



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

**HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARINDA ADRENAL AKSİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 1 MCG ACTH TESTİ VE
GLUKAGON TEST SONUÇLARININ HER İKİ TESTİN KOMBİNE
KULLANIMI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emel Oğuz KÖKOĞLU

KAYSERİ-2018



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

HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARINDA ADRENAL AKSİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 1 MCG ACTH TESTİ VE
GLUKAGON TEST SONUÇLARININ HER İKİ TESTİN KOMBİNE
KULLANIMI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emel Oğuz KÖKOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2017-7197 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin tüm aşamalarında gösterdiği ilgi ve desteğinden dolayı tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI'ya, tezin oluşmasında büyük katkıları olan sayın Prof. Dr. H. Fahrettin KELEŞTEMUR'a, tezin oluşumunda ve tüm aşamalarında talep ettiğim her an desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Züleyha KARACA'ya ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini gördüğüm tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tezin yürütülmesindeki katkılarından dolayı başta Endokrinoloji Bilim Dalı sorumlu hemşiresi Nilgün YILDIRIM'a ve Endokrinoloji servis ve polikliniğinin değerli hemşirelerine, sekreterlerine, postalarına ve temizlik görevlilerine teşekkürü bir borç bilirim.

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

Uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezim sürecinde tüm zorlukları kolaylaştıran ve benimle yükümü paylaşan meslektaşım, hayat arkadaşım, değerli eşim Kerem KÖKOĞLU'na ve biriciğimiz Ahmet Yağız'ıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emel OĞUZ KÖKOĞLU

Kayseri, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hipofiz Bezi	4
2.1.1. Sellar bölge anatomisi	4
2.1.2. Hipofiz bezinin anatomisi ve embriyolojisi	4
2.2. Hipofiz Bezi Fizyolojisi	6
2.2.1. Hipofiz bezinden salgılanan hormonlar	6
2.2.1.1. Prolaktin	7
2.2.1.2. Gonadotropinler	7
2.2.1.3. Büyüme hormonu.....	7
2.2.1.4. Adrenokortikotropin hormon (ACTH).....	8
2.2.1.5. Tiroid stimulan hormon (TSH)	10
2.2.1.6. Arjinin vazopressin	10
2.2.1.7. Oksitosin	10
2.3. Hipopituitarizm	11
2.3.1. Giriş.....	11
2.3.2. Epidemiyoloji.....	11
2.3.3. Hipopituitarizm nedenleri	11
2.3.3.1. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri.....	11

2.3.3.2. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri	13
2.4. Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Bulguları.....	15
2.4.1. Büyüme hormonu eksikliği	15
2.4.2. ACTH eksikliği	15
2.4.3. TSH eksikliği	15
2.4.4. Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği	16
2.4.5. Prolaktin eksikliği	16
2.5. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks.....	16
2.5.1. Hipofiz yetmezliğinin tanısı.....	17
2.5.1.1. ACTH eksikliği tanısı	18
2.5.1.2. TSH eksikliği tanısı.....	19
2.5.1.3. FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm) tanısı.....	19
2.5.1.4. GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği).....	19
2.5.2. Görüntüleme.....	20
2.5.3. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler	20
2.5.3.1. İnsülin tolerans testi	21
2.5.3.2. Glukagon stimülasyon testi	22
2.5.3.3. ACTH stimülasyon testi.....	23
2.5.3.4. Metirapon testi	24
2.5.3.5. CRH stimülasyon testi	24
2.5.3.6. Arjinin Vazopressin testi.....	25
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	26
3.1. Hastalar ve Özellikleri.....	26
3.2. Yöntem.....	27
3.2.1. Değerlendirilen parametreler	27
3.2.1.1. Bazal hipofiz hormonlarının ölçümü:	27
3.2.1.2. Dinamik testler	28
3.2.2. Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler.....	30

3.2.3. Diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü	30
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik ve Yapısal Veriler	32
4.2. Klinik ve Laboratuvar Verileri	33
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	60
TEZ ONAY SAYFASI	72

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AVP	: Arjinin Vazopresin
cm	: Santimetre
CRH	: Kortikotrop salgılatıcı hormon
dk.	: Dakika
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DST	: Deksametazon supresyon testi
ECLIA	: Elektrokemilüminesans immunoassay
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Growth hormon salgılatan hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatan hormon
gr	: Gram
HH	: Hipogonadotropik hipogonadizm
HHA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin-like Growth Factor
IU	: International unit
i.v.	: İntravenöz
İTT	: İnsülin tolerans testi
L	: Litre
LH	: Lüteinleştirici hormon
LT4	: Levotiroksin
mEq/L	: Miliekivalen/litre

mg	: Miligram
mIU	: Mili internasyonel unite
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
mOsm/kg	: Mili osmol/kilogram
MR	: Magnetik rezonans
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol
nmol/L	: Nanomol/litre
µg	: Pikogram
POMC	: Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
r-hGH	: Recombinant insan büyüme hormonu
s.c.	: Subkutan
SD	: Standart deviyasyon (sapma)
SH	: Standart hata
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatan hormon
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
Ü	: Ünite
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
µg	: Mikrogram

µg/dl	: Mikrogram/desilitre
µg/L	: Mikrogram/litre
µIU	: Mikro internasyonel unite

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hipofiz hormonları.....	6
Tablo 2.	Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri.....	12
Tablo 3.	Hipopituitarizm edinsel nedenleri	14
Tablo 4.	Hormonların referans aralıkları.....	28
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ ve bel çevresi açısından karşılaştırılması	32
Tablo 6.	Hasta grubunda hipofiz hastalık sebepleri	33
Tablo 7.	Hipofiz hastalık sebeplerinin gruplandırılması	33
Tablo 8.	Bazal hormon değerlerinin hasta ve kontrol grubu açısından karşılaştırılması	34
Tablo 9.	ACTH stimülasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$).....	35
Tablo 10.	Glukagon stimülasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$).....	36
Tablo 11.	Kombine testte, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$).....	37
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubunda bazal ve pik kortizol düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması	38
Tablo 13.	ACTH stimülasyon ve GST arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi.....	39
Tablo 14.	ACTH stimülasyon ve kombine test arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi.....	39
Tablo 15.	GST ve kombine test arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi.....	39
Tablo 16.	Kontrol grubunda stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol değerleri ($\mu\text{g/dl}$)	42

Tablo 17. Hem ACTH stimölasyon hem de GST'ye göre adrenal aks yetersiz (n=10) olan hastaların pik kortizol değerleri (µg/dl).....	43
Tablo 18. Hem ACTH stimölasyon hem de GST'ye göre adrenal aks yeterli (n=28) olan hastaların pik kortizol değerleri (µg/dl).....	44
Tablo 19. Stimölasyon testleri ile arada kalan hastalarda pik kortizol düzeyleri(µg/dl).....	45
Tablo 20. 1 µg ACTH stimölasyon testine göre elde edilen ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçüm değerleri	45
Tablo 21. Stimölasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri (µg/dl).....	47
Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunda stimölasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeylerinin ikişerli olarak kıyaslanması	47
Tablo 23. Hasta grubunda hem ACTH stimölasyon hem de GST ile adrenal yetmezlik olan ve olmayan hastalarda stimölasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri (µg/dl)	48
Tablo 24. Hasta grubunda hem ACTH stimölasyon hem de GST ile adrenal yetmezlik olan (n=10) ve olmayan (n=28) hastalarda pik kortizol düzeylerinin ikişerli olarak kıyaslanması	48
Tablo 25. Hasta ve kontrol grubunda stimölasyon testleri ile görülen yan etki/hasta sayısı	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hipofiz bezi ve anatomisi.....	5
Şekil 2.	Hipotalamo-Hipofizer Adrenal Aks	9
Şekil 3.	HHA aks fonksiyonu ve dinamik testler	21
Şekil 4.	ACTH stimülasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri.....	35
Şekil 5.	GST’de, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri.....	36
Şekil 6.	Kombine testte, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri.....	37
Şekil 7.	ACTH testi ile GST’nin pik kortizol değerlerine göre uyumu	40
Şekil 8.	GST ile kombine testin pik kortizol değerlerine göre uyumu	41
Şekil 9.	ACTH stimülasyon testi ile kombine testin pik kortizol değerlerine göre uyumu.....	41
Şekil 10.	1 µg ACTH testi baz alınarak yapılan ROC analizi sensitivite-spesifite grafiği	46

**HİPOFİZ BEZİ HASTALIKLARINDA ADRENAL AKSIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE 1 MCG ACTH TESTİ VE GLUKAGON TEST
SONUÇLARININ HER İKİ TESTİN KOMBİNE KULLANIMI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Hipofizer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı (HHA) değerlendirmede kullanılan glukagon ve 1 µg ACTH uyarı testlerinin, iki uyarının ardışık kombine olarak verildiği testle karşılaştırılması planlanmıştır. Bu şekilde testlerin birbiriyle uyumunun değerlendirilmesi, kombine uyarının tek uyarılara göre daha güçlü bir uyarı oluşturup oluşturmadığının ve bu üç testten hangisinin hastanın kliniğiyle daha uyumlu bilgi verdiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde, 18-66 yaşları arasında, herhangi bir hipofiz hastalığı tespit edilen ve buna bağlı sekonder adrenal yetmezlik düşünülen, daha önce tedavi almış ya da almamış 41 hasta (15 erkek, 26 kadın) ve 20 sağlıklı kontrol (7 erkek, 13 kadın) alındı.

Testlerden en az 24 saat önce glukokortikoid replasmanı alan hastaların ilaçları kesildi. LT4 replasmanına devam edildi. Hastalardan bazal hipofiz hormonları gönderildi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna HHA aksı değerlendirmek için glukagon stimülasyon testi, 1 µg ACTH stimülasyon testi ve kombine (1 µg ACTH+glukagon) test yapıldı. Testler aralarında en az 48 saat olacak şekilde yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, bel çevresi ve VKİ açısından benzerdi. Hipofizer hastalık sebeplerine bakıldığında en sık non-fonksiyone adenom ve boş sella sendromu göze çarpmaktaydı.

Kontrol grubunun en düşük pik kortizol değerleri baz alındığında 1 µg ACTH testi için kortizol eşik değeri 14.6 µg/dl, GST için kortizol eşik değeri 9.7 µg/dl tespit edildi. Kendi kontrol grubumuzdaki 1 µg ACTH testi baz alınarak kombine test için yapılan Receiver operating characteristics (ROC) analizinde kortizol eşik değeri %83 sensitivite ve %100 spesifite ile 12.4 µg/dl idi. Buna göre her iki test ile adrenal aks yetersiz bulunan 10 hastanın, kombine test ile de aksı yetersiz idi. Her iki test ile adrenal aks yeterli bulunan 28 hastadan tamamının aksı kombine testte de yeterli idi. Arada kalan ve

ACTH stimölasyon testi ile adrenal yetmezlik düşünölen 2 hasta ve GST ile adrenal yetmezlik düşünölen 1 hastanın adrenal aksı kombine test ile yeterliydi.

Üç test ile elde edilen kortizol değeri testlerin birbiri ile uyumu açısından bakıldığında kombine test ile 1 µg ACTH testi arasında çok iyi derecede uyum, GST ile iyi derecede uyum vardı.

Sonuçlar: Kombine test rakamsal olarak arada kalan, ancak klinik olarak normal olan sadece %7.3 vakada fazladan bilgi vermiştir. Bu hastaların stimölasyon testlerine verdikleri cevaplara rakamsal olarak bakıldığında, aslında hem 1 µg ACTH hem de GST için belirlenen eşik değerin altında da olsa normal cevaba son derece yakın cevaplardır. Kombine test, hasta grubunda adrenal yetmezliğin tespit edilmesinde tek başına 1 µg ACTH testine göre daha avantajlı olmamıştır, üstelik glukagon etkisi ile yan etkileride daha fazla olmuştur. Sağlıklı insanlar açısından bakıldığında da kombine test yapmak, tek başına ACTH testi yapmaktan daha kuvvetli bir uyaran değildir ve HHA aksı değeriendirmede kortizol cevabı açısından klinik olarak anlamlı bir fark vermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz yetmezliği, HHA aksı, 1 µg ACTH stimölasyon testi, Glukagon stimölasyon testi

THE COMPARISON OF COMBINATION TEST EITHER WITH 1 MCG ACTH STIMULATION TEST AND GLUCAGON TEST FOR THE EVALUATION OF ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH PITUITARY DISEASES

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the cortisol responses of glucagon stimulation test and 1 µg ACTH test alone or in combination, for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

Moreover, we wanted to test the correlation between the tests, whether combination test result in higher stimulation of HPA axis than the other tests and which test is more compatible with the clinical picture of the patient.

Patients and Methods: The study was performed in Departments of Endocrinology, Erciyes University Gevher Nesibe Hospital. Forty one patients (diagnosed previously or new-diagnosed) with pituitary disease of any reason with possible secondary adrenal insufficiency and 20 healthy volunteers were enrolled in the study. Glucocorticoid replacement was stopped at least 24 hours prior to testing. The LT4 replacement was resumed. Basal hormone tests were done in all study groups. Glucagon stimulation test, 1 µg ACTH stimulation test and combination (1 µg ACTH+glucagon) test were performed in all patients and control subjects to evaluate HPA axis. The tests were done for at least 48 hours between them.

Findings: Patient and control group were comparable for the age, gender, waist circumference and body-mass index. The most common reason of pituitary disease were non-functional adenoma and empty sella syndrome.

The cut-off cortisol value for the 1 µg ACTH test was 14.6 µg / dl and the cut-off cortisol value for GST was 9.7 µg / dl, when the lowest peak cortisol values of the control group were taken as the basis. Based on the 1 µg ACTH test in our own control group, cut-off cortisol value was 12.4 µg / dl, with 83% sensitivity and 100% specificity in the ROC analysis for the combined test. According to this, 10 patients with adrenal insufficiency with both tests, also had adrenal insufficiency in the combined test. The combined test was sufficient for all 28 patients with adequate adrenal axis in both tests. Two patients with adrenal insufficiency with ACTH stimulation test and a patient with adrenal insufficiency with GST adrenal axis was sufficient with the combined test.

When the cortisol values obtained from the three tests were compared with each other, there was a very strong concordance between the combined test and the 1 µg ACTH test, and a strong concordance with GST.

Conclusion: The combined test gave additional information in only 7.3% patients, which was numerically deficient, but clinically normal. When the responses to the stimulation tests of these patients are numerically evaluated, they were very close to the normal response, even if they were below the threshold for both 1 µg ACTH and GST. The combined test was not more advantageous than the 1 µg ACTH test alone, with adrenal insufficiency being detected in the patient group, with more side effects due to the glucagon effect. Combined testing is not a stronger stimulus than ACTH stimulation alone and in evaluating HPA axis, it does not make a clinically meaningful difference in response to cortisol.

Key-words: Pituitary insufficiency, HPA axis, 1 µg ACTH stimulation test, Glucagon stimulation test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid, adrenal korteks ve gonadlar gibi birçok endokrin bez fonksiyonunu kontrol eden hipotalamus ve hipofiz, organizmada fizyolojik aktiviteler için major bir regülatör mekanizma oluştururlar. Hipofiz yetmezliği (hipopituitarizm), hipotalamik salgılatıcı hormonlar veya hipofiz hormonlarında eksiklik olduğunda ortaya çıkmaktadır.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks strese karşı uygun kortizol cevabının verilmesinde çok önemlidir. HHA aksı değerlendirmede bazal ACTH ve kortizol ölçümü ilk basamaktır. ACTH ve kortizol salınımı, pulsatil olup karakteristik bir diüurnal ritm izler. Bazal koşullarda (sabah saat 6.00-8.00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, düşük veya normal ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. ACTH'nın ölçümünde metodolojik ve uygun koşullarda alınıp (antikoagülanlı tüpe alınıp hemen serum ayrıştırılmalı ve soğuk zincirde laboratuara ulaştırılmalıdır) çalışılması konusunda sıkıntılar olduğu için bazal ACTH ölçümü tanısal amaçlı sık kullanılmamaktadır. Bazal kortizol düzeyi de adrenal yetmezlik tanısında kullanılan önemli bir parametredir. Normal serum kortizolü 5-20 µg/dl arasındadır (1). Stabil kişilerde genellikle kortizol seviyesinin ≤ 3 µg/dl olması adrenal yetmezliği düşündürürken, ≥ 18 µg/dl olması adrenal yetmezliği ekarte ettirir. Ciddi adrenal yetmezlik dışında subklinik ya da ılımlı adrenal yetmezliği olan vakalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin tanıya katkısı sınırlı olmaktadır (2, 3).

Bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. ACTH rezervini değerlendirmek için

kullanılan mevcut dinamik testler insülin tolerans testi (İTT), standart doz (250 µg) ACTH stimülasyon testi, düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon stimülasyon testi ve Arginin vazopressin (AVP) stimülasyon testidir (4).

İnsülin tolerans testi otoriteler tarafından HHA aksı değerlendirmede altın standart kabul edilmektedir. Testin çeşitli kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. İskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir (3). İTT'nin yeterli uyarı yapabilmesi için kan glukoz seviyesinin çeşitli kaynaklarda 2.2 mmol/l (40 mg/dl) ve altı değerlere inmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir.

İnsülin tolerans testi, yıllardır altın standart olarak kabul edilse de; son yıllarda yapılan çalışmalar, önemli oranda yanlış pozitifliğe yol açabileceğini göstermektedir. Glukagon ve ACTH stimülasyon testleri, farklı mekanizmalarla ve farklı düzeylerde kortizol salınımına neden olmaktadır. Bu çalışmada, herhangi bir hipofiz hastalığı tespit edilen ve buna bağlı sekonder adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda HHA aksın değerlendirilmesi amacıyla nispeten zayıf bir HHA aks uyarıcısı olan glukagon ile maksimum uyarı sağlandıktan hemen sonra verilen ACTH'nın, ilave bir uyarıya yol açıp açmadığı araştırılacaktır. Bu amaçla, bu testlere ek olarak, hastalara kombine (1 µg ACTH+glukagon) test uygulanacaktır.

Glukagon, ACTH'ya göre, daha zayıf bir uyarandır. Pik kortizol cevapları, ACTH testinde 30. dakika (dk.) da; Glukagon stimülasyon testinde ise 180. dk.da elde edilmektedir. Bu bilgiden hareketle, gönüllülere önce glukagon verilip sonra 180. dk.da 1 µg ACTH uygulanacak ve aynı glukagon stimülasyon testinde olduğu gibi, 240. dk.ya kadar kortizol ölçümü için kan örnekleri alınacak; böylece ACTH etkisinin görülmesi için de yeterli süre sağlanmış olacaktır. Ardışık uygulanan glukagon ve ACTH'nın, sinerjik olarak HHA aksı üstünde daha güçlü bir etki oluşturarak, kortizol eksikliği olan hastaların belirlenmesinde, diğer testlerden üstün olup olmadığı araştırılacaktır.

İTT'nin yüksek hipoglisemi riski, GST'nin düşük özgüllüğü ve 1 µg ACTH stimülasyon testinin bazı hastalarda tanı koymada yetersiz kalması nedeniyle; kombine uygulanacak 1 µg ACTH+glukagon testi ile hem tanı koymadaki yetersizliklerin giderilmesi ve hem de uygulanacak test sayısının azaltılmasıyla hasta konforunun

artırılması hedeflenmektedir. Bu çalışma da üç testin sensitivite, spesifite ve uyum oranlarının karşılaştırılması, değişik tanılardaki korelasyonlarına bakılması ve kullanılabilecek eşik değerlerin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezi

2.1.1. Sellar bölge anatomisi

Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir sahadır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçler vardır. Yanlarda karotik sulcuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid süreçler yer alır.

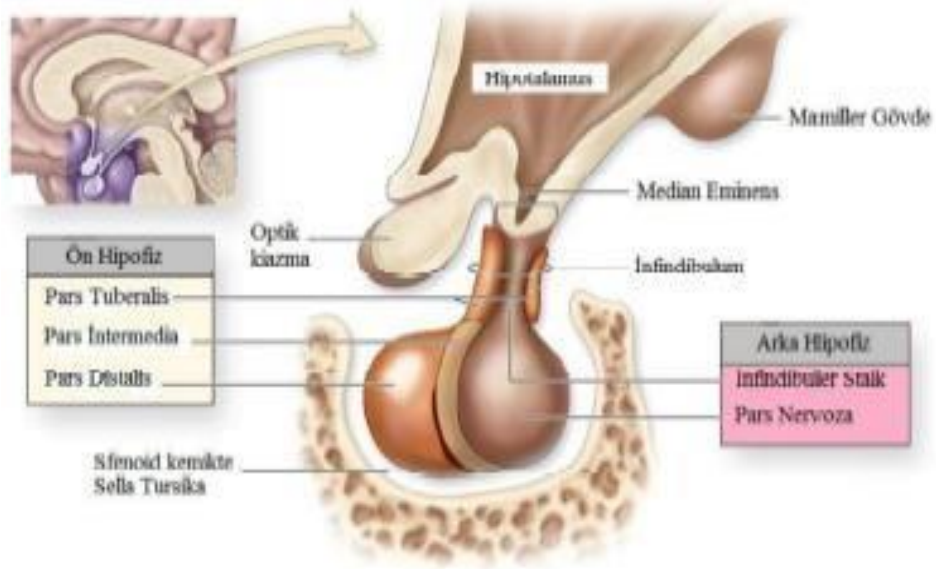
2.1.2. Hipofiz bezinin anatomisi ve embriyolojisi

Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusta median eminense bağlıdır. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için süngerimsi diyafragma sellayı oluşturur. Erişkinde hipofiz bezi ortalama 600 mg ağırlığında ve en uzun çapı 13 mm dir. Bez boyutu çok doğum yapmış kadınlarda ve gebelik boyunca farklılıklar gösterebilir. Gebelikte ağırlığı 1 grama kadar çıkabilir (5). Hipofiz bezi 2 bölüme ayrılır: ön bölüm (adenohipofiz) ile arka bölüm (nörohipofiz). Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Nörohipofiz ise kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ve infundibular stalktır.

Fetusta ön pituiter taslağı ilk olarak gestasyonun 4-5. haftasında ortaya çıkar ve hızlı sitolojik diferansiasyon ile 20. haftada matür hipotalamik-pituiter birim oluşur.

Embriyolojik olarak farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden köken alır (6). Anterior pituitar (adenohipofiz), Rathke kesesinden 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 adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılaya kapasitesini kazanır.

Hipofiz yoğun kanlanması olan bir bezdir. Superior hipofiziyal arter hipotalamusu beslemek üzere internal karotid arterden ayrılır. Median eminens içinde kapiller ağ oluşturarak kan-beyin bariyerini oluşturur. Hipotalamus ve hipofiz arasında kısa ve uzun olmak üzere iki tip portal dolaşım vardır. Portal dolaşım özellikle anterior hipofiz ve hipotalamus arasında yoğunlaşmıştır. Bu sayede hipotalamusta üretilen salgılatıcı ve inhibitör hormonlar sistemik dolaşıma katılmadan hipofiz bezine ulaştırılır. Hipofiz bezinden median eminense doğru retrograd akım da vardır. Bu sayede lokal geri besleme mekanizmalarının işlemesi sağlanır. Ayrıca superior hipofiziyal arterin stalk dallarından oluşan internal kapiller plexusun kontraktıl özelliği de hipotalamus-hipofiz arasındaki lokal kontrole katkıda bulunur (7). Hipofiz bezi iskemik hadiselerle oldukça duyarlıdır.



Şekil 1. Hipofiz bezi ve anatomisi

2.2. Hipofiz Bezi Fizyolojisi

Hipofiz bezinde hormon salgılanan bölge adenohipofizdir. Hücre tipleri somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tiotrop ve gonadotroplardır. Bu hücrelerin sekretuar ve proliferatif özellikleri, hipotalamik trofik etki ile etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feed-back ile kontrol edilir. Hipofizde hormon salgılayıcı hücrelerin hipofiz bezi içerisindeki dağılımı rastgele olmayıp belli bir topografik düzeni vardır. Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık %30-40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar ve %20 kadarı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca %3-5'i kadardır (8). GH salgılayan hücreler lateralde ve glandın ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. PRL salgılayan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. Kortikotroplar, adenohipofizin santral bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. Tiotrop hücreler, genel olarak adenohipofizin ön kısmında çok küçük bir alanı işgal ederler. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır.

2.2.1. Hipofiz bezinden salgılanan hormonlar

Ön hipofiz hormonları: Ön hipofiz hücreleri, hipotalamik nöronlar tarafından üretilip, median eminens kapillerlerine salgılanan ve portal venler ile ön hipofize taşınan salgılayıcı, baskılayıcı ve nöropeptid-salgılayıcı hormonlar ile kendi kendilerini kontrol ederler. Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır (7, 9).

Tablo 1. Hipofiz hormonları

Ön hipofiz Hormonları	Arka hipofiz hormonları
GH	AVP
TSH	Oksitosin
FSH	
LH	
ACTH	
Prolaktin	

2.2.1.1. Prolaktin

Laktotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %15-25 ini oluştururlar. Laktotrop hücre sayısı yaşla değişmemekle birlikte gebelik ve laktasyon sırasında hiperplazi olmaktadır ve doğum sonrası birkaç ay içinde normale dönmektedir (10). PRL üreten hücreler genellikle GH üreten hücrelerin etrafına yerleşmiştir (11). PRL gen ekspresyonunu etkileyen faktörler estrogen, dopamin, TRH ve tiroidhormonlarıdır. PRL 199 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve kanda çeşitli boyutlarda dolaşır. Monomerik, dimerik ve polimerik formları vardır. Biyoaktivitesi en yüksek form monomerik formdur (12). PRL sekresyonu dopaminin inhibitör kontrolü altındadır (13). Prolaktin seviyesi gebelik süresince fizyolojik olarak artar ve doğumdan sonra laktasyona hazırlanmış olan memelerden laktasyonun başlamasını uyarır (14). Ek olarak metabolik ve reproduktif birçok etkisi de vardır (15).

2.2.1.2. Gonadotropinler

Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden FSH ve LH salgılar ve gonadal fonksiyonları düzenler. FSH, LH' yı üreten gonadotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. Glikoprotein yapıdaki diğer hormonlar (TSH ve hCG) ile yapısal homoloji gösterirler. α ve β olmak üzere 2 alt birimden oluşmuşlardır. α alt birim; LH, FSH ve TSH' da aynıdır. β alt birim farklıdır ve aktif olan kısmı oluşturur (16). Kadınlarda ve erkeklerde GnRH' nın pulsatil salınımı LH-FSH salınımı ile gonadotropin sekresyonunun devamı için çok önemlidir (17). Kadınlarda FSH ve LH, ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve maturasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. Erkeklerde FSH, sertoli hücrelerini uyarak sperm yapımını artırır. FSH, gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise leydig hücrelerini uyarak testosteron yapımını artırır. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir.

2.2.1.3. Büyüme hormonu

GHRH ve somatostatin, somatotrof hücelere etki ederek GH salgısını başlıca düzenleyici hormonlardır (18). GH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda olup hipofiz bezi somatotrof hücreleri tarafından salgılanır. GHRH'ın etkileri kısmen

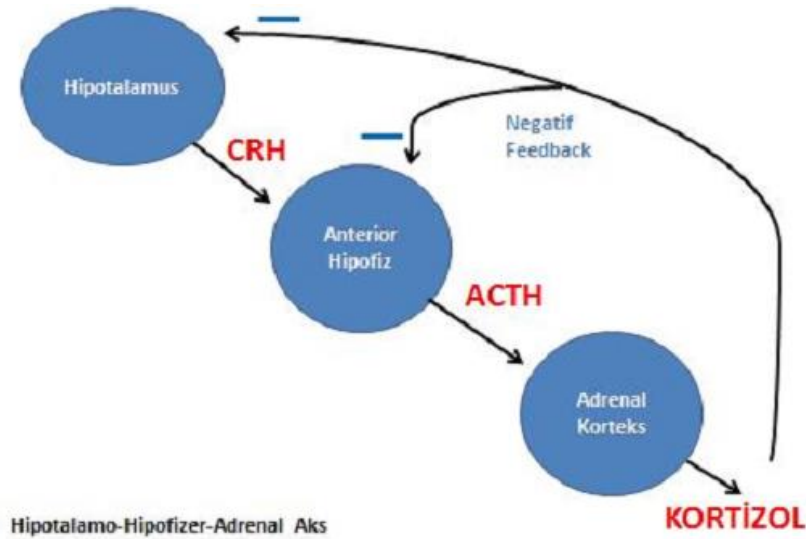
somatostatin tarafından inhibe edilir. GH için periferik hedef hormon olan IGF-1, GH sekresyonunu negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. GH reseptörü sitokin reseptör cevabı ile çalışır ve başlıca karaciğerde (IGF-1 salgılanması için) yoğunlaşmakla birlikte vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. GH'nun etkilerinin çoğu IGF-1 aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-1'in %70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (19, 20).

GHRH'nın pulsatil salınımı vardır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur. IGF-1 hipotalamus ve hipofizi etkileyerek, hipotalamustan somatostatin salınımı artırırken hipofizden GH gen ekspresyonunu ve GH sekresyonunu azaltır (21). Obezite, hipoglisemi, egzersiz ve fiziksel stres GH seviyesini artırırken hiperglisemi, emosyonel stress GH sekresyonunu baskılamaktadır (22-24). GH büyüme ve birçok metabolik olayda etkilidir.

2.2.1.4. Adrenokortikotropin hormon (ACTH)

Kortikotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar ve fetal olarak en erken tespit edilebilen hipofiz hücre tipidir. 8. gestasyon haftasından sonra tespit edilebilirler. ACTH 39 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. ACTH sentezi prekürsörü olan proopiomelanokortinden (POMC) yapılmaktadır (25). ACTH sekresyonu adrenal korteks fonksiyonların sağlanması ve strese nöroendokrin cevapta çok önemlidir ve kompleks bir mekanizmayla kontrol edilir. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülata tabakasını uyarak kortizol salgılanmasına neden olur. Kortizol hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur (4, 26). Sağlıklı bireylerde ACTH salgısı hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir. HHA aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır (Şekil 2). Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir. Adrenalden salgılanan kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif geri besleme etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır.

HHa aksın bir veya birden fazla bölgesinde fonksiyon kaybı olması adrenal yetmezlik ile sonuçlanır (27). Yüksek ACTH ve düşük kortizol seviyeleriyle karakterize olan tabloya primer adrenal yetmezlik ya da Addison hastalığı denir. Genelde adrenal bezlerin her 3 tabakasının harabiyeti sonucu meydana gelir. ACTH ile POMC üyesi olan β -lipotropin artışına bağlı hiperpigmentasyon görülmektedir. Klinik bulgular adrenal bezlerin %90'dan fazla harap olmasından sonra ortaya çıkar (27, 28). ACTH eksikliğine bağlı kortizol düzeyinde azalma olmasına sekonder (hipofizer), CRH eksikliğine bağlı azalma varsa tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik olarak isimlendirilir. Her iki durumda sadece glukokortikoid eksikliği ve kadınlarda adrenal androjen eksikliği ortaya çıkar. Adrenal bezlerden mineralokortikoid sentezi genellikle normaldir. ACTH düzeyi artmadığından hastalarda hiperpigmentasyon görülmez (29).



Şekil 2. Hipotalamo-Hipofizer Adrenal Aks

Akut ve kronik stres oluşturan pek çok durum HHA aksı etkilemektedir. Strese karşı oluşan yeterli kortizol düzeyi konak immün yanıtını ve kardiyovasküler sistemi düzenler ve homeostazı sağlar. Kritik hastalıklar olarak tanımlanan travma, cerrahi, yanıklar, kanamalar ve enfeksiyon gibi durumlarda salgılanacak olan yeterli kortizol düzeyi organizmanın hayatta kalması için şarttır. Organizma stres oluşturan bir durumla karşı karşıya kaldığı durumda önce hipotalamustan CRH salgısı artar, bu da sırasıyla hipofizden ACTH salgısını uyarır ve salgılanan ACTH'da adrenal kortizol salgılanmasıyla sonuçlanır (30, 31).

2.2.1.5. Tiroid stimulan hormon (TSH)

TSH, 28000 dalton ağırlığında glikoprotein yapıdadır. Yapımı hipotalamik TRH tarafından uyarılır, hipotalamik somatostatin ve periferik tiroid hormonları tarafından negatif geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. Tirotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar ve genellikle bezin anteriomedial kısmına yerleşiktirler. Diğer fonksiyonel hipofiz hücrelerine göre daha küçük ve daha dağınık yerleşimlidirler. TSH alfa ve beta subünitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur (32). İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyod klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır (33). TSH salınımı periferik tiroid hormonlarının negatif geribesleme etkisiyle kontrol edilmektedir.

Arka Hipofiz Hormonları: AVP ve Oksitosinin kaynağıdır. Bu hormonlar hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilirler. Bu hormonlar sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin II, oksitosin nörofizin I ile taşınırlar (34).

2.2.1.6. Arginin vazopressin

Bu hormon iki sistemin kontrolünde görevlidir: 1- Ozmotik sistem 2- Basınç/hacim sistemi. Ozmolalite ve basıncın düzenlenmesinde farklı organlara farklı etkileri vardır. Böbrekteki toplayıcı kanallarda bulunan V2 reseptörleri aracılığıyla suyun tutulmasından, kan damarlarındaki V1 reseptörleri ile de vazokonstrüksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesinden sorumludur. Bu temel fonksiyonları dışında koagülasyon sistemine etkisi gibi birçok farklı etkisi de bulunmaktadır (29).

2.2.1.7. Oksitosin

Oksitosinin primer fizyolojik işlevleri doğum ve laktasyon ile ilgilidir. Doğuma yakın uterus kaslarının oksitosin duyarlılığı artar ve oksitosinin doğum sırasındaki asıl görevi uterus kaslarının maksimal kasılması ve kan kaybını azaltmak için kan damarlarının kapanmasını sağlamaktır. Diğer bir görevi de laktasyon sırasında duktus boyunca yer alan hücrelerin kasılmasını sağlayarak duktuslardan meme başına süt akımının sağlanmasıdır (29).

2.3. Hipopituitarizm

2.3.1.Giriş

Hipopituitarizm klinik olarak ilk kez 1914 yılında tanımlanmıştır. Hipopituitarizm hipotalamik salgılatıcı ya da hipofiz bezinin ürettiği hormonlarda eksiklik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle hipofiz yetmezliği kroniktir ve yaşam boyu devam etmektedir. Tedavi edilmezse mortalitede artışla birlikte (35). Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasında eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonları eksik ise panhipopituitarizm denir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopituitarizm adı verilir Hipopituitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir (36).

2.3.2. Epidemiyoloji

İspanyadan yapılan popülasyon çalışmasında, hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir (37). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası hipofiz yetmezliği gelişme oranı sırasıyla %35 ve %40 olarak bulunmuştur (38, 39). Normal bireylere göre hipopituitarizmli hastalarda mortalite oranının 1,2-2,2 kat arttığı gösterilmiştir. Pituitar yetersizlikte klinik görünüm hormon eksikliğinin tipine ve derecesine bağlıdır. Hastalarda hiçbir semptom bulunmayacağı gibi, hormon eksikliği veya kitle etkisi ile gelişen yakınma ve bulgular görülebilir (37).

2.3.3. Hipopituitarizm nedenleri

Hipopituitarizm kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir.

2.3.3.1. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

Ön hipofiz hücrelerinin prekürsör hücreden farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki çeşitli defektlerin bu hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Pit-1 ve Prop-1 ön hipofiz hücrelerinin gelişim sürecinde görev yapan transkripsiyon faktörlerinden en önemlileridir. Pit-1; somatotrop, laktotrop ve tirotrop

hücrelerin, Prop-1 ise somatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop hücrelerin gelişimi için gereklidir. Prop-1 gen mutasyonu ailevi ve sporadik konjenital kombine hormon eksikliğinin en sık sebebidir. Prop-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH, FSH, LH, ACTH eksikliği ile karakterize iken, Pit-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH eksikliği görülür (40, 41). Bu iki gen mutasyonunda multipl hormon eksikliği görülürken; GH1 mutasyonunda izole GH eksikliği, POMC gen mutasyonunda ise izole ACTH eksiklikleri de görülebilir (42, 43). Tablo 2’de hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri ve eksik olan hormonlar ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 2. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

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

2.3.3.2. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri

Hipopituitarizmin edinsel nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Edinsel hipofiz yetmezliğinin etyolojisinde birçok etken rol almaktadır. Stres, psikojenik nedenler, anoreksia nervoza, açlık, obezite, sistemik hastalılara bağlı stres faktörlerinin artması ve vinkristin, somatostatin, östrojeni dopamin gibi ilaçlar hipopituitarizme neden olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda travmaya bağlı hipofiz yetmezliğinin sıklığının arttığı gösterilmiştir. Pituitar tümörler de (%27 - %57’ü nonfonksiyone tümörler olmakla birlikte) hipofiz yetmezliği yapabilmektedir (44). Pituitar adenomlar, suprasellar lezyonlar, primer beyin tümörleri, nazofarengial tümörler, boyun tümörleri, kafatasını etkileyen tümörler, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde radyoterapi kullanımı pituitar hormon yetmezliğine yol açabilir (45-48). Enfeksiyonlar çok düşük sıklıkta hipofizi etkiler. Pürülan sfenoid sinüziti, bakteriyel menenjit, pürülan otitis media gibi durumlarda komşuluk yoluyla enfeksiyon direk yayılabilir (49, 50). İnfiltratif hastalılardan santral sarkoidoz nadirdir. Sıklıkla hipotalamo-hipofizer alanın granüloamatöz tutulumu ile birlikte. Hipopituitarizm genellikle hipotalamus tutulumuna bağlıdır (51). Pituitar hücrelerde demir birikimiyle karakterize olan hemokromatozisde diyabet dışında en sık görülen endokrinopati hipopituitarizme bağlı gonodotropin eksikliğidir (52, 53).

Boş sella genişlemiş olan sellanın içinde pituitar bezin olmamasını ifade eder. Primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir. Primer formunda diafragma sella defektleri nedeni ile araknoid membran hipofizer fossa içine herniye olmuştur. Primer boş sella sendromun da pituitar fonksiyonlar normaldir, fakat %15’inde hipofiz sapının gerilmesine bağlı hiperprolaktinemi bulunabilir. Sekonder formları ise cerrahi, ışınlama veya hipofizer apopleksi sonucu gelişebilir (54).

Hipofiz bezi infarktları çeşitli derecelerde olmakla birlikte diabetes mellitusda, travmatik beyin hasarında (55), serebrovasküler olaylar sonucunda, obstrüktif hidrosefalide, epidemik hemorajik ateşte, vaskülitlerde ve mekanik ventilatöre bağlı terminal hastalarda da gelişebilmektedir. Kortikotropik ve tirotropik hücreler hipotalamik veya hipofizer hasarlanmaya en dirençli olan hücrelerdir ve genellikle en son bunların fonksiyon kaybı görülür (53). Pituitar Apopleksi sıklıkla pituitar

tümörlere bağlı olarak hipofiz içi kanama ve nekroz gelişen nadir görülen fakat mortal olabilen bir durumdur (54).

Tablo 3. Hipopituitarizm edinsel nedenleri

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

2.4. Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Bulguları

2.4.1. Büyüme hormonu eksikliği

Hipofizer hastalığı olanlarda en sık rastlanılan hormon eksikliği GH eksikliğidir. GH eksikliği vücut kompozisyonuna negatif etkide bulunmasının yanında, kardiyovasküler hastalık risk artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya da neden olur (56, 57). Özellikle kadın hastalar olmak üzere GH eksikliği olan hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara bağlı olarak beklenen yaşam süresi azalmaktadır (35). Klinik olarak, anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, visseral obezite azalmış kemik mineral yoğunluğu, hayat kalitesinde azalma, kognitif bozukluklar, hafıza problemleri, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler risk beklenen bulgulardır.

2.4.2. ACTH eksikliği

ACTH eksikliğine sekonder adrenal yetmezlik de denilmektedir. ACTH eksikliği genellikle diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte ve nadiren izole ACTH eksikliği görülmektedir. ACTH adrenal bezden kortikosteroid sentezinde primer etkenken, mineralokortikoid sentezine de kısmen etkisi bulunmaktadır. 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. ACTH eksikliği olan hastalarda akut stres durumlarında morbidite ve mortalitede artış olmaktadır.

2.4.3. TSH eksikliği

TSH eksikliği çocukluk döneminde mental ve bedensel gelişme geriliği, erişkin dönemde hipotermi, ödem, ses ve ciltte kalınlaşma, soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, bradikardi, apati, kognitif bozukluklar, mental yavaşlama ve miksödem koması gibi birçok rahatsızlığa sebep olmaktadır. Hipofizer hasar

fonksiyonel TSH eksikliğine yol açabilir. Hasar sonrası TSH düzeyleri normal olsa da fonksiyonel TSH azaldığı için hipotiroidi bulguları ortaya çıkabilmektedir.

2.4.4. Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği

Gonadotropin eksikliği seks steroidlerinin azalmasına yol açarak santral ya da sekonder hipogonadizm denilen duruma sebep olur. Gonadotropinlerin tamamen eksik olduğu durumlarda primer amenore ya da erkek karakterlerinin tamamen oluşmamasıyla neticelenir. Kısmen eksikliği durumlarında kadınlarda, menstrüel bozukluklar (oligo/amenore), meme atrofisi, infertilite görülürken erkeklerde; erektil disfonksiyon, kas kitlesinde azalma, libido kaybı, infertilite, seksüel kılırlarda azalma görülür. Hem kadın hem erkekte kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir (29).

2.4.5. Prolaktin eksikliği

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

2.5. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks

Organizma hayatın içinde her zaman homeostazis denen denge durumunu sağlamaya ve korumaya çalışmaktadır. Denge durumunu etkileyen birçok stresörle her zaman karşılaşmaktayız. Stresle karşılaşınca hormonal olarak çeşitli sistemler aktive olmaktadır. Bu sistemlerden birisi fizyolojik olarak aktif olan hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezden oluşan HHA aksın aktivitesinin artırılmasıdır (58). Hipotalamusun kontrolünde hipofizden salgılanan ACTH adrenal kortizol salınmasını sağlar. HHA aksın ilk hormonu olan, ACTH salınımını da regüle eden CRH hipotalamusun medial parvoselüler alt bölümüne yerleşmiş paraventriküler çekirdekte üretilip salgılanmaktadır ve 41 aminoasitten oluşmaktadır (59). CRH'nın otonomik sinir sistemi, öğrenme, hafıza, beslenme ve üreme ile ilgili de fonksiyonları vardır (60, 61). AVP'de supraoptik çekirdekte üretilen CRH ile sinerjistik etki gösteren bir hormondur (62). Stresiz durumlarda CRH ve AVP hipotalamo-hipofizer portal sistem içine sabahları fazla ve akşama doğru azalma gösteren sirkadiyen ritimle, saatte 3-4 defa olacak şekilde pulsatil tarzda, salgılanmaktadır (63). Akut stres durumlarında CRH ve AVP'nin salınım

amplitütlerinde ve pulsasyonlarında artma ve buna bağlı olarak da ACTH ve kortizol salınımında artış olmaktadır. Stresin tipine bağlı olarak angiotensin II, çeşitli sitokinler, çeşitli inflamatuvar mediatörler bu etkiyi potansiyelize etmektedirler (64-66). ACTH'ın hedef organı adrenal bezlerdir. Akut etkiyle dakikalar içinde zona fasikulata tabakasından kortizol salgılanmasını sağlarken kronik etkisiyle de adrenal korteksteki steroidojenik enzimleri uyararak androjen sentezini uyarır (62). Glukokortikoidlerin HHA aks üzerine negatif geri besleme etkileri vardır. Hipotalamus ve hipofizde bulunan reseptörlerine bağlanarak CRH ve ACTH salgısını azaltırlar (67). HHA aksın bir veya birden fazla bölgesinde fonksiyon kaybı olması adrenal yetmezlik ile sonuçlanır (27). Yüksek ACTH ve düşük kortizol seviyeleriyle karakterize olan tabloya primer adrenal yetmezlik ya da Addison hastalığı denir. Genelde adrenal bezlerin her 3 tabakasının harabiyeti sonucu meydana gelir. ACTH ile POMC üyesi olan β -lipotropin artışına bağlı hiperpigmentasyon görülmektedir. Klinik bulgular adrenal bezlerin %90'dan fazla harap olmasından sonra ortaya çıkar (28). ACTH eksikliğine bağlı kortizol düzeyinde azalma olmasına sekonder (hipofizer), CRH eksikliğine bağlı azalma varsa tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik olarak isimlendirilir. Her iki durumda sadece glukokortikoid eksikliği ve kadınlarda adrenal androjen eksikliği ortaya çıkar. Adrenal bezlerden mineralokortikoid sentezi genellikle normaldir. ACTH düzeyi artmadığından hastalarda hiperpigmentasyon görülmez (29).

2.5.1. Hipofiz yetmezliğinin tanısı

Hipopitüitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir (68). Hipofiz yetmezliği tanısı, klinik bulgu ve belirtilerden şüphelenilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organdan salgılanan hormonların ölçülmesi ve çeşitli dinamik testlerin yapılmasıyla konulur. Hedef organdan salgılanan hormonun düşük olmasına rağmen hipofizer hormonda yeterince yükselme olmaması veya düşük olması hipofizer hormon yetmezliği olarak kabul edilir (69).

Hipopitüitarizm yönünden yüksek riskli olan; hipotalamik veya hipofizde kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan kafa travması ile geçirilmiş menenjit ve ensefalit öyküsü, kraniyal radyoterapi almış olmak, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyonun olmaması ve ayrıca

kraniofasiyal anomalisi olan kişiler dikkatli sorgulanmalı ve hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir (70, 71).

Laboratuvar değerlendirme bazal hipofiz hormonları düzeyi ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır (69). Santral hormon eksikliklerinin tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormon düzeyleri genellikle yeterli olmaz. 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 çok kullanılmamaktadır.

2.5.1.1.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. ACTH'ın ölçümünde metodolojik ve uygun koşullarda alınıp (antikoagülanlı tüpe alınıp hemen serum ayrıştırılmalı ve soğuk zincirde laboratuara ulaştırılmalıdır.) çalışılması konusunda sıkıntılar olduğu için bazal ACTH ölçümü tanısız amaçlı sık kullanılmamaktadır. Bazal ACTH düzeyi ortalama 9-25 pg/ml civarındadır. Pulsatil salınımı nedeniyle dalgalanmalar gösterir. Glukokortikoid alımı birkaç saat gibi kısa bir sürede ACTH düzeyini baskılar. Bazal ACTH ölçümü, ACTH'nın stabil olmaması, kanın alınması ve laboratuara ulaştırılmasında özel yöntemlerin gerekmesi gibi dezavantajlarına rağmen primer ve sekonder adrenal yetmezlik ayırımında değerli bir testtir (3). Primer adrenal yetmezlikte kortizol seviyesi normal sınırlar içerisinde olsa bile ACTH düzeyleri genellikle 100 pg/ml'nin üzerindedir (27). Normal şartlarda sabah kortizol düzeyi 9-20 mikrogram/desilitre ($\mu\text{g/dl}$) civarındadır. Sabah ölçülen serum kortizol değeri 18 $\mu\text{g/dl}$ ve üzerinde ise hipotalamo-hipofizer aksın intakt olduğu kabul edilir. Bu değer 2-3 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 $\mu\text{g/dl}$ arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir (72, 73).

ACTH rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler: insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi ve metirapon testidir (74).

2.5.1.2. TSH eksikliği tanısı

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken sT3 ve sT4 değerlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır.

2.5.1.3.FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm) tanısı

Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, premenopozal kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (69). Post menapozal bir kadında uygunsuz düşük FSH ve LH yine gonadotropin yetersizliği lehine değerlendirilebilir. Klinik pratikte gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (75).

2.5.1.4. GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği)

Büyüme hormonu epizodik olarak salgılandığı için ideal olan 24 saatlik devamlı ölçüm yapılması kabul edilse de zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmemektedir. “Growth Hormone Research Society” tarafından yayınlanan raporda GH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (76, 77). GH eksikliğin tanısında kullanılan testler, insülin tolerans testi, kombine GHRH + arginin testi, glukagon stimülasyon testi, arginin stimülasyon testi, klonidin-levodopa testidir. Erişkinde GH eksikliğin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Üç veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 seviyesinin <84ng/ml olması GH eksikliği tanısı koymada >%97’de duyarlılığa sahiptir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, oral östrojen tedavisi, kötü kontrollü diabetes mellitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. GH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin GH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır GH eksikliği olanların sadece % 17’sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (75, 78, 79).

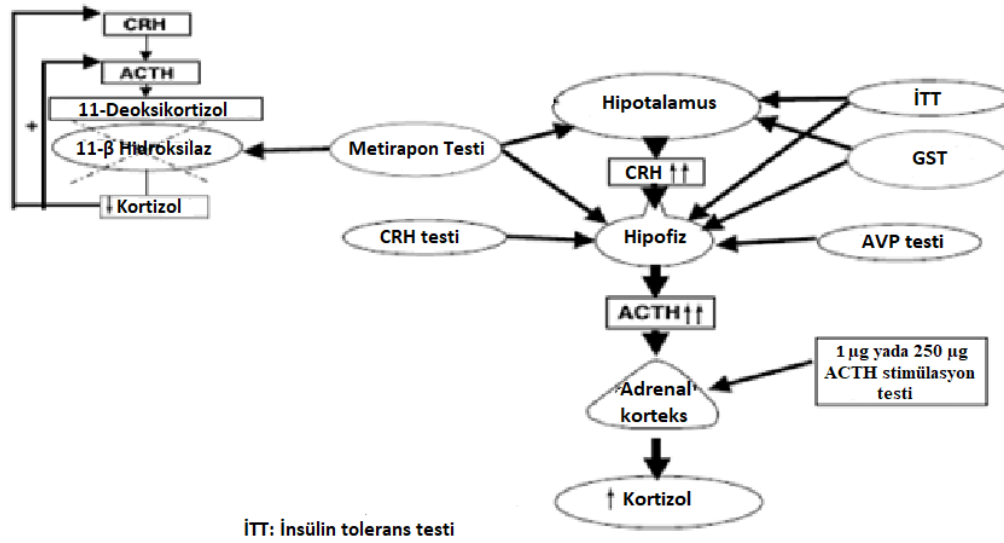
2.5.2. Görüntüleme

Sella tursika ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografiler (BT) ve MR ile görüntüleme ön plana çıkmıştır. Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (80).

Klinik ve laboratuvar hipopitüitarizm varlığında hipotalamo-hipofiz bölgesine yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MR) istenmelidir. Günümüzde hipofiz bezinin radyolojik değerlendirilmesinde tercih edilen teknik MR'dır. MR multiplanar görüntülemeyle, hipofiz bezi ve çevresindeki serebrospinal sıvı, vasküler ve santral sinir sistemi yapılarının görüntülenmesinde mükemmel çözünürlük sağlar. Adenohipofiz, beyin beyaz cevheri ile izointenstir, nörohipofiz ise yüksek sinyal intensitesi gösterir (parlak nokta) (80).

2.5.3. Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal aksın değerlendirilmesinde kullanılan testler

Ciddi adrenal yetmezlik dışında subklinik ya da ılımlı adrenal yetmezliği olan vakalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin tanıya katkısı sınırlı olmaktadır. Bazal kortizol ölçümüne alternatif olarak idrar serbest kortizol ya da tükürük kortizolü ölçümü önerilmektedir (81, 82). Dolaşımdaki serbest kortizol toplam kortizol'ün %1-3'ü kadardır. Son yıllarda artan şekilde özellikle tükürük kortizol'ü rutinde kullanılmaya başlamıştır. Bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; İnsülin tolerans testi, 250 µg ACTH stimülasyon testi, 1 µg ACTH stimülasyon testi, CRH stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon testi ve AVP stimülasyon testidir (Şekil 3) (4).



Şekil 3. HHA aks fonksiyonu ve dinamik testler (4 nolu literatürden yararlanılmıştır)

2.5.3.1.İnsülin tolerans testi

İTT 1960’larda geliştirilen ve hastanın insülin sonrası hipoglisemiye girmesi ve hipogliseminin oluşturduğu stres sonrası GH ve kortizol yanıtının ölçüldüğü testtir (83). İnsülin infüzyonu sonrası 30-45 dakika arasında acıkma, terleme, tremor, huzursuzluk, baş ağrısı, sıcak basması, çarpıntı gibi belirtiler ortaya çıkar (84). Otoriteler tarafından hipotalamus-hipofizer fonksiyon bozukluğu olanlarda GH ve kortizol replasman ihtiyacını göstermede altın standart kabul edilmektedir (3, 27, 57, 85-88). 3 µg/L’nin altındaki GH değerleri ile 18 µg/dl’ nin altındaki kortizol değerleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Kortizol değeri için bazal değere göre 7 µg/dl’lik artış olması çeşitli kaynaklarda yeterli cevap olarak kabul edilmektedir (85). Sekiz saatlik açlık sonrası bazal kan alınıp 0.1-0.15 Ü/kg kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla glukoz, kortizol ve GH ölçümü için kan alınır. Teste yetersiz cevap alınması akstaki bozukluğun yerini göstermez (89). Testin çeşitli kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. İskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir. İTT’nin yeterli uyarı yapabilmesi için glukoz seviyesinin çeşitli kaynaklarda 2.2 mmol/l (40 mg/dl) ve altı değerlere inmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir (83). Çoğu merkezde bu şekilde uygulanmaktadır (90, 91).

2.5.3.2. Glukagon stimölasyon testi

Glukagon, karaciğerden glukoz salınımını düzenleyerek normoglisemiyi sağlayan, pankreasın α hücrelerinden sekrete edilen, 29 aminoasitli bir peptittir. Glukagonun i.m. uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir (92). GST, İTT'nin ciddi komplikasyonları olması, kontrendike olduğu durumların varlığı ve GHRH gibi diğer alternatif testlerin ulaşılabilirliğinde sorun olması nedeniyle geliştirilmiştir. Ulaşılabilirliği, tekrarlanabilirliği, güvenli olması ve kontrendike olduğu durumların az olması nedeniyle iyi bir alternatif testtir (93). GST'nin GH ve ACTH rezervini göstermede kullanılabileceği ilk kez 1969 yılında bildirilmiştir (94). O zamandan sonra GST'nin ACTH ve GH sekrete ettirme potansiyelinin İTT'ye yakın olduğu ya da hafif düşük olduğunu, arginin ve klonidin gibi klasik ajanlara göre GH eksikliği olan ve olmayanları daha iyi ayırt ettiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (95, 96). Glukagonun GH ve ACTH sekresyonunu nasıl yaptırdığı açık olmamakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Test sırasında önce glukoz artışı testin sonuna doğru glukoz düşüşüne bağlı glisemik dalgalanma (97), ACTH ve GH salınımına neden olan peptid üretime neden olma (92), alfa reseptörler aracılığıyla norepinefrin salınımının uyarılması (98) sık olarak öne sürülen mekanizmalardır. Glukagonun i.m. ya da subkütan (s.c.) uygulaması i.v. uygulamaya göre daha efektif bir uyarı sağlamaktadır (99). GST'de kortizol pik yanıtı için genellikle 18.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve üstü değerler yeterli cevap kabul edilmiştir (100). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde sağlıklı popölasyonda yapılan bir çalışmada GST'de yeterli kortizol cevabı için eşik değer 10.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulunmuştur (101). Sağlıklı gönüllülerde yapılan kliniğimizdeki bir başka çalışmada GST'nin tanısal eşik değerinin kortizol için 9.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, GH için 1,18 $\mu\text{g}/\text{L}$ ve üzeri olması durumunda testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (73, 101). Yapılan bir çalışmada insanlara glukagon enjeksiyonu ile 180. dakika veya sonrasında pik yapan belirgin bir kortizol artışı olduğu bildirilmiştir (45). Bozulmuş glukoz toleransı olanlar ve aşikâr diyabetiklerde testin karakteristikleri net değildir. Sekiz saat açlığı takiben sabah bazal kan alındıktan glukagon s.c. veya i.m. yolla 1 mg, hasta 90 kg'dan fazlaysa 1,5 mg uygulanır. Dört saat boyunca belli aralıklarla GH ve kortizol ölçümleri için kan alınır.

Glukagon genellikle iyi tolere edilir. Birkaç rölatif kontrendike olduğu durum vardır. 48 saatten fazla bir şey yememiş, malnutrisyonu olanlarda uzamış hipoglisemiye yol açabileceğinden ve feokromositoma tanılı hastalarda hipertansif krize neden olabileceğinden rölatif kontrendikedir (97). Test sırasında gözlenen en sık yan etkiler bulantı-kusma ve baş ağrısıdır ve bu semptomların sıklığı %10-34 arasında değişmektedir (96, 98).

2.5.3.3.ACTH stimölasyon testi

ACTH stimölasyon testleri uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için sıkça kullanılan testlerdir. İTT'ye alternatif olarak önerilmektedir. Primer adrenal yetmezlikte adrenal korteksten yeterli glukokortikoid sentez ve salınımı yapılamadığı için hipofizden maksimal düzeyde ACTH salgısı olur fakat bu nedenle dışarıdan verilen egzojen ACTH adrenal bezleri daha fazla uyaramaz. Uzun süreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ve ACTH salgısı azalır. Bu azalma sonucu adrenal bezlerde atrofi meydana gelir ve ACTH reseptör ekspresyonu azalır (86). Bu nedenle ekzojen ACTH adrenalleri yeterince uyaramaz. ACTH uyarı testi sayılan nedenlerle primer ve sekonder adrenal yetmezliği ayırt edemez.

ACTH testi 1 µg ve 250 µg olarak iki ayrı şekilde yapılır. 1 µg ACTH testine düşük doz, 250 µg olana da standart doz ACTH testi de denilmektedir. 250 µg ACTH testinin İTT'ye benzer oranda uyarıya neden olduğu gösterilmiştir (102). Fakat bazı otoriteler tarafından 250 µg ACTH ın suprafizyolojik uyarı yaptığı, 1 µg ACTH 'ın fizyolojik olduğu ve İTT ile standart doza göre daha uyumlu olduğu bildirilmiştir (88). Standart dozun fizyolojik uyarıya göre en azından 25 kat daha fazla uyarıya neden olduğunu bildiren yayınlar vardır (27). Suprafizyolojik uyarı ılımlı adrenal yetmezlikte yanlış pozitif sonuca neden olabilmektedir. Diğer yandan çok daha küçük ACTH dozlarıyla maksimal bir adrenal cevap alınabileceği ve akstaki hafif bozuklukların daha fazla ortaya koyulabileceği bildirilmiştir (103). Sekonder adrenal yetmezlikte HHA aksını değerlendirmede 1 µg ACTH testinin 250 µg'dan daha duyarlı olduğu ve sonuçların 250 µg'a göre İTT sonuçlarıyla daha güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (88). Standart ve düşük doz ACTH testinde pik kortizol değeri 20 µg ve üzeri değerler adrenal yetmezliği dışlamaktadır (3). 18.0 µg/dl' nin üzerindeki değerlerin %100 sensitivite ve %80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir (72). Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji

Bölümü'nde sağlıklı insanlarda yapılan 1 µg ACTH testi'nde yeterlilik için eşik değer 12,5 µg/dl olarak bulunmuştur (73). 1 µg ACTH testi sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 µg veya 250 µg ACTH i.v. olarak yapılır. 30, 60, 90, 120. dk.larda kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'ın i.v. ya da i.m. yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (104).

2.5.3.4.Metirapon testi

Metirapon, 11-deoksikortizolü (11-S) kortizole çeviren 11-β hidroksilaz enzimini inhibe eder. Kortizolün azalmasına bağlı olarakta hipofizden ACTH salgısı artar. 11-S'in glukortikoid aktivitesi olmadığı için ACTH salgısını baskılayamaz. Gece yarısı verilen 30 mg/kg dozunda metirapondan sonra 11-S seviyesinin >200 nmol/l (7 ng/dl) ve sabah 8.00-9.30 arası ölçülen plazma ACTH seviyesi > 100 pg/ml (22 pmol/L) olması normal yanıtı gösterir (105). Sekonder adrenal yetmezlikte 11-S seviyeleri ACTH artışı olmayacağı için artmaz. Adrenal yetmezlik tanısı metirapon testinde 11-S seviyesi 200 nmol/L' nin altında ve eş zamanlı serum kortizolü düşük olduğunda konabilir. Metirapon testi kullanışlı olmasına ve geçmişte sık kullanılmasına rağmen metiraponun günümüzde kolay ulaşılabilir olmaması ve 11-S ölçümü ile ilgili problemler nedeniyle kullanımını sınırlıdır. Ayrıca sağlıklı insanlarda metirapon sonrası 11-S seviyeleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Gece uygulanan tek doz (30 mg/kg) metiraponun İTT'ye benzer şekilde ACTH salgısını uyardığı ve muhtemel ACTH eksikliğini İTT'den daha fazla hastada saptadığı bildirilmiştir (106).

2.5.3.5.CRH Stimülasyon testi

Sağlıklı kişilerde CRH (1 µg/kg) uygulaması 15 dakika içinde pik ACTH salınımını ve 30-60 dakika içerisinde de pik kortizol salınımı uyarır. Sabah bazal kan alındıktan sonra 1 µg/kg dozunda CRH i.v. yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır. Kortizol'ün 20 µg/dl olması ve ACTH'nın normalin 2-4 katı kadar artması normal cevap olarak kabul edilir (107). Primer adrenal yetmezlikli hastalarda yüksek olan bazal ACTH seviyeleri nedeniyle CRH'ya abartılı ACTH cevabı görülürken, sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda ACTH cevabı izlenmez.Hipotalamus kaynaklı ACTH eksikliğinde ise CRH'ya abartılı ve uzamış ACTH yanıtı izlenebilir (108). CRH testinin çok iyi standardize edilmemiş olması, test

protokollerindeki farklılıklar, CRH'nın kolay ulaşılabilir olmaması ve eşik değer farklılıkları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

2.5.3.6.Arjinin Vazopressin testi

Sınırlı tecrübe olmasına rağmen HHA aks fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan testlerden birisidir. AVP, CRH'ya göre daha zayıf bir sekretagog olsa da hipofizden ACTH salınımını uyarır (109). AVP ile CRH sinerjistik etki göstermektedir ve bu etki tek başlarına sahip olduklarından daha fazladır. Test 1 mİÜ/kg dozda i.v. AVP uygulanarak yapılır. ACTH ve kortizol ölçümü için 60 dakika boyunca belli aralıklarla kan alınır (110).

HHA aksı değerlendirmede yukarıda sayılan testler tek başına kullanılmakta veya bazı durumlarda birden fazla test kullanılmaktadır. En sık kullanılan ve hemen her yerde ulaşma imkanı olan 1 µg ACTH ve glukogan testlerinin kombine kullanımının, her iki testin ayrı ayrı kullanımına göre daha güçlü ve adrenal yetmezliğin varlığı/yokluğu yönünden daha iyi olup olmayacağını araştırmak amacı ile bu çalışma planlanmıştır. Bu çalışmadaki diğer bir amaç da iki testi kombine yapmanın daha üstün olduğunun gösterilmesi durumunda iki farklı günde test yapmak yerine tek bir günde sonuca ulaşılmasını sağlamaktır.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1.Hastalar ve Özellikleri

Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı (Etik kurul karar no: 2017/04, Tarih:04.01.2017) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı (TTU-2017-7197) alındı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi ve gerekli fizik muayenelerin yapılabilmesi için yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soyisim, dosya numarası, yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Çalışmaya dahil olan gönüllülerin hepsinden yazılı onam alındı. Tüm gönüllüler takip formuna kaydedildi.

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde, 18-66 yaşları arasında, herhangi bir hipofiz hastalığı tespit edilen ve buna bağlı sekonder adrenal yetmezlik ihtimali bulunan, daha önce tedavi almış ya da almamış 41 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü alındı.

Hastaların test öncesi bazal hormonları için kan alındı ve değerlendirildi. Bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla serbest tri-iyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) ve erkeklerde total testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Diyabetik hastalar GST'nin sonucunun güvenilirliği açısından çalışmaya alınmadı. Cushing sendromu tanısı alan hastalar testlerin güvenilirliği bakımından dışlandı.

Kortizol replasmanı alan hastaların ilaçları en az 24 saat önceden kesildi. Testler arası sürenin en az 48 saat olması sağlandı. Testleri etkilemesi muhtemel ilaçlar kesildi. Hastaların bazal hormon düzeylerinin ölçümü ve dinamik testler için en az 8 saatlik açlık sonrası kanları alındı.

Kontrol grubunun HHA aksı etkileyebilecek herhangi bir akut veya kronik hastalık öyküleri mevcut değildi. Kontrol grubunun fizik muayeneleri normaldi. Sistem sorgusunda ve özgeçmişlerinde özellik yoktu. Açlık kan şekeri düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal testleri normaldi. Her birinden bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla sT3, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, IGF-1 ve erkeklerde total testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Kontrol grubunun bütün bazal hormon düzeyleri yaşlarına ve cinsiyetlerine uygun olarak normal sınırlar içindeydi.

3.2.Yöntem

Çalışmaya katılan tüm hastaların anamnezi alındı. Geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Kontrol gurubunda da HHA aksı etkiyecek ilaç, operasyon, ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar hassas terazide tartılarak ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri kg/m^2 formülüyle hesaplandı. Bel çevreleri arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü (normal değerler; erkekte ≤ 102 cm, kadında ≤ 88 cm). Arteriyel tansiyon ve nabız ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu 48 saat ara ile olmak üzere 3 gün Endokrinoloji kliniği test odasında $1 \mu\text{g}$ ACTH testi, glukagon stimülasyon testi ve kombine teste ($1 \mu\text{g}$ ACTH+glukagon) tabi tutuldular. İntravenöz kanülle damar yolları açılıp biyokimyasal testler, hemogram ve bazal hormonlar için kanları alındı.

3.2.1. Değerlendirilen parametreler

3.2.1.1. Bazal hipofiz hormonlarının ölçümü:

Bazal hipofiz hormonları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında aşağıda detaylı olarak belirtilen metodlarla ölçüldü.

Tablo 4. Hormonların referans aralıkları

HORMON	REFERANS ARALIĞI	HORMON	REFERANS ARALIĞI
GH	0-1 ng/mL	FSH	3,5-12,5 mIU/mL; foliküler faz 4,7-21,5 mIU/mL; midsiklus 1,7-7,7 mIU/mL; luteal faz 25,8-134,8 mIU/mL; postmenopozal 1.9-18.9 mIU/mL; erkek
IGF-1	109-284 ng/mL Yaşa ve cinsiyete göre referans aralıkları değişir		
ACTH	0-46 pg/mL		
KORTİZOL	6,24-18µg/dL; saat 06.00-10.00 2,69-10,4µg/dL; saat 16.00-20.00	LH	2,4-12,6 mIU/mL; foliküler faz 14-96 mIU/mL; midsiklus 1-11,4 mIU/mL; luteal faz 7,7-59 mIU/mL; postmenopozal 1,7-8,6 mIU/mL; erkek
PRL	4,79-23,3 ng/mL	ESTRADIOL	12,4-233 pg/mL; foliküler faz 41-398 pg/mL; midsiklus 22,3-341 pg/mL; luteal faz 5-44 pg/mL postmenopozal
TSH	0,27-4,2 µIU/mL		
sT3	2-4,4 pg/mL		
sT4	0,93-1,97 ng/dL	TOTAL TESTOSTERON	6-82 ng/dL

3.2.1.2. Dinamik testler**Glukagon stimülasyon testi**

Glukagon testi için; 8 saat açlığı takiben bazal kortizol ölçümü için venöz kan alındıktan sonra 1 mg glukagon preparatı (GlucaGen® hypokit, Novo Nordisk, Danimarka) s.c. yolla uygulandı ve plazma kortizol ölçümü için 90, 120, 150, 180, 210. ve 240. dakikalarda venöz kan alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim

Dalı'nda sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada 1 µg ACTH, standart doz ACTH ve GST sırasında elde edilen en düşük pik kortizol yanıtları, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak önerilmişti (73). Benzer bir yolla sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubundan GST ile elde edilen en düşük pik kortizol yanıtı, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak belirlendi. Buna göre GST ile herhangi bir dakikada kortizol değeri 9.7 µg/dl'yi geçenlerin HHA aksı yeterli kabul edildi.

1 µg ACTH stimülasyon testi

0.25 mg Tetracosactide 250 ml %0.9 NaCl solüsyonuyla karıştırıldı, 4 aydan fazla olmamak üzere + 4 ° C'de saklandı ve bu karışımdan dilüsyon yöntemi ile 1 µg ACTH elde edildi. ACTH testi 1 µg tetracosactide i.v. yoldan (Synacten, Novartis Pharma, Lion, France) verildikten sonra 0, 30, 60, 90, 120. dk.larda kortizol için kan alınarak yapıldı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada 1 µg ACTH, standart doz ACTH ve GST sırasında elde edilen en düşük pik kortizol yanıtları, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak önerilmişti (73). Benzer şekilde sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubundan 1 µg ACTH stimülasyon testi ile elde edilen en düşük pik kortizol yanıtı, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak belirlendi. Buna göre 1 µg ACTH stimülasyon testi ile herhangi bir dakikada pik kortizol değeri 14.6 µg/dl'yi geçenlerin HHA aksı yeterli kabul edildi.

Kombine (1 µg ACTH+ glukagon) test

Kombine (1 µg ACTH+ glukagon) test için; 8 saat açlığı takiben bazal kortizol ölçümü için venöz kan alındıktan sonra 1 mg glukagon preparatı (GlucaGen® hypokit, Novo Nordisk, Danimarka) s.c. yolla uygulandı ve plazma kortizol ölçümü için 90, 120, 150, ve 180. dakikalarda venöz kan alındı. 180. dk.da 1 µg ACTH (Synacten, Novartis Pharma, Lion, France) iv yoldan verildi ve 30 dk arayla (210; 240. dk.lar) plazma kortizol ölçümü için venöz kan alındı. Kombine test literatürde ilk kez uygulandığından sekonder adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda adrenal aks yeterlilik durumunu belirlemek için optimum eşik değerinin belirlenmesinde Receiver operating characteristics (ROC) analizi kullanıldı. ROC analizi ile kombine test de HHA aks yeterliliği için eşik değeri 12.4 µg/dl olarak belirlendi.

3.2.2. Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler

Hormon düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak uygulanan elektrokemilüminesans ve kemilüminesans yöntemlerinden biri kullanılarak ölçüldü. Roche-Hitachi Cobas 8000 (Germany, 2017) ve Siemens Immulate 2000 XPi (Germany, 2016) cihazlarıyla ölçümler yapıldı. sT3, sT4, TSH, prolaktin, FSH, LH, estradiol, total testosteron ve kortizol Roche Cobas C8000 serisinden e602 modülünde ECLIA (Elektro kemiluminesans immünoanaliz) yöntemiyle ticari kitler kullanılarak çalışıldı. IGF-1, ACTH ve GH Siemens Immulite 2000 XPi cihazında kemiluminesans yöntemi ile ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Hormonlar, ticari kitler ve intra ve inter assay varyasyon katsayıları sırasıyla; sT3 (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %2.0, %2.5), sT4 (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %1.4, %1.8), TSH (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %1.1, %3.0), PRL (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %0.8, %1.8), FSH (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %2.6, %3.6), LH (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %1.2, %2.0), T.Testosteron (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %4.1, %4.4), Estradiol (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %6.1, %7.0), Kortizol (Roche Diagnostik, Mannheim, Germany, %1.7, %2.2), ACTH (Siemens Diagnostik, Germany, %6.7, %8.2), IGF-1 (Siemens Diagnostik, Germany, %3.0, %3.9), GH (Siemens Diagnostik, Germany, %3.5, %4.6).

3.2.3. Diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Biyokimyasal testler Roche Cobas c-702 modülünde (Germany,2017), Tam Kan Sayımı Siemens Advia 2120i (Germany) cihazında çalışıldı.

3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler R Studio 3.2.2 programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart hata şeklinde verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılan veriler ortalama±standart hata, normal dağılmayan veriler ortanca (%25-75) şeklinde verildi. Nicel verilerde tekrarlı iki ölçüm karşılaştırılmasında Wilcoxon test istatistiği kullanıldı. Normal dağılmayan veriler ortanca (%25-75) şeklinde verildi. Metot karşılaştırmaları için passing bablok regresyon analizi kullanıldı. Sistemik hata,

tahmini regresyon katsayılarının güven aralıkları dikkate alınarak değerlendirildi. Uyum korelasyon katsayıları %95 güven aralığı ile belirlendi. Sağlıklı kontrol grubundan ACTH stimülasyon testi ve GST ile elde edilen pik kortizol düzeylerinin en düşük değerleri, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak belirlendi. Hastalar bu değere göre HHA aks yeterli ve yetersiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kombine test ilk kez uygulandığından sekonder adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda adrenal aks yeterlilik durumunu belirlemek için optimum eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Kullanılan istatistik metodlarının çalışma ile uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile belirlendi ve uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Yapısal Veriler

Çalışmaya bazal kortizol düzeylerine göre sekonder adrenal yetmezlik şüphesi olan 33 ve çalışma öncesi adrenal yetmezlik tanısı olup kortizol replasmanı alan 8 hasta olmak üzere toplam 41 hasta ile 20 sağlıklı gönüllü alındı.

Hasta grubunda 26, kontrol grubunda 13 kadın hasta vardı. Hasta grubunda ortalama yaş 46.8 ± 2 yıl (min:21, max:66), kontrol grubunda ortalama yaş 46.5 ± 2.2 yıl idi (min:29, max:64). Hasta grubunda ortalama VKİ değeri ve bel çevresi sırasıyla 30.8 ± 0.9 kg/m² (min:20.3, max: 43.5) ve 106.1 ± 2.3 cm (min:67, max:137) iken, kontrol grubunda sırasıyla 30.2 ± 0.9 kg/m² (min:22.4, max:39.9) ve 101.8 ± 2.7 cm (min:70, max:121) idi. Her iki grup cinsiyet, yaş, VKİ ve bel çevresi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ ve bel çevresi açısından karşılaştırılması

		N	YAŞ	VKİ (kg/m ²)	Bel Çevresi (cm)
Hasta Grubu	Erkek	15	43.5 ± 3.7	29.8 ± 1.5	105.2 ± 3.4
	Kadın	26	48.7 ± 2.3	31.4 ± 1.1	106.7 ± 3.1
	Toplam	41	46.8 ± 2	30.8 ± 0.9	106.1 ± 2.3
Kontrol Grubu	Erkek	7	43.6 ± 4	28.9 ± 1.6	104.9 ± 4.8
	Kadın	13	48.1 ± 2.7	30.9 ± 1.1	100.2 ± 3.2
	Toplam	20	46.5 ± 2.2	30.2 ± 0.9	101.8 ± 2.7
P			AD	AD	AD

Yaş, VKİ ve Bel çevresi değerleri ortalama±standart hata olarak verilmiştir, AD:Anlamlı değil ($p>0.05$)

4.2. Klinik ve Laboratuvar Verileri

Hasta grubunda hipofiz hastalığı sebepleri Tablo 6’da verilmiştir. En sık sebepler olarak non-fonksiyone adenom (n=11) ve boş sella sendromu göze çarpmaktaydı (n=11). İki hastada klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde hipofiz yetmezliği vardı, ancak etyoloji tespit edilemedi. Hipofiz hastalığı sebepleri tümoral ve tümoral olmayan hastalıklar olarak gruplandırıldığında ise 26 hastada sebep tümoraldı. Erkeklerde tümoral sebepler çok yüksek orandayken (%93.3), kadınlarda tümoral olmayan hastalıklar ön plandaydı (%53.8). Hasta grubunda 26 kişide hipofizer hastalık sebebi tümördü. Bunlardan 14 tanesi hipofiz operasyonu sonrası çalışmaya alınmıştı (Tablo 7).

Tablo 6. Hasta grubunda hipofiz hastalık sebepleri

TANI	ERKEK	KADIN	TOPLAM
Non-fonksiyone adenom	6	5	11
Prolaktinoma	3	6	9
Sheehan Sendromu	0	1	1
İnfiltratif Hastalıklar	0	1	1
Rathke Kleft Kisti	1	0	1
Boş Sella Sendromu	1	10	11
Kraniyofarenjiyoma	2	1	3
Pilositik astrositom	2	0	2
İdiopatik	0	2	2
Toplam	15	26	41

Tablo 7. Hipofiz hastalık sebeplerinin gruplandırılması

TANI	ERKEK	KADIN	TOPLAM
Tümoral	14	12	26
Tümoral olmayan	1	14	15
Toplam	15	26	41

Hasta grubunda çalışma öncesi kortizol replasmanı alan 8, tiroid hormonu replasmanı alan 19, gonadal hormon replasmanı alan 7 hasta vardı. GH replasmanı alan yoktu. 10

Hastada GH eksikliği vardı, 7 hasta daha önce belirli aralıklarla GH replasman tedavisi almış, şu anda tedavi almıyordu. 3 hasta da ise GH eksikliği yeni tespit edildi. 14 hastada gonadotropin eksikliği saptandı. Gonadotropin eksikliği saptanan hastaların 7 tanesi önceden gonadal hormon replasmanı alıyordu. 4 hasta postmenapozal olduğu için tedavi almıyordu, 1 hastaya yeni tedavi başlandı, 2 hasta tedaviyi kabul etmediği için tedavi almıyordu. Kortizol replasmanı alanların ilaçları en az 24 saat önceden kesilmişti.

Bazal hormon ölçüm değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Bu değerlere bakıldığında hasta ve kontrol grubunda bazal hormonlar açısından sT3, sT4, kortizol, FSH ve LH değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 8. Bazal hormon değerlerinin hasta ve kontrol grubu açısından karşılaştırılması

Hormon	Referans aralığı	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
sT3 (pg/mL)	2-4.4	2.8±0.8*	3.3±0.1*	<0.05
sT4 (ng/dL)	0.93-1.97	1.05 (0.9–1.16)	1.23 (1.08–1.44)	<0.05
TSH (µIU/mL)	0.27-4.2	1.24 (0.2–2.18)	1.66 (1.07–2.34)	AD
GH (ng/mL)	0-1	0.05 (0.05–0.17)	0.06 (0.05–0.14)	AD
ACTH(pg/mL)	0-46	17.7 (13.5–27)	15.3(11.53-24.05)	AD
Kortizol(µg/dL)	6.24-18; saat 06.00-10.00 2.69-10.4; saat 16.00-20.00	6.5 (2.43–7.52)	10.27 (7.59–14.69)	<0.05
PRL (ng/mL)	4.79-23.3	13.8 (9.95–26.55)	10.9 (8.57–13.87)	AD
FSH (mIU/mL)	3.5-12.5; foliküler faz 25.8-134.8; postmenopozal 1.9-18.9; erkek	4.36 (1.09-9.18)	9.70 (4.28–70.87)	<0.05
LH (mIU/mL)	2.4-12.6; foliküler faz 7.7-59; postmenopozal 1.7-8.6; erkek	3.38 (0.43 – 7.42)	6.70 (4.35 – 34.28)	<0.05
IGF-1 (ng/mL)	109-284 94-210; 36-50 yaş 70-127; >50 yaş	109.3±11.1*	106.9±5.8*	AD

Değerler ortalanca (%25 - %75) olarak verilmiştir, * ortalama±standart hata olarak verilmiştir,AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

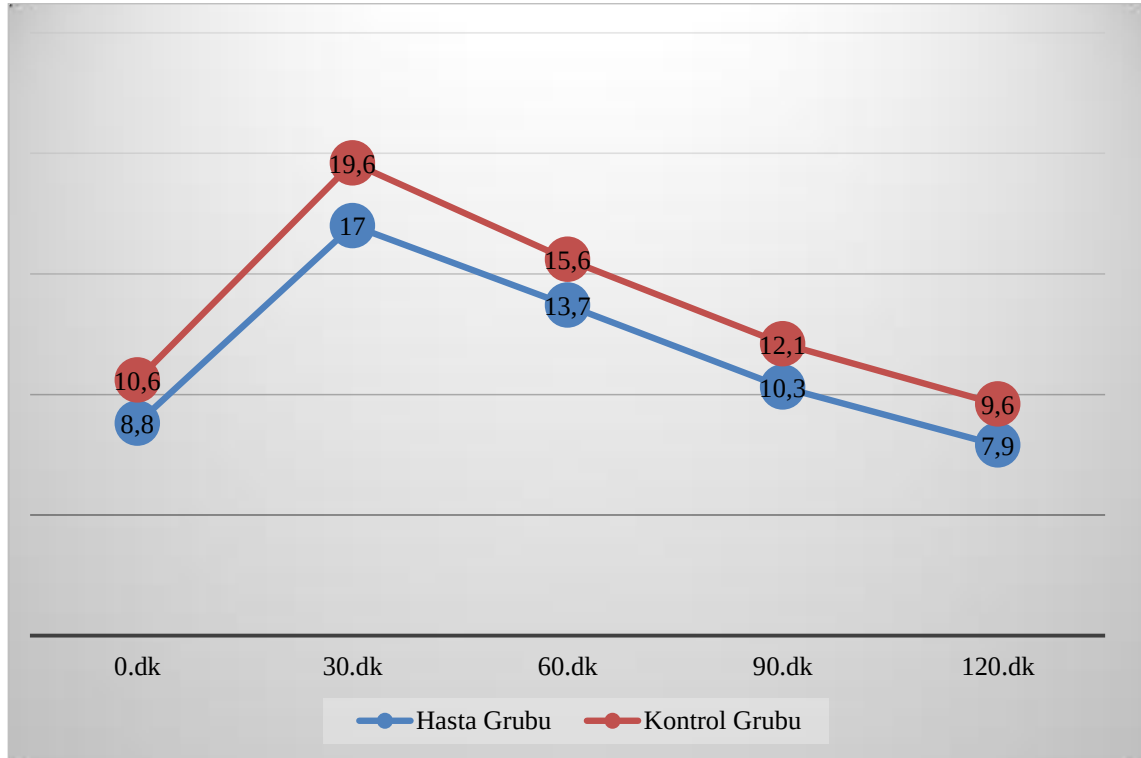
ACTH stimölasyon testinde hem hasta hem de kontrol grubunda pik kortizol düzeylerine testin 30. dakikasında ulaşılmıştı (Tablo 9, Şekil 4).

Tablo 9. ACTH stimölasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri (µg/dl)

Dakika	Hasta (n=41)	Kontrol (n=20)	P
0.	8.8 (3.7-11.6)	10.6 (9.1-14.7)	<0.05
30.	17.0 (10.8-19.6)	19.6 (18.0-21.2)	<0.05
60.	13.7 (8.6-15.0)	15.6 (13.0-17.4)	<0.05
90.	10.3 (7.7-12.0)	12.1 (10.3-13.7)	<0.05
120.	7.9 (5.1-9.9)	9.6 (8.0-11.7)	<0.05

Değerler ortalama (%25-%75) olarak verilmiştir

P: Hasta ve kontrol grubu arasında dakikalara göre kortizol düzeyi karşılaştırılması



Şekil 4. ACTH stimölasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri (µg/dl)

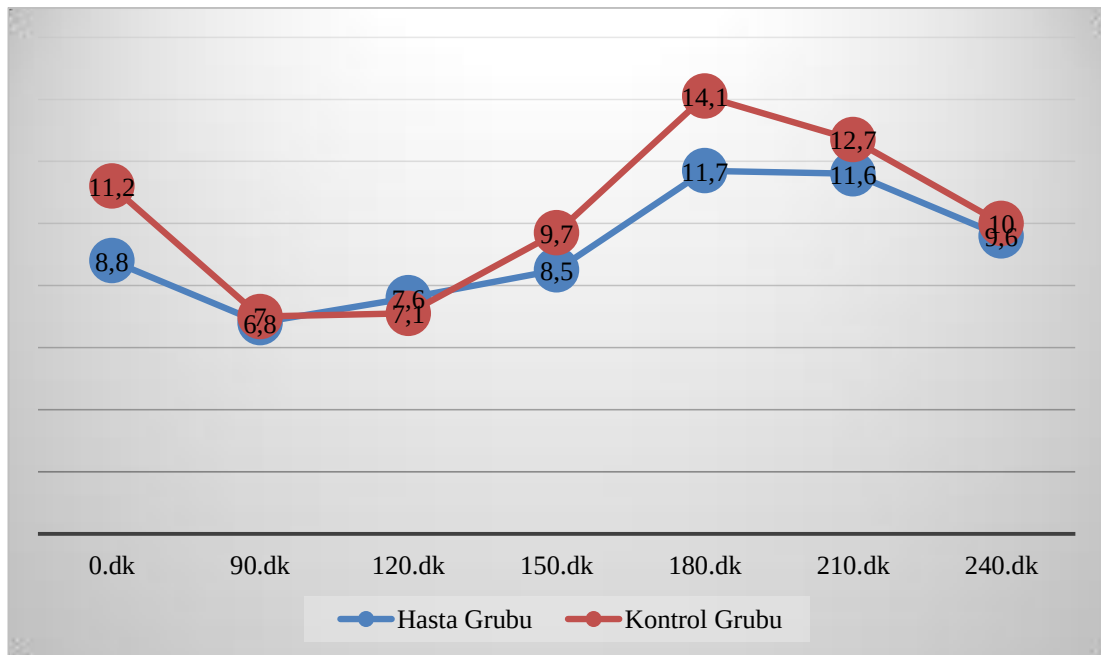
GST’de en yüksek kortizol değerlerine hem hasta hem de kontrol grubunda 180. dakikada ulaşılmıştı (Tablo 10, Şekil 5)

Tablo 10. Glukagon stimölasyon testinde, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)

Dakika	Hasta (n=41)	Kontrol (n=20)	P
0.	8.8 (4.2-10.3)	11.2 (7.9-13.1)	<0.05
90.	6.8 (3.6-9.0)	7.0 (5.9-10.0)	AD
120.	7.6 (4.1-9.9)	7.1 (5.9-10.5)	AD
150.	8.5 (5.1-13.2)	9.7 (7.2-12.4)	AD
180.	11.7 (6.5-14.6)	14.1 (8.2-17.4)	AD
210.	11.6 (6.1-16.4)	12.7 (7.7-19.5)	AD
240.	9.6 (5.2-13.8)	10.0 (7.0-16.9)	AD

Değerler ortalama (%25-%75) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

P: Hasta ve kontrol grubu arasında dakikalara göre kortizol düzeyi karşılaştırılması



Şekil 5. GST’de, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)

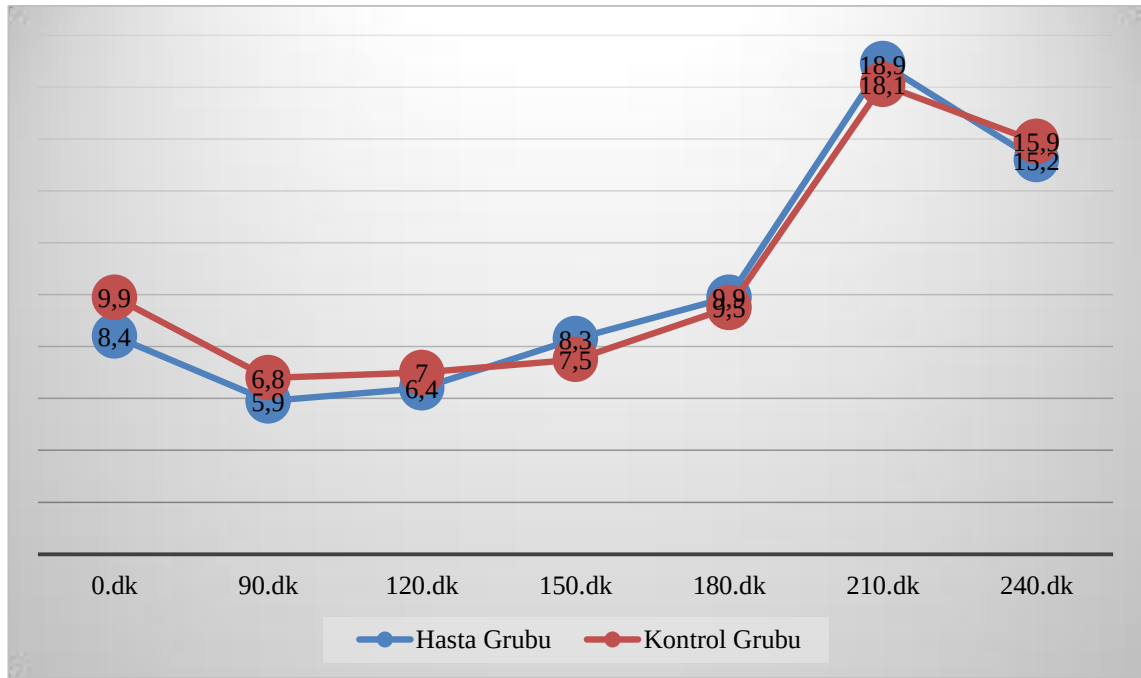
Kombine test sırasında en yüksek kortizol değerlerine hem hasta hem de kontrol grubunda 210. dakikada ulaşılmıştı (Tablo 11, Şekil 6).

Tablo 11. Kombine testte, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)

Dakika	Hasta (n=41)	Kontrol (n=20)	P
0.	8.4 (5.1-10.2)	9.9 (7.2-13.1)	AD
90.	5.9 (3.7-8.1)	6.8 (5.7-8.3)	AD
120.	6.4 (4.3-8.1)	7.0 (5.7-9.3)	AD
150.	8.3 (4.7-11.5)	7.5 (5.8-11.0)	AD
180.	9.9 (6.3-16.0)	9.5 (7.8-14.9)	AD
210.	18.9(13.4-22.2)	18.1 (16.7-21.3)	AD
240.	15.2(10.2-18.8)	15.9 (12.2-18.9)	AD

Değerler ortalama (%25-%75) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

P: Hasta ve kontrol grubu arasında dakikalara göre kortizol düzeyi karşılaştırılması



Şekil 6. Kombine testte, hasta ve kontrol grubunda test dakikalarına göre ortalama kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)

Hasta grubunda ACTH stimülasyon, GST ve kombine testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri, bazal kortizol düzeyleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer sonuçlar kontrol grubu için de geçerliydi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda bazal ve pik kortizol düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

		Bazal kortizol	Pik kortizol	P
HASTA GRUBU	ACTH stimölasyon	8.8 (3.7-11.6)	16.9 (11.3-19.6)	<0.05
	GST	8.8 (4.2-10.3)	13.1 (7.9-17.5)	<0.05
	Kombine Test	8.4 (5.1-10.2)	19.0 (13.4-22.2)	<0.05
KONTROL GRUBU	ACTH stimölasyon	10.6 (9.1-14.7)	19.6 (18.0-21.2)	<0.05
	GST	11.2 (7.9-13.1)	15.2 (12.9-19.5)	<0.05
	Kombine Test	9.9 (7.2-13.1)	18.4 (16.7-22.2)	<0.05

Değerler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir.

Üç test ile elde edilen kortizol değerleri testlerin birbiri ile uyumu açısından Bland-Altman analizi, Interclass Correlation Coefficient, Concordance Correlation Coefficient (CCC) ve Passing Bablok Regresyon analizi ile test edildi. Passing bablok regresyon analizine göre ACTH stimölasyon ve kombine test yöntemleri GST ile aynı ölçmemektedir. Passing bablok regresyon analizi sonuçlarında sistematik hata vardır. Dolayısı ile yöntemlerin benzer ölçmediği söylenir. ACTH stimölasyon yöntemi ise kombine test yöntemi ile aynı ölçmektedir. Passing bablok regresyon analizi sonuçlarına göre sistematik hata yoktur. Buna göre hata olmadığı için benzer ölçmektedir diyebiliriz. Uyum katsayılarına bakıldığında 1 μg ACTH testi ile GST arasında iyi derecede uyum, kombine test ile çok iyi derecede uyum vardı. GST ile kombine test arasında yine çok iyi uyum vardı. Uyum katsayılarına bakıldığında da kombine test yönteminin çok iyi düzeyde en uyumlu sonucu verdiğini söyleyebiliriz (Tablo 13,14,15), (Uyum analizleri ile ilgili detaylı bilgi sayfa 49-50 de mevcuttur).

Tablo 13. ACTH stimölasyon ve GST arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi

ACTH stimölasyon X GST	β_0	β_1	ICC	CCC
Katsayı	-4.291	1.039	0.722	0.670
%95 güven aralığı	-11.842 / -0,668	0.812 / 1.459	0.575 / 0.823	0.517 / 0.78 1
Yorum	Sabit hata var	Oransal hata yok	İyi uyum	İyi uyum

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, CCC: Uyum korelasyon katsayısı

0-0.20 Çok zayıf uyum

0.20-0.40 zayıf uyum

0.40-0.60 orta uyum

0.60-0.80 iyi uyum

0.80-1 Çok iyi uyum

Tablo 14. ACTH stimölasyon ve kombine test arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi

ACTH stimölasyon X Kombine Test	β_0	β_1	ICC	CCC
Katsayı	0.433	1.000	0.916	0.905
%95 güven aralığı	-1.557 / 2.098	0.911 / 1.132	0.864 / 0.949	0.848 / 0.942
Yorum	Sabit hata yok	Oransal hata yok	çok iyi uyum	çok iyi uyum

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, CCC: Uyum korelasyon katsayısı

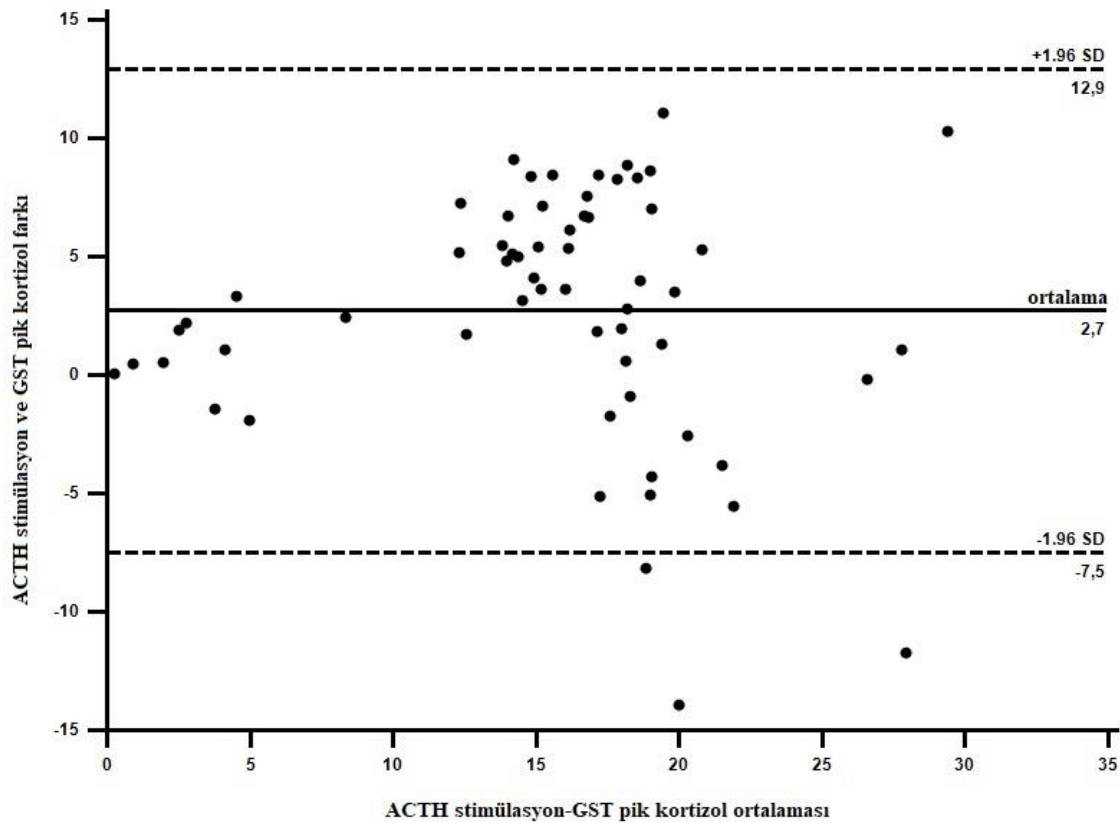
Tablo 15. GST ve kombine test arasında Passing Bablok Regresyon analizi, ICC ve CCC analizlerine göre test uyumunun değerlendirilmesi

GST-Kombine test	β_0	β_1	ICC	CCC
Katsayı	-4.751	1.019	0.829	0.722
%95 güven aralığı	-9.445 / -1.359	0.830 / 1.275	0.730 / 0.893	0.599 / 0.812
Yorum	Sabit hata var	Oransal hata yok	çok iyi uyum	İyi uyum

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, CCC: Uyum korelasyon katsayısı

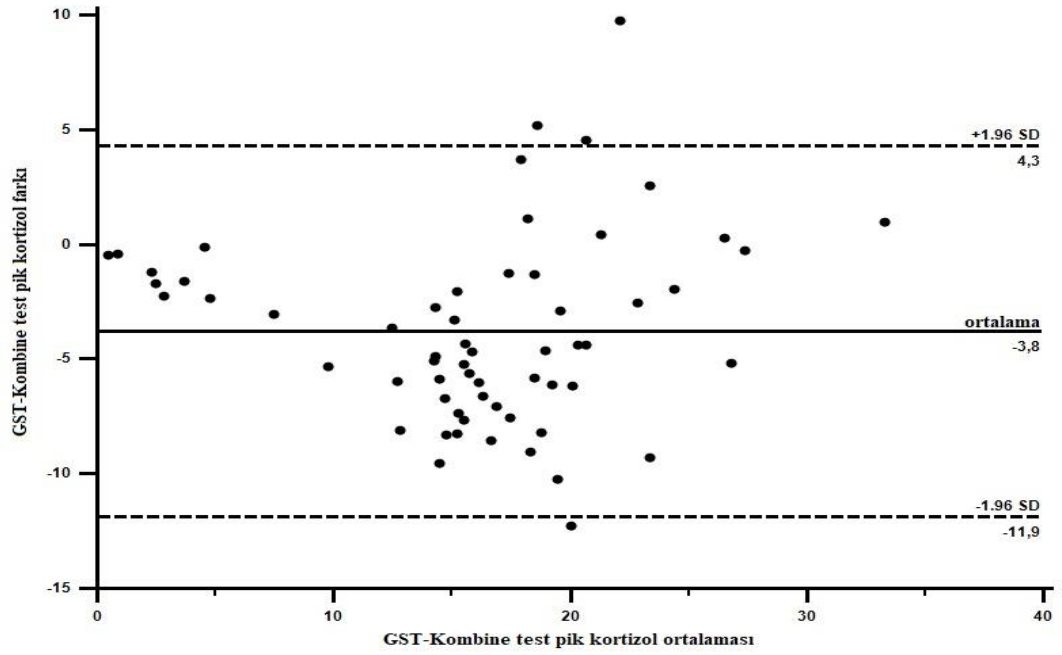
Testlerin ortalama pik kortizol değeri açısından birbiri ile uyumu Bland Altman Analizi ile incelendi. Öncelikle tüm örneklemede her üç stimülasyon testi ile elde edilen değerlerin farkları ve ortalamaları bulundu. Farkların ortalamaları ve güven aralığı belirlenerek saçılım grafikleri çizildi. Her üç testin pik kortizol değerleri açısından uyumluluğuna bakıldığında testler arasında önemli ölçüde uyum olduğu izlendi (Şekil 7, 8, 9) (Bland Altman analizi ile ilgili açıklama sayfa 50 de mevcuttur.)

ACTH testi ile GST'den elde edilen sonuçların farkı ile ortalamaları değerlendirildiğinde saçılım grafiğinde noktaların %95'i güven aralığındaydı (Şekil 7).



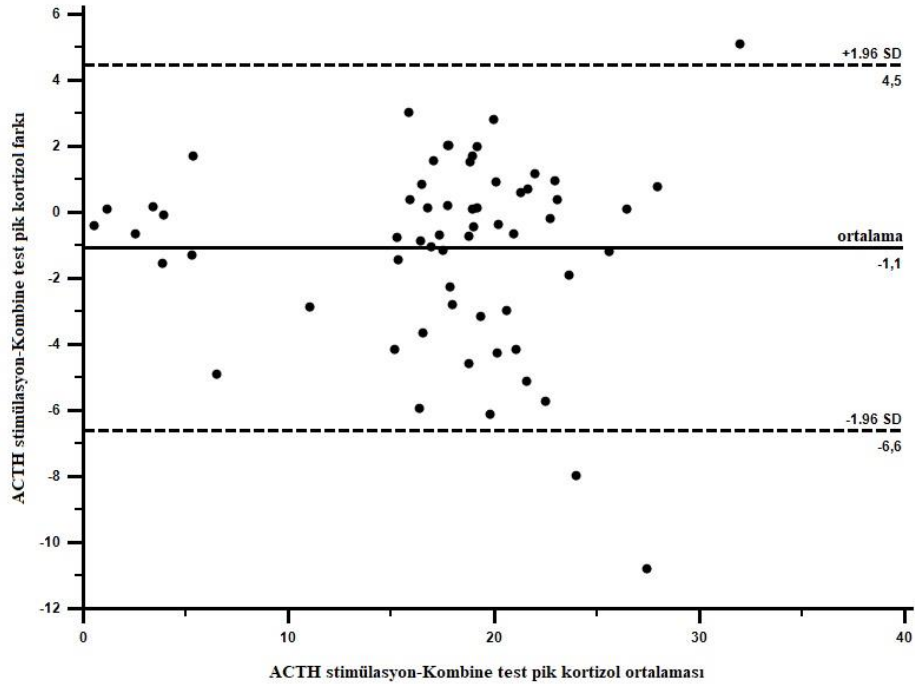
Şekil 7. ACTH testi ile GST'nin pik kortizol değerlerine göre uyumu

GST ile kombine testten elde edilen değerlerin farkı ile ortalamasının saçılım grafiği incelendiğinde değerlerinin %95'in üzerinde güven aralığında olduğu görüldü (Şekil 8).



Şekil 8. GST ile kombine testin pik kortizol değerlerine göre uyumu

ACTH testi ile kombine testten elde edilen sonuçların farkı ile ortalamaları değerlendirildiğinde saçılım grafiğinde noktaların %95'i güven aralığındaydı (Şekil 9).



Şekil 9. ACTH stimülasyon testi ile kombine testin pik kortizol değerlerine göre uyumu

Sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kişilik kontrol grubundan ACTH stimülasyon testi ve GST ile elde edilen pik kortizol düzeylerinin en düşük değerleri, HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak alındı. Buna göre ACTH stimülasyon testi için eşik değer 14.6 µg/dl, GST için eşik değer 9.7 µg/dl olarak belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol grubunda stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol değerleri (µg/dl)

	ACTH stimülasyon	GST	Kombine test
1.	23.6	18.1	22.5
2.	21.4	12.9	18.6
3.	14.9	9.7	15.7
4.	28.3	27.2	27.5
5.	20.6	16.7	21.3
6.	22.0	13.7	21.3
7.	19.6	16.8	18.0
8.	19.0	21.5	24.1
9.	19.8	11.3	18.1
10.	14.6	19.8	16.1
11.	34.5	24.2	29.4
12.	19.6	23.4	25.3
13.	16.1	12.9	15.7
14.	16.9	11.8	16.7
15.	20.1	13.5	18.2
16.	18.8	11.7	16.8
17.	20.5	13.0	19.6
18.	17.8	18.7	17.6
19.	18.9	13.5	16.7
20.	18.4	17.8	19.1

1 µg ACTH stimülasyon testi için eşik değer 14.6 µg/dl alındığında 29 hastada adrenal aks yeterli, 12 hastada aks yetersiz idi.

GST için eşik değeri 9.7 µg/dl alındığında 30 hastada adrenal aks yeterli, 11 hastada aks yetersiz idi.

1 µg ACTH stimülasyon testi ve GST'nin her ikisine göre hastalar değerlendirildiğinde adrenal aks yetersiz 10 hasta (Tablo 17), adrenal aks yeterli 28 hasta (Tablo 18) ve arada kalan 3 hasta (bir teste göre adrenal aks yeterli iken, diğer teste göre yetersiz) mevcuttu. Arada kalan 3 hastada ACTH stimülasyon testine göre adrenal aks yetersiz 2 hasta, GST'ye göre adrenal aks yetersiz 1 hasta vardı (Tablo 19).

Tablo 17. Hem ACTH stimülasyon hem de GST'ye göre adrenal aks yetersiz (n=10) olan hastaların pik kortizol değerleri (µg/dl)

	ACTH stimülasyon	GST	Kombine test
1.	9.6	7.1	12.4
2.	6.2	2.8	4.5
3.	4.1	5.9	9.0
4.	2.2	1.7	2.9
5.	3.5	1.6	3.3
6.	3.0	4.5	4.6
7.	0.3	0.2	0.7
8.	3.9	1.7	4.0
9.	1.2	0.7	1.1
10.	4.6	3.6	5.9

Tablo 18. Hem ACTH stimölasyon hem de GST'ye göre adrenal aks yeterli (n=28) olan hastaların pik kortizol değerleri (µg/dl)

	ACTH stimölasyon	GST	Kombine test
1.	23.3	14.7	22.9
2.	17.8	14.2	16.3
3.	22.7	14.4	24.6
4.	25.0	13.9	26.2
5.	20.0	13.3	20.4
6.	19.1	24.6	22.1
7.	19.0	17.0	23.1
8.	16.5	21.5	21.1
9.	17.0	13.4	17.7
10.	14.7	22.9	18.4
11.	22.6	13.8	22.8
12.	17.3	10.6	14.3
13.	16.9	12.9	18.1
14.	22.0	33.8	32.8
15.	16.7	11.6	19.0
16.	22.6	15.6	21.4
17.	16.4	11.6	17.4
18.	16.6	11.1	19.4
19.	21.6	18.1	21.0
20.	19.3	13.1	19.1
21.	18.0	16.1	22.3
22.	26.5	26.7	26.4
23.	20.0	18.7	28.0
24.	17.8	12.4	20.9
25.	19.0	10.6	18.9
26.	16.9	21.2	16.0
27.	16.7	18.4	22.8
28.	18.8	9.7	19.2

Tablo 19. Stimülasyon testleri ile arada kalan hastalarda pik kortizol düzeyleri($\mu\text{g/dl}$)

	ACTH stimülasyon	GST	Kombine test
Sadece ACTH stimülasyon testi ile aks yetersiz olan	13.4	11.7	19.3
	13.1	27.0	17.1
Sadece GST ile aks yetersiz olan	16.0	8.7	16.8

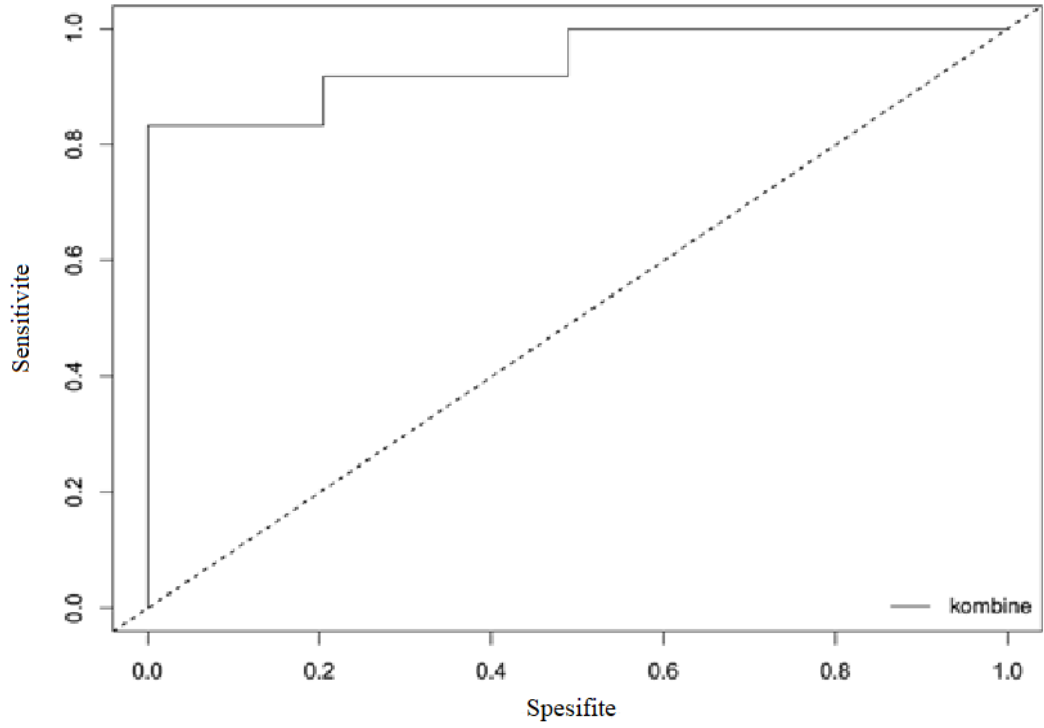
Sağlıklı kontrol grubundan ACTH stimülasyon testi ve GST ile elde edilen pik kortizol düzeylerinin en düşük değerleri HHA aks yeterliliği için eşik değer olarak belirlendikten sonra, hastalar bu değere göre HHA aks yeterli ve yetersiz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kombine test ilk kez uygulandığından sekonder adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda adrenal aks yeterlilik durumunu belirlemek için optimum eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı.

Adrenal yetmezlik tanısında en sık kullanılan testlerden birisi de 1 μg ACTH stimülasyon testidir. ACTH stimülasyon testi için sağlıklı kontrol grubundan eşik değer bulunduktan sonra bu test baz alarak, kombine test için yapılan ROC analizinde HHA aks yeterliliği için bulunan eşik değeri %83 sensitivite, %100 spesifite ile 12.4 $\mu\text{g/dl}$ idi (Tablo 20-Şekil 10).

Tablo 20. 1 μg ACTH stimülasyon testine göre elde edilen ROC analiz istatistik ve istatistiksel tanı ölçüm değerleri

	ROC İstatistiği			İstatistiksel Tanı ölçümleri			
	AUC	<i>p</i>	Cut-off ($\mu\text{g/dl}$)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PKD (%)	NKD (%)
ACTH stimülasyon	0.94 (0.86-1.03)	<0.001	12.4	83.3 (51.6-97.9)	100.0 (92.7-100.0)	100.0 (72.3-100.0)	96.1 (83.9-100.0)

AUC: Eğri altında kalan alan, PKD:pozitif kestirim değeri, NKD:negatif kestirim değeri



Şekil 10. 1 µg ACTH testi baz alınarak yapılan ROC analizi sensitivite-spesifite grafiği

Kombine test için eşik değeri 12.4 µg/dl alındığında 31 hastada adrenal aks yeterli, 10 hastada aks yetersiz idi.

1 µg ACTH ile adrenal aks yeterli bulunan 29 hastanın, kombine test ile tamamının adrenal aksı yeterli idi (Tablo 18).

GST ile adrenal aks yeterli bulunan 30 hastadan, kombine test ile tamamının adrenal aksı yeterli idi (Tablo 18).

Arada kalan 1 µg ACTH ya göre aks yetersiz 2 ve GST'ye göre aks yetersiz 1 hasta olmak üzere toplam 3 hastanın kombine testte adrenal aksı yeterli idi (Tablo 19).

Her iki test ile adrenal aks yetersiz bulunan 10 hastanın kombine test ile de aksı yetersiz idi (Tablo 17).

Her iki test ile adrenal aks yeterli bulunan 28 hastadan tamamının aksı kombine testte de yeterli idi (Tablo 18).

Hasta grubunda 3 test ile elde edilen pik kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Daha sonra 3 test kendi içlerinde ikişerli olarak karşılaştırıldı. Sonuçta her test diğer ikisi ile karşılaştırıldığında pik kortizol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda en yüksek pik kortizol düzeylerine kombine test ile ulaşılmışken, en düşük değer GST ile elde edilmişti. (Tablo 21-22).

Kontrol grubunda da 3 test ile elde edilen pik kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Testler daha sonra kendi arasında karşılaştırıldığında GST ile ACTH ve kombine test arasında pik kortizol değeri açısından anlamlı fark varken ($p<0.05$), ACTH testi ile kombine test arasında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda en yüksek pik kortizol cevabı her ne kadar ACTH stimülasyon testi ile elde edilse de kombine test ile olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 21-22).

Tablo 21. Stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)

	Hasta (n=41)	Kontrol (n=20)	<i>p</i>
ACTH stimülasyon	16.9 (11.3-19.6)	19.6 (18.0-21.2)	$<0,05$
GST	13.1 (7.9-17.5)	15.2 (12.9-19.5)	<i>AD</i>
Kombine test	19.0 (13.4-22.2)	18.4 (16.7-22.2)	<i>AD</i>

Değerler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir, AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunda stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeylerinin ikişerli olarak kıyaslanması

	<i>P (Hasta Grubu)</i>	<i>P (Kontrol Grubu)</i>
ACTH stimülasyon- GST	<0.05	<0.05
ACTH stimülasyon- Kombine Test	<0.05	<i>AD</i>
GST- Kombine Test	<0.05	<0.05

AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

Hasta grubundaki 41 kişi, hem 1 µg ACTH testi hem GST ile adrenal yetmezliği olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı (eşik değer ACTH testi için 14.6 µg/dl ve GST için 9.7 µg/dl alındı). 10 hastanın her iki test ile de adrenal yetmezliği vardı (tablo 17). Bu 10 hastanın stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında, üç testin pik kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0.003$). Bunun üzerine bu grupta her test ikişerli olarak karşılaştırıldı. ACTH stimülasyon testi ile GST ve kombine test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. GST ile kombine test arasında ise anlamlı fark vardı ($p=0.005$) (Tablo 23-24).

41 kişilik hipofiz hasta grubunda hem ACTH stimülasyon hem de GST ile adrenal aksı yeterli olan 28 hastanın her üç test ile elde edilmiş pik kortizol değerleri Tablo 18’de verilmiştir. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bunun üzerine testler ikişerli olarak karşılaştırıldı. ACTH testi ile GST ve kombine test arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p değeri sırasıyla 0.01 ve 0.004). En yüksek pik kortizol düzeyine kombine test ile ulaşıldı. Yine GST ile kombine test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.00$) (Tablo 23-24).

Tablo 23. Hasta grubunda hem ACTH stimülasyon hem de GST ile adrenal yetmezlik olan ve olmayan hastalarda stimülasyon testleri ile elde edilen pik kortizol düzeyleri (µg/dl)

	Adrenal yetmezlik var (n=10)	Adrenal yetmezlik yok (n=28)	<i>p</i>
ACTH stimülasyon	3.7 (2.0-5.0)	18.0 (16.7-21.6)	<0.05
GST	2.3 (1.4-4.8)	14.2 (11.7-18.7)	<0.05
Kombine test	4.2 (2.4-6.7)	20.4 (18.1-22.8)	<0.05

Değerler ortanca (%25-%75) olarak verilmiştir

Tablo 24. Hasta grubunda hem ACTH stimülasyon hem de GST ile adrenal yetmezlik olan (n=10) ve olmayan (n=28) hastalarda pik kortizol düzeylerinin ikişerli olarak kıyaslanması

	<i>P (Adrenal yetmezlik var)</i>	<i>P (Adrenal yetmezlik yok)</i>
ACTH stimülasyon X GST	<i>AD</i>	<0.05
ACTH stimülasyon X Kombine Test	<i>AD</i>	<0.05
GST X Kombine Test	<0.05	<0.05

AD: Anlamlı değil

Stimülasyon testleri ile en çok görülen yan etkiler bulantı, kusma, hipotansiyon ve baş ağrısı idi. Hasta grubunda ACTH stimülasyon testi ile 1 hastada bulantı, kusma, hipotansiyon ve 1 hastada baş ağrısı şikayeti oldu. GST ile 22 hastada bulantı, 12 hastada kusma, 7 hastada hipotansiyon ve 2 hastada baş ağrısı oldu. Kombine test ile 20 hastada bulantı, 8 hastada kusma, 8 hastada hipotansiyon ve 3 hastada baş ağrısı şikayeti oldu. Kontrol grubunda ise ACTH stimülasyon testi ile 1 sağlıklı gönüllüde baş ağrısı oldu, bulantı kusma hipotansiyon olmadı. GST ile 11 sağlıklı gönüllü de kusma, 4 kişide kusma ve 1 kişide baş ağrısı oldu, hipotansiyon olmadı. Kombine test ile 10 sağlıklı gönüllü de bulantı, 2 kişide kusma, 1 kişide hipotansiyon ve 1 kişide baş ağrısı oldu (Tablo 25). Yan etki profili en az olan test ACTH stimülasyon testi iken, yan etki profili en fazla olan test GST idi. Kombine test ile oluşan yan etkilerin sebebinin verilen glukagona bağlı olduğu söylenebilir.

Tablo 25. Hasta ve kontrol grubunda stimülasyon testleri ile görülen yan etki/hasta sayısı

		Bulantı	Kusma	Basağrısı	Hipotansiyon
HASTA GRUBU (n=41)	ACTH stimülasyon	1	1	1	1
	GST	22	12	2	7
	Kombine Test	20	8	3	8
KONTROL GRUBU (n=20)	ACTH stimülasyon	0	0	1	0
	GST	11	4	1	0
	Kombine Test	10	2	1	1

Passing bablok regresyon analizi:

β_0 ve β_1 katsayıları için hata var yok şeklinde belirtirken, β_0 güven aralığı 0'ı içeriyorsa "sabit hata yok" anlamına gelir. β_1 katsayısı için; β_1 katsayısının güven aralığı 1'i içeriyorsa "oransal hata yok" anlamına gelmektedir. Ölçüm yöntemlerinin birbirinin yerine kullanılabilmesi için bahsedilen hataların olmaması beklenir. Eğer sabit hata var ise; yeni yöntemin ölçüm sonuçlarının tamamı altın standart ile aynı yönde ve aynı miktarda etkilenecek ölçmektedir. Oransal hata var ise de yeni yöntem, altın standart testin küçük değerlerinde küçük, büyük değerlerinde büyük hata yaparak ölçmektedir.

ICC ve CCC değerleri:

ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı, CCC: Uyum korelasyon katsayısı

Güvenirlik, ölçümlerin tekrarlanabilirliği ya da tekrarlı ölçümlerin tutarlılığı olarak tanımlanır. Sağlık alanında en yaygın kullanılan güvenilirlik çalışmaları, gözlemci-içi ve gözlemciler-arası uyumdur. Bu çalışmalarda en temel amaç, aynı denekten alınan tekrarlı ölçümler veya aynı denek üzerinde iki ya da daha fazla sayıda gözlemcinin ölçümleri arasındaki uyumun değerlendirilmesidir. Ölçümler sürekli olduğunda, gözlemci içi veya gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde, sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılır. ICC ve CCC katsayı değerleri aşağıda belirtilen sınıflandırmaya dayanılarak yorumlanır;

0-0.20 Çok zayıf uyum

0.20-0.40 zayıf uyum

0.40-0.60 orta uyum

0.60-0.80 iyi uyum

0.80-1 Çok iyi uyum

Bland Altman Analizi

Bir değer ölçümü açısından iki test metodundan elde edilen değerleri değil de farklarını sınar. Buna göre önce her denek için iki test ile elde edilen sonuçların farkı alınır. Elde edilen fark ile ortalama değerin saçılım grafiği oluşturulur. Ortalama fark ile bu değere güven aralığı değerleri eklenip çıkarılarak bir alan elde edilir. Saçılım grafiğindeki noktaların %95'inin bu alan içinde olup olmadığına bakılır. Saçılım noktaları ne kadar güven aralığı içinde ise testlerin birbiri ile uyumunu gösterir.

5. TARTIŞMA

Hipofizer yetmezlik insidansı 4/100.000, prevalansı ise 45/100.000'dir. Hipofiz hormon eksikliği kısmi veya tam olabilir. Hipofizer yetmezlik mortaliteyi 1,2-2,2 kat artırır. Klinik, eksilen hormona ve bası etkisine bağlı olarak değişir. Asemptomatik vakalar da bulunabilir (54).

Hipofizer yetmezlik sebepleri kabaca konjenital ve edinsel olarak ikiye ayrılabilir. Konjenital sebepler daha çok organ gelişim eksikliği, gen ve reseptör defektleri ile ilgilidir (19). Edinsel sebepler ise çok geniş bir yelpazededir ve hipofizin kendi adenomlarından kullanılan ilaçlara, endokrin hastalıklardan sinüzite, boş sella sendromundan travmaya kadar pek çok sebep hipofizer yetmezlik yapabilir (19). Tanrıverdi ve ark.'nın 773 erişkin hastayı değerlendirdiği bir çalışmada hipofiz yetmezliği sebepleri %49.2 non-tümöral, %43.6 hipofiz tümörü, %7.2 hipofiz dışı tümördü (111). Bizim çalışmamızda ise erkeklerde tümöral sebepler ağırlıklı iken, kadınlarda tümöral olmayan sebepler daha ağırlıklıydı ve en sık sebep boş sella sendromuydu.

HHA aks kişi için özellikle iç ve dış strese karşı verilen yanıtta çok önemlidir. Bu aksın laboratuvar değerlendirmesinde bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılır. Bazal kortizol değeri 3 µg/dl altında ise kuvvetli derecede HHA yetmezliği düşünülürken, 18 µg/dl üzerinde ise HHA aks normal olarak değerlendirilir. Bu değerler arasında ise net yorum yapılamaz ve klinik şüphe/gereklilik halinde dinamik testler ile HHA aks

araştırılır. Dinamik testlerde bugün için kabul edilen altın standart test İTT'dir (3, 85, 112).

İTT ile elde edilen kortizol değerlerinin yorumlanması ile ilgili literatürde değişik eşik değerler bulunmaktadır. Ayrıca bu test iskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalıkta uygulanamaz. Uygulandığında ise yakın medikal takip gerektirir. Literatürde diğer testlerin referans testi olarak kabul edilmektedir (112)

Eksojen ACTH, uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Wood ve ark. 1965 yılında adrenal fonksiyonları normal olan, yetersiz olan ve yetersizlik şüphesi olan bir grupta i.m. sentetik ACTH uygulayarak 30. dk.'da plazma kortizol düzeyini ölçmüşler ve 30 dk. içinde adrenal fonksiyonun değerlendirilebileceğini göstermişlerdir (113). ACTH testi, 1 µg ve 250 µg olarak iki şekilde uygulanabilir. 1 µg ile yapılan teste düşük doz ACTH stimülasyon testi, 250 µg ile yapılan standart doz ACTH stimülasyon testi denir (102). Bazı yazarlar tarafından standart doz ACTH testinin İTT ile daha korele sonuçları olduğu belirtilse de (102) 250 µg fizyolojik dozun oldukça üzerindedir ve bazı yayınlarda adrenal bezi normal fizyolojik cevaptan 25 kat daha fazla uyardığı bildirilmiştir (114). Sekonder adrenal yetmezlikte 1 µg ACTH testinin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (115). 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol 18 µg/dl üzerindeyse hastada adrenal yetmezlik olmadığından bahsedilir (72).

Tordjman ve ark. İTT ile HHA aks yetersizliği gösterilen 10 hipofiz adenomlu olgu, İTT ile HHA aks fonksiyonu normal bulunan 9'u hipofiz adenomlu 34 olgu ve 7 sağlıklı kişide 1 µg, 5 µg ve 250 µg ACTH testlerini karşılaştırmışlardır. 1 µg ACTH testinde pik kortizol cevabının genellikle 30. dk.da görüldüğünü ve diğer dakikalardaki kortizol değerlerinin kontrol vakalarına göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Değerlendirmede pik kortizol cevabına bakıldığında 1 µg ACTH testinde hastaların %84'ü 30. dakikada ve %6'sı 60. dakikada ulaşmıştır. 1 µg ACTH testindeki 30. dk. kortizol değerleri İTT'deki pik kortizol değerleriyle korele tespit edilmiştir. İTT'ye yetersiz cevap veren 10 hastadan 9'unun 250 µg ACTH testine, 7'sinin 5 µg ACTH testine normal cevap verdiğini, 1 µg ACTH testinde ise 10 hastanın da yetersiz cevap verdiğini bildirmişlerdir. İTT'ye normal cevap veren 9 kişiden 7'sinin 1 µg, 7'sinin 5 µg ve 9'unun ise 250 µg ACTH testine normal cevap verdiklerini göstermişlerdir.

Çalışma sonucunda sekonder adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde 1 µg ACTH testi'nin duyarlı olduğunu ve 250 µg ACTH testinin yerini alabileceğini öne sürmüşlerdir (116). Rasmuson ve ark. yaptığı çalışmada 16 hasta İTT ve 1 µg ACTH testi ile değerlendirilmiştir. Her iki test içinde 18 µg/dl eşik değer olarak kabul edildiğinde bütün hastaların İTT ve 1 µg ACTH testi'ne yeterli cevap verdikleri belirlenmiştir (103).

Daha fizyolojik olduğu ve İTT ile benzer sonuçlar verdiği için 1 µg ACTH testi, çalışmamızdaki stimülasyon testlerinden biri olarak belirlendi. Çalışmamızda 1 µg ACTH stimülasyon testi ile sağlıklı kontrol grubunda elde edilen en düşük pik kortizol değeri 14.6 µg/dl idi. Literatüre uygun olarak hem hasta hem de kontrol grubunda pik kortizol düzeylerine 30. dakikada ulaşılmıştı. Biz, çalışmamızda yan etkiler ve yakın klinik takipten dolayı İTT yapmadık ancak tüm hasta ve kontrol grubuna 1 µg ACTH testi uygulayıp bu test sonuçlarını kullanarak daha önce yapılmamış olan kombine test ile hasta ve sağlıklı kişilerdeki korelasyonunu araştırdık.

Glukagon normalde pankreas adacık hücrelerinden salınan bir peptiddir. HHA aksı CRH kadar uyardığı gösterilmiştir (92). Ulaşılmasının ve uygulamasının kolay olması, tekrarlanabilirliği ve kontrendikasyonunun az olmasıyla iyi bir dinamik testtir (93). ACTH ve GH sekrete ettirme özelliğinin İTT'ye yakın olduğu, GH eksikliğini daha iyi gösterdiğini belirten çalışmalar vardır (95, 96). Bir çalışmada glukagon enjeksiyonu sonrası 180. dk.dan itibaren insanda belirgin kortizol salınımı olduğu gösterilmiştir.

Çoğunluğu hipofizer adenomu olan (%74.2) ve kortizol replasmanı almayan 374 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada toplamda 500 adet GST yapılmıştır. Yeterli kortizol cevabı için eşik değer 19,8 µg/dl kabul edildiğinde hastaların %42.8'inde ve 120-180. dk.larda yeterli cevap alınmıştır (98).

Şimşek ve ark. hipofiz fonksiyon bozukluğu olan 128 kişide 1 µg ACTH, GST ve İTT'ni karşılaştırdığı bir çalışmada, İTT sırasında elde edilen pik kortizol düzeyleri, hem düşük doz ACTH hem de GST ile elde edilen değerlerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. GST sırasında elde edilen pik kortizol seviyeleri, düşük doz ACTH stimülasyon testi sırasında bulunanlardan daha düşüktür. En yüksek ortalama pik kortizol değerleri 1 µg ACTH testinde ve İTT'de 30. dk.da, GST de 180. dk.da

ölçülmüştür. Üç testin pik kortizol değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında üç testinde ortalama pik kortizol değerlerinin korele olduğu tespit edilmiştir. 1 µg ACTH testi ve GST'nin birbirleriyle ve İTT'de glukoz 40 mg/dl'nin altında olanlarla karşılaştırmasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir. Üç testin karşılaştırılmasında öncelikle İTT için uluslararası kabul edilen eşik değer 18.0 µg/dl, 1 µg ACTH testi ve GST için de daha önce Erciyes Üniversitesi'nde sağlıklı kişilerde yapılmış olan çalışmalardan elde edilen eşik değerler olan sırasıyla 12,5 µg/dl ve 10.7 µg/dl baz alındığında, İTT'de %25.0, 1 µg ACTH testi'nde %78.9 ve GST de %78.1 yeterli cevap varken, yüksek eşik değerlerde (1 µg ACTH testi ve GST için 18.0 µg/dl) 1 µg ACTH testi'nde %57.0 ve GST'de %38.3 yeterli cevap alınmıştır. 128 hastanın, %75'inde İTT'ye yetersiz cevap görülmüştür. İTT'ye yetersiz cevap veren 96 hastadan %62.5'inde 1 µg ACTH testi ve GST 'ye birlikte yeterli cevap varken, % 20.8'inde her iki teste de yetersiz cevap tespit edilmiştir. İTT'nin yeterli olduğu 32 hastanın hepsi aynı zamanda 1 µg ACTH testi ve GST'ye yeterli cevap verirken İTT yeterli olup diğer iki testin yeterli olmadığı hasta yoktur (112).

GST'de adrenal yetmezlik tanısı için önerilen eşik pik kortizol değeri 18 µg /dl'dir (100). Ancak unutulmamalıdır ki bu stimülasyon testlerinin herbiri HHA aksı farklı mekanizmalar ile uyarmakta, buna bağlı olarak da farklı pik kortizol cevapları elde edilebilmektedir. Herhangi bir referans test ile elde edilen pik kortizol düzeyi diğer tüm testler için de eşik değer olarak kullanılamaz. Nitekim bir çalışmada GST, adrenal bezi İTT kadar uyaramadığından 9 µg/dl değerinin yeterli olduğu da belirtilmiştir (117). Tanriverdi ve ark. çalışmasında sağlıklı kişilerde GST ile elde edilen 10.7 µg/dl üzerinde kortizol cevabı yeterli olarak belirlenmiştir (101). Çalışmamızda sağlıklı grupta GST ile elde edilen en düşük pik kortizol değeri 9.7 µg/dl olup literatürde daha önce belirtilen değerlere benzerdi. GST sonrası hem hasta hem de kontrol grubunda yine literatür ile uyumlu olarak pik kortizol düzeylerine 180. dk.da ulaşılmıştı. Çalışmanın en önemli amacı kombine testin, GST ve 1 µg ACTH testi ile uyumunu ve iki ayrı test yapmak yerine kombine test yapmanın avantajı olup olmadığını araştırmaktı.

Karaca ve ark. 25-69 yaş aralığındaki 55 sağlıklı gönüllüde yaptığı 1 µg ACTH, Standart doz ACTH ve GST'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada 1 µg ACTH testi ile pik

kortizol düzeyine 30. dk.da, standart doz ACTH testi sonrası 90. dk.da, GST sonrası 180. dk.da ulaşılmıştı. Standart doz ACTH stimülasyon testine ortalama pik kortizol yanıtının düşük doz ACTH ve GST'den anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Düşük ve standart doz ACTH uyarı testlerine ortalama pik kortizol yanıtları arasında pozitif korelasyon saptanmışken, 1 µg ACTH ile GST ve Standart doz ACTH ve GST ortalama pik kortizol yanıtları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştı. Standart doz ACTH stimülasyon testine 20 µg/dl'den yüksek pik kortizol cevabı veren gönüllülerde, 1 µg ACTH ve GST'den sonra elde edilen en düşük pik kortizol yanıtları, sırasıyla 12.5 ve 9.1 µg/dl bulunmuştur(73) . Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda 1 µg ACTH ve GST'ne en düşük pik kortizol yanıtları sırası ile 14.6 ve 9.7 µg/dl olarak tespit edildi.

Çalışmamızda ACTH ve glukagonun adrenal bezi uyardığı bilgisinden hareketle iki testin kombine edildiğinde bezi daha iyi uyurabileceği ve HHA aks ile ilgili daha iyi bilgi verebileceği araştırıldı. Ayrıca bir testin adrenal yetmezlik yönünden şüpheli bir sonuç vermesi halinde ikinci bir test yapmak yerine kombine bir uyarımın daha güçlü ve daha spesifik bir sonuç verip vermeyeceği araştırıldı. Literatürde daha önce yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun için GST ile başlanarak bu testin 180. dk.da kişiye 1 µg ACTH uygulandı ve ölçümler bu şekilde devam ettirildi. Kombine test olarak adlandırıldı. Kombine test ile elde edilen pik kortizol değerlerine 210. dk.da, diğer bir deyimle 1 µg ACTH uygulamasının 30. dakikasında ulaşıldı. 1 µg ACTH testi ile kombine test arasında pik kortizol elde edilme zamanı açısından farklılık yoktu.

Kombine testin adrenal korteksi ACTH'dan daha fazla uyarıp uyarmadığına bakıldığında, hasta grubunda kombine test ile elde edilen pik kortizol, hem 1 µg ACTH testinde hem de GST'de elde edilen pik kortizolden istatistiksel olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda ise kombine test ile elde edilen pik kortizol GST'de elde edilenden istatistiksel olarak daha yüksek olsa da 1 µg ACTH testi ile elde edilenden daha düşüktü. Kontrol grubunda kombine test ile GST arasında anlamlı fark vardı, ancak 1 µg ACTH ile kombine test arasında anlamlı fark yoktu. Bu nedenle hasta grubunda kombine testin normal kişilere göre adrenal bezi daha fazla uyardığı sonucu çıkarılabilir. Bunun olası mekanizması ile ilgili bir yorumda bulunamamaktayız. Bununla birlikte, tablo 17 de görüleceği gibi 28 hastanın 16 tanesinde ACTH testi ile kombine test hemen hemen aynı pik kortizol cevabını oluşturmuşlardır.

Sağlıklı insanlarda ACTH testi ile kombine test arasında pik kortizol değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Kombine test ile elde edilen pik değerin daha fazla olmaması (18.4 µg/dl), glukagon ile uyarılmış olan HHA aksın her ne kadar uyarma mekanizmaları farklı da olsa, ilave ACTH'ın tek başına ACTH ya göre fazla bir etkisi olmadığını göstermektedir. Sağlıklı insanlar açısından bakıldığında kombine test yapmak, tek başına ACTH testi yapmaktan daha kuvvetli bir uyaran değildir ve HHA aksı değerlendirmede kortizol cevabı açısından klinik olarak anlamlı bir fark vermemektedir.

Çalışmamızda her iki teste göre (hem ACTH stimülasyon hem GST ile) sekonder adrenal yetmezlik olan 10 hastanın ve HHA aksı sağlam olan 28 hipofiz hastasının (hem ACTH stimülasyon hem GST ile), her üç stimülasyon testi ile elde edilen pik kortizol değerine bakıldığında en yüksek pik kortizol kombine test ile elde edilmişti. İstatistiksel olarak adrenal yetmezlik olan grupta sadece GST ile kombine test arasında anlamlı fark varken, adrenal yetmezlik olmayan grupta kombine test ile ACTH stimülasyon ve GST arasında anlamlı fark vardı. Ancak her iki teste göre adrenal yetmezlik tanısı konulan tüm vakalarda da kombine test ile adrenal yetmezliği bulunması ve bu vakalarda tablo 17 de görüldüğü gibi 1 µg ACTH testine benzer rakamların elde edilmesi kombine testin ACTH testine göre ilave bilgi vermediğini göstermektedir.

Testlerin birbirinin yerine kullanılabilirliğine bakıldığında 1 µg ACTH ile GST arasında orta derece, 1 µg ACTH ile kombine test arasında çok yüksek derecede, GST ile kombine test arasında yüksek derecede korelasyon mevcuttu. Kombine test hem 1 µg ACTH hem de GST yerine klinikte uygulanabilir diyebiliriz. Ayrıca yine Bland-Altman analizi ile testlerin uyumu değerlendirildiğinde ortalama farkları %95'in üzerinde güven aralığındaydı ve bu da yine testlerin birbiri ile uyumunu göstermekteydi. Bu sonuçlara göre kombine test yapmanın farklı mekanizmalar ile de olsa HHA aksı uyarmada daha kapsamlı bilgi vermediğini, 1 µg ACTH testi yapmanın ötesinde ekstradan fayda sağlamadığını görmekteyiz. Tablo 19'da belirtildiği gibi sadece 3 hastada (%7.3) adrenal yetmezlik yönünden 1 µg ACTH ve GST arasında uyumsuzluk çıkmıştır. Bu vakalarda kombine test ile belirlenen eşik değeri dikkate alındığında adrenal yetersizlik tanısı konmadı. Tablo incelendiğinde rakamsal olarak aslında hem 1 µg ACTH hem de GST için belirlenen eşik değerin altında da olsa normal cevaba son derece yakın cevaplardır. Bu vakalar hastanın kliniği ile birlikte değerlendirildiğinde adrenal

yetmezlik olarak değerdendirilemeyecek vakalardı. Dahası bu 3 vakadaki değerdler ile her iki teste de yetersiz cevap veren vakaların değerdleri arasında belirgin fark vardı. Dolayısıyla, kombine test rakamsal olarak arada kalan (ama klinik olarak normal olan) sadece %7.3 vakada fazladan bilgi vermiştir.

Yan etki ve komplikasyonlara bakıldığında test edilen kişilerde en sık şikayetin GST ile elde edildiğı görölmektedir. 1 µg ACTH testi ile çok az yan etki oluşmaktadır. Kombine test ile GST kadar olmasa da 1 µg ACTH testinden daha fazla yan etki oluşmuştur. Bu nedenle kombine test için asıl yan etki yapan ajanın glukagon olduğı söylenebilir.

Sonuç olarak adrenal yetmezlik tanısında yıllardır altın standart olarak kabul edilse de; son yıllarda yapılan çalışmalarda İTT'nin önemli oranda yanlış pozitifliğe yol açabileceğinin gösterilmesi, çeşitli kontrendike olduğı durumların olması ve yüksek hipoglisemi riski; GST'nin düşük özgülüğü ve 1 µg ACTH stimölasyon testinin bazı hastalarda tanı koymada yetersiz kalması nedeniyle adrenal yetmezlik tanısının konulmasında hala ideal bir test bulunamamıştır. Her ne kadar kombine uyguladığımız 1 µg ACTH + glukagon testi ile tanı koymadaki yetersizliklerin giderilmesi planlansa da tek başına 1 µg ACTH testine göre daha avantajlı olmamıştır, üstelik glukagon etkisi ile yan etkileride daha fazla olmuştur.

6. SONUÇLAR

1. Kombine testte 1 µg ACTH, GST'nin 180. dakikasında uygulandığında, ACTH stimölasyon testi gibi 30 dk. sonra pik kortizol cevabı elde edilmektedir.
2. Kombine test, hasta grubunda HHA aksı daha fazla uyarırken, sağlıklı kişilerde ACTH testi ile benzer sonuçlar vermektedir.
3. Kombine test; ACTH stimölasyon testi ve GST ile sekonder adrenal yetmezlik tanısı konan 10 hastaya, benzer pik kortizol değerleriyle adrenal yetmezlik tanısı koymuş olup ilave bir tanısal değer sağlamamıştır. Benzer şekilde her iki test ile de HHA aksı normal olanlara da kombine test normal demıştır.
4. Kombine testin diğör iki test ile uyumu ve uygulanabilirliği test edildiğinde ACTH testi ile çok yüksek, GST ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur ve diğör iki testin yerine kullanılabilir.
5. Kombine test sırasında oluşın yan etkiler GST kadar olmasa da ACTH testine nazaran kıyaslanabilir derecede daha fazladır.
6. Kombine testin GST'nin farklı dakikalarında uygulandığında farklı sonucu verir miydi? Bu konuda yapılacak çalışmalar literatüre katkıda bulunacaktır.
7. Kombine test rakamsal olarak arada kalan, ancak klinik olarak normal olan sadece %7.3 vakada fazladan bilgi vermiştir. Bu hastaların stimölasyon testlerine verdikleri cevaplara rakamsal olarak bakıldığında, aslında hem 1 µg ACTH hem de

GST için belirlenen eşik değerin altında da olsa normal cevaba son derece yakın cevaplardır.

8. Her üç testte elde edilen sonuçlara göre ideal test olmadığı için HHA aksı değerlendirirken öncelikle bazal hormon değerleri bakılmalı, HHA aks yetmezlik şüphesi devam ediyorsa en azından iki testle değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme yapılırken hastanın klinik tablosu (adrenal yetmezlik bulguları vb.) da dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nieman LK. Adrenal Cortex. In: Cecil RLF GL, Schafer AI, editor. Cecil Medicine. 24 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012, pp. 1468.
2. Stewart P, Seckl J, Corrie J, Edwards C, Padfield P. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. The Lancet. 1988; 331 (8596): 1208-1210.
3. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79 (4): 923-931.
4. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress. 2007; 10 (1): 13-25.
5. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Gray's Anatomy. 39 ed. Edinburgh: Elsevier; 2005, pp. 381-383.
6. Moore KL, Persaud TVN. The nervous system. The developing human, clinically oriented embryology. 7th ed: Saunders; 2003, pp. 445-448.
7. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. 1960; 94: 257-273.
8. Yörükan S. Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri. In: Guyton A, Hall J, editors. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 10 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001, pp. 846-848.
9. Parks JR, Felner EI. Hormones of the hypothalamus and pituitary. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2007, pp. 1876.

10. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65 (4): 461-474.
11. Burrows HL, Birkmeier TS, Seasholtz AF, Camper SA. Targeted ablation of cells in the pituitary primordia of transgenic mice. *Mol Endocrinol.* 1996; 10 (11): 1467-1477.
12. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology.* 1985; 116 (1): 359-363.
13. Liu JW, Ben-Jonathan N. Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. *Endocrinology.* 1994; 134 (1): 114-118.
14. Kaur K, Maas D. Hypothalamic-pituitary axis. In: Benjamin I, editor. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* IX. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016, pp. 624-633.
15. Riddle O. Prolactin in Vertebrate Function and Organization. *J Natl Cancer Inst.* 1963; 31: 1039-1110.
16. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr Rev.* 1990; 11 (1): 177-199.
17. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res.* 1980; 36: 53-88.
18. Molitch M. Anterior Pituitary Anatomy and Embryology. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine.* 23. ed 2011, pp. 1674-1691.
19. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007; 369 (9571): 1461-1470.
20. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. *Endocrinology.* 1972; 91 (1): 262-269.
21. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12 (2): 48-52.

22. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*. 1998; 21 (6): 553-566.
23. Vigas M, Malatinsky J, Nemeth S, Jurcovicova J. Alpha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism*. 1977; 26 (4): 399-402.
24. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, et al. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes*. 1976; 25 (3): 167-172.
25. Fenger M, Johnsen AH. Alpha-amidated peptides derived from pro-opiomelanocortin in normal human pituitary. *Biochem J*. 1988; 250 (3): 781-788.
26. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest*. 2003; 112 (11): 1603-1618.
27. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996; 335 (16): 1206-1212.
28. Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrcell JB. Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Gardner DG, Dolores S, editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th ed: McGraw-Hill Companies; 2011, pp. 303-308.
29. Low MJ. Neuroendocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, pp. 110-113.
30. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (10): 3725-3745.
31. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2007; 22 (6): 348-362.
32. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem*. 1981; 50: 465-495.
33. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998; 19 (6): 673-716.

34. Sofroniew MV. Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections. *Prog Brain Res.* 1983; 60: 101-114.
35. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (3): 1169-1172.
36. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary.* 2006; 9 (4): 335-342.
37. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García- Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55 (6): 735-740.
38. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. 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 (6): 2105-2111.
39. Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z, et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67 (6): 931-937.
40. Rodriguez R, Andersen B. Cellular determination in the anterior pituitary gland: PIT-1 and PROP-1 mutations as causes of human combined pituitary hormone deficiency. *Minerva Endocrinol.* 2003; 28 (2): 123-133.
41. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63 (2): 121-130.
42. Vnencak-Jones CL, Phillips JA, 3rd, Chen EY, Seeburg PH. Molecular basis of human growth hormone gene deletions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85 (15): 5615-5619.
43. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998; 19 (2): 155-157.
44. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004; 101 (3): 613-639.

45. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med.* 1989; 70 (262): 145-160.
46. 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 (12): 6355-6360.
47. Lam KS, Wang C, Yeung RT, et al. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986; 24 (6): 643-651.
48. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48 (6): 777-783.
49. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am.* 1993; 31 (5): 1147-1153.
50. Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases. *Br J Neurosurg.* 1997; 11 (2): 139-143.
51. Bakshi R, Fenstermaker RA, Bates VE, et al. Neurosarcoidosis presenting as a large suprasellar mass. Magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging.* 1998; 22 (5): 323-326.
52. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (4): 2451-2455.
53. Emral R. Ön hipofiz bezi yetersizliğinin nedenleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2004; 1: 45-52.
54. Saygılı F, Zengi A. Hipopitüitarizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2006; 2 (37): 19-25.
55. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64 (5): 481-488.
56. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995; 16 (1): 63-86.

57. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (6): 1587-1609.
58. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med.* 1988; 319 (6): 348-353.
59. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 1981; 213 (4514): 1394-1397.
60. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res.* 1983; 270 (2): 363-367.
61. Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440 (2-3): 189-197.
62. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007; 8 (4): 289-300.
63. Engler D, Pham T, Fullerton MJ, et al. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology.* 1989; 49 (4): 367-381.
64. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23 (3): 451-466.
65. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature.* 1986; 319 (6051): 326-329.
66. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1987; 49: 413-435.
67. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19 (3): 269-301.

68. Guitelman M, Basavilbaso NG, Vitale M, et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary*. 2013; 16 (2): 270-274.
69. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154 (2): 259-265.
70. Çorapçioğlu D. Nöroendokrinoloji. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012, pp. 1923-1925.
71. Findling JW, Aron DC, Tyrcell JB. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th ed. London: Prentice- Hall International Inc.; 1997, pp. 317-358.
72. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, Lee MW, Pescovitz OH. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (6): 1995-1998.
73. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, et al. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary*. 2011; 14 (2): 134-140.
74. Akın F, Deyneli O, Ertörer E. *Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ankara: Miki Matbaacılık. 2016; 39-41
75. Braundwald E, Fauci A, Kasper D, et al. Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2004, pp. 2196-2200.
76. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42 (4): 425-430.
77. Cohen P, Rogol A, Deal C, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and

- the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (11): 4210-4217.
78. Poggi M, Monti S, Lauri C, et al. Primary empty sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. *Ann Ist Super Sanita.* 2012; 48 (1): 91-96.
79. Aral F, Bayram F, Bolu E. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Ankara: Tuna Matbaacılık. 2009; 30-43.
80. Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülenmesi, Hipofiz Adenomları 2008, pp. 116-135.
81. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (4): 641-643.
82. Gaab J, Huster D, Peisen R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med.* 2002; 64 (6): 951-962.
83. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg.* 1969; 56 (3): 216-269.
84. Wallace JM, Harlan WR. Significance of Epinephrine in Insulin Hypoglycemia in Man. *Am J Med.* 1965; 38: 531-539.
85. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism.* 1986; 35 (8): 763-780.
86. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (7): 2350-2354.
87. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36 (2): 133-134.
88. Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? *J Endocrinol Invest.* 2003; 26 (7): 25-30.

89. Borm K, Slawik M, Seiler L, et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? *Eur J Endocrinol*. 2003; 149 (6): 535-541.
90. Levy A, Lightman SL. Diagnosis and management of pituitary tumours. *BMJ*. 1994; 308 (6936): 1087-1091.
91. Attanasio A, Attie K, Baxter R, et al. 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 (2): 379-381.
92. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, et al. Glucagon is an ACTH secretagogue as effective as hCRH after intramuscular administration while it is ineffective when given intravenously in normal subjects. *Pituitary*. 2000; 3 (3): 169-173.
93. Yuen KC, Biller BM, Molitch ME, Cook DM. Clinical review: Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (8): 2702-2707.
94. Mitchell ML, Byrne MJ, Silver J. Growth-hormone release by glucagon. *Lancet*. 1969; 1 (7589): 289-290.
95. Conceicao FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26 (11): 1065-1070.
96. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162 (3): 477-482.
97. Giuffrida FM, Berger K, Monte L, et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res*. 2009; 19 (1): 77-81.
98. Leong KS, Walker AB, Martin I, et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54 (4): 463-468.

99. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest.* 1994; 17 (11): 849-854.
100. Rao RH, Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism.* 1987; 36 (7): 658-663
101. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66 (3): 360-366.
102. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, et al. The short synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44 (2): 141-146.
103. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44 (2): 151-156.
104. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18 (11): 823-826.
105. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40 (5): 603-609.
106. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 53 (3): 309-312.
107. Nieman L. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26 (7): 74-82.

108. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P, et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test: a possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58 (6): 1064-1067.
109. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest.* 1988; 81 (3): 766-774.
110. Michelson D, Stone L, Galliven E, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79 (3): 848-853.
111. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine.* 2014; 47 (1): 198-205.
112. 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.
113. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A Rapid Test of Adrenocortical Function. *Lancet.* 1965; 1 (7379): 243-245.
114. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol.* 1996;135 (1): 27-33.
115. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, et al. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3713-3719.
116. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (4): 1301-1305.

117. 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): 332-341.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emel OĞUZ KÖKOĞLU'na ait “**Hipofiz Bezi Hastalıklarında Adrenal Aksın Değerlendirilmesinde 1 mcg ACTH Testi ve Glukagon Test Sonuçlarının Her İki Testin Kombine Kullanımı İle Karşılaştırılması**” adlı uzmanlık tezi, aşağıdaki jüri tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

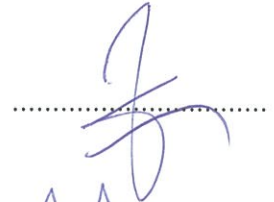
Tarih:18/01/2018

İmza

Başkan : Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI



Üye : Doç. Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA



Üye : Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK

