futbolcular ve her iki kontrol grubu dışındaki hasta gruplarından yatışları sırasında bir kez ve takiplerinin altıncı ayında bir kez olmak üzere toplam iki kez ön hipofiz hormonları olan Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Growth Hormon (GH), Folikül Stimulan hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), Prolaktin (PRL) ve Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) parametrelerini ölçmek için sağ veya sol kol antekübital venden venöz kan örnekleri alındı. TSH, GH, FSH, LH, PRL hormonları için 5' er cc biyokimya tüpüne, ACTH için 2,5 cc tam kan tüpüne alınan kanlar 4000 devir/ dakika da 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı, pipetle tüp içinden alınan serum örnekleri TSH, GH, FSH, LH, PRL hormonları için ayrı, ACTH için ayrı epandorf tüplere konularak kayıt altına alındı ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp bilimleri laboratuvarlarındaki derin dondurucuda - 80 ° C de hormonların çalışma tarihine kadar saklandı.

3.2. METOD

Alınan kanların serumları ayrılarak ölçümler yapılncaya kadar -80 °C' de saklandı. Ölçümler, aynı kitler kullanılarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

GH düzeyi, İmmunoradiometricassay (IRMA) metodu ile (Immulate-2000, DPC Cirrus Inc. Flanders NJ 07836 asubsiory of diagnostic products corporation CA USA) cihazında ölçüldü (Intra-assay; CV: % 5,9, teorik sensitivite: 0.01 ng/mL). Normal değerler; 0.05-8,6 ng/mL (181).

PRL, FSH, LH, TSH; RIA metoduyla (Architech C2000, Almanya) ölçüldü. Normal değerler; PRL; 5,18-26,53 ng/ml, FSH; kadında menstürel siklusa göre: 3,03-16,69 mIU/ml, postmenapozal: 26,72-133,41 mIU/ml, erkekte: 0,7-11,1 mIU/ml. LH; kadında menstürel siklusa göre: 0-74,24 mIU/ml, postmenapozal: 10,39-64,57 mIU/ml, erkekte: 0,8-7,6 mIU/ml, TSH: 0,350-4,94 µg/dL (182).

ACTH düzeyleri; İmmünoradyometrikassay (IRMA) metodu ile (Immulate 2000 (DPC Cirrus Inc. Flanders NJ 07836 asubsiory of diagnostic products corporation CA USA) cihazında ölçüldü. Normal değer: 10-46 pg/ml (183).

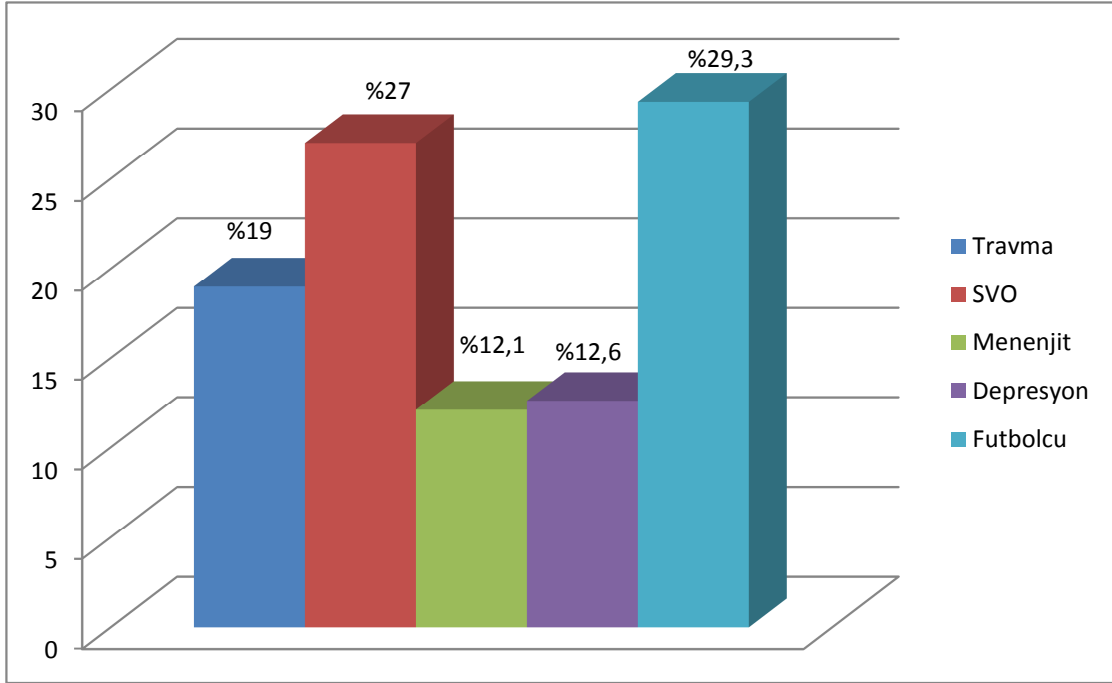
3.3. İSTATİSTİK

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımlı grup karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanılmıştır, normal dağılıma sahip olanlarda ise Paried-T Test kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows sürüm 18 paket programı kullanılmış ve $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma süresince, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Uygulama Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalına Ocak 2012- Mart 2012 tarihleri arasında başvuran kafa travması olan 33, SVO tanısı alan 47, menenjit tanısı alan 21, major depresyon tanısı alan 22 hasta, en az 5 yıldır profesyonel olarak futbol oynayan 51 futbolcudan oluşan toplam 174 kişi çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak kontrol grubu 1 olarak adlandırılan kadın ve erkeklerden oluşan 32 (yaş aralığı 19-43) tane sağlıklı gönüllü erişkin ve kontrol grubu 2 olarak adlandırılan futbolcu grubuyla karşılaştırmak için futbolcuların yaş grubuna yakın ve tamamı erkeklerden oluşan 21 kişilik (yaş aralığı 18-33) ikinci bir sağlıklı gönüllü grubu çalışmaya alındı.

Kafa travmalı hastalardan birisi (askerlik görevini yaptığı için 6. Aydaki hormon değerlerine bakılamadı), SVO tanısı almış 6 hasta (çalışma sırasında vefat ettikleri için), menenjit tanılı hastalardan birisi (çalışma sırasında vefat ettiği için), ve major depresyon tanılı hastalardan 8 tanesi (kendi istekleriyle çalışmayı bırakmak istedikleri için) çalışmaya dahil edilmedi. Tekrarlayan menenjiti olan ya da tüberküloz menenjiti olan hastalar çalışmaya baştan dâhil edilmemişti.



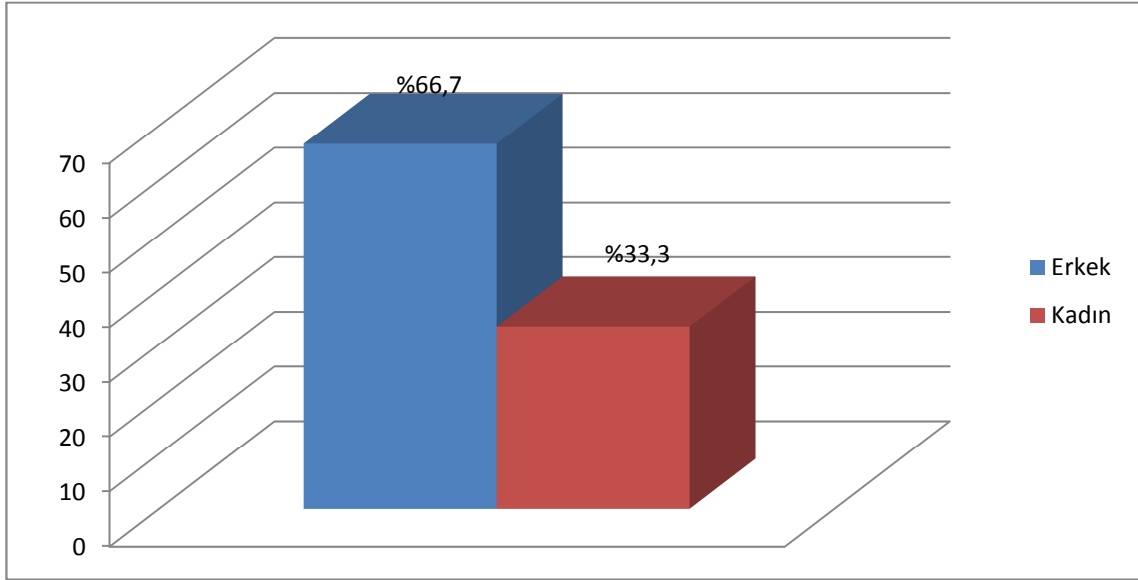
Şekil 1. Çalışmadaki hastalıkların sayı ve yüzdeleri

Hastaların tanıları şekil 1’ de gösterilmiştir.

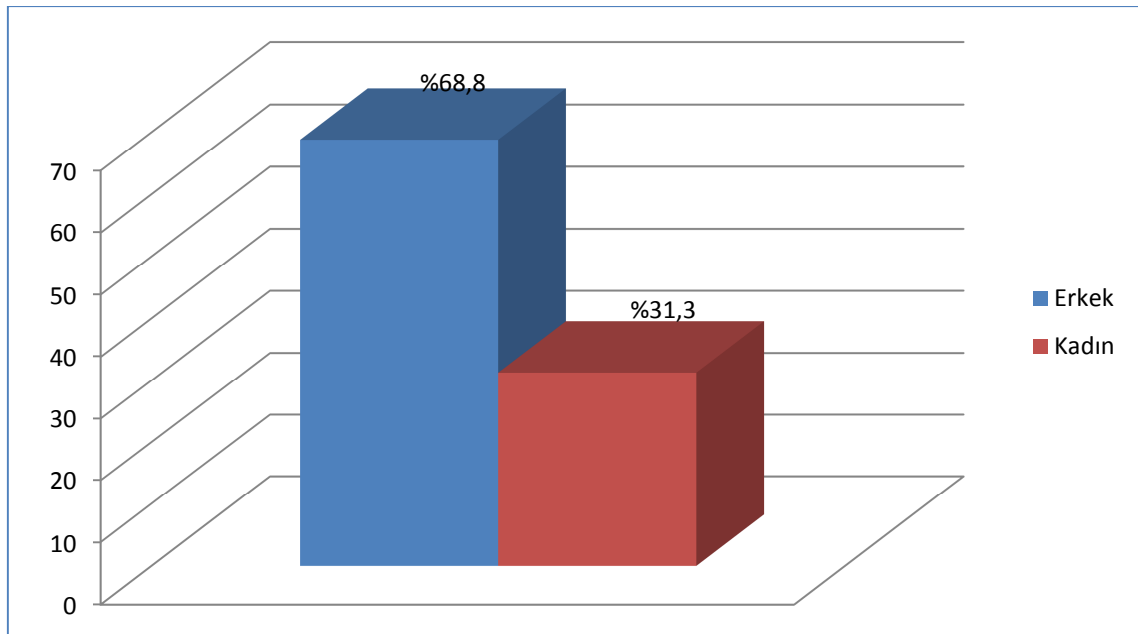
Hastaların %67,46’sı erkek (n:116), %32,53’ü kadın (n:58) idi ve yaş ortalaması 40,43 (yaş aralığı 16-98) idi. Futbolcuların yaş ortalaması 25,27 idi. Futbolcular çıkarıldığında geri kalan hastaların yaş ortalaması ise 43,22 idi. Kontrol grubun %68,8 erkek, %31,3’ü kadın idi ve yaş ortalaması 28,65 olarak hesaplandı. Futbolcularla karşılaştırmak için alınan grubun yaş ortalaması ise 26,2 idi (şekil 2-b).

Tablo 14. Hastaların Cinsiyet Sayı ve Yüzdeleri

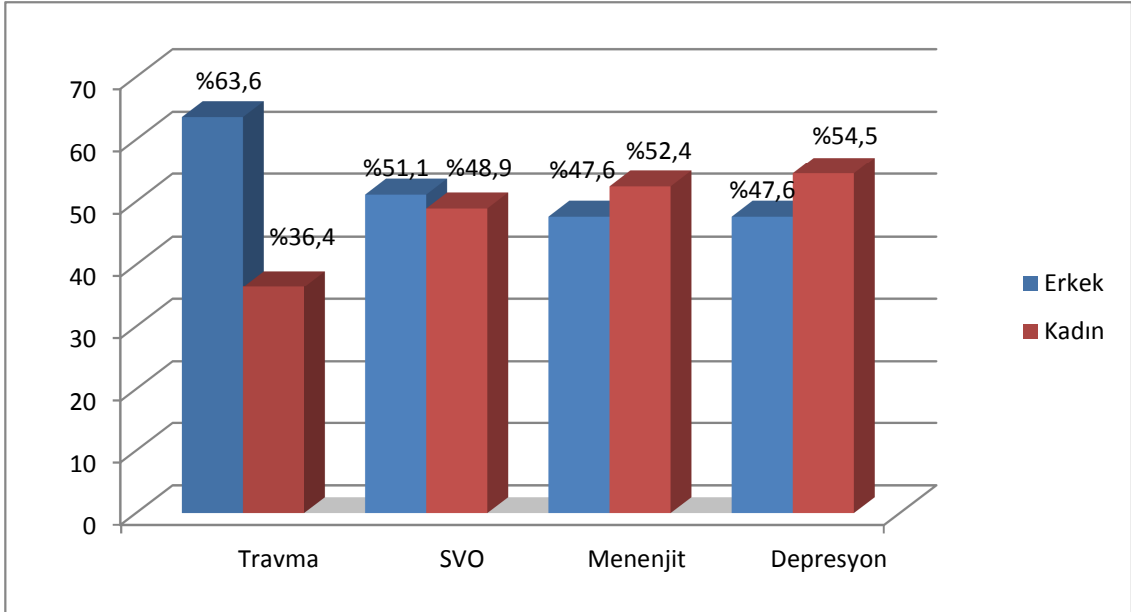
	Sıklık	Yüzde
Erkek	116	66,7
Kadın	58	33,3
Toplam	174	100,0



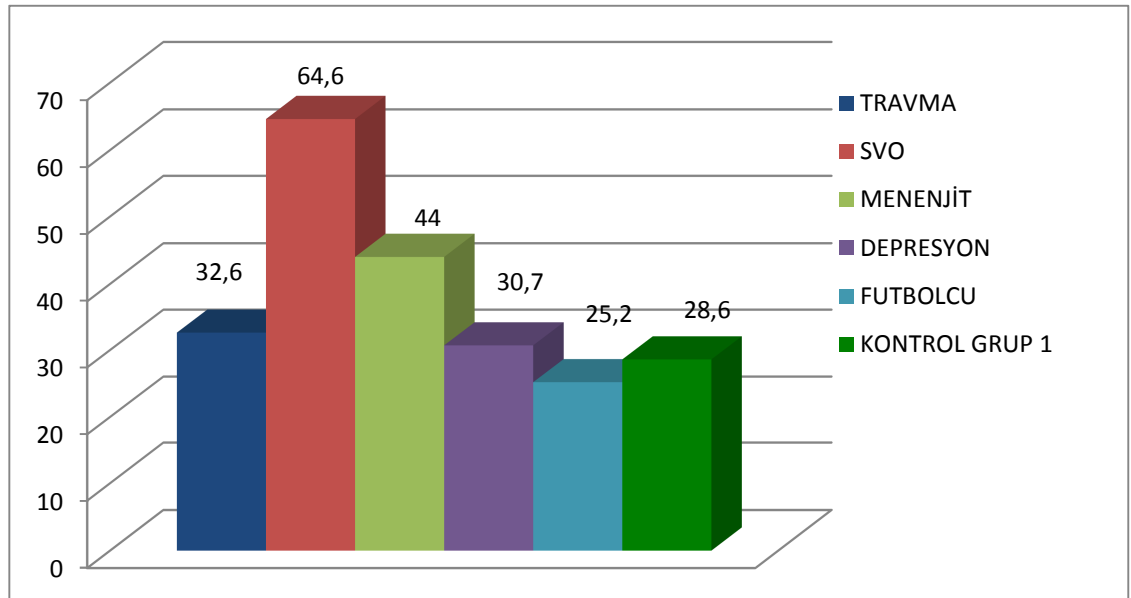
Şekil 2-a. Tüm hastaların cinsiyetlere göre dağılım sayı ve yüzdesi



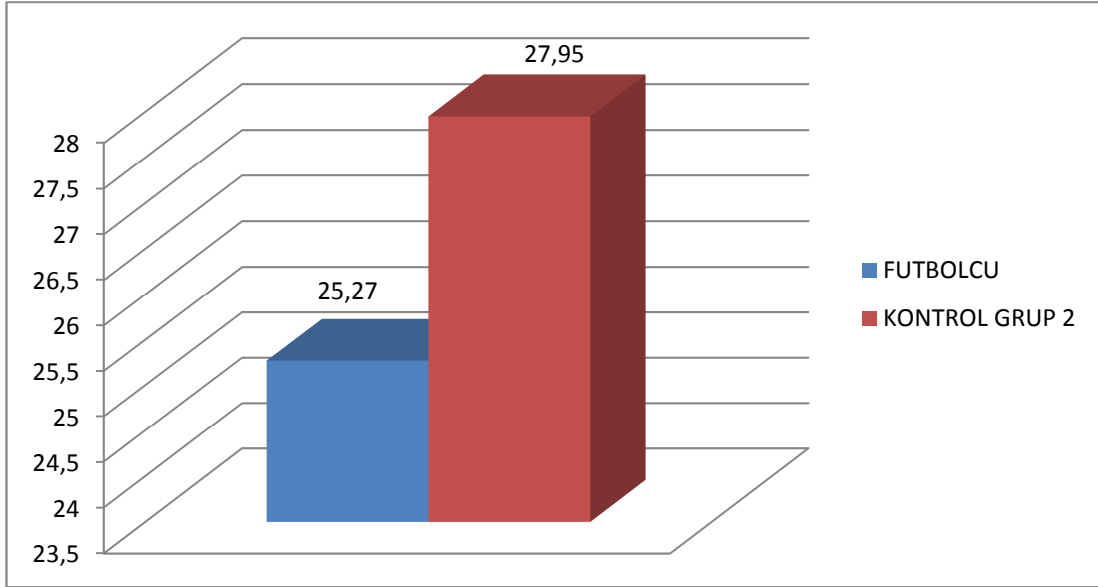
Şekil 2-b. Kontrol grup 1' in cinsiyetlere göre dağılım sayı ve yüzdesi



Şekil 3. Tüm Hastalık Gruplarının Cinsiyet Yüzdeleri



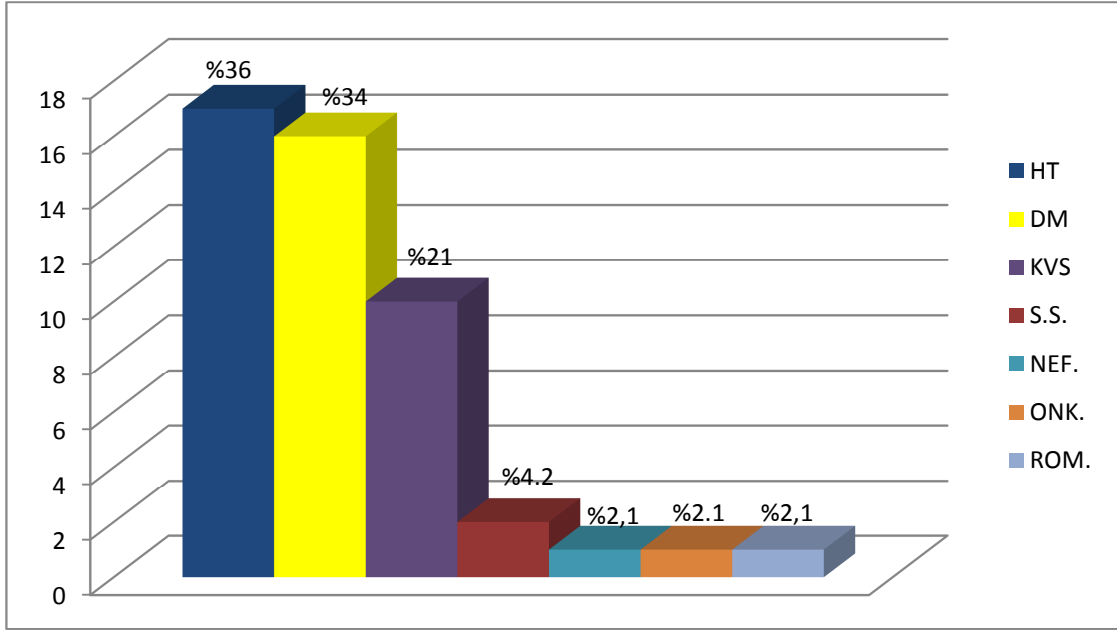
Şekil 4. Tüm Hastalık Gruplarının Göre Yaş Ortalamaları



Şekil 5. Futbolcular ve Kontrol Grup 2'nin Yaşlarının Karşılaştırılması

4.1. SEREBROVASKÜLER OLAY HASTALARININ BULGULARI

SVO tanısı alan 47 hastanın % 51,1'i erkek, %48,9'u kadın idi ve yaş ortalaması 64,68 (yaş aralığı 27-88) idi. Bu hastaların on altı tanesinde diabetes mellitus hastalığı, on yedi tanesinde hipertansiyon, on tanesinde kardiyovasküler hastalık, iki tanesinde solunum sistemi hastalığı (bir tanesi astım, diğeri kronik obstrüktif akciğer hastalığı) , bir tanesinde nefrolojik (kronik böbrek yetmezliği sürecinde), bir tanesinde onkolojik (meme adenokarsinomu), bir tanesinde de romatolojik (romatoid artrit) bir hastalık vardı (şekil 6).



Şekil 6. SVO hastalarının ek hastalık tanı yüzdeleri

SVO'lu kadın hastalardan 20 tanesi postmenopozal idi. Diğer beş kadın hastanın adetleri düzenliydi ve çalışma süresince de bu şekilde seyretti. Bazal değerlendirmede altı erkek hastanın (%12,7) FSH değeri normal (erkekler için normal değerler: 0,7-11,1 mIU/mL) değerlerin üzerinde idi. Altıncı aydaki değerlendirmede bu durumun devam ettiği görüldü. Altıncı aydaki değerlendirmede, erkek hastaların hiç birinde yeni ortaya çıkan FSH eksikliği tespit edilmedi. Bir postmenopozal kadın hastada (%2,12) bazal değerlendirmede FSH değeri normal sınırın altında tespit edildi, altıncı aydaki kontrolünde bunun düzeldiği görüldü. Üç postmenopozal bayan hastada (%6,38) ise bazal değerlendirmede FSH seviyesi normal iken altıncı aydaki değerlendirmede FSH değerinin normal sınırın altına indiği tespit edildi.

Hastaların LH değerlerine bakıldığında 3 postmenopozal kadın hastada (%6,38) bazal değerlendirmede LH düzeyi normal iken altıncı aydaki değerlendirmede normal değerlerin (normal değerler: post menopozal kadın:10,39–64,57 mIU/mL) altına indiği, bir postmenopozal kadında (%2,12) ise bazal değerlendirmede normal sınırların altında iken altıncı aydaki değerlendirmede de normal sınırların altında seyrettiği görüldü. Bir postmenopozal kadın (%2,12) hastada ise bazal değerlendirmede LH düzeyi normal sınırların altında tespit edildi, altıncı aydaki değerlendirmede de normal sınırların altında tespit edildi. İki erkek hastada (%4,25) bazal değerlendirmede LH normal sınırların üstünde (normal sınırlar; erkek 0,8–7,6 mIU/mL) tespit edilmişken, altıncı

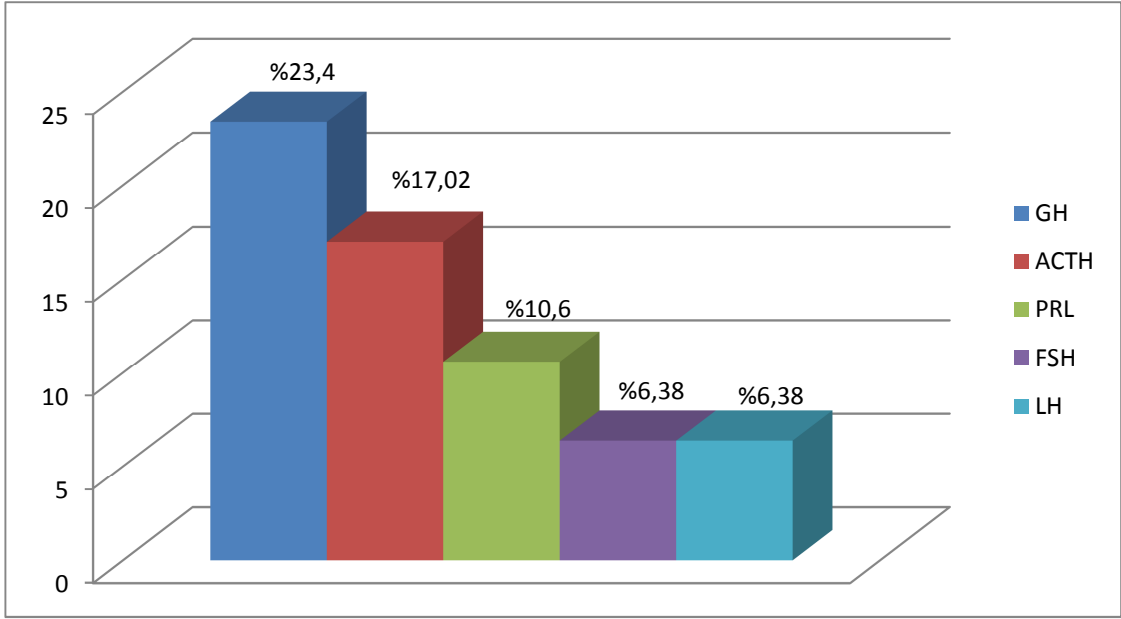
aydaki kontrollerinde normale geldiği görüldü.

Hastaların bazal değerlendirmede TSH değerleri 7 hastanın (%14,9) normal değerlerin altında (normal değerler; 0,350-4,940 μ IU/mL) tespit edildi ve altıncı aydaki değerlendirmede 3 hastanın (%6,38) TSH değerlerinin normal değerlerin altında devam ettiği, diğer hastaların TSH değerlerinin normale geldiği görüldü. Hastaların hiçbirinde bazal değerlendirmede TSH değerleri normalken altıncı aydaki değerlendirmede yeni gelişen bir TSH eksikliği tespit edilmedi.

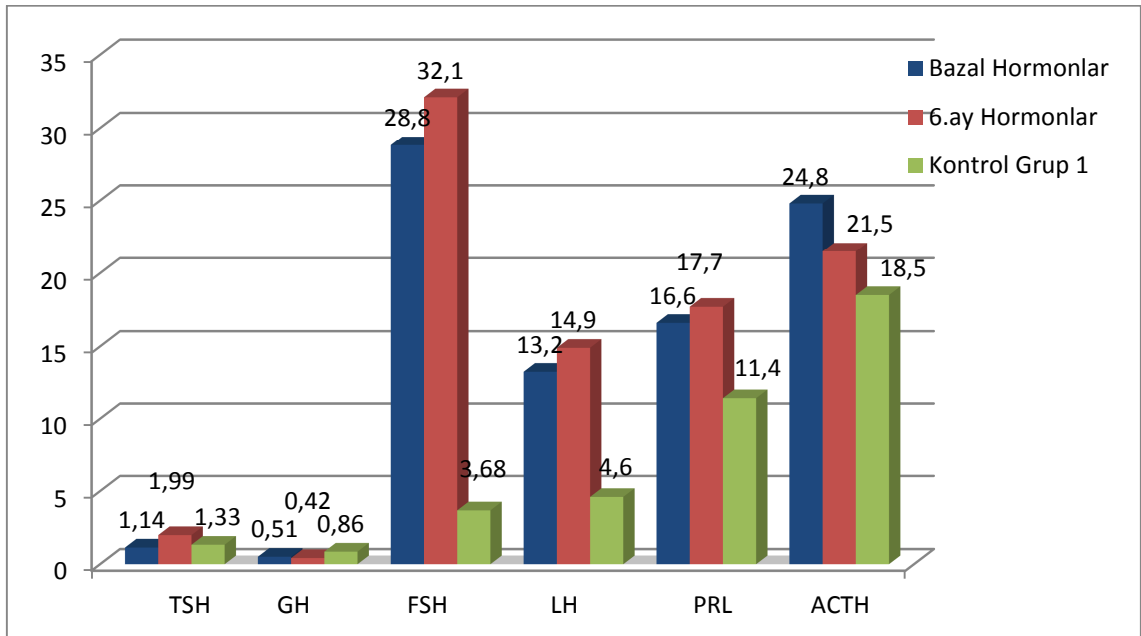
Hastaların bazal değerlendirmede PRL düzeyi 7 hastada (%14,9) normal değerlerin üzerinde (normal değerler; 5.18–26,53 ng/mL) bulundu. PRL düzeyi normal değerlerin üzerinde bulunan 3 hastanın (%6,38) altıncı aydaki değerlendirmede normale geldiği tespit edildi. Bazal değerlendirmede PRL düzeyleri normal olan 5 hastanın (%10,6) ise altıncı aydaki değerlendirmede normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiş olup 2 hastada (%4,25) bazal değerlendirmede PRL yüksek iken altıncı aydaki değerlendirmede de normal sınırların üzerinde tespit edilmiştir.

Hastaların bazal değerlendirmelerinde; ACTH değeri bir hastada (%2,12) normal sınırların (normal sınırlar: 10–46 pg/mL) altında tespit edildi. Bu hastada ACTH'nun altıncı aydaki kontrolünde değerinin normal sınırların altında seyrettiği tespit edildi. Altıncı aydaki değerlendirmede; 8 hastada (%17,02) bazal değerleri normal iken altıncı aydaki değerlendirmede ACTH değerinin normal sınırların altına indiği tespit edildi.

Hastaların bazal değerlendirmelerinde; GH değeri üç hastada (%6,38) normal sınırların (normal sınırlar: 0,05-8,6 ng/mL) altında tespit edildi. Bir hastada (%2,12) altıncı aydaki değerlendirmede de GH'nun normal sınırların altında seyrettiği tespit edildi. Altıncı aydaki değerlendirmede ise; 11 hastada (%23,4) bazal değerlerinin normal olmasına rağmen altıncı aydaki GH değerleri normal değerin altında tespit edildi.



Şekil 7. SVO hastalarında bazal ve altıncı ay değerlendirilmeleri sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri



Şekil 8. SVO Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in hormon değerlerinin ortalaması
TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **GH:** Growth Hormon, **FSH:** Folikül Stimulan Hormon
LH: Luteinizan Hormon, **PRL:** Prolaktin, **ACTH:** Adrenokortikotropin Hormon

Tablo 15. SVO hastalarının bazal ve altıncı ay Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	SVO Grup Bazal (n: 47)	SVO Grup Altıncı ay (n: 47)	p*
TSH	1,14± 0,78	1,99±2,59	0,001
GH	0,51±0,69	0,42±0,63	0,158
FSH	28,8±30,5	32,1±36,2	0,041
LH	13,25±14,07	14,98±19,28	0,392
PRL	16,64±13,83	17,7±15,17	0,197
ACTH	24,83±19,3	21,25±23,5	0,002

*p:Wilcoxon test

SVO hastalarının altıncı aydaki TSH (p=0.001) ve PRL (p=0.197) değerleri bazal TSH ve PRL değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. PRL açısından anlamlı değildi (Tablo 15).

SVO hastalarının altıncı aydaki GH (p=0.158) ve ACTH (p=0.002) değerleri bazal GH ve ACTH değerlerinden düşük tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar GH açısından anlamlı değildi ancak ACTH açısından anlamlı idi (Tablo 15).

SVO hastalarının altıncı aydaki FSH (p=0.041) ve LH (p=0.392) değerleri bazal FSH ve LH değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar FSH açısından anlamlı idi, LH açısından bu fark anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 16. SVO hastaları ile kontrol grup 1' in Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	SVO Grup (n: 47)	Kontrol Grup 1 (n: 32)	p*
TSH1	1,14± 0,78	1,33±0,96	0,208
TSH2	1,99±2,59		0,257
GH1	0,51±0,69	0,86±0,49	0,001
GH2	0,42±0,63		0,001
FSH1	28,8±30,5	3,68±2,27	0,001
FSH2	32,1±36,2		0,001
LH1	13,25±14,07	4,61±3,2	0,001
LH2	14,98±19,28		0,001
PRL1	16,64±13,83	11,46±5,2	0,061
PRL2	17,7±15,17		0,009
ACTH1	24,83±19,3	18,28±7,16	0,019
ACTH2	21,25±23,5		0,541

1= Bazal hormon değerleri, 2= Altıncı ay hormon değerleri

p: Mann-whitney u test

SVO hastaları ile kontrol grup 1' in karşılaştırılmasında;

Kontrol grubu 1'in TSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal TSH ($p=0,208$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,257$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 16).

Kontrol grubu 1'in GH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 16).

Kontrol grubu 1'in FSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal FSH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 16).

Kontrol grubu 1'in LH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal LH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 16).

Kontrol grubu 1'in PRL düzeyleri ile SVO hastalarının bazal PRL ($p=0,061$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,009$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 16).

Kontrol grubu 1'in ACTH düzeyleri ile SVO hastalarının bazal ACTH ($p=0,019$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki ACTH ($p=0,541$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 16).

4.2. KAFA TRAVMALI HASTALARIN BULGULARI:

Kafa travma tanısı alan 33 hastanın %63,6' ı erkek, %36,4' sı kadın idi ve yaş ortalaması 33,45 (yaş aralığı ise 17-66) idi. Çalışmaya hafif, orta, ağır kafa travmalı hastalar alındı. Hastalar trafik kazası, yüksekten düşme, merdivenden düşme, kafaya sert cisim çarpması gibi çeşitli şiddetlerde kafa travmasına sebep olabilecek kazalar arasından seçildi. Travma hastalarının radyolojik bulguları bilgisayarlı tomografide dört hastanın epidural hematomu, sekiz hastanın subdural hematomu, üç hastanın orta derecede kontüzyonu, dört hastanın minimal kontüzyonu mevcuttu. Geri kalan ondört hastanın bilgisayarlı tomografisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaların ortalama Glasgow koma skalası 10 idi.

Kafa travması tanısı alan hastalardan; üç kadın hasta postmenopozal idi. Diğer 9 kadın hastanın adetleri düzenliydi ve çalışma boyunca düzenli seyretti. Postmenopozal kadınların bir tanesinde (%3) bazal değerlendirmede FSH' ın (4,06 mIU/mL) normal değerlerin (normal değer: postmenopozal kadın: 26,72-133,41 mIU/mL) altında tespit edildi ve bu durum altıncı aydaki değerlendirmede de devam etti. Post menopozal olmayan kadınların bir tanesinde (%3) bazal değerlendirmede FSH değeri normal iken altıncı aydaki değerlendirmede FSH (2,55 mIU/mL) değeri normalin altına (normal değer: 2,55-16,69 mIU/mL) indiği tespit edildi. Erkek hastaların bir tanesinde (%3) bazal değerlendirmede FSH (12,34 mIU/mL) değeri (normal değer: erkek: 0,7–11,11 mIU/mL) yüksek tespit edildi, bu durumun altıncı aydaki değerlendirmede normale döndüğü tespit edildi.

Bazal değerlendirmede LH düzeyi; post menopozal kadınlardan birinde (%3) normal sınırın altında (4,92 mIU/mL) tespit edildi (normal değer: postmenapozal kadın: (10,39–64,57 mIU/mL) ve altıncı aydaki değerlendirmede de normal sınırın altında seyretti. Post menopozal olmayan kadınlarda ise bazal ve altıncı aydaki değerlendirmede LH değeri normal sınırlardaydı. Bazal değerlendirmede bir erkek hastada (%3) LH değeri (8,64 mIU/mL) normalin üstünde (normal değer: erkek: 0,8–7,6 mIU/mL) tespit edildi, altıncı aydaki değerlendirmede bu durumun devam ettiği görüldü. Diğer erkek hastalarda bazal ve altıncı aydaki değerlendirmede LH değeri normal olarak tespit edildi.

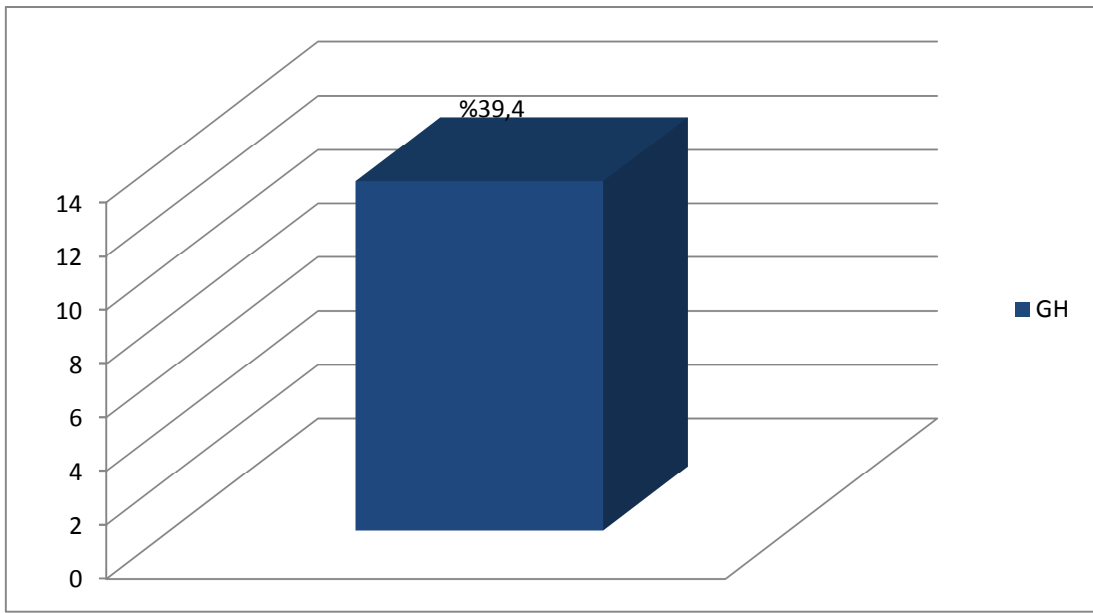
Bazal değerlendirmede TSH düzeyi; bir (%3) hastada (0,11 μ IU/mL) normal değer (normal değer: 0,350–4,940 μ IU/mL) altında tespit edildi, altıncı aydaki değerlendirmede normale döndüğü tespit edildi. Hiçbir hastada bazal değerlendirme normal iken altıncı ay değerlendirmede TSH değerinin normal değerlerin altına indiği tespit edilmedi.

Bazal değerlendirmede PRL düzeyi; bazal 7 hastada (ortalama değer 30,45 ng/mL) (% 21) normal sınırların üzerinde (normal sınırlar: 5,18–26,53 ng/mL) bulundu, altıncı aydaki değerlendirmede bunlardan dört hastada (%12,1) PRL değeri normal seviyeye indi, üç hastada (%9) ise normal sınırların üzerinde seyreteyme devam etti.

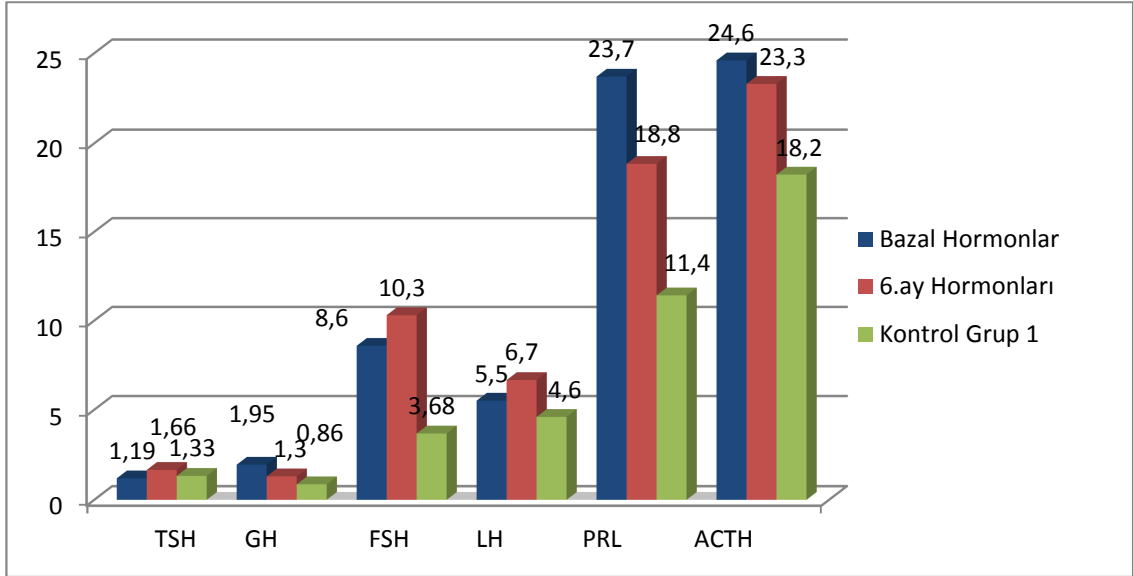
Bazal değerlendirmede ACTH düzeyi; bir hastada (8,6 pg/mL) (%3) normal sınırın altında (normal değer: 10-46 pg/mL) tespit edildi, altıncı ay değerlendirmede normale döndüğü görüldü. İki hastada (%6) bazal değerlendirmede normal sınırların üzerinde

(ortalama 58 pg/mL) bulundu ve altıncı aydaki değerlendirmede bu durumun devam ettiği görüldü.

Bazal değerlendirmede GH bir hastada ($< 0,005$ ng/mL) (%3) normal sınırların altında (normal değer: 0,05–8,6 ng/mL) bulundu, altıncı aydaki değerlendirmede ise aynı hastada GH'un normal değere eriştiği tespit edildi. Bazal değerlendirmede hastalardan 13 tanesinde (%39,4) GH değeri normal iken, altıncı aydaki değerlendirmede GH değerinin normal sınırların altına indiği tespit edildi.



Şekil 9. Kafa Travmalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormon ve yüzdesi



Şekil 10. Travma Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon düzeylerinin ortalamaları
TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **GH:** Growth Hormon, **FSH:** Folikül Stimulan Hormon
LH: Luteinizan Hormon, **PRL:** Prolaktin, **ACTH:** Adrenokortikotropin Hormon

Tablo 17. Travma hastalarının bazal ve altıncı ay Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Travma Grup Bazal (n: 32)	Travma Grup Altıncı ay (n: 32)	p*
TSH	1,19± 0,71	1,66±0,65	0,001
GH	1,95±2,32	1,30±3,87	0,002
FSH	8,6±16,41	10,33±19,17	0,018
LH	5,55±6,81	6,7±7,98	0,002
PRL	23,7±31,79	18,8±8,7	0,970
ACTH	24,64±11,6	23,31±13,29	0,317

*p:Wilcoxon test

Travma hastalarının GH ($p=0.002$) değerleri bazal GH değerinden daha düşük tespit edildi ve GH değerleri arasındaki bu fark anlamlı idi (tablo 17).

Travma hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0.001$), FSH ($p=0,018$) ve LH ($p=0,002$) değerleri bazal TSH, FSH ve LH değerlerinden daha yüksek tespit edildi ve üç hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı idi (tablo 17).

Travma hastalarının altıncı aydaki PRL ($p=0,970$) ve ACTH ($p=0,317$) değerleri bazal PRL ve ACTH değerlerinden daha düşük tespit edildi ancak iki hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı değildi (tablo 17).

Tablo 18. Travma Hastaları ile Kontrol Grup 1'in Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Travma Grup (n: 32)	Kontrol Grup 1 (n: 32)	p*
TSH1	1,19± 0,71	1,33±0,96	0,586
TSH2	1,66±0,65		0,012
GH1	1,95±2,32	0,86±0,49	0,684
GH2	1,30±3,87		0,001
FSH1	8,6±16,41	3,68±2,27	0,270
FSH2	10,33±19,17		0,061
LH1	5,55±6,81	4,61±3,2	0,808
LH2	6,7±7,98		0,311
PRL1	23,7±31,79	11,46±5,2	0,001
PRL2	18,8±8,7		0,001
ACTH1	24,64±11,6	18,28±7,16	0,007
ACTH2	23,31±13,29		0,106

1= Bazal hormon değerleri, 2= Altıncı ay hormon değerleri
p: Mann-whitney u test,

Travma hastalarının hormon değerleri ile kontrol grup 1'in hormon değerleri karşılaştırıldığında;

Kontrol grubu 1'in TSH düzeyleri ile hastalarının bazal TSH ($p=0,586$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki TSH ($p=0,012$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 18).

Kontrol grubu 1'in GH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının bazal GH ($p=0,684$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 18).

Kontrol grubu 1'in FSH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının hem bazal FSH ($p=0,270$) değerleri arasındaki farklar hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,061$) değerleriyle

arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 18).

Kontrol grubu 1'in LH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının hem bazal LH ($p=0,808$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,311$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 18).

Kontrol grubu 1'in PRL düzeyleri ile hastalarının hem bazal PRL ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki PRL ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 18).

Kontrol grubu 1'in ACTH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının bazal ACTH ($p=0,007$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki ACTH ($p=0,106$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 18).

4.3. MENENJİT HASTALARININ BULGULARI:

Menenjit tanısı alan 21 hastanın %47,6'sı erkek, %54,5'i kadındı ve yaş ortalaması 44,04 (yaş aralığı 17-98) idi. Bu hastalardan bir tanesinde hipertansiyon, bir tanesinde kardiyovasküler hastalık, bir tanesinde solunum sistemi hastalığı (astım bronşiale) mevcuttu. Menenjit hastalarında FSH değerlerinin bazal değerlendirmesinde; iki kadın hasta (%9,5) postmenopozaldı, bu iki hastanın bazal değerlendirmesinde FSH değerlerinin normalden (normal değer: postmenopozal kadın: 26,72–133,41 mIU/mL) düşük saptandı. Altıncı aydaki değerlendirmesinde bu düşüklüğün devam ettiği görüldü. Postmenopozal olmayan kadınların bazal değerlendirilmesinde 5 hastada (%23,8) FSH değerinin normal sınırların altında olduğu (normal değer: kadın: 2,55–16,69 mIU/mL) saptanırken, altıncı aydaki izlemde bunlardan ikisi normale döndü. Bir hastada (%4,7) ise FSH değerinin normalden yüksek olduğu saptandı, altıncı aydaki izleminde normale döndü. Erkek hastaların bazal FSH değerlendirilmelerinde bir hastada (%4,7) FSH değeri normalden yüksek (normal değer: erkek: 0,7–11,11 mIU/mL) olarak saptanmışken, altıncı aydaki değerlendirmede bu yükseklik devam etti. İki hastada (%9,5) FSH düzeyleri bazal değerlendirmede normal iken, altıncı aydaki değerlendirmede birinde normal değer in altında olduğu, birinde ise normal değer in üstünde olduğu saptandı.

LH'nin bazal değerlendirmede; postmenapozal olan 2 kadın hastada (%9,5) LH değerinin normal değer in (normal değer: postmenopozal kadın: 10,39–64,57 mIU/mL)

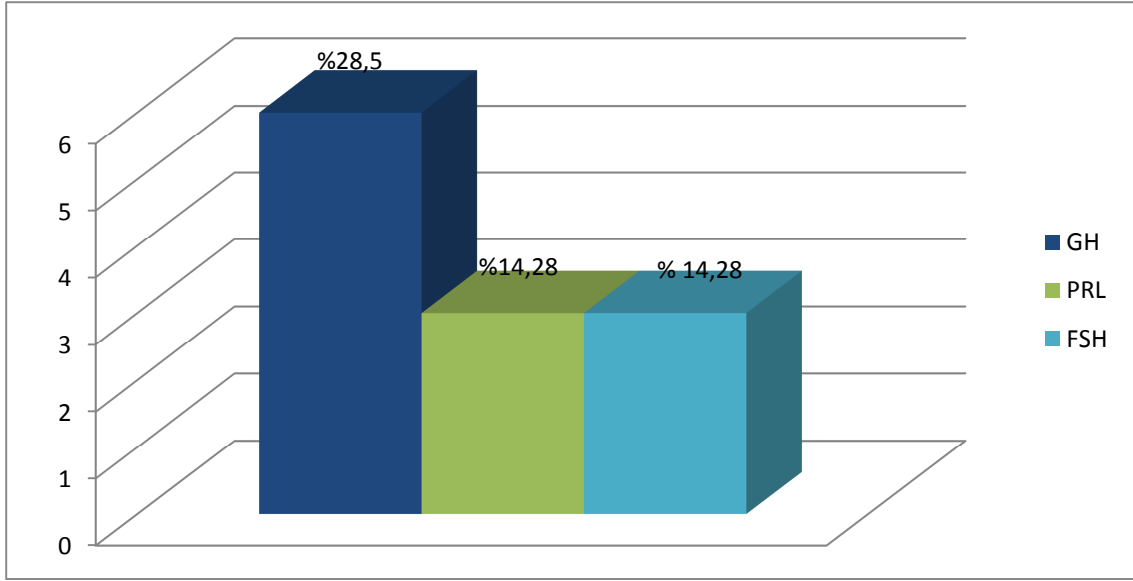
altında saptandı, altıncı aydaki kontrolünde düşüklüğün devam ettiği görüldü. Postmenopozal olmayan kadınların 3'ünde (%14,28) bazal değerlendirmede LH değeri normal değerden (normal değer: kadın: 9.06–74,24 mIU/ mL) düşük saptanırken, altıncı aydaki değerlendirmede bunların ikisi normale dönmüş, birinde ise düşüklüğün devam ettiği saptandı. Bazal değerlendirmede LH değeri normal olan iki hastada (%9,5) altıncı aydaki değerlendirilmede normal sınırların altına indiği saptandı. Erkek hastaların ise sadece bir tanesinde bazal değerlendirmede LH değeri normalin (normal değer: erkek: 0,8–7,6 mIU/mL) altında tespit edilirken, altıncı aydaki değerlendirmede bu düşüklüğün devam ettiği görüldü.

TSH'ın bazal değerlendirmede; 4 hastada (%19) TSH değerinin normal değerinin altında (normal değer: 0,350–4,940 μ IU/mL) saptandı, bunların 3 ünde altıncı aydaki değerlendirmede TSH seviyesi normal değerlere dönerken birinde düşüklük devam etti.

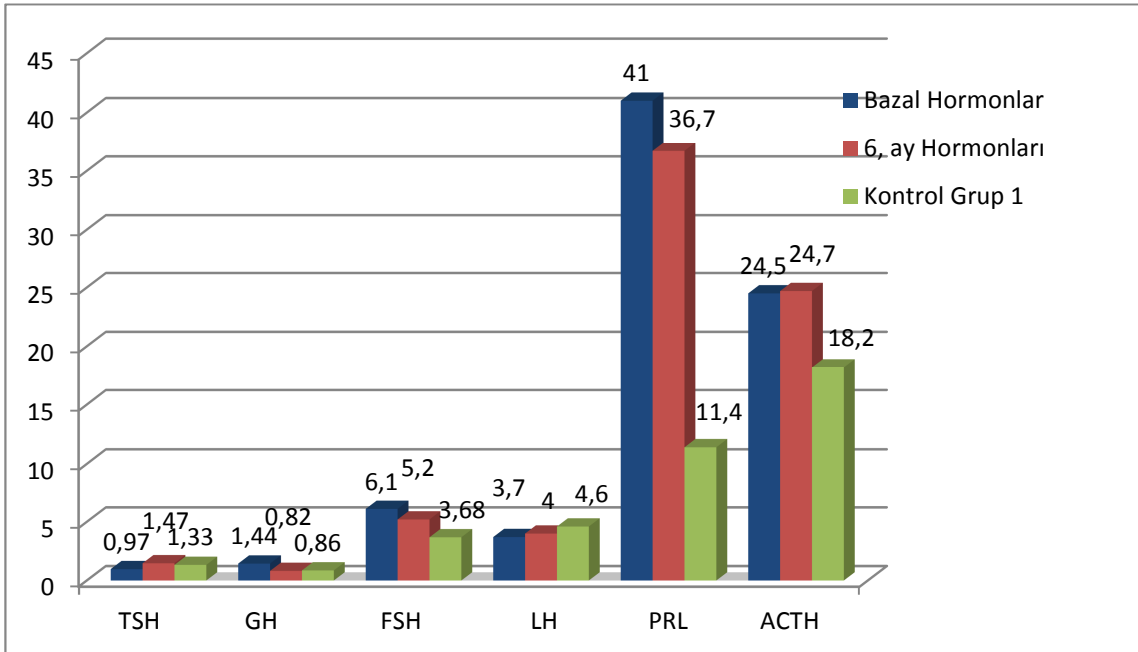
PRL hormonunun bazal değerlendirmede; 5 hastada (%23,8) PRL değeri normalden yüksek (normal değer: 5,18–26,53 ng/mL) saptanırken, altıncı aydaki değerlendirmede bunların 3' ü normale döndü, ikisi ise yüksek olarak devam etti. Üç hastada bazal değerlendirme normal iken (%14,28) altıncı aydaki değerlendirmede PRL değeri normalden yüksek tespit edildi.

ACTH'ın bazal değerlendirmede; 4 hastada (%19) ACTH değeri normal iken altıncı aydaki değerlendirmede normal değer (normal değer: 10-46 pg/mL) altında saptandı. İki hastada (%9,5) ACTH değeri bazal değerlendirmede normal değer üzerinde iken altıncı aydaki değerlendirmede de yüksek devam etti. Üç hastada (14,28) ise bazal değerlendirmede normal değer altında saptandı, bunların birisi altıncı aydaki değerlendirmede normale dönerken, birisi düşük devam etti, bir diğeri ise normal sınırın üzerine çıktı.

GH bazal değerlendirmede; 6 hastada (%28,5) normal iken altıncı aydaki değerlendirmede GH değeri normal değer (normal değer: 0,05–8,6 ng/dL) altına düştüğü saptandı. Dört hastada (%19) bazal değerlendirmede normal değer altında tespit edilmişken bu durum iki hastada altıncı aydaki izlemde normale döndü, iki hastada ise düşük devam etti.



Şekil 11. Menenjit hastalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri



Şekil 12. Menenjit Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin ortalamaları

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **GH:** Growth Hormon, **FSH:** Folikül Stimulan Hormon
LH: Luteinizan Hormon, **PRL:** Prolaktin, **ACTH:** Adrenokortikotropin Hormon

Tablo 19. Menenjit hastalarının bazal ve altıncı ay Hormon Düzeylerinin Karşılaştırmaları

Hormonlar	Menenjit Grup bazal (n:21)	Menenjit Grup Altıncı ay (n: 21)	p ^{*,a}
TSH	0,97± 0,68	1,47±0,70	0,008[*]
GH	1,44±2,07	0,82±1,74	0,094 ^a
FSH	6,12±9,33	5,2±4,8	0,334 ^a
LH	3,7±3,8	4,07±2,97	0,662
PRL	41,14±89,22	36,71±83,40	0,218 ^a
ACTH	24,57±15,14	24,7±19,88	0,961 [*]

*p: Paired T test , ^ap: Wilcoxon test

Menenjit hastalarının altıncı aydaki TSH (p=0,008) , LH (p=0,662) , ACTH (p=0,961) değerleri bazal TSH, LH ve ACTH değerlerinden yüksek bulundu. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. LH ve ACTH açısından anlamlı değildi (Tablo 19).

Menenjit hastalarının altıncı aydaki GH (p=0,094), FSH (p=0,334), PRL (p=0,218) değerleri bazal değerlerinden düşük bulundu. Bu hormonlar arasındaki farklar üç hormon açısından da anlamlı değildi (Tablo 19).

Tablo 20. Menenjit Hastaları ile Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Menenjit Grup(n:21)	Kontrol Grup 1(n: 32)	p [*]
TSH1	0,97± 0,68	1,33±0,96	0,069
TSH2	1,47±0,70		0,208
GH1	1,44±2,07	0,86±0,49	0,920
GH2	0,82±1,74		0,006
FSH1	6,12±9,33	3,68±2,27	0,920
FSH2	5,2±4,8		0,419
LH1	3,7±3,8	4,61±3,2	0,050
LH2	4,07±2,97		0,342
PRL1	41,14±89,22	11,46±5,2	0,006
PRL2	36,71±83,40		0,017
ACTH1	24,57±15,14	18,28±7,16	0,068
ACTH2	24,7±19,88		0,612

1= Bazal hormon değerleri, 2= Altıncı ay hormon değerleri

*p: Mann-whitney u test

Menenjit hastalarının hormon düzeyleri ile kontrol grup 1' in hormon düzeyleri karşılaştırıldığında;

Kontrol grubu 1'in TSH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal TSH ($p=0,069$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,208$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 20).

Kontrol grubu 1'in GH düzeyleri ile menenjit hastalarının bazal GH ($p=0,920$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi, altıncı aydaki GH ($p=0,006$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 20).

Kontrol grubu 1'in FSH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal FSH ($p=0,920$) değerleri hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,419$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 20).

Kontrol grubu 1'in LH düzeyleri ile menenjit hastalarının bazal LH ($p=0,050$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki LH ($p=0,342$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 20).

Kontrol grubu 1'in PRL düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal PRL ($p=0,006$) değerleri hemde altıncı aydaki PRL ($p=0,017$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 20).

Kontrol grubu 1'in ACTH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal ACTH ($p=0,068$) değerleri hemde altıncı aydaki ACTH ($p=0,612$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 20).

4.4. DEPRESYON HASTALARININ BULGULARI

Depresyon tanısı 22 hastanın %47,6'sı erkek, %54,5'i kadın idi ve yaş ortalaması 30,72 (yaş aralığı 19–47) idi. Bu hastaların bir tanesinde hiperprolaktinoma mevcuttu ve bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Depresyon tanısı alan hastaların hiçbirisi postmenepozal değildi. Bazal değerlendirilmelerinde;

FSH değeri bir bayan hastada (%4,5) normalden düşük tespit edildi, altıncı aydaki değerlendirmede ise bu düşüklük devam etti. Bazal değerlendirmede ve altıncı aydaki değerlendirmede erkek hastaların hiçbirinde FSH eksikliği tespit edilmedi.

LH değeri bazal ve altıncı aydaki değerlendirmede hiçbir hastada eksik tespit

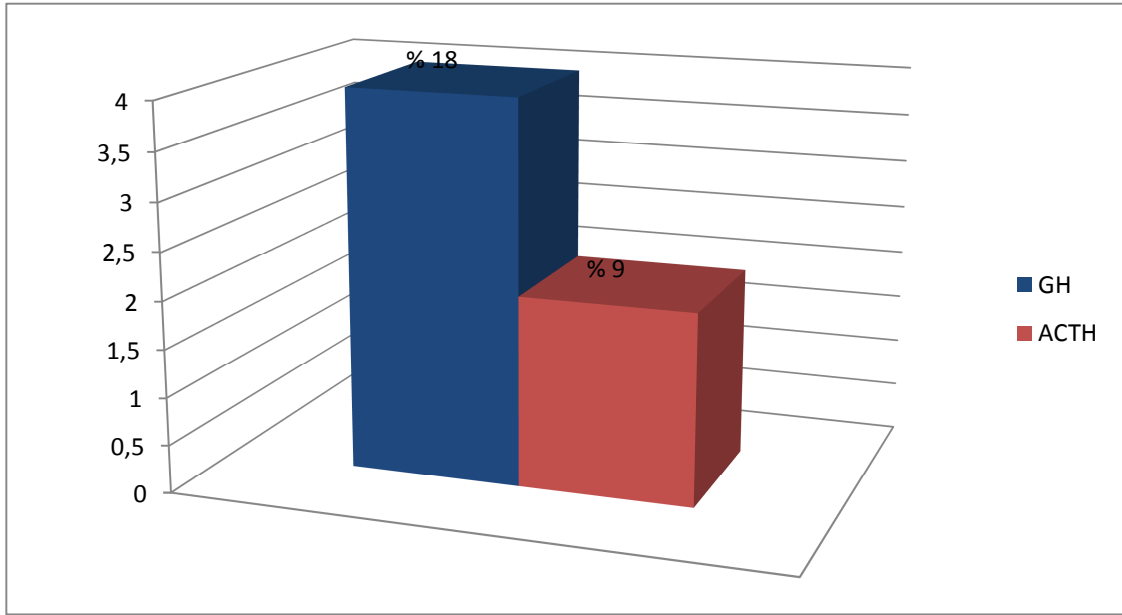
edilmedi.

TSH değeri bazal ve altıncı aydaki değerlendirmede hiçbir hastada eksik tespit edilmedi.

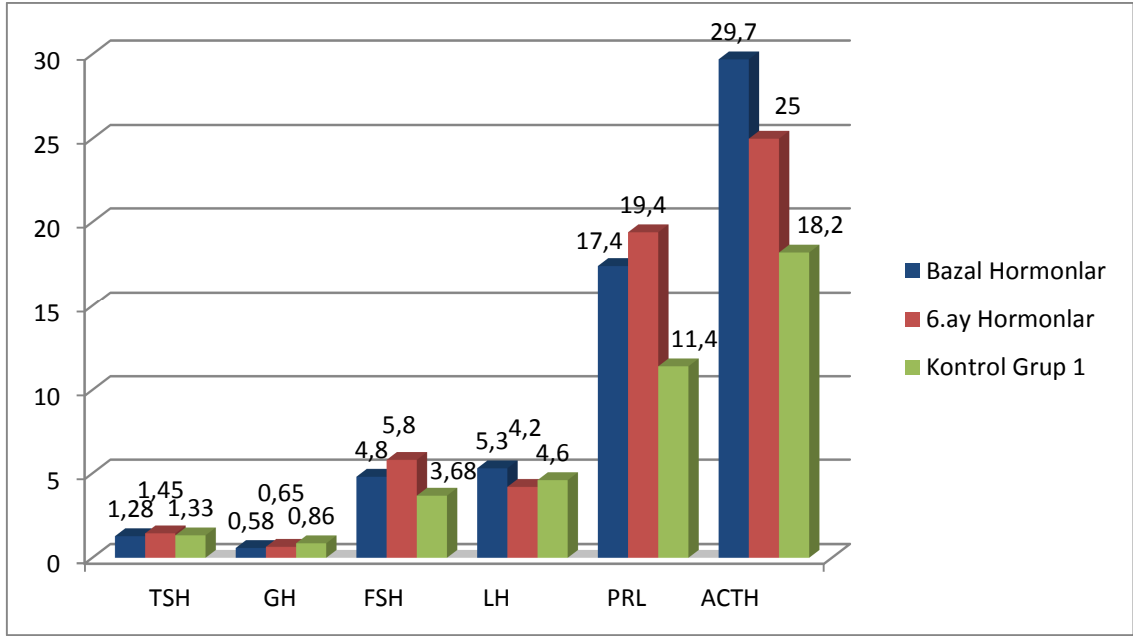
PRL değeri bazal değerlendirmede bir bayan hastada normal değerden (normal değer: 5,18–26,53 ng/mL) yüksek bulundu, altıncı aydaki değerlendirmede yüksekliğin devam ettiği görüldü.

ACTH değeri bazal değerlendirmede tüm hastalarda normal olarak tespit edilirken, altıncı aydaki değerlendirmede iki hastada (%9) normal değer (normal değer:10-46 pg/mL) altında tespit edildi.

GH değeri bazal değerlendirmede 12 hastada (%54) normal değer (normal değer: 0,05–8,6 ng/mL) altında tespit edildi. Bunlardan 11 tanesinde altıncı aydaki değerlendirmede düşüklük devam ederken bir tanesinde normale döndü. Dört hastada (%18) ise bazal değerlendirmede GH düzeyi normal iken altıncı aydaki değerlendirmede normal değer (normal değer: 0,05–8,6 ng/mL) altında tespit edildi.



Şekil 13. Depresyon hastalarında bazal ve altıncı aydaki değerlendirme sonucu eksikliği tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri



Şekil 14. Depresyon Hastalarının ve Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin ortalamaları

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **GH:** Growth Hormon, **FSH:** Folikül Stimulan Hormon
LH: Luteinizan Hormon, **PRL:** Prolaktin, **ACTH:** Adrenokortikotropin Hormon

Tablo 21. Depresyon hastalarında bazal ve altıncı ay Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Depresyon Grup Bazal (n: 22)	Depresyon Grup Altıncı ay (n: 22)	p ^{*,a}
TSH	1,28±0,60	1,45±0,70	0,004 [*]
GH	0,58±1,45	0,65±1,53	0,799 [*]
FSH	4,8±3,5	5,8±3,4	0,088 [*]
LH	5,33±4,56	4,25±3,5	0,002 [*]
PRL	17,44±22,59	19,4±23,78	0,001 [*]
ACTH	29,75±8,26	25,07±8,47	0,001 ^a

^{*}p: Wilcoxon test, ^ap: Paired T test

Depresyon hastalarının altıncı ay TSH (p=0,004), FSH (p=0,088) ve PRL (p=0,001) değerleri bazal TSH, FSH ve PRL değerlerine göre yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH ve PRL açısından anlamlı idi. FSH açısından anlamlı değildi

(Tablo 21).

Depresyon hastalarının altıncı ay GH ($p=0,799$), LH ($p=0,002$) ve ACTH ($p=0,001$) değerleri bazal GH, LH ve ACTH değerlerinden düşük tespit edildi. Bu farklar LH ve ACTH açısından anlamlı idi, GH açısından anlamlı değildi (Tablo 21).

Tablo 22. Depresyon hastaları ile Kontrol Grup 1' in Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Depresyon Grup (n: 22)	Kontrol Grup 1 (n: 32)	p*
TSH1	1,28± 0,60	1,33±0,96	0,937
TSH2	1,45±0,70		0,252
GH1	0,58±1,45	0,86±0,49	0,001
GH2	0,65±1,53		0,001
FSH1	4,8±3,5	3,68±2,27	0,260
FSH2	5,8±3,4		0,012
LH1	5,33±4,56	4,61±3,2	0,840
LH2	4,25±3,5		0,205
PRL1	17,44±22,59	11,46±5,2	0,123
PRL2	19,4±23,78		0,013
ACTH1	29,75±8,26	18,28±7,16	0,001
ACTH2	25,07±8,47		0,003

1= Bazal hormon değerleri, 2= Altıncı ay hormon değerleri

*p: Mann-whitney u test

Depresyon hastalarının hormon düzeyleri ile kontrol grup 1' in hormon düzeyleri karşılaştırıldığında;

Kontrol grubu 1'in TSH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal TSH ($p=0,937$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,252$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 22).

Kontrol grubu 1'in GH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri ile arasındaki farklar hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 22).

Kontrol grubu 1'in FSH düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal FSH ($p=0,260$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki FSH ($p=0,012$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 22).

Kontrol grubu 1'in LH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal LH ($p=0,840$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,205$) değerleriyle arasındaki farklar

anlamalı değildi (Tablo 22).

Kontrol grubu 1'in PRL düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal PRL ($p=0,123$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,013$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 22).

Kontrol grubu 1'in ACTH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal ACTH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki ACTH ($p=0,003$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi (Tablo 22).

4.5. FUTBOLCULARDA BULGULAR:

Çalışmaya 51 futbolcu dâhil edildi. Futbolcuların tamamı erkekti ve yaş ortalaması 25,27 (yaş aralığı 16-36) idi. Çalışmaya alınan futbolcuların hiçbirinde herhangi bir hastalık öyküsü olan yoktu. Futbolcularda yapılan bazal değerlendirmede;

FSH değeri tüm futbolcularda normal sınırlar aralığındaydı.

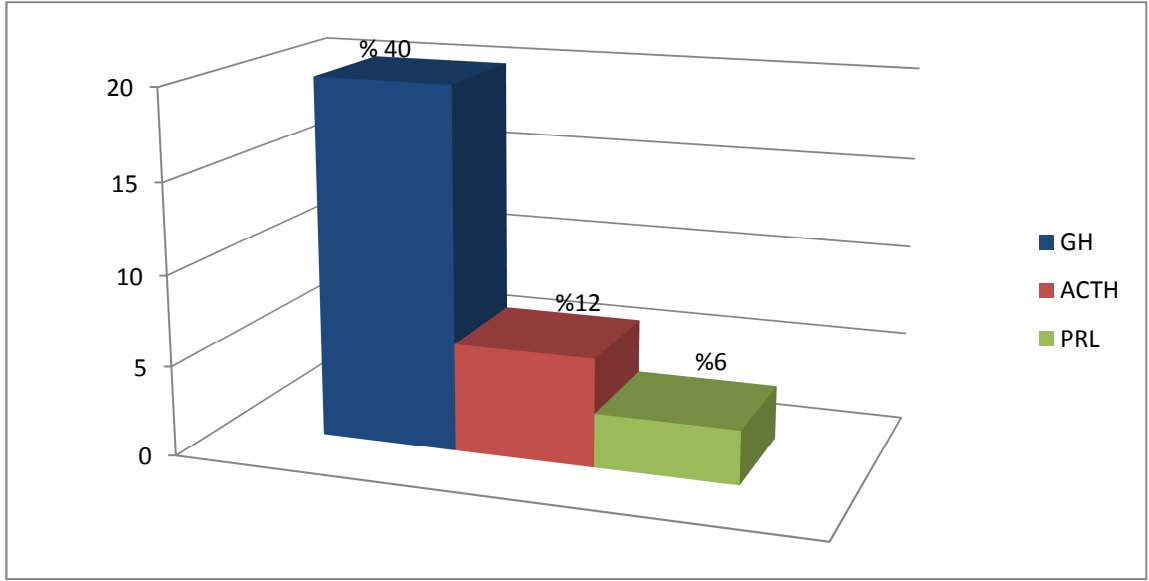
İki futbolcuda (%4) LH değerinin normalin üstünde (normal değer: erkek: 0,8-7,6 mIU/mL) olduğu tespit edildi, normal değer altında hiç futbolcu yoktu.

Beş futbolcuda (%10) TSH değerinin normalden yüksek (normal değer: 0,350–4,940 μ IU/mL) olduğu tespit edilirken, normalden düşük değer tespit edilmedi.

PRL değeri 3 futbolcuda (%6) normal değer üzerinde (normal değer: 5,18–26,53 ng/mL) olarak saptandı. Normal değer altında değer tespit edilmedi.

ACTH değeri 6 futbolcuda (%12) normal değer altında (normal değer: 10-46 pg/mL) tespit edilirken, 3 futbolcuda (%6) normal değer üzerinde tespit edildi.

GH değeri 20 futbolcuda (%40) normal değerden düşük (normal değer: 0,05–8,6 ng/mL) olarak tespit edildi, yüksekliği saptanmadı.



Şekil 15. Futbolcularda bazal değerlendirmede normal değerin altında tespit edilen hormonlar ve yüzdeleri

Tablo 23. Futbolcular ile Kontrol Grup 2'nin Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hormonlar	Futbolcular Grup (n: 51)	Kontrol Grup 2 (n: 21)	p*
TSH	2,64± 1,32	1,17±0,49	0,001
GH	1,41±2,05	0,83±0,52	0,284
FSH	3,64±1,61	3,12±1,97	0,069
LH	3,37±1,62	3,53±1,34	0,350
PRL	15,71±6,89	9,59±4,53	0,001
ACTH	22,98±14,17	19,04±7,56	0,442

*p: Mann-Whitney u test,

Futbolcuların TSH (p=0,001) ve PRL (p=0,001) hormon düzeyleri ile kontrol grup 2'nin hormon düzeyleri karşılaştırıldığında araklarındaki farklar anlamlı idi (Tablo 23).

Ancak futbolcular ile kontrol grup 2 arasındaki GH (p=0,284), FSH (p=0,069), LH (p=0,350) ve ACTH (p=0,442) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 23).

Tablo 24. Futbolcuların oynadıkları süre ile Hormon Düzeylerinin değişimleri arasındaki ilişki

HORMONLAR	Grup A (0-6 yıl)	Grup B (6-12yıl)	Grup C (12-18yıl)	p
TSH	3,2±1,83	2,74±1,09	2,15±1,24	*p=0,057 A-B=0,064 A-C=0,079 B-C=0,026
FSH	2,7±0,83	3,89±1,67	3,76±1,73	*p=0,101 A-B=0,022 A-C=0,157 B-C=0,826
LH	2,60±0,53	3,43±1,61	3,73±1,94	*p=0,103 A-B=0,054 A-C=0,054 B-C=0,679
GH	2,35±2,67	1,24±1,53	1,17±2,39	*p =0,514 A-B=0,320 A-C=0,297 B-C=0,727
PRL	18,12±5,1	15,14±5,33	15,27±9,64	*p =0,187 A-B=0,180 A-C=0,079 B-C=0,407
ACTH	20,9±13,18	23,82±16,05	22,76±11,99	*p=0,211 A-B=0,678 A-C=0,671 B-C=0,948

*p: Kruskal Wallis test A-B p, A-C p, B-C p: Mann-Whitney U test

p: Tüm grupların karşılaştırılması, A-B: Grup A ile Grup B'nin karşılaştırılması, A-C: Grup A ile Grup C'nin karşılaştırılması, B-C: Grup B ile Grup C'nin karşılaştırılması

Futbolcuların futbol oynadıkları süre ile ön hipofiz hormonlarının değişimi yönünden yapılan analizde;

Grup A, Grup B, Grup C'nin karşılaştırmalarında TSH, FSH, LH, GH, PRL, ACTH değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 24).

Grup A ile Grup B' nin karşılaştırmasında FSH değeri (p=0,022) anlamlı idi. . TSH, LH, GH, PRL, ACTH değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 24).

Grup A ile Grup C' nin karşılaştırmasında FSH. TSH, LH, GH, PRL, ACTH değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 24).

Grup B ile Grup C' nin karşılaştırmasında TSH değerleri (p=0,026) arasındaki farklar anlamlı idi. FSH, LH, GH, PRL, ACTH değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 24).

5. TARTIŞMA

5.1. Kafa Travması

Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri; hipofiz adenomu ve/veya buna bağlı tedavi komplikasyonları, kraniyofaringioma, idiopatik ve konjenital nedenler, lenfositik hipofizitis, apopleksi ve postpartum hipofiz nekrozu, infiltratif hastalıklar, kafa travması ve buna bağlı TBH olarak sıralanabilir. Hipofiz yetmezliği tanısı; hipotansiyon, hipotiroidi bulguları, halsizlik, yorgunluk, entelektüel işlevlerde azalma, hipogonadizm gibi bulguların saptanması halinde bazal hormon analizleri ve çeşitli dinamik testlerin yapılması ile konulur (1-5).

Aimaretti ve arkadaşları (30), hafif, orta ve çok şiddetli TBH olan hastaların, TBH'ından 3 ay sonra %40'ında normal hipofiz fonksiyonu sergilediğini göstermiştir. TBH'ından 12 ay sonra hastaların yaklaşık %60'ı hipofiz fonksiyonunun zaman içinde daha iyi hale geldiğini veya iyileştiğini gösterecek şekilde normal hipofiz fonksiyonu görülmüştür. Bunun aksine, TBH'ından 3 ay sonraki hipofiz fonksiyonları normal olan hastaların %5,5'inde onikinci ayda hormon eksikliği gözlenmiştir. Buna ek olarak, çalışmalarında kaydedilen adrenal değişikliklerin zaman içinde sabit kaldığını da belirtmişlerdir.

Agha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (32), TBH sonrası medyan 12. günde, 50 hasta hipofiz yetmezliği açısından değerlendirildiğinde; FSH-LH eksikliği 40 hastada (%80), TSH eksikliği 1 hastada (%2), GH eksikliği 9 hastada (%18), ACTH eksikliği ise 8 hastada (%16) tespit edilmiş ve %11,80 oranında hiperprolaktinemi saptandığı belirtilmiştir.

İleriye dönük bir çalışma olan Agha ve arkadaşlarının (171) yaptığı çalışmada orta ve ağır derecede kafa travması geçiren 50 hastayı yaralanma sonrası akut fazda (ortalama 12 gün), altıncı ve onikinci aylarda incelemişlerdir. Altıncı ay itibarı ile dikkate değer oranda hastada iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Bunun tersine altıncı aydaki incelemede bazı hastalarda özellikle de ACTH eksikliği olmak üzere geç ortaya çıkan hipofiz fonksiyon bozukluğu geliştiğini bildirmişlerdir. Altı aydan sonra yeni ortaya çıkan hipofiz hormonu değişikliği olmamasından ötürü hipofiz fonksiyonlarda

ortaya çıkan dinamik değişikliklerin ilk altı ayda meydana geldiği sonucuna varmışlardır. Bulgularına dayanarak eğer altıncı ayda hipofiz fonksiyonları normal ise daha ileri değerlendirme önermemişlerdir.

Erciyes Üniversitesi Nöroşüriji kliniği tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada (184) birinci yılsonunda GH eksikliği (n=11) olan hastalardan 6 hastanın hormon seviyeleri beşinci yılsonunda düzelerek normal olarak tesbit edilmiştir. 1. yılda GH seviyesi normal olan 2 hastada da ise beşinci yılda yeni ortaya çıkan GH eksikliği görülmüştür.

TBH'dan sonra hastalarda ikinci sıklıkta görülen hipofizer hormon yetmezliği ACTH olarak tespit edilmiştir. TBH'dan 1 yıl sonraki kontrollerde %25 hastada 5 yıl sonraki kontrollerde %12 hastada ACTH eksikliği tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerine dayanılarak hastaların %10'undan daha azında ACTH eksikliği olduğu tanımlanmıştı (30, 185, 186).

TBH'dan sonraki birinci yılda ACTH eksikliği olan tüm hastalar subklinik olgular olduğu için bu hastalar yakın takip edilmiş ve ACTH eksikliğinin zaman içinde doğal gidişini görmek için bu hastaları tedavi edilmemiş, takiplerinde birinci yılda eksiklik görülen 5 hastasında kendiliğinden düzeldiği görülmüş. Birinci yılda ACTH düzeyi normal olan 3 hastada beşinci yıl takiplerinde sonradan gelişen ACTH yetmezliği tespit edilmiş olduğu ifade edilmiştir.

TBH'dan sonraki birinci yılda GH yetmezliği olan hastaların beşinci yıl değerlendirmelerinde %54,5'nin düzeldiği görülmüştür. GH değeri normale gelen hastaların travma sonrası GKS'ı hafif ve orta derecede olduğu ifade edilmiş. AKT sonrası GH eksikliği görülen 2 hastada ise yetmezlik devam etmiş.

Beşinci yıldaki ölçümlerde birinci yılda GH düzeyi normal olan 2 (GKS değerleri 13 ve 14 puan) hastada yetmezlik ortaya çıktığı görülmüş. Yeni ortaya çıkan hormon eksikliklerinin gözlenmesi hafif ve orta şiddetli TBH olan hasalarda hipofiz fonksiyonunun dinamik değişikliklerinin ilk 5 yıl içinde var olabileceğini düşündürmüştür.

Bununla birlikte, çok şiddetli TBH grubunda GH ve ACTH eksikliği TBH'ından sonraki onikinci ayın ötesinde de devam etmekte olduğu ifade edilmiş. AKT'li TBH grubunda 12'inci aydaki hormon eksiklikleri travmadan sonraki beşinci yıla dek devam ettiğinden hormon yerine koyma tedavisi TBH'dan sonraki onikinci ayda başlatılabileceği ifade edilmiş. Yine bu ileriye dönük çalışmanın verilerine dayanarak

hafif ve orta derece TBH olan hastalarda ilişkili hormonlara bağlı klinik özelliklere sahip olmayan ACTH ve GH yetmezlikli hastaların kafa travmasının beşinci yılına dek tedavi verilmeksizin takip edilmesi önemlidir. Çok az sayıda hastada TSH ve gonadotropin eksikliği olduğundan iyileşme oranlarının tahmin göstergeleri ve kalıcı fonksiyon bozukluğunun yeterli şekilde incelenemediği ifade edilmiştir.

Birinci yıl ile beşinci yıl prolaktin ve ACTH değerleri karşılaştırıldığında olumlu yönde istatistiksel farkın varlığı hipofizin kendi kendini tamir edebildiğini düşündürürken yeni ortaya çıkan GH ve ACTH yetmezlikleri hipofizer bozukluğun beşinci yılda bile ortaya çıkabildiğinin görüldüğü ifade edilmiştir. Bazı çalışmalarda genetik poliormorfizmin nörolojik hastalıklarda da etkili olduğunu ifade edilmiştir (187). Bu öngörüğü destekleyen bir çalışmada Tanrıverdi ve arkadaşlarının (188) yaptığı çalışmadır. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; APO E3/E3 genotipinin travma sonrası hipofizer yetmezlik riskini azalttığı gösterilmiştir.

Tanrıverdi ve arkadaşlarının (189) yaptığı diğer bir çalışmada ise otoimmünitenin kafa travması sonucu gelişen hipofizer yetmezlikten sorumlu olabilecek mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Travma sonrası erken dönemde saptanmayan hipofiz yetmezliğinin daha sonraki yıllarda özellikle GH ve ACTH eksikliklerinin gelişmesi bu çalışma ile izah edilebilir.

Bizim yaptığımız kafa travmalı hastaların ön hipofiz hormonları açısından değerlendirilmesinde ise; bazal ve altıncı aydaki değerlendirmede normal sınırın altında tespit edilen hormon GH idi. Bazal değerlendirmede GH değeri normal iken hastalardan 13 tanesinde (%39,4), altıncı aydaki değerlendirmede GH değerinin normal sınırların altına indiği tespit edildi ve kontrol grubu ile olan karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,001$). Travma hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0.001$), FSH ($p=0,018$) ve LH ($p=0,002$) değerleri bazal TSH, FSH ve LH değerlerinden daha yüksek tespit edildi ve üç hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı idi. PRL ($p=0,970$) ve ACTH ($p=0,317$) değerleri bazal PRL ve ACTH değerlerinden daha düşük tespit edildi ancak iki hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı değildi.

Sonuç olarak, TBH sonrası ortaya çıkan hipofiz yetmezliği takip edilmesi gerekli bir durumdur. Hipofiz bezinde ortaya çıkan hasar travma şiddetinden bağımsızdır. Ancak hastaların nörolojik tabloları normal olsa da BT bulguları değerlendirildiğinde yüksek enerjili travmaya maruz kaldıkları görülmektedir. Bu da bize kafa travması

sonrası hastalarda hipofizer yetmezlik gelişebileceğinin akılda tutulması gerektiğini düşündürdü.

İncelenen diğer yayınların ışığında (30,184-186,188,189) travma sonrası akut dönemde görülen gonadotropin yetmezliği ve prolaktin yüksekliğinin uzun dönemde ortadan kalkması, GH ve ACTH eksikliği görülme oranlarında düşme hipofiz bezinin travma sonrası kendini tamir edebildiğini göstermiştir. Ancak yeni vakaların ortaya çıkması ve bu vakalarda tespit edilen genotipik değişiklikler ve otoantikolar ile travma şiddetinden bağımsız ortaya çıkan yetmezlik tabloları hastalarda kişisel yatkınlığın var olabileceğini akla getirmektedir.

TBH sonrası ortaya çıkan hipofiz yetmezliği ağır seyreden hastalarda tedavi edilmelidir.

Subklinik vakalar ise hasta bilgilendirilmesi yapılarak takipde tutulmalıdır. Bu konudaki çalışmalar daha kapsamlı bir şekilde devam ettirilmelidir.

5.2. Kronik Kafa Travması (Futbolcular)

Boks, futbol, Amerikan futbolu, buz hokeyi, karate, tekvando, kick-boks gibi rakiple birebir yoğun fiziksel mücadeleye dayanan kontakt sporların akut ve/veya kronik travmatik beyin hasarına sebep olabildikleri bilinmektedir.

Jantsen et al. kolejde Amerikan futbolu oynayan sekiz sporcuda MRI görüntüleme yöntemini kullanarak sporla ilişkili travmatik beyin hasarında nörofizyolojik ilişkiyi incelemiştir ve beyin sarsıntısı öncesi temel değerlerle beyin sarsıntısı sonrası değerleri karşılaştırdığında beyin sarsıntısı geçiren oyuncuların hasar görmemiş kontrol grubuna göre % 50 sinde spesifik nöral sarsıntı belirtilerinin saptandığını bildirmişlerdir (190).

Başka bir kontakt spor olan futbolun kronik travmatik beyin hasarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş, ve bu hasarların diğer oyuncularla yada yerle olan kafa çarpmalarından yada topu kafa ile karşılaşmanın yarattığı kümülatif sarsıntıdan olabileceği bildirilmiştir (177-179).

Spora artmış maruziyet, katılım süresi ve artmış rekabet seviyeleri futbolcularada kronik kafa travması için risk faktörlerini oluşturmaktadır (177).

289 boksörün dahil olduğu bir makalede Butler (191) nöropsikolojik disfonksiyona dair herhangi bir belirgin bulgu gösterememiştir. Ancak serebellar değişikliklerle, substansia nigra da dejenerasyon ve jeneralize atrofi ile ilişkili hipotalamik

anormallikler boksörlerde tanımlanan patolojik bulgulardır (192,193). Ancak hipofiz bezi fonksiyonları incelenmemiştir.

Keleştimur F. un 2004 de amatör boksörlerde yaptığı bir çalışmada GH eksikliğine oldukça sık rastlandığı (%45) ifade edilmiştir. Çalışmada GH düzeyleri GHRH ve GHRP-6 stimülasyon testi ile incelenmiş ve ortalama IGF-1 seviyeleri boksörlere kıyasla sağlıklı kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Diğer yandan pik GH seviyesi ve boks yapma süresi ile pik GH seviyesi ve maç sayısı arasında belirgin bir negatif korelasyon bulunduğu ifade edilmiştir (6). Bulunan izole GH eksikliklerinin şaşırtıcı olmadığı çünkü farklı sebeplere bağlı gelişen hipopitüitarizm de ilk düşüklüğü saptanan hormonun GH olduğu ifade edilmiştir (194). Ancak hipotalamo-hipofizer disfonksiyonu belirlemek için hem profesyonel hem de amatör daha fazla sayıda boksörün ve dövüş sporları ile uğraşan diğer sporcuların veya spor sırasında kafa travması geçirenlerin katıldığı ek çalışmaların yapılması gerekliliği ifade edilmiştir.

Bizim futbolcularda kronik kafa travmasına bağlı ön hipofiz fonksiyonları incelememizde ise; 51 futbolcudan 20 tanesinde (%40) GH değerlerinin normal sınırların altında olduğunu tespit ettik ancak kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,284$). TSH ($p=0,001$) ve PRL ($p=0,001$) hormon düzeyleri ile kontrol grubunun hormon düzeyleri karşılaştırıldığında aralarındaki farklar anlamlı idi. FSH ($p=0,069$), LH ($p=0,350$) ve ACTH ($p=0,442$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi.

Emekli olan profesyonel boksörlerin % 20 sinde kronik travmatik ensefalopati geliştiği bildirilmiştir (195).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beyindeki kronik kafa travması ile ilişkili mikroyapısal hasarın MRI bulguları normalken bile gerçekleşebileceğini bildirmişlerdir (196).

Rabadi ve Jordan kontakt sporlara bağlı kronik kafa travmasının klinik yönü ile ilişkili bir literatür taraması yapmıştır ve kronik kafa travması için şu risk faktörlerini bildirmiştir; 10 yıldan uzun süre boks yapmak, 150 yada daha fazla müsabakaya çıkmak, artan yumruk maruziyeti, nakavt ve/ veya kötü performans hikayesi. Diğer yandan apolipoprotein (Apo E) E4 genotipi de bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür ve kronik travmatik ensefalopati riskinin sadece tekrarlayan kafa travmasına bağlı olmayıp genetik temelinin de olabileceğini bildirmiştir (197).

Jordan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 338 aktif profesyonel boksörün %93'ünün BT görüntülemesinin normal olduğunu ve %6'sında borderline atrofi görüldüğü bildirilmiştir (198). Akut post travmatik dönemde (bilincin kısa süreli kaybolduğu) nakavttan sonra bir hafta içinde BT görüntüleme de anormallikler gösterilmiştir (199)

Snowboard sporuna özellikle yeni başlayanların kafa travması açısından artmış riskte oldukları bildirilmiştir ve koruma için kask kullanımı önerilmiştir (200) .

Bir başka çalışmada snowboard sporuyla uğraşanların yarısından fazlasının kapalı kafa travması geçirdiği saptanmış, çoğunun beyin sarsıntısı tanısı aldığı ortaya konmuştur (201).

Literatür taraması yapıldığı zaman sporda TBI' yi konu alan çalışmalar genelde radyolojik incelemeye bağlı ya da nöropsikolojik çalışmalardır. Nöroendokrin değişiklikler yeterince araştırılmamıştır. Dolayısıyla sadece sporda beyin hasarının patofizyolojisinin değilde aynı zamanda hipofizer disfonksiyonun ve tedavi olanaklarının araştırılması için daha geniş çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.3. Menenjit

Nadir bir neden olarak, MSS enfeksiyonu sonrası hipofiz yetmezliği geliştiği, geçmişte kısıtlı sayıda hasta içeren çalışmalarda ve az sayıda vaka takdimlerinde gösterilmiştir. Özellikle tüberküloz menenjitin hipofiz yetmezliği nedeni olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (202). Garg ve arkadaşlarının 1987 yılında sunduğu bir çalışmada; tüberküloz menenjit geçiren hastalarda, iyileştikten sonraki aylar ve yıllar içerisinde boy kısalığı, hipogonadizm ve DI gibi hipofizer anormallikler gelişebileceği bildirilmiştir (203).

Tomono ve arkadaşlarının 1995 yılında sunduğu bir vaka takdiminde 10 aylık bir hastada, tüberküloz menenjit sonrası anti tüberküloz tedaviye rağmen bazal tüberküloz geliştiği ve bunun sonucunda da panhipopituitarizm olduğu ve postoperatif dönemde GH eksikliğinin 6 yıl boyunca devam ettiği, GH replasman tedavisi ile büyüme ve gelişme gözlemlendiği belirtilmiştir (204).

Lam ve arkadaşlarının 1993 yılında sunduğu bir çalışmada ise çocukluk çağında tüberküloz menenjit geçiren ve yaş ortalaması 23 olan 49 hasta incelenmiştir. On hastada hipofiz hormon eksikliği, bunların 7 tanesinde GH eksikliği, GH eksikliği görülenlerinde 4 tanesinde gonadotropin eksikliği, 3 hastada da sadece gonadotropin

eksikliği geliştiği bildirilmiştir. Hipotalamo- hipofizer disfonksiyonun nedeni net olarak belirlenememiştir (205). Tüberküloz menenjit sonrası en sık etkilenen hormonun GH olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (205,206).

Tüberküloz menenjit sonrası hipofiz yetmezliği geliştiği geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur ancak bakteriyel veya viral menenjit-meningoensefalit sonrası hipofiz yetmezliği gelişimi açısından takibe dayanan, prospektif bir çalışma yapılmamıştır.

Kupari ve arkadaşlarının (207) 1980 yılında sunduğu bir çalışmada, viral meningoensefalit geçiren 3 hastanın 2 tanesinde Herpes simpleks virüs ve influenza-A virüsü izole edilmiş ve yapılan bazal hormon ölçümleri ile tüm hastalarda hipotalamo-hipofizer yetmezlik geliştiği gösterilmiştir.

Lichtenstein ve arkadaşlarının (35) 1982 yılında sunduğu bir vaka takdiminde; viral meningoensefalit geçiren 41 yaşında bir erkek hastaya olaydan bir ay sonra bazal hormon ölçümleri ve bazı dinamik testler uygulanmış, bazal kortizol düzeyi düşük saptanmış, fakat lizin-vazopressin uygulaması sonrası kortizol düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir. ACTH uygulaması ile idrar 17-hidroksi-kortikosteroid düzeylerinde artış olduğu fakat sonrasında metirapon uygulanmasına cevap alınamadığı belirtilmiştir. Serum tiroksin ve tiotropin düzeyleri düşük saptanmış fakat TRH'ya uzamış TSH yanıtı elde edildiği tespit edilmiştir.

Bazal PRL düzeylerinin TRH uygulamasına minimal cevap verdiği belirtilmiştir. Testosteron ve gonadotropinler azalmış olarak tespit edilmiş ve GnRH uygulamasıyla gonadotropinlerde artış olduğu, fakat bu artışın normal aralığın altında tespit edildiği ve su kısıtlama testi ile DI tanısı konulduğu belirtilmiştir.

Paja ve arkadaşlarının (38) 1994 yılında yaptığı bir vaka takdiminde; 25 yaşında hamile olmayan bir kadın hastada 3 ay önce geçirilmiş bir menenjit sonrasında lenfositik hipofizit geliştiği kranyal BT ve transsfenoidal cerrahi ile alınan doku incelemesiyle gösterilmiş ve bu hastada DI ve panhipopituitarizm geliştiği belirtilmiştir.

Katsuno ve arkadaşlarının (39) 2003 yılında sunduğu bir vaka takdiminde;

27 yaşında bir kadın hastada viral menenjit tanısı konulduğu esnada DI tespit edilmiş. Klinik şüphe nedeniyle bakılan IGF-1 ve GH düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve hipofizer görüntüleme ile de hipofiz adenomu gösterilerek akromegali tanısı konulan hastanın diğer hipofiz hormonlarının ise düşük olarak tespit edildiği

belirtilmiştir.

Lynch ve arkadaşlarının (208) 2007 yılında sunduğu bir vaka takdiminde; bakteriyel menenjit tanısı konulan bir hastada hipopituitarizm geliştiği gösterilmiştir.

Pai ve arkadaşlarının (209) sunduğu bir vaka takdiminde; çocukluk çağında beta hemolitik streptokok menenjiti sonrası hipotalamo-hipofizer disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir.

Greger ve arkadaşlarının (210) 1986 yılında sunduğu bir çalışmada; santral DI tanısı konulan 73 çocuk hastanın 8 tanesinde MSS enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Lee ve arkadaşlarının (211) yaptığı bir vaka sunumunda; 5 yaşında bir çocuk hastada Coxsackie virüs B1'e bağlı meningoensefalit sonrası DI geliştiği bildirilmiştir.

Canton ve arkadaşlarının (212) 1996 yılında sunduğu bir vaka takdiminde; 53 yaşında bir kadın hastada herpes simpleks virüsün etken olduğu meningoensefalit sonrası takiplerde DI tanısı konulduğu bildirilmiştir.

Schaefer ve arkadaşları (213) tarafından 2008 yılında sunulan retrospektif çalışma ise son 5 yıl içerisinde MSS enfeksiyonu geçiren yaşları 22-65 arasında olan, 13 erkek, 6 kadın toplam 19 hastanın hipofiz yetmezliği yönünden incelendiği çalışmadır. Bu çalışmada, hastaların 4 tanesi nöroborellyozis, 2 tanesi kene kaynaklı ensefalit, 13 tanesi de menenjit (1'i herpes simpleks virüs, 1'i varisella virüs, 1'i enterovirüse bağlı, 10 tanesinde de etiyolojisi belirsiz olan) tanısı almıştı. Tüm hastalara bazal hipofiz hormonlar için kan alındıktan sonra ITT uygulandığı, tüm hastaların vücut ölçülerinin alındığı belirtilmiştir. Hastalık ile değerlendirme arasındaki süre 10 ile 56 ay arasında (ortalama: 26,1±13,1 ay) olarak belirtilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 4 hastada (%21) ITT ile pik kortizol yanıtı elde edilemediği ve kortikotropik yetmezliğin başka herhangi bir hipofizer yetmezlikle birliktelik göstermediği belirtilmiştir. ITT'ye GH yanıtının normal tespit edildiği, hastaların tümünün ötiroid olduğu, 2 erkek hastada (% 11) hafif düzeyde gonadotropik yetmezlik tespit edildiği belirtilmiştir. Tüm hastaların prolaktin düzeyleri normal aralıkta olduğu ve hastaların hiç birinde DI düşündürülecek klinik bulgu tespit edilmediği bildirilmiştir. Hastaların vücut kitle indekslerinin (VKİ) 16,6 ile 34,7 arasında ölçüldüğü ve ACTH eksikliği olan ve olmayan hastalarda VKİ açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Bir diğer retrospektif çalışma ise; Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji kliniğinde 2008 yılında yapılmıştır (184). Bu çalışmada, yaşları 19–59 arasında değişen, 8 kadın, 6

erkek toplam 14 hasta akut menenjit enfeksiyonu sonrası 6 ile 48 ay arasında (ortanca: 20 ay) değişen bir zaman aralığı içerisinde hipofiz yetmezliği yönünden incelenmiştir. Hastaların 12 tanesinin akut bakteriyel, 2 tanesinin de akut viral menenjit tanısı aldığı bildirilmiştir. Hipofiz yetmezliğini değerlendirmek için tüm hastaların bazal hipofiz hormonları için örnek alındıktan sonra GHRH+ arginin testi yapıldığı, tüm hastaların VKİ'lerinin ölçüldüğü belirtilmiştir. Sonuçta bazal hormon analizlerine dayanarak hiçbir hastada ACTH, TSH ve FSH-LH eksikliği tespit edilmediği, 4 hastada (%28,60) GHRH+ Arginin stimülasyon testinden sonra izole GH eksikliği tespit edildiği ve GH eksikliği oluşan hastalardan 3'ünün bakteriyel, 1'inin viral menenjit geçirdiğinin tespit edildiği bildirilmiştir (10).

Bir diğer yine Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde yapılan retrospektif çalışmada (184); 8 menenjitli, 8 meningoensefalitli olmak üzere toplam 16 hastaya, hastaneye başvurusundan 6-26 gün (ortalama: $16,63 \pm 6,17$) sonra bazal değerlendirme yapılmış, daha sonra 6 ay ara ile 12 ay boyunca prospektif olarak takip edilmiş.

Hastaların bazal değerlendirmeleri sonucunda, 10 erkek hastanın 2 tanesinde (%20) FSH-LH eksikliği bulunmuş ve bu eksiklik 6. ayda düzelmiş. Bir hastada ise (%10) 12. ayda yeni gelişen FSH-LH eksikliği tespit edilmiş. Hastaların hiç birinde TSH eksikliği tespit edilmemiş, bazal değerlendirmelerde; 2 hastada (%12,50) ACTH eksikliği görülmüş. Hastaların bir tanesinde bu eksiklik 6. ve 12. ayda da devam ederken, bir hasta 6. ayda iyileşmiş. Altıncı ayda, 2 hastada yeni gelişen ACTH eksikliği görülmüş ve bunlar 12. ayda iyileşmiş. On ikinci ayda ise 1 hastada yeni gelişen ACTH eksikliği görülmüş. Hastaların bazal değerlendirmelerinde; üç (%18,75) hastada GH eksikliği tespit edilmiş. İki hastada bu eksiklik, 6. ve 12. ayda da devam ederken, bir hastada 6. ayda düzelmiş, fakat 12. ayda tekrar oluşmuş. Altıncı ay kontrollerinde ise 5 (%31,25) hastada yeni gelişen GH eksikliği tespit edilmiş. GH eksikliği, bu hastaların 12. ay kontrollerinde 3 hastada düzelmişken 2 hastada devam ettiği tespit edilmiş. Hastaların 12. ay değerlendirmelerinde ise 2 (%14,28) hastada yeni gelişen GH eksikliği tespit edilmiş.

Bizim yaptığımız 21 menenjit hastası üzerindeki ön hipofiz hormonları çalışmamızda ise;

Menenjit hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0,008$) , LH ($p=0,662$) , ACTH

($p=0,961$) değerleri bazal TSH, LH ve ACTH değerlerinden yüksek bulundu. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. LH ve ACTH açısından anlamlı değildi. Bazal değerlendirmede GH değerleri normal iken 6 hastada (%28,5) altıncı aydaki değerlendirmede normal değer altına indiği tespit edildi. Ancak GH ($p=0,094$) iki değerlendirme arasındaki farklar anlamlı değildi. Dört hastada (%19) bazal değerlendirmede normal değer altına tespit edilmişken bu durum iki hastada altıncı aydaki izlemde normale döndü, iki hastada ise düşük devam etti. FSH ($p=0,334$), PRL ($p=0,218$) değerleri bazal değerlerinden düşük bulundu ancak hormonlar arasındaki farklar iki hormon açısından da anlamlı değildi.

Sonuç olarak; bu çalışma, menenjit enfeksiyonu sonrası bazal değerlendirme ve altıncı aydaki takipte en sık etkilenen hormonun GH olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, literatürde TBH ve MSS enfeksiyonları ile hipofiz yetmezliğinin ilişkisini araştıran birçok çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumludur. Akut menenjit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından takip edilmesi gerekmektedir. MSS enfeksiyonları ve hipofiz hormonları arasındaki ilişkinin kanıtlanabilmesi ve anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmadan çıkan en önemli klinik sonuç; akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından en az 1 yıl süreyle takip edilmesi gerektiğidir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için, daha çok hastayı kapsayan, geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. SVO

Literatüre göre SVO ile ön hipofiz hormonları arasındaki ilişki konusundaki nadir çalışmalardan birisi 2011 yılında Cerebrovascular Diseases dergisinde yayınlanan Boehncke ve ark.'larının yaptığı Pituitary Function and IGF-I Levels following Ischemic Stroke isimli çalışmadır (214).

Yirmi yedi erkek, 19 kadın üzerinde yapılan bu çalışmada ortalama hasta yaşı 61,3 olarak saptanmış olup hastaların tamamı iskemik inme hastalarıydı. On üç hasta iv tromboliz tedavisi almıştı. Kombine dinamik relasing hormon testleri (GHRH, CRH) sırasıyla 41 ve 39 hastada, bazal hormon testleri ise kontrendikasyonlar nedeniyle 5 hastada yapılabildi. Hastaların toplam %82'sinde bir dereceye kadar hipofizer disfonksiyon, ağırlıklı olarak GH-R (%79,5) ve sekonder adrenal yetmezlik (%14,6)

belirlenmişti. GH değerleri 14 hastada 4 µg/l nin altındaydı ve bu tüm hastaların %35,9'unu oluşturuyordu. Hastaların %43,6'sında GH değeri 4-9 µg/l arasındaydı. Yalnızca %20'sinde 10 µg/l'nin üzerindeydi.

Bu hastalarda 26 hastada bir disfonksiyonel aks, 5 hastada 2 disfonksiyonel aks, bir hastada ise bir disfonksiyonel aks tespit edilmişti.

Hipofiz bezinin disfonksiyonunun prevalansı incelendiğinde; somatotrop aksın %79,5 oranında disfonksiyon gösterdiği, gonadotrop aksın %4,3 oranında disfonksiyon gösterdiği, kortikotrop aksın ise %14,6 oranında disfonksiyon gösterdiği tespit edilmişti.

Sekonder hipogonadizm 2 hastada tespit edilirken, 6 hastada kortikotrop yetersizliği tespit edildi. Hiçbir hastada tirotrop yetersizliği görülmemiştir.

İnmeden sonra geçen süre ile hormon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Cinsiyetin hipofizer disfonksiyon insidansına bir etkisinin olmadığı belirlenmişti. Çalışmada inme sonrası uzun dönem hipofizer fonksiyonun durumu hakkında veri bulunmadığı daha çok çalışma yapılması gerekliliği vurgulanmış, hipofizer disfonksiyon, IGF-I ve inme arasındaki sebep sonuç ilişkisinin patofizyolojisinin bilinmezliğini sürdürmekte olduğu ifade edilmiştir.

2010 yılında yayınlanan Predictors of Pituitary Dysfunction in Patients Surviving Ischemic Stroke isimli Bondanelli ve ark.'nın (215) yaptığı çalışma ise 56 hasta üzerinde hastalıklarının başlangıcından 1-3 ay içinde ilk değerlendirmeleri yapılmış ancak 46 hasta ile tamamlanabilmiştir. Hastalar ilk değerlendirmenin ardından 12-15 ay sonra yeniden değerlendirilmiştir.

İlk değerlendirmede 17 hastada GH eksikliği, 6 hastada hipogonadizm, bir hastada ACTH yetersizliği saptanmıştır. Genel değerlendirmede %32,7 hastada en az bir ön hipofiz hormonunun eksik olduğu saptanmıştır.

İkinci değerlendirmede %35,5 hastada yine en az bir hormon eksikliği bulunmuştur. Üç hastada yeni ortaya çıkan GH eksikliği tespit edilmiştir.

Hastaların ne ilk nede ikinci değerlendirmelerinde TSH eksikliği tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada da SVO sonrası en çok görülen hormon eksikliğinin GH olduğu, onu çok daha düşük bir yüzdeyle gonadotropinlerin takip ettiği ifade edilmiştir.

Bizim 47 SVO hastası üzerinde yaptığımız çalışmada ise GH %23,4 hastada bazal değerlendirmede normal iken altıncı ayda normal sınırların altında tespit edildi. Altıncı aydaki GH ($p=0.158$) değerleri bazal GH değerlerinden düşük tespit edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Altıncı aydaki değerlendirmede; 8 hastada (%17,02) bazal değerleri normal iken altıncı aydaki değerlendirmede ACTH değerinin normal sınırların altına indiği tespit edildi. Bu istatistiksel yönden de anlamlıydı ($p=0.002$).

SVO hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0.001$) ve PRL ($p=0.197$) değerleri bazal TSH ve PRL değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. PRL açısından anlamlı değildi.

SVO hastalarının altıncı aydaki FSH ($p=0.041$) ve LH ($p=0.392$) değerleri bazal FSH ve LH değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar FSH açısından anlamlı idi, LH açısından bu fark anlamlı değildi.

SVO hastaları ile kontrol grup 1' in karşılaştırılmasında;

Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal TSH ($p=0,208$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,257$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal FSH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal LH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p= 0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile SVO hastalarının bazal PRL ($p=0,061$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,009$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile SVO hastalarının bazal ACTH ($p=0,019$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki ACTH ($p=0,541$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Çalışmadan çıkan sonuçlar GH'un hasta bazında önemli oranda eksik bulunmasına rağmen bunun istatistiksel anlamının olmaması bunun bize belkide uyguladığımız test

yönteminden kaynaklanabileceğini düşündürdü. Test yöntemimizde düşük sonuçlar $< 0,05$ ng/dL olarak ifade ediliyor daha aşağıdaki değerler gösterilemiyordu.

Yukarıda adı geçen ve bizim yaptığımız çalışmalar ışığında SVO geçiren hastalar hipofiz hormonları yönünden takip edilmeli eksikliği tespit edilen hastalara zaten düşük olan yaşam konforlarına katkısı bulunacağını düşündüğümüz replasman tedavileri uygulanmalıdır.

5.5. Depresyon

Depresyon toplum içi yaygınlığıyla ciddi bir ruh sağlığı ve toplum sağlığı sorunu konumundadır. Hipo/ hipertiroidizm, Cushing sendromu, Diabetes Mellitus, Addison hastalığı, Hiperaldosteronizm, Hiperparatiroidizm gibi çeşitli endokrinolojik hastalıklar depresyon ile birlikte bulunabilen hastalıklar olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (13).

Bu konuda yeni yapılan çalışmalar incelendiğinde; 2012 yılında yayınlanan Marieke ve ark. yaptığı çalışma (216) depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda kognitif fonksiyonlarla Hipotalamik-Pituitar-Adrenal aks ilişkisi incelenmiş olup 65 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmadır. Hastaların depresyon semptomlarından Hipotalamo-pituitar-adrenal aksın disfonksiyonunun özellikle steroid sentez problemlerine bağlı olduğu düşünülmüş, hatta bu durumun hastalığa bağlı kognitif fonksiyonların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla aks aktivitesini değerlendirmek amacıyla düşük doz dexametazon supresyon testi ve CRH testi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda depresyon semptomları ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişkinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktivitesi tarafından yönetildiği doğrulanamamıştır. Ancak çalışmacılar bu çalışmanın bu yönde bir ilk olduğunu ifade etmişlerdir.

Kunugi ve ark'ın yapmış olduğu bir başka çalışmada (217) DSM-IV kriterlerine göre tanı alan 61 major depresif bozukluğu olan hastada yine hipotalamik-hipofizer-adrenal aks üzerinde yapılmış olup hipotalamik-hipofizer-adrenal aks anormalliklerinin depresyonda takip markeri olarak kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiş olup hastalara düşük doz dexametazon supresyon testi ve CRH testi uygulanmıştır. Yaşlı bireylerin genç bireylere kıyasla bu testlere artmış hipofizer-adrenal cevap gösterdiği bulunmuştur. Bu testlere hipofizer-adrenal cevabın kontrol grubuna kıyasla depresyondaki hastalarda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca depresyonun ağırlığının bu

testlerin sonuçlarıyla korele olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında ise tekrar değerlendirilen hastalarda hormon cevaplarının tedavi sonrasında azaldığı ortaya konmuştur.

Bizim yaptığımız depresyon hastalarında ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi çalışmasında ise; Depresyon hastalarının altıncı ay TSH ($p=0,004$), FSH ($p=0,088$) ve PRL ($p=0,001$) değerleri bazal TSH, FSH, ve PRL değerlerine göre yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH ve PRL açısından anlamlı idi. FSH açısından anlamlı değildi.

Depresyon hastalarının altıncı ay GH ($p=0,799$), LH ($p=0,002$) ve ACTH ($p=0,001$) değerleri bazal GH, LH ve ACTH değerlerinden düşük tespit edildi. Bu farklar LH ve ACTH açısından anlamlı idi, GH açısından anlamlı değildi.

Kontrol grubu ile yaptığımız kıyaslamada ise; Kontrol grubu 1'in TSH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal TSH ($p=0,937$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,252$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri ile arasındaki farklar hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal FSH ($p=0,260$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki FSH ($p=0,012$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal LH ($p=0,840$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,205$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal PRL ($p=0,123$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,013$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal ($p=0,001$) hemde altıncı aydaki ACTH ($p=0,003$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Sonuç olarak depresyon hastalarında kontrol grubuna kıyasla GH değerleri hem bazal hemde altıncı aydaki değerlendirmede düşük tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur bu durum depresyon hastalarındaki klinik semptomlarının nedenini açıklamamakla birlikte belkide semptomları artırma yönünde

değerlendirilebilir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması konunun aydınlatılması yönünde atılacak bir adım olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. SVO hastalarında kendi aralarındaki karşılaştırmalarında;

Altıncı aydaki TSH ($p=0.001$) ve PRL ($p=0.197$) değerleri bazal TSH ve PRL değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. PRL açısından anlamlı değildi.

Altıncı aydaki GH ($p=0.158$) ve ACTH ($p=0.002$) değerleri bazal GH ve ACTH değerlerinden düşük tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar GH açısından anlamlı değildi ancak ACTH açısından anlamlı idi.

Altıncı aydaki FSH ($p=0.041$) ve LH ($p=0.392$) değerleri bazal FSH ve LH değerlerinden yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar FSH açısından anlamlı idi, LH açısından bu fark anlamlı değildi.

2. SVO hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırmalarında;

Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal TSH ($p=0,208$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,257$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal FSH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile SVO hastalarının hem bazal LH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile SVO hastalarının bazal PRL ($p=0,061$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,009$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile SVO hastalarının bazal ACTH ($p=0,019$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki ACTH ($p=0,541$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

3. Kafa travmalı hastalarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarında;

Travma hastalarının GH ($p=0.002$) değerleri bazal GH değerinden daha düşük tespit edildi ve GH değerleri arasındaki bu fark anlamlı idi.

Travma hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0.001$), FSH ($p=0.018$) ve LH ($p=0.002$) değerleri bazal TSH, FSH ve LH değerlerinden daha yüksek tespit edildi ve üç hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı idi.

Travma hastalarının altıncı aydaki PRL ($p=0.970$) ve ACTH ($p=0.317$) değerleri bazal PRL ve ACTH değerlerinden daha düşük tespit edildi ancak iki hormon değerleri arasındaki bu farklar anlamlı değildi.

4. Kafa Travmalı hastaların kontrol grubuyla karşılaştırmasında;

Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile hastalarının bazal TSH ($p=0.586$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki TSH ($p=0.012$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının bazal GH ($p=0.684$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki GH ($p=0.001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının hem bazal FSH ($p=0.270$) değerleri arasındaki farklar hemde altıncı aydaki FSH ($p=0.061$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının hem bazal LH ($p=0.808$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0.311$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile hastalarının hem bazal PRL ($p=0.001$) değerleri hemde altıncı aydaki PRL ($p=0.001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile kafa travmalı hastalarının bazal ACTH ($p=0.007$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki ACTH ($p=0.106$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

5. Menenjit hastalarının kendi aralarındaki karşılaştırmasında;

Menenjit hastalarının altıncı aydaki TSH ($p=0.008$), LH ($p=0.662$), ACTH ($p=0.961$) değerleri bazal TSH, LH ve ACTH değerlerinden yüksek bulundu. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH açısından anlamlı idi. LH ve ACTH

açısından anlamlı değildi.

Menenjit hastalarının altıncı aydaki GH ($p=0,094$), FSH ($p=0,334$), PRL ($p=0,218$) değerleri bazal değerlerinden düşük bulundu. Bu hormonlar arasındaki farklar üç hormon açısından da anlamlı değildi.

6. Menenjit hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırmasında;

Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal TSH ($p=0,069$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,208$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile menenjit hastalarının bazal GH ($p=0,920$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi, altıncı aydaki GH ($p=0,006$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal FSH ($p=0,920$) değerleri hemde altıncı aydaki FSH ($p=0,419$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile menenjit hastalarının bazal LH ($p=0,050$) değerleri arasındaki farklar anlamlı idi. Altıncı aydaki LH ($p=0,342$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal PRL ($p=0,006$) değerleri hemde altıncı aydaki PRL ($p=0,017$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile menenjit hastalarının hem bazal ACTH ($p=0,068$) değerleri hemde altıncı aydaki ACTH ($p=0,612$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

7. Depresyon hastalarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarında;

Depresyon hastalarının altıncı ay TSH ($p=0,004$), FSH ($p=0,088$) ve PRL ($p=0,001$) değerleri bazal TSH, FSH, ve PRL değerlerine göre yüksek tespit edildi. Bu hormonlar arasındaki farklar TSH ve PRL açısından anlamlı idi. FSH açısından anlamlı değildi.

Depresyon hastalarının altıncı ay GH ($p=0,799$), LH ($p=0,002$) ve ACTH ($p=0,001$) değerleri bazal GH, LH ve ACTH değerlerinden düşük tespit edildi. Bu farklar LH ve ACTH açısından anlamlı idi, GH açısından anlamlı değildi.

8. Depresyon hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında;

Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal TSH ($p=0,937$) değerleri hemde altıncı aydaki TSH ($p=0,252$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun GH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal GH ($p=0,001$) değerleri ile arasındaki farklar hemde altıncı aydaki GH ($p=0,001$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun FSH düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal FSH ($p=0,260$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki FSH ($p=0,012$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun LH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal LH ($p=0,840$) değerleri hemde altıncı aydaki LH ($p=0,205$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kontrol grubunun PRL düzeyleri ile depresyon hastalarının bazal PRL ($p=0,123$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. Altıncı aydaki PRL ($p=0,013$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

Kontrol grubunun ACTH düzeyleri ile depresyon hastalarının hem bazal ACTH ($p=0,001$) değerleri hemde altıncı aydaki ACTH ($p=0,003$) değerleriyle arasındaki farklar anlamlı idi.

9. Kronik kafa travması açısından futbolcuların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında;

Futbolcuların TSH ($p=0,001$) ve PRL ($p=0,001$) hormon düzeyleri ile kontrol grubunun hormon düzeyleri karşılaştırıldığında araklarındaki farklar anlamlı idi.

Ancak futbolcular ile kontrol grubu arasındaki GH ($p=0,284$), FSH ($p=0,069$), LH ($p=0,350$) ve ACTH ($p=0,442$) değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi.

10. Futbolcuların oynadıkları süre ile hormon düzeylerinin karşılaştırmasında;

TSH, FSH, LH, GH, PRL, ACTH değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar ışığında kafa travmasında hipofiz hormonlarının özellikle GH 'un düştüğünü, Diğer hastalıklarda ise istatistiksel anlamı olmasa da hasta bazında düşük görülebileceğini tespit etmiş

olup bu durumun özellikle yaşam konfor ve kalitesini düşüren bu hastalıkların tedavisinde ana tedaviyi oluşturmaya da düşen hormonların yerine konması hastanın yaşam konforuna katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Gündoğdu Ahmet S. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti. Ankara 5. Baskı, 2011; 35-40.
2. Grinspoon SK, Biler BMK. Laboratory of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 923-931.
3. Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary adenomectomy: is perioperative steroid therapy necessary? J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 1208-1212.
4. Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. J Am Med Assoc 1988; 259: 708-711.
5. Vignati F, Berselli ME, Loli P. Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovine corticotropin- releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease. Eur J Endocrinol 1994; 130: 235-241.
6. Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF. Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. J Endocrinol Invest 2004; 27: 28-32.
7. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury- mediated hypopituitarism. Clin Endocrinol 2007; 66: 360-366.
8. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. MSS Enfeksiyonları, Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, Ankara 2008;1375-1376.
9. Kurt H. Akut Bakteriyel Menenjitler. Flora 1996; 1: 177-187.
10. Tanriverdi F, Alp E, Demirarslan H, Dokmetas H.S, Unluhizarci K, Doganay M. Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: A pilot study. J Endocrinol Invest 2008; 31: 489-491.

11. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhızarıcı K, Selçuklu A, Casanueua F. F, Kelestimur F, Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: A pilot study. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 573-579.
12. Emre Murat (Editör). *Nöroloji Temel Kitabı İçindekiler: Dalkara Turgay. Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Tıp Kitapevleri, 1. Baskı, İstanbul 2013; 669.*
13. Yazıcı Olcay, Oral E. Timuçin, Vahip Simavi. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu, Türk Psikiyatri Derneği Yayınevi, 1. Baskı, Ankara 2008; 13-17.*
14. Powell JW. Cerebral concussion: causes, effects, and risks in sports. *J Athl Train* 2001; 36: 307–311.
15. Aron DC, Findling JW, Tyrcell JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Strewlwer GJ (eds), *Basic and clinical endocrinology* (5th ed). Prentice-Hall International Inc, London 1997; pp 95-156.
16. Cumargo CA. Diseases of the adrenal cortex. In: Schroder AS, Krupp AM, Tierney ML, Mc Phee JS (eds), *Current medical diagnosis and treatment*. 30th edition, Appleton and Lange, California 1991; 830-839.
17. Vivien S, Herman-Bonert. Hypothalamo-pituitary axis. In: Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Benjamin I (eds). *Cecil Essentials of Medicine* (7 th ed). Endokrinolojik Hastalıklar. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: pp 635-709.
18. Bertanga X. Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 46-485.
19. Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (9 th eds). WB Saunders, Philadelphia 1998; pp 517-665.
20. Imura H. Adenocorticotrophic hormone. In: DeGreoot LJ (eds), *Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995; pp 355-367.
21. Aron DC, Findling JW, Tyrcell JB. Hypothalamus & Pituitary. In: Greenspan FS,

Strewler GJ (ed), Basic & Clinical Endocrinology. 5th edition, Prentice-Hall International Inc, London 1997; pp 317-358.

22. Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev* 1999; 79: 511-607.

23. Sundstrom M, Lundqvist T, Rodin J, Giebel LB, Milligan D, Norstedt G. Crystal structure of an antagonist mutant of human growth hormone, G120R, in complex with its receptor at 2.9 Å resolution. *J Biol Chem* 1996; 271: 32197-32203.

24. Hattori N, Saito T, Yagyu T, Jiang BH, Kitagawa K, Inagaki C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4284-4291.

25. Berneis K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 337-352.

26. Hartman ML, Faria AC, Vance ML, Johnson ML, Thorner MO, Veldhuis JD. Temporal structure of in vivo growth hormone secretory events in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E101-E110.

27. Cryan E. Pituitary damage due to skull base fracture. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1918; 44: 1261.

28. Whitman S, Coonley-Hoganson R, Desai BT. Comparative head trauma experiences in two socioeconomically different Chicago-area communities: a population study. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 570-580.

29. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93: 743-752.

30. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol*, 2004; 61320-61326.

31. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation

of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2105-2111.

32. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol* 2006; 64: 481-488.

33. Tomono N, Mori M, Kikuchi N, Mori M, Kikuchi N, Imagawa T, et al. A case of tuberculous meningitis followed by tuberculoma with pan-hypopituitarism. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69: 1402-1407.

34. Kupari M, Pelkonen R, Valtonen V. Post-encephalitic hypothalamic-pituitary insufficiency. *Acta Endocrinol* 1980; 94: 433-438.

35. Lichtenstein MJ, Tilley WS, Sandler MP. The syndrome of hypothalamic hypopituitarism complicating viral meningoencephalitis. *J Endocrinol Invest* 1982; 5: 111-115.

36. Jew K, Piziak V, Gilliland PF, Hurley DL. Meningoencephalitis complicated by pituitary insufficiency and a spontaneously resolving suprasellar mass. *Neurosurgery* 1984; 14: 567-569.

37. Lam KS, Sham MM, Tam SC, Ng MM, Ma HT. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med* 1993; 118: 701-706.

38. Paja M, Estrada J, Ojeda A, Ramon y Cajal S, Garcia-Uria J, Lucas T. Lymphocytic hypophysitis causing hypopituitarism and diabetes insipidus, and associated with autoimmune thyroiditis, in a non-pregnant woman. *Postgrad Med J* 1994; 70: 220-224.

39. Katsuno M, Yamazaki M, Tahara S, Murai Y, Teramono A, Sano N. Spontaneous remission of acromegaly after meningitis: a case report. *No To Shinkei* 2003; 55: 967-971.

40. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K and Kann P H. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 3-9.

41. Salata RA, Jarret DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-

releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest* 1988; 81: 766-774.

42. Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Stenberg E. M et. al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 848-853.

43. Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ, Millar J. G, Kurtz A, Pyasena MR, et al. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 175-186.

44. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standart i.m. glucagon stimulation test. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 773-778.

45. Mukherjee JJ, Jacome de Castro J, Kaltsas G, Afshar F, Grossman AB, Wass JA, et al. A comparison of the insulin tolerance/glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the early post-operative period after hypophysectomy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 51-60.

46. Rao RH & Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987; 36: 658-663.

47. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, Glucagon stimulates GH secretion after intamuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 849-854.

48. Arvat E, Maccagno B, Di Vito L, Gottero C, Talliano M & Ghigo E. ACTH-releasing effect of glucagon in humans. Interaction with hCRH, AVP and hexarelin. *J Endocrinol Invest* 1999; 22-24.

49. Goodwin PM, Capildeo R, Harrop JS, Marks V, Rose FC. The metabolic and hormonal response to glucagon. Part1,Normal subjects. *J Neurol Sci* 1976; 27: 373-380.

50. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, About the effects of glucagon on growth hormone release. Letter to the editor. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 397.

51. Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 463-468.
52. Akarsu E, Atmaca H, Balcı M. K, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Miki Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti. 5. Baskı, Ankara, 2011; 17-20.
53. Feigin VL. Stroke epidemiology in developing world. *Lancet* 2005; 365 (9478): 2160-1.
54. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. American Heart Association Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American heart Association. *Circulation* 2010; 123: 121
55. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 6-13.
56. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-1090
57. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (Editors). Bora Başara B, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, Ankara, 2007; 24-51.
58. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Analysis of 2000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 278-288.
59. Özdemir Y, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de Beyin Damar Hastalıkları için major risk faktörleri: Türk Çok Merkezli strok çalışması. *Türk BDH derg* 2000; 6: 31-35.
60. Bogousslavsky U, Despland P, Regli F, Dubuis P. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *Eur Neurol* 1989; 29: 102-105.

61. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trend in stroke incidence and mortality: the Framingham Study, Stroke. 1992; 23: 1551-1555.
62. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. Arch Neurol 1997; 54: 203-206.
63. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, Öncü Basımevi, 2.Baskı, Antalya, 2005; 61-67.
64. Mvundura M, McGruder H, Khoury MJ, Valdez R, Yoon PW. Family History as a Risk Factor for Early-Onset Stroke/Transient Ischemic Attack among Adults in the United States, Public Health Genomics. 2009; 23.
65. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, Lancet, 2003; 361: 1060.
66. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757-764.
67. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-3264.
68. Emre Murat (Editör). Nöroloji Temel Kitabı, Midi İ, Aktan S. İnme Risk Faktörleri, Güneş Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, İstanbul 2013; 672.
69. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association Stroke 2006; 37: 1583-1633.
70. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: The Honolulu Heart Program. Stroke, 1994;

25: 951-957.

71. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215-22.

72. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent events (CARE) trial. The CARE Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 2513-2519.

73. Garaway WM, Whinant JP. The changing pattern of hypertension and the declining incidence of stroke. *JAMA* 1987; 258: 214-217.

74. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549-559.

75. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22: 983-988.

76. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC-AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.

77. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP, Dyken M, Easton JD, Fehberg WM, et al. Risk factors, panel. *Stroke* 1998; 28: 1507-1517.

78. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, et al. Stroke prevention in AF Investigators. Lessons from the stroke prevention in AF trials. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 831-838.

79. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274: 155-160.

80. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, Öncü Basımevi, 2.Baskı, Antalya 2005: 39-45.
81. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S. et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis, BMC Public Health 2010; 10: 258.
82. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittros A, Kittross A, Cook N, Manson J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. Arch Neurol 1995; 52: 129-134.
83. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD, Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol 1994; 139: 881-893.
84. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA et al. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischaemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. Stroke 2005; 36: 1128-33
85. Biller J, Love BB, Schneck MJ. Vascular Diseases of The Nervous System. In: Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice (5th ed). Philadelphia, Butterworth Heinemann/Elsevier 2008; 1165-1170
86. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. Stroke 2001; 32: 1793-1799.
87. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA 2004; 291: 576-584.
88. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996; 348: 498-505.
89. Renaux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suiassa S, Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BJM 2010; 340: 2519.

90. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009; 7: 146-152.
91. Burst JCM. *Neurological Aspects of Substance Abuse*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann; Burns DM. Epidemiology of Smoking- induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003; 46: 1129.
92. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862–867.
93. Albanese MA, Clarcke WR, Adams HP Jr, Woolson RF. Ensuring reliability of outcome measures in multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the Trial of Org Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke* 1994; 25: 1746–1751.
94. Pakdemir M. İskemik inme, Satar S, Güneysel Ö. (Editörler) *Acilde Nöroloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, Adana 2009; 154
95. Giray S. Akut inmenin değerlendirilmesi, Karataş M (Editör), *Nörolojide Acil ve Yoğun Bakım*, Nobel Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, Adana 2010; 96-98
96. Topaktaş S, Resimlendirilmiş şekliyle nöroloji ve nöroşiruji, Güneş Tıp Kitabevleri, 4.Baskı, Ankara 2008; 216-218.
97. Anne M, Wyper DJ, Patterson J, Hadley DM, Wilson JTL, Scott LC, Jones M, Teasdale GM. SPECT, CT, and MRI in head injury: acute abnormalities followed up at six months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 633-636.
98. Becker DP, Gade GF, Young HF and Feuerman TF. Diagnosis and treatment of head injury in adults. In: Youmans JR (ed), *Neurological Surgery (Vascular Disease and Trauma)*. WB Saunders, Philadelphia 1990; 2018–2019.
99. Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals. Clinical aspects. *Acta Neurochr* 1983; 32: 1–13.
100. Gökalp HZ, Erongun U: *Kafa travmaları Nörosiruji Ders Kitabı* Ankara Mars

1988; 202-234.

101. Jagger J, Levine J, Jane J, Rimel RW, Epidemiologic features of head injury a predominantly rural population. J Trauma 1984; 24: 40-44.

102. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. Neurol Clin 1996; 14: 435-450.

103. Jennet B. Epidemiology of head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 362-369.

104. Iacoangeli M, Roselli R, Pompucci A, Scerrati M. Acute menagement of head injury. Contemp Neurosurg 2000; 22: 1-8.

105. Saveren M. Kafanın travmatik hasarları. Altınörs N, Baykaner K, Sekerci Z, Özyurt E, Caner H (ed.) Temel Nörosirürji I'den, , Türk Nörosirürji Derneği Yayını, Ankara 1997; 909-917.

106. Kraus JF, McArthur DL, Silverman TA, Jayarama M. Epidemiology of brain injury. Narayan RK(eds), Neurotrauma. McGraw Hill Company, New York 1996; 16-17.

107. Goodman JC. Pathologic changes and mild head injury. Semin in Neurol 1994; 14: 19-24.

108. Kraus JF, Mc Arthur DL, Silberman TA. Epidemiology of mild brain injury. Semin in Neurol 1994; 14: 1-7.

109. Jennet B, Lindsay KW. Kafa travması sıklığı, nedenleri ve sonuçları. Özcan OE, Turgut M, Açıkgöz M (çev.) Temel Nörosirürji'den, Günes Kitabevi, 5. Baskı, Ankara 1995; 229-240.

110. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jone JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. J Neurotrauma 1992; 9: 287-288.

111. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury.

J Trauma 1993; 34: 216-222.

112. Yilmaz N, Dulger H, Kiymaz N, Yilmaz C, Gudu BO, Demir I. Activity of mannitol and hypertonic saline therapy on the oxidant and antioxidant system during the acute term after traumatic brain injury in the rats. Brain Res 2007; 20: 132-5.

113. Schmid R, Zausinger S, Hungerhieber E, Plesnila N, Baethmann A, Reulen HJ, et al. Superior neuroprotective efficacy of a novel antioxidant (U-101033E) with improved blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia. Stroke 1997; 28: 2018-2024.

114. Carlos T.M, Clark R.S, Franicola-Higgins D, Schiding J.K, Kochanek P.M, Expression of endothelial after traumatic brain injury in rats 1997; 23: 137-149.

115. Danton D.J, Dietrich W.D, Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. J.Neuropathol. Exp. Neurol 2003; 62: 127-136.

116. Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain, JAMA 1978; 240: 439-442.

117. Valadka AB, Narayan RK. Emergency room management of the head injured patient. In: Narayan RK (eds), Neurotrauma. McGraw Hill Company, New York 1996; : 119-135.

118. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment by prehospital treatment of patients with head injury: Results of a national survey 1994; 36: 89-95.

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

120. Miller JD, Piper IR, Jone PA. Pathophysiology of head injury. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. McGraw Hill Company, New York 1996; 61-70.

121. Mapstone TB, Evaluation & treatment of acute pediatric head injuries. Contemp Neurosurg 1996; 18: 1-6.

122. Alp H, Altınörs N, Baykaner K, Sekerci Z, Özyurt E, Caner H Beyin ödemi (ed.) Temel Nörosirürji I'den, Türk Nörosirürji Derneği Yayını, 1.baskı, Ankara 1997; 197-211.
123. Baethmann A, Maier-Hauf K, Kempfski O. Mediators of brain edema and secondary brain damage. Crit Care Med 1988; 16: 972.
124. Kayaalp O. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'den, Ulucan Matbaası, 3.Baskı, Ankara 1986; 2248-2296.
125. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, 5. Baskı, Ankara, 1994; 175-210.
126. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 1. Baskı, Ankara, 2003; 258-333.
127. Köknel O. Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. Duygudurum Bozuklukları 2000; 1: 5-11.
128. Angst J. Epidemiology of depression. Psychopharmacol 1992; 106: 1-4.
129. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S, Life time and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the US; result from the national comorbidity survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
130. Goldberg D, Benjamin S, Creed F. Psychiatry in Medical Practice. 2. Baskı, London: Rotledge 1994; 210-218.
131. Kaplan HI. Sadock BJ Klinik Psikiyatri. Abay E (çeviri editörü), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 159-183.
132. Loosen PT, Beyer JL, Sells SR. Mood disorders. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B (ed). Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry. London: Lange Medical 2000; 134-148.

133. Brown GW, Moran PM, Single mothers, poverty and depression. Psychol Med 1997; 27: 21-33.
134. Yüksel N. Duygudurum Bozuklukları, Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara 2001; 208-256.
135. Kaplan HI, Saddock BJ, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry, Giza: Mass Publishing CO 1998; 122-137.
136. Doğan O. Depresyonun epidemiyolojisi. Duygudurum Bozuklukları Dizisi 2000; 1: 29-38.
137. Kırılı S. Depresyonun Biyolojik Oluşumu ve Farmakolojik Tedavisi. Bursa: Özhan Matbaacılık 2000; 74-92.
138. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, 3. Baskı, Ankara 1997; 389-423.
139. Aşkın R. Depresyon El Kitabı. 2. Baskı. Konya 1999; 148 -176.
140. Tamminga CA, Dannals RF, Frost JJ. Neuroreceptor and neurochemistry studies with positron-emission tomography in psychiatric illness: Promise and progress. Review of Psychiatry, Vol.12. Oldman JM, Riba MB, Tasman A (eds) . Washington DC: American Psychiatric Association 1993.
141. Garthwaite J, Boulton C. Nitric oxide signaling in the central nervous system. Annu Rev Physiol 1995; 57: 683-706.
142. Hanbauer I, Wink D, Osawa Y. Role of nitric oxide in NMDA evoked release from-[H]-dopamine striatal slices, Neuroreport 1992; 409-412
143. Çevik A, Volkan V. Depresyonun psikodinamik etyolojisi. Depresyon Monografaları Serisi. Köroğlu E (ed), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1993; 3: 109-.
144. Freud S. Mourning and Melancholia. London, Hogart Press 1957; 237-258.

145. Abraham K Notes on the psycho -analytical investigation and treatment of manic - depressive insanity and allied conditions. Bryan DS, Strachey A (eds). New York: Basic Boks 1960; 137-156.
146. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive Therapy of Depression, Guilford Pres, New York 1979; 28-36.
147. Tuzun U. Cocukluk çağı depresyonunda etyolojik varsayımlar. Depresyon. III. Anadolu Psikiyatri Gunleri Kitabı. Bekaroğlu M (ed), Karadeniz Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Trabzon 1995; 315-319.
148. American Psychiatric Associaton Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). Washington DC: APA 1994.
149. APA Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults. Washington: American Psychiatric Association 1993; 212-215.
150. Mourilhe P, Stokes PE. Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. Drug Saf 1998; 57-82.
151. Clarkin JF, Pilkonis PA, Magruder KM. Psychotherapy of depression. Implications for reform of the health care system. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 717-723.
152. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, 1. Cilt, İstanbul 2008; 1375-1385
153. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 8-16.
154. Çelebi G. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtlarının değeri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul 2001.
155. Stephen L, Martin G. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 527-548.

156. Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükarslan A, Beyin-omurilik-sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 204-208.
157. Biller ve ark, 2008; The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, 1996.
158. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, MSS İnfeksiyonları, Bilimsel tıp yayınevi, Cilt 2, Ankara 2002; 691-707.
159. Gray LD, Federko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 130-145.
160. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 2003; 16: 11-14.
161. Çelik İ, Kalkan A, Felek S, Onüç tüberküloz menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Enfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 209-213.
162. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG, The rational clinical examination. Does this adult patient. Have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-181.
163. Van de Beek D, de Gans J, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet* 2004; 4: 139-143.
164. Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; 10: 2-10.
165. Whitman S, Coonley-Hoganson R, Desai BT. Comparative head trauma experiences in two socioeconomically different Chicago-area communities: a population study. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 570-580.
166. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2752-2756.

167. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 679–691.
168. Boughey JC, Yost MJ, Bynoe RP. Diabetes insipidus in the head-injured patient. *Am Surg* 2004; 70: 500–503.
169. Iglesias P, Gomez-Pan A, Diez JJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 320–323.
170. Kaufman HH, Timberlake G, Voelker J, Pait TG. Medical complications of head injury. *Med Clin North Am* 1993; 77: 43–60.
171. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 371–377.
172. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93: 743–752.
173. Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet* 1959; 2: 927–931.
174. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol* 1969; 88: 242–248.
175. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Ala J Med Sci* 1966; 3: 185–198.
176. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971; 94: 165–172.
177. Rabadi MH, Jordan BD. The cumulative effect of repetitive concussion in sports. *Clin J Sport Med* 2001; 11: 194–198.
178. Matser JT, Kessels AG, Jordan BD, Lezak MD, Troost J. Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology* 1998; 51: 791–796.

179. Naunheim RS, Standeven J, Richter C, Lewis LM. Comparison of impact data in hockey, football, and soccer. *J Trauma* 2000; 48: 938–941.
180. Fahrettin Kelestimur, Chronic Trauma in Sports as a Cause of Hypopituitarism, Pituitary Springer Science, Manufactured in The Netherlands 2005; 8: 259–262.
181. Whitley RJ, Meikle AW, Watts NB, Endocrinology. Part2: Protein hormones. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994; 1665-70.2.
182. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2005.
183. Cizza G, Chrousos GP, Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Cancer Treat res* 1997; 89: 25-40.3.
184. Tekşahin H. Akut menenjit ve meningoensefalit tanısı alan hastalarda hipofiz fonksiyonlarının prospektif olarak değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri 2010
185. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monessi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21: 685–696.
186. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannauo S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6085–6092.
187. Waters RJ, Nicoll JA. Genetic influences on outcome following acute neurological insults. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 105-10.
188. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, et al. Apolipoprotein E3/E3 Genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: Preliminary data. *J Neurotrauma* 2008; 25: 1071-1077.

189. Tanriverdi F, Bellis AD, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity. *Euro J Endocrinol* 2008; 159: 7-13.
190. Jantzen KJ, Anderson B, Steinberg FL, Kelso JA. A prospective functional MR imaging study of mild traumatic brain injury in college football players. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 738–745.
191. Butler RJ. Neuropsychological investigation of amateur boxers. *Br J Sports Med* 1994; 28: 187–190.
192. Posttraumatic dementia in Alzheimer's disease. In: Jatzman R, Terry RD, Bick K (eds.) *Senile Dementia and Related Disorders*, New York: Raven Press 1978; 125–133.
193. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med* 1973; 3: 270–303.
194. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 181–188.
195. Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol*, 2000; 20: 179–185.
196. Zhang L, Ravdin LD, Relkin N, Zimmerman RD, Jordan B, Lathan WE, et al. Increased diffusion in the brain of professional boxers: a preclinical sign of traumatic brain injury? *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 52–57.
197. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 1997; 278: 136–140.
198. Jordan BD, Jahre C, Hauser WA, Zimmerman RD, Zarreli M, Lipsitz EC, et al. CT of 338 active professional boxers. *Radiology* 1992; 185: 509–512.
199. Casson IR, Sham R, Campbell EA, Tarlau M, Didomenico A. Neurological and CT evaluation of knocked-out boxers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 170–174.

200. Uzura M, Taguchi Y, Matsuzawa M, Watanabe H, Chiba S. Chronic subdural haematoma after snowboard head injury, *Br J Sports Med* 2003; 37: 82–83.
201. Prall JA, Winston KR, Brennan R. Severe snowboarding injuries. *Injury* 1995; 26: 539–542.
202. Hall R, Anderson J, Smart GA, Besser GM. *Fundamentals of Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Kent, England: Pitman Medical 1980.
203. Garg SK, Bandyopadhyay PK, Dash RJ. Hypogonadotropic hypogonadism. An unusual complication of tuberculos meningitis. *Trop Geogr Med* 1987; 9: 296-298.
204. Tomono N, Mori M, Kikuchi N, Imagawa T, Katakura S, Aihara Y, et al. A case of tuberculous meningitis followed by tuberculoma with pan-hypopituitarism. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69: 1402-1407.
205. Lam KS, Sham MM, Tam SC, Ng MM, Ma HT. Hypopituitarism after tuberculos meningitis in childhood. *Ann Intern Med* 1993; 118: 701-706.
206. Drury MI, O’Lochlainn S, Sweeney E. Complication of tuberculous meningitis. *Br Med J* 1968; 1: 842.
207. Kupari M, Pelkonen R, Valtonen V. Post-encephalitic hypothalamic-pituitary insufficiency. *Acta Endocrinol* 1980; 94: 433-438.
208. Lynch C, Fish M. Bacterial meningitis resulting in visual impairment and panhypopituitarism. *Br J Hosp Med* 2007; 68: 272.
209. Pai KG, Rubin HM, Wedemeyer PP, Linarelli LG. Hypothalamic-pituitary dysfunction following group B beta hemolytic streptococcal meningitis in a neonate. *J Pediatr* 1976; 88: 289-291.
210. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW & Kirkland JL. Central diabetes insipidus. 22 years' experience. *Am J Dis Child* 1986; 140: 551-554.
211. Lee YJ, Yang D, Shyur SD & Chiu NC. Neurogenic diabetes insipidus in a child with fatal Coxsackie virus B1 encephalitis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8: 301-304.

212. Canton A, Simo R, Mesa J, Molina C, Rovira A & Montalban X. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 325-326.
213. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S, Ivan D, Schepelmann K and Kann P H. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 3-9.
214. Boehncke S, Ackermann H, Badenhop K, Sitzler M. Pituitary Function and IGF-I Levels following Ischemic Stroke, *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 163–169.
215. Bondanelli M, Ambrosio MR, Bergonzoni A, Bertocchi A, Zatelli MC, Carli A, et al. Predictors of Pituitary Dysfunction in Patients Surviving Ischemic Stroke *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4660–4668.
216. Van der Werf-Eldering MJ, Riemersma-van der Lek RF, Burger H, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA. Can Variation in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)-Axis Activity Explain the Relationship between Depression and Cognition in Bipolar Patients? *PLoS ONE* 2012; 7e37119.
217. Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, et al. Assessment of the Dexamethasone/CRH Test as a State-Dependent Marker for Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Abnormalities in Major Depressive Episode: A Multicenter Study, *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 212–220.