



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

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Şerif ORTAÇ

KAYSERİ – 2013



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

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Şerif ORTAÇ

Danışman
Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ

KAYSERİ – 2013

TEŞEKKÜR

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

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

Tezin oluşmasında büyük katkıları olan Uzm. Dr. Sülbiye ARIBAŞ, Uzm. Dr. Semih ULUDAĞ, Uzm. Dr. Arzu YURÇİ ve Prof. Dr. Fahrettin H. KELEŞTEMUR'a teşekkür ederim.

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

Dr. Mehmet Şerif ORTAÇ

Kayseri – 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFERTİLİTE TANIMI.....	3
2.2. İNFERTİLİTE EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	4
2.3.1. Kadına Ait Nedenler.....	5
2.3.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar.....	5
2.3.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm.....	5
2.3.1.1.2 Polikistik Over Sendromu.....	6
2.3.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm.....	7
2.3.1.2. Tubo-peritoneal İnfertilite Nedenleri.....	7
2.3.1.3. Diğer Nedenler.....	8
2.3.2. Açıklanmayan İnfertilite.....	8
2.3.3. Açıklanamayan İnfertilitede Tedavi Yaklaşımı.....	10
2.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGANLARIN TANIMLANMASI VE ANATOMİK LOKALİZASYONU.....	12
2.5. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGAN AKSININ DÜZENLENMESİ VE BAŞLICA GÖREVLERİ.....	14
2.5.1. Hipotalamo-pituiter-adrenal Aks.....	14
2.5.2. GH-IGF-1 Aksı.....	15
2.5.3. Tiroid Hormon ve Gonadal Aks.....	15

2.6. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ.....	16
2.6.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanımı ve Nedenleri	16
2.6.2. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları.....	17
2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı.....	18
2.6.3.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler	20
2.6.3.1.1. İnsülin Tolerans Testi.....	20
2.6.3.1.2. ACTH Stimülasyon Testi	21
2.6.3.1.3. Glukagon Testi.....	21
2.7. BÜYÜME HORMONU VE FERTİLİTE	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM	26
3.1. HASTALAR	26
3.2. METOD.....	27
3.3. DİNAMİK TESTLER	29
3.4. HORMON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	30
3.5. İSTATİSTİK ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	33
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE OBSTETRİK HİKAYELERİ	33
4.2. BAZAL HİPOFİZ HORMONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FSH/LH İLE TSH EKSİKLİKLERİ	36
4.3. DİNAMİK ENDOKRİN TESTLER VE ACTH/GH EKSİKLİĞİ	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
AFS	: Amerikan Fertility <i>Society</i>
Anti TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
AVP	: Arjinin Vazopresin
CC	: Klomifen sitrat
cm	: Santimetre
CRH	: Kortikotrop Salgılatıcı Hormon
Dİ	: Diabetes İnsipitus
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
ECLIA	: Elektrokemilüminesan immunassay
ESHRE	: European Society of Human Reproduction Society
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHD	: Growth Hormone Deficiency-Growth Hormon Eksikliği
GHRH	: Growth Hormon Salgılatan Hormon
GIH	: Growth Hormon İnhibitör Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
gr	: Gram
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
hMG	: Human Menopausal Gonadotropin
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal

HSG	: Histerosalpingografi
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin-like Growth Factor
IRMA	: İmmunoradiometricassay
İTT	: İnsülin Tolerans Testi
IU	: International Unit
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
i.m.	: İntramüsküler
i.v.	: İntravenöz
JNC	: Joint National Committee
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kg	: Kilogram
KOH	: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
L	: Litre
LH	: Lüteinleştirici Hormon
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mIU	: Mili International Unit
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
MR	: Magnetik Rezonans
mRNA	: Mesenger Ribonucleic Acid
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol

PIH	: Prolaktin İnhibitör Hormon
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POMC	: Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
RIA	: Radyoimmünoassay
r-hGH	: Recombinant human growth hormone
SD	: Standart Deviyasyon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
s.c.	: Subkutan
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TRH	: Tirotropin Salgılatan Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
USG	: Ultrasonografi
Ü	: Ünite
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization
µg	: Mikrogram
µIU	: Mikro International Unit
pg	: Pikogram

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hipofiz bezi ve anatomisi.....	13
Şekil 2. Hipofiz hormon eksikliği yüzdesi.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnfertilite nedenleri.....	4
Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu.....	5
Tablo 3. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri.....	6
Tablo 4. Açıklanamayan infertilitede olası etiyolojik faktörler	10
Tablo 5. Yapılan 45 çalışmaya göre açıklanamayan infertilitede ampirik tedavilerin etkinliği	12
Tablo 6. Hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksı.....	14
Tablo 7. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri.....	16
Tablo 8. GH eksikliğine bağlı belirti ve bulgular.....	18
Tablo 9. Hipofiz ve periferik hormonların normal referans aralıkları.....	29
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	35
Tablo 11. Hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımı.....	36
Tablo 12. Hastaların bazal hormon değerleri.....	38
Tablo 13. Glukagon testi, insülin tolerans testi (İTT) ve Dekzametazon supresyon testi (DST) sonuçları	41

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE HİPOFİZ FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda hipopituitarizm ve GH eksikliğinin etyolojideki yeri ve sıklığı ile ilgili literatürde bir çalışma yoktur. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarla GH'nun fertilite üzerinde önemli fizyolojik etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok klinikte hastaların GH eksikliği araştırılmadan rekombinant GH tedavisi yardımcı üreme tekniklerinde adjuvan olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma ile açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda hipopituitarizm ve GH eksikliği araştırıldı.

Materyal ve metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde Kasım 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 25 hastanın ortalama yaşı 27 (min:20, max:36) olup hastaların detaylı obstetrik hikayeleri alındı. Tüm hastaların VKİ, bel çevreleri, arteriyel tansiyonları ölçüldü. Hastalardan bazal hipofiz hormonları gönderildi. Tüm hastalara hipotalamo-pituitar-adrenal aksı ve GH-IGF-1 aksını değerlendirmek için insülin tolerans testi, glukagon testi ve deksametazon supresyon testleri yapıldı.

Bulgular: Üç hastada kafa travma hikayesi vardı. Bu hastalarda GH eksikliği yoktu. 6 hastada (%24) obezite ve 7 hastada artmış bel çevresi (>88 cm) mevcuttu. 25 hastanın yapılan glukagon testi ve insülin tolerans testi sonucunda 2 hastada (%8) GH eksikliği izlendi. ACTH eksikliği, FSL/LH eksikliği ve TSH eksikliği hiçbir hastada saptanmadı. İzole GH eksikliği tanısı alan hastaların çekilen Hipofiz MR sonuçlarında kitle ve patoloji izlenmedi ve idiopatik izole GH eksikliği tanısı konuldu. GH eksikliği olan hastaların VKİ ve bel çevreleri diğer hastaların ortalama değerlerinden anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Populasyon çalışmalarında %0,037 olan hipopituitarizm sıklığı açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda %8 olduğu gösterildi. GH eksikliğinin açıklanamayan infertilitede bir risk faktörü olabileceği ve bu nedenle bu grubun GH eksikliği açısından taranabileceği düşünüldü. Fakat rutin tarama olarak önerilebilmesi için daha çok sayıda

hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürdeki bilgilere dayanarak GH eksikliği izlenen infertil hastalarda GH replasman tedavisinin gebelik şansını artıracakđ düşünölmektedir.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, büyüme hormonu, etyoloji, hipofiz yetmezliği

RESEARCH OF PITUITARY FUNCTIONS IN UNEXPLAINED INFERTILITY

ABSTRACT

Aim: To our knowledge, there is no research in patients with unexplained infertility regarding GH deficiency and hypopituitarism's frequency in the literature. However, in recent studies it has been shown that GH has important physiological effects on fertility. Recombinant GH is used as an adjuvant therapy in assisted reproduction techniques in many clinics without investigating GH deficiency. The aim of this study is to determine hypopituitarism and GH deficiency in patients with unexplained infertility.

Materials and methods: 25 patients diagnosed with unexplained infertility admitted to Obstetrics and Gynecology Department of Erciyes University Medicine Faculty between November 2012 and June 2013 were enrolled in the study. Detailed obstetric history was learned from all the patients. The median age of the patients was 27 (min: 20, max: 36). All patients' BMI, waist circumference, arterial blood pressures were measured. Patients' basal pituitary hormone levels were evaluated. The insulin tolerance test, glucagon test and dexamethasone suppression tests of all patients were performed to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the GH-IGF-1 axis.

Results: Three patients had head trauma history. 6 patients (24%) were obese and 7 patients had increased waist circumference (> 88 cm). GH deficiency was shown in 2 patients (8%) due to both performed glucagon and insulin tolerance tests. There were no ACTH, FSH/LH and TSH deficiencies. There were no mass and pathological findings on pituitary MRI in GH deficient patients therefore these patients were diagnosed as idiopathic isolated GH deficiency. BMI and waist circumferences of GH-deficient patients were significantly higher than the average values of other patients.

Conclusion: The frequency of hypopituitarism which is 0,037% on general population studies was shown as 8% in patients with unexplained infertility in our study. It was thought that GH deficiency may be a risk factor in unexplained infertility so might be screened in this population. However for recommending routine screening of GH deficiency in patients with unexplained infertility, further studies including larger number of patients need to be done. Based on the information in the literature, GH

replacement therapy in infertile patients with GH deficiency could be thought to increase the probability of pregnancy.

Key words: Etiology, growth hormone, hypopituitarism, unexplained infertility

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır (US Congress Office of Tecnology Assesment 1988). Bu durum, üreme yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (1). Primer infertilite, daha önce hiç gebelik elde edilemeyen durumu tanımlarken sekonder infertilite tanımı daha önce gebelik elde edildiği halde sonrasında korunmasız ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumunda kullanılır. İnfertilite sebepleri genel olarak dişi partnere ait sebepler (%46,7), erkek partnere ait sebepler (%19) ya da her iki partnerin de sebep olduğu infertilite (%18,2) ve nedeni açıklanamayan infertilite (%16,1) olarak ayrılabilir (2).

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama %15'i açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır (3).

Hipofiz hormonları; pek çok fonksiyonun yanında, strese karşı uygun cevabın verilmesinde ve yaşamsal vücut fonksiyonlarının devamlılığını sağlamada görevlidir. Hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinik bulguların yanı sıra bazal hormon ölçümleri ve çeşitli dinamik testlerden yararlanılır. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri; hipofiz adenomları ve buna bağlı tedavi komplikasyonları, kafa travması, kraniyofaringioma ve hipotalamik bölge tümörleri, lenfositik hipofizitis, apopleksi ve postpartum hipofiz nekrozu, infiltratif hastalıklar, konjenital ve idiyopatik nedenlerdir (4,5). Birçok nedene bağlı hipofiz yetmezliğinde en sık eksilen hormonlar, büyüme

hormonu (growth hormone-GH) ve gonadotropinlerdir (6,7). Erişkinde GH eksikliğine bağlı nonspesifik değişiklikler olmakla beraber en sık halsizlik, fiziksel kapasitede azalma, bilişsel bozukluk, obezite, bel kalça oranında artma, vücut yağ dağılımında bozulma, hiperlipidemi, osteopeni, osteoporoz ve artmış insülin direnci tespit edilir (8).

GH'nun fertilite ve üreme sistemi üzerine etkileri son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır. Kadınlarda GH, gonadotropinler üzerine sadece bir düzenleyici olarak görev yapmaz. Aynı zamanda IGF aracılığıyla granuloza üzerine FSH ve LH etkisini artırarak ve direkt GH'nun etkisi ile folliküler maturasyonda rol oynar. GH gebelik sürecince fetal beslenme ve gelişme için ve laktasyon sırasında meme gelişimi için gereklidir. GH eksikliği olan kadınlar gebe olmak için yardımcı üreme tekniklerine gereksinim duyarlar (9-11). Yurtdışı ve yurtiçinde bazı kliniklerde GH tedavisi, çeşitli nedenlere bağlı infertilitede yardımcı üreme tekniklerine ek olarak kullanılmaktadır. Ancak GH tedavisi verilen bu hastalarda GH eksikliği olup olmadığı genellikle araştırılmamaktadır. Ayrıca literatürde açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda GH eksikliğinin ne sıklıkta olduğu bilinmemektedir.

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda hipofiz yetmezliği ve özellikle GH eksikliğinin sıklığının araştırılması planlandı. Eğer bu hastalarda GH eksikliği saptanırsa replasman tedavisi ile gebelik oranını artırma olasılığı mevcuttur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE TANIMI

İnfertilite, en az bir yıl korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. İnfertilite araştırmalarına korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl gebe kalamaması sonrası başlanır. Ancak 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda 6 ay gebe kalamama, araştırmalara başlamak için yeterli görülmektedir (3,12). Tüm kadınların 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki ile gebe kalma ihtimali %84 olduğu tespit edilmiş. Bu rakam 2 yıl sonrası %92'e 3 yıl sonrası %93'e yükselir (13).

Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır. Fekundabilite bir menstürel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanır. Normal çiftlerde fekundabilite %20-25 olarak tahmin edilmektedir. İnfertilite reproduktif yaş grubundaki (18-45 yaş) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir (1). Ülkemizde yeterli bir istatistiksel çalışma olmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığı verilerine göre infertilite oranı %15 olarak kabul edilmektedir (14).

Temel incelemeler arasında, 1992 AFS 99 ve 1996 European Society of Human Reproduction Society (ESHRE) 100 pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli tekniklerle (histerosanfingografi ve/veya histeroskopi) endometrial kavitenin durumu ile tubal açıklığın gösterilmesinin ve 21. gün serum progesteron düzeyi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak

rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen post koital test veya antisperm antikor varlığının tespiti ve tanısal laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (15).

2.2. İNFERTİLİTE EPİDEMİYOLOJİ

Fertiliteyi etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Yaş faktörü bunlar arasında en önemlilerinden birisidir. Yaş ilerledikçe fertilite belirgin olarak düşmektedir. Yaşla birlikte overlerde follikül kalitesinde azalma olmakta, fertilize olan ovumun uterusu implantasyon şansı azalmaktadır. Fransa’da yapılan bir çalışmada artifisyel inseminasyon yapılan kadınlarda fertilite oranının 30 yaşından sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Bir yıl süren inseminasyonlar sonrası gebelik oranı 30 yaşın altındaki kadınlarda %74 iken, 30-35 yaş arası kadınlarda %62 ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda %54 olarak bulunmuştur (16). Yaşla birlikte kromozomal anomalilerin insidansı ve spontan abortus oranı artar. Klinik olarak tespit edilebilen abortus oranı 30 yaşına kadar %10 iken 30’lu yaşların sonunda %18’e 40’lı yaşların başında ise %34’e çıkar. Ayrıca 30’lu yaşlara girildiğinde endometriozis, pelvik enfeksiyon gibi infertilite epidemiyolojisinde rol alan diğer olumsuz faktörlerin de görülme ihtimali artar (17-19).

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin nedenleri; Tablo 1’de gösterilmiştir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (20).

Tablo 1. İnfertilite nedenleri (20)

Nedenler	Sıklığı (%)
Kadına ait nedenler	
Ovulatuvar nedenler	%30-40
Tubal/peritoneal faktörler	%20-40
Diğer nedenler	%2-5
Erkeğe ait nedenler	%30-40
Açıklanamayan nedenler	%10-15

2.3.1. Kadına Ait Nedenler

2.3.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar

Ovulasyon; hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu ovulatuvar bozukluklar oluşabilir. Ovulatuvar bozukluklar, amenore veya adet düzensizlikleriyle kendini gösterebilir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulatuvar bozukluk şüphesi mevcut ise ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu (PKOS), anoreksiya nervroza, prematüre over yetmezliği, hiperprolaktinemi, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir (21).

World Health Organization (WHO-Dünya Sağlık Örgütü) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu (21)

Grup 1. Hipotalamo-hipofizer yetmezlik
Grup 2. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
Grup 3. Ovaryan yetmezlik
Grup 4. Konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları
Grup 5. Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
Grup 6. Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
Grup 7. Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar.

2.3.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm; hipotalamusun yeterli miktarda gonadotropin releasing hormon (GnRH) sekrete edemediği veya yetersiz GnRH üretiminin söz konusu olduğu ya da yetersiz pituitar gonadotropin (FSH, LH) salınımının olduğu bir

durumdur. Öyküde, aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm; fizyolojik puberte gecikmesi, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pituiter disfonksiyon durumlarında görülebilir. Fizyolojik gecikme (fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi) en sık izlenen formudur. Kallmann sendromu ise GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan otozomal dominant bir durumdur. Hipoozmi ve renk körlüğü ile birlikte görülür (21).

2.3.1.1.2. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (22). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS; multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık sorunu riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (23).

Sendromun tanısı Rotterdam tanı kriterlerinden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir (Tablo 3) (24).

Tablo 3. 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (24).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. USG’de polikistik over görünümünün mevcut olması ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |
|---|

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar (5). PKOS’da obezite prevalansı %40-60 olarak bildirilmektedir (22,25). LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (25,26). Ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over (PKO) olarak

tanımlanır (24). Bu bulguların tek overde olması yeterlidir. Ultrasonografik PKO görüntüsü sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir. PKOS'un etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu nedenle tedavi hedefleri; hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerindeki etkisi olduğu anlaşıldıktan sonra insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerlerini almışlardır (5).

2.3.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir ($>20\text{mIU/ml}$) ve ovaryen yetmezliği düşündürür. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda en sık nedeni genetik nedenlerdir (Turner sendromu). Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir (27). Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı %2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkilere en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir (28).

2.3.1.2. Tubo-peritoneal İnfertilite Nedenleri

Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin %20-40'dan sorumludur (21,28). Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem olan histerosalpingografi (HSG) siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır (29). HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. Yardımcı üreme tekniklerindeki başarı oranlarının giderek artmasıyla tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (21).

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri řu şekilde sıralayabiliriz (28):

- Pelvik adhezyonlar
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Pelvik operasyonlar
- Ekstragenital orjinli enfeksiyonlar
- Genital tüberküloz
- Endometriozis
- Tubal nedenler
 - Tubal polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
 - Hidrosalpenks

2.3.1.3. Diğer Nedenler

İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler şunlardır; servikal ve immünolojik infertilite (%1-2), konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir (21).

2.3.2. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama %15'i açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır. Açıklanamayan infertilite sıklığı, merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle değişmektedir.

İnfertilitesi olan bir kadın hastada açıklanamayan infertilite tanısında aşağıdaki kriterlerin sağlanması gereklidir (3):

- Ovulasyonun olması
- Tubaların açık olması
- Normal uterin kavite
- Normal semen analizi
- Yeterli over oosit rezervi

Temel bir değerlendirmede tespit edilemeyen ve açıklanamayan infertiliteye katkı yapan çok sayıda faktör vardır. Tubal ulaşım sorunları, follikül gelişimi, hafif ovulasyon fonksiyon bozuklukları ya da luteal faz defektleri bu kadınların bazılarında bildirilmiştir. Ayrıca implantasyon anormallikleri açıklanamayan infertiliteye sebep olabilir. Birçok olası faktör tek başlarına önemli ölçüde gebelik olasılığını azaltmamakla beraber birleşmeleri durumunda infertiliteye neden olabilmektedir (3).

Hatta normal bir semen analizi olan sperm dahi açıklanamayan infertiliteye katkıda bulunabilir. Normal standart semen analizi ile her zaman sperm/zona pellucida bağlanması ve penetrasyonu olacağı öngörülemez (3).

Açıklanamayan infertiliteye erkek katkısı olan bir başka örnek β -Defensin 126 olarak adlandırılan bir proteinin son zamanlarda tarif edilen mutasyonudur. Bu protein spermin servikal mukus içerisinde taşınmasına izin verir. Bu mutasyon 250 erkeğin birisinde bulunur. Bu mutasyonun varlığı normal semen analizi ile tespit edilemez. Ancak intrauterin inseminasyon (IUI) veya IVF (in vitro fertilizasyon-tüp bebek yöntemi) ile bu mutasyonun etkisi bypass edilir (30).

Defektif endometrial yüzeyin blastokist implantasyonu, invazyonu ve normal bağlanmasını engellediğı düşünülmektedir. Bu durum açıklanamayan infertilitenin ve tekrarlayan gebelik kayıplarının bazılarını açıklayabilir (3). Hiçbir biyomarker bu hastaların klinik tanısı için onaylanmamıştır. Açıklanamayan infertilitede olası etyolojiler Tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Açıklanamayan infertilitede olası etiyolojik faktörler (3,31,32)

- Antagonist servikal sekresyonlar
- Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- Anormal tubal siliyal aktivite
- Defektif ovum pick-up mekanizması
- Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- Ek hormon anormallikleri (örnek: Luteal faz defekti)
- Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- İmmünolojik faktörler
- Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu
- İmplantasyon başarısızlıkları

Birçok otör normal sonuçların uzamış infertilite süresi durumunda sperm analizlerinin tekrar edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Ancak en az iki normal analiz sonrasında açıklanamayan infertilite tanısının sağlıklı olacağı vurgulanmıştır (33). Son yıllarda laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarında yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Bu teknikle yaklaşım maliyeti artmakta ve vakaların sadece %25’inde patoloji tespit edilmektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis veya peritoneal adhezyon ön tanıda düşünülmediği vakalar dışında yaklaşım maliyeti açısından laparoskopi önerilmesi akılcı bir yaklaşım değildir (34).

2.3.3. Açıklanamayan İnfertilitede Tedavi Yaklaşımı

Genel olarak açıklanamayan infertil çiftlerin tedavisiz takiplerinde her ay %1-4 olasılığı ile gebelik olduğu izlenmiştir. Bu nedenle açıklanamayan infertilitede etkili gebelik tedavisi için bu gebelik oranının üzerine çıkılması önerilmektedir (3,35). Kadının yaşı

bekleme tedavi ile ilişkili gebelik oranını etkiler. 37 yaşından ileri ve açıklanamayan infertilite tanısı olan kadın hastada siklus başına gebelik oranı %1'in altındadır. Yumurtalık oosit havuzu, 37 yaşından ileri olan kadınlarda hızla azalır ve kaçınılmaz olarak over yaşlanması ve tükenmesi fertilite probleminin major bir nedeni olur. Bu nedenle bekleme tedavisi yaşı 32'den düşük olan ve oosit tükenmesi hakkında bir sorun olmayan kadın hastalarda bir seçenek olabilir. 2 yıldan daha uzun süre gebe kalmamaya çalışılıyorsa veya kadının yaşı ileri ise başlangıç tedavisi olarak daha agresif tedaviler yapılmalıdır (3,12,36).

Açıklanamayan infertilite tanılı hasta çiftlerin yönetiminde tedavi seçiminde alternatiflerin etkinliği, maliyeti, güvenliği ve risklerine göre dengelenmesi gerekir. Konvansiyonel olarak en az pahalı, invaziv ve riskli tedavi ile başlayıp yardımcı üreme tekniklerinde adım adım ilerleyen bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bekleme tedavisi ile başlamak önerilmiştir. Bundan netice alınamadığı durumda tek başına klomifen sitrat, tek başına inseminasyon (tohumlama) veya bunların bir arada uygulanması ile devam edilir. Daha sonra kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (süperovulasyon) ile inseminasyon birleştirilir. Bununda başarısız olması daha agresif ve daha fazla maliyetli olan IVF, açıklanamayan infertilite için nihai ampirik tedavi olarak uygulanır. Genel olarak bir tedavi şeklinden bir sonraki agresif tedavi şekline geçmeden önce 3-6 siklus tedaviye devam edilir (3).

7 randomize çalışmanın analiz verisi olan Cochrane derlemesinde klomifen sitratın açıklanamayan infertilitede ampirik tedavi olarak klinik bir yarar sağlamadığı sonucuna varılmıştır (37). Tek başına klomifen sitrat alan, tek başına IUI uygulanan ya da bekleme tedavisi yapılan açıklanamayan infertilite tanılı 580 kadının olduğu randomize bir çalışmada tek başına klomifen sitratın kullanımının ve tek başına IUI uygulamasının açıklanamayan infertilitede etkili olmadığı doğrulanmıştır (38).

932 çifti kapsayan bir çalışmada 231 çift KOH (kontrollü overyan hiperstimülasyon)+IUI ile tedavi edilmiş, 234 çift sadece IUI yapılmış, 234 çift KOH+intraservikal inseminasyon yapılmış ve 233 çifte ise sadece intraservikal inseminasyon yapılmış. IVF uygulanmadığı bu çalışmada en etkili ampirik tedavi KOH+IUI izlenmiş olup 231 çiftin %33'ünde ortalama 5-6 siklus sonrası gebelik gerçekleşmişti (39).

1998’de ampirik tedavi üzerine yapılan 45 çalışmanın meta-analizi değerlendirilmiştir (Tablo 5). Sonuç olarak sadece klomifen sitratın, sadece IUI ve IUI yapılmadan KOH uygulanmasının bir rolü olduğu kanıtlanamamıştır (40). Otörler açıklanamayan tedavi için en uygun başlangıç tedavisinin IUI ile klomifen sitrat olduğunu belirledi. Daha sonra gerekirse KOH/IUI ve IVF ile devam önerilmiştir. Ovulasyon uyarımı ile çoğul gebelikler ilişkili bulunduğu için başlama tedavisi olarak bekleme tedavisini ön plana çıkarılmıştır (3).

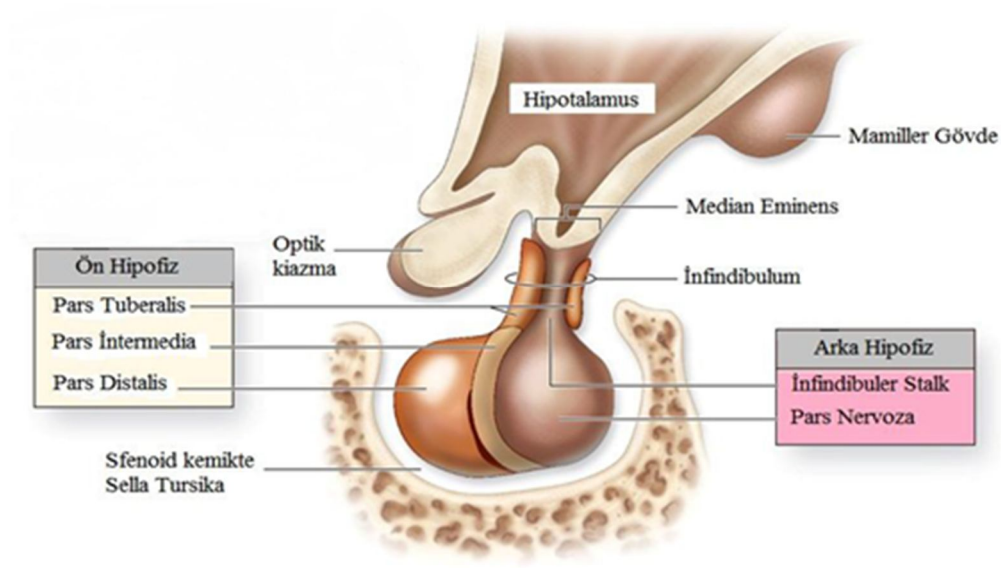
Tablo 5. Yapılan 45 çalışmaya göre açıklanamayan infertilitede ampirik tedavilerin etkinliği (40)

Tedavi	Siklus Başına Gebelik Oranı (%)
Tedavisi	1,3-4,1
Klomifen sitrat (CC)	5,6
İntrauterin İnseminasyon	3,8
CC/IUI	8,3
Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon	7,7
KOH/IUI	17,1
IVF	20,7

2.4. 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 (5,41).

Hipofiz bezi sfenoid kemik üzerinde bulunan Sella Tursica adlı bir bölümün içindedir (Şekil 1). Bezi çevreleyen durameter, klinoidler hizasında birleşerek diafragma sella adlı çatıyı oluşturur. Lateralde sinüs kavernoza, süperiorunda ise optik kiazma ile komşudur. Bezin ortalama ön arka çapı 10 mm, eni 13 mm, yüksekliği 6 mm'dir. Ağırlığı ortalama 500-900 miligram (mg)'dır. Hipofiz bezinin kanlanması, internal karotid arterlerin dalları olan superior ve inferior hipofizer arterler tarafından sağlanır (41).



Şekil 1. Hipofiz bezi ve anatomisi

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 (GH salgılayan), laktotrof (prolaktin-PRL salgılayan), tirotrof (tiroid stimüle edici hormon-TSH salgılayan), kortikotrof (adrenokortikotropik hormon-ACTH salgılayan), gonadotrof (follikül stimüle edici hormon-FSH ve luteinize edici hormon-LH salgılayan) ve klasik pituitar hormonu salgılamayan ancak parakrin fonksiyon gösterdiği düşünülen follikülostellat hücrelerden oluşur (4,41). Tablo 6'da hipofiz hormonları ve hedef organlar özetlenmiştir.

Tablo 6. Hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksı (42)

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

2.5. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGAN AKSININ DÜZENLENMESİ VE BAŞLICA GÖREVLERİ

2.5.1. 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 geri bildirim mekanizmayla bu etkiyi düzenler (43). AVP ise yine paraventricüler nükleusta sentezlenen ve ACTH salgılanmasında ikincil öneme sahip bir nöropeptittir (44). AVP ayrıca böbrekten su tutulumunda da görevlidir. Eksikliğinde santral diabetes insipidus (Dİ) gelişir. ACTH 39 aminoasitten oluşan adrenal korteksten glukokortikoid sentezini stimüle eden bir polipeptittir. Prekürsörü POMC'dir. ACTH ve kortizol salgılanması; pirojen alımı, vazopresin kullanımı, soğuk, depresyon, cerrahi, ağrı, travma, hipoksi ve ağır hipoglisemi gibi faktörler tarafından

uyarılır. ACTH ve kortizol sabah en yüksek seviyedeysen akşama doğru azalır ve uykudan birkaç saat sonra en düşük seviyeye iner (4,45).

2.5.2. GH-IGF-1 Aksı

GHRH ve somatostatin, somatotrof hücrelere etki ederek GH salgısının başlıca stimüle edici ve inhibe edici hormonlardır (46). GH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur ve hipofiz bezi somatotrof hücreleri tarafından salgılanır. Somatotrof hücreler, ön hipofiz hücrelerinin %50'sini oluşturur. GH için periferik hedef hormon olan IGF-1, GH sekresyonunu negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. GH, büyümedeki bilinen etkisinin dışında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda yer almaktadır. GH reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve başlıca karaciğerde (IGF-1 salgılanması için) yoğunlaşmasına rağmen lenfositler dahil olmak üzere vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. GH'nun büyümeyle ilgili ve diğer metabolik etkilerinin çoğu IGF-1 aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-1'in %70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (47). GH, yaklaşık her 90 dakikada bir pulsatil şekilde salgılanır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur (5).

2.5.3. 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 geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. TSH, tiroid bezi üzerindeki reseptörüne bağlanarak iyot alımını ve tiroid hormon yapımını artırır. Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden salgılanan FSH ve LH, gonadal fonksiyonları düzenler. Erkeklerde FSH, sertoli hücrelerini uyarak sperm yapımını artırır. FSH, gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise leydig hücrelerini uyarak testosteron yapımını artırır. Kadınlarda ise FSH ve LH, ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve maturasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir (42).

2.6. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ

2.6.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanımı ve Nedenleri

Hipofiz bezinden salgılanan hormonlardan bir veya daha fazlasının azalması veya tamamen yok olması ile oluşan klinik tablo hipofiz yetmezliği olarak adlandırılır. Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazla eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonları eksik ise panhipopituitarizm denilir. Hipofiz yetmezliğine yol açan başlıca nedenler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri (4, 5)

İnvaziv: Hipofiz tümörleri, Kranyofaringioma, Metastatik tümörler

İnfarktüs: Postpartum nekrozis (Sheehan Sendromu), Hipofizer apopleksi

İnfiltratif/inflamatuvar: Primer hipofizit, Sarkoidoz, Hemokromatozis, Histiositozis X

Travma: Kafa travması

İyatrojenik: Operasyon, Radyoterapi

İnfeksiyöz: Mikoz, Tüberküloz, Viral

Konjenital: Kallmann Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Pituitar aplazi/hipoplazi

İlaçlar: Anabolik steroidler, GnRH agonistleri, Estrojen, Dopamin

İdiopatik

Bunlar içerisinde en sık görülen neden, hipofiz adenomu ve/veya buna bağlı cerrahi girişimdir. Son yıllarda travmatik beyin hasarı (TBH) sonrası gelişen hipofiz yetmezliği üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır ve daha önce bilinenden daha sık olduğu gösterilmiştir. Schneider ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında TBH sonrası hipopituitarizm prevalansı %27,5 bulunmuştur (6).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada TBH geçiren 30 hasta prospektif olarak 3 yıl izlenmiştir. Hastaların 1 yıl sonraki kontrollerinde %53’ünde hipopituitarizm izlenmişken 3 yıl sonraki testlerde %30’unda hipopituitarizm olduğu görülmüştür. Bu çalışmada 1 ve 3. yıllarda en sık GH eksikliği izlenmiştir (48).

Kelly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TBH sonrası %36 oranında hipopituitarizm geliştiği tespit edilmiştir (49). TBH sonrası en sık etkilenen hormonlar sırasıyla GH ve gonadotropinlerdir (6,49). Kliniğimizde yapılan çalışmada ise yine aynı şekilde en sık etkilenen hormonun GH olduğu fakat önceki çalışmalardan farklı olarak ikinci sıklıkta etkilenen hormonun ACTH olduğu belirtilmiştir (50).

Travmatik beyin hasarlı ölen hastaların hipopituitarizm nedenlerinin postmortem çalışmalarda %26-86 infarktüse sekonder olduğu gösterilmiştir (51-52). Kabul edilen diğer mekanizmalar serebral ödeme bağlı olarak pituiter gland basısı, hemoraji, kafa kemiği fraktürü, hipoksi veya glandın direkt hasarına bağlıdır (52). Son bir mekanizma olarak doku hasarıyla açığa çıkabilecek antijenik uyarı ve buna karşı gelişen antikor oluşumu olabileceği düşünülmüştür (53).

2.6.2. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları

Hipopituitarizm; bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösteren çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Progresif hipopituitarizmlerde öncelikle GH ve gonadotropinler (FSH, LH) etkilenirken ilerleyen dönemde TSH, ACTH ve ADH'da eksilme görülür. PRL en son etkilenir. Ancak bu sırada değişiklik olması nadir değildir. Yetişkinlerde GH eksikliği silik olduğu için ilk belirtiler hipogonadizme aittir (4,5).

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 (hipotansiyon, hipoglisemi, halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı) oluşur.

GH, GHRH'nın hipofiz bezini uyarması sonucu salgılanır ve periferik dokularda etkinliğini büyük oranda IGF-1 vasıtasıyla gerçekleştirir (46). GH'nun büyüme ile ilgili bilinen etkilerinin dışında ileri yaşlara kadar mevcut olan önemli metabolik etkileri vardır. GH eksikliğinde görülen başlıca belirti ve bulgular Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. GH eksikliğine bağlı belirti ve bulgular (8)

Belirtiler	Bulgular
Azalmış psikolojik iyi hissetme Enerji ve canlılıkta azalma Bozuk genel sağlık durumu Depresif duygu durumu Anksiyetede artış İçe kapanma Duygusal tepkilerde dengesizlik Artmış abdominal obezite Azalmış güç ve fizik egzersiz kapasitesi Terlemede azalma	Trunkal obezite Artmış bel kalça oranı Kuru, ince deri Anormal vücut kompozisyonu Azalmış yağsız vücut ağırlığı Artmış yağ oranı Azalmış ekstrasellüler su Anormal kardiyak yapı ve fonksiyon Kardiyovasküler risk faktörleri Hiperlipidemi Azalmış fibrinolizis Artmış ateroskleroz Düşük kemik mineral dansitesi Azalmış bazal metabolik hız Artmış insülin direnci

Diğer hipofiz hormonlarından TSH eksikliğinde, sekonder hipotiroidiye bağlı; halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, 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 diabetes insipidus oluşur. Prolaktin eksikliği, laktasyon olmaması dışında önemli bir klinik sorun oluşturmaz (5,42).

2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı

Hipopitüitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir.

Hipofiz yetmezliği tanısı, klinik bulgu ve belirtilerden şüphelenilmesi halinde, hipofiz bezinden ve hedef organdan salgılanan hormonların ölçülmesi ve çeşitli dinamik testlerin yapılması vasıtasıyla konulur. Hedef organdan salgılanan hormonun düşük olmasına rağmen hipofizer hormonda yeterince yükselme olmaması veya düşük olması hipofizer hormon yetmezliği olarak kabul edilir.

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritm izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 06:00 ile 08:00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Normal şartlarda sabah kortizol düzeyi 9-20 mikrogram/desilitre (mcg/dl) civarındadır. Bu değır 2-3 mcg/dl'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünölmelidir (54,55). şiddetli strese rağmen herhangi bir zamanda alınan kortizol düzeyinin 4,5 mcg/dl'nin altında olmasının da adrenal yetmezlik lehine olabileceği düşünölmektedir (56). Fakat ılımlı veya subklinik adrenal yetmezlik bulunan hastalarla sağlıklı kişilerin bazal kortizol ve ACTH düzeyleri birbirine benzemektedir (57). Bu durumda dinamik uyarı testleri yapılır (insölin tolerans testi, glukagon testi, ACTH stimölasyon testi).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken sT3 ve sT4 değırlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (42).

GH düzeyinin 24 saatlik serumda ölçümü, spontan GH ölçümü için sıklıkla kullanılmıştır. Fakat testin uygulama zorluğu, hasta ve kontrol gruplarının GH düzeylerinde çakışma olması nedeniyle güvenilirliği kısıtlıdır (58). İdrarda GH düzeyinin tespit edilebilmesi, GH eksikliği tanısında bu testi gündeme getirmiş fakat yeterli klinik çalışma olmaması nedeniyle geniş kullanım alanı bulamamıştır (59). 1998 yılında "Growth Hormone Research Society" tarafından yayınlanan raporda GH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimölasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünölenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (60). Yetişkinlerde idiopatik GHD (growth hormone deficiency-growth hormon eksikliği) çok nadirdir. Klinik koşulların yokluğunda tek bir GH stimölasyon testi ile sık yanlış pozitif izlenmesi nedeniyle idiopatik GHD tanısı için iki

testin yapılması önerilmiştir (61). GH noksanlığının tanısında kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

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

Erişkinde GH eksikliğinin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, oral östrojen tedavisi, kötü kontrollü diabetes mellitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. GH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin GH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır GH eksikliği olanların sadece % 17'sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (61,62).

2.6.3.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler

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

2.6.3.1.1. İnsülin Tolerans Testi

Hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın değerlendirilmesinde insülin hipoglisemisine kortizol cevabının ölçüldüğü insülin tolerans testi altın standart olarak kabul edilmektedir (62). İleri yaş, serebrovasküler hastalık, epilepsi, koroner arter hastalığı, tedavisiz hipotiroidi, uzun süreli ciddi hipoadrenalizm ve glikojen depo hastalığı gibi durumlarda bu testin kullanılması kontrendikedir (63). Sekiz saatlik açlığı takiben 0,1-0,15 ünite/kilogram (U/kg) kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır ve hipoglisemi semptomları ile beraber ölçülen kan glukozunun 40 mg/dl (2.2 mmol/L)'nin altına inmesiyle teste başlanır (64). İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol veya GH ölçümü için kan alınır. İTT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 18 mcg/dl (500 nmol/L)'ye

ulaşırsa cevap var kabul edilir (65). İTT, GH eksikliği tanısında da altın standarttır (60,62). Pik GH cevabı 9 mikroIU/litre (3 µg/L)'den düşük olan erişkinlerde GH eksikliği tanısı konulur (58).

2.6.3.1.2. ACTH Stimülasyon Testi

HPA aksının değerlendirilmesinde İTT'ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 mcg veya 250 mcg ACTH i.v. olarak yapılır. Belli aralıklarla kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nın i.v. veya intramüsküler (i.m.) olarak yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (66). Ancak ACTH testi, sekonder ACTH eksikliği durumunun erken döneminde yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu dezavantajı nedeniyle erken dönemde tercih edilmemektedir.

2.6.3.1.3. Glukagon Testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normogliseminin devamlılığını sağlayan ve pankreas alfa adacık hücrelerinden sekrete edilen 29 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. İnsanlarda i.m. veya subkutan (s.c.) glukagon uygulamasının, kan kortizol ve GH düzeyini artırdığı bilinmektedir (67,68). Bu etki i.v. uygulamada görülmez (69). Glukagonun HPA aksı üzerine olan etkisinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemelen ACTH bağımlı ve glukagon tarafından indüklenen katekolaminlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (70). Bir diğer hipotezde ise i.m. olarak uygulanan glukagonun proteolizi sonucu oluşan peptit fragmanlarının, GH ve ACTH salgılatıcı özelliği olduğu öne sürülmüştür (69,71). Bir başka hipotezde ise, glukagonun, hipotalamik somatostatin salınımını inhibe ederek somatotrof ve kortikotrof hücreleri uyardığı öne sürülmüştür (71). 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 görülebilen genel olarak ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İTT'nin kontrendike olduğu hastalarda, HPA ve GH aksını değerlendirmede basit, güvenilir ve uygun bir alternatif olarak kullanılabilir (72). Literatürde GHD tanısı için glukagon testinde cut-off GH değeri 3,0 ng/mL seçilmiştir (73). 2007 yılında Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmada glukagon testinde GH değeri 1,18 µg/l (3,54 µIU/L) ve üzeri değerler yeterli cevap olarak kabul edilmiştir (74). Bu çalışmada cut-off değeri daha spesifik

olduğu için 1,18 µg/l (1,18 ng/mL) kabul edildi. Glukagon testinde kortizol değeri 10,74 µg/dl'yi geçmesi durumunda HPA aksı normal olarak kabul edilir (74).

2.7. BÜYÜME HORMONU VE FERTİLİTE

Büyüme hormonunun asıl etkisi lineer büyüme üzerinedir, ancak metabolik yolları da etkiler. Ayrıca GH/IGF-1 reseptörlerinin tüm vücutta yaygın olmasından dolayı hergün yeni bir fizyolojik etkisi keşfedilmektedir. Bu etkilerinin bazıları GH'nun kendisi tarafından direkt olarak düzenlenirken diğerleri IGF-1 aracılığıyla gerçekleşir (4,5).

GH erkek cinsel olgunlaşmanın ve yetişkin üreme fonksiyonlarının kontrolünde fizyolojik bir rolü vardır. Erkek üreme performansına GH etkisi hakkında yayınlanmış klinik veriler tartışmalıdır. GH etkisi erkek üreme için kesinlikle gerekli değildir. Konjenital GHD ve GH direnci olan erkek hastalarda fertilite mevcuttur. Çeşitli üreme kusurları erkek üreme sisteminin normalin altında gelişmesi ve azalmış cinsel davranış GHD hastalarında mevcuttur. GH, gonadal farklılaşma, steroidogenezis ve gametogenezis yanısıra gonadotropin salgılanmasını ve yanıtını düzenler (9,75,76).

Son on yılda, kadın üremesinde büyüme faktörleri ve GH'nun oynadığı rol ilgisi artan bir konu haline gelmiştir. Overlerin GH aktivitesi için bir hedef olduğu ortaya çıkmıştır. Birçok olguda GH-IGF-1 sisteminin gonadotropinlerin overler üzerindeki etkisini düzenlediği gösterilmiştir. Overlerde GH ve IGF-1 reseptörlerinin olması GH'nun sadece gonadotropinlerde bir düzenleyici olmadığını düşündürmektedir. IGF aracılığıyla FSH ve LH'nın granuloza hücreleri üzerindeki etkisini artırmaya ve direkt GH etkisi ile de follikül maturasyonuna aracılık etmektedir. GH folliküler büyüme ve olgunlaşmasını uyarılması yanı sıra embriyo implantasyonu ve fertilizasyonunda sinerjistik potansiyel rol oynadığı vurgulanmaktadır (9-11,77).

GH, dural, granuloza ve luteal hücrelerin üzerindeki GH reseptörlerine bağlanır. Aromataz ve 3β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırarak steroidogeneze neden olabileceği düşünülmektedir ve kadınlardaki androjen östrojen dönüşümünü artırır. Bu etki, doğrudan ve/veya IGF-1 aracılı mekanizma ile oluşur. IGF-1 ve IGF-2 antrum oluşum aşamasına kadar follikülogenezde önemli bir rol oynamaktadır. GH etkisi özellikle erken folliküler gelişimde ve dominant folliküle ilerlemesinde önemlidir. Erken follikül gelişimi FSH'dan bağımsızdır (11,77,78). De Boer ve arkadaşları

yaptıkları kohort çalışmada GH ve IGF-1'in, dominant follikülün alınmasında rol oynadığı ve bu şekilde tek follikül büyümesine yol açtığı hipotezini ortaya attılar (79).

Artan kanıtlara dayanarak IGF-1 ve IGF-2 antrum oluşum aşamasına kadar follikülogenezde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnfantil dönemde, follikül gelişimi gonadotropin bağımsız olarak kabul edilir. IGF-1, FSH reseptör mRNA ekspresyonunda doza bağımlı bir artış getirmektedir. IGF-1, FSH reseptör üzerine FSH ile sinerjistik etki gösteriyor. Aynı etki LH reseptör ekspresyonu üzerinde de olduğu biliniyor (80).

Ayrıca GH, follikül apoptoz üzerinde doğrudan inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir. Follikülogenezisin sonlarında GH, gonadotropinler ile birlikte LH'nın etkisini güçlendirerek folliküllerin hayatta kalma ve hücre çoğalmasını artırabilir. GH follikül seçiminde fizyolojik bir etkisi olduğu düşünülmektedir (9,79). GH, oositin başarılı bir şekilde döllenebilmesi için gerekli olan nükleer ve sitoplazmik maturasyonu hızlandırarak oosit kalitesini artırabilir (81). Giampietro ve arkadaşları gebeliğin erken dönemlerinde oosit fertilizasyonu üzerinde GH ve IGF-1'in önemli bir rolü olduğunu belirtmişlerdir (82).

Birçok bulgu üreme durumu ile somatotrop aks arasında yakın ilişki olduğunu destekler bu da GH'nun üreme fonksiyonunda önemli fizyolojik rol oynadığını göstermektedir. Normal fertilité daima normal bir GH aksının olmasını gerektirmediği düşünülmektedir. Bununla birlikte GH ve IGF-1 düşük seviyeleri veya yokluğu, kadın üreme sistemi üzerine klinik etkileri gösterilmiştir. GH eksikliği, kızlarda pubertal gelişim gecikmesine sebep olmaktadır. GH replasmanı ile bunun önüne geçilmektedir. GH eksikliği, bu çocukların yetişkinliğinde düşük doğurganlık durumunu oluşturur (82, 83).

Hipopitüitarizm genellikle infertilite ile ilişkilidir. Ovulasyon indüksiyonu yapılmasıyla hipopitüitarizm olan kadınlarda gebelik oranı artmıştır. Ovulasyon indüksiyonu sıklıkla transfer edilen embriyo sayısına bağlı olarak ikiz gebeliklerle sonuçlanmaktadır. Hipopitüitarizm olan kadınlarda ikiz gebeliklerin daha kötü sonuçları olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi de gebelik öncesi uterusun yeterli hazırlığı yapamamasına ve dolayısıyla kötü plasental fonksiyona bağlanmıştır. Bu nedenle ikiz gebelikler bu hasta grubunda kaçınılmalıdır. Büyüme hormonu ve östrojen ile gebelik için uterus hazırlamasına daha fazla dikkat edilmelidir (84). Hipopitüitar hastalarda gebelik oranı

%47 doğum oranı %42 olarak bildirmiştir (85). İzole hipogonadotropik hipogonadizm (HH) olan kadınlarda ovulasyon ve gebelik oranı daha yüksek, spontan düşük oranı daha düşüktür. Hipopituitarizm kadınlarda %47 olan gebelik oranları hipogonadotropik hipogonadizmli kadınlarda bildirilenin yaklaşık yarısıdır. Diğer bir deyişle gonadotropin dışındaki hipofiz hormon eksiklikleri gebelik elde etmede önemli olumsuz bir etkisi vardır. Hipogonadotropik hipogonadizm, hipopituitarizm için ilginç bir karşılaştırmadır (86). Homburg ve arkadaşları, hipogonadotropik hipogonadizmli kadınlarda yüksek ovulasyon (%87) ve gebelik (siklus başına %29,5) oranları ve fazla olmayan spontan düşük oranları (%16) ile mükemmel fertilité sonuçları bildirmiştir (86).

İzole GH eksikliği, hipogonadotropik hipogonadizm ve hipopituitarizm olan kadınlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha küçük uterus boyutları izlenmiştir. Rahim boyutu, izole HH ve hipopituitarizmde benzer olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hipopituitar hastalarda uterus boyutu tek başına kötü sonuçları açıklayamaz. Muhtemelen diğer ilgili hipofiz hormonlarının eksikliği kötü sonuçlar için sorumlu olabilir (87).

İzole ACTH ve TSH eksiklikleri olanlardan daha çok izole GH eksikliği olan hastalarda gebelik hakkında fazla veri vardır. GH eksikliği olan hastalarda GH kullanımı endojen gonadotropinlere overyan duyarlılığı artırır (88). Ama sağlam hipofiz fonksiyonu olan hastalarda GH kullanımının yararlı olduğu kanıtlanamamıştır (89).

GH eksikliği olan kadınların bazısında sorunsuz gebeliklerin gerçekleşmesi ile birlikte GH replasmanının rolünün açıklığa kavuşturulması gerekir (83,90). Klinik çalışmalarda GH tedavisi infertil kadınların bazılarında yararlı olduğu gösterilmiştir. GH eksikliğinde özellikle perikonsepsiyonel dönemde plasental fonksiyon ve fetal büyüme üzerinde yararlı etkileri olabilir (91). GH, yetişkin başlangıçlı GH eksikliği olan ögonadal hastalarda gonadotropinlerin folliküler gelişirmesine yönelik etkisini artırmak için önerilmiştir. Bazı çalışmalarda, hipogonadotropik anovulatuvar kadınlarda GH verilen grupta ovulasyon indüksiyon için gereken hMG tedavisinin süresi ve dozajı önemli düzeyde azaldı ve başarılı bir şekilde tedavi edilen hasta yüzdesi arttığı izlenmiştir (9,92). Çocukluk veya erişkin başlangıçlı GH eksikliği olan hastalarda, GH tedavisinin ilk iki trimesterde kullanılmasının önemli yan etki ve obstetrik komplikasyon olmadan anne ve fetus için güvenli olduğu bildirilmiştir (93,94). Eksojen GH'nun önemi

gebeliğin ileri aşamalarında azalır. Çünkü gebeliğin 20. haftasından sonra plasental GH artışı izlenir. Bu nedenle GH replasman tedavisinin gebelik boyunca yapılması önerilmez (95).

Literatürde GH eksikliği izlenen hastalarda GH tedavisi ile gebelik gerçekleşmiştir. Aynı şekilde GH'nun fertilitede etkisi ve fizyolojisi olduğu yapılan çalışmalarla gün geçtikçe gösterilmektedir.

Salle ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı olgu sunumunda panhipopituitarizm tanılı 32 yaşında kadın hastada ağır GH eksikliği mevcutmuş (ITT sonrası GH<0.2 ng/ml). Üç sikluste tek başına gonadotropin ile ovulasyon indüksiyon tedavisi almış fakat başarılı olunamamıştı. Buna karşılık on iki hafta GH tedavisinden sonra IGF-1 normale geldi ve gonadotropin ile tek siklus uyarımı ile hamilelik sağlanmıştır (80).

Giampietro ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada normogonadotropik normoprolaktinematik olan ve GH eksikliği tanılı dört kadın takip edilmişti. İki kadın travmatik beyin hasarı sonrası GH eksikliği tanısı almıştı. Diğer hastaların bir tanesinde primer empty sella mevcut olup diğerinde Rathke kisti sebebiyle yapılan transsfenoidal cerrahi sonrasında GH eksikliği gelişmişti. İki hastada aynı zamanda sekonder hipoadrenalizm ve hipotiroidizm mevcuttu. Bu çalışmada hastalara GH replasman tedavisi başlanmış. Doz ayarı IGF-1 normalleşmesine göre yapılmış. Tüm hastalarda replasman tedavisine başlandıktan 6-12 ay sonrasında gebelik gerçekleşmişti. Büyüme hormonu tedavisi gebelik onayı alındıktan sonra kesilmiş ve gebelik boyunca bu şekilde takip edilmiş. Tüm gebelikler olaysız gerçekleşmişti. Doğum sonrası hiçbir konjenital malformasyon izlenmeyip normal kilo ve boyda sağlıklı bebekler dünyaya gelmiştir (82).

Sonuçta literatürde GH eksikliği olan ve gebelik sağlanamayan hastalar GH replasman tedavisi ile gebelik gerçekleştiği vakalar tarzında sunulmuştur.

Literatürde infertil kadın hastalarda GH tedavisi yardımcı üreme tekniklerinde adjuvan olarak kullanılmakla birlikte bu hastalarda GH eksikliği olup olmadığı araştırılmamaktadır. Ayrıca GH eksikliği olan hastalarda GH tedavisi ile başarılı gebelikler olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Ancak açıklanamayan infertilitede ne kadar GH eksikliği olduğu ve etyolojik neden olarak yüzdesi bilinmemektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2012/681, Tarih: 06.11.2012) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi ve gerekli fizik muayenelerin yapılabilmesi için yazılı izin belgesi alındı.

Açıklanamayan infertilite tanısı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucu infertiliteyi açıklayacak bir sebep bulunamamasına dayanılarak Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim görevlileri tarafından konuldu. Bu hastalar ileriye dönük olarak incelendi. Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde infertilite tanılı çiftlerde, spermiogram, histerosalfingografi (HSG), ovulasyonun gösterilmesi (siklusun 21. gününde progesterona düzeyi ile), hipofiz hormonları ve TFT düzeyleri değerlendirildi. Gerekli görülen bazı durumlarda (HSG’de tubal açıklığın izlenemediği, tuba uteri patolojisi düşünüldüğü) laparoskopi yapılmıştı. Bu tetkiklerin sonuçları normal olması durumunda açıklanamayan infertilite tanısı konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Eşinin spermiogram testi normal olan kadın hastalar
2. Histerosanfigografisi normal (veya diagnostik laparoskopi ile tubal açıklığı) olan hastalar
3. Ovulasyonun 21. gününde bakılan progesteron düzeyi normal olan hastalar
4. 18 yaşından büyük ve 50 yaşından küçük olan hastalar
5. Daha önce gebe kalmamış (primer infertilite tanısı) olan hastalar
6. En az bir yıl korunmasız cinsel ilişki ile infertilite tanısı olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. DM, HT, hipotiroidi, hipertiroidi, epilepsi, KAH tanısı olanlar
2. PCOS, hiperandrojenemi tanısı olanlar
3. Bilinen hipofiz ve hipotalamik hastalığı olanlar
4. İnfertilitede erkek faktörü olanlar
5. Hormon preparatı kullanımı (ovulasyon induksiyon ilaç kullanım hikayesi hariç)

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve açıklanamayan infertilite tanısı konan 20-36 yaş arasında 25 kadın hasta (ortanca yaş:27) çalışmaya alındı.

3.2. METOD

Çalışmaya alınan tüm hastalardan anamnez alındı. Hastaların şikayeti, hikayesi, özgeçmişi, varsa kafa travması/düşme hikayesi alınıp tez çalışma formuna kaydedildi. Bununla beraber menstrüasyon durumu, infertilite süresi, infertilite için yapılan önceki tedaviler sorgulandı ve sistem sorgulaması sonucu kaydedildi.

Bel çevresi spina iliaca anterior superiorları birleştiren çizgi hizasından ölçüldü (normal değerler; erkekte $\leq$ 102 cm, kadında $\leq$ 88 cm). Arteriyel tansiyon ve nabız ölçümleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri tüm ölçümlerde aynı tartı ve mezura kullanılarak yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram (kg) / boy (metre)² formülü ile hesaplandı. <18,5: zayıf, 18,5-24,9 arası: normal, 25-29,9 arası: fazla kilolu, 30-39,9 arası: obez, >40: morbit obez olarak değerlendirildi. Hastanın Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde rutin tetkiklerle istenilen spermiogram, histerosalpingografi, ovulasyonun 21. gün progesteron düzeyi ve varsa 3. günde bakılan FSH, LH, prolaktin ve estradiol düzeyleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilmeye uygun olan hastalardan bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla TSH, serbest T3, serbest T4, anti TPO, IGF-1 ölçümü için venöz kan alındı. Ayrıca ileriki çalışmalarda kullanılmak üzere 5 ml kan alınıp santrifüj ile ayrılan serumu -80 °C’de saklandı. Ölçümler, aynı kitler kullanılarak ERÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Merkez Biyokimya Laboratuvarları’nda yapıldı. Hastaların TSH, sT3, sT4, Anti TPO ve glukoz tetkikleri Merkez Biyokimya Laboratuvarları’nda, IGF-1, GH ve kortizol tetkikleri Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarları’nda çalışıldı.

Tablo 9. Hipofiz ve periferik hormonların normal referans aralıkları

IGF-1	197-476 ng/mL(18-30 yaş) 100-494 ng/mL (31-40 yaş) (101-303 ng/mL (41-50 yaş)	FSH	Foliküler faz : 3-10,9 µIU/mL Midsiklus : 3,9-34,5 µIU/mL Luteal faz : 2-9,8 µIU/mL Postmenopoz : 24-119µIU/mL Erkek : 1,9-18,9 µIU/mL
TSH	0,57-5,6 µIU/mL	PRL	3,4-29,8ng/ml
sT4	0,88-1,72 ng/dL	LH	Foliküler faz : 2,1-12,8 µIU/mL Midsiklus : 9-77,3 µIU/mL Luteal faz : 0,7-17,3 µIU/mL Postmenopoz : 16,3-54,8µIU/mL Erkek : 1,7-9,6 µIU/mL
sT3	2,3-4,2 pg/mL	Estradiol	Foliküler faz : 18,9-246 pg/mL Midsiklus : 35,5-570 pg/mL Luteal faz : 22,4-256 pg/mL Postmenopoz : 14,4-44,5 pg/mL Erkek : 11,6-41,2 pg/mL
Kortizol	5,0-26 µg/dL ; sabah 1,81-13µg/dL; öğle sonrası		

FSH/LH eksikliği ve TSH eksikliği tanısı bazal hormon değerlerine göre konuldu.

3.3. DİNAMİK TESTLER

Glukagon testi için; 8 saat açlığı takiben bazal kortizol ve bazal GH ölçümü için venöz kan alındıktan sonra 1 mg glukagon preparatı (GlucaGen® hypokit, Novo Nordisk, Danimarka) i.m. yolla deltoid kasa uygulandı ve plazma kortizol ve GH ölçümü için 90, 120, 150, 180, 210. ve 240. dakikalarda venöz kan alındı. Herhangi bir dakikadaki pik GH değerinin 3,54 mIU/L (1,18 µg/L) ve üzeri olması durumunda GH-IGF-1 aksı normal kabul edildi. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın değerlendirmesinde kortizol değerinin 10,74 µg/dl'yi geçenlerin HPA aksı normal olarak kabul edildi (74).

İnsülin tolerans testi (İTT), glukagon testinden sonraki bir günde sekiz saatlik açlığı takiben 0,1-0,15 ünite/kilogram (Ü/kg) kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapıldı ve hipoglisemi semptomları ile beraber ölçülen kan glukozunun 40 mg/dl'nin (2,2.mmol/L) altına inmesiyle teste başlandı (Tablo 13'te izlenen 1 ve 2 nolu hastalarda şiddetli hipoglisemi semptomları oldukları için kan şekerleri 51 ve 52 mg/dL düzeylerinde olmasına rağmen teste başlandı) (64). Hastalardan -15, 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kortizol ve GH için venöz kan örnekleri alındı. İTT, GH eksikliği için altın standart olarak kabul edilir (60,62). Pik GH cevabı 9 mIU/L (3 µg/L) ve üzeri ise GH-IGF-1 aksı normal kabul edildi (58). HPA aksının değerlendirmesinde ölçülen kortizol düzeyi 18 mcg/dL (500 nmol/L) ve üzeri olması durumunda HPA aksı normal kabul edildi (65).

GH eksikliği ve ACTH eksikliği tanısı İTT ve glukagon testlerinin her ikisinde de belirtilen cut-off değerlerinden daha düşük sonuç alınmasına göre konuldu (60,96).

Hiperkortizolemiyi dışlamak için hastalara düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) yapıldı. Hastalara gece saat 23:00'da 1 mg deksametazon (2 tablet dekort 0,5 mg) verilip sabah 08:00'da kortizol düzeyi için venöz kan alındı. Bu test Cushing Sendromu için tarama testidir. 1 mg deksametazon testinde sabah bakılan kortizolün normal değeri <1,8 mcg/dL'dir (62). Eğer sonuç 1,8 mcg/dL'den yüksek izlenmesi durumunda Cushing Sendromuna yönelik tanı testlerinin yapılması planlandı.

3.4. HORMON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

GH düzeyi, İmmunoradiometricassay (IRMA) metodu ile (IM1397, Marsilya, Fransa) ölçüldü (Intra-assay; CV: %1,5, analitik duyarlılık: 0,10 mIU/L). Normal değerler; kadınlarda: 0.30-32 mIU/L, erkeklerde: 0,27-16 mIU/L).

Kortizol düzeyi, Radyoimmünoassay (RIA) metodu ile (IM18141, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü (Intra-assay; CV: %5,8; analitik duyarlılık: 10nM). Normal değerler; sabah: 5- 26 mcg/dl, öğleden sonra: 1,8-13 mcg/dL).

IGF-1 düzeyi, İmmunoradiometricassay (IRMA) metodu ile (IM15729, Marsilya, Fransa) ölçüldü. Normal değerler; 20-30 yaş için: 219-644 ng/ml, 30-40 yaş için: 140-405 ng/ml, 40-50 yaş için: 64-336 ng/ml, 50-60 yaş için: 71-284 ng/ml.

sT3, sT4, TSH ve Anti-TPO düzeyleri Elektrokemilüminesan immunassay (ECLIA) metoduyla ölçüldü. Normal değerler; sT3: 2,3-4,2 pg/ml, sT4: 0,88-1,72 ng/dL, TSH: 0,57-5,6 µU/ml.

Serum glukoz düzeyi, heksokinaz/G-6-PDH (Architect 8000-16000, Wiesbaden, Almanya) metoduyla çalışıldı. Normal değerler: 70-105 mg/dL.

3.5. İSTATİSTİK ANALİZ

İTT ve glukagon testi arasında pik GH düzeyleri karşılaştırıldı. Aynı şekilde İTT ve glukagon testindeki pik kortizol değerleri arasında karşılaştırma yapıldı. Analizlerde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Normal dağılım Kolmogrov-Smirnov Testi ile tespit edildi. Normal dağılım gösteren verilerde independent t testi; normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney testi kullanıldı. Analizler % 95 güven aralığında yapıldı ve anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama+standart deviasyon (SD); normal dağılım göstermeyen veriler ise median+%25-%75 olarak gösterildi. Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda GH eksikliği teşhisi konulan hasta sayısı az olduğu için gruplar arası karşılaştırma yapılamadı.

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE DE HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Adı		Tarih	
Soyadı		Dosya no	
Yaşı		Telefon	
TC No		Meslek	

Şikayeti:

Hikayesi:

Özgeçmişi:

- Bilinen Hastalıklar:
- Operasyon :
- Kullandığı İlaçlar:

Dışlama Kriterleri	
DM, HT, Hipotiroidi, Hipertiroidi	
PCOS, Hiperandrojenemi	
Bilinen Hipofiz ve Hipotalamik Hastalıklar	
Erkeklerde Anormallik	
Hormon Preparatı Kullanımı(ovulasyonu indükleyen ilaç kullanımı hariç)	
Epilepsi, KAH	

Kafa travması veya Düşme Hikayesi:

- Travmanın şekli/zamanı:
- Şuur kaybı:
- Hospitalizasyon:

Mens Durumu:

- Kaç güne bir olduğu:
- Obstetrik Hikaye:
- İnfertilite için yapılan önceki tedaviler:

Halsizlik:		Baş ağrısı:		Hipotansiyon:	
Amenore:		Galaktore:		Akral büyüme:	
Poliüri:		Polidipsi:		Hirsutizm:	
Yüzde kızarıklık:		Ciltte incelmeye:		Stria:	
Kas güçsüzlüğü:		Kilo değişikliği:		Libido azlığı:	
Görme bozukluğu:		Ciltte Kolay Morarma:		Hafıza problemi	

Bulgulara göre endokrin hastalık şüphesi:

Tansiyon	
Nabız	
Boy	
Kilo	
VKİ	
Bel Çevresi	

İnfertilite için Yapılan Testler	
Spermiogram	
Histerosalpingografi	
Ovulasyonun 21. Gün Progesteron Düzeyi	

Kadın Doğumda Bakılan Hormon Düzeyleri	FSH	LH	Prolaktin	Estradiol

Bazal Hormon Düzeyleri	TSH	T3	T4	Anti TPO	IGF-1

5 cc Serum Ayrılması	
-----------------------------	--

Glukagon Testi		0	90	120	150	180	210	240
	GH							
	Kortizol							

İnsülin Tolerans Testi		-15	0	30	60	90	120
	Glukoz						
	GH						
	Kortizol						

1 mg Dekametazon supresyon testi	
---	--

4. BULGULAR

Bu çalışma süresince ERÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Kasım 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında infertilite sebebiyle başvuran ve yapılan tetkik ve değerlendirmeler sonrası açıklanamayan infertilite tanısı konulan 28 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların primer infertilite tanısı olup çocuk sahibi değildiler. Bir hasta glukagon testi sırasında fenalaştığı (tansiyon düşmesi, şuur değişikliği, genel durum bozukluğu) için insülin tolerans testi yapılmadı. İki kadın hastanın değerlendirilmesinde eşlerinin spermiogramında astenospermi (az hareketli) ve/veya oligospermi (sperm sayısının azlığı) izlendi. Bu sebepten bu 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Testleri tamamlayan 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE OBSTETRİK HİKAYELERİ

18 hasta daha öncesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurup infertiliteye yönelik en az bir infertilite tedavi [intrauterin inseminasyon, ovulasyon indüksiyon, in-vitro fertilizasyon (tüp bebek yöntemi)] almışlardı (Tablo 10). 7 hasta herhangi bir infertilite tedavisi almamışlardı. Guatr sebebiyle total tiroidektomi olan bir hasta (21 nolu hasta) dışında diğer hastalarda bilinen sistemik bir hastalık yoktu. Total tiroidektomi olan hasta levotiroksin tablet kullanıyordu ve tiroid fonksiyon testleri ötiroid olduğu izlendi.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde tüm hastaların spermiogram, histerosanfingografi ve progesteron düzeyi (adetin 21. gününde) tetkiklerine bakıldı. İki hastanın histerosanfingografisinde tuba uterinalarda geçiş izlenmemesi üzerine

Diagnostik Laparoskopi işlemi yapılmıştı. Bu işlem sırasında tubalarda geçiş izlendiği için bu hastalar da açıklanmayan infertilite grubuna dahil edildi.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

Hasta No	Yaş	Kafa Travma Hikayesi	Tansiyon	VKİ	Bel Çevresi	İnfertilite Süresi(Ay)	Uygulanan İnfertilite Tedavisi
1	25	YOK	110/70	26	80	72	IUI ¹
2	20	YOK	100/60	23	82	18	YOK
3	31	YOK	110/70	21,9	71	60	IUI
4	31	YOK	110/70	26,8	81	120	IVF ²
5*	25	YOK	110/80	36	103	96	IVF
6*	36	YOK	120/80	38,9	117	36	YOK
7	24	YOK	100/70	29,4	82	18	IUI
8	27	VAR	90/60	23,5	75	48	IUI+CC ³
9	32	YOK	90/60	22,2	66	120	IUI+IVF
10	35	YOK	110/80	26,7	90	48	IUI+IVF
11	27	YOK	140/100	28,7	86	60	IUI
12	22	YOK	130/80	32,8	95	48	IUI
13	25	YOK	110/70	28,5	86	72	YOK
14	32	YOK	120/80	24,2	73	108	IVF
15	32	VAR	110/70	31,9	92	108	IUI+IVF
16	20	YOK	130/80	21,7	78	24	YOK
17	29	YOK	110/70	27,7	83	120	IVF
18	25	YOK	100/70	31,2	97	108	IUI+IVF
19	22	VAR	120/80	25,2	70	84	IUI
20	25	YOK	110/80	20,9	79	48	IUI
21	30	YOK	130/80	23,3	74	36	IUI
22	26	YOK	120/90	31,6	102	72	IUI
23	29	YOK	100/80	26,0	87	96	YOK
24	24	YOK	110/80	20,0	68	18	YOK
25	32	YOK	100/80	24,6	86	14	YOK

*:GH eksikliği tanısı konulan hastalar

¹: İntrauterin İnseminasyon

²: İn vitro fertilizasyon-tüp bebek yöntemi

³: Klomifen sitrat

Çalışma kriterlerini karşılayan 25 hastanın yaş, kafa travma hikayesi, arteriyel tansiyon, vücut kitle indeksi, bel çevresi sonuçları, infertilite süresi ve daha önce uygulanan infertilite tedavisi Tablo 10’da gösterilmiştir. Hastalar 20-36 yaş aralığında olup ortalama yaş 27 idi. 30 ve üzerinde olan dokuz hastanın ikisi (6, 25 nolu hastalar) daha önce herhangi bir infertilite tedavisi almamıştı.

Hastaların sadece üç tanesinde (8, 15,19 nolu hastalar) kafa travma hikayesi mevcuttu. 19 nolu hastanın şuur kaybı ve hastaneye yatış hikayesi mevcuttu. Diğer hastalarda, alınan anamneze dayanarak kafa travmaları yoktu. Kafa travma hikayesi olan bu hastaların yapılan testler neticesinde GH eksikliği izlenmedi (glukagon testinde bu 3 hastanın pik GH düzeyi normal izlenmesine rağmen yapılan insülin tolerans testinde 15 ve 19 nolu hastalarda pik GH düzeyi düşük olduğu izlendi) (Tablo 13).

Hastaların arteriyel tansiyonları aynı tansiyon aleti ile glukagon testinin yapıldığı sabah ölçüldü. Neticede sadece 11 nolu hastanın hipertansiyonu mevcuttu (TA:140/100 mmHg). Bu hasta da JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)’de yapılan sınıflamaya göre Evre 2 hipertansiyon mevcuttu. Hastaların VKİ değerine göre dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımı

Vücut Kitle İndeksi	Tanımlama	Hastaların Dağılımı (n)
<18,5	Zayıf	0 (%0)
18,5-24,9	Normal	10 (%40)
25-29,9 arası	Fazla kilolu	9 (%36)
30-39,9 arası	Obez	6 (%24)
≥40	Morbid obez	0 (%0)

25 hastadan 10 kişi (%40) normal, 9 kişi (%36) fazla kilolu ve 6 kişi (%24) obez olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama VKİ:26,9±4,8 (min:20, max:38,9) olmasına karşın GH eksikliği tanısı konulan 5 ve 6 nolu hastaların VKİ değeri sırasıyla 36 ve 38,9 olup ortalama VKİ değeri belirgin olarak üzerinde izlendi.

Bu çalışmada tüm hastalara bel çevresi ölçümü yapıldı. Hastaların bel çevresi sonuçları Tablo 10'de gösterilmiştir. Bu çalışmada 25 hastadan 7 kişinin (5, 6, 10, 12, 15, 18, 22 nolu) bel çevresi >88 cm ölçüldü. Ortalama bel çevresi:84,1±12,1 (min:66, max:117) olmasına karşın GH eksikliği tanısı konulan 5 ve 6 nolu hastaların bel çevreleri sırasıyla 103 ve 117 cm olup ortalama bel çevresi değerinden anlamlı derecede yüksek izlendi. Sonuç olarak, GH eksikliği artmış VKİ ile olan ilişkisine benzer şekilde artmış bel çevresiyle de ilişkili bulundu.

4.2. BAZAL HİPOFİZ HORMONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FSH/LH İLE TSH EKSİKLİKLERİ

Hastaların FSH, LH, prolaktin, estradiol, TSH, sT3, sT4, IGF-1 değeri Tablo 12'de gösterilmiştir. FSH, LH, prolaktin ve estradiol folliküler fazda gönderilen değerlerdir. 2 ve 25 nolu hastaların bu tetkikleri çalışmadı. Ancak normal menstrüel siklus olduğu için bu hastalarda FSH/LH eksikliği düşünülmedi.

Tablo 12. Hastaların bazal hormon değerleri

Hasta No	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Prolaktin (ng/mL)	Estradiol (pg/mL)	TSH (μU/mL)	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/dL)	IGF-1 (ng/mL)
1	10,3	7,0	5,3	27,3	0,3	3,3	1,2	179
2	-	-	-	-	1,7	3,5	0,9	285
3	7,2	7,5	8,4	32,3	0,8	3,0	1,5	139
4	6,0	4,9	18,3	89,8	1,9	3,0	1,3	206
5*	6,7	5,4	5,6	41,5	1,3	2,9	1,2	79
6*	6,0	1,9	20,4	39,5	1,5	3,1	1,3	166
7	7,0	5,7	21,7	31,1	2,3	3,4	1,2	302
8	8,0	3,7	14,1	35,9	1,5	2,9	1,2	242
9	9,1	4,5	12,6	40,1	1,2	3,4	1,1	134
10	7,5	10,3	27,4	53,7	1,6	2,7	1,1	180
11	5,2	4,3	8,7	30,0	1,6	3,8	1,3	190
12	7,9	5,0	11,2	7,5	1,3	3,0	0,9	164
13	5,0	7,2	12,5	120,0	0,9	3,8	1,1	187
14	7,4	4,7	21,0	34,8	5,0	3,2	0,9	324
15	8,4	5,6	19,0	35,8	1,7	3,3	1,1	126
16	4,6	4,9	20,6	33,6	2,1	4,1	1,4	451
17	6,9	9,6	10,5	62,4	1,1	3,3	1,1	183
18	5,8	3,1	11,8	46,6	2,3	3,4	1,2	458
19	6,6	3,4	21,2	46,6	4,1	3,2	0,8	216
20	5,7	4,8	13,8	70,7	1,4	3,4	1,2	262
21	6,1	5,3	12,9	18,9	0,5	2,9	1,5	259
22	6,1	2,6	7,6	32,3	2,4	3,2	1,1	138
23	7,6	3,5	12,2	49,3	1,1	3,2	1,5	232
24	8,4	5,1	10,1	22,5	4,1	2,9	1,3	245
25	-	-	-	-	1,2	2,9	1,4	218

*:GH eksikliği tanısı konulan hastalar

Tüm hastaların FSH düzeyi folliküler faza göre normal sınırlarda izlendi (folliküler faz FSH n:3-10,9 mIU/mL). LH düzeyi 6 nolu hastada alt sınırın altında izlendi (folliküler faz LH n:2,1-12,8 mIU/mL). Estradiol düzeyi 12 nolu hastada normalin altında izlendi (folliküler faz estradiol n:18,9-146,7 pg/mL). Prolaktin düzeyi tüm hastalarda normal aralıkta olduğu görüldü ve hiçbir hastada hiperprolaktinemi yoktu. 6 ve 12 nolu hastaların düşük LH ve estradiol düzeyleri açıklanamayan infertilite tanısını dışlamadığı ve menstrüel sikluslar normal olduğu için çalışmaya alınması uygun görüldü. Hastaların tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde 1 ve 21 nolu hastaların subklinik hipertiroidisi olduğu izlendi. Ancak bu hastaların bilinen bir tiroid hastalığı yoktu ve önceki takiplerinde hipertiroidi ve hipotiroidi saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmaya alınan hiçbir hastada FSL/LH ve TSH eksikliği saptanmadı (Şekil 2).

Hastaların IGF-1 düzeyleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Yaşa göre IGF-1 düzeylerine bakıldığında 12 hastada normalin altında IGF-1 düzeyi olduğu görüldü. GH eksikliği tanısı konulan 5 ve 6 nolu hastaların IGF-1 düzeyi sırasıyla 79 ve 166 ng/mL geldi (5 nolu hastanın yaşına göre IGF-1 düzeyi düşük olup 6 nolu hastanın IGF-1 düzeyi yaşa göre normalin alt sınırında saptandı).

4.3. DİNAMİK ENDOKRİN TESTLER VE ACTH/GH EKSİKLİĞİ

Her iki dinamik testin bazal GH ve kortizolu ile pik GH ve kortizolu Tablo 13’de gösterilmiştir. 1998 yılında “Growth Hormone Research Society” tarafından yayınlanan raporda izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (60). Her iki testte GH yanıtının yeterli olmaması durumunda GH eksikliği tanısı konuldu. Aynı şekilde hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın değerlendirilmesi de bu iki dinamik testte ki kortizol yanıtına bakılarak yapıldı.

Glukagon testinde pik kortizol değeri 10,74 µg/dL’yi geçenlerin HPA aksı normal olarak kabul edildi (74). Çalışmaya alınan tüm hastalarda glukagon testinde yeterli kortizol yanıtı alındığı izlendi. İnsülin tolerans testi sonrası ölçülen kortizol düzeyi 18 µg/dL (500 nmol/L)’ye ulaşırsa cevap var kabul edildi. 25 hastanın İTT sonrası pik kortizol düzeyine bakıldığında 13 (%52) hastada yeterli yanıt alınmadığı görüldü. Fakat

hem glukagon testi hem de insülin tolerans testi ikisi beraber değerlendirildiğinde ACTH eksikliği tanısı alan hasta saptanmadı.

Glukagon testinde GH değeri 1,18 µg/L ve üzeri değerler yeterli cevap olarak kabul edildi (74). Yapılan glukagon testleri incelendiğinde iki hastada (5 ve 6 nolu hastalar) yeterli GH yanıtı alınamadığı görüldü. İnsülin tolerans testi sonrası pik GH cevabı için eşik değer 3 µg/L'dir (58). Çalışmaya alınan hastaların İTT sonrası yeterli GH yanıtı alınamayan hasta sayısı 14 (%56) olduğu görüldü. Sadece 2 hastada (%8) hem glukagon testi hem de insülin tolerans testinde yeterli GH yanıtı alınamadı ve GH eksikliği tanısı konuldu. Bu hastaların çekilen Hipofiz MR sonuçlarında kitle ve patoloji izlenmedi.

Tablo 13. Glukagon testi, insülin tolerans testi (İTT) ve dekzametazon supresyon testi (DST) sonuçları

No	Glukagon Testi Bazal GH ¹	Glukagon Testi Pik GH	Glukagon Testi Bazal Kortizol ²	Glukagon Testi Pik Kortizol	ITT 0. Dakika Glukoz ³	ITT Bazal GH	ITT Pik GH	ITT Bazal Kortizol	ITT Pik Kortizol	DST ²
1	0,01	9,2	15,5	28,5	51 ^a	0,2	4,60	26,2	32,7	0,4
2	0,1	7,2	15,8	23,7	52	0,2	2,4	12,6	21,9	0,8
3	0,01	10,3	6,2	34,9	37 ^a	0,01	0,5	10,6	31,7	0,5
4	0,3	9,7	13,6	17,8	36 ^a	0,2	2,1	6,6	21,4	0,8
5*	0,01	0,7	10,0	11,4	11	0,01	0,2	9,7	13,2	0,6
6*	0,01	0,7	23,9	25,3	23 ^a	0,1	1,0	8,1	13,2	0,3
7	0,01	8,4	24,1	41,1	36 ^a	0,01	0,01	8,8	8,9	0,2
8	3,5	7,7	28,6	28,2	16	0,01	3,9	14,5	20,1	0,8
9	0,8	8,6	20,2	37,7	6	1,0	7,2	6,4	6,8	1,3
10	1,2	1,9	14,2	13,3	7	0,1	1,6	9,5	12,4	0,4
11	0,1	7,6	9,4	28,3	17	0,01	4,1	7,1	12,6	1,5
12	1,1	7,4	10,5	23,4	18	5,1	6,3	8,2	8,8	0,3
13	0,7	2,1	7,7	24,5	20	0,01	0,1	12,4	14,6	0,3
14	0,9	6,1	17,6	17,1	22	0,3	1,9	10,4	13,4	0,8
15	0,01	2,2	10,2	21,2	10	0,01	2,5	18,3	18,6	1,3
16	4,4	6,5	11,4	24,2	6	0,1	5,5	7,4	8,9	0,2
17	1,3	9,6	7,6	23,1	20	1,9	12,2	12,2	23,8	0,9
18	0,1	9,1	12,8	34,1	18	0,4	1,3	8,2	8,9	0,5
19	0,01	2,3	13,4	21,0	22	0,1	2,5	7,1	9,3	1,5
20	0,03	18,5	11,0	18,5	5	0,3	11,4	8,7	20,8	0,8
21	0,2	16,9	10,2	24,5	21	5,5	7,9	24,0	25,5	2,3
22	0,01	2,8	4,6	23,9	28	0,01	0,6	5,9	12,5	1,4
23	1,6	3,6	20,8	29,3	19	2,6	3,6	24,2	25,0	0,9
24	0,01	19,7	10,6	31,2	22	1,7	17,1	10,7	25,9	1,1
25	0,01	3,9	15,1	28,5	24	0,4	0,6	20,2	30,4	1,4

*:GH eksikliği tanısı konulan hastalar

¹:GH birimi: µg/L

²:Kortizol birimi: µg/dL

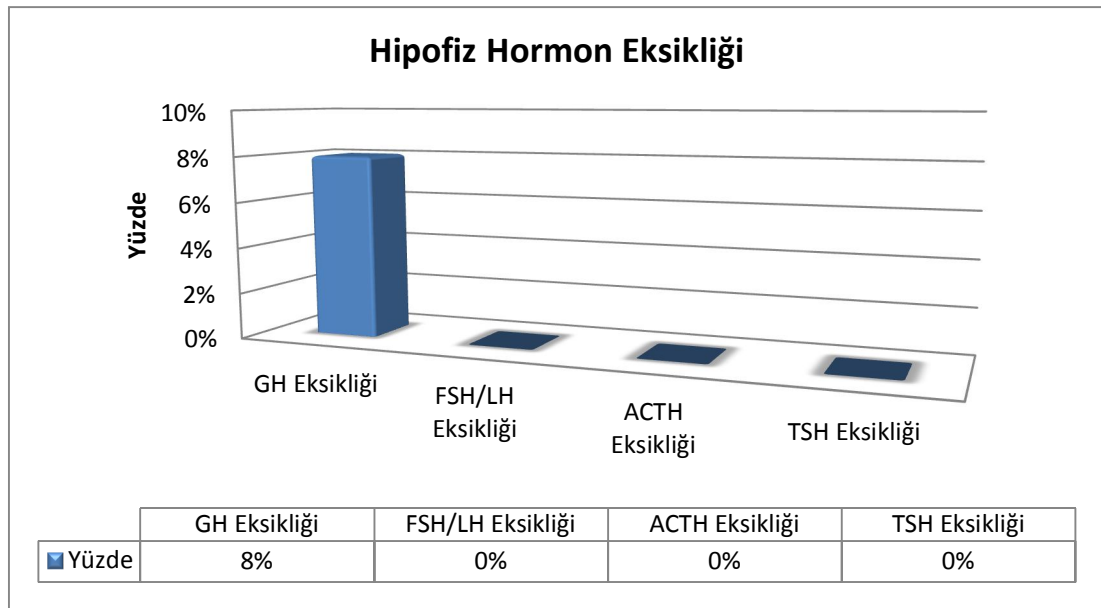
³:Glukoz birimi: mg/dL (biyokimya laboratuvarında hekzokinaz metoduyla çalışıldı)

^a:Glukometre ile ölçülen değer

İTT ve glukagon testlerinin pik GH ve kortizol değerleri karşılaştırıldığında; glukagon testinin median pik GH değeri [7,4 (2,7-9,3)] insülün tolerans testinin median pik GH değerinden [2,5 (0,9-5,7)] anlamlı olarak yüksekti (P:0,009). Glukagon testinin ortalama pik kortizol değeri (25,4±7,1) insülün tolerans testinin ortalama pik kortizol değerinden (17,6±7,9) anlamlı olarak yüksekti (P:<0,001).

Cushing sendromu tarama testi olan düşük doz deksametazon supresyon testi yapıldığında 25 hastadan sadece birinde (21 nolu hasta) kortizol düzeyi (2,3 µg/dl) yüksek izlendi, diğer hastalarda baskılandığı izlendi. Subklinik cushing düşünülen hastanın cushing sendromu kliniği yoktu ve ileri değerlendirilme yapılmadı. Böylece obez olan hastalarda cushing sendromu olmadığı gösterildi.

Sonuç olarak açıklanamayan infertilite tanılı 25 hastanın yapılan hipofiz fonksiyonları araştırmasında 2 hastada (%8) GH eksikliği izlendi. Gonadotropin (FSH, LH) eksikliği, ACTH eksikliği ve TSH eksikliği hiçbir hastada tespit edilmedi (Şekil 4.1). GH eksikliği izlenen hastalardan (5 ve 6 nolu) alınan anamnezde geçmişte kafa travması geçirmemişlerdi. Kafa travması geçiren 3 hastanın (8, 15, 19 nolu) ise glukagon testinde yeterli GH yanıtı alınırken insülin tolerans testi sonucunda 2 hastada (15 ve 19 nolu) yeterli GH yanıtı izlenmedi (Tablo 13).



Şekil 2. Hipofiz hormon eksikliği yüzdesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı alan hastaların %8'inde izlenen hipofiz yetmezliğinin (izole GH eksikliğinin) etyolojiden sorumlu olabileceği literatürde ilk defa gösterildi.

İnfertilite nedeniyle başvuran hastaların ortalama %15'i açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır (3). Temel bir değerlendirmede tespit edilemeyen ve açıklanamayan infertiliteye katkı yapan çok sayıda olası faktör vardır. Tubal ulaşım sorunları (anormal tubal siliyal aktivite), bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi, luteinize unrüptüre follikül sendromu, immünolojik faktörler bu çiftlerin bazılarında bildirilmiştir (Tablo 4). Ayrıca implantasyon başarısızlıkları da açıklanamayan infertiliteye sebep olabilir. Defektif endometrial yüzeyin blastokist implantasyonu, invazyonu ve normal bağlanmasını engellediği düşünülmektedir. Bu durum tekrarlayan gebelik kayıplarının ve açıklanamayan infertilitenin bazılarını açıklayabilir (3). Evre 1 ve 2 endometriozisin medikal ve cerrahi tedavileri fertilite üzerine önemli artış yaptığı kanıtlanamamıştır. Ancak bu aşamadaki endometriozisin varlığı hala açıklanamayan infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir (39,40). Standart semen analizi ile her zaman sperm/zona pellucida bağlanması ve penetrasyonu olacağı öngörülemediği için normal bir spermiogram sonucu açıklanamayan infertilitede erkek faktörünü tamamen dışlayamaz. Nitekim son zamanlarda tarif edilen β -Defensin 126 olarak adlandırılan bir proteinin mutasyonu ile spermin servikal mukus içerisinde taşınmasında sorun oluşturduğu izlenmiştir (30). Bu mutasyonun varlığı normal semen analizi ile tespit edilemez. İnfertilite tanısı olan çiftlerde birçok olası faktör tek başlarına önemli ölçüde gebelik olasılığını azaltmamakla beraber birleşmeleri durumunda infertiliteye neden

olabilmektedir (3). Standart fertilite araştırmaları ile üreme yolağındaki hafif anormallikleri tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle açıklanamayan infertilite, endokrinolojik, immünolojik ve genetik faktörler arasında değişen nedenlere bağlı olarak heterojen olması muhtemeldir (36). Literatürde GH eksikliğinin açıklanamayan infertilitede olası etyolojik neden olabileceği konusunda çalışma yapılmamıştır. Sadece vakalar tarzında GH eksikliği tanısı olan infertil kadın hastalarda GH replasman tedavisi ile fertilite sağlandığı gösterilmiştir.

Son on yılda, kadın üremesinde büyüme faktörleri ve GH'nun oynadığı rol çalışmaların yoğunlaştığı bir konu haline gelmiştir. Birçok bulgu üreme durumu ile somatotrop aks arasında yakın ilişki olduğunu destekler bu da GH'nun üreme fonksiyonunda önemli fizyolojik rol oynadığını göstermektedir. GH, IGF-1 aracılığı ile granuloza hücreleri üzerindeki FSH ve LH etkisini artırdığı gösterilmiştir. Overlerde GH ve IGF-1 reseptörlerinin olması GH'nun sadece gonadotropinlerde bir düzenleyici olmadığını düşündürmektedir (10). Büyüme hormonu follikül ve gamet olgunlaşmasını etkiler. GH'nun etkisi özellikle erken folliküler gelişimde ve dominant folliküle ilerlemesinde önemlidir. Erken folliküler gelişim FSH'dan bağımsızdır. Erken antral follikül, 2-5 mm boyutunda FSH'ya yanıt verme becerisine sahiptir (11,80). IGF-1 doza bağımlı olarak FSH reseptör mRNA ekspresyonunda artış meydana getirmektedir. GH, dural, granuloza ve luteal hücreleri üzerindeki GH reseptörlerine bağlanır. Bu şekilde aromataz ve 3β hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesini artırarak steroidogeneze neden olabilir ve kadınlardaki androjen östrojen dönüşümünü artırır (77). Over hücreleri tarafından steroid hormonlarının yapımı, follikül gelişimi, ovulasyon, oosit gelişimi, korpus luteal fonksiyon, blastokistin bakımı ve implantasyonu ve hipotalamo-hipofiz-gonadal aksın düzenlenmesi için gereklidir. GH'nun follikül apoptozu üzerinde inhibitör etkisi olduğu düşünölmüştür. Geç follikülogenezde GH, gonadotropin ile birlikte ve LH etkisini güçlendirerek follikölün hayatta kalmasını ve hücre çoğalmasını artırabilir (9). GH'nun fertilite üzerine bir diğer etkisi oositin başarılı bir şekilde döllenebilmesi için gerekli olan nükleer ve sitoplazmik maturasyonu hızlandırarak oosit kalitesini artırması ve ovulasyonu kolaylaştırmasıdır (81). Yukarıda bahsedilen temel alışmalar GH'nun üreme fizyolojisinde önemli fonksiyonların olabileceğini göstermekle birlikte GH eksikliği ve tedavisi ile ilgili yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

32 yaşında, panhipopituitarizm tanısı olan ve sekonder infertilitesi gelişen bir vaka takdiminde gebelik öncesi GH tedavisi kullanılmıştı. Hasta daha öncesinde hMG/hCG stimülasyon protokolü ile üç kür ovulasyon indüksiyonu geçirmesine rağmen hastada hiçbir overyal yanıt izlenmediği görülmüştür. Yapılan tetkikler sonucu GH eksikliği tanısı konulması üzerine hastaya GH replasman tedavisi başlanmıştı. GH replasmanı ile beraber yeni bir ovulasyon indüksiyon uygulandığında indüksiyonun 35. gününde gebelik gerçekleştiği izlenmiştir (80). Giampietro ve arkadaşlarının 2009 yılında sunduğu vaka takdiminde primer infertilitesi olan 4 kadın hasta değerlendirilmiş ve hastaların histerosanfingografi ile eşlerin spermiogram sonuçları normal izlenmişti. Hastaların yapılan GHRH ve arginin ile stimülasyon sonrası GHD tanısı konulmuş ve r-hGH replasman tedavisi başlanmıştı. 6-12 ay GH replasmanı ile hastalarda yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan 6 spontan gebelik gerçekleşmişti (82). Sakai ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan vaka sunumunda; 9 yaşında hipofiz dwarfism tanısı alan ve GH s.c. tedavisini 15 yaşına kadar devam eden bir kadın hasta takip edilmiş. Hastaya 24 yaşında, GH eksikliğinin klinik semptomları olan obezite, depresyon, konsantrasyon bozukluğu sebebiyle GH replasman tedavisi tekrar başlanmıştı. Tedavi öncesi yapılan glukagon testi ve GHRP-2 provakatif testi ile GH eksikliği doğrulanmıştı. Tedaviye başladıktan 21 ay sonra hastada 7 haftalık gebelik tespit edilmiştir (93).

GH, fertilite üzerine etkisinin bilindiği günümüzde, yardımcı üreme tekniklerinde başarı oranını artırmak için bir strateji olarak düşünmekte ve uygulanmaktadır. Adjuvan GH tedavisinin gebelik oranına etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda gebelik ve canlı doğum oranında artış olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bazı çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Kolibianakis ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı over stimülasyonda gonadotropinlere GH eklenmesi ile ilgili derleme ve meta-analizde 1991 ve 2008 yılları arasında yapılan altı çalışma değerlendirilmiştir. Altı çalışmada toplam 169 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 89'unda IVF için gonadotropin ile over stimülasyonuna ayrıca GH tedavisi uygulanmıştı. 80 hastada (kontrol grubu) over stimülasyonunda sadece gonadotropin uygulanmıştı. Kontrol grubunda 10 hastada gebelik saptanırken, GH tedavisi eklenen grupta 24 hastada gebelik gerçekleşmişti. Over stimülasyonunda GH eklenmesi gebelik oranında %16 mutlak artış olduğu izlenmiştir (97). Eftekhar ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan

çalışmasında da yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt veren kişilerde adjuvan GH tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Bu randomize prospektif çalışmada Ocak 2009 ve Haziran 2011 tarihleri arasında bir veya daha fazla IVF yapılan ve yanıt alınamayan 82 kadın çalışmaya alınmıştır. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılmış. Grup 1’de 40 hasta olup GH, gonadotropin ve GnRH antagonist tedavisi uygulandı. Grup 2’de 42 hasta olup gonadotropin ve GnRH antagonist tedavisi uygulandı. Bu çalışmada tedavi protokolüne GH tedavisinin eklenmesinin gebelik oranını artırmadığı gösterilmiştir (98). Duffy ve arkadaşları 2010 yılında yaptığı derlemede IVF protokollerinde adjuvan büyüme hormonu etkinliğini değerlendirilmiştir. Gebelik doğum oranı randomize edilen yedi çalışma bildirilmiştir. IVF protokolünde GH kullanımı olan 148 hastadan 48 (%31)’inde gebelik izlenirken GH kullanımı olmayan placebo grubunda 131 hastadan 16 (%12)’inde gebelik izlenmiş. Bu meta-analiz çalışma ile IVF protokollerinde adjuvan GH kullanımının istatistiksel olarak anlamlı farklılığı gösterilmiştir (99). Sonuç olarak literatürde GH eksikliği olan infertil kadın hastalarda GH tedavisi verildiğinde başarılı gebelikler sağlanmış ancak adjuvan tedavi olarak verildiğinde tutarlı başarı sağlanamadığı izlendi. Bunun nedeni de muhtemelen GH eksikliğinin araştırılmamasıdır. Bu durum, GH tedavisinin, eksikliği tespit edilen kişilerde verilmesi gerektiği düşündürmektedir.

Erişkinde GH eksikliği, artmış kardiyovasküler ve metabolik morbidite, mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir (100). GH eksikliği erişkinlerde vücut kompozisyonunda değişiklik (kas kitlesinde azalma, yağ dokusunda artış), kemik mineral dansitesinde azalma, kardiyovasküler risk faktörlerinde artış (obezite, anormal lipid profili, artmış insülin direnci) ve azalmış psikolojik iyi hissetmeye (içe kapanma, depresif duygudurum, yorgunluk, uyku bozuklukları) sebep olmaktadır (62,101-103). GH eksikliğinin fertilité üzerine etkisi son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmaya başlanmıştır. Bu çalışmada GH eksikliği tanısı konulan hastaların VKİ ve bel çevreleri, ortalama değerlerden anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi. Hastalarda ki obezite ve vücut kompozisyon değişiklikleri GH eksikliğine bağlandı. 1998 yılında “Growth Hormone Research Society” ve 2011 yılında “The Endocrine Society” tarafından yayınlanan raporda GH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (60,61). İdiopatik GH eksikliği

tanısında da aynı şekilde iki stimölasyon testin yapılması önerilmiştir (96). IGF-1 değerinin düşük olması tanıyı kuvvetlendirir ancak tanısal değildir. Sık kullanılan ve önerilen stimölasyon testleri İTT, Arginin+GHRH ve glukagon testleridir. Ancak son yıllarda birçok ülkede GHRH üretiminde sorun olması nedeniyle glukagon testi ikinci test olarak tercih edilmeye başlanmıştır. İTT, GH eksikliğinde altın standart olarak önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda İTT'nin tekrarlanabilirliğinde sorun olduğu gösterilmiştir (104). Bizim çalışmada glukagon testi İTT'den daha kuvvetli uyarı sağlamıştır. Bu çalışmada GH eksikliği tanısı önerildiği şekilde iki stimölasyon testine (İTT ve glukagon testi) göre yapıldı. Glukagon testi için literatürde belirtilen cut-off değeri (3 µg/l) yerine Türk toplumunda tespit edilen daha düşük cut-off değeri (1,18 µg/l) kullanılarak testin tanısal duyarlılığı belirgin olarak artırıldı (74). Sonuç olarak GH eksikliği tanısında daha sıkı kriterler kullanıldı ve bu şekilde hastalarda ağır GH eksikliği tanısı ortaya konuldu.

Hipofiz yetmezliği etiyolojisinde hipotalamik-hipofiz bölgesini etkileyen birçok neden rol oynayabilir. Etiyolojide başlıca hipofiz tümörleri, postpartum nekrozis (Sheehan Sendromu), iyatrojenik (cerrahi, radyoterapi), hipofiz dışı tümörler ve idiyomatik nedenler rol oynar. Bunlar içerisinde en sık neden hipofiz adenomu ve/veya buna bağlı yapılan cerrahi girişimlerdir (4,5). Son zamanlarda travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliği üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır ve bilinenden daha sık olduğu tespit edilmiştir (48,105). Travmatik beyin hasarı (TBH) dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve son zamanlarda nöroendokrin işlev bozukluğunun bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Schneider ve arkadaşlarının 2007 yılında, 19 çalışmadaki TBH ve anevrizmal subaraknoid hemoraji geçiren 1137 hasta ile yaptığı bir meta-analizde hastaların uzun dönem hipopituitarizm prevalansı %27,5 tespit edilmiştir (6). Açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubunda hastaların üçünde TBH öyküsü mevcuttu. İnsülin tolerans testine göre iki hastada GH eksikliği olmasına rağmen bu hastaların glukagon testinde yeterli GH yanıtı izlendi ve GH eksikliği tanısı konulmadı. Ancak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Endokrinoloji ve Nöroşirürji departmanlarında yapılan prospektif bir çalışmada TBH geçiren hastalar üç yıl takip edilmiş ve uzun yıllar sonrasında GH eksikliği çıkabildiği gösterilmiştir (48). Bu nedenle kafa travma hikayesi olan hastaların yıllık takibinin uygun olacağı düşünüldü. Bu çalışmada GH eksikliği tanısı alan hastalarda etiyolojik neden bulunamadı ve

idiopatik izole GH eksikliği tanısı konuldu. Çeşitli çalışmalarda GH eksiklikliği içerisinde idiopatik GH eksikliği %10-20 olarak rapor edilmiştir (97). Türk toplumunda, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Çalışma Grubu tarafından üçüncü basamak sağlık kurumlarında 773 hipopituitarizm hastasında yapılan bir çalışmada idiopatik nedenler %10,6 olarak bulunmuştur (Tanriverdi ve ark. tarafından yayınlanma aşamasında olan veri). Hipofiz yetmezliğinin prevalansı ve insidansı ile ilgili bilinen iki epidemiyolojik çalışma vardır (106,107). Bu çalışmalarda hipopituitarizmin prevalansı 100.000 kişide 45,5 ve 37,5 olarak bulunmuştur (%0,045 ve %0,037). Açıklanamayan infertilite tanılı hasta popülasyonunda ise hipopituitarizm sıklığı 25 kişide 2 vakada (%8) bulundu ve normal popülasyona oranla anlamlı derecede daha sık olduğu izlendi. Bu çalışmadaki bulgular doğrultusunda açıklanamayan infertilitede GH eksikliğinin bir risk faktörü olabileceği ve bu grubun hipofiz yetmezliği açısından taranması gerektiği düşünüldü. Ancak rutin tarama olabilmesi için daha çok sayıda hasta ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, literatürde açıklanamayan infertilitede GH eksikliği incelenmemiştir. Ancak bu çalışmada %8 GH eksikliği izlendi ve normal popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. GH eksikliği tanısı alan hastalarda GH replasman tedavisinin verilmesi literatürdeki bilgilere dayanarak gebelik şansını artıracaklarını düşündürmektedir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda hipofiz yetmezliğinin sıklığı %8 olarak izlendi. Populasyon çalışmasında hipofiz yetmezliğinin sıklığı %0,037 olduğu gösterilmiştir.
2. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda izlenen hipofiz yetmezliğinde en sık eksikliği izlenen hormon, GH olduğu tespit edildi.
3. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda GH eksikliği %8 olmasının yanında ACTH eksikliği, FSH/LH eksikliği ve TSH eksikliği izlenmedi.
4. GH eksikliği olan hastaların VKİ ve bel çevreleri tüm hastaların ortalama değerinden anlamlı derecede yüksek olduğu için obezite ve GH eksikliği arasında ilişki olduğu gösterildi.
5. GH eksikliği tanısında insülin tolerans testinin uluslararası cut-off değerleri kullanıldığında özgüllüğünün düşük olduğu ve glukagon testinin daha anlamlı olduğu gösterildi.
6. Bu çalışmada hastaların tümünde glukagon testinde yeterli kortizol yanıtı izlenmesine karşın İTT'de hastaların %52'sinde ACTH eksiklik olduğu görüldü. Glukagon testinde uluslararası cut-off değeri yerine daha düşük olan Türk toplumunun cut-off değeri kullanıldığında özgüllüğünün arttığı gösterildi.
7. Travmatik beyin hasarı hikayesi olan üç hastanın ikisinde İTT'de yeterli GH yanıtı alınamadığı görüldü. Glukagon testinde sınırda GH yanıtı alınmasına rağmen bu hastaların GH eksikliği açısından takibi gerektiği sonucuna varıldı.
8. Hipopituitarizm izlenen hastaların etyolojisinde neden bulunamadı ve idiopatik nedenlere bağlandı.

KAYNAKLAR

1. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. *Fertil Steril* 1979; 32:80-6.
2. Moghissi KS. Infertility Evaluation-targeting the work up and management. *Women's Health in primary care* 2002; 5:155-67.
3. Hatasaka H. New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011; 54:727-33.
4. Molitch ME. Anterior Pituitary. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine Endokrinolojik Hastalıklar*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2011:1674-91.
5. Ozata M. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2011.
6. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:1429-1438.
7. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369:1461-70.
8. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992; 37:387-97.
9. Milardi D, Giampietro A, Baldelli R, Pontecorvi A, De Marinis L. Fertility and hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9 Suppl):71-4.
10. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bollere P, et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology* 2002; 143:4104-12.
11. Liu X, Andoh K, Yokota H, et al. Effects of growth hormone, activin, and follistatin on the development of preantral follicle from immature female mice. *Endocrinology* 1998; 139:2342-7.
12. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and Treatment of the Infertile Couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4177-88.

13. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355:1928-9.
14. Atasu T. İnfertilite. In: Atasu T, Şahmay S (eds). *Jinekoloji*. 2.baskı. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2001: 479-533.
15. Randolph JF, Ying YK, Maier DB, Schmidt CL, Riddick DH. Comparison of real time ultrasonography, hysterosalpingography, and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986; 46:828-32.
16. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9:165.
17. Gosden RG. Maternal age : a major factor affecting the prospects and out come of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 442:45-57.
18. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189-94.
19. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-9.
20. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:952-7.
21. Adashi E. Y, Hillard P.A. Infertility. In: Olive DL, Berek JS (eds), *Novac Gynecology* (12th ed) Williams & Wilkins Baltimore 1998, pp. 918-25.
22. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
23. Loy R, Seibel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:785-813.
24. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.

25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
26. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
27. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604-6.
28. Speroff L, Glass N.H. Kase R.G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility* (7nd edi) Lippincolt Williams Wilkins Philadelphia 2007.
29. Krynicki E, Kaminski P, Szymanski R, Gasior W, Marianowski L. Comparison of hysterosalpingography with laparacopy and chromopertubation. *J Am Assoc Gynecol Laparasc* 1996; 3:S22-3.
30. Tollner TL, Venners SA, Hollox EJ, et al. A common mutation in the Defensin DEFB126 causes impaired sperm function and subfertility. *Sci Transl Med* 2011; 3:1-23.
31. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982; 37:175-82.
32. American Fertility Society. *Investigations of the infertile couple*. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine 1992.
33. De Kretser DM. Male infertility, *Lancet* 1997; 349:787-90.
34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98:302-7.
35. Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2008; 23:1627-32.
36. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26:729-38.
37. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20:1-33.

38. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they costeffective? *Hum Reprod.* 2011; 26:369-75.
39. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177-83.
40. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70:207-13.
41. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Stewler GJ (eds), *Basic and clinical endocrinology* (5th ed) Prentice-Hall International Inc, London 1997; pp. 95-156.
42. Vivien S, Herman-Bonert. Hypothalamo-pituitary axis. In: Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Benjamin I (eds), *Cecil Essentials of Medicine* (7th ed) Endokrinolojik Hastalıklar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008; pp. 635-709.
43. Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (9th eds) WB Saunders, Philadelphia 1998, pp. 517-665.
44. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:451-66.
45. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan FS, Stewler GJ (eds), *Basic & Clinical Endocrinology* (5th edition) Prentice-Hall International Inc, London 1997, pp317-358.
46. Müller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev* 1999; 79:511-607.
47. Berneis K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10:337-52.
48. Tanrıverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Keleştimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol* 2008; 68:573-9.

49. 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; 93:743-52.
50. 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.
51. Pierucci G, Gherson G, Tavani M. Pituitary changes especially necrotic--following cranio-cerebral injuries. *Pathologica* 1971; 63:71-88.
52. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clinic Endocrinol* 2006; 64:481-8.
53. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:7-13.
54. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987; 26:221-6.
55. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsfenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 1997; 46:21-7.
56. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:923-31.
57. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Williams textbook of endocrinology (10th ed). Saunders, Philadelphia 2003; pp. 177-281.
58. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343:1064-8.
59. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 1995; 42:425-30.
60. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:379-81.

61. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1587-609.
62. Hipofiz Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 5. Baskı 2011.
63. Trainer PJ, Besser M. The Bart's endocrine protocols. (1th ed). Churchill Livingstone (ed), Edinburg 1995.
64. Lee P, Greenfield JR, Ho KK. Factors determining inadequate hypoglycaemia during insulin tolerance testing (ITT) after pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 2009; 71:82-5.
65. Berg C, Meinel T, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:853-9.
66. Kelestimur F, Akgün A, Günay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:823-6.
67. Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ, et al. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol* 1974; 3:175-86.
68. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standart i.m. glucagon stimulation test (IMGST). *Clin Endocrinol* 1998; 49:773-8.
69. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, et al. 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; 17:849-54.
70. Goodwin PM, Capildeo R, Harrop JS, Marks V, Rose FC. The metabolic and hormonal response to glucagon. Part1. Normal subjects. *J Neurol Sci* 1976; 27:373-80.

71. 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; (Suppl 4):22-24.
72. 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; 54:463-8.
73. Conceição FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26:1065-70.
74. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2007; 66:360-6.
75. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev* 1994; 15:369-90.
76. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in male reproduction. *Endocrine* 2000; 13:243-50.
77. Barreca A, Artini PG, Del Monte P, et al. In vivo and in vitro effect of growth hormone on estradiol secretion by human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:61-7.
78. Lanzone A, Di Simone N, Castellani R, Fulghesu AM, Caruso A, Mancuso S. Human growth hormone enhances progesterone production by human luteal cells in vitro: evidence of a synergistic effect with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1992; 57:92-6.
79. de Boer JA, van der Meer M, van der Veen EA, Schoemaker J. Growth hormone (GH) substitution in hypogonadotropic, GH-deficient women decreases the follicle-stimulating hormone threshold for monofollicular growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:590-5.

80. Salle A, Klein M, Pascal-Vigneron V, Dousset B, Leclere J, Weryha G. Successful pregnancy and birth after sequential cotreatment with growth hormone and gonadotropins in a woman with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Fertil Steril* 2000; 74:1248–50.
81. Izadyar F, Hage WJ, Colenbrander B, Bevers MM. The promotory effect of growth hormone on the developmental competence of in vitro matured bovine oocytes is due to improved cytoplasmic maturation. *Mol Reprod Dev* 1998; 49:444-53.
82. Giampietro A, Milardi D, Bianchi A, et al. The effect of treatment with growth hormone on fertility outcome in eugonadal women with growth hormone deficiency: report of four cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2009; 91: 930.e7-11.
83. de Boer JA, Schoemaker J, van der Veen EA. Impaired reproductive function in women treated for growth hormone deficiency during childhood. *Clin Endocrinol* 1997; 46:681-9.
84. Overton CE, Davis CJ, West C, Davies MC, Conway GS. High risk pregnancies in hypopituitary women. *Hum Reprod* 2002; 17:1464-7.
85. Hall R, Manski-Nankervis J, Goni N, Davies MC, Conway GS. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2006; 65:71-4.
86. Homburg R, Eshel A, Armar NA et al. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. *BMJ* 1989; 298:809-12.
87. Tsilchorozidou T, Conway GS. Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotrophic hypogonadism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2004; 61:567-72.
88. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. Adjuvant growth hormone for induction of ovulation with gonadotrophin-releasing hormone agonist and gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Hum Reprod* 1995; 10:2550-3.

89. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003; 9:61-76.
90. Verhaeghe J, Bougoussa M, Van Herck E, de Zegher F, Hennen G, Igout A. Placental growth hormone and IGF-I in a pregnant woman with Pit-1 deficiency. *Clin Endocrinol* 2000; 53:645-7.
91. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, et al. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140:115-20.
92. Homburg R, Ostergaard H. Clinical applications of growth hormone for ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 1995; 1:264-75.
93. Sakai S, Wakasugi T, Yagi K, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with adult GH deficiency: role of GH replacement therapy. *Endocr J* 2011; 58:65-8.
94. Wiren L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002; 57:235-9.
95. Karaca Z, Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency) *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:897-910.
96. Melmed S. Idiopathic Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2187-97.
97. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2009; 15:613-22.
98. Eftekhar M, Aflatoonian A, Mohammadian F, Eftekhar T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287:1017-21.
99. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20:1-47.
100. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1:1221-5.

- 101.** Melmed S, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds), Williams Textbook of Endocrinology (12th ed) Elsevier, Philadelphia 2010, pp. 83-126
- 102.** Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kula M, Guven M, Bayram F, Kelestimur F. Effects of 18-month of growth hormone (GH) replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2005; 15:231-7.
- 103.** Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006; 6:131-8.
- 104.** Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133:305-12.
- 105.** 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; 91:2105-11.
- 106.** Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* 2013; 78:278-84.
- 107.** Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55:735-40.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Şerif ORTAÇ'a ait "Açıklanamayan İnfertilitede Hipofiz Fonksiyonlarının Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan : Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI

Üye : Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ

Üye : Doç. Dr. Soner ŞENEL