

## Endokrin Hastalıklara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı (Nöroşirürjikal Yaklaşım)

Veli Çıtışlı<sup>1</sup>

### Özet

Nöro-endokrinoloji bilgisi, nöroşirürjide hayati öneme sahiptir. Aslında, günümüzde nöroşirürjistlerin rolü sadece sella ve parasellar bölgedeki ameliyatları gerçekleştirmekle sınırlı kalmamalı, aynı zamanda hipofiz bezi hastalıkları gibi endokrin bozuklukların teşhisini yapmalı, en uygun tedavi planını belirlemeli, ameliyat öncesi ve sonrası ideal bakımı kararlaştırmalı ve hastalığın uzun vadeli yönetimini planlıdır.

Travmatik beyin hasarı (TBH), Subaraknoid kanama (SAK), Hipofiz Tümörleri (Prolaktinoma, Büyüme Hormonu Adenomu) gibi diğer **nöroşirürjikal durumların** neden olduğu endokrin bozuklukların yönetimindeki gelişmeler, kaçınılmaz olarak hayatta kalma oranlarında iyileşmeye yol açmıştır. Yaşam kalitesine artan odaklanma, nöroşirürjikal durumların sıklıkla nöroendokrin disfonksiyonu ile komplike olduğunun fark edilmesine neden olmuştur. Bu disfonksiyon, nörolojik hasardan veya ameliyat sonrası sıvı yönetimi veya kraniyal radyasyonun etkileri nedeniyle meydana gelebilmektedir.

Endokrinoloji uzmanları geleneksel olarak TBH ve SAK'ın nörohipofiz komplikasyonları konusunda konsülte edilen uzmanlar olmuşlardır. Ayrıca Hipofiz cerrahisi sonrası iyileşme döneminde diyabetes insipidus (DI) ve hiponatremi yönetimi, uzun yıllardır endokrinologların iş yükünün bir parçasını oluşturmuştur. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, adenohipofizin, geleneksel olarak hipofiz bezinin etkilenmesiyle ilişkilendirilmeyen çok çeşitli nöroşirürjikal olaylardan sonra da hasara ve disfonksiyona karşı savunmasız olduğunu göstermiştir.

Beyin cerrahisi pratiğinde sıkça uygulanan Hipofiz adenomu cerrahisi öncesi ve sonrası ortaya çıkan endokrin dengesizliklere karşı hassas davranılması hastalar ve beyin cerrahları tarafından son derece önemlidir.

1 Dr.Öğr.Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji AD,Denizli,Türkiye  
,velicitisli@gmail.com, 0000-0002-1631-3795

## 1. Subaraknoid Kanamada Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Subaraknoid kanama (SAK), çoğunlukla Willis poligonunu oluşturan darmarlardaki anevrizmaların kanaması sonrası görülür. SAK'a bağlı hipofiz yetmezliğinin patogenezi, Willis poligonunun hipotalamus-hipofiz kompleksine yakınlığıyla alakalı olup intrakraniyal basınç artması, hipotalamusun iskemi ve/veya enfarktüsü, anevrizmanın tedavisi sonucu oluşan iyatrojenik hasar, hidrosefali ve anevrizma tarafından hipotalamus hipofiz kompleksinin doğrudan kompresyonu gibi birçok neden ortaya atılmıştır(1)

### 1.1 Akut hipofiz yetmezliği

Anevrizma kanamasının hemen ardından gelen dönemde, klinik öncelik ACTH eksikliğinin ve su dengesi bozukluklarının hızlı bir şekilde tespit edilmesi ve tedavi edilmesi temeline dayanmaktadır.

SAK sonrası akut dönemde ACTH eksikliği oranı ile ilgili yayınlanmış veriler çelişkili olmakla birlikte Hannon, SAK sonrası 100 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmasında, kanamadan sonraki on iki gün boyunca saat 09:00'da yapılan seri plazma kortizol ölçümleri, 300 nmol/L'lik bir kesme noktasına göre %14'lük bir ACTH/kortizol eksikliği oranı göstermiştir.

Burada önemli olarak, Hannon'un verileri, ACTH eksikliğinin SAK'tan sonra genellikle geçici olduğunu göstermiştir; bu nedenle, tek bir zaman noktasında plazma kortizolünün tek bir tahmini tanıyı atlayabilir(2).

SAK'lı hastaların %15'inde akut olarak diyabetes insipidus ortaya çıkar ve daha kötü prognoz belirtisidir. Bu durumda hipernatremi, hiponatremiye göre mortalitenin çok daha doğru bir göstergesi gibi görünmektedir. Çoğu DI spontan iyileşir. Adipsik DI, anterior kommunikan arter anevrizmalarının klipslenmesinden sonra ara sıra görüldüğü bildirilmiştir (3).

Susuzluk algısı için ozmoreseptörler, arteriyel beslemesini anterior kommunikan arterin küçük perforan dallarından alan anterior hipotalamusun bir bölgesinde yer almaktadır. Buna göre adipsik DI'nin, anterior kommunikan arterin klipslenmesinden sonra ozmoreseptör hücrelerinin enfarktüsünden sonra meydana geldiği düşünülmektedir. Anterior kommunikan arterin koillenmesinden sonra adipsik DI bildirilmemiştir. Adipsik diabetes insipidus genellikle kalıcı olup tam iyileşme vakalar da bildirilmiştir(4).

Eğer bir hastada adipsik DI varsa, obezite ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer hipotalamik anormallikler de gelişebilir ve bu da hastalığın yönetimini zorlaştırabilir (5). SAK sonrası hiponatremi son derece yaygın görülür(6) .

Bu konuda yapılan bir prospektif kohort çalışmasında Nöroşirürji kliniğine yatırılan 100 SAK hastasının, yüksek hiponatremi oranının (%50 hastada < 135 mmol/L) olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada önemli klinik ve biyokimyasal tanı kriterlerinin prospektif olarak toplanmasıyla, hiponatreminin en yaygın nedeninin SIADH (%71,4) olduğu, bunu sırasıyla aşırı intravenöz sıvıların (%10,2), hipovoleminin (%10,2) ve akut glukokortikoid eksikliğinin (%8,2) izlediğini gösterilmiştir. Serebral tuz kaybı vakası tespit edilmemiştir. Bu çalışmada hiponatreminin herhangi bir anevrizma bölgesiyle ilişkili olmadığı ve anevrizma yönetimi yönteminden bağımsız olduğu saptanmıştır(3). Ayrıca hipernatreminin hiponatremiye göre daha önemli bir mortalite belirleyicisi olduğu saptanmıştır (3,7).

Yapılan başka bir retrospektif bir inceleme, yaşlılığın hiponatremi ile ilişkili olduğunu ve sigara alışkanlığının hiponatreminin daha uzun sürmesine neden olduğu saptanmıştır(8). Bununla birlikte, hiponatreminin yetersiz yönetilmesinin, SAK sonrası hastaneden taburcu olduktan sonraki altı yeniden yatıştan birinden sorumlu olduğu belirlenmiştir(9). Bu nedenle yakın klinik takip ve doğru tedavi önemini korumaktadır.

SAK'da hidrokortizon veya fludrokortizon ile steroid tedavisine ilişkin bir meta-analiz çalışmasında, takviye ile daha düşük hiponatremi oranlarının meydana geldiğini göstermiştir (10). Yazarlar bunun mineralokortikoid aktivitesini yansıttığı sonucuna varmış olsalar da, bu duruma alternatif bir yorum, hidrokortizonun SAK sonrası eksikliklerin yerini almış olması olabilir olmalıdır.

## 1.2. Kronik hipofiz yetmezliği

Hipofiz hormonu eksikliğini doğrulamak için altın standart dinamik test kullanıldığında, bildirilen hipofiz yetmezliği oranları çok daha düşüktür. Klose'nin SAK'dan 1-2 yıl sonra 62 hastayı takip ettiği bir çalışmada, başlangıçtaki bazal hipofiz testinin hastaların %13'ünde anormal olduğu saptanmıştır. Fakat, bu hastaların hiçbirinde daha sonraki dinamik testlerde hipofiz yetmezliği görülmemiştir (11). Gardner tarafından yapılan ve vücut kitle indeksi (VKİ) için ayarlanmış iki farklı doğrulama testi kullanılarak yapılan iyi tasarlanmış bir çalışmada ise hastaların %12'sinde 12 ay sonra hipofiz yetmezliği saptanmıştır (12)

Büyüme hormonu eksikliği, SAK'dan sonra bildirilen en yaygın hipofiz hormonu eksikliğidir. SAK sonrası hipofiz hormonu eksiklikleri hastaların çoğunda düzelir. Mesela, 100 SAK hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, %14'ünde uygunsuz derecede düşük plazma kortizol konsantrasyonları ile tanımlanan akut glukokortikoid eksikliği saptanmıştır.

Bununla yanında, 41 hastanın sadece ikisinde (%5) uzun süreli ACTH eksikliği ve 41 hastanın dördünde (%10) ortalama 15 ay sonra insülin hipoglisemisi veya kontrendike ise glukagon veya Synacthen testi ile yapılan resmi testlerde GHD saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi veya gonadotropin eksikliği görülmemiştir (13). Karaca'nın kohortundan 20 hastayı içeren üç yıllık bir takip çalışmasında Karaca, dört GHD vakası saptamış ve bunlardan üçünün bir yıl sonra normal GH rezervine sahip olduğu görülmüştür (14).

Bu çalışmalar, hipofiz disfonksiyonunun SAK'dan sonra TBH'dan sonra olduğundan daha az yaygın olmasına rağmen, hipofiz fonksiyonunun dinamik olduğu ve akut dönemden sonra değişebileceğini göstermektedir (15). SAK sonrası ortaya çıkan DI vakaların çoğunda geçici olup, hastaların %8'inde taburcu olduktan sonra üç ay sonraya kadar devam edebilir (16). Fakat bu çalışmada DI su yoksunluğu testiyle doğrulanmamıştır.

Sonuç olarak, SAK hastalarında endokrin dengesizlikleri ve eksikliklere karşı hassas davranmak hayati önem taşımaktadır.

## 2. Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Genç yetişkinlerde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri de Travmatik beyin hasarı (TBH)'dır. TBH'den ölmeden kurtulan hastalarda uzun vadeli sekelleri arasında fiziksel sakatlık, davranışsal, bilişsel, psikolojik ve sosyal yetersizlikler yer almaktadır. Bu sendromların bazıları teşhis edilmemiş hipofiz yetmezliğini yansıtabilir. TBH nedeni hipofiz yetmezliğinin ilk vakası yaklaşık 100 yıl önce bildirilmiştir, fakat bu konuya olan ilgi son yirmi yılda katlanarak artmıştır(3).

Anterior Hipofize kan akışının çoğu, hipofiz portal sistemini oluşturan uzun hipofiz damarlarından gelmektedir. Bu damarlar, Diyafragma sellae'den geçerken doğrudan yaralanmaya veya tıkanmaya karşı özellikle hassas olup adenohipofizin büyük bir kısmının vasküler beslenmesini tehlikeye atmaktadır. Travmatik beyin hasarından sonra hipopituitarizme neden olan çeşitli yaralanma mekanizmaları tanımlanmıştır. Bunlar arasında; kafatası fraktürlerinden veya beyin sapını etkileyen nedenlerden kaynaklanan hipotalamus, sap veya hipofiz bezine doğrudan mekanik yaralanma ve ödem ve artan intrakraniyal basınç (İKB) nedeniyle hipofiz bezinin ve/veya hipotalamusun kompresyonundan kaynaklanan sekonder vasküler hasar yer almaktadır (17,18). Büyük nöropatolojik serilerde, TBH sonucu ölen bireylerin %86'sına kadarında hipotalamik ve/veya hipofiz lezyonları olduğu ve en sık görülen anormalliğin ise hipofiz kapsülündeki yaralanma olduğu saptanmıştır.

Travmaya bağlı adenohipofiz nekrozu meydana gelebilir. Bu hastalarda, hipofiz nekrozunun, uzun hipofiz portal damarlarının vasküler beslenmesinin dağılımındaki dokularda görüldüğü, kısa hipofiz damarları tarafından beslenen dokuların korunduğu görülmüştür (3).

Salehi ve ark . tarafından yapılan otopsi çalışmalarında , mortal kafa travmasından sonra 3 saat ile 7 gün arasında hayatta kalan hastalarda hipofizin akut enfarktını gösterilmiştir(19). Fakat, hemen ölenlerin hipofiz bezlerinde vasküler hasarla ilgili histolojik bir kanıt saptanmamıştır. Bu, artmış intrakraniyal basınç, iskemik ve/veya hipoksik hasar gibi ikincil hasarların hipofiz lezyonlarına neden olabileceğini düşündürmüştür (20).

Travma ile hasar gören portal damarların yeniden oluşabileceği ve erken histopatolojik çalışmalarda hayatta kalan hücrelerde mitotik figürlerin gösterilmesiyle canlı ön hipofiz dokusuna doğru büyüyebileceği öngörülmektedir. Bu revaskülarizasyon, adenohipofizin fonksiyonunun restorasyonuna neden olabilir. Hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, akut yaralanma sonraki dönemde kontrollerle kıyaslandığında bezlerde büyüme olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca Manyetik rezonans görüntüleme enfarktüs, kanama ve heterojen sinyal yoğunluklarının da olduğu gösterilmiştir. TBH sonrası kronik hipofiz yetmezliğinde nörogörüntülemelerde hipofiz sinyal heterojenliği, hacmi kaybı, perfüzyon durumu ve posterior hipofiz parlak noktasının kaybı saptanabilir(21). **Otoimmünite** de TBH sonrası hipofiz disfonksiyonuna neden olabilir. Tanrıverdi' nin yapmış olduğu bir çalışmada; pozitif anti-hipotalamik ve anti-hipofiz antikorlarına sahip bireylerde beş yıllık takip süresi boyunca daha fazla hipofiz yetmezliği saptanmıştır (22).

Gonadotrop ve somatotrop hücreler, uzun hipofiz portal sisteminin vasküler bölgesindeki anatomik konumları nedeniyle en savunmasız hücreler olmasından dolayı Travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliğinde en çok etkilenmesi muhtemel hormonlar büyüme hormonu ve gonadotropinlerdir. Kortikotrop ve tirotrop hücreler ise ön hipofizin ventral ve medial kısımlarında bulunur ve kısa portal damarlar ile beslenir. Bu kan damarları diyafragma sellae'nin altından sella'ya giren inferior hipofiz arterlerinden kaynaklandığı için yaralanmaya daha az duyarlıdır. Yapılan bir çalışmada, 1015 TH hastasının meta-analizinde, yaralanmadan en az beş ay sonra anterior hipofiz yetmezliğinin görülme sıklığı %27,5 idi saptanmıştır(23).

Fakat 2117 TBH hastasının sistematik bir incelemesinin yapıldığı başka bir çalışmada ise, 12 ay sonra hastaların %31'inde uzun süreli hipofiz yetmezliği görülmüştür(24). Bu nedenle kronik hipofiz yetmezliği, TBH sonrası önemli bir sorundur.

## 2.1 Akut hipofiz yetmezliği

Ciddi trafik kazaları sonrası bir hafta içinde ölen hastaların otopsilerinde , %43'ünde hipofiz enfarktüsüne dair kanıt bulunduğu saptanmıştır(25).

Bu da göstermektedir ki; vasküler hipofiz bezi hasarı, ciddi beyin travması sonrası erken dönemde meydana gelir. Hipofiz travması olmadan TBH geçiren hastalar, plazma kortizol konsantrasyonlarında fizyolojik bir artışla yanıt vermektedir ve birkaç gün içinde normal haline döner (26). Serum kortizol konsantrasyonunun normalleşmesi, iyi bir sonucun göstergesidir. Buna karşılık, delici şiddetli kafa travması geçiren hastalar, travmanın erken dönemlerinde hipokortizolemi gösterebilir.

Rastgele serum GH konsantrasyonlarının TBH'dan sonra yükseldiği ve GHRH'ye abartılı bir yanıt verdiği saptanmıştır . Ayrıca çok ciddi TBH hastalarında, yüksek mortalite ile birlikte, arjinine karşı bozulmuş GH yanıtı da bildirilmiştir(18) .

Diğer yapılan çalışmada da, TBH sonrası çoğu hastada plazma kortizol konsantrasyonlarında güçlü bir fizyolojik artışı doğrulanmış olup hastaların %16'sı TBH'dan sonraki ilk iki hafta içinde glukagona uygunsuz derecede düşük kortizol yanıtı göstermiştir . Ayrıca , %18 hastada glukagona karşı normalin altında GH yanıtı saptanmıştır. Bazı hastalarda ise şiddetli hipofiz yetmezliği, hipotansiyon, hiponatremi, ve hipoglisemi görülmüş ve intravenöz hidrokortizona hızla yanıt vermiştir. Bu nedenle, akut TBH durumunda akut ACTH/kortizol eksikliğinin belirlenmesinin potansiyel olarak hayat kurtarıcı olduğu çok açıktır(3).

Aynı çalışmadaki veriler ayrıca %80 TBH hastasının gonadotropin eksikliğine sahip olduğunu da saptamıştır. Hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin baskılanması akut hastalık durumlarında bildirilmiştir. Hipogonadizm, akut hipofiz yetmezliğinden ziyade yaralanmaya adaptif bir yanıtı temsil ediyor olabileceği düşünülmüştür. TBH'dan sonra düşük TSH ve T3 konsantrasyonları saptanan hastalar da vardır ki bunlar hipofiz yetmezliğinden ziyade adaptif değişiklikler gibi görünmektedir. Tanriverdi ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatışın ilk gününde plazma kortizolünün tek bir ölçümüne dayanarak, ACTH eksikliğinin Garrahy'nin çalışmasında saptanılandan daha düşük bir oranda (%9) olduğu tespit edilmiştir(27).

Bununla birlikte, TBH sonrası akut ACTH/kortizol eksikliğinin gerçek prevalansı hafife alınmış olabilir. Orta veya şiddetli TBH'lı 100 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, plazma kortizolünün günlük ölçümü, hastaların %78'inin ilk on gün boyunca en az bir plazma kortizol değerinin 300

nmol/Lden düşük olduğunu saptanmıştır. Fakat, büyük karın ameliyatından iyileşen tüm hastalarda, eşdeğer bir takip süresi boyunca plazma kortizolünde sürekli bir yükselme gözlemlenmiştir(28).

Yeni bir tanı aracı olan ve ağızdan aktif bir GH salgılatıcısı olan macimorelin, umut vadeden bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. İnsülin tolerans testinin (ITT) aksine, macimorelin hipoglisemiyeden olmaz veya hastada önemli bir rahatsızlığa yol açmaz. ITT ile genel olarak iyi bir uyum göstermiş ve BMI, yaş veya cinsiyet gibi değişkenlerden etkilenmemiş gibi görünmektedir. Bu avantajlar göz önüne alındığında, macimorelin gelecekteki klinik uygulamada tercih edilen GH stimülasyon testi haline gelebilir (18).

Hiponatremi saptanan TBH'lı hastaların %15'inin tamamının, ilginç bir şekilde, intravenöz hidrokortizon tedavisine yanıt verdiği belirlenmiştir. B durum da TBH'dan sonra iyileşen hastalarda görülen SIADH'nin kısmen glukokortikoid eksikliğinin bir yansıması olabileceğini düşündürmüştür.

TBH'dan sonra erken dönemde ortaya çıkan en yaygın biyokimyasal anormalliklerden biri disnatremidir. 38 hastayı kapsayan bir çalışmada, TBH'dan beş hafta sonra, eşleştirilmiş plazma ve idrar ozmolalitelerine bakılarak 8 hastanın (%21) DI'ye sahip olduğu belirlenmiştir. TBH'dan sonraki akut dönemde el edilen veriler, hastaların %26'sının TBH'nın akut döneminde diyabetes insipidus geliştiğini göstermiştir(3)

100 hastayı kapsayan daha büyük bir prospektif çalışmada, daha yüksek DI oranları gösterilmiş ve hastaların %51'inde hipotonik idrarla ilişkili hipernatremi gelişmiştir; toplam kohortun %2'sinde DI hastaneden taburcu olana kadar devam etmiş olduğu saptanmıştır(28).

Bu, Bohnen'in çalışmasında bulunan kalıcı DI oranından çok daha düşük bir oran olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, vazopressin salgısının düzelmemesinin ölüm oranında önemli bir artışla ilişkili olması olup nitekim DI'den kurtulamayan 11 hastanın 9'u hayatını kaybetmiştir(29).

TBH'dan sonra, kalıcı DI, artan intrakraniyal basıncın ve dolayısıyla kötü sonucun güçlü bir göstergesi olabilir. TBH sonrası diyabetes insipidus (DI) genellikle spontan sınırlayıcı olsa da, üç fazlı yanıtın farkında olmak önemlidir. Nadir görülen bu durum, beyin travmasından sonraki ilk birkaç günde poliüri ile kendini gösterir, iki veya üç gün sonra spontan düzelir ve SIADH'ye bağlı hiponatremiye doğru ilerler. Başlangıçtaki sap kontüzyonunun DI'ye neden olduğu varsayılmakta olup bazı durumlarda, başlangıçtaki kontüzyon yaralanması, hasarlı nöronlardan düzensiz vazopressin salınımı ile komplike hale gelerek SIADH'ye neden olur. Önceden oluşmuş vazopressinin salınımının

neden olduğu birkaç günlük hiponatremi sonrasında, hasarlı nöronlarda gliyozis oluşarak kalıcı DI gelişir. TBh sonrası hastaların yaklaşık %15’inde hiponatremi saptanır (30)

Bu hastaların çoğunda sebep olarak SIADH gösterilmiştir. Fakat son veriler, özellikle stresli hastalarda, hiponatremi hastalarının önemli bir kısmının düşük plazma kortizol konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir(28).

Bu durum da , TBH sonrası meydana gelen SIADH’nin büyük bir kısmının geleneksel sıvı kısıtlaması yönetimi yerine steroid replasmanına yanıt vereceği yönünde bir spekülasyona neden olmuştur(31).

Fakat bu hipotez randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Hannon yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre tüm hiponatremi hastalarında plazma kortizol konsantrasyonunu ölçmek ve konsantrasyon 300 nmol/Lden düşükse, bunun yoğun bakım ünitesindeki bir hasta için uygunsuz derecede düşük olduğu varsayımıyla ampirik olarak hidrokortizon ile tedavi etmek gereklidir(32).

TBH sonrası hiponatremi genellikle SIADH veya akut ACTH/kortizol eksikliği nedeniyle meydana gelse de, aşırı intravenöz sıvılar veya diüretik tedavisi de ekarte edilmelidir. TBh sonrası serebral tuz kaybı geliştiği bildirilmiştir(28)

## 2.2 Kronik hipofiz yetmezliği

TBH sonrası geçici olan ve uzun vadeli sekelleri az olan, diyabetes insipidus veya SIADH olarak kendini gösteren posterior hipofiz disfonksiyonunun yaygın olarak meydana geldiği bilinmektedir. Ayrıca, anterior hipofiz hormon eksikliklerinin de genellikle geçici olduğu görülmektedir.İspanya’da ve İtalya’da yapılan çalışmalar, akut hipofiz yetmezliğinin beyin hasarından sonraki ilk birkaç ay içinde iyileşebileceğini göstermektedir (33,34). Ara sıra aylar ve yıllar içinde iyileşmeler de bildirilmiştir(35)

TBH dan iyileşme sonrası ilk altı ay içinde yeni hormon eksiklikleri de gelişebilir. Glukagon stimülasyon çalışmalarıyla takip edilen 50 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, TBH’nın hemen ardından normal hipofiz fonksiyonuna sahip bazı hastalarda daha sonra hipofiz yetmezliği geliştirdiği saptanmıştır. Ayrıca, TBH ‘dan hemen sonra hipofizer yetersizlik gösteren hastaların üçte ikisinde normal GH salgısının ve yetersizlik gösteren hastaların yarısında kortizol salgısının iyileştiği belirlenmiştir(36).Literatürde, TBH sonrası kronik hipofiz yetmezliği oranlarının %15 ile %69 arasında değiştiği bildirilmiştir (37).

Yayınlanan kohort çalışmaları, hasta seçim yöntemleri, dahil edilen kafa travmasının şiddeti ve hipofiz yetmezliği testinin zamanlaması ve yöntemleri açısından büyük farklılıklar göstermektedir ( Tablo 1 ). Hipofiz yetmezliğini tanımlamak için seçilen tarama testi, bildirilen hipofiz yetmezliği prevalans oranlarındaki önemli değişkenliği açıklamaktadır. Lieberman, TBH'dan ortalama 13 ay sonra incelenen 70 yetişkin hastanın %46'sında normalin altında sabah plazma kortizol seviyeleri saptanmıştır(38)

Klose ve ark . ACTH/kortizol eksikliğini tanımlamak için altın standart insülin tolerans testini kullanmış olup kafa travmasından ortalama 13 ay sonra test edilen 104 hastada ACTH eksikliğinin prevalansının sadece %5 olduğunu bildirmiştir. Aslında hipofiz yetmezliği olanların %88'inde orta ila şiddetli yaralanma saptanmıştır (39).

Agha'nın yaptığı çalışmada, hastaların %26'sında TBH'dan sonraki erken dönemde diyabetes insipidus görüldüğü saptanmış olsa bile bir yıllık süre boyunca yapılan prospektif takip sonrası TBH'dan kurtulanların çoğunun ilk altı ay içinde DI'da iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur(36)

TBH'dan uzun sürede kurtulan su yoksunluğu ile test edilen geniş bir kohort üzerinde yapılan bir çalışmada,hastaların %7'sinde kalıcı diyabetes insipidus geliştiği saptanmıştır. Bununla yanında, çoğu vakada DI kısmi olup, tüm kohortun sadece %2'si poliüriyi kontrol etmek için desmopressin tedavisine ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir(3)

TBH'dan sonraki erken dönemde geniş bir hasta kohortu üzerinde yapılan derinlemesine prospektif bir çalışmada, %51 hastada DI geliştiği görülmüştür fakat bunların çoğunun geçici olduğu belirlenmiştir. Fakat veriler DI'nın kalıcılığının mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir (28)

Sonuç olarak, özellikle bilinçsiz veya ventilasyonlu bir hastada kalıcı DI'yı kötü bir prognostik işaret olarak değerlendirilmektedir. TBH'dan sonra tek bir vakada adipsik DI geliştiği bildirilmiştir.

Bilinci açık ve suya yeterli erişim varken hipernatremi gelişmesi klinisyeni bu olasılığa karşı uyarmalıdır. Çünkü adipsi durumunda plazma sodyum konsantrasyonundaki dalgalanmaları önlemek için sıvı alımının yanı sıra desmopressin tedavisinin de dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirmektedir.

Özetle; travmatik beyin hasarından sonra hormon eksikliklerinin geçici, kalıcı olabileceğini veyayaralanmadan yıllar sonra yeniden ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Değişkenlik, tanısabelirsizlik, ilaç etkileri, akut hastalıktan kaynaklanan stres veya bağışıklık/otoimmün süreçlerin birkombinasyonunu yansıtabilir.

Travmatik beyin hasarından sonraki akut dönemde , en önemli değerlendirme, yüksek ölüm oranına sahip, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden iki hormon eksikliğine odaklanmalıdır: Vazopressin ve glukokortikoid eksikliği. Bu iki tanı için yapılan testler akut dönemde çok güvenilir olmadığından, bu testlerin yapılmasına ve dolayısıyla acil ve gerekli tedavinin geciktirilmesine gerek yoktur. Diğerhormon eksenlerinin bu aşamada test edilmesi veya tedavi edilmesi önemli değildir. Daha sonra ortaya çıkan ve kalıcı hale gelen hipofiz yetmezliği tanısı , travmatik beyin hasarından(TBI) sonra kritik hastalık reaksiyonlarının birçok eksenini ve hormon konsantrasyonlarını etkilediği akut fazdan sonra konulmalıdır . Bu durum bazı vakalarda çok uzun sürebilir ve erken test yapılmasını haklı çıkarmaz, ancak Vazopressin ve adrenal yetmezlik açısından sürekli yakın izleme ve test yapılmasını gerektirir.

### 3. Kraniyal radyoterapi Sonrası Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz adenomlarının ışınlanmasından sonra hipofiz yetmezliği gelişip gelişmediğinin araştırılması, endokrinoloji pratiğinin kabul görmüş bir bileşenidir. Bununla yanında, hipofiz dokusundan kaynaklanmayan ve intrakraniyal tümörlerin ışınlanmasının da hipofiz hormonu eksikliklerine neden olabileceğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Hipofiz dışı maligniteler için uygulanan terapötik kraniyal radyasyon, çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda hipotalamik hipofiz (HP) disfonksiyonuna neden olmaktadır. Literatürde, kafa tabanı tümörleri ve nazofaringeal kanserler nedeniyle uygulanan radyoterapiden sonra hipofiz yetmezliği geliştiği hakkında bilgiler mevcuttur(41,42,43)

Radyoterapi (RT) sonrası hipofiz yetmezliği, hipotalamik hücre çekirdeklerine doğrudan etkilenmesi ve hipofiz atrofisine bağlanmıştır. Bu hipotez, yavaş bölünen doku hücrelerinin mitoz sırasında ölmesi nedeniyle, yetersizliğin gecikmeli başlangıcını da açıklamaktadır. Ayrıca bu teori, radyasyondan sonra yaygın olarak görülen hiperprolaktinemi ile de desteklenmektedir. Bu durumun hipotalamik dopamin salınımında azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca kraniyal radyasyonun doğrudan hipofiz hasarına neden olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır(44,45)

Hipotalamusu koruyan stereotaktik radyoterapinin de hipofiz yetmezliğine neden olduğu gözlemi, doğrudan hipofiz hasarını da destekleyici bir durumdur (46)

Somatotrop eksen, RT'nin etkilerine karşı en savunmasız olanıdır. Bu nedenle, en sık görülen eksiklik GHD olup, bunu gonadotropinler, ACTH ve TSH eksiklikleri takip etmektedir (47,48,49)

Literatürde kraniyal radyoterapi sonrası bildirilen hipofiz yetmezliği oranlarında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. İntraserebral veya Nazofaringeal tümörler için tedavi edilen toplam 813 hastayı içeren 18 çalışmanın sistematik bir incelemesi, herhangi bir derecede hipofiz yetmezliğinin nokta prevalansını 0,66 olarak bildirmiştir; takip süresi 4 aydan 30 yıla kadar değişmektedir(49)

Günümüze kadar incelenen en büyük yetişkin başlangıçlı beyin tümörü kohortunda, kraniyal radyoterapi sonrası ortalama 8 yıl boyunca takip edilen 107 yetişkinin %88,8'inde hipofiz yetmezliği gelişmişti(50)

GH, gonadotropin, ACTH ve TSH eksikliklerinin sıklığı sırasıyla %86,9 (şiddetli GHD %64,5, kısmi GHD %22,4), %34,6, %23,4 ve %11,2 saptanmıştır. ACTH eksikliği her zaman klinik olarak anlamlı değildir ve sadece %10,3'ünde glukokortikoid replasmanı gerektirmiştir. Araştırmacılar, bu farklılığın, ACTH eksikliğini teşhis etmek için kullanılan ve %8 oranında yanlış pozitif sonuç veren GST'nin kullanımına bağlamışlardır(51)

Kraniyal radyoterapi sonrası tamamen normal hipofiz fonksiyonu hasta grubunun sadece %11,2'sinde görülmüştür(52)

Primer hipofiz dışı beyin tümörleri için dış ışın radyoterapisi alan 56 yetişkin hastanın %41'inde hipofiz yetmezliği oranlarının daha düşük olduğunu gösterilmiştir.

Agha'nın yapmış olduğu çalışmada takip süresi biraz daha kısa (RT'den sonra 12 ila 150 ay arasında) olması, hipofiz yetmezliği insidansındaki farklılıkları açıklayabilir. Bununla birlikte, iki çalışma arasındaki önemli bir fark, Leeds grubunun muhtemelen endokrin semptomlarından şüphelenilmesi nedeniyle zaten bir endokrin servisine başvuran hastaları incelemesi, Dublin serisinin ise radyoterapi servislerinden sıfırdan toplanması ve bu nedenle hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomlardan kaynaklanan bir önyargı içermemesidir. Dublin serisinde, %16'sında tek hormon eksikliği ve %25'inde çoklu eksiklik vardı; bunların %7'sinde panhipopituitarizm mevcuttu. Hipofiz yetmezliği, RT'den sonraki daha uzun zaman aralığı ve daha yüksek biyolojik etkin doz (BED) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır(47)

Radyasyon kaynaklı hipofiz yetmezliğinin görülme sıklığı ve şiddeti, takip süresi uzadıkça artmaktadır. Kyriakakis'in çalışmasında, hipofiz yetmezliğinin yaygınlığı, takip süresinin 2. ve 7. yılları arasında iki katına çıkmış ve radyasyondan on yıl sonra bile yeni yetersizlikler ortaya çıkmıştır(53).

Nörohipofiz dokusu adenohipofize kıyasla radyasyona daha az duyarlıdır ve DI, radyoterapi sonrası hipopituitarizmin spektrumunun bir parçası olarak ortaya çıkmıyor gibi görünmektedir(54)

#### 4. Hipofiz dışı beyin tümörleri Nedeniyle Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz bezinden kaynaklanmayan beyin tümörlerinin cerrahi olarak çıkarılması sonrasında hipofiz disfonksiyonu gelişebilir. Radyasyona maruz kalmamış yirmi hastadan oluşan küçük yayınlanmış bir seride, ekstrasellar tümürlü hastalarda hipopituitarizmin nadir olduğu saptanmıştır. Parasellar astrositoma'nın kapsamlı bir şekilde küçültülmesi yapılan bir hastada meydana gelen tek bir GH eksikliği vakası bildirilmiştir. Tüm hastalar HPA ekseninin dinamik testini geçmiştir ve normal gonadal ve tiroid fonksiyonlarına sahip olduğu görülmüştür. Bunun tersine, Schenider ve ark. intrakraniyal tümörler için tek başına veya RT veya kemoterapi (KT) ile birlikte nörocerrahi uygulanan 68 yetişkin hastada hipofiz yetmezliği oranının %38 olduğunu bildirmiştir. RT ve KT'nin bu hipofiz yetmezliği oranına katkıda bulunabileceği ileri sürülebilse de, yazarlar prevalansın yalnızca nörocerrahi uygulanan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, hipofiz disfonksiyonunun prevalansı ve şiddeti, sella turcica'ya yakın yerleşimli tümörleri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Gonadotropinler ve GH'nin bozulması ACTH ve TSH a göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. DI %4,4 oranında görülmüş ve bunların hepsinde panhipopituitarizm olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, bu çalışma cerrahi yaklaşıma değinmemiştir ve yalnızca nörocerrahi ile tedavi edilenlerin daha radikal bir cerrahi geçirip geçirmediği açık değildir. (23)

#### 5. Hipofiz Tümörleri Nedeniyle Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz tümörlerinin tanısında bazı yapılması gereken zorunlu testler vardır (Tablo1)

*Tablo 1 Hipofiz tümörünün ilk tanısında yapılması zorunlu laboratuvar testleri*

Prolaktin	
Tiroid ile ilgili Testler	
LH, FSH, seks hormonları	Erkeklerde: Total Testosteron
	Menopoz öncesi kadınlarda: Östradiol
Bazal kortizol seviyesi (sabah, aç karnına)*	Kortizol ölçümü genellikle sadece makroadenom veya büyük mikroadenom ( $\geq 6$ mm) durumlarında yapılmalıdır; sınırdan kalan bulgular ise dinamik stimülasyon testleri ile daha ileri incelemeyi gerektirir
IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü )	
1 mg deksametazon baskılama testi	

Ayrıca Hipofiz Tümörlerinde görülen başlıca semptomlar Tablo 2 de özetlenmiştir.

*Tablo 2. Hipofiz tümörlerinin başlıca semptomları ve klinik özellikleri*

<b>Prolaktinoma</b>	<b>Kadınlarda:</b> * Oligomenore * Amenore * Libido kaybı * Galaktore * Kısırlık (hipogonadizm)	<b>Erkeklerde:</b> * Ereksiyon bozukluğu * Cinsel istek kaybı * Kısırlık (hipogonadizm) * Osteoporoz
<b>GH salgılayan adenom</b>	* Akral büyüme * Aşırı terleme * Horlama * Eklem ve kas ağrıları, * Karpal Tünel Sendromu * Yorgunluk	* Konjestif kalp yetmezliği * Kardiyomiopati * Arteriyel hipertansiyon * Diyabet mellitus * Artrit * Uyku apnesi sendromu * Osteoporoz
<b>ACTH salgılayan adenom (Cushing hastalığı)</b>	<b>Gonadotropik eksenin kaybı</b> (%36-95): <b>Kadınlarda;</b> * Oligomenore * Amenore * Kısırlık * Libido kaybı <b>Erkeklerde;</b> * Erektile disfonksiyon * Libido kaybı * Kısırlık * Osteoporoz/kırıklar <b>Kortikotropik eksenin kaybı</b> (%17-62): *Güçsüzlük, * Yorgunluk, * Kilo kaybı, * Solukluk, * Anemi, * Ciddi adrenal kriz	<b>Somatotropik eksenin kaybı</b> (%61-100): * Performans durumunda ve yaşam kalitesinde nonspesifik düşüş <b>Tirotropik eksenin kaybı</b> (%8-81): * Kilo artışı * Soğuğa tahammülsüzlük * Kabızlık * Kuru cilt
<b>Komşu sinir yapılarının kompresyon belirtileri</b>	* Diplopi * Görme keskinliğinde azalma * Başağrısı	* Görme alanı kusurları, * Bitemporal hemianopsi

### 5.1 Prolaktin salgılayan hipofiz tümörlerinin beyin cerrahisi yönetimi

Prolaktinomalar, tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %50'sini oluşturan en yaygın hipofizadenomudur; prevalansı 100.000 nüfus başına ~50 ve insidansı 100.000 kişide 3-5 yenivaka/yıl'dır. Tümör boyutuna göre

mikroprolaktinomalar ( $< 10$  mm çap) veyamakroprolaktinomalar ( $\geq 10$  mm çap) olarak sınıflandırılırlar. Dev tümörler ( $> 40$  mm)nadirdir(55)

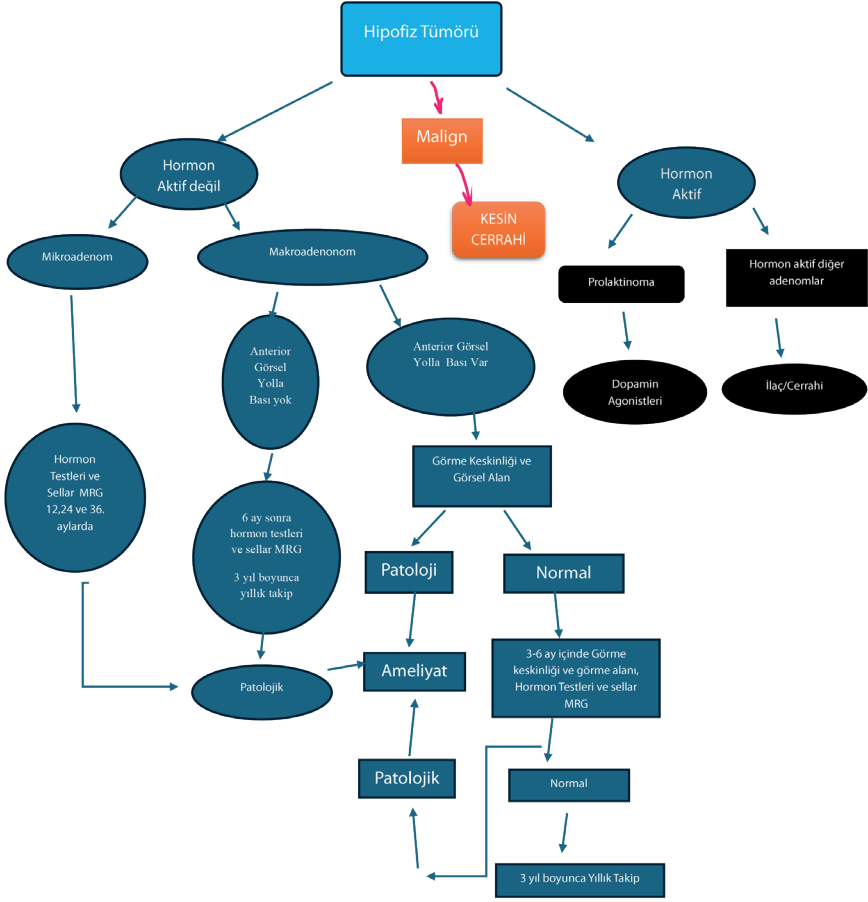
PRL salgısı pulsatildir ve serum seviyeleri uyku sırasında ve sabahın erken saatlerindefizyolojik olarak daha yüksektir. Hiperprolaktinemi tanısı, bazal PRL seviyelerininölçülmesiyle konulur. Duygusal stres, venöz kan alımı, egzersiz ve yürüyüş PRL salgısını uyarır. Bu nedenle, gece boyunca aç kaldıktan sonra, uyandıktan en az iki saat sonra ve hastadinlenirken alınan örnekler, en güvenilir.

Dopamin agonisti (DA) ile yapılan tıbbi tedavi, mikroP'li hastaların yaklaşık %90'ında ve MP'li hastaların %75-80'inde serum PRL seviyelerini normalleştirir. Önemli olarak, tedavigörmemiş MP hastalarının %90'ından fazlasında tümör küçülmesi bildirilmiştir.

Makroprolaktinoma'da tedavi esas olarak nöro-oftalmolojik semptomların hızlı bir şekilde giderilmesine vetümörün küçülmesine yöneliktir. Buna ek olarak, ögonadizmin ve doğurganlığın restorasyonuve galaktorenin baskılanması ile PRL seviyelerinin normalleştirilmesi hedeflenmelidir.

Tedavi başarısızlığı durumunda nöroşirürjik müdahale seçimini yönlendirmek amacıyla, tıbbitedavinin ilk ayı boyunca nöro-oftalmolojik muayene ve klinik değerlendirme kesinlikleplanlanmalıdır. Tedavinin ilk üç ayında PRL düzeyleri haftalık veya aylık olarak, tedavi etkili olursa dahasonra daha uzun aralıklarla değerlendirilmelidir.

Geçen yüzyılın yetmişli yıllarında DA'nın tanıtılmasından sonra, cerrahi büyük ölçüde terkedildi ve prolaktinoma hastalarında ikinci basamak tedavi olarak belirtildi. Cerrahi, yalnızcaDA'ya direnç veya kaçış, DA'ya intolerans, spontan veya DA kaynaklı BOS sızıntısı durumundaveya kronik tedaviye girmek istemeyen hastalar için uygun görüldü. Cerrahi tekniklerdeki iyileşme nedeniyle, yüksek etkinlik oranı göz önüne alındığında, transsfenoidal cerrahi artıkbirinci basamak seçenek olarak düşünülebilir(56).(Şekil 1)



ŞEKİL 1. Hipofiz Tümörlerinin Tedavi Yönetimi

İnvaziv makroprolaktinomalı veya hipofiz karsinomu olan ve kontrol altına alınamayan tümör büyümesinedeniyle ameliyatı ve/veya radyoterapisi başarısız olan hastalarda, temozolomid tedavisine bir nöro-onkologun gözetiminde başlanmalıdır.

Prolaktinomalı seçili hastalarda gereğinde endoskopik ve mikroskobik cerrahi ve radyocerrahi uygulanabilir. Transsfenoidal cerrahi uygulanan ve kontrol grubu olmayan 1836 hastayı (ortalama yaş 34 yıl, %69 kadın) içeren 25 gözlemsel çalışmanın sistematik bir incelemesi, ortalama 22 aylık takip süresinden sonra vakaların %67'sinde hastalık remisyonu bildirilmiştir. Özellikle, mikroprolaktinomanın %83'ünde ve makroprolaktinomanın %60'ında remisyon gözlemlenmiştir. Başlıca komplikasyonlar, vakaların %2'sinde kalıcı diyabetes insipidus, %1'inde menenjit ve %3'ünde BOS sızıntıdır. Diğer endokrin

komplikasyonlar arasında %16'sında geçici diyabetes insipidus, %9'unda SIAD ve %2'sinde ( %95 CI 1-4) hipopituitarizm vardır (57)

Prolaktinomaların cerrahi olarak çıkarılması hipofiz yetmezliğini çözebilir ancak yeni ortaya çıkan yetersizliklere de neden olabilir. Ameliyat sonrası yeniden test yapılması önerilir (58).

Cerrahi başarısızlığı veya tekrarlayan makroprolaktinomalı hastalarda radyoterapi, tümör büyümesinin kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. Fraksiyonlu radyoterapi, vakaların %80'inden fazlasında tümör kontrolüne hastaların %20-30'unda PRL seviyelerinin normalleşmesini sağlamaktadır (59). En sık kullanılan teknoloji, gama bıçağı veya siber bıçak kullanılarak yapılan stereotaktik radyocerrahidir.

## **5. 2. Büyüme Hormonu hipofiz tümörlerinin beyin cerrahisi yönetimi**

Büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz adenomları veya hipofiz nöroendokrin tümörleri (PitNET), karmaşık ve değişken biyolojik davranışa sahip heterojen bir neoplazi grubunu temsil eder. Cerrahi ve somatostatin reseptör ligandları (SRL) ile birinci basamak tıbbi tedavi kromegali tedavisinin temel taşları olmasına rağmen, hastaların önemli bir yüzdesi (%24 ila %65) biyokimyasal hastalık kontrolüne ulaşamamaktadır. (60)..

GH salgılayan adenomların/PitNET tümörlerinin etkin yönetimi öncelikle otonom GH salgısının baskılanmasını, IGF-1'in normalleştirilmesini ve hipofiz tümör kütlelerinin çıkarılmasını veya (en azından) küçültülmesini gerektirir (61).

Radyoterapi (RT), tekrarlanan cerrahi mümkün olmadığında, aktif hastalık kalıntısı durumunda veya ilaç tedavisi başarısızlığından sonra veya rezeke edilemeyen kalıntı tümör kitlesi durumlarında düşünülür. RT tedavisinden sonra hala farmakolojik tedavi gören hastalar da dahil edildiğinde, hormonal normalleşmenin hastaların %60,3'ünde arttığı görülmektedir. Biyokimyasal remisyona ulaşma süresi, bireysel retrospektif deneyimler arasında değişmekte ve tedavi öncesi GH ve IGF-1 düzeylerine bağlıdır. Işınlama tekniği seçimi, hedef tümörün özelliklerine göre yapılmalıdır. Stereotaktik radyocerrahi (SRS), nispeten küçük kalıntı adenomları/PitNET'leri olan hastalar için uygun bir tedavidir: kritik yapılarla yakınlık, uygulanması için sınırlayıcı faktörlerdir ve optik aparata tolere edilebilen maksimum dozlar 8 ve 10 Gy'dir . Fraksiyonlu stereotaktik radyoterapi (FSRT), SRS'ye duyarlı olmayan daha büyük bir GH-PitNET'e sahip hastalar için genellikle tercih edilir (62,63)

## 6. Hipofiz yetmezliğini nasıl taramalıyız?

Hipofiz dışı hastalıklarda hipofiz hastalığı taraması, önemli lojistik ve kaynak zorlukları yaratmaktadır. Bu durum, hasta sayısının fazla olmasından ve ACTH ve GH eksikliği için dinamik testlere duyulan ihtiyaç nedeniyle olmaktadır. Hipofiz hastalığı için en uygun tarama zamanını bilsek de, hangi grupların taranması gerektiği veya gerekmediği hala belirsizliğini korumaktadır. Hormon replasmanından fayda görecektir hipofiz disfonksiyonunun belirlenmesinin organizasyonel ve mali zorlukları oldukça büyüktür. Bu konu üzerinde daha fazla zaman harcanması gereken bir konudur.

### 6.1. Travmatik beyin hasarı

Akut TBH'da klinik zorunluluk, acil tedavi gerektiren hipofiz disfonksiyonunu belirlemekten geçmektedir. Akut ACTH ve AVP eksikliği gözden kaçırılmamalıdır, çünkü her ikisi de ciddi mortalite nedenidir (28). En önemlisi de her ikisi de potansiyel olarak tedavi edilebilir. Ayrıca, hiponatreminin belirlenmesi, erken teşhis edilmesi ve izlenmesi önemlidir. Semptom veren SIADH vakalarının bazıları akut ACTH eksikliğinin belirtileri olabilir ve çoğu hiponatremi kendiliğinden düzelmesine rağmen, bazen nöbetler gibi nörolojik sekillere neden olabilir.

TBH'dan sonraki akut dönemde, ACTH/kortizol rezervinin dinamik testleri pratik değildir. Synacthen testi, sekonder adrenal yetmezliğine bağlıdır ve akut ACTH eksikliğinde anormal bir sonuç vermez. İnsülin hipoglisemisi, hasarlı beyinde nöbet aktivitesi riskini arttırabilir. Ayrıca glukagon testi kullanışsızdır. Uygulamada, saat 09:00'da plazma kortizol ölçümü kullanılmaktadır. Kritik hastalıkta kortizolün normal günlük varyasyonu genellikle kaybolursa da, araştırma standardizasyonu için rutin taramada saat 09:00 örneği kullanılmıştır. Bununla birlikte, klinik nedenlerle acil tedaviye ihtiyaç varsa, tanısal örneklemenin zamanlaması kritik değildir. Bazal kortizol seviyeleri için bir eşik değer tanımlanırsa, yanlış tanı konulmasının potansiyel sonuçları nedeniyle yüksek hassasiyet gerektirir. Bu nedenle, iyi durumda olmayan bir nöroşirürji hastasında ACTH yetersizliğini düşündüren tanısal plazma kortizol konsantrasyonunu  $< 300$  nmol/L olarak kabul edilmiştir. Ayrıca dinamik testler uygun olana kadar ampirik glukokortikoid replasmanı uygulanmıştır. Akut ACTH yetmezliğini, 300 ile 500 nmol/L arasındaki plazma kortizol konsantrasyonları, dışlamayabilir ve hiponatremi, hipoglisemi veya şiddetli hipotansiyon gibi hipoadrenalizm şüphesi varsa ampirik glukokortikoid desteği düşünülmelidir.

Günlük plazma sodyum konsantrasyonu ve sıvı dengesinin izlenmesiyle DI tespit edilebilir. Akut postoperatif DI tanısı, hipotonik (idrara ozmolalitesi 300

mL/saat iki ardışık saat boyunca veya >3 litre/gün) varlığında plazma sodyumu 145 nmol/L'yi aşarsa Seckl ve Dunger kriterleri kullanılarak, konulabilir (64). Tanı konulmadan önce steroid kaynaklı hiperglisemi, böbrek yetmezliği veya diüretik veya mannitol uygulanması gibi poliürinin diğer olası nedenler dışlanmalıdır.

T4'ün nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle akut dönemde TSH eksikliğinin test edilmesi daha az önemlidir. Eksiklikler geçici olabileceğinden ve bu hormonların yerine konmasının kısa vadede sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmadığından, akut dönemde gonadotropin veya büyüme hormonu eksenlerinin test edilmesinin bir rolü genellikle yoktur.

Kimler test edilmeli sorusuna gelince; travmatik beyin hasarı sonrası test için hasta seçiminde yardımcı olmak üzere önerilen bir dizi kriter bulunmaktadır ve Aimeretti ve Ghigo'dan bazı yararlı öneriler sunmuşlardır. Hastaneye yatışta Glasgow Koma Ölçeği derecelendirmesine göre orta veya şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalar için rutin testlerin yapılmasını önermişlerdir (65).

Schneider tarafından 1015 travmatik beyin hasarı hastası üzerinde yapılan bir meta-analizde, hafif, orta ve şiddetli travmatik beyin hasarı olanlarda hipofiz yetmezliğinin yaygınlık oranlarının sırasıyla %17, %11 ve %35 olduğunu gösterilmiştir.

Bu nedenle, hipofiz yetmezliği riski şiddetli travmatik beyin hasarı olanlarda en yüksek olsa da, daha az şiddetli yaralanması olanlarda da risk ihmal edilemeyeceği bir gerçektir. Bununla yanında, bu meta-analize dahil edilen tüm hafif travmatik beyin hasarı olan hastaların hastaneye yatırılması ve nöroşirürjikal müdahale gerektirdiği unutulmamalıdır (23). Ayrıca hafif TBH'li Danimarkalı hasta grubunda bu grupta rutin taramanın önerilmesini haklı çıkaracak kadar sıklıkta hipofiz yetmezliği saptanmamıştır (66)

Literatürdeki birçok çalışma, hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomların tarama için bir kriter olarak kullanılmasını önermiştir (67) Bu önerileri rutin gözetim programlarına dahil edilmiştir. Günümüze yakın zamanda semptomların hipofiz yetmezliğinin öngörücüsü olarak kullanımına ilişkin bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Menstrüel disfonksiyon, ereksiyon bozukluğu veya libido kaybı gibi hipogonadizm semptomlarının hipofiz yetmezliğini güçlü bir şekilde düşündürdüğünü, fakat kilo kaybı ve anergiya gibi spesifik olmayan semptomların hipofiz hormonu eksikliklerini belirlemede seçici olmayan taramadan daha öngörücü olmadığını gösterilmiştir (68).

Akut ACTH eksikliği veya diyabetes insipidus nedeniyle akut hipofiz lezyonları geliştiğini anlatan tüm hastaların yeniden test edilmesi mantıklı görülmüştür. Benzer şekilde, çocuklarda TBH sonrası hipofiz yetmezliği

insidansının daha düşük olduğu görülmüş olsa da, Çocuklarda test yapılması veya en azından büyüme ve ergenliğin ilerlemesinin izlenmesi dikkate alınmaya değerdir (69)

Ne zaman test yapılmalıyız sorusuna gelince ; prospektif bazı çalışmalar, hipofiz bezinin salgı kapasitesinin TBH'dan sonra dinamik olduğunu göstermektedir. Bazı akut yetersizlikler TBH'dan sonraki 3-6 ay içinde iyileşir fakat aynı dönemde yeni endokrin yetersizlikler ortaya çıkabilir. TBH'dan altı ay sonra yeni endokrin yetersizlikler nadiren gelişebilir. Bu sebepten dolayı, yeni hipofiz yetmezliği açısından hastaları taramak ve akut yetersizlikleri olanlarda iyileşme olup olmadığını kontrol etmek için yeniden değerlendirmek için ideal zaman olarak altı ay olduğu önerilmektedir. Fakat gecikmiş iyileşmeye dair yayınlar da vardır (11). Ahga 'nın yaptığı çalışmada geç iyileşme, TBH'dan beş yıla kadar görülmüştür(70)

Bu sebepten dolayı, klinisyenler, klinik göstergeler iyileşmeyi düşündürse bile ileri bir zamanda yeniden değerlendirme yapmaları gerektiğini unutmamalıdır.

Test şu şekilde yapılır; Tirotropin ve gonadotropin eksenleri bazal testlerle güvenilir bir şekilde yorumlanabilir. Fakat somatotropik ve kortikotropik hormon eksenlerin incelenmesi dinamik test gerektirmektedir. Bu inceleme, yerel uzmanlık ve deneyime göre, normallik için yerel olarak belirlenmiş eşik değerleriyle yapılmalıdır. İnsülin tolerans testi, kortikotropik ve somatotropik eksenlerin test edilmesi için altın standarttır. SAK ve TBH' a da nöbet riski, insülin hipoglisemisi kullanımında isteksizliğe neden olabilmektedir. Fakat Danimarka veri formu, bu testin, yüksek riskli gruplardan kaçınılrsa, güvenli olduğunu göstermektedir (71)

Klinik şüphe durumlarında, GH rezervini değerlendirmek için glukagon stimülasyon testi (GST) veya GH + arginin testleri kullanılabilir. Eğer ACTH/kortizol rezervini değerlendirmek için glukagon kullanılıyorsa, %8'lik yanlış pozitif oranı dikkate alınmalıdır (72), ve şüpheli ACTH eksikliği hastaları, Synacthen testi ile doğrulanmalıdır.

Sekonder hipotiroidizm tanısı, yüksek doz glukokortikoidlerin TSH'yi baskılaması nedeniyle zorlaşabilmekte olup tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanmasında kritik hastalık durumunda hasta ötiroid sendromu olasılığı dikkate alınmalıdır. Diyabet insipidus tanısının doğrulanması için, genellikle hipofiz hasarından 8 hafta sonra yapılan su kısıtlama testi gerekmektedir.

## 6.2. Subaraknoid kanama

SAK sonrası erken dönemde en sık görülen anormallik hiponatremidir. Hiponatreminin SAK'da mortaliteyi artırmadığı düşünülse de yakın tarihte

yayınlanan bir makalede sodyum dalgalanmalarının daha kötü nörolojik sonuçlara neden olduğuna dair veriler yer almaktadır (73, 74)

SAK sonrası tüm hiponatremi vakalarının %10'u akut ACTH/kortizol eksikliğinden kaynaklandığı için, TBH sonrası yukarıdaki önerilere göre ACTH eksikliğini teşhis ve tedavi etmek amacıyla hiponatremi hastalarında rutin olarak rastgele plazma kortizolünü kontrol edilmelidir. Akut diyabetes insipidus daha az yaygındır. Fakat özellikle anterior kommunikan anevrizmaların kliplenmesinden sonra adipsi gelişebilir. Hipernatremi her zaman adipsik DI tanısının düşünülmesini gerektirmelidir (75).

SAK hastalarında kronik hipofiz yetmezliği için rutin tarama her zaman gerekli değildir. Birçok çalışma, SAK'da hipofiz yetmezliğinin potansiyel klinik belirleyicilerini değerlendirmiştir. Schneider'in sistematik incelemesinde, klinik durum (Hunt ve Hess Skoru), ilk BT'deki kan miktarı (Fisher BT Skoru) veya SAK sonrası kötü sonuçla ilişkili olduğu bilinen diğer herhangi bir klinik parametre ile hipofiz yetmezliği riski arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Bu, bazı çalışmalarda TBH şiddetinin hipofiz yetmezliğinin bir belirleyicisi olduğu TBH'nin aksine bir durumdur. Hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomları olan ve düşük tarama plazma kortizol değerine sahip tüm hastalara üç ay sonra hipofiz testi yapılmalıdır. Eğer biyokimyasal ve klinik göstergeler gecikmiş iyileşme olasılığını artırıyorsa, hastalarda 12 ay sonra tekrar test edilmelidir (23).

### 6.3. Kafa içi tümörler (hipofiz dışı) ve kraniyal radyoterapi

Hipofiz dışı intrakraniyal tümürlü hastalarda rutin endokrin testlerinin yapılmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı klinik şüphe varsa testler yapılmalıdır. Hipofiz yetmezliği testi, kraniyal radyoterapiden bir yıl sonra başlamalıdır. Büyüme hormonu eksikliği testi ise sadece alta yatan malignitenin yönetimi bağlamında büyüme hormonu tedavisinin güvenli olduğu düşünülüyorsa yapılmalıdır.

Radyoterapi sonrası hipofiz disfonksiyonu, hipofiz hasarından ziyade hipotalamik hasarı gösterebilir. Bu sebepten dolayı, mekanik olarak farklı uyarıcı testlere uyumsuz yanıtlar olabilir. Mesela, GHRH doğrudan hipofizi uyardığı için, GHRH + arginin testi, hipotalamik kökenli GHD geliştiren hastalarda yanlış bir şekilde normal bir GH yanıtı verebilmektedir. Bu nedenle kraniyal radyasyondan sonraki ilk yıllarda güvenilir değildir (76)

İnsülin Tolerans Testi (ITT), çoğu klinik senaryoda GHD tanısı için altın standart olarak kabul edilir fakat yetişkinlerde radyoterapi sonrası, ITT'ye tek başına başarısız bir yanıt, mutlaka GHD'yi değil, zaten maksimum düzeyde

uyarılmış bir eksen daha fazla uyarmada başarısızlığı yansıtabilmedktedir. Ayrıca, GHRH + arginin testine başarısız bir yanıt neredeyse her zaman GHD'yi gösterir (77)

Bu sebeple, kraniyal radyoterapi sonrasında multipl ön hipofiz hormon eksikliklerinin yokluğunda, izole büyüme hormonu eksikliği tanısını doğrulamadan önce mekanistik olarak farklı iki testin yapılması gerektiği birçok uzman tarafından savunulmaktadır.

## 7. Hipofiz yetmezliğinin yönetimi

### 7.1. Akut hipofiz yetmezliği

#### 7.1.1 Kortikosteroidler

Rastgele ölçülen kortizol değerinin laboratuvar analizlerinin çıkması beklenirken, mesela bölünmüş dozlarda veya sürekli infüzyon yoluyla günde 200 mg hidrokortizon gibi parenteral glukokortikoidler verilebilir. Hasta akut olarak iyi durumda değilse, günde üç kez 20 mg oral hidrokortizon stres dozu verilebilmektedir. Hastalar, ayakta tedavi olarak değerlendirmeye kadar günde iki kez 10 mg'lık idame dozuyla taburcu edilebilir. Uzun süreli glukokortikoid tedavisine yalnızca dinamik testlerde başarısız olan hastalarda devam edilmelidir.

#### 7.1.2. Tiroksin

T4'ün nispeten uzun yarı ömrü (bir hafta) nedeniyle, merkezi hipotiroidizmin tedavisi acil durumda gerekli olmayıp ve glukokortikoid replasmanından önce yapılmamalıdır.

#### 7.1.3. Diabetes insipidus

DI genellikle hipofiz hasarından sonraki iki gün içinde ortaya çıkar ve hipotonik poliüri ve susuzluk ile kendini belli eder. Hasta bilinçsiz veya bilişsel olarak bozuka, hipernatremi hızla gelişir. Hastaların çoğu ameliyat sonrası üçüncü günde düzelir. Fakat az bir kısmı kalıcı DI'ye ilerleyebilir. DI tanısı konduktan sonra su açığının derhal giderilmesi ve desmopressin uygulanması gereklidir. 6-12 saat boyunca etkili olan tek bir parenteral desmopressin dozu uygulanmasını önerilmektedir(64)

Poliüri devam ederse daha fazla doz uygulanmalıdır.. Nadir olarak, başlangıçtaki DI'yi takiben geçici bir hiponatremi ve antidiürez dönemi ve ameliyat sonrası iki haftaya kadar kalıcı DI'ye dönüş ile üç fazlı bir yanıt meydana gelebilmektedir. Bu sebeple ve DI'nin çoğu durumda geçici olması

nedeniyle, düzenli desmopressin yalnızca poliüri 48 saatten fazla devam ederse önerilmektedir. Desmopressin tedavisine başlandıktan sonra plazma sodyum konsantrasyonunun izlenmesine devam edilmesi ve hastalara ve bakım verenlere üç fazlı yanıt riski ve hiponatremiyi düşündüren semptomlar gelişmesi durumunda plazma sodyum için acil kan örneği alınması gerektiği konusunda bilgi verilmesi çok önemlidir. Taburculuk öncesi desmopressinin kesilmesi, endojen vazopressin salgısının kendiliğinden geri dönüşünü gösterenleri saptamada yararlıdır. Hipokalemi düzeltilmelidir, çünkü desmopressin tedavisi sırasında böbrek direncine neden olabilir.

Gerekli desmopressin dozu, vazopressin eksikliğinin derecesiyle doğru orantılıdır. Kısmi DP'si olanlarda, gece oral yolla alınan 0,2 mg'lık bir doz yeterli olabilir. Fakat daha şiddetli hastalığı olanlarda günde iki ila üç kez 0,2 mg'a kadar doz gerekebilir. Hannon ve ark yaptığı uygulamada, su tutulmasının meydana gelmesine izin vermek ve dilüsyonel hiponatreminin gelişmesini önlemek için hastalara haftada bir dozu atlamaları tavsiye edilmiştir(64).

## 7.2. Kronik hipofiz yetmezliği

### 7.2.1. Büyüme hormonu

GHD, azalmış egzersiz kapasitesi, azalmış yağsız vücut kütlesi, bozulmuş kalp fonksiyonu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile alakalıdır . GHD'li yetişkinler ayrıca yaşam kalitesi değerlendirmelerinde daha düşük puan alırlar. Bu etkiler, nöroşirürji hastaların iyileşmesini ve rehabilitasyonunu olumsuz etkileyebilmektedir. GH replasmanının faydalı etkileri olduğu belirlenmiştir. ve nöroşirürji hastalardaki veriler az olsa bile , şiddetli eksikliği olan hastalarda replasman GH'nin diğer GHD durumlarına göre daha az etkili olacağına inanmak için hiçbir gerekçe yoktur(77)

### 7.2.2. Gonadotropinler

Akut sonrası dönemde kemik, kas ve cinsel sağlık üzerindeki faydaları nedeniyle seks steroidlerinin yerine konması düşünülmelidir. Bu yerine koyma yönteminin seçimi doğurganlık isteği, maliyet, kolaylık ve hasta tercihinine bağlı olmalıdır(78)

## 8. Nöroşirürjikal Hiponatremi

Hiponatremi en yaygın elektrolit anormallığı olup ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Nöroşirürji yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülür. En yüksek insidans SAK, ardından intrakraniyal tümörler, TBH ve hipofiz cerrahisinden sonra görülür.

Genellikle Nöroşirürji hastaları, altta yatan serebral patoloji, yüksek intrakraniyal basınç, asidoz, hipoksi veya hiperkapni gibi serebral irritasyona neden olan diğer faktörlerin varlığı nedeniyle semptomatik hiponatremi gelişme riski altındadırlar (79).

Hiponatremiye bağlı nöbetler, diğer ortamlarda beklenenden daha yüksek plazma sodyum konsantrasyonlarında meydana gelebilir. Nöroşirürji hastalarında hiponatreminin patofizyolojisi multifaktöriyel olabilmektedir. Serebral vazospazmı önlemek için yüksek hacimli intravenöz sıvıların ve intraserebral basıncı düşürmek için mannitolün kullanılması değerlendirmeyi zorlaştırabilmektedir (80).

### 8.1 Değerlendirme

Hastada Hiponatreminin altta yatan nedenini saptamak için, hastanın hipovolemik, övolemik veya hipervolemik olup olmadığını anlamak amacıyla sıvı durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Düşük santral venöz basınç (CVP), taşikardi, hipotansiyon ve yüksek plazma üre gibi klinik belirteçler hipovolemiyi belirlemede yardımcı olabilir. Yüksek CVP, sıvı yüklenmesi belirtileri ve pozitif sıvı dengesi hipervolemiyi göstermektedir.

SIADH tanısı, iyi tanımlanmış parametrelere dayanmaktadır. Glukokortikoid eksikliği her zaman dışlanmalıdır. Serebral tuz kaybı (CSW) nadir olup varlığı, hacim azalması, natriürez ve intravenöz salin tedavisine yanıt ile birlikte hiponatremi ile kendini gösterir(81).

### 8.2 Tedavi

Tedavi basamaklarının yönetiminde anahtar nokta, altta yatan nedenin ve hiponatreminin kronikliğinin doğru değerlendirilmesidir. Hiponatremi birkaç gün içinde gelişirse , serebral adaptasyon serebral ödemi önleyebilir.

Plazma sodyumundaki düşüş hızlı ise semptomların görülme olasılığı çok fazladır. Böyle bir durumda, beynin adaptasyon yeteneğinin sınırları aşılır, su beyin hücrelerine kaydırılır ve serebral ödem meydana gelir. Hiponatremi hızlıca ve etkin bir şekilde düzeltilmezse, kafa içi basıncı artar ve bu durum nöbetlere, hipoksiye, serebral herniasyona ve hatta ölüme neden olabilir (82)

Nöroşirürjikal hiponatreminin çoğu akuttur ve bazı hastalarda tıbbi acil durum olarak ortaya çıkar. Son dönemde uzmanlar, serebral ödemi azaltmak için 2-4 saat içinde 3-5 mmol/L'lik hızlı bir ilk düzeltme yapmanın önemini vurgulamaktadır (83).

Ciddi semptomlar için, klinik iyileşme sağlanana kadar üç kez tekrarlanan, 10 dakika içinde bolus olarak verilen 100 mL %3'lük salin kullanılabilir. Plazma

sodyumundaki hedef artışın geri kalanı 24 saatin geri kalanında verilebilir. Hafif ve orta şiddette nörolojik semptomlar için, 0,5 2 mL/kg/saat hızında %3'lük salin infüzyonu uygulanabilir. Ozmotik demiyelinizasyon riskini azaltmak için plazma sodyum artışı, <8 mmol/L/24 saat hedeflenmeli ve 12 mmol/L/24 saati geçmemelidir. Ozmotik demiyelinizasyon riski daha yüksek olduğunda hedef daha düşük olmalıdır(84)

Nöroşirürjikal hiponatremiye sahip hastaların çoğunda hastaneden taburcu edilme zamanına kadar biyokimyasal anormallikler tamamen düzelir. Bu nedenle kronik hiponatremi nadir olup ortaya çıkarsa standart önerilere göre tedavi edilir (83)

## 9. Sonuç

Nöroşirürji hastalarında Endokrin disfonksiyonu, çok sık saptanan ve hem akut hem de kronik dönemde olumsuz sonuçlara yol açabilen ciddi bir klinik durumdur. Böyle hastaların teşhisinde ve takibinde endokrinologlarla beyin cerrahları ortak çalışmalıdır. Hipofiz yetmezliği ve tuz-su dengesi bozukluklarının hızlı ve güvenli bir şekilde teşhis edilip yönetilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmek, hastanede kalış süresini kısaltmak ve iyileşme ile rehabilitasyonu kolaylaştırmak için nöroşirürjiyen ve nöroendokrinolog arasında iş birliği şarttır.

## Referanslar:

1. Khajeh L, Blijdorp K, Neggers SJ, Ribbers GM, Dippel DW, van Kooten F. Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurology* 2014 14 205. (doi:10.1186/s12883-014-0205-0).
2. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, Sherlock M, Thompson CJ. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 291–298. (doi:10.1210/jc.2013-3032)
3. GARRAHY, Aoife; SHERLOCK, Mark; THOMPSON, Christopher J. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *European journal of endocrinology*, 2017, 176.5: R217-R233.
4. Cuesta M, Gupta S, Salehmohamed R, Dineen R, Hannon MJ, Tormey W & Thompson CJ. Heterogenous patterns of recovery of thirst in adult patients with adipsic diabetes insipidus. *Quarterly Journal of Medicine* 2015 109 303–308. (doi:10.1093/qjmed/hcv175)
5. Eisenberg Y & Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. *Endocrine Practices* 2016 22 76–83. (doi:10.4158/EP15940.RA)
6. Chen I & Mitchell P. Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery* 2016 30 554–559. (doi:10.1080/02688697.2016.1181151)
7. Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J & Connolly ES Jr. Impact of hyponatremia on morbidity, mortality, and complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurgery* 2016 85 305–314. (doi:10.1016/j.wneu.2015.08.054)
8. See AP, Wu KC, Lai PM, Gross BA & Du R. Risk factors for hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016 32 115–118. (doi:10.1016/j.jocn.2016.04.006)
9. Greenberg JK, Washington CW, Guniganti R, Dacey RG Jr, Derdeyn CP & Zipfel GJ. Causes of 30-day readmission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2016 124 743–749. (doi:10.3171/2015.2.JNS142771)
10. Mistry AM, Mistry EA, Ganesh Kumar N, Froehler MT, Fusco MR & Chitale RV. Corticosteroids in the management of hyponatremia, hypovolemia, and vasospasm in subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2016 42 263–271. (doi:10.1159/000446251)
11. Klose M, Brennum J, Poulsen L, Kosteljanetz M, Wagner A & Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2010 73 95–101...

12. Gardner CJ, Javadpour M, Stoneley C, Purthuran M, Biswas S, Daousi C, MacFarlane IA & Cuthbertson DJ. Low prevalence of hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage using confirmatory testing and with BMI-specific GH cut-off levels. *European Journal of Endocrinology* 2013 168 473–481. (doi:10.1530/EJE-12-0849)
13. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Javadpour M, Sherlock M & Thompson CJ. Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2015 82 115–
14. Karaca Z, Tanriverdi F, Dagli AT, Selcuklu A, Casanueva FF, Unluhizarci K & Kelestimur F. Three years prospective investigation of pituitary functions following subarachnoid haemorrhage. *Pituitary* 2013 16 76–82. (doi:10.1007/s11102-012-0377-9)
15. Hannon MJ & Thompson CJ. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2010 73 16–17.
16. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benvenega S, degli Uberti EC et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clinical Endocrinology* 2004 61 320–326. (doi:10.1111/j.1365.2265.2004.02094.x)
17. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F & Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis. *Frontiers in Endocrinology* 2011 2 25. (doi:10.3389/fendo.2011.00025)
18. FELDT-RASMUSSEN, Ulla; KLOSE, Marianne Christina. Pathophysiology and diagnosis of neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2025, 39.3: 102020.
19. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA & Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Injury* 2007 21 651–656. (doi:10.1080/02699050701426956).
20. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF & Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocrine Reviews* 2015 36 305–342. (doi:10.1210/er.2014-1065)
21. Zheng P, He B, Guo Y, Zeng J & Tong W. Decreased apparent diffusion coefficient in the pituitary and correlation with hypopituitarism in patients with traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery* 2015 123 75–80. (doi:10.3171/2014.12.JNS132308)
22. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Amoresano Paglionico V, Dalla Mora L, Selcuklu A, Unluhizarci K et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic

- brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *Journal of Neurotrauma* 2013 30 1426–1433. (doi:10.1089/neu.2012.2752)
23. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK & Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007 298 1429–1438. (doi:10.1001/jama.298.12.1429)
  24. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Cote I, Lachance O, Archambault PM, Lamontagne F, Moore L, Bernard F et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Critical Care Medicine* 2014 42 712–721. (doi:10.1097/CCM.0000000000000046)
  25. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA & Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Injury* 2007 21 651–656. (doi:10.1080/02699050701426956)
  26. Prasanna KL, Mittal RS & Gandhi A. Neuroendocrine dysfunction in acute phase of moderate-to-severe traumatic brain injury: a prospective study. *Brain Injury* 2015 29 336–342. (doi:10.3109/02699052.2014.955882)
  27. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF & Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Injury* 2007 21 433–439. (doi:10.1080/02699050701311083)
  28. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O’Sullivan EP, O’Brien MM, Sherlock M, Rawluk D, O’Dwyer R, Tormey W & Thompson CJ. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3229–3237. (doi:10.1210/jc.2013-1555)
  29. Bohnen N, Twijnstra A & Jolles J. Water metabolism and postconcussional symptoms 5 weeks after mild head injury. *European Neurology* 1993 33 77–79. (doi:10.1159/000116907)
  30. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T & Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surgical Neurology* 2007 68 387–393. (doi:10.1016/j.surneu.2006.11.052)
  31. Cuesta M, Hannon MJ & Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinología y Nutrición* 2016 63 230–238.)
  32. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A & Thompson CJ. Clinical review: disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1423–1433. (doi:10.1210/jc.2011-3201)

33. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini Fustini M et al. Residual pituitary function after brain injury induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 6085–6092. (doi:10.1210/jc.2005-0504)
34. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF & Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clinical Endocrinology* 2008 68 573–579. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03070.x)
35. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Amoresano Paglionico V, Dalla Mora L, Selcuklu A, Unluhizarci K et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *Journal of Neurotrauma* 2013 30 1426–1433. (doi:10.1089/neu.2012.2752)
36. Agha A, Phillips J, O’Kelly P, Tormey W & Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *American Journal of Medicine* 2005 118 1416. (doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.042) ( 45 ).
37. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, Kreitschmann Andermahr I, Buchfelder M, Faust M, Berg C, Wallaschofski H, Renner C, Uhl E et al. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: data from the German database on hypopituitarism. *Journal of Neurotrauma* 2016 33 1544–1553. (doi:10.1089/neu.2015.4109)
38. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE & Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 2752–2756. (doi:10.1210/jc.86.6.2752)
39. Klose M, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)
40. Thompson CJ & Baylis PH. Thirst in diabetes insipidus: clinical relevance of quantitative assessment. *Quarterly Journal of Medicine* 1987 65 853–862. (doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068155)
41. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH & Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975 2 104–107. (doi:10.1016/S0140-6736(75)90006-9)
42. Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT & Ho JH. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Quarterly Journal of Medicine* 1991 78 165–176. (doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068535)

43. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, Loeffler JS, Leibsch NJ, Klibanski A & Munzenrider JE. Hypothalamic/pituitary function following high dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001 49 1079–1092. (doi:10.1016/S0360-3016(00)01387-0)
44. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G & Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Quarterly Journal of Medicine* 1989 70 145–160
45. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO & Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1666–1672. (doi:10.1210/jc.2006-2599)
46. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, Mohr A, Lindel K, Debus J & Combs SE. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiation Oncology* 2013 8 18. (doi:10.1186/1748-717X-8-18)
47. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W & Thompson CJ. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 6355–6360. (doi:10.1210/jc.2005-1525)
48. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)
49. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, Smit JW & Pereira AM. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 2330–2340. (doi:10.1210/jc.2011-0306)
50. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)
51. Rao RH & Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987 36 658–663. (doi:10.1016/0026-0495(87)90150-8)
52. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)

53. Borson-Chazot F & Brue T. Pituitary deficiency after brain radiation therapy. *Annales d'Endocrinologie* 2006 67 303–309. (doi:10.1016/s0003-4266(06)72602-6)
54. COZZI, Renato, et al. Italian guidelines for the management of prolactinomas. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 2023, 23.12: 1459-1479.
55. IKEDA, Hidetoshi, et al. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2013, 115.9: 1621-1625.
56. VILAR, Lucio, et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 2019, 109.1: 7-19.
57. PETERSENN, Stephan, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023, 19.12: 722-740.
58. TROUILLAS, Jacqueline, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology*, 2019, 109.1: 70-76.
59. BIANCHI, Antonio, et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Frontiers in endocrinology*, 2023, 14: 1123267.
60. Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Akromegali: Bozukluğundegerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi. *Endocr Pract* (2014) 20 Suppl:7–17. doi: 10.4158/EP14430.RA
61. MINNITI, Giuseppe; OSTI, Mattia Falchetto; NIYAZI, Maximillian. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiation oncology*, 2016, 11.1: 135.
62. LOSA, Marco, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93.7: 2546-2552.
63. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A & Thompson CJ. Clinical review: disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1423–1433. (doi:10.1210/jc.2011-3201)
64. Aimaretti G & Ghigo E. Should every patient with traumatic brain injury be referred to an endocrinologist? *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2007 3 318–319. (doi:10.1038/ncpendmet0460)
65. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)

66. Gasco V, Prodam F, Pagano L, Grottoli S, Belcastro S, Marzullo P, Beccuti G, Ghigo E & Aimaretti G. Hypopituitarism following brain injury: when does it occur and how best to test? *Pituitary* 2012 15 20–24. (doi:10.1007/s11102-010-0235-6)
67. Cuesta M, Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, Tormey W, Rawluk D, Delargy M, Agha A & Thompson CJ. Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury. *Clinical Endocrinology* 2016 84 92–98. (doi:10.1111/cen.12874)
68. Krahulik D, Aleksijevic D, Smolka V, Klaskova E, Venhacova P, Vaverka M, Mihal V & Zapletalova J. Prospective study of hypothalamo-hypophyseal dysfunction in children and adolescents following traumatic brain injury. *Biomedical Papers* 2016 Epub ahead of print. (doi:10.5507/bp.2016.047)
69. Agha A, Ryan J, Sherlock M & Thompson CJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005 84 381–385. (doi:10.1097/01.PHM.0000156898.47097.93)
70. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)
71. Rao RH & Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987 36 658–663. (doi:10.1016/0026-0495(87)90150-8)
72. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, Rawluk D, Tormey W & Thompson CJ. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgraduate Medical Journal* 2009 85 171–175. (doi:10.1136/pgmj.2008.072819)
73. Bales J, Cho S, Tran TK, Korab GA, Khandelwal N, Spiekerman CF & Joffe AM. The effect of hyponatremia and sodium variability on outcomes in adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* 2016 96 340–349. (doi:10.1016/j.wneu.2016.09.005)
74. Tan J, Ndoro S, Okafo U, Garrahy A, Agha A & Rawluk D. Delayed recovery of adipsic diabetes insipidus (ADI) caused by elective clipping of anterior communicating artery and left middle cerebral artery aneurysms. *New Zealand Medical Journal* 2016 129 86–90.
75. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ & Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 2067–2079. (doi:10.1210/jcem.87.5.8509)
76. Darzy KH, Thorner MO & Shalet SM. Cranially irradiated adult cancer survivors may have normal spontaneous GH secretion in the presence of discordant

- peak GH responses to stimulation tests (compensated GH deficiency). *Clinical Endocrinology* 2009 70 287–293. (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03359.x)
77. Thomas JD & Monson JP. Adult GH deficiency throughout lifetime. *European Journal of Endocrinology* 2009 161 (Supplement 1) S97–S106. (doi:10.1530/EJE-09-0258)
78. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, Reynolds JC & Nelson LM. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 3418–3426. (doi:10.1210/jc.2013-4145)
79. Hannon MJ, Thompson CJ. Neurosurgical hyponatremia. *Journal of Clinical Medicine* 2014 3 1084–1104. (doi:10.3390/jcm3041084)
80. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson CJ. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2006 64 250–254. (doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02432.x)
81. Nelson PB, Seif SM, Bordo JC, Robinson AG. Kafa içi hastalıklarında hiponatremi: belki de uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) değildir. *Nöroşirürji Dergisi* 1981 55 938–941. ( doi:10.3171/jns.1981.55.6.0938)
82. Hannon MJ, Thompson CJ. Neurosurgical hyponatremia. *Journal of Clinical Medicine* 2014 3 1084–1104. (doi:10.3390/jcm3041084)
83. Sözel JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Hiponatreminin tanı, değerlendirme ve tedavisi: uzman panel önerileri. *Amerikan Tıp Dergisi* 2013 126 S1–S42( doi:10.1016/j.amjmed.2012.11.010 )
84. Sözel JG, Greenberg A, Patlamak V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, Poch E, Chiodo JA, Dave J. Uygunsuz antidiüretik hormon salgılama sendromunun teşhis ve tedavisi. *Amerikan Tıp Dergisi* 2016 129 537.e9–537.e23( doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.005 )