

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

AKUT BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİT GEÇİRMİŞ OLGULARIN HİPOFİZ FONKSİYONLARININ KRONİK DÖNEMDE ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze ÇETİNKAYA

KAYSERİ–2016

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

AKUT BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİT GEÇİRMİŞ OLGULARIN HİPOFİZ FONKSİYONLARININ KRONİK DÖNEMDE ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Gamze ÇETİNKAYA

Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ

KAYSERİ–2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve emeklerini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye,

Tezin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı Doç. Dr. Aydın ÜNAL'a ve Doç. Dr. Ayşegül Ulu KILIÇ'a, Uzm.Dr. Zeynep Türe YÜCE'ye, Hemşire Nilgün YILDIRIM'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer hocalarımıza,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bugünlere getiren canım anneme, canım babama ve her daim desteğini hissettiğim ağabeyim Adem ÇETİNKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Proje kodu: TTU-2015-5659 olan çalışmamda Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine maddi katkılarından dolayı teşekkür ederim

Gamze ÇETİNKAYA

Kayseri-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ 3

2.1.1. Hipofiz bezinin anatomisi ve embriyolojisi 3

2.1.2. Hipopituitarzm tanımı 5

2.1.3. Epidemiyoloji ve Nedenler 5

2.1.4. Hipopitüitarizm Nedenleri 6

2.1.5. Klinik Özellikler 9

2.1.5.1. ACTH eksikliği 9

2.1.5.2. TSH eksikliği 9

2.1.5.3. GH eksikliği 9

2.1.5.4. Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği 9

2.1.6. Tanı 10

2.1.6.1. TSH eksikliği tanısı 11

2.1.6.2. FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm) tanısı 11

2.1.6.3. ACTH eksikliği tanısı 11

2.1.6.4. GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği) 13

2.1.7. Tedavi 16

2.2. AKUT MENENJİTLER 18
2.2.1. Tanım 18
2.2.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji 18
2.2.3. Klinik bulgular 20
2.2.4 Tanı 20
2.3. ENSEFALİTLER 22
2.3.1. Tanım 22
2.3.2. Epidemiyoloji 22
2.3.3. Mikrobiyoloji 22
2.3.4. Klinik 23
2.3.5. Tanı 23
2.3.6. Komplikasyonlar 24
3. HASTALAR VE YÖNTEM 25
4. BULGULAR 30
4.1. Hastaların Genel Özellikleri 30
4.2. Menenjit sonrası hipofiz yetmezliği oranları 33
4.3. Bazal hipofiz hormonları ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 33
4.3 Dinamik testlerin ve HHA aksın değerlendirilmesi 36
4.4. Bazal hipofiz hormonlarının, demografik özelliklerin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması 38
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇLAR 54
KAYNAKLAR 56
TEZ ONAY SAYFASI 66

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADH : Antidiüretik hormon

AHA : Antihipotalamik antikor

AKŞ : Açlık kan şekeri

ALT : alanin aminotransferaz

APA : Antihipofiz antikoru

AST : Aspartat aminotransferaz

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BUN : Kan üre azotu

Ca : Kalsiyum

CMV : sitomegalovirüs

Dİ : Diabetes İnsipitus

EBV : Ebstein-Barr virüsü

ECLIA : Elektrokemilüminesan immunassay

ERÜTF : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GH : Growth hormon

GHRH : Growth hormon salgılatan hormon

GHRP : Growth hormon salgılatan protein

GnRH : Gonadotropin salgılatan hormon

GST : Glukagon Stimülasyon testi

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HHV-6 : Human herpes virüs 6 (HHV-6)

HPA : Hipotalamo- pituiter- adrenal

HSV : Herpes simpleks virus

IGF- I : İnsülin benzeri growth faktör-1

IU/kg : International Unit/kilogram

i.m : İntramuskuler

i.v. : İntravenöz

İTT : İnsülin tolerans testi

K : Potasyum

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Lüteinize edici hormon

LP : Lomber ponksiyon

L-T4 : L-tiroksin

mcg/dl : Mikrogram/desilitre

mcg/L : Mikrogram/litre

mEq/L : Miliekivalen/litre

mg : Miligram

mIU : Mili international unit

mm : Milimetre

mm3 : Milimetreküp

mOsmol/kg : Mili osmol/kilogram

MRG : Magnetik rezonans görüntüleme

MSS : Merkezi sinir sistemi

Na : Sodyum

ng/ml : Nanogram/mililitre

Pg/ml : Pikogram/mililitre

PNL : Polimorf nükleuslu lökosit

POMC : Proopiomelanokortin

PRL : Prolaktin

RIA : Radyoimmünoassay

s.c. : Subkutan

SSS : Santral sinir sistemi

sT3 : Serbest triiyodotironin

sT4 **:** Serbest tiroksin

TBH **:** Travmatik beyin hasarı

TG **:** Trigliserit

TRH **:** Tirotropin salgılatan hormon

TSH **:** Tiroid stimüle edici hormon

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

VZV **:** Varisella-zoster virüsü

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri 7

Tablo 2. Hipopitüitarizmin edinsel nedenleri 8

Tablo 3. Normal BOS bulguları 21

Tablo 4. Akut bakteriyel menenjitte BOS bulguları 21

Tablo 5. Hastaların BOS bulguları 31

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve tanı-tetkik süreleri 32

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal hormonları 34

Tablo 8. Hastalarda Glukagon stimülasyon sonrası pik GH ve kortizol değerleri 36

Tablo 9. Demografik özelliklerin ve tanı-tetkik süresinin hasta grupları arasında karşılaştırılması 38

Tablo 10. Bazal hipofiz hormonları ve diğer hormonların karşılaştırılması 40

Tablo 11. Biyokimyasal parametreler, idrar-serum ozmolaritesi ve hipofiz volümünün karşılaştırılması 41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-periferik düzenlenme 5

Şekil 2. Çalışmadaki hastaların tanılarına göre yüzdeleri 32

Şekil 3. Çalışmadaki hastaların hipofiz yetmezliği oranları 33

Şekil 4. Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastalardaki GST'e pik GH ortalamaları 37

Şekil 5. IGF-1 ile total kolesterol arasındaki korelasyon eğrisi 42

AKUT BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİT GEÇİRMİŞ OLGULARIN HİPOFİZ FONKSİYONLARININ KRONİK DÖNEMDE ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, menenjit, ensefalit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipofiz yetmezliği gelişenlerde bunun metabolik parametreler üzerine olan etkisininin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve metod: Çalışmaya, yaşları 18- 65 (ortalama: 39.53 ± 17,089 yıl) arasında değişen 19 hasta (11 hasta erkek, 8 hasta kadın) alındı. Hastaların 7 tanesinde akut bakteriyel menenjit, 9 tanesinde akut viral ensefalit, 3 tanesinde akut meningoensefalit tanısı mevcuttu. Hastaların endokrinolojik değerlendirmesi menenjit sonrası, 17- 92. aylar arasında (ortalama 48,47 ± 25,19 ay) yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların, bazal hipofiz hormonları, biyokimyasal parametreleri, VKİ, vücut kompozisyon analizi, bel çevresi, idrar ve plazma osmolalitesi ölçüldü ve hipotalamo- pituiter- adrenal (HPA) ve Growth hormon- IGF-1 aksını değerlendirmek için glukagon testi yapıldı ve hipofiz boyutu, hipofizer kitle ve stalkın durumu açısından değerlendirilmek için hipofiz MR çekildi.

Bulgular: Bazal değerlendirmede, 3 hastada (%15,7) izole GH eksikliği, 1 hastada (%5,2) izole FSH-LH eksikliği ve 1 hastada (%5,2) hem FSH-LH hem GH eksikliği olmak üzere toplamda 5 hastada (%26,3) hipofiz yetmezliği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde panhipopituitarizm görülmedi. Hastaların hiçbirinde DI tespit edilmedi. IGF-1 ile total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi (r: -0.517; p: 0.028).

Sonuç: Bu çalışmada, menenjitli ve meningoensefalitli hastaların takiplerinde hipofiz yetmezliği, özellikle de büyüme hormonu eksikliği geliştiği gösterilmiştir. Çalışmadan

çıkan en önemli klinik sonuç; akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların hipofiz yetmezliği yönünden en az 4-5 yıl takip edilmesi gerektiğidir.

Anahtar Kelimeler: Akut menenjit, Hipopituitarizm, Hipofiz yetmezliği

INVESTIGATION OF PITUITARY FUNCTION IN CASES OF ACUTE BACTERIAL AND VIRAL MENINGITIS IN CHRONIC PERIOD

ABSTRACT

Introduction-Objective: This study was designed to evaluate the pituitary functions after meningitis, encephalitis and meningoencephalitis. We also evaluated the metabolic consequences of pituitary hormone deficiency.

Materials And Methods: 19 patients with ages 18 to 65 (mean: 39.53 ± 17.089 years; 11 male patients, 8 patients female) were included in the study. There were 7 patients with acute bacterial meningitis, 9 patients with acute viral encephalitis, and 3 cases of acute meningoencephalitis. Baseline endocrinological evaluation after meningitis between 17- 92 months (mean 48.47 ± 25.19 months) was performed. Basal pituitary hormones, biochemical parameters, BMI, body composition analysis, waist circumference, urine and plasma osmolality were evaulated and glucagon test was performed to evaulate hypothalamic pituitary-adrenal (HPA) and IGF-1 Growth hormones, and MR was performed to evaulate the size of the patient's pituitary gland and to dedect pituitary mass.

Results: There was 3 patients (15.7%) with isolated GH deficiency, 1 patient (5.2%) with isolated FSH-LH deficiency and 1 patient (5.2%) with both of FSH-LH, and GH deficiency, in sum 5 patients (26.3%) with pituitary insufficiency were detected.). None of the patients had panhypopituitarism. None of the patients had DI, and there were significant negative correlations between IGF-1 and total cholesterol levels (r: -0.539, p: 0.047).

Conclusion: In the present retrospective study, it was demonstrated that high frequency of pituitary defencies, GH deficiency in particular, was present in menengitis and

meningoencephalitis patients. The most important result of this study regarding clinical practice was, the patients with acute meningitis, meningoencephalitis or encephalitis need at least 4-5 years pituitary function screening.

Key words: acute meningitis, meningoencephalitis, hypopituitarism

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipofiz, insan vücudunda fizyolojik aktivitelerin major regülasyonundan rol alan önemli bir organdır. Hipofiz yetmezliğinde, halsizlik, hipotansiyon, kabızlık, saç dökülmesi, mental gerileme, viseral obezite, dislipidemi, artmış kardiyovasküler risk, kilo alımı, bradikardi, menstruel bozukluklar, infertilite gibi birçok olumsuz sonuç görülebilir. Hipofiz yetmezliği tanısında, bazal hormon düzeyleri ve dinamik testler kullanılır. Hipofiz yetmezliğinin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmektedir. Son onbeş yıldır, travmatik beyin hasarı (TBH), anevrizmal subaraknoidal kanama, sinir ameliyatı, irradyasyon gibi daha az bilinen sebepler önem kazanmıştır.

Santral sinir sistemi enfeksiyonları, ateş, başağrısı, ense sertliği, bilinç değişikliği, nörolojik bulgularla seyreden önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Erken tanı ve uygun tedavi ile SSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilip, hastalar sekelsiz iyileşebilir (1). Hipofiz yetmezliği akut menenjit ve meningoensefalit sonrası gelişebilen ve yeterince bilinmeyen bir komplikasyonu olup literatürde akut viral ve bakteriyel menenjit sonrasında gelişen hipofiz yetmezliği ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir. Son dönemde kliniğimizde yapılmış olan prospektif bir çalışmada, akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası akut dönem ve 6 ay arayla 12 aylık takipte hipofiz yetmezliği geliştiği tespit edilmiş olup, hipofiz yetmezliğinin metabolik ve fizyolojik parametreler üzerine etki gösterdiği bildirilmiştir (2). Akut menenjit sonrası ortalama 20. ayda hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren retrospektif bir başka çalışmada ise % 28,60 oranında izole growth hormon (GH) eksikliği saptanmıştır (3).

Klinikte erişkin GH eksikliğinin semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur. Çalışmalar, GH eksikliğinin erişkinlerin yaşam kalitesinin düşürdüğünü göstermiştir (4). Erişkinde GH eksikliğinin, artmış kardiyovasküler ve metabolik morbidite, mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Çalışmalarla, hipofiz yetmezliğinin önemli bir morbidite nedeni olduğu bilinmekle beraber, literatürde akut viral ve bakteriyel menenjit sonrasında uzun dönemde gelişen hipofiz yetmezliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada, akut bakteriyel ve viral menenjitten uzun süre sonra hipofiz yetmezliği gelişip gelişmeyeceği ve hipofiz yetmezliği gelişmişse fizyolojik ve metabolik parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ

Hipofiz ve pituiter bezi, birçok endokrin bezi (tiroid ,adrenal ve gonadlar) ve çeşitli fizyolojik aktiviteleri kontrol eden bir birimi oluşturur. Bu birim özellikle omurgalılara özgü olup, nöroendokrinolojinin paradigmasını oluşturur. Endokrin ve sinir sisteminin etkileri ve etkileşimleri, sinir sisteminin endokrin sistemi regüle etmesiyle ve endokrin aktivitenin santral sinir sistemi aktivitesini düzenlemesiyle, neredeyse bütün fizyolojik aktiviteler için majör bir regülatör mekanizmayı oluşturur (6). İlk kez Simmonds tarafından 1914'te klinik olarak tanımlanan hipopitüitarizm, hipofiz bezlerinin organizmanın ihtiyacına cevap verecek yeterli hormonları sağlama yetersizliğidir. Bezlerin kendilerinin hormon üretme yetersizliği ya da hipotalamik salgılatan hormonların yetersiz temininden kaynaklanabilir (7).

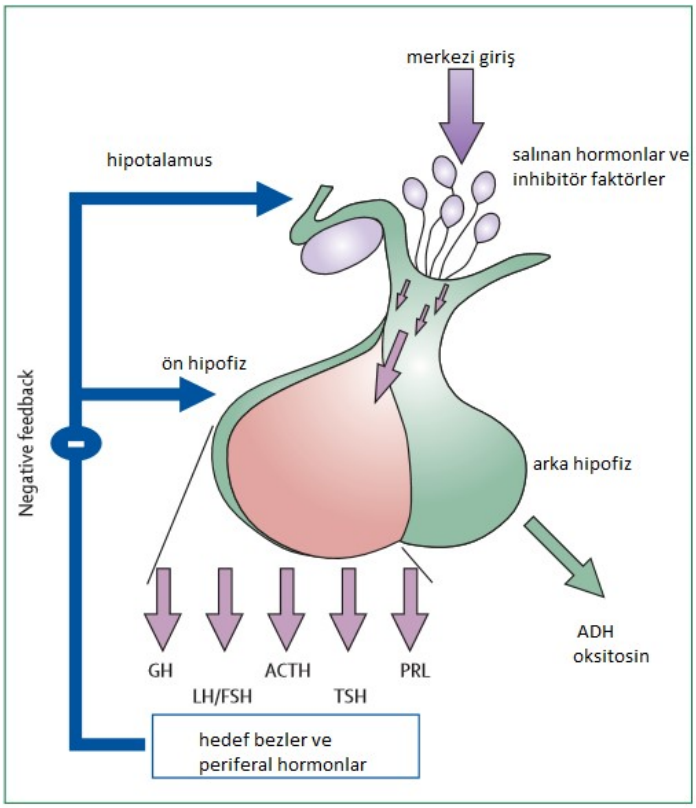
2.1.1. Hipofiz bezinin anatomisi ve embriyolojisi

Pituiterin posterior lobu (nörohipofiz) nöral orijinlidir ve embriyolojik olarak ventral hipotalamus ve üçüncü ventrikülün evajinasyonuyla meydana gelmiştir. Nörohipofiz, hücre gövdeleri hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında olan ve akson ve sinir uçlarından ve destek dokudan oluşur. Bu hipotalamik-nörohipofizyal traktus yaklaşık 100,000 sinir lifinden oluşur. Sinir lifleri boyunca kalınlıkları 1µm-5µm arasında değişen sinir terminalleri vardır.

Fetusta ön pituiter taslağı ilk olarak gestasyonun 4-5. haftasında ortaya çıkar ve hızlı sitolojik diferansiasyon ile 20 haftada matür hipotalamik - pituiter birim oluşur. Anterior pituiter (adenohipofiz), rathke kesesi ismi verilen orofarinksin ektodermal çıkıntısından meydana gelir ve nörohipofizle birleşmek üzere göç eder. Rathke kesesinin nörohipofize komşu olan kısmı daha az gelişim gösterir ve intermediate kısmı oluşturur. Bazı türlerde bu lob ayrı olarak bulunurken insanlarda hücreleri anterior lob içine dağılarak proopiomelanokortin (POMC) ve adrenokortikotroik hormon (ACTH) salgılama kapasitesini kazanır.

Pituiter kafatasının tabanında sfenoid kemiğin sella turcica ('Türk Eyeri') adı verilen bölgesinde bulunur. Ön bölüm tuberkulum sella, sfenoid kanatlardan arkaya doğru uzanan anterior klinoid proçesler tarafından çevrelenmiştir. Dorsum sella posterior duvarı oluşturur ve üst köşeleri posterior klinoid proçesleri oluşturacak şekilde çıkıntı yapar. Bez dura tarafından sarılmıştır ve duramaterin uzantısının klinoid proçeslere tutunmasıyla oluşan diafragma sella, sellanın tavanını oluşturur. Araknoid membran ve böylece serebrospinal sıvının sella turcica'ya girmesi diafragma sella tarafından önlenir (6).

Pituiter bezinin boyutu oldukça değişkendir ve bezin üçte ikisini anterior lob oluşturur. Ortalama olarak 15 x 10 x 6 mm boyutlarında ve 500-900 mg ağırlığındadır; gebelikte boyutları iki katına çıkabilir (6).



Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-periferik düzenlenme (7)

2.1.2. Hipopituitarzm tanımı

Hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopitüitarizm adı verilir (8).

İspanyadan yapılan popülasyon çalışmasında, hipopitüitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir (9). Normal bireylere göre hipopitüitarizmli hastalarda mortalitenin 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji ve Nedenler

İspanya'dan yapılan populasyon çalışmasında, hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir (10). Klasik olarak hipopitüitarizmin nadir sebepleri

olarak kabul edilen diğer bozukluklar perinatal hasarlar, genetik sebepler veya travmayı içerir (11).

Hipotalamik pituiter bozukluğun başlıca ve geçmişte hafife alınan sebepleri olarak travmatik beyin yaralanmasına dayandırılabilen beyin hasarı, anevrizmal subaraknoid kanama, iskemik inme, sinir ameliyatı, ve beyin ışınlamasının önemi , 21. Yüzyılın başlangıcından bu yana vurgulanmaktadır. Travmatik beyin yaralanması için kabulünden sonra kronik safhadaki toplam 749 hastada endokrin fonksiyonunun on sistematik çalışması (hastaların çoğu travmadan en az 6 ay sonra çalışıldı)[12-13] ve anevrizmal subaraknoid kanaması olan 122 bireyin beş çalışması[12-17] yayınlanmıştır. Birlikte ele alındığında, araştırılan hastaların %35 ve %48'ine sırasıyla travmatik beyin yaralanması ve subaraknoid kanamadan sonra az derecede hipopitüitarizm tanısı konmuştur. Bireylerin çoğunda sadece tek pituiter ekseni etkilenmişti. Pituiter irradyasyon hipopitüitarizmin iyi bilinen bir sebebidir.[18]

Hipotalamopituiter eksenden uzakta bulunan beyin tümörleri için irradyasyon uygulanan hastaların bir çalışmasına ait bulgular, hastaların %41'inin hipopitüitarizm geliştirdiğini göstermiştir (19). Pituiter olmayan beyin tümörleri için ameliyat olan bireylerde ve iskemik inmesi olan bireylerde hipopitüitarizm oranı sırasıyla %38 ve %19 idi (20,21).

2.1.4. Hipopitüitarizm Nedenleri

Hipofiz yetmezliği kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir. Hipopituitarizmi olan erişkin hastalarda kalıtsal nedenler nadir olarak görülür.

2000 yılların başına kadar erişkinde edinsel bozukluklara bağlı gelişen hipopituitarizmin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekteydi ve kafa travması ve Sheehan sendromu nadir nedenler arasında sınıflandırılmaktaydı (22). Ancak son 15 yılda yapılan çalışmalar dikkate alındığında travmatik beyin hasarı sonrası kronik dönemde %10-20 oranında hipopituitarizm geliştiği gösterilmiş ve bu hastalarda en sık GH, FSH/LH ve ACTH eksikliği bildirilmiştir (23). Trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizim insidansı 31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır. Bu sebeple, travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi gözükmektedir (24). Muhtemelen kafa travması hastalarının çoğu endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmediği için hipopituitarizm tanısı konamamaktadır ancak bu

bilgi epidemiyolojik çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda hipofiz yetmezliği gösterilmiştir (25,26). 773 hastanın hipofiz yetmezliği etiyolojisi açısından araştırıldığı bir çalışmada (27), tüm hastalar incelendiğinde, non-fonksiyone hipofiz adenomları/cerrahisi en sık ve Sheehan sendromu ikinci sıklıktaki hipopituitarizm nedeni olarak saptanmıştır. Bu çalışma, ülkemizde kadın hastalarda Sheehan sendromunun halen en sık hipopituitarizm nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir. Hipopituitarizmin kalıtsal ve edinsel nedenleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

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

Tablo 2. Hipopitüitarizmin edinsel nedenleri

Travmatik (Beyin Hasarı):	**İnfiltratif/İnflamatuvar:**
Cerrahi rezeksiyon	Primer hipofizit
Kafa travmaları (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları)	Lenfositik Granülomatöz
	Ksantomatöz
Radyoterapiye bağlı hasar	**Sekonder hipofizit**
Subaraknoid kanama, strok	Sarkoidozis
Neoplastik:	Histiositozis X
Hipofiz adenomları	İnfeksiyonlar
Parasellar kitle	Wegener granülomatosis
Rathke kisti	Takayasu hastalığı
Dermoid kist	**Hemokromatosis**
Meningioma	**Fonksiyonel:**
Germinoma	Nütrisyonel Kalori kısıtlaması
Ependimoma	Malnütrisyon
Glioma	Aşırı egzersiz
Kranyofaringioma	Kritik hastalıklar
Hipotalamik hamartoma, gangliositoma	Akut kritik hastalıklar (sepsis, kafa travması akut faz)
Pitüiter metastazlar	
Hematolojik maligniteler	Kronik böbrek yetmezliği
Lösemi Lenfoma	Kronik karaciğer yetersizliği
Vasküler:	**İlaçlar**
Gebelikle ilişkili (Sheehan sendromu)	Anabolik
Anevrizma	steroidler
Apopleksi	Glukokortikoid fazlalığı
Diyabet	GnRH agonistleri
Hipotansiyon	Estrojen
Arteritis	Dopamin
Orak hücre hastalığı	Somatostatin analogları
İnfeksiyon ile ilişkili:	**İdiyopatik:**
Tüberküloz	
Bakteriyal menenjit/ensefalit	
Viral menenjit/ensefalit P	
nömosistis karini	
Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)	
Parazitler (toksoplazmosis)	

2.1.5. Klinik Özellikler

Klinik belirti ve bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Çocukluk çağında hipopituitarizme bağlı başvuru nedeni genellikle büyüme geriliği iken, erişkinde ise genellikle hipogonadizm en erken klinik belirtidir.

2.1.5.1. ACTH eksikliği

Akut ACTH eksikliğinde güçsüzlük, baş dönmesi, bulantı, kusma, ağır eksikliklerde vasküler kollaps, hipotansiyon, hiponatremi, erişkinde nadiren hipoglisemi görülürken kronik eksiklikte güçsüzlük, solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı, hipotansiyon, hiponatremi görülmektedir. Minerokortikoid sentezi ACTH ile regüle edilmediği için sekonder adrenal yetmezlikte aldosteron eksikliği görülmezken primer adrenal yetmezliği olan hastada hiponatremi ile birlikte hiperkalemi görülebilir.

2.1.5.2. TSH eksikliği

Çocuklar kliniğe daha çok büyüme gelişme geriliği ve mental gelişim bozuklukları ile gelirken, erişkinlerde en sık görülen semptomlar halsizlik, kabızlık, saç dökülmesi, soğuk intoleransı, kuru cilt, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, kilo alımı, bradikardidir.

2.1.5.3. GH eksikliği

Çocuklar kliniğe daha çok büyüme ve gelişme geriliği ile gelirken erişkinlerde, anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, visseral obezite azalmış kemik mineral yoğunluğu , hayat kalitesinde azalma, kognitif bozkluklar, hafıza problemleri, dislipidemi ve artmış kardiovasküler risk ön plandadır.

2.1.5.4. Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği

Kadınlarda, menstrüel bozukluklara (oligo/amenore), meme atrofisi, infertilite görülürken erkeklerde; erektil disfonksiyona, kas kitlesinde azalma, libido kaybı, infertilite, seksüel kıllarda azalma görülür. Hem kadın hem erkekte kemik mineral

yoğunluğunda azalma tespit edilir. Çocuklarda ise gonadotropin eksikliği gecikmiş püberteye neden olur.

Prolaktin eksikliğine bağlı klinik semptom ve bulgular henüz tanımlanmamıştır. Ancak Sheehan sendromunda oluğu gibi, PRL eksikliği doğum sonrası laktasyon yetmezliğine yol açar.

2.1.6. Tanı

Hipopituitarizm genellikle yavaş bir gelişim gösterir bu nedenle hormon eksiklikleri erken dönemde kolaylıkla gözden kaçabilir. Tanıda, hormon eksikliklerinde görülen belirti ve bulguları olan hastalardan şüphelenmek ve hipotalamo-hipofizer hastalıklar açısından nedene yönelik anamnez almak çok önemlidir. Bu nedenle hipotalamik ve hipofizer kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi ve radyoterapi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan ve/veya hastaneye yatış gerektiren kafa travması, menenjit ve ensefalit hikayesi olan, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyon olmaması hikayesi olan hastalar hipofiz bezi yetersizliği yönünden riskli hastalardır ve hormon eksiklikleri açısından bazal hormonlar ve gerekirse dinamik endokrin testler ile değerlendirilmelidir.

Hipofiz yetmezliğinin kesin tanısı hormonal tanı ile yani hipofiz hormon eksikliklerinin tespit edilmesi ile mümkündür. Laboratuvar değerlendirme, bazal hipofiz hormonları ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır. Hipofizer-hedef organ aksları için serumdan ölçülebilen bazal hormonlar TSH, serbest T4 (sT4), ACTH, kortizol, GH, IGF-1,FSH, LH, estradiol (E2; kadında), testosteron (T; erkekte), PRL'dir.

Santral hormon eksikliklerinin (sekonder veya tesiyer eksiklikler) tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli olmaz ve kesin tanı için stimulasyon testlerine ihtiyaç vardır. Erişkin hastalarda TSH ve gonadotropin eksikliklerinde bazal trofik hormon ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü çoğunlukla tanı için yeterlidir ve rutin klinik pratikte TSH ve gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testleri artık kullanılmamaktadır.

2.1.6.1. TSH eksikliği tanısı

sT4 düzeyi düşük, TSH düzeyi düşük veya uyumsuz olarak normal ise TSH eksikliği tanısı konulur.

2.1.6.2. FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm) tanısı

Erkeklerde düşük testosteron, premenopozal kadınlarda düşük estradiol düzeyine düşük veya normal gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile tanı konulur. Menstrüel siklusu normal olan bir kadında hipofiz-gonad aksının değerlendirilmesi önerilmez. Postmenopozal kadınlarda yüksek olması beklenen gonadotropin düzeylerinin, düşük saptanması gonadotropin yetersizliğini düşündürür. Hiperprolaktineminin bir hipogonadizm nedeni olduğu unutulmamalıdır.

2.1.6.3. ACTH eksikliği tanısı

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritm izler. Sabah saatlerinde ölçülen düşük bazal kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Sabah ölçülen serum bazal kortizol düzeyi 15 µg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksın normal olduğunu, 3 µg/dl altında ölçülen kortizol düzeyi ise büyük olasılıkla adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. 3-15 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde stimülasyon testlerin yapılması önerilir.

ACTH rezervini değerlendirmek için sık kullanılan dinamik stimülasyon testleri aşağıda özetlenmiştir:

1. İnsulin tolerans testi (İTT)

İTT HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart testtir. Ancak, mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır. Hasta geceden aç kalmalıdır. Hastanın damar yolu açılır ve gereğinde kullanılmak üzere hazırda %20 veya 50'lik dekstroz solüsyonu bekletilir. Glukoz ve kortizol için bazal kan örneği alınır (-15. Dakika) ve 0.1-0.15 U/kg i.v. bolus regüler insülin verilir. Hastada semptomatik hipoglisemi (klinik belirtiler ve kapiller kan ile belirlenebilir) geliştiği an 0. dakika kabul edilip kan örneği alınır ve

test başlamış olur. Sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve kortizol değeri için kan örnekleri alınır. 45 dakika içinde semptomatik hipoglisemi gelişmez ise ilk uygulanan doz tekrar verilebilir. Semptomlar ve kapiller kan ile hipoglisemi tespit edilip test başlatılsa bile plazma glukozu 40'ın altına düşmemişse test geçerli değildir. Ağır hipoglisemi semptomları gelişen hastalara iv dekstroz verilebilir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal olduğunu söyleyebilmek için hipoglisemi sonrasındaki pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzerinde olmalıdır (24). Kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda bu test kontrendikedir.

2. ACTH stimülasyon testi

Standart ACTH stimülasyon testi yapılırken serum kortizol ölçümü için bazal kan örneği (0. dakika) alındıktan sonra 250 µg ACTH (tetracosactrin, Synacthen) i.v. olarak verilir ve 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örnekleri alınır. Farmakokinetik olarak daha güvenilir olduğu için i.v. uygulamayı önerilmektedir. 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen pik kortizol değerleri ACTH rezervinin normal olduğunu gösterir (24). ACTH stimulasyon testi adrenal bezin fonksiyonel durumunu direkt, hipotalamo-hipofizer aksı ise indirekt olarak değerlendirir. ACTH eksikliğinin ilk 4 haftasında adrenal bezlerde henüz atrofi gelişmediği için dışarıdan verilen ACTH'ya kortizol cevabı yeterli olabilir ve bu vakalar yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilir.

3. Glukagon Stimülasyon testi (GST):

Glukagon stimulasyon testinde, ACTH ve GH eksiklikleri, İTT'de olduğu gibi birlikte değerlendirilmektedir. İTT'nin yapılamadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda ACTH ve GH eksikliğinin tanısında GST güvenle kullanılabilmektedir. Glukagon intramuskuler yoldan uygulandığında ACTH salgısını uyararak HPA aksın değerlendirilmesini sağlamaktadır, fakat İTT'ye göre zayıf bir testtir. Ancak uygun tanısal cut-off değerler kullanılarak (ideali her merkezin kendi laboratuvar ve populasyonuna uygun cut-off belirlemesi) testin tanısal gücü arttırılabilir. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından GST'nin ACTH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özgüllüğü ve tanısal gücünün arttığını gösteren yayınların artmasından dolayı HPA aks değerlendirmesinde kullanılabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. Bir gecelik açlığı takiben 1 mg glukagon (90 kg'ın üzerindeki hastalarda 1.5

mg glukagon) im yapılıp, uygulama öncesi (0. dakika) ve enjeksiyondan sonraki 90-120-150-180-210-240. dakikalarda kortizol ve glukoz ölçümleri için kan alınır. En sık yan etki bulantıdır. Ancak genel olarak tolerabilitesi iyidir ve önemli bir kontrendikasyonu yoktur. Literatürde pik kortizolun 18 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini 9.1 µg/dl ve üzeri olarak alındığında testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (28, 29). Son literatürden elde edilen bilgiler ışığında GST için pik kortizolun 9-10 µg/dl ve üzeri değerler normal cevap olarak kabul edilebilir. Ancak son verilerin dahil edilmediği kılavuzlarda halen GST için tanısal pik kortizol değerini 18 µg/dl olarak kabul edenler de vardır.

2.1.6.4. GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği)

GH eksikliği erişkinde klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir ve son 20 yıldır rekombinant GH ile tedavi olanakları nedeniyle GH eksikliğinin tanısı önem kazanmıştır. GH eksikliğinin klinik belirti ve bulguları non-spesifik olması nedeniyle tanı ve tedavi için hasta seçiminde en önemli basamak nedene yönelik hikayedir. GH eksikliği tespiti için yapılacak tanısal testlerin gücü GH eksikliği ihtimali yüksek olan hastaların tanı için seçilmesine bağlıdır. Son Endocrine Society kılavuzunda erişkinde GH eksikliği için tanısal test yapılması önerilen hasta grupları aşağıda belirtilmiştir (30):

1. Hipotalamik-hipofizer bölgede kitlesi olanlar ve/veya kitleye bağlı cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi öyküsü olan hastalar, travmatik beyin hasarı öyküsü olanlar ve GH dışında hipofiz hormon eksikliği olanlar tanısal dinamik test yapılması uygun hastalardır.

2. Çocukken GH eksikliği tanısı almış ve hedeflenen boya erişen hastalar erişkin GH eksikliği tanısı için yeniden test yapılması önerilir (organik hipotalamik-hipofizer lezyonu olanlar veya belirlenmiş mutasyonu olanlarda yapılmayabilir).

3. İdiyopatik GH eksikliği erişkinde sık değildir ve bu tanı için sıkı kriterler kullanılmalıdır. Bu hastalarda yanlış pozitif tanıyı önlemek için en az 2 dinamik test ile

GH eksikliği gösterilmelidir. Bu hastalarda IGF-I'in de düşük olması GH eksikliğinin doğru tanı ihtimalini artırır.

IGF-I düzeyleri yaşa göre belirlenmiş normal aralıklar dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Ancak yaşa göre normal IGF-I düzeyleri GH eksikliğini ekarte ettirmez ve GH eksikliği tanısı dinamik testler ile konulmalıdır. Çünkü GH eksikliği olan anlamlı sayıdaki hastada IGF-I düzeylerinin normal veya düşük normal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre düşük IGF-I düzeyleri GH eksikliğini düşündürür, ancak IGF-I düzelerinin malnütrüsyonda, kötü regüle diyabette, oral östrojen alımında ve karaciğer hastalıklarında düşük olabileceği unutulmamalıdır. Ülkemizden ve A.B.D.'den yapılan çalışmalar göstermiştir ki; GH dışında 3 veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda düşük IGF-I düzeyleri (≤ 95 ng/ml) saptanan erişkinlerde GH eksikliği ihtimali %95'lerin üzerine çıkmaktadır (29, 31).

GH epizodik olarak salgılanan bir hormon olması nedeniyle GH eksikliği tanısı için ve GH-IGH-I aksının değerlendirilmesi için dinamik (stimülasyon) testlere ihtiyaç vardır. Klonidin ve Levodopa testleri pediatrik yaşta GH eksikliği tanısı için kullanılırken erişkinde tanısal değeri yeterli düzeyde olmadığı için GH eksikliği tanısında önerilmemektedir. GHRH (büyüme hormon salgılatıcı hormon) + GH sekretogog (GHRP-2 veya GHRP-6) testleri tanısal açıdan değerli testler olmakla birlikte ülkemizde ve birçok ülkede bulunamamaktadır.

GH eksikliği tanısı için seçilen hastalarda (hipotalamo-hipofizer organik lezyon olması, travmatik beyin hasarı hikayesi olması veya bir veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği olanlar, v.s.) bir GH stimülasyon testi yeterli iken, izole ve/veya idiyopatik GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki testin gerekli olduğu kabul edilmektedir. GH dışında hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda GH stimülasyon testi yapılmadan önce diğer eksik hormonların uygun şekilde tedavi edilmiş olması gereklidir. Dinamik testler yapılmadan önce hastaların geceden aç kalmaları gereklidir (en az 8 saatlik açlık, su içebilir).

1. İnsulin tolerans testi (İTT)

HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul gören bir testtir ve mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır. Test ACTH eksikliği bölümünde anlatıldığı gibi yapılır. Önerilen dakikalarda glukoz ve GH düzeyi ölçmek için kan

örnekleri alınır. Her iki aks birlikte değerlendirilecek ise yukarıda önerilen dakikalarda glukoz, kortizol ve GH ölçümü için kan örnekleri alınabilir. Pik GH değerinin 3 µg/l'nin altında (< 3 ng/ml) olması erişkinde ağır GH eksikliğini gösterir (30). Kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda İTT kontrendikedir.

2. Kombine GHRH + Arginin testi

'Erişkinde GH eksikliği tanı ve tedavi' Endocrine Society kılavuzunda İTT yapılamadığı durumlarda ilk sırada kombine GHRH+Arginin testi önerilmektedir. Düşük yan etki profili olması ve VKİ'ye (vücut kütle indeksi) uygun tanısal cut-off değerler kullanıldığında testin özgüllüğünün İTT'ye yakın olması testin avantajlarıdır. Ancak GHRH'nın ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde bulunmamaktadır.

3. Glukagon stimülasyon testi (GST)

ACTH ve GH eksikliklerinin, İTT'de olduğu gibi birlikte değerlendirilebilmesi GST'nin avantajıdır. GH eksikliği tanısında İTT yapılamadığı zaman ilk sırada kullanılan GHRH'nın ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde bulunamaması nedeniyle bu teste ilgi artmıştır. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından yapılan yayınlarda GST'nin GH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özgüllüğü ve tanısal gücünün anlamlı derecede arttığı ve İTT'ye yaklaştığı gösterilmiştir. İTT'nin kontrendike olduğu ve GHRH'nın bulunamadığı durumlarda erişkinde GH eksikliği tanısında GST'nin kullanımı artık önerilmektedir. Test ACTH eksikliği bölümünde anlatıldığı gibi yapılır. Önerilen dakikalarda glukoz ve GH düzeyi ölçmek için kan örnekleri alınır. Literatürde pik GH'nun 3 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini 1.1 µg/dl ve üzeri olarak alırsak testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (29). A.B.D den yapılan çalışmalarda da GST'nin GH eksikliğinde İTT'ye alternatif olarak kullanılabilmesi için GH tanısal cut-off değerinin 1 µg/dl ve üzeri olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir. AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) kılavuzunda özellikle fazla kilolu ve obez hastalarda GST için tanısal cut-off değerinin 1µg/l olarak revize edilmesinin testin duyarlılık ve özgüllüğünü belirgin derecede artıracağı vurgulanmıştır (32).

2.1.7. Tedavi

Hipofiz yetmezliğinde tedavi altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik olmalıdır.. Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi fizyolojik hormon salgısına benzer şekilde verilmelidir. Tedavide, GH ve fertilite sağlanması için kullanılan gonadotropinler dışında hedef endokrin bez hormonları kullanılır. Her hipofiz yetmezliği olan hasta, hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

ACTH eksikliği tedavisi

ACTH eksikliğinin tedavi edilmesi, adrenal kriz riski nedeniyle hayati öneme sahiptir. ACTH eksikliği olan hastalar, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik, kolye veya künye taşımalıdır. Stres durumlarında glukokortikoid replasman dozunun arttırılması gerektiği hastaya söylenmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir. ACTH eksikliği ile birlikte TSH ve/veya GH eksikliği de olan hastalarda, adrenal kriz gelişmemesi için, öncelikle ACTH eksikliğinin tedavisi yani uygun dozda glukokortikoid replasman tedavisi verilmelidir. Sekonder adrenal yetmezlik tedavisinde mineralokortikoid (fludrokortizon) tedavisi gerekli değildir, çünkü renin-anjotensin-aldosteron sistemi ACTH' dan bağımsız çalışır.

Endocrine Society'nin son yayınlanan 'Hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi' kılavuzunda (30) glukokortikoid replasman tedavisi olarak öncelikle hidrokortizon (15-20 mg günlük total doz) önerilmektedir. Hidrokortizon dozu genellikle sabah daha yüksek doz, diğer doz da öğleden sonra olmak üzere 2 doz halinde başlanır. Gerekli olduğunda sabah 10 mg, öğle 5 mg ve akşam üstü 5 mg olmak üzere 3 doz halinde de verilebilir.

Glukokortikoid replasmanın takibinde klinik pratikte halen güvenilir bir belirteç bulunamamıştır. Dozun az veya fazla olduğunu ve doz ayarını hastanın klinik bulgularına ve ko-morbiditelerine göre ayarlamalıyız. Bu nedenle replasman tedavisi alan hastalar yılda en az iki kez kontrol edilmelidir ve gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır.

TSH eksikliği tedavisi

Santral hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin (L-T4) kullanılır ortalama doz 1.6 μg/kg/gün (genellikle günlük 75-150 μg) kadardır. Santral hipotirodide TSH doz ayarı için izlem kriteri olarak kullanılamaz, bu nedenle serum sT4 düzeyi referans aralığın üst yarısında olacak şekilde L-T4 dozu ayarlanmalıdır. Doz ayarlarken klinik bulgular ve yaş da dikkate alınmalıdır.

GH eksikliği tedavisi

Erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler risk faktörlerinde artış, lipid profilinde bozulma, vücut kompozisyonuda bozulma, yaşam kalitesin parametrelerinde bozulma ve kognitif fonksiyon bozukluğu, ve kemik mineral dansitesinde azalma çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. GH replasman tedavisi ile GH eksikliğine bağlı bu değişikliklerin kısa ve uzun dönemde düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmesine rağmen erişkinde GH replasmanının mortalite üzerine etkisi halen prospektif çalışmalar ile gösterilememiştir. Diğer önemli nokta da erişkinde GH replasman tedavisinin sonuçlarını görmek için en az 6 ay önerilen tedavi şemasına uygun tedavi yapılması gereklidir. Sonuçta son yıllarda elde edilen klinik ve moleküler kanıtlar GH/IGF-I aksının erişkinde önemli fizyolojik fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir. Bu nedenle GH eksikliği olan erişkinde hastalarda GH replasman tedavisi son kılavuzlarda önerilmektedir (30,32).

Günümüzde erişkin GH replasman tedavisinde önerilen tedavi şeması; düşük dozda başlanan ve IGF-I düzeyine göre ayarlanan kişiselleştirilmiş rejimdir. Hastaların çoğunda (30-60 yaş) 0.2-0.3 mg/gün (yatmadan hemen önce) dozunda başlanıp, 1-2 ayda bir IGF-I kontrolü ile 0.1-0.2 mg/gün artırılarak doz titre edilir. Başlangıç dozu < 30 yaş altı genç erişkinlerde ise 0.4-0.5 mg/gün olarak önerilmektedir. Erişkin hastaların çoğunda genellikle 0.3-0.6 mg/gün BH dozu ile optimal IGF-I düzeyi sağlanmaktadır (yaşa göre normal referans aralığın ortalarında bir değer hedeflenir). İdame doza geçildikten sonra 6 ayda bir IGF-I düzeyi kontrol edilerek izlenmesi önerilmektedir. Optimal tedavi süresi halen bilinmemektedir, ancak literatürde 10 yıllık BH tedavi ve güvenlik sonuçları yayınlanmıştır. Ancak 1 yıllık BH tedavisi sonrası klinik bir fayda

görülmemesi ve bozulan parametrelerde düzelme olmaması durumunda tedavinin kesilmesi önerilmiştir (30).

2.2. AKUT MENENJİTLER

Santral sinir sistemi enfeksiyonları (SSS); menenjit, ensefalit, ensefalomiyelitten beyin apselerine, subdural ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılımı içerir.Virüs, bakteri, mantar, protozoa, diğer parazitler olarak birçok etken SSS'inde hastalık yapabilir. Bazıları daha yaygın, bazıları sporadik, bazıları da salgın şeklinde görülebilirler. En sık görülenleri viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Hızla ilerleme potansiyeli ve kalıcı nörolojik hasar olasılığı nedeniyle çoğunda acil tanı ve uygun tedavi yaklaşımı gerekir. Erken tanı ve uygun tedavi ile SSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilip, hastalar sekelsiz iyileşebilir. Klinik olarak en tanımlayıcı bulguları ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği bazen de fokal nörolojik bulgulardır (1).

2.2.1. Tanım

Akut bakteriyel menenjit, birkaç gün, hatta saatler içinde gelişen, baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik bulgular, beyin omurilik sıvısında hücresel ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterize bir klinik tablodur. Tedavi edilmezse hızla konfüzyon, stupor ve koma gelişir (33). Akut bakteriyel menenjite neden olan majör patojenler 19. yüzyıl sonuna doğru tanımlanmış ve tanıda lomber ponksiyonun kullanılması da o yıllarda başlamıştır (34). Akut bakteriyel menenjitler halen morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyon hastalıklarındandır.

2.2.2. Etiyoloji ve epidemiyoloji

Etiyolojik ajan, yaşa ve altta yatan tıbbi koşullara göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada, akut bakteriyel menenjitlerin çoğundan kapsüllü üç patojen sorumludur. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae olup, izole edilen mikroorganizmaların %80'den fazlasını oluşturmaktadır.

Akut bakteriyel menenjit insidansı giderek azalmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki akut bakteriyel menenjit insidansı 100.000'de 2,6 - 6 arasında bildirilmektedir, gelişmekte

olan ülkelerde bu oranın en az on kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. En yüksek mortalite yenidoğanlarda ve yaşlılarda olmaktadır. Her yıl 100.000'den fazla çocuk menenjitten ölmekte, çoğu da sakat kalmaktadır (35,36).

Bebeklik çağında *H.influenza* tip b aşısının yapıldığı ülkelerde, bu etkenin neden olduğu menenjit insidansı azalmış, hastalık daha çok erişkinlerde görülmeye başlamış ve yenidoğan döneminden sonra en sık görülen patojen *S. Pneumoniae* olmuştur (18, 37).

Pnömokok menenjitli hastalar sıklıkla pnömokok enfeksiyonunun pnömoni, otitis media, mastoidit, sinuzit ve endokardit gibi bitişik ya da uzak odaklarına sahiptir. Çeşitli altta yatan durumlara sahip olan hastalarda ciddi enfeksiyonlar gözlenebilir.(örneğin, splenektomi veya asplenik durumlar, multipl miyelom, hipogamaglobulinemi, alkolizm, kötü beslenme, kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı, malignite, diabetes mellitus) (38).

Neisseria meningitidis çocuklar ve genç erişkinlerdeki menenjitlerin en sık nedenlerinden biridir. Coğrafik bölge, mevsim, iklim, menengokok serogrubu ve toplumun sosyoekonomik ve demografik özelliklerine göre hastalık insidansı değişir. Dünyanın her tarafında rastlanır. İlkbahar ve kış mevsimlerinde insidansı artar. Etken, hem sporadik hem de epidemik olgulara neden olur, salgınlar yapması nedeniyle epidemik menenjit olarak adlandırılır. Epidemiler en sık 2 ay – 2 yaş arası görülür.

Listeria monocytogenes, yenidoğan döneminde ve ileri yaşlarda menenjite neden olmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda; alkolikler, kanser hastaları, diabetes mellitus, karaciğer ve kronik böbrek hastalığı, transplant hastaları, kollajen vasküler hastalıklar, demir yüklenen koşullarda risk artar. Listeria monocytogenes koyun, keçi gibi hayvanlarda enfeksiyona neden olur. Salgınların kaynağı genel olarak yiyeceklerdir. Bu yiyecekler; lahana salatası, çiğ sebze, deniz ürünleri, pastörize süt ve peynir olarak bildirilmiştir.

Aerobik gram negatif basiller bakteriyel menenjit hastalarında etiyolojik ajan olarak giderek önemli hale gelmştir, bu ajan kafa travması veya beyin cerrahisi işlemlerinden sonra hastanın BOS'unda izole edilebilir ve ayrıca yenidoğanlarda, yaşlı yetişkinlerde ve gram negatif sepsisi olan hastalarda bulunabilir (38).

2.2.3. Klinik bulgular

Akut bakteriyel menenjitin klasik bulguları ateş, baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları ve serebral disfonksiyon belirtileridir. Prodrom dönemi çoğu olguda kısa süreli olup, hızla yerini lokal belirti ve bulgulara bırakır. Ateş en sık görülen belirti ve bulgudur, İştahsızlık, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, miyalji, artralji, ağır halsizlik, terleme, taşikardi hipotansiyon ve cilt döküntüleri eşlik edebilir (18). Lokal beliti ve bulgular ve bulgular, meninks irritasyonu olarak ortaya çıkar; baş ağrısı, ense sertliği, bulantı, kusma, Kernig ve brudzinski belirtileridir. Babinski ve benzeri patolojik refleksler gözlenir. Menenjit tansısında önemli olan baş ağrısı, bulantı-kusma gibi belirtiler erişkinlerde %50'den daha az oranda görülmektedir. Çocuklarda kusma daha sık görülür (39). Meningial irritasyon bulguları olmayabilir ya da ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları tek başına ya da birlikte saptanabilir. Kernig belirtisi; hasta sırt üstü yatarken kalça abdomen üzerinde fleksiyona getirilip, diz de fleksiyon durumuna getirildiğinde diğer dizde de fleksiyon olması, bacak pasif olarak ekstansiyona getirildiğinde hastanın direnmesidir. Brudzinski belirtisi; ensenin pasif fleksiyonunda kalça ve dizin de fleksiyona gelmesi şeklinde görülür.

2.2.4 Tanı

Klinik belirti ve bulgular menenjiti düşündürüyorsa lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Tanı, lomber ponksiyon yapılarak elde edilen BOS'un incelemesi ile konulur. Kafa içi basınç artış bulguları; dilate ya da nonreaktif pupil, göz hareketlerinde anormallik, uyku hali, bradikardi, hipertansiyon, solunum problemleri, Cushing refleksidir. Papil ödemi yönünden göz dibi değerlendirilir. Kafa içi basınç artışı, papil ödemi, koagülasyon bozukluğu, trombositopeni, LP yapılacak yerin enfeksiyonu yoksa LP yapılabilir. Normal bir BOS berraktır, renksizdir, BOS hücre sayısı 0-5 lenfosit/mm^3, BOS proteini 15-45 mg/dL, BOS glikozu 50-80 mg/dL'dir. Tablo 3' de normal BOS bulguları, Tablo 4'de Menenjitli hastalardaki BOS bulguları gösterilmiştir.

Tablo 3. Normal BOS bulguları (40)

Görünüm	Berrak, renksiz
Basınç	50-180 mm H_2O
Gravite	1006-1009
Glukoz	40-80 mg/dL
Total protein	15-45 mg/dL
LDH	Serumun 1/10'u
Laktat	<35 mg/dL
Lökosit	0-5/mm^3 (çocuk ve erişkin)
Lökosit yayma	%60-80 lenfosit, 0 nötrofil
Gram boyama	negatif
Kültür	steril
Eritrosit	yok

LDH: Laktik dehidrogenaz

Tablo 4. Akut bakteriyel menenjitte BOS bulguları (40)

BOS parametreleri	**Tipik bulgular**
Açılış basıncı	200-500 mm H_2O
Beyaz küre miktarı	1000-5000/mm^3 (100-10.000)
Nötrofil sayısı	>%80
Protein	100-500 mg/dL
Glikoz	40 mg/dL
BOS/serum glikoz oranı	0,4
Gram boyama	%60-%90 oranında pozitif
Kültür	%70-%85 oranında pozitif
C-Reaktif Protein	>100 ng/mL
Laktat	>3,8 mmol/L
Limulus lizat testi	Gram negatiflerde pozitif

Akut bakteriyel menenjit tanısı, klinik bulgular ve BOS incelemesine dayanır. Kraniyal görüntüleme yöntemlerinin bakteriyel menenjit tanısındaki yeri sınırlıdır. Ancak beyindeki diğer patolojik durumların ve komplikasyonların saptanmasında yararlıdır.

2.3. ENSEFALİTLER

2.3.1. Tanım

Ensefalit nörolojik disfonksiyonun klinik veya laboratuvar kanıtları ile ilişkili beyin parankimini içeren inflamatuar bir durumdur (41). Aseptik menenjit, birçok nedenle gelişebilen inflamatuar bir beyin zarı hastalığıdır. BOS gram boyama ve rutin kültürleriyle bir etken saptanamayan, BOS'ta protein artışı ve – genellikle lenfosit niteliğinde – hücre artışının belirlendiği durumlar aseptik menenjit olarak tanımlanır (18,42).

2.3.2. Epidemiyoloji

Ensefalitler, 1 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaş üzeri yaşlı hastalarda sıklıkla görülür, bu yaş marjının dışında kalan hastalarda ise daha az görülür (41). Virüsler akut aseptik menenjitin önde gelen nedenidir. Öte yandan, rutin yöntemlerle belirlenemeyen bazı bakteriler, mikoplazmalar, otoimmun ya da kötücül hastalıklar ve ilaç reaksiyonları da aseptik menenjite yol açabilir. Ayrıntılı tanısal inceleme yapılmadığında, aseptik menenjit olgularının yalnızca %10'unda bir etken belirlenebilir (42). Öte yandan ayrıntılı epidemiyolojik ve mikrobiyolojik araştırmalar etken olarak %70'e ulaşan oranda virüsleri göstermektedir (18). Birçok virüs aseptik menenjit etkeni olabilir. Enterovirüsler, virüs menenjitinin ilk sıradaki nedenidir ve bir etkenin gösterilebildiği aseptik menenjitlerin %80-%95'inden sorumludur (43, 44).

2.3.3. Mikrobiyoloji

Ensefalit vakalarının %60'ı tanımlanamayan bir etiyolojik ajandan kaynaklanmaktadır. Virusler, bakteriler ve otoimmun inflamasyon bilinen ensefalit vakalarının çoğunluğuna neden olur (41). Herpes virüs ailesinde yer alan herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1 ve tip 2, Ebstein-Barr virüsü (EBV), varisella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV) insan (human) herpes virüs 6 (HHV6) nedenli enfeksiyonların seyrinde çeşitli nörolojik sorunlar gelişebilir (45). Bu etkenlerle aseptik menenjit bildirilmiştir, ancak yalnızca HSV menenjiti sayıca önem taşıyabilir (46). Herpes virüs ailesi menenjitleri, klinik olarak diğer aseptik menenjitlerden ayırt edilemez ve diğer nörolojik tutulumlara göre iyi seyirlidir (45). Herpes virüs ailesi nedenli ensefalit ve diğer nörolojik sorunlar

çok ağır olabilir. HSV tip 1 MSS enfeksiyonu, tedavisiz kaldığında genellikle ölümle sonlanan ensefalit olarak seyrederken, HSV tip 2 menenjiti kendiliğinden iyileşen bir hastalık olarak görülür (42,43).

2.3.4. Klinik

Çeşitli virüslerin neden olduğu menenjitlerde farklı klinik bulgular görülebilir. Bazen beyin zarı tutulumu bulguları, bazen de diğer organ tutulumlarına ait bulgular önde olabilir. Ancak, en sık karşılaşılan aseptik menenjit olan enterovirüs menenjiti, virüs menenjitinin genel klinik özelliklerini büyük ölçüde yansıtır (42). Enterovirüs menenjitinde klinik bulgular konağın yaşı ve bağışıklık durumuna bağlıdır (43,45). Enterovirüs enfeksiyonunda, yenidoğanlar ağır ve yaygın hastalık riski altındadır ve sıklıkla menenjit ya da meningoensefalit görülür (45). Hemen bütün çocuk ve erişkin hastalarda ateş vardır (18,42). Ateş 38-40,5°C arasında seyredebilir ve genellikle 5 gün sürer. Ateş iki dönemli olabilir; başlangıçta özgül olmayan belirtilerle görülür, normale döner ve meningeal bulgular eşliğinde yeniden ortaya çıkar (42,45). Baş ağrısı hemen her hastada vardır, sıklıkla şiddetlidir, orbita arkası ya da alın yerleşimlidir. Fotofobi sıktır (43). Kusma, iştahsızlık, döküntü, karın ağrısı, ishal, öksürük, üst solunum yolu tutulumu bulguları, özellikle farenjit ve kas ağrısı, enfeksiyonun özgül olmayan yapısal belirtileri olarak görülebilen diğer belirti ve bulgulardır (43, 45).

2.3.5. Tanı

Standart beyin omurilik sıvısı analizi ve manyetik rezonans ile beyin görüntüleme tercih edilir. Tanımlanmış ensefalit etiyolojileri için özel BOS veya serum çalışmaları ya da her ikisi birlikte daha doğru sonuçlar vermektedir (41). Menenjitle uyumlu klinik bulguları olan, BOS'ta beyazküre bulunmayan ama enterovirüs izole edilen hastalar bildirilmesine karşın, enterovirüs menenjitli hastalarda daima tek çekirdekli hücre artımı (mononükleer pleositoz) beklenir. BOS'taki hücre sayısı mm^3'te birkaç ile birkaç bin arasında olup genellikle 100-1000/mm^3'tür.

Enfeksiyonun erken döneminde BOS'da sıklıkla nötrofiller baskındır. İzleyen 6-48 saatte hızla lenfosit baskınlığı gelişir. BOS'ta genellikle hafif protein artışı ve glikoz azalımı görülür. Enterovirüs menenjitinin özgül tansı, hücre kültüründe BOS'tan

enterovirüs izolasyonuna bağlıdır. PCR, virüs kültürüne seçenek olarak, tanıda en çok umut veren yöntemdir. Enterovirüs 'reverse transcription-PCR' birçok klinik çalışmada kullanılmış, kültürden daha duyarlı ve enterovirüs menenjiti tanısında %94-%100 özgül bulunmuştur (43,47). HSV tip 2 menenjitli hastalarda hücre sayısının 500/mm³'ün altında olduğu lenfosit ağırlıklı bir hücre artışı ve normal bir BOS glikoz düzeyi görülür (48).

2.3.6. Komplikasyonlar

Menenjitin başlıca komplikasyonları; subdural ampiyem, kavernöz sinüs, süperior sagital sinüs trombüslerine bağlı konvsulsiyon ve konfüzyon, beyin ödemi, kranial sinir paralizileri, işitme kaybı, görme kaybı, zeka geriliği, Dİ, ve uygunsuz Antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu ve diğer hipofiz bezi bozukluklarıdır (49, 50). Yaygın beyin ödemi, obstrüktif ya da kommunikan hidrosefaliye sekonder olan kafa içi basınç artışlarında ilerleyen ya da uzun süren bilinç bozukluğu olabilir. Uygunsuz ADH salınımı menenjitlerin çoğunda olur, hiponatremi görülür; serebral ödem artışına ve hiponatremik konvülsiyonlara neden olur (1). Hipofiz yetmezliği menenjitin yeterince bilinmeyen bir komplikasyonu olup literatürde akut viral ve bakteriyel menenjit sonrasında gelişen hipofiz yetmezliği ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Aristatelis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akut infeksiyöz menenjit geçiren hastaların önemli bir bölümünde akut faz ve daha sonraki takiplerde izole ve kombine hormon eksikliği geliştiği ortaya konmuştur (51).

Literatürdeki çalışmalarda, akut menenjitlerden sonra hastalar akut fazda ve bir yıl süreyle izlenmiş (2,51), menenjit sonrası ortalama 2 yıl sonra değerlendirilmiştir (3,52) ve sonuçta hipofiz yetmezliği özellikle de GH eksikliği yüksek oranda görülmüştür (2). Ancak literatürde akut menenjitten uzun dönem sonrasında hipofiz yetmezliği olup olmadığı konusunda çalışma yapılmamıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şubat 2014 ve Şubat 2016 tarihleri arasında, en az 1 yıl önce Erciyes Üniveristesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları servisinde akut bakteriyel veya viral menenjit tanısı alan ve tedavisi tamamlanan, 18-65 yaşları arasındaki 19 hasta ile retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik kurul onayı (Etik kurul karar no: 2014/97, Tarih: 21.02.2014) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteği (Proje kodu: TTU-2015-5659) alındı.

Stabil durum içindeki 19 hastanın aydınlanmış onamı alındı ve sonrasında menenjit geçirmiş 19 hasta, hafıza problemi, sosyal izolasyon, zihinsel yavaşlama, baş ağrısı, halsizlik, kabızlık, kilo değişikliği, ciltte ve saçta kuruma, üşüme hissi, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, amenore, libido azlığı, polidipsi, poliüri semptomları açısından değerlendirildi. Hastaların aktif şikayetleri, bilinen hastalıkları, operasyon öyküleri ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastaların, akut bakteriyel veya viral menenjit tanısıyla takip edilirken yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, steroid kullanımı öyküsü, nörolojik bozukluklar (şuur kaybı, motor defisit, duyusal defisit, görme-işitme kaybı), kognitif bozukluklar (anlama, hafıza, dikkat, duygu-durum değişikliği) olup olmadığı ve taburculukları sırasındaki genel durumları sorgulandı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. Enfeksiyon hastalıkları bölümünde akut bakteriyel ve viral menenjit tanısı konmuş, tedavi görmüş ve iyileşmiş hasta olmak,

2. 18-65 yaş aralığında olmak.

3. En az 1 yıl önce menenjit geçirmiş olmak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Kafa travması geçiren hastalar,

2. Kranial kitlesi veya hipofiz adenomu olan hastalar,

3. Hipofiz operasyonu geçiren, kranial cerrahi geçiren hastalar,

4. Bilinen bir hipofiz hastalığı olan hastalar,

5. Bilinen adrenal hastalığı olan hastalar,

6. Bilinen hipogonadizm hastaları,

7. Kronik tbc öyküsü olan hastalar,

8. Aktif menenjit hastaları,

9. Gebe olmak,

10. Steroid tedavisi ve herhangi bir hormon tedavisi alan hastalar.

11. Antiepileptik tedavi alan hastalar,

12. Bilinen koroner hastalığı olan hastalar

Hastalara Tanita BC-418 MA marka cihaz ile vücut kompoziyon analizi yapılarak beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ oranı, vücut yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı ve bel çevresi ölçümü 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. Bel çevresi spina iliaca anterior süperiorları birleştiren çizgi hizasından ölçüldü (normal değerler; erkekte≤102 cm, kadında≤88 cm). Boy ve kilo ölçümleri tüm ölçümlerde aynı tartı ve mezura kullanılarak yapıldı.

Hastalardan açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum, albümin, tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP) olmak üzere biyokimyasal tetkikler için 5 ml kan örneği alındı. Açlık kan şekeri, BUN. cre, AST, ALT, Ca, albumin, total kolesterol, trigliserit, HDL-C düzeyleri Roche Cobas C 702 otoanalizatör (Germany) cihazında

spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. LDL düzeyi (total kolesterol-(LDL+HDL+trigliserit/5)) formülüyle hesaplandı..

Tam kan sayımı, Siemens Advia 2120 i cihazında çalışıldı. CRP düzeyleri, Siemens BN II dadebehring nefelometre cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.Hastaların serum ve idrar ozmolaritesi ölçümü yapıldı. Serum ve idrar osmolaritesi (The Advanced Micro Osmometer Model 3000 cihazında, Advanced Dnstrments, inc. Lab Products Division Two Technology way/781-320-9000 Norwood Massachusetts 02062, USA.) ölçüldü. Normal değerler; plazma: 275-290 mosmol/kg, idrar: 50-1200 mosmol/kg.

Hormonal İncelemeler

Tüm hastalardan ACTH, bazal kortizol, prolaktin, IGF-1, TSH, sT4, sT3, FSH, LH, açlık insülin düzeyi, kadınlarda östradiol, erkeklerde total testesteron olmak üzere bazal hipofiz hormonları için 5 ml kan örneği alındı. Alınan tüm kan örneklerinin serumları ayrıldı, ependorf tüplerine konuldu ve ölçümler yapılıncaya dek derin dondurucuda -80ºC'de saklandı. ACTH için EDTA'lı hemogram tüpüne ayrılmış olan kan 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı ve polietilen tüpe konuldu ve üzeri "parafilm" adı verilen şeffaf örtücüyle sıkıca kapatılıp -80°C'de saklandı.

Hormon düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında rutin olarak uygulanan spektrofotometre, elektrokemilüminesans ve immunoassay yöntemlerinden biri kullanılarak ölçüldü.

TSH, sT3, sT4, insülin, FSH, LH, estradiol, total testosteron düzeyleri Roche Cobas e-602 cihazında elektrokemilüminesan immunassay (ECLİA) yöntemiyle çalışıldı.

ACTH ve IGF-1, Siemens Immulite 2000 XPİ cihazında kemilüminesan yöntemiyle çalışıldı.

GH ve kortizol düzeyleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuarında Berthhold LB 2011 gamma counter cihazı ile İmmunotech marka Growth Hormon RIA kit ve immunotech marka kortizol RIA kit kullanılarak RIA (radyoımmunoassay) yöntemiyle çalışıldı. Kalibratörler WHO 2.IS 98/574 standartlarına göre kalibre edilmiştir.

Dinamik 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 (90 kg üzerinde olan 1, 6, 8, 13 nolu 4 hastaya 1.5 mg glukagon 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 1,18 μg/Lve üzeri olması durumda 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 (26).

Hastalardan testler için alınan kan tetkiklerinde, GH ve kortizol düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuarında Berthhold LB 2011 gamma counter cihazı ile İmmunotech marka GH RIA kit ve immunotech marka kortizol RIA kit kullanılarak RIA (radyoımmunoassay) yöntemiyle çalışıldı. Kalibratörler WHO 2.IS 98/574 standartlarına göre kalibre edilmiştir.

Hipofiz Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, hastanın hipofiz boyutu, hipofizer kitle ve stalkın durumu açısından değerlendirilmek için çekildi. Hastaların hipofiz MR'ları Erciyes Üniversitesi Radyoloji bölümünde Siemens Aera Magnetom 1,5 tesla markalı MR cihazıyla, hastalara omniscan flakon kontrast madde 0,2 ml/kg'dan intravenöz olarak verilip 3 mm'lik kesitler alınarak çekildi.

İstatistik:

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 16.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Sayısal olmayan (kategorize edilebilen) veriler yüzde (%) olarak verildi.

İki grup arasındaki istatistiksel değerlendirmeler, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal

verilerin analizi ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ise sayısal olmayan verilerin değerlendirilmesi için kullanıldı.

Korelasyon analizi Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık, P değerinin 0.05'den küçük olması olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

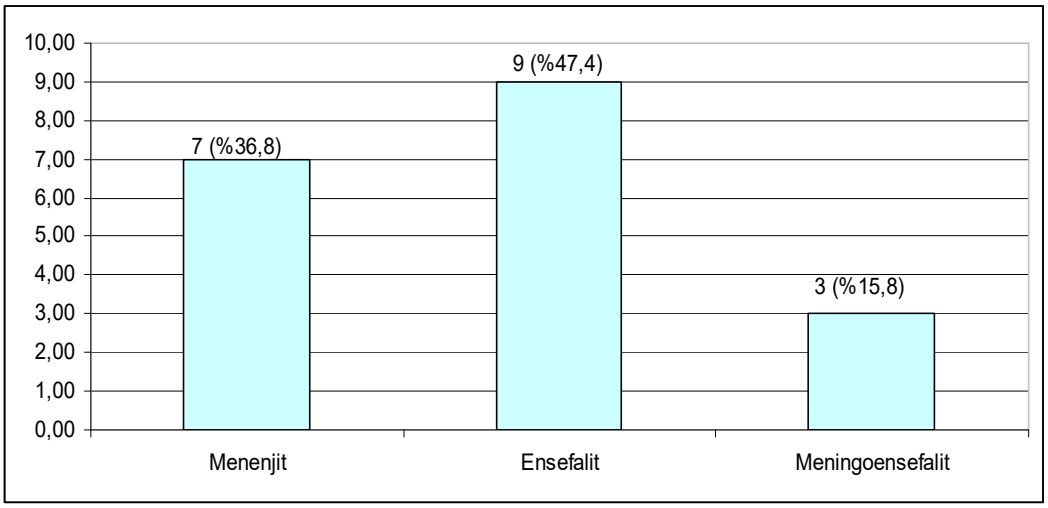
4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan hastalar Kasım 2007- Ocak 2014 tarihleri arasında bakteriyel veya viral menenjit geçirmiş olup çalışmaya alındıkları tarihte menenjitin üstünden en az 1 yıl geçmiştir. Hastalık ile değerlendirme arasındaki süre en kısa olan 17 ay, en uzun olan 92 ay (ortalama 48,47 ± 25,19 ay). idi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-65 arasında (ortalama: 39.53 ± 17,089 yıl) değişmekte olup 11 hasta (% 57,9) erkek, 8 hasta (%42,1) ise kadındı. VKİ hastalarda 17-42 kg/m² (27,61 ± 5,78 kg/m²) arasında ölçüldü. Bel çevresi hastalarda 68-133 cm (97,22 ± 16,27 cm) olarak ölçüldü. Hastaların 7 tanesinde akut bakteriyel menenjit (%36,8), 9 tanesinde akut viral ensefalit (%47,6), 3 tanesinde akut meningoensefalit (%15,3) tanısı mevcuttu. Tanı; BOS'tan hücre sayımı, gram ve giemsa boyama, protein ve glikoz ölçümü bakteriyolojik kültür ve HSV PCR testleri yapılarak konulmuş olup hastaların BOS bulguları Tablo 5'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve SSS enfeksiyonu tanısı aldıktan sonra hormonal tetkiklerin yapıldığı tarihe kadar geçen süre Tablo 6' de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların BOS bulguları

No	Tanı	Hücre sayısı (/mm³ lökosit)	Giemsa boyaması	Gram boyaması	Protein (mg/dl)	BOS/ Serum Glukozu (mg/dl)	Kültür	HSV PCR
1	Bakteriyel menenjit	90	.	pnl yok mo yok	65	87/106	K.pneumonıae	(-)
2	Viral ensefalit	240	%85 lenfosit	pnl yok mo yok	101	56/96	Üreme yok	(-)
3	Bakteriyel menenjit	3000	%46 Pnl	orta pnl mo yok	6750	4/100	Üreme yok	.
4	Viral ensefalit	60	%94 Lenfosit	pnl yok mo yok	61	165/340	Üreme yok	HSV Tip1(+)
5	Viral ensefalit	40	%96 lenfosit	pnl yok mo yok	36	60/96	Üreme yok	8-(-)
6	Viral ensefalit	500	%95 Lenfosit	.	66	51/91	.	.
7	Bakteriyel menenjit	2800	.	bol pnl bol diplokok	710	26	S.pneumoniae	.
8	Viral ensefalit	30	%100 Lenfosit	pnl yok mo yok	102	80/140	Üreme yok	(-)
9	Viral ensefalit	.	.	pnl yok mo yok	79	82/143	Üreme yok	(-)
10	Viral ensefalit	40	%70 Lenfosit	pnl yok mo yok	79	67/115	Üreme yok	(-)
11	Viral M.ensefalit	170	%80 Lenfosit	az pnl mo yok	70	61/142	Üreme yok	.
12	Viral ensefalit	40	%65 Lenfosit	nadir pnl mo yok	34	81/143	Üreme yok	.
13	Viral M.ensefalit	300	%70 Lenfosit	bol pnl mo yok	88	20/88	Üreme yok	(-)
14	Bakteriyel menenjit	100	.	pnl yok mo yok	64	42/	Coag. negatif Staphylococcus	.
15	Bakteriyel menenjit	Silme lökosit	.	bol pnl mo yok	183	55/241	Üreme yok	(-)
16	Bakteriyel menenjit	2800	%70 Pnl	Az pnl Nadir gram (-) basil	521	41/223	Üreme yok	.
17	Viral M.ensefalit	.	%70 Pnl	az pnl mo yok	230	89/135	Üreme yok	(-)
18	Bakteriyel menenjit	2500	%90 Pnl	.	25	59/	.	.
19	Viral ensefalit	30	%80 lenfosit	orta pnl mo yok	59	78/ .	Üreme yok	HSV Tip1(+)

Çalışmaya alınan 19 hastadan 7'si menenjit (%36,8), 9'u ensefalit (%47,4), 3'ü meningoensefalit (%15,8) tanısına sahipti. Menenjitli, ensefalitli ve meningoensefalitli hastalarda hipofiz yetmezliği açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).



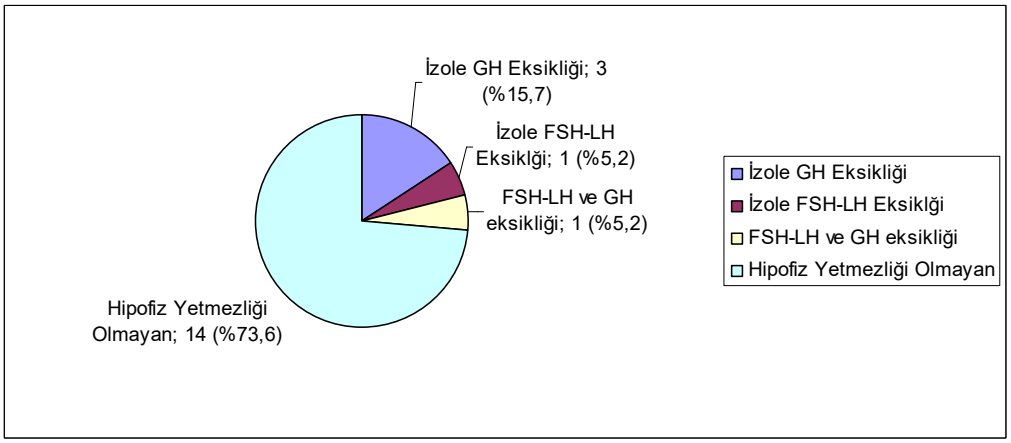
Şekil 2. Çalışmadaki hastaların tanılarına göre yüzdeleri

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve tanı-tetkik süreleri

	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	VKİ (kg/m)	Bel çevresi (cm)	Tanı-tetkik süresi (ay)
1	E	40	178	96	30	104	77
2	K	23	167	52	18,6	68	32
3	K	36	165	78	28,6	95	28
4	E	68	165	73	26,8	106	23
5	K	35	156	74	30,4	90	23
6	E	18	182	95	28,6	104	19
7	E	60	180	78	24	95	88
8	E	29	180	137	42	133	84
9	K	52	156	77	31,8	105	77
10	E	28	175	53	17,5	73	92
11	K	20	165	87	32	102	40
12	E	21	168	52	18,7	69	40
13	E	47	177	95	30,4	103	48
14	E	60	173	89	29,9	110	26
15	K	64	150	72	32,3	112	44
16	K	65	160	69	26,9	104	37
17	E	33	182	89	26,8	102	65
18	K	25	162	62	23,7	82	61
19	E	27	179	83	25,9	97	17

4.2. SSS enfeksiyonu sonrası hipofiz yetmezliği oranları

Çalışmaya alınan 19 akut bakteriyel veya viral menenjit geçirmiş hastadan 5'inde (%26) hipofiz yetmezliği tespit edildi. Hipofiz yetmezliği olan 5 hastadan 4'ü erkek (%80), 1'i kadındı (%20). Hipofiz yetmezliği olan 5 hastadan 2'si menenjit 2'si ensefalit 1'i de meningoensefalit tanısına sahipti. Bu hastaların 4'ünde GH eksikliği, 2'sinde FSH-LH eksikliği tespit edildi. 1 hastada ise hem GH hem FSH-LH eksikliği, kombine hipofiz yetmezliği tespit edildi. Menenjit geçiren 19 hastadan Glukagon stimulasyon testi pik GH değerleri 1,18 µg/dL'nin altında olan 4 hastada GH eksikliği tespit edildi. FSH-LH eksikliği (santral hipogonadizm) tespit edilen hastaların 2'si de erkekti. Bu iki hastanın total testosteron ve FSH, LH düzeyleri ikinci kez çalışıldı, ikinci kez bakılan testosteron düzeyleri de düşük tespit edildi.



Şekil 3. Çalışmadaki hastaların hipofiz yetmezliği oranları

4.3. Bazal hipofiz hormonları ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirlmesi

Hastaların FSH, LH, prolaktin, estradiol, total testosteron, TSH, sT3, sT4, IGF-1, ACTH, bazal kortizol, insülin değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal hormonları

	Yaş	Cinsiyet	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/dL)	TSH (mIU/mL)	IGF-1(ng/mL)	İnsülin (µU/mL)	Prolakin (ng/mL)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	ACTH (pg/mL)	TTestosteron (ng/dL)	Kortizol (µg/dL)	Estradiol (pg/mL)
Normal değerler			2,00-4,40 pg/Ml	0,93-1,97 ng/dL	0,27-4,2 µIU/mL	117-329 ng/mL	2,6-24,9 µU/mL	4,79-23,3 ng/mL	3,5-12,5 mIU/mL	2,4-12,6 mU/mL	0-46 pg/mL	249-836 ng/dL	9,51-26,19 µg/dL	12,4-233 pg/mL
1	40	E	3,81	1,36	2,04	155	13,5	7,72	5,02	5,71	13,5	320	20,7	-
2	23	K	3,85	1,61	0,43	169	3,20	22,4	7,8	3,3	15,3	-	16,5	52,8
3	36	K	3,31	1,22	1,70	271	12,1	5,2	75,8	27,4	30,1	-	15.3	5,00
4	68	E	2,60	1,32	1,42	155	15,6	18,9	5,93	6,04	17,8	432	10,2	-
5	35	K	3,01	0,99	1,66	94,2	4,52	34,0	6,07	4,56	5,00	-	12,9	38,2
6	18	E	4,14	1,41	4,68	327	9,13	7,48	3,93	2,35	26,8	241	11,7	-
7	60	E	2,75	1,29	1,23	108	5,64	4,6	48,4	12,0	-	270	13,8	-
8	29	E	3,90	1,46	2,11	177	11,5	13,7	2,81	5,77	54	410	14,0	-
9	52	K	3,21	1,07	1,59	103	11,8	15,8	4,55	18,1	18,0		12,6	229
10	28	E	4,26	1,92	3,09	155	3,69	12,3	2,57	4,41	31,3	1109	19,5	-
11	20	K	3,61	1,13	2,47	265	15,1	24,4	13,0	49,3	10,8	-	8,68	155
12	21	E	3,72	1,24	2,12	358	5,06	34,4	5,28	7,71	15,7	707	29,6	-
13	47	E	3,43	1,48	1,09	187	5,02	4,98	4,86	5,33	25,4	501	19,8	-
14	60	E	3,06	1,11	0,46	118	4,14	12,4	41,9	19,2	12,5	299	6,38	-
15	64	K	2,82	1,36	1,28	75,1	8,26	6,30	46,7	24,5	14,6	-	34,8	5,00
16	65	K	2,40	1,21	2,20	113	3,33	7,88	35,3	12,7	35	-	14,7	5,00
17	33	E	3,24	1,17	1,65	214	7,27	6,84	2,20	4,44	17	223	12,4	-
18	25	K	3,58	1,06	2,34	263	5,03	20,6	4,85	5,31	23,0	-	11,7	36,9
19	27	E	3,29	1,35	0,86	256	15,9	19,4	3,36	8,12	18,6	448	10,4	-

34

Menenjit geçiren 8 kadın hastadan 3'ü (3,15,16 nolu hastalar) postmenopozal idi ve diğer 5 hastanın adetleri düzenliydi. Bazal değerlendirmede 2 erkek hastada FSH değerleri (41,9 ve 48,4 mIU/mL) normalin üstünde tespit edildi. Diğer erkek hastaların bazal değerlendirmede FSH düzeyi normal sınırlar içindeydi (normal değer: erkek: 1.5-12.4 mIU/mL). Bazal değerlendirmede 2 erkek hastada LH değerleri (12,0 ve 19,2 mIU/mL) normalin üstünde tespit edildi (normal değer: erkek: 1,7-8,6 mIU/mL). Diğer erkek hastalarda bazal LH değeri normal olarak tespit edildi. 2 erkek hastada total testosteron düzeyi (6 ve 17 nolu hastalarda sırasıyla; 241 ng/dL ve 223 ng/dL) yaş aralığına göre normalin altında tespit edildi. Bu iki hastanın total testosteron ve FSH, LH düzeyleri ikinci kez çalışıldı (6 ve 17 nolu hastalarda sırasıyla; 218 ng/dL ve 208 ng/dL) ikinci kez bakılan testosteron düzeyleri normalin altında tespit edildi. Total testosteron düzeyi diğer erkek hastaların tamamında normal sınırlar içerisindeydi (20-49 yaş erkekte normal değer: 249-836 ng/dL , 50 yaş ve üzeri normal değer: 193-740 ng/dL).

Bazal değerlendirmede TSH düzeyi 1 erkek hastada (4,68 µIU/mL) normalin üstünde tespit edildi. Diğer hastalarda bazal TSH düzeyi normal olarak tespit edildi (normal değer: 0,27-4,2 µIU/mL) sT3 (normal değer: 2,00-4,40 pg/mL, ortalama: 3,36 ± 0,51) ve sT4 (normal değer: 0,93-1,97 ng/dL, ortalama: 1,31 ± 0,22) değerleri tüm hastalarda normal sınırlar içerisindeydi.

Bazal değerlendirmede PRL ; 2 kadın hastada (5 ve 11 nolu hastalar; 34,0 ng/mL ve 24,4 ng/mL) ve 1 erkek hastada (34,4 ng/mL) normalin üstünde tespit edildi (normal değer: 4,79-23,3 ng/mL). Diğer hastalarda bazal PRL düzeyi normal tespit edildi. Bazal olarak ölçülen kortizol değerleri 2 hastada (6,38 µg/dL ve 8,68 µg/dL) normal sınırların altında ve 2 hastada (29,6 µg/dL ve 34,8 µg/dL) normal sınırların üstünde ölçüldü (normal değer: 9,51-26,19 µg/dL).

Hastaların IGF-1 düzeyleri yaş aralığına göre bakıldığında 1 hastada (5 nolu hasta: 94,2 ng/mL) normalin altında tespit edildi. Diğer hastalarda IGF-1 düzeyi yaşa göre normal sınırlardaydı. IGF-1 düzeyi düşük tespit edilen 1 hastada (5 nolu hasta) GH eksikliği tespit edildi.

4.3 Dinamik testlerin ve HHA aksın değerlendirilmesi

SSS enfeksiyonu geçirmiş hastalarda hipofiz yetmeliği tanısı koymak ve HHA aksı değerlendirmek amacıyla glukagon stimülasyon testi yapıldı. Glukagon stimülasyon testi 19 hastanın tümüne yapıldı. Hastalarda glukagon stimülayon testiyle elde edilen kortizol ve GH pik değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

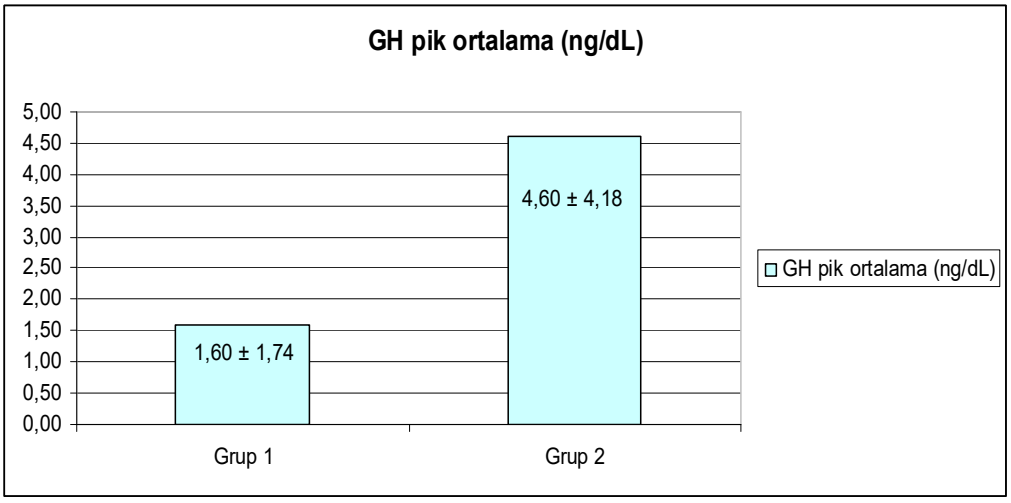
Tablo 8. Hastalarda Glukagon stimülasyon sonrası pik GH ve kortizol değerleri

	GH pik (Glukagon sti. Testi) ng/dL	**Kortizol pik (Glukagon sti. Testi) µg/dL**
1	1,2309	28,29
2	15,9654	21,54
3	1,5477	12,61
4	2,5212	17,20
5	**1,0494**	12,94
6	**0,7854**	16,11
7	**0,9042**	18,74
8	2,6466	15,16
9	2,4387	12,67
10	10,2927	19,57
11	5,6793	27,90
12	4,2834	29,65
13	1,4487	19,81
14	**0,561**	30,96
15	1,5081	34,88
16	2,244	26,92
17	4,7157	34,39
18	6,897	53,04
19	5,7552	15,23

Glukagon stimulasyon testi GH pik değerleri 4 (%21) hastada belirlenen sınır değerin altında tespit edildi. Bu hastalar 5, 6, 7, 14 nolu hastalardı. Glukagon stimulasyon testi kortizol pik değerleri tüm hastalarda normal sınırlar içinde tespit edildi. Glukagon stimulasyon testi pik kortizol değerlerine göre çalışmaya alınan 19 hastanın hiçbirinde kortizol eksikliği tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar bu sonuçlar doğrultusunda iki gruba ayrıldı. SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olanlar 1. grup (Şekil 4'de görüldüğü gibi 4 hasta GH eksikliği, 2 FSH-LH eksikliği olmak üzere toplamda 5 hasta), hipofiz yetmezliği olmayanlar 2. grup olarak ayrıldı. Menenjit geçiren hastalarda 1. grup ile 2. grup arasında GH pik değerlerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı. ($P<0.05$) 1. grup ile 2 grup arasında GH pik değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlam (P): 0,014 idi.

Şekil 4. Hipofiz yetmezliği olan ve olmayan hastalardaki GST'e pik GH ortalamaları



Grup 1 (Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olanlar), Grup 2 (Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olmayanlar)

4.4. Demografik özelliklerin, bazal hipofiz hormonlarının, ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler (Grup 1) ile menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen (Grup 2) hastaların yaş, tanı-tetkik süresi, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı ve abdominal yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, homa skoru, bel çevresi, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Antropometrik ölçüler ve homa skoru için karşılaştırma yapılmadan önce her iki gruptaki diyabetik hastaların (4,7,15,16 nolu hastalar) verileri çıkarıldı.VKİ, vücut yağ oranı, abdominal yağ oranı ve bel çevresi ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu. Demografik özelliklerin ve tanı-tetkik süresinin hasta grupları arasında karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Demografik özelliklerin ve tanı-tetkik süresinin hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Grup 1 (n:5)	**Grup 2 (n:14)**	**p**
Yaş (yıl)	41.2 ± 18.37	38.9 ± 17.29	0.807
Tanı-tetkik süresi (ay)	44.2 ± 30.68	50.0 ± 24.1	0.671
VKİ (kg/m²)	29.0 ± 1.43	27.2 ± 7.32	0.653
Vücut yağ oranı (%)	25.4 ± 4.97	23.5 ± 12.28	0.780
Abdominal yağ oranı (%)	25.0 ± 2.71	22.1 ± 12.26	0.648
Yağsız vücut oranı (%)	54.95 ± 36.83	60.49 ± 31.45	0.777
Homa skoru	1.13 ± 0.36	1.84 ± 1.06	0.085
Bel çevresi (cm)	101.5 ± 8.38	93.7 ± 19.44	0.461

Grup 1 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olanlar; Grup 2 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olmayanlar; $p<0.05$

SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler (grup 1) ile SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen (grup 2)

hastaların TSH, sT3, sT4, bazal kortizol, prolaktin, ACTH, insülin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İnsülin için karşılaştırma yapılmadan önce her iki gruptaki diyabetik hastaların (4,7, 15, 16 nolu hastalar) verileri çıkarıldı.

SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilen 5 hastanın IGF-1 ortalaması 172.2 ± 98.55 ng/dL olup, bu hastalardan 1'inin IGF-1 düzeyi (5 nolu hasta: 94,2 ng/mL) yaş aralığına göre normal sınırların altındaydı. SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen 14 hastanın IGF-1 değeri yaş aralığına göre normal sınırlardaydı. Bu hastaların IGF-1 ortalaması 193.0 ± 78.91 ng/mL idi. Hipofiz yetmezliği olanlar ve olmayanlar IGF-1 ortalaması karşılaştırıldığında düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilen 5 hastanın 1'si kadın 4'ü erkekti. Hipofiz yetmezliği tespit edilen 5 hastadan 2'sinde total testosteron düzeyi (6 ve 17 nolu hastalarda sırasıyla; 241 ng/dL ve 223 ng/dL) yaş aralığına göre normalin altında tespit edildi. Bu iki hastanın total testosteron ve FSH, LH düzeyleri ikinci kez çalışıldı (6 ve 17 nolu hastalarda sırasıyla; 218 ng/dL ve 208 ng/dL). İkinci kez bakılan testosteron düzeyleri normalin altında tespit edildi. Total testosteron düzeyi diğer erkek hastaların tamamında normal sınırlar içerisindeydi. SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilen hastaların(Grup 1) total testosteron ortalaması 258.2 ± 33,3 ng/dL idi. Hipofiz yetmezliği olmayan hastaların total testosteron ortalaması 561.0 ± 269.4 ng/dL idi. Bu iki grup arasındaki total testosteron düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p:0.006$). Bazal hipofiz hormonları ve diğer hormonların karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Bazal hipofiz hormonları ve diğer hormonların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
TSH(mIU/mL)	1.93 ± 1.60	1.76 ± 0.70	0.687
sT_3(pg/mL)	3.24 ± 0.53	3.41 ± 0.52	0.535
sT_4(ng/dL)	1.21 ± 0.17	1.34 ± 0.22	0.324
IGF-1(ng/ml)	172.2 ± 98.5	193.0 ± 78.9	0.641
Bazal Kortizol(µg/dl)	11.4 ± 2.92	17.1 ±7.76	0.143
Prolaktin(ng/mL)	13.06 ± 12.04	15.28 ± 8.63	0.661
ACTH(pg/mL)	15.32 ± 9.11	23.07 ± 11.5	0.223
FSH(mIU/mL)	20.50 ± 22.6	15.55 ± 21.82	0.893
LH(mIU/mL)	8.5 ± 7.01	13.1 ± 12.93	0.343
Total Testesteron(ng/dl)	258.2 ± 33.3	561.0 ± 269	0.006
Estradiol(pg/ml)	38.20 ± 38.20	69.8 ± 88.1	1.000
İnsulin(mU/mL)	6.26 ± 2.36	9.26 ± 4.86	0.139

Grup 1 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olanlar; Grup 2 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olmayanlar; $p<0.05$

SSS enfeksiyonu geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler (Grup 1) ile menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen (Grup 2) hastaların açlık glukozu, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, kreatinin, AST, ALT, kalsiyum, albumin, WBC, Hgb, PLT, CRP,serum ozmolaritesi, idrar ozmolaritesi, hipofiz volümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit için karşılaştırma yapılmadan önce her iki gruptaki diyabetik hastaların verileri çıkarıldı. LDL, total kolesterol, trigliserit ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu. Biyokimyasal parametreler, idrar-serum ozmolaritesi ve hipofiz volümünün karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

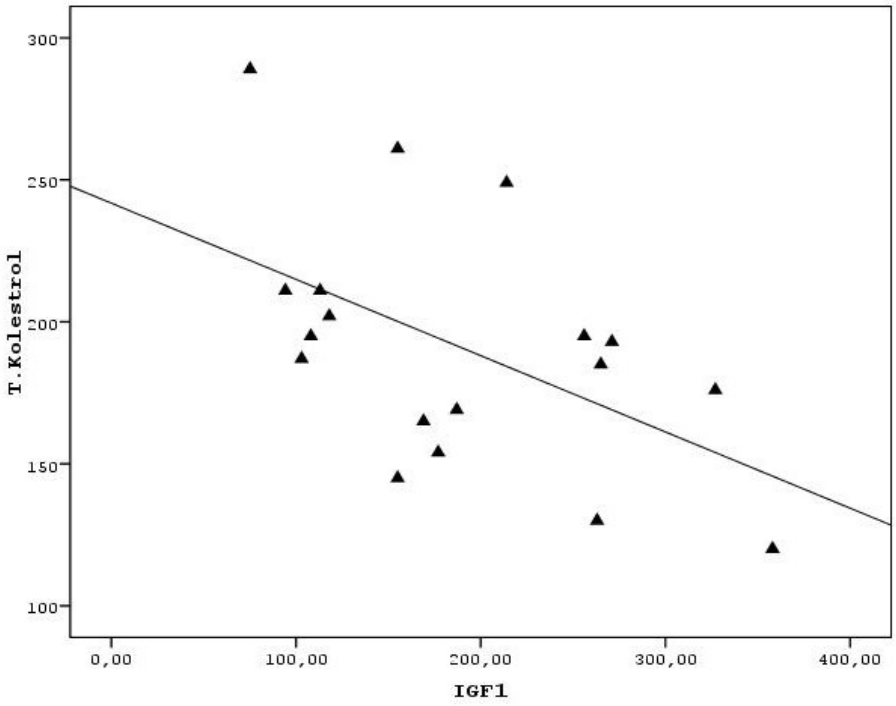
Tablo 11. Biyokimyasal parametreler, idrar-serum ozmolaritesi ve hipofiz volümünün karşılaştırılması

	Grup 1	**Grup 2**	**P**
Açlık glukozu	76.2 ± 14.99	73.8 ± 10.63	0.672
LDL (mg/dL)	134.2 ± 23.04	109.7 ± 36.71	0.245
HDL (mg/dL)	43.2 ± 8.73	42.9 ± 15.62	0.967
Total kolesterol (mg/dL)	209.5 ± 30.22	175.9 ± 39.41	0.154
Trigliserit (mg/dL)	157.7 ± 102.9	114.4 ± 43.9	0.469
WBC (x10³/µL)	4.72-11.6	4.05-11.1	0.633
Hgb (g/dL)	13.9 ± 2.39	14.6 ± 1.34	0.477
PLT (x10³/µL)	230.2 ± 71.67	238.1 ± 59.69	0.815
CRP (mg/L)	3.19-3.48	3.27-6.04	0.095
Serum ozmolaritesi (mosmol/kg)	286-300	281-317	0.768
İdrar ozmolaritesi (mosmol/kg)	874.8 ± 323.7	920.9 ± 177.4	0.723
Hipofiz volümü (mm³)	683.6 ± 269.9	955.3 ± 262.4	0.134

Grup 1 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olanlar; Grup 2 Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği olmayanlar; $p<0.05$

Yapılan idrar ve kan osmolalite ölçümleri ve/veya poliüri semptomu sorgulamaları sonucunda hastaların hiçbirinde diyabetes insipidus (Dİ) tespit edilmedi. Hastaların hiçbirinde kan biyokimya değerlerine göre hiponatremi veya hipernatremi tespit edilmedi. Çalışmaya katılan hastaların 15'ine Hipofiz MR çekildi. Hiçbir hastada hipofiz patolojisi tespit edilmedi. Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilen hastaların hipofiz volümü ortalaması 683.6 ± 269.9 mm³, Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların hipofiz volümü ortalaması 955.3 ± 262.4 mm³ olarak bulundu. İki grup arasında hipofiz volümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hipofiz yetmezliği olan gruptaki hipofiz volümü ortalaması, hipofiz yetmezliği olmayan gruptaki hipofiz volümü ortalamasından düşüktü.

IGF-1, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinin korelasyon analizinde; IGF-1 ile LDL, HDL ve trigliserit arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). IGF-1 ile total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardı (r: -0.517; p: 0.028). IGF-1 ile total kolesterol arasındaki korelasyon eğrisi Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. IGF-1 ile total kolesterol arasındaki korelasyon eğrisi **(r: -0.517; p: 0.028)**

5. TARTIŞMA

Hipofiz yetmezliğinin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekte olup, diğer edinsel nedenler; kraniyofaringioma, Sheehan sendromu, infiltratif hastalıklar, lenfositik hipofizitis, hemokromatozis, idyopatik ve konjenital nedenler, travmatik beyin hasarı, menenjit, ensefalit olarak sıralanabilir. Menenjit, ensefalit, travmatik beyin hasarı (TBH), anevrizmal subaraknoid kanama hipofiz yetmezliğinin daha az bilinen sebeplerindendir. Hipofiz yetmezliğinin geçmişte daha az önemsenen sebepleri olarak travmatik beyin hasarı (TBH), anevrizmal subaraknoid kanama, sinir ameliyatı, irradyasyonun önemi 21. yüzyılın başlangıcından bu yana vurgulanmaktadır (24).

Hipofiz yetmezliği menenjitin yeterince bilinmeyen bir komplikasyonu olup literatürde akut viral ve bakteriyel menenjit sonrasında gelişen hipofiz yetmezliği ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Tsiakalos ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada akut infeksiyöz menenjit geçiren hastaların önemli bir bölümünde akut fazda ve daha sonraki takiplerde izole ve kombine hormon eksikliği geliştiği ortaya konmuştur (51). Menenjit tanısı alan 16 hasta ile yapılan bu çalışmada, menenjit tanısı sonrası 24 saat içinde bazal hipofiz hormonlarına bakılmıştı. Menenjit tanısından 12 ay sonra takipteki hastalardan 12'sinde bazal

hipofiz hormonlarına bakılmış ve insülin tolerans testi yapılmıştı. Akut faz esnasında 5 hastada (%31,25) hipofiz hormon eksikliği geliştiği belirtilmiştir. 2 hastada gonadotropik yetmezliği 3 hastada somatotropik yetmezliği geliştiği belirtilmiştir. Çalışmada akut fazda tespit edilen somatotropik yetmezliği IGF-1 düzeylerine göre tespit edilmiştir. 12. ayda yapılan çalışmada 2'si viral menenjit, 3'ü bakteriyel menenjit tanısı olan 5 hastada en az bir ön hipofiz hormon yetmezliği geliştiği belirtilmiştir. 2 hastada izole kortikotiropik yetmezlik, 1 hastada izole somatotropik yetmezlik, diğer 2 hastada ise kortikotiropik ve somatotropik yetmezlik geliştiği belirtilmiştir. 5 hastanın 4'ünde yeni başlangıçlı yetmezlik söz konusu iken 1 hastada kalıcı somatotropik yetmezliği geliştiği belirtilmiştir. İzole veya kombine hipofiz yetmezliği akut menenjit enfeksiyonundan sonra hastaların önemli bir kısmında hem akut fazda ve/veya ileri dönemde gelişebileceği ortaya konmuştur (51). Kliniğimizde yapılan bu çalışmada ise hastalarda kortikotropik yetmezlik tespit edilmemiştir.

Kliniğimizde 2008 yılında yapılan retrospektif çalışmada, yaşları 19–59 arasında değişen, 8 kadın, 6 erkek toplam 14 hasta akut menenjit enfeksiyonu sonrası 6 ile 48 ay arasında (ortanca: 20 ay) değişen bir zaman aralığı içerisinde hipofiz yetmezliği yönünden incelenmiştir. Hastaların 12 tanesinin akut bakteriyel, 2 tanesinin de akut viral menenjit tanısı aldığı bildirilmiştir. Hipofiz yetmezliğini değerlendirmek için tüm hastaların bazal hipofiz hormonları için örnek alındıktan sonra GHRH+ arginin testi yapıldığı, tüm hastaların VKİ'lerinin ölçüldüğü belirtilmiştir. Sonuçta bazal hormon analizlerine dayanarak hiçbir hastada ACTH, TSH ve FSH-LH eksikliği tespit edilmediği, 4 hastada (% 28,60) GHRH+ Arginin stimülasyon testinden sonra izole GH eksikliği tespit edildiği ve GH eksikliği oluşan hastalardan 3'ünün bakteriyel, 1'inin viral menenjit geçirdiğinin tespit edildiği bildirilmiştir (3).

Schaefer ve arkadaşları tarafından 2008 yılında sunulan ve son 5 yıl içerisinde MSS enfeksiyonu geçiren yaşları 22- 65 arasında olan, 13 erkek, 6 kadın toplam 19 hastanın hipofiz yetmezliği yönünden incelendiği retrospektif çalışmada, hastaların 4 tanesi nöroboreliozis, 2 tanesi kene kaynaklı ensefalit, 13 tanesi de menenjit (1'i herpes simpleks virüs, 1'i varisella virüs, 1'i enterovirüse bağlı, 10 tanesinde de etiyolojisi belirsiz olan) tanısı almıştı. Tüm hastalara bazal hipofiz hormonlar için kan alındıktan sonra İTT uygulandığı, tüm hastaların vücut ölçülerinin alındığı

belirtilmiştir. Hastalık ile değerlendirme arasındaki süre 10 ile 56 ay arasında (ortalama: 26,1± 13,1 ay) olarak belirtilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda 4 hastada (% 21) İTT ile pik kortizol yanıtı elde edilemediği ve kortikotropik yetmezliğin başka herhangi bir hipofizer yetmezlikle birliktelik göstermediği belirtilmiştir. İTT'ye GH yanıtının normal tespit edildiği, hastaların tümünün ötiroid olduğu, 2 erkek hastada (% 11) hafif düzeyde gonadotropik yetmezlik tespit edildiği belirtilmiştir. Tüm hastaların prolaktin düzeyleri normal aralıkta olduğu ve hastaların hiçbirinde Dİ düşündürecek klinik bulgu tespit edilmediği bildirilmiştir. Hastaların vücut kitle indekslerinin (VKİ) 16,6 ile 34,7 arasında ölçüldüğü ve ACTH eksikliği olan ve olmayan hastalarda VKİ açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (52). Bizim yaptığımız çalışmada ise, hastalık ile değerlendirme arasındaki süre ortalama 48,47 ± 25,19 ay olup tanı-tetkik süresi en kısa olan 17 ay, en uzun olan 92 ay olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, Schaefer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak hastaların hiçbirinde ACTH eksikliği tespit edilmedi ve 4 hastada GST ile GH eksikliği tespit edilmiştir.

Geçmiş vaka raporları, SSS enfeksiyonlarından sonra görülen izole arka hipofiz yetmezliğinin daha çok çocuklarda görüldüğünü göstermektedir. Ciddi SSS enfeksiyonu görülen 73 hastanın 8'inde santral diabetes insipitus görülmüştür. Enfeksiyon ajanları; grup B streptococcus, *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* ve nedeni belirlenemeyen virüsler olarak belirtilmiştir (53). Yetişkinlerde sadece birkaç vakada, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, SSS enfeksiyonlarından sonra arka hipofiz yetmezliği görülmüştür (54).

Kliniğimizde yapılan ve TBH sonrası akut dönem ve 1. yılda hipofiz yetmezliğini değerlendiren bir çalışmada; olaydan sonraki ilk 24 saat içinde 52 hastada bazal hormon ölçümleri yapıldığı ve sonuçta; 10 hastada (% 20,40) GH eksikliği, 5 hastada (% 9,80) ACTH eksikliği, 20 hastada (% 41,60) FSH-LH eksikliği ve 3 hastada da (% 5,80) TSH eksikliği tespit edildiği belirtilmiştir. Akut dönemde toplam 52 hastanın 26 tanesinde ön hipofiz yetmezliği gelişmiş ve hastaların hiçbirine hormon replasman tedavisi verilmemiştir. Akut dönemi takiben 12. ayda tüm hastalar, bazal hormon ölçümü, 1 mcg ACTH testi ve GHRH+ GH releasing protein- 6 (GHRP–6) testi yapılarak tekrar değerlendirildiğinde; 4 erkek hastada (%7,80) hafif düzeyde

hiperprolaktinemi saptandığı belirtilmiştir. On yedi hastada (% 32,70) GH eksikliği görülmüş ve bunlardan 8 tanesinde akut dönemde de GH eksikliği olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, 12. ayda 6 tanesi izole eksiklik olmak üzere toplam 10 hastada (% 19,20) ACTH eksikliği geliştiği, bunlardan 8 tanesinde akut dönemde de ACTH eksikliği olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 4 hastada (% 7,70) FSH-LH eksikliği, 3 hastada (% 5,80) TSH eksikliği geliştiği gösterilmiştir (55).

Kliniğimizde yapılan, TBH sonrası 1. yıl ve 3. yılda hipofiz yetmezliğini değerlendiren başka bir çalışmada; TBH olan 30 hastanın 1. yıl değerlendirmesinde 2 hastada (% 6,60) TSH eksikliği görüldüğü, bunların tamamının 3. yılda düzeldiği ve bu hastalardan 1 tanesinin hafif, diğerinin şiddetli kafa travmasına maruz kaldığı belirtilmiştir. Hafif kafa travmasına maruz kalan 1 hastada (%3,30) FSH-LH eksikliği görüldüğü ve bu durumun 3. yılda düzeldiği belirtilmiştir. Birinci yılda 4 tanesi hafif, 1 tanesi orta ve 1 tanesi de şiddetli kafa travmalı hastadan oluşan toplam 6 hastada (% 20) ACTH eksikliği görüldüğü, hafif ve orta şiddetli kafa travmaları hastalarda bu durumun 3. yılda düzelirken, şiddetli travmalı hastada devam ettiği ve hafif travmalı 1 hastada ACTH eksikliğinin 3. yılda yeni oluştuğu bildirilmiştir. GH eksikliği 1. yılda 13 hastada (% 43,30) görülürken hastalardan 8 tanesi hafif, 3 tanesi orta, 2 tanesi şiddetli travmaya maruz kalmıştı. Hafif travmaya maruz kalan 5 hastada 3. yılda düzelme görülürken diğer 3 hastada eksikliğin devam ettiği ve yeni gelişen GH eksikliği görülmediği belirtilmiştir. Orta şiddette travmaya maruz kalan 2 hastada GH eksikliği 3. yılda düzelirken, 1 hastada devam ettiği ve 1 hastada da 3. yılda yeni gelişen GH eksikliği görüldüğü belirtilmiştir. Şiddetli travmaya maruz kalan 2 hastada GH eksikliğinin 3. yılda da devam ettiği belirtilmiştir (56).

Tanrıverdi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada, akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası akut dönem ve 6 ay arayla 12 aylık takipte hipofiz yetmezliği geliştiği ve en sık etkilenen hormonun GH olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, 10'u erkek, 6'sı kadın olmak üzere toplamda 16 akut menenjitli hastayı kapsamış ve akut menenjit sonrası 6-12 aylık dönemlerde hastalar değerlendirilmiştir. Akut fazda 16 hastanın 3'ünde (%18,7) GH eksikliği, 2'sinde (%12,5) ACTH eksikliği ve diğer 2 hastada (%12,5) FSH/LH eksikliği tespit edilmiştir. 12 aylık takiplerde hormon eksikliği olan hastaların hiçbirine hormon

replasmanı yapılmamıştır. 6 ay sonraki tekrar değerlendirmede 16 hastanın 7'sinde (%43,7) GH eksikliği, 2'sinde (%12,5) ACTH eksikliği tespit edilmiştir. 12 ay sonraki takiplerde 14 hastanın 6'sında (%42,8) GH eksikliği, 1'inde (%7,14) ACTH eksikliği, 1'inde (%7,14) FSH/LH eksikliği tespit edilmiştir. 14 hastanın 2'sinde (%14,28) kombine hormon eksikliği tespit edilmiştir. 12 aylık takiplerde sadece 1 hastada kalıcı ACTH eksikliği görülmüştür. 12. ayda; 6. ayda hormon eksikliği olan 9 hastanın 4'ü iyileşirken, 8 hastanın 3'ünde 12. ayda yeni başlangıçlı hormon eksikliği tespit edilmiştir. Akut fazda 14 hastanın 7'sinde AHA mevcut ve 2'sinde yüksek titrelerde tespit edilmiştir. APA 14 hastanın 5'inde mevcut ve 1 hastada yüksek değerde tespit edilmiştir. Akut menenjit sonrası 6. ayda AHA 15 hastanın 6'sında mevcut ve 5'inde yüksek titrede tespit edilmiştir. APA 6. ayda 15 hastanın 6'sında mevcut ve yalnız 2'sinde yüksek titrede tespit edilmiştir. Akut menenjit sonrası 12. ayda 14 hastanın 7'sinde yüksek titrede tespit edilmiş ve APA 14 hastanın 7'sinde mevcutken, 2'sinde yüksek titrede tespit edilmiştir. Bu çalışmada GH eksikliği olan hastalar ve GH eksikliği olmayan hastalar 12 ay boyunca karşılaştırılmış ve GH eksikliği olanlarda VKİ, bel çevresi, total kolesterol ve LDL yüksek; HDL ve IGF-1 seviyeleri düşük tespit edilmiştir. Ayrıca IGF-1 ile LDL ve total kolesterol arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmayla, akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından en az 1 yıl süreyle takip edilmesi önerilmiştir (2). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumludur. Bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak hiçbir hastada ACTH eksikliği tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızdaki 19 hastadan 3'ünde (15,7) izole GH eksikliği, 1'inde (%5,2) FSH-LH eksikliği ve 1'inde (%5,2) kombine hormon eksikliği (GH ve FSH/LH) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, IGF-1 ile LDL, HDL ve trigliserit arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. IGF-1 ile total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Bizim çalışmamızda, VKİ, vücut yağ oranı, abdominal yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, bel çevresi, hipofiz yetmezliği olanlar ve olmayanlar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmezken, VKİ, vücut yağ oranı, abdominal yağ oranı ve bel çevresi ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu. Hipofiz yetmezliği olanlar ve olmayanlar IGF-1 ortalaması

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İstatistiksel olarak anlamsız olması hasta sayısının az olmasına bağlandı. Ancak hipofiz yetmezliği olan gruptaki IGF-1 ortalaması, hipofiz yetmezliği olmayan gruptaki IGF-1 ortalamasından düşüktü.

Hastaların hiçbirinde ACTH eksikliği tespit edilmedi. Kliniğimizde yapılan akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren retrospektif çalışmada (3) hastaların hiçbirinde ACTH eksikliği tespit edilmemiştir. Kliniğimizde yapılan akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren prospektif çalışmada (2) ise akut fazda, 16 hastanın 2'sinde (%12,5) ACTH eksikliği; 6. ayda 16 hastanın 2'sinde (%12,5) tespit edilmiş olup 12 aylık takiplerin sonunda sadece 1 hastada ACTH eksikliği görülmüştür. Schaefer ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada (52) % 21 oranında ACTH eksikliği bildirilirmiştir.

Hipofiz bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılmaktadır. TSH, FSH/LH ve prolaktin rezervlerinin değerlendirilmesinde bazal hormonlar yeterli olmasına rağmen GH ve ACTH eksikliğinin tanısında dinamik testlerin kullanılması gereklidir (11,57). İnsülin tolerans testi (İTT) GH ve ACTH rezervlerinin değerlendirilmesinde kolay elde edilebilir olması nedeniyle halen altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ancak iskemik kalp rahatsızlığı olanlar, epilepsi hikayesi olanlar, yaşlı hastalar ve serebrovasküler hastalığı olanlarda İTT kontrendikedir. Ayrıca son yıllarda testin tekrarlanabilirliğinin çok iyi olmadığı gösterilmiştir (58,59). Çalışmamızda GH rezervini değerlendirmek için glukagon stimülasyon testi (GST) kullanılmıştır. GST güvenilir, yan etkisi minimal, İTT kadar kuvvetli ve tekrarlanabilir bir test olarak son yıllarda kullanım sıklığı artmıştır (60).

Çalışmamızda, 19 hastanın tamamına glukagon stimülasyon testi (GST) yapıldı. Glukagon stimulasyon testi GH pik değerleri 4 (%21) hastada belirlenen cut-off un altında tespit edildi. Menenjit geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği olanlarla ile hipofiz yetmezliği olmayanlar arasında GH pik değerlerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$). GH eksikliği gelişen hastalar arasında 1 hastada, IGF–1

düzeyi yaş aralığına göre bakıldığında normal sınırların altında tespit edildi. Diğer GH gelişen hastalarda IGF-1 düzeyi yaş aralığına göre normal sınırlardaydı. Kliniğimizde 2008 yılında yapılan retrospektif çalışmada (3), 14 hastadan 4'ünde (% 28,60) GHRH+ Arginin stimülasyon testinden sonra izole GH eksikliği tespit edilmiştir. Kliniğimizde yapılan akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren prospektif çalışmada (2) ise, akut fazda 16 hastanın 3'ünde (%18,7) GH eksikliği tespit edilmiştir. 6. aydaki değerlendirmede 16 hastanın 7'sinde (%43,7) GH eksikliği görülürken, 12. aydaki değerlendirmede 14 hastanın 6'sında (%42,8) GH eksikliği tespit edilmiştir. Aristatelis ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada (51), akut infeksiyöz menenjit geçiren hastaların önemli bir bölümünde akut fazda 16 hastanın 3'ünde ve 12. ayda ise 3 hastada somatotropik yetmezlik tepit edilmiştir Çalışmada somatotropik yetmezlik tanısı, IGF-1 düzeylerine göre konulmuştur. TBH sonrası hipofiz yetmezliğini araştıran başka bir çalışmada, akut dönemde % 20,40 saptanan GH eksikliğinin 12. ayda % 32,70'e yükseldiği görülmüştü (55). Bu çalışmada; hipofiz hormonları arasında, en fazla GH eksikliği görüldü ve bu durum literatürdeki birçok çalışmayla (2, 3, 51, 55) uyumlu iken Schaefer ve arkadaşlarının (52) menenjitli hastalarda yaptığı çalışmada ilginç olarak hastaların hiçbirinde GH eksikliği tespit edilmemişti. Bu farklılık uygulanan testlerin ve eşik değerlerinin farklılığına, bireysel değişkenlere, meningoensefalitlerde lezyonun lokalizasyonuna ve bilinmeyen patogenetik faktörlere bağlı oluşmuş olabilir.

Tanrıverdi ve arkadaşlarının, 17'si emekli 44'ü aktif çalışan olmak üzere 61 boksörde vücut analizi, hipofiz volümü ve hipofiz fonksiyon ölçümü yaptıkları çalışmada, 61 boksörden 9'unda (%15) GH eksikliği ve 5'inde (%8) ACTH eksikliği tespit edildi. İlginç olarak, GH eksikliği olan boksörlerin hipofiz hacmi, GH eksikliği olmayan boksörlerin hipofiz hacminden daha düşüktü (25). Schneider ve arkadaşları, TBH sonrası kronik fazda, TBH kaynaklı hipopitüitarizmi olan hastaların %80'ininde, hipofiz volüm azalması, boş sella, anormal hipofiz bezi sinyal heterojenitesi ve perfüzyon bozukluğunu kapsayan en az bir radyolojik anormallik gösterdi (61). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarla (25, 61) benzer olarak hipofiz yetmezliği olan gruptaki hipofiz volümü ortalaması, hipofiz yetmezliği olmayan

gruptaki hipofiz volümü ortalamasından düşüktü. Hiçbir hastada hipofiz patolojisi tespit edilmedi. İki grup arasında hipofiz volümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamsız olması hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Hipopituitarizm, özellikle de GH eksikliği, metabolik değişikliklerle ilişkilidir (62-75). Sonuç olarak; TBH hastalarında nöroendokrin disfonksiyona bağlı metabolik değişiklikler mümkün, ancak birkaç çalışma vücut kompozisyonu, VKİ, lipid profili, glukoz metabolizması ve hipertansiyon değişikliklerini değerlendirmiştir (25, 68, 69, 76). Klose ve arkadaşları (68), akut trafik kazası nedeniyle TBH geçiren hastaları prospektif olarak incelerken (3- 12 ay sonra), Tanrıverdi ve arkadaşları (25) kronik kafa travmasına maruz kalan amatör boksörlerden oluşan bir grubu araştırdı. Her iki çalışma da, hastalarda VKİ artışı ile birlikte lipid profili ve vücut kompozisyonunda değişiklikler olduğunu gösterdi. Yazarlar, GH replasman tedavisi almayan klasik GH eksikliği olan hastalarda önceki çalışmalarla uyumlu olarak, vücut kompozisyonu ve lipid profilindeki bozulma için en büyük sorumluluğun GH eksikliği olduğunu bildirdi (68). Uzun dönem GH eksikliği olan hastalarda, vücut kompozisyonu değişiklikleri, insülin direnci, hipertansiyon, istenmeyen lipid profili, endotelyal disfoksiyon ve ateroskleroz olduğu çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir (62,64,65, 70-75). Araştırmacıların yetişkinlere GH tedavisi önermelerindeki asıl sebep, GH tedavi almamış hipopitüitarizmli hastalardaki kardiyovasküler riskin bulunmasıdır (77). Hipopitüitarizmi olan TBH hastalarında, özellikle glukoz değişilikleri, insülin direnci ve hipertrigliserideminin yer aldığı metabolik değişiklikler sıklıkla mevcuttur. Hipopituitarizmli hastalarda prematür kardiyovasküler ölüm riski vardır (65,77). Hipopitüitarizmli hastalarda prematür kardiyovasküler ölüm riski göz önünde bulundurularak, TBH ile karşılaşmış hastalara önem verilmelidir.

Tanrıverdi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada (2), menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası GH eksikliği olan hastalar ve GH eksikliği olmayan hastalar 12 ay boyunca karşılaştırılmış ve GH eksikliği olanlarda VKİ, bel çevresi, total kolesterol ve LDL yüksek; HDL ve IGF-1 seviyeleri düşük tespit edilmiştir. Ayrıca IGF-1 ile LDL ve total kolesterol arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, menenjit geçiren hastalardan hipofiz

yetmezliği tespit edilenler ile menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı ve abdominal yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, homa skoru, bel çevresi, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$). VKİ, vücut yağ oranı, abdominal yağ oranı ve bel çevresi ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamsız olması hasta sayısının az olmasına bağlandı. Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların LDL, total kolesterol, trigliserit ortalamaları, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$); ancak hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre LDL, total kolesterol, trigliserit ortalamaları daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamsız olması hasta sayısının az olmasına bağlandı. IGF-1, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinin korelasyon analizinde; IGF-1 ile LDL, HDL ve trigliserit arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). IGF-1 ile total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardı (r: -0.517; p: 0.028).

Genellikle büyüme tamamlandıktan sonra GH'ın artık çok fazla bir önemi olmadığına inanılırdı. Ancak GH replasmanı almayan hipofizer yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu olguların artan kardiovasküler mortalite ile seyir ettiğini ortaya çıkarmıştır (77). GHY ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin artmış LDL-kolestrol) arasındaki ilişki net bir biçimde gösterilmiştir (78,79). Klinikte erişkin GHY 'sinin açık semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur. Çalışmalar, GHY'li erişkinlerin yaşam kalitesinin düştüğünü göstermiştir (4). Erişkinde GH eksikliği, artmış kardiyovasküler ve metabolik morbidite, mortalite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir (5). 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 (80,81,82,83).

Schaefer ve arkadaşlarının (52) menenjitli hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada hastalık ile değerlendirme arasındaki süre 10 ile 56 ay arasında (ortalama: 26,1± 13,1 ay) olarak belirtilmiştir. Kliniğimizde 2008 yılında yapılan retrospektif çalışmada (3), akut menenjit enfeksiyonu sonrası 6 ile 48 ay arasında (ortanca: 20 ay) değişen bir zaman aralığı içerisinde hipofiz yetmezliği yönünden incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, hastalık ile değerlendirme arasındaki süre 17 ile 92 ay arasında (ortalama 48,47 ± 25,19 ay) olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde yapılan akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası hipofiz fonksiyonlarını değerlendiren prospektif çalışmada (2), akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından en az 1 yıl süreyle takip edilmesi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından en az 4-5 yıl süreyle takip gerekliliği tespit edilmiştir.

Çalışmalar, TBH kaynaklı hipopitüitarizm gelişiminde otoimmunite ve genetik yatkınlığın rolünü göstermektedir (84, 85-87). Kafa travması sonrası 1 ile 5 yıl arasında özellikle hafif TBH'lı hastalarda dinamik hormonal değişikliklerin olması (64,65,96) nedeniyle, kafa travmasının otoimmunite gibi devam eden bir süreci tetikleyebileceği öngörülmektedir (55,56). Yapılan bir çalışmada, 29 hasta kafa travmasından 3 yıl sonra değerlendirildi. Antipiuiter antikorlar (APA'lar) hastaların %44'ünde pozitif bulundu, ancak kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde APA pozitifliği tespit edilmedi ve hipofiz yetmezliği gelişme oranı, APA pozitif hastalarda, APA negatif hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Buna ek olarak, yüksek APA titrelerinin GHRH, GHRP-6 testine düşük GH cevabı ile ilişkili olduğu gösterildi (56). Kronik tekrarlayan kafa travmasına bağlı hipofiz disfonksiyonu ile otoimmunite arasında ilişki olup olmadığını anlamak için 17 emekli ve 44 aktif çalışan erkek amatör boksörde APA ve AHA ölçüldü (87). Boksörlerde AHA ve APA pozitifliği sırasıyla %21,3 ve %22,9 oranında tespit edildi. 5 yıllık prospektif bir çalışmada, TBH'nın üçüncü ve beşinci yılında AHA ve APA düzeyleri araştırılmıştır. 5. yılda 25 hastanın 7'sinde (%28) AHA düzeyi kuvvetli pozitif (1/16 titre) ve 25 hastanın 5'inde (%20) APA düzeyi kuvvetli pozitif bulundu. TBH'ın beşinci yılında hipopitüitarizm ve APA ve/veya AHA kuvvetliği

pozitifliği arasındaki ilişki anlamlıydı. İlginç olarak, üçüncü yıldan beşinci yıla kadar kalıcı hipofiz yetmezliği olan hastaların tümünde, üçüncü yılda APA ve/veya AHA güçlü pozitifliği bulundu (84). Bu çalışmalar, TBH sonrası kronik hipopitüitarizm gelişmesinde otoimmunitenin rolünü desteklemektedir. Otoimmunite, TBH sonrası birkaç yılda hipofiz disfonksiyonu gelişen, ancak başlangıçta normal hipofiz fonksiyonu olan birkaç TBH hastasında geç görünen hipofiz disfonksiyonunu açıklamaktadır. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada (2), akut fazda 14 hastanın 7'sinde AHA mevcut ve 2'sinde yüksek titrelerde tespit edilmiştir. APA 14 hastanın 5'inde mevcut ve 1 hastada yüksek değerde tespit edilmiştir. Akut menenjit sonrası 6. ayda AHA 15 hastanın 6'sında mevcut ve 5'inde yüksek titrede tespit edilmiştir. APA 6. ayda 15 hastanın 6'sında mevcut ve yalnız 2'sinde yüksek titrede tespit edilmiştir. Akut menenjit sonrası 12. ayda 14 hastanın 7'sinde yüksek titrede tespit edilmiş ve APA 14 hastanın 7'sinde mevcutken, 2'sinde yüksek titrede tespit edilmiştir. Bu çalışmalar (2,55,56,84-87), kronik hipopitüitarizm gelişmesinde otoimmunitenin rolü göz önünde tutulduğunda, hem TBH hem de menenjit hastalarında uzun dönem takip gerekliliğini desteklemektedir.

Çalışmanın zayıf yanları; hasta sayısının az olması, GH eksikliği tanısı koyabilmek için en az iki test yapılması önerildiği halde (88) İTT, muhtemel yan etkileri nedeniyle yapılamadığı için sadece glukagon testi ile GH eksikliğinin tespit edilmesiydi. Çalışmanın kuvvetli yanları ise; glukagon testinde ACTH ve GH eksikliğini belirlerken GH ve kortizol için eşik değerlerin, kendi toplumumuzdaki sağlıklı kontrollerin sonuçlarından elde edilmiş olması ve bu değerlerin literatürde belirtilen değerlerden oldukça düşük olmasından dolayı ACTH ve GH eksikliği tanısının konulmasında glukagon testinin sensitivitesinin belirgin olarak artmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma, akut menenjit ve meningoensefalit enfeksiyonu sonrası 4-5 yıl sonraki değerlendirmelerde hipofiz yetmezliği geliştiğini ve en sık etkilenen hormonun GH olduğunu göstermiştir. Çalışmadan çıkan en önemli klinik sonuç; akut menenjit ve meningoensefalit geçiren hastaların, hipofiz yetmezliği açısından en az 4-5 yıl süreyle takip edilmesi gerektiğidir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için, daha çok hastayı kapsayan, geniş, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Menenjit geçirmiş 19 hastanın hipofiz yetmezliği sıklığı %26,3 olarak izlendi.
2. Hipofiz hormon değerlendirmesinde, 3 hastada (%15,7) izole GH eksikliği, 1 hastada (%5,2) izole FSH-LH eksikliği ve 1 hastada (%5,2) hem FSH-LH hem GH eksikliği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde panhipopituitarizm görülmedi ve hastaların hiçbirinde Dİ tespit edilmedi.
3. Menenjit geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği olanlarla ile hipofiz yetmezliği olmayanlar arasında GH pik değerlerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı. ($P<0.05$).
4. Menenjit geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği olanlarla ile hipofiz yetmezliği olmayanlar arasındaki total testosteron düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.006).
5. Çalışmaya alınan 19 hastadan 7'si menenjit (%36,8), 9'u ensefalit (%47,4), 3'ü meningoensefalit (%15,8) tanısına sahipti. Menenjitli, ensefalitli ve meningoensefalitli hastalarda hipofiz yetmezliği açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

6. Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların yaş, tanı-tetkik süresi, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı ve abdominal yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, homa skoru, bel çevresi, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). VKİ, vücut yağ oranı, abdominal yağ oranı ve bel çevresi ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu.

7. Hipofiz yetmezliği olanlar ve olmayanlar IGF-1 ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak hipofiz yetmezliği olan gruptaki IGF-1 ortalaması, hipofiz yetmezliği olmayan gruptaki IGF-1 ortalamasından düşüktü.

8. Menenjit geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların açlık glukozu, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, LDL, total kolesterol, trigliserit ortalamaları; hipofiz yetmezliği olan grupta, hipofiz yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek bulundu.

9. Hipofiz MR çekilen hiçbir hastada hipofiz patolojisi tespit edilmedi.Hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların hipofiz volümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hipofiz yetmezliği olan gruptaki hipofiz volümü ortalaması, hipofiz yetmezliği olmayan gruptaki hipofiz volümü ortalamasından düşük bulundu.

10. IGF-1, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinin korelasyon analizinde; IGF-1 ile LDL, HDL ve trigliserit arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). IGF-1 ile total kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardı ($r: -0.517$; $p: 0.028$).

KAYNAKLAR

1. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Bölüm 17: SSS enfeksiyonları. Nobel Tıp kitabevleri Cilt 2, 2008: 1375, 985-1006, 1415.
2. Tanriverdi F, Bellis AD, Tekşahin H, et al. Prospective investigation of pituitary function in patients with acute infectious meningitis: is acute meningitis induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?. Pituitary 2012; 15: 579-588.
3. Tanriverdi F, Alp E, Demirarslan H et al. Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: A pilot study. J Endocrinol Invest 2008; 31:489-491.
4. Burman P, Deijen JB. Qality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. Psychother Psychosom 1998; 67:154-167.
5. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Lancet 1989; 1:1221-5.
6. Gardner G.D, Shoback D., Greenspan's (lange) temel ve klinik endokrinoloji 2013,sf. 65-68
7. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E, Hypopituitarism, Lanset 2007;369: 1461-70
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları, Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu. 2015 sf: 35

9. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et. al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55:735-740.

10. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 735–40.

11. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insuffi ciency. Lancet 1998; 352: 127–34.

12. 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.

13. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 316–21.

14. Brandt L, Saveland H, Valdemarsson S, Sjoholm H, Reinstrup P. Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. Acta Neurol Scand 2004; 109: 91–96.

15. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, et al. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2004; 35: 2884–89.

16. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al. Prevalence of pituitary defi ciency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4986–92.

17. Aimaretti G, Ambrosi B, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 320–26.

18. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. Mandell GL, Bennett JE, Dollin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principales and Practice of Pediatric

İnfectious diseases, 6. ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005: 1083-1126.

19. Agha A, Sherlock M, Brennan S, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6355–60.

20. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor i levels in ischemic stroke outcome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3928–34.

21. Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. Eur J Endocrinol 2006;155: 559-66.

22. Vance ML. Hypopituitarism. N Engl J Med 1994; 330:1651-1662.

23. Schneider HJ et al. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. JAMA 2007 298 1429-1438.

24. Schneider HJ et al. Hypopituitarism. Lancet 2007 369 1461-70.

25. Tanrıverdi F, Ünlühızarci K., Kocyiğit İ., et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. Ann Intern Med 2008 148 827-831.

26. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et. al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66:360-366.

27. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapcı N, et al. Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. Endocrine. 2013 Dec 24 (Epub).

28. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, et al. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(1):45-52.

29. Diri H, Karaca Z, Simsek Y, et al. Can a glucagon stimulation test characterized by lower GH cut-off value be used for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults? Pituitary. 2015;18(6):884-92.

30. Molith ME et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Prectice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1587-1609.

31. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. Pituitary. 2016;19(3):332-41.

32. Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, et al. American Association of Clinical Endocrınologısts and American College of Endocrınology dısease state clınıcal revıew: update on growth hormone stımulatıon testıng and proposed revısed cut-poınt for the glucagon stımulatıon test ın the dıagnosıs of adult growth hormone defıcıency. Endocr Pract. 2016; 22(10):1235-1244.

33. Leib SL, Tauber MG. Acute and Chronic meningitis. In: Cohen J, Powderly WG (eds). İnfectious Diseases, 2nd ed, Mosby, Spain, 2004: 251 – 267.

34. Roos KL, Tunkel AR, Sheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds) . Infections of the Central Nervous System, Third ed, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004: 347- 422.

35. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 515-525

36. Tunkel AR. Approach to the patient with central nervous system infection. In:Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practiceof İnfectious Diseases. 6th ed. Philadelpia, elsevier Curchill Livingstone 2005: 1079-1083

37. Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. N Engl J Med 2004; 351: 596-599.

38. Allan R. Tunkel, Diederik van de Beek and W. Michael Scheld Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, 89, 1097-1137.e8

39. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis Lancet İnfect Dis 2007;7; 191-100

40. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Bölüm 17: SSS enfeksiyonları. Nobel Tıp kitabevleri Cilt 2, 2008:1385, 1405

41. J. David Beckham and Kenneth L. Tyler Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, 91, 1144-1163.e3

42. Cherry JD, Nielsen KA. Aseptic meningitis and viral meningitis. Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL, ed. Textbook of Pediatric İnfectious Diseases, 5. ed. Philadelphia: Saunders. 2004:497-505

43. Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of infectious Diseases, 6. ed. Philadelpia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005: 2148-2161

44. Sawyer MH. Enterovirüs infections: diagnosis and treatment. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1033-1039.

45. Rotbart HA. Aseptic and viral meningitis. Long SS, Pickering LK, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2. ed. New York: Churchill Livingstone. 2003: 284-291.

46. Schlesinger Y, Tebas P, Gaudreault-Keener M, et al. Herpes simplex virüs type 2 meningitis in the absence of genital lesions: Improved recognition with use of the polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 1995;20:842-848.

47. Sawyer MH, Holland D, Aintablian M. Diagnosis of enteroviral central nervous system infection by polymerase chain reaction during a large community outbreak. Pediatr Infect Dis J 1994;13:177-182.

48. Connoly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am 1990;4:599-622.

49. Wilson R, Sande A. Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi, Bölüm 7: MSS infeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 1, 2004: 65-85

50. Uzun Ö, Ünal S. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Bölüm 10: MSS İnfeksiyonları. Bilimsel tıp yayınevi, Cilt 2, 2002: 691-707.

51. Tsiakalos A, Loannis D X, Nikolas V S, Gregory K. Pituitary Insufficiency after Infectious Meningitis: A Prospective Study Clin Endocrinol Metab, July 2010,95(7):3277-3281

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

53. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW & Kirkland JL. Central diabetes insipidus. 22 years experience. American Journal of Diseases of Children 1986 140 551-554.

54. Madhoun MD, Dubois DB & Rosenthal J. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex type 2 encephalitis in a patients with AİDS. American Journal of Medicine 1991 90 658-659.

55. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2105-2111.

56. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, et al. Three years prospective investigation of anterior after traumatic brain injury: a pilot study. Clin Endocrinol 2008; 68:573-579.

57. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 133-134.

58. Emral R. Ön hipofiz bezi yetersizliğinin nedenleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. Cilt 57, Sayı 1, 2004:45-52.

59. Saygılı F, Zengi A. Hipopituitarizm. Türkiye Klinikleri 2006,2 (37):19-25.

60. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. Lancet 2000; 356:1137-1142.

61. Schneider HJ, Sämann PG, Schneider M, et al. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hy-popituitarism after traumatic brain injury. J Endocrinol Invest. 2007;30:RC9 –RC12.

62. Luque RM, Lin Q, Córdoba-Chacón J, et al**.** Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone defi-ciency (AOiGHD) due to destruction of pituitary somato-tropes. PLoS One. 2011;6:e15767.

63. Nyenwe EA, Williamson-Baddorf S, Waters B, Wan JY, Solomon SS. Nonalcoholic fatty liver disease and meta-bolic syndrome in hypopituitary patients. Am J Med Sci. 2009;338:190 –195.

64. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after child-hood craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:81– 86.

65. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lan-cet. 2001;357:425– 431.

66. Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopi-tuitary GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2009; 161(suppl 1):S41–S49.

67. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypop-ituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2011; 165:881– 889.

68. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Post-traumatic hypopituitarism is associated with an unfavor-able body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(10):3861–3868.

69. Prodam F, Gasco V, Caputo M, et al. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)-in-duced hypopituitarism. Growth Horm IGF Res. 2013;23: 109 –113.

70. Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JA, Scanlon MF. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50:457– 464.

71. Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J, et al. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57:751–759.

72. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Co-lao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. J Endo-crinol Invest. 2012;35:1021–1029.

73. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hy-popituitary adults. Lancet. 1992;340:1188 –1192.

74. Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased ca-rotid intima-medial thickness. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:508 –515.

75. Sesmilo G, Miller KK, Hayden D, Klibanski A. Inflamma-tory cardiovascular risk markers in women with hypopi-tuitarism. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5774 –5781.

76. Kelly DF, Chaloner C, Evans D, et al. Prevalence of pi-tuitary hormone dysfunction, metabolic syndrome, and impaired quality of life in retired professional football players: a prospective study. J Neurotrauma. 2014;31: 1161–1171.

77. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in

hypopituitarism. Lancet. 1990;336: 285–288.

78. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors . J Clin Endocrinol Metab. 2000a ;85 :574-584.

79. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. Clin Endocrinol 2000; 52:447-455.

80. Hipofiz Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 5. Baskı 2011.

81. 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

82. 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.

83. 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.

84. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function af-ter traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? J Neu-rotrauma. 2013;30:1426 –1433.

85. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casa-nueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? Eur J Endo-crinol. 2008;159(1):7–13.

86. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, et al. Apolipopro-tein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dys-function after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. J Neurotrauma. 2008;25:1071–1077.

87. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, et al. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in ama-teur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pi-tuitary dysfunction associated with autoimmunity? Eur J Endocrinol. 2010;162:861– 867.

88. 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; 83:379-381.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gamze ÇETNİKAYA'ya ait "Akut Bakteriyel ve Viral Menenjit Geçirmiş Olguların Hipofiz Fonksiyonlarının Kronik Dönemde Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:…/…/2016

İmza

Danışman : Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ .....

Üye : Doç. Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA .....

Üye : Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK .....