

# ÖN HIPOFİZ BEZİ YETERSİZLİĞİNİN NEDENLERİ

Rıfat Emral\*

## ÖZET

Hipopituitarizm ön hipofiz bezinde üretilen bir veya birden fazla hormonun, ya da tüm hormonların yetersizliği sonucu gelişen klinik sendromlara verilen isimdir. Hipopituitarizm şu nedenlere bağlı oluşabilir: intrinsik veya primer hipofiz hastalığı, intrinsik hipotalamik veya sekonder hipofiz hastalığı, ve ekstrinsik ekstrasellar veya parasellar hastalık. Hipotalamo-hipofizer bölgenin rahatsızlıkları yapısal bir sorunun saptanabildiği 'yapısal veya organik' bozukluklar ve yapısal bir sorunun saptanamadığı, potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen 'fonksiyonel' bozukluklar olarak sınıflanabilir. Yapısal bozukluklar şu durumları içerir: gelişimsel bozukluklar, travmatik bozukluklar, vasküler bozukluklar, inflamatuvar bozukluklar, ve neoplastik bozukluklar. Fonksiyonel sebepler her ne kadar hipopituitarizmin en sık nedenini oluştururlarsa da, erişkinlerde hipopituitarizm genellikle hipofiz adenomlarına bağlı olarak veya hipofiz adenomlarının tedavisi sırasında ortaya çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipopituitarizm, Organik hipofiz hastalığı, Fonksiyonel hipofiz hastalığı

## SUMMARY

### Hypopituitarism

Hypopituitarism is the clinical syndrome which results from failure of the anterior pituitary gland to produce one, more than one, or all of its hormones. Hypopituitarism can result from: intrinsic or primary pituitary disease, intrinsic hypothalamic or secondary pituitary disease, and extrinsic extrasellar or parasellar disease. Disorders of the hypothalamic-pituitary unit can be classified into 'structural or organic' disorders where a structural disorder is identifiable, and 'functional' disorders where a potentially reversible dysfunction occurs in the absence of an identifiable structural abnormality. Structural disorders includes: developmental disorders, traumatic disorders, vascular disorders, inflammatory disorders, and neoplastic disorders. Although the functional disorders are the most frequent reason of hypopituitarism, in adult population, hypopituitarism is generally due to the pituitary adenomas or may be developed during the treatment of the pituitary adenomas.

**Key Words:** Hypopituitarism, Organic pituitary disease, Functional pituitary disease.

Ön hipofiz bezi, diğer adıyla adenohipofiz, endokrin sistemin orkestra şefi olarak kabul edilmektedir. Ön hipofiz bezi yetersizliği, yani 'hipopituitarizm', bu bezde üretilen bir veya birden fazla hormonun, ya da tüm hormonların yetersizliği sonucu gelişen klinik sendromlara verilen isimdir. Yalnız bir adenohipofiz hormonunun eksikliğine 'selektif veya izole hipopituitarizm', tüm adenohipofiz hormonlarının eksikliği sonucu gelişen klinik tabloya ise 'panhipopituitarizm' adı verilmek-

tedir(1). Hipopituitarizmin erişkin toplumdaki insidansı yıllık milyonda 8-10 yeni vakadır(2, 3). Bugün artık bilinmektedir ki sağlıklı bireylere göre hipopituitar olan kişilerin mortalite riskleri belirgin olarak artmıştır. Bir çalışmaya göre bu risk normal sağlıklı bireylerden 1.8 kat fazladır(2). Başta gelen ölüm nedeni ise vasküler hastalıklardır. Asemptomatik hipopituitar bireylerde dahi ateroskleroz sıklığında artış tespit edilmiştir(4, 5).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı.

Ön hipofiz bezinde başlıca 'growth hormon' (GH), prolaktin, adrenakortikotrop hormon (ACTH), follükül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) üretilip salgılanmaktadır. Tüm bu hormonların üretimi ve salgılanması hipotalamusdan, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize ulaşan salgılatıcı ve/veya baskılayıcı diğer hormonların kontrolü altında olmaktadır. Genel olarak hipofiz hormon düzeyleri gün içinde dalgalanmalar gösterir ve salgılanmaları hedef organlardan salgılanan hormonların 'feedback' inhibisyonuna bağlı olmaktadır. Bunun tek istisnasını prolaktinin salgılanması oluşturur. Normal prolaktin düzeyleri dopaminin devamlı tonik inhibisyonu aracılığıyla sağlanır(6, 7). Prolaktin dışındaki ön hipofiz hormonlarının, hedef organlardan salgılandıkları hormonlara bakılmaksızın tek başlarına ölçülmesi hipofizer yetersizlik tanısını koymada yeterli olmaz. Eğer bir hedef endokrin bezin salgıladığı hormon kesin olarak düşük ise ve bu hedef bezi uyaran hipofiz hormonu da subnormal düzeylerdeyse, bu durum hipofizer veya hipotalamik seviyede bir yetersizliği gösterir. Hafif hedef bez yetersizliğinin olduğu durumlarda normal hipofiz hormon konsantrasyonunun tespiti biyolojik olarak hipoaktif bir hipofiz hormon salınımı olduğunu gösterir(8). Bazı durumlar hormon düzeylerinde düşüş yaparak yanlışlıkla hipopituitarizm tanısına yol açarken bazı durumlar da hormon düzeylerini yükselterek hipopituitarizm tanısının atlanmasına neden olabilirler. Bu durumlar:

1. Tiroid, adrenal ve gonadlardan salgılanan periferik hormonlar dolaşımında kısmen taşıyıcı proteinlerine bağlı olarak bulunurlar. Bu taşıyıcı proteinlerin düzeylerini etkileyen herhangi bir hastalıkta veya ilacın kullanılmasında total hormon konsantrasyonu değişir, ancak bu durumdan serbest hormon düzeyleri etkilenmez. Bu nedenle serbest hormon düzeylerinin ölçülmesi daha uygundur.

2. Hipofiz hormonlarından birinin aşırı ya da az salgılanması diğer hipofiz hormon düzeylerini etkileyebilir.

3. Hormonların idrarla atılmasını etkileyen durumlar (üremi, nefrotik sendrom) veya karaciğerde yıkımını bozan durumlar (çeşitli karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm), ayrıca ağır hastalık durumları hormon konsantrasyonlarını değiştirebilir; ör-

neğin ötiroid hasta sendromu sekonder hipotiroidinin laboratuvar bulgularını gösterebilir(9).

4. Bazı ilaçlar da hormon düzeylerinde değişikliğe yol açabilirler. Örneğin fenitoin ve yüksek dozlarda salisilatlar tiroksin bağlayıcı proteinin hormon bağlanma yerine bağlanabilirler ve bu şekilde total T4 düzeyi düşer, fakat serbest fraksiyonda değişiklik olmaz.

Hipopituitarizmi olduğu saptanan hastalarda yılda bir veya hastanın klinik durumuna göre daha sık aralıklarla laboratuvar testlerini tekrarlamak gereklidir(1). Hipopituitarizme bağlı olmayan semptomları tanımak önemlidir zira hipopituitar hastalarda başka endokrin hastalıklara bağlı özgün olmayan şikayetler sık görülebilmektedir. Dolayısıyla her semptom replasman dozu yetersizliğini veya fazlalığını göstermez. Eğer endojen serum hormon düzeyleri normale ve hasta kullanmakta olduğu hormonu önerilen dozun üst hudutunda alıyorsa ya da hasta daha önce aynı dozdayken aylarca stabil kalmışsa, hastanın semptomları replasman tedavisiyle ilgili değildir, başka bir hastalık durumunu sorgulamak gerekir.

#### **Ön hipofiz bezi yetersizliğinin etyolojisi.**

Hipopituitarizm şu nedenlerden oluşmaktadır:

- 1- İntrinsik veya primer hipofiz hastalığı- Ön hipofiz bezindeki hormon salgılayan hücrelerin yokluğu, destrüksiyonu veya disfonksiyonu sonucu oluşur.
- 2- İntrinsik hipotalamus veya sekonder hipofiz hastalığı- Hipotalamusdaki düzenleyici hormonların yetersizliği veya yokluğu sonucu ön hipofiz bezindeki hormonların üretim ve salgılanmasının bozulması sonucu oluşur.
- 3- Ekstrinsik ekstrasellüler veya parasellar hastalık- Hipotalamo-hipofizer endokrin sistemi baskı altına alan, infiltre eden ya da tamamen ortadan kaldıran sebeplerce oluşmaktadır. Hipotalamo-hipofizer sistemin bozukluğu 'yapısal ya da organik' olabileceği gibi, geri dönüşümlü de olabilen 'fonksiyonel' disfonksiyon şeklinde de görülebilir.

#### **Yapısal Bozukluklar**

##### **A-Gelişimsel Bozukluklar.**

- Hipofiz bezinin konjenital yokluğu: Aplazi veya hipoplazi şeklinde olabilir. Sıklıkla anensefali ve holoprosensefali gibi orta hat ön beyin

- gelişim kusurlarıyla birliktelik gösterir. Genellikle letal malformasyonlar olmakla beraber hafif formlarında yenidoğan çeşitli derecelerde hipofiz bezi yetersizliğiyle doğar(10, 11).
- Ektopik hipofiz: Hipofiz bezinin 'sella turcica' dışında gelişmesinden oluşur. Hipotalamo-hipofizer sistemin vasküler bağlantısı oluşamaya-çağı için hipopituitarizmle sonuçlanır.
  - Gelişimsel kistler: Kistik kitleler hipofiz bezi içinde veya çevresinde yerleşebilirler. Hipofiz bezine direk bası yaparak, ya da hipotalamus ve hipofiz sapına bası oluşturarak hipopituitarizme yol açarlar(12).
  - Rathke kleft kisti: Rathke kesesinden kaynaklanan, sıklıkla sellar içinde yerleşen, nadiren suprasellar olabilen kistlerdir(13).
  - Araknoid kistler: Oldukça nadir, genellikle çocukluk çağında görülen suprasellar subaraknoid boşluk yerleşimli kistlerdir(14).
  - Epidermoid kistler: Daha çok ikinci dekatta görülen, parasellar bölgeye yerleşme meylinde olan, yavaş büyüyen kistlerdir(15). Çok nadir olarak malign transformasyona uğrayabilirler.
  - Dermoid kistler: Sellar bölge yerleşimli olması alışılmış bir durum değildir. Periferik kalsifikasyon gösterebilir(15).
  - Konjenital empty sella: Sellada genişleme yapan, sık görülen sebeplerden biridir(16). Sellar diafragmanın hasarlanması sonucu sellar bölgeye araknoidin fıtıklaşması ile gelişir. İnkompakt hipofiz izolasyonu sendromuna neden olabilir(17). Primer empty sella sendromu olanların %50'sinde benign intrakranial hipertansiyon görülür(18). Hipofiz bezinin %90'ından fazlasının bası altında kalması veya atrofiye gitmesi sonucu hipopituitarizm oluşur. Ancak primer empty sella hastalarının büyük kısmında hipofiz fonksiyonları normaldir, fakat %15 kadarında hafif hiperprolaktinemi görülebilir(18).

### **B-Travmatik Bozukluklar.**

- Kazalara bağlı kafa travması: Sellar bölgenin direk kırılması sonucu oluşan hipofiz hasarlanmasıyla sonuçlanabilir(19). Bez içine kanama, hipotalamus hasarı, hipofiz sapı kesisile, ya da yetersiz kanlanma, vazospazm ve şok sonucu iskemik hipofiz infarktı gelişerek hipopituitarizm oluşabilmektedir(20). Oluşan hipofiz

bezi yetersizliği selektif veya multihormonal(21), geçici veya kalıcı tarzda olabilir(22).

- Nöroşirurjikal travma: En sık görülen hipofizer travma sebebidir. Hipofizdeki veya yakın komşuluğunda bulunan intrakranial tümörlerin transsfenoidal veya transkranyal yaklaşımla çıkarılması sırasında hipofiz bezi, sapı ya da hipotalamus zarar görebilmektedir. Geçici veya kalıcı olabilen hipopituitarizm gelişebilir. Hipofiz cerrahisi sonrası hastanın nöroşirurjikal ve endokrinolojik açıdan sıkı bir değerlendirilmesi yapılmalıdır. Erken postoperatif dönemde çoğu kez geçici olabilen ve 2 hafta kadar sürebilen diabetes insipidus veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımı gelişebileceği için serum sodyumunun ve idrar yoğunluğunun belirli aralıklarla ölçülmesi gereklidir(23). Preoperatif başlanan stres dozundaki glukokortikoid tedavisine hasta düzeline dek ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aks çalışana dek devam edilmelidir. Yine operasyondan evvel saptanan hormon eksikliklerinin replasmanı da postoperatif olarak sürdürülmelidir. Hasta cerrahiden sonra mümkün olduğunca erken dönemde kontrole çağrılmalıdır ki genelde ideal değerlendirme zamanı hastaneden çıktıktan bir ay sonradır.
- Radyoterapi: Hipofiz bezi hipofizer adenomların veya bu bölgeye yakın tümörlerin tedavisi için uygulanan radyoterapiden etkilenebilmektedir. Radyoterapi adenohipofizde ilerleyici koagülasyon nekrozuna yol açmakta, nörohipofiz ise genelde radyoterapiden fazla etkilenmemektedir. Atrofi ve fibrozis radyoterapinin sonucu olarak gelişir ve 'sekonder empty sella' görülebilir. Radyoterapiden sonraki ilk yıl içinde 3 ayda bir ve daha sonra da yılda bir hipofiz hormon akslarının değerlendirilmesi gereklidir(18). Etkilenmeye başladığı tespit edilen aksların daha sık kontrolü gerekir. Bazen de aks tamamen bozulmadan klinik duruma bakılarak hormon replasman tedavisi başlanabilir. Kafa kaidesi, nazofarinks veya kranyuma uygulanan ortalama 5000 radlık radyoterapi sonrası 10 yıl içinde hastaların %75 kadarında hipofiz yetersizliği gelişmektedir(24). Kranyal radyoterapi almış 32 çocuğun izlendiği bir kohort çalışmada, radyoterapiden 2-13 yıl sonra hastaların %91'inde bir veya birden fazla hipotalamo-

hipofizer hormon yetersizliğinin geliştiği gösterilmiştir(25). Büyüme hormonu ön hipofiz hormonları içinde radyoterapiye en duyarlı olan hormondur ve radyoterapiden 1-4 yıl sonra eksikliği gelişebilmektedir(26); TSH ise radyoterapiye en dirençli ön hipofiz hormonudur. Hastaların üçte ikisinde ACTH yetersizliğinden önce gonadotropin yetersizliği görülür. Geri kalan üçte birinde ise ACTH yetersizliği daha önce gelişmektedir(27). Düşük doz radyoterapi sonrası izole GH eksikliği gelişirken daha yüksek dozlar genellikle panhipopituitarizmle sonuçlanır(27).

### C-Vasküler Bozukluklar.

- Hipofiz bezi infarktı: Hipotalamo-hipofizer portal sistemin kesintiye uğraması sonucu gelişen hipofiz bezinin noninflamatuvar koagülasyon nekrozudur.
- Postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu): Doğum sırasında ciddi kanama veya hipovolemik şok yaşamış kadınlarda görülür. Sıklıkla neden 'placenta previa' veya plasentanın ayrılmamasıdır. Gebelikte hipofiz bezi, artan östrojenin etkisiyle başlıca laktotrop hücrelerin hiperplazi ve hipertrofisi nedeniyle belirgin şekilde büyür. Bu nedenle de doğum sırasında oluşan ağır kanama ve hipotansiyona daha hassas hale gelir(28). Kanamanın ciddiyetine bağlı olarak nekrozun derecesi de değişir. Klinik hipopituitarizm ön hipofiz bezinin %70-75'i nekroz olana dek gelişmez. Komplet hipopituitarizmin gelişmesi içinse bez dokusunun %90'ının tahrip olması gerekir.
- Adenohipofiz nekrozu: Hipofiz bezi infarktları çeşitli derecelerde olmakla birlikte diabetes mellitusda(29), travmatik kafa travmasında(19), 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.
- Hipofiz hemorajileri: Nadirdir. Genelde hipofiz adenomlarının kendi içlerine kanamaları sonucu oluşur. Ani gelişirse 'hipofizer apopleksi sendromu' adı verilen ciddi ve fatal seyirli

olabilen bir tablo meydana gelir(30). Bazen tümör içine kanamalar, tümörün otonekrozuna ve dolayısıyla hormon salgılayan tümörlere bağlı gelişen tablonun ortadan kalkmasına yol açabilir. Ancak genellikle de hipofiz yetersizliği tabloya eklenmektedir.

- Anevrizmalar: Internal karotid arterin kavernoöz sinus segmentinin veya Willis çemberinin anevrizmaları sella içine yayılabilirler ve hipofiz adenomu gibi bulgu verebilirler(31). Ayrıca sellar bölgeyi basıya uğratarak hipopituitarizm yol açabilirler.

### D-İnflamatuvar Bozukluklar.

- Akut infeksiyonlar: Hipofiz bölgesinde akut infeksiyonlar nadirdir. Sfenoid kemik osteomyeliti, pürülan sfenoid sinüzit, bakteriyel menenjit, pürülan otitis media veya kavernoöz sinus süpüratif tromboflebiti gibi durumlarda komşuluk yoluyla infeksiyonun direk yayılımı sonucu gelişen tablolardır. Septisemilerde de görülebilir. Pürülan hipofizit ve hipofiz abseleri, hipofiz tümörleri veya kistlerine bağlı, bazen de bu bölgeye yönelik cerrahi girişimler sonrası gelişebilmektedir(15, 32).
- Granülomatöz infeksiyonlar: Nadir durumlar olup hipofiz bölgesine yerleşen tüberküloz, sifiliz ve mantar infeksiyonları (histoplazmoz, koksidiyoz), parazitik infeksiyonlar (toksoplazmoz) ve viral infeksiyonlar (herpes, influenza, kızamık, kabakulak, polio, AIDS, sitomegalovirus) sonucu gelişirler(15, 33).
- Lemfositik hipofizit: Genel olarak kadınlarda görülen, gebelik veya postpartum dönemde ortaya çıkan, otoimmün etyolojili, dolayısıyla diğer otoimmün endokrinopatilerle ya da diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilen, kimi vakalarda 'antipituitar antikor' tespiti ile tanılabilen bir hastalıktır(34). Hipofiz bezinde lenfosit infiltrasyonu karakteristik bulgusudur. Fokal infiltrasyon olabileceği gibi bazen lezyon genişleyip hipofiz bezini büyütür. Ancak parankim lenfosit ve plazma hücrelerince istila edildiği için adenohipofiz hücreleri sayıca azalır. Genellikle hipofiz kitlesi ve eşlik eden hipopituitarizm şeklinde tanı alır. Bu nedenle bazen yanlışlıkla hastalar hipofiz cerrahisine verilebilmektedir. Hastalık ilerledikçe bez atrofiye uğrar ve 'sekonder empty sella' gelişir.

- Sarkoidoz: Santral sarkoidoz nadirdir. Sıklıkla adeziv araknoidit ve hipotalamo-hipofizer alanın granümatöz tutulumuyla birlikte. İnfiltratif nodüller suprasellar veya sellar kitleler gibi görülebilir(35). Hipopituitarizm genellikle hipotalamusun tutulmasına bağlıdır. Lezyonlar sınırlı olabileceği gibi bazen ilerleyici hal alabilirler. Genelde santral sinir sistemi sarkoidozu, sistemik sarkoidozun bir komponenti olarak ortaya çıkar.
- Dev hücreli granülom: Genelde erişkinlerde görülen, öncelikle adenohipofizi etkileyen nadir granümatöz bir hastalıktır(36). Hipofiz bezi dev hücreli granülomlarca istila edilir ve fibroze gider. Diğer organları genel olarak tutmazsa da nadiren adrenaller de etkilenebilir.
- Histiositoz: Hand-Schuller-Christian hastalığı daha çok hipotalamus, hipofiz sapı ve arka hipofizi tutarsa da ön hipofiz de tutulabilir. Tutulan alanlar makrofaj, histiosit, eozinofil ve lenfositlerin istilasına uğrar(37). Hipopituitarizm sıklıkla hipotalamusun tutulmasına bağlıdır.
- Hemokromatozis ve hemosiderozis: Demir adenohipofiz hücrelerinin sitoplazmalarında, öncelikle de gonadotrop hücrelerde birikir ve fibrozis gelişerek hipopituitarizme yol açar(38).

#### **E-Neoplastik Hastalıklar.**

- Hipofiz adenomları: Sıkça görülen tümörlerdir(15, 39). Mikro veya makroadenom şeklinde ortaya çıkabilirler. Geneli benignedir ve yavaş büyürler. Nadiren ergenlikten önce tanı alırlar ve genelde görülme yaşları orta yaşlar civarıdır. Her iki cinsiyette eşit ağırlıkta rastlanılır. Çoğunluğu hormonal aktif olup salgıladıkları hormonlara bağlı klinik bulgu verirler. Ancak %20 kadarı klinik ve endokrinolojik olarak sessizdir. Nadiren multipl endokrin neoplazi tip 1'in bir komponenti olarak da gelişebilirler. Erişkinlerde hipopituitarizmin en sık nedenini hipofiz adenomları oluşturur. Hipofiz bezinde mekanik bası ve buna bağlı destrüksiyon yaparak, daha nadir olarak da tümörün suprasellar yayılımı sonucu hipotalamus veya hipofiz sapına hasar vererek hipopituitarizme neden olurlar. Makroadenomlarda hipopituitarizm gelişmesi daha olası iken mikroadenomlarda bu na-

dir bir olaydır. Makroadenomluların en az %30'unda bir veya birden fazla hipofizer hormon yetersizliği görülür ki en sık rastlanan büyüme hormonu eksikliğidir(18). Hipofiz adenomunun saptanması durumunda, tedavi öncesi hipotalamo-hipofizer adrenal aks ve hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı değerlendirilmeli ve prolaktin seviyesi ölçülmelidir. Hipofiz adenomlarının tedavisi için uygulanan cerrahi ve radyoterapi de hipopituitarizme neden olabilmektedir. Hipofiz adenomuna bağlı oluşan hipopituitarizm adenomun medikal veya cerrahi tedavisi sonrası düzelebilir. Özellikle fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının büyük bir kısmında cerrahi tedavi sonrası hipofiz fonksiyonlarında düzelmeye tespit edilebilir. Bir çalışmada cerrahi sonrası düzelmeye oranları TSH için %57, ACTH için %38, gonadotropinler için %32 ve büyüme hormonu için %15 olarak saptanmıştır(40).

- Hipofiz karsinomu: Çok nadir tümörlerdir(41, 42). Fonksiyonlu veya fonksiyonsuz tümörler olabilirler. Histolojik olarak malign görünüm metastaz yapabilirler veya metastaz olmadan seyredebilirler. Benign histolojik görünüme sahip olup da metastaz yapanları da vardır. Genelde hızla büyüyüp çevre dokuyu infiltr ederler. Klinik olarak ancak metastaz yaptıklarında malign oldukları anlaşılır. Metastaz yoksa, bu agresif tümörler 'invazif' olarak isimlendirilirler.
- Sarkomlar: Fibrosarkom, osteosarkom ve indifferansiye sarkomlar adenohipofize yerleşebilirler(43). Bu çok nadir tümörler genelde yıllar önce hipofiz bölgesi ışınlanmış hastalarda görülür. Hızlı büyüyen pleomorfik, kanama alanları ve nekroz odakları içeren tümörlerdir.
- Diğer hipofiz neoplazileri: Fibroma, glioma, meningioma, granüler hücreli tümör, kolesteatoma, paraganglioma, kordoma ve teratoma bu grup içindedir.
- Kranyofaringioma: Rathke kesesi artığından köken alan, skuamöz hücreli, enkapsüle, yavaş büyüyen tümördür(44). Çocuklarda hipotalamo-hipofizer bölgeye en sık yerleşen tümördür. En sık ikinci dekada görülür, fakat hastaların %50'si 20 yaş üstündedir. Üçte ikisi suprasellar veya parasellar yerleşimlidir. Yalnız üçte biri sella içindedir veya sellaya doğru iler-

ler. Çoğu kistikse de solid veya miks tipleri vardır. Kalsifikasyon gösterebilir. Hipopituitarizm yapması genelde hipotalamusu tutmasına bağlıdır ancak hipofiz bezini direk olarak basıya ve destrüksiyona uğratarak da etkileyebilir.

- Metastatik neoplaziler: Kanser hastalarının %1-5'inde görülebilir. Hipofize en sık metastaz yapan kanser meme kanseridir; bunu bronş, kolon, prostat, böbrek kanserleri, malign melanom ve hematolojik maligniteler izler(45). Hipofiz bezine metastazlara bağlı hipopituitarizm nadir bir durumdur zira hastalar genellikle hipopituitarizm bulguları verecek kadar yaşamazlar.

#### **Fonksiyonel Bozukluklar**

Hipopituitarizmin sık sebeplerinden olup karakteristik olarak tanımlanabilen yapısal anormalliğin görülmediği, hipotalamo-hipofizer sistemin

etkilendiği rahatsızlıklar sonucu gelişebilen, potansiyel olarak geri dönüşümlü bozukluklardır.

Başlıca nedenleri:

A- Stres-psikojenik

B- Nütrisyonel:

- Starvasyon
- Obezite

C- Anoreksia nervoza

D- Sistemik hastalıklar:

- Böbrek ve karaciğer yetersizliği
- Kontrolsüz diabetes mellitus

E- İlaçlar: Vinkristin gibi

F- Hormonlar:

- Glukokortikoidler
- Gonadal steroidler
- Tiroid hormonları

## KAYNAKLAR

1. Becker KL (ed): Hypopituitarism (by Joseph J. Pinzone). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism (Third edition, page:177-192).
2. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990;4:336:285-8
3. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-72.
4. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet*. 1992;340:1188-92
5. Lehmann ED, Hopkins KD, Weissberger AJ, Gosling RG, Sonksen PH. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults. *Lancet*. 1993;341:309.
6. Leblanc H, Lachelin GC, Abu-Fadil S, Yen SS. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:668-74.
7. DeRivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5:273-82.
8. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1985;312:1085-90.
9. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA*. 1990;263:1529-32.
10. Steiner MM, Boggs JD. Absence of pituitary gland, hypothyroidism, hypoadrenalism and hypogonadism in a 17-year-old dwarf. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25:1591-8.
11. Moncrieff MW, Hill DS, Archer J, Arthur LJ. Congenital absence of pituitary gland and adrenal hypoplasia. *Arch Dis Child*. 1972;47:136-7.
12. Go KG, Hew JM, Kamman RL, Molenaar WM, Prumm J, Blaauw EH. Cystic lesions of the brain. A classification based on pathogenesis, with consideration of histological and radiological features. *Eur J Radiol*. 1993;17:69-84.
13. Mukherjee JJ, Islam N, Kaltsas G, Lowe DG, Charlesworth M, Afshar F, Trainer PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumors that may recur. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2357-62.
14. Danziger J, Bloch S. Suprasellar arachnoid pouches. *Br J Radiol* 1974;47:448
15. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am*. 1993;31:1147-53.
16. Buchfelder M, Brockmeier S, Pichl J, Schrell U, Fahlbusch R. Results of dynamic endocrine testing of hypothalamic pituitary function in patients with a primary "empty" sella syndrome. *Horm Metab Res*. 1989;21:573-6.
17. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1990;130:1-25.
18. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med*. 1994;330:1651-62.
19. Bistrizter T, Theodor R, Inbar D, Cohen BE, Sack J. Anterior hypopituitarism due to fracture of the sella turcica. *Am J Dis Child*. 1981;135:966-8.
20. Barbeau C, Jouret B, Gallegos D, Sevely A, Manelfe C, Oliver I, Pienkowski C, Tauber MT, Rochiccioli P. Pituitary stalk transection syndrome. *Arch Pediatr*. 1998;5:274-9.
21. Benvenga S, Lo Giudice F, Campenni A, Longo M, Trimarchi F. Post-traumatic selective hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:675-80.
22. Laws ER Jr, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:119-31.
23. Wilson CB. Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2381-5.
24. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1991;118:226-8.
25. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328:87-94.
26. Kanumakala S, Warne GL, Zacharin MR. Evolving hypopituitarism following cranial irradiation. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:232-5.
27. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med*. 1989;70:145-60.
28. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30:613-8.
29. Wieland RG, Wieland JM. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency with antepartum pituitary infarction in a type I diabetic. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3 Suppl):58S-59S.

30. Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery*. 1984;14:363-73.
31. Mindel JS, Sachdev VP, Kline LB, Sivak MA, Bergman DA, Yang WC, Choi IS, Huang YP. Bilateral intracavernous carotid aneurysms mimicking a prolactin-secreting pituitary tumor. *Surg Neurol*. 1983;19:163-7.
32. Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases. *Br J Neurosurg*. 1997;11:139-43.
33. Berger SA, Edberg SC, David G. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis*. 1986;8:747-55.
34. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2302-11.
35. Bakshi R, Fenstermaker RA, Bates VE, Ravichandran TP, Goodloe S Jr, Kinkel WR. Neurosarcoidosis presenting as a large suprasellar mass. Magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging*. 1998;22:323-6.
36. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, Hensen J, Buchfelder M, Müller M, Nomikos P. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery*. 1997;40:713-22; discussion 722-3.
37. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85:2278-90.
38. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med*. 1984;101:629-32.
39. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4317-23.
40. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:1173-9.
41. Scheithauer BW. Surgical pathology of the pituitary: the adenomas. Part I. *Pathol Annu*. 1984;19 Pt 1:317-74.
42. Scheithauer BW. Surgical pathology of the pituitary: the adenomas. Part II. *Pathol Annu*. 1984;19 Pt 2:269-329.
43. Scheithauer BW. Pathology of the pituitary and sellar region: exclusive of pituitary adenoma. *Pathol Annu*. 1985;20 Pt 1:67-155.
44. Bartlett JR. Craniopharyngiomas—a summary of 85 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34:37-41.
45. Aaberg TM Jr, Kay M, Sternau L. Metastatic tumors to the pituitary. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:779-85.