

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI
Bilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. M. Sait Gönen

HİPOFİZ TÜMÖRÜ DIŞI BİR NEDENLE
KRANİYAL RADYOTERAPİ ALAN ERİŞKİNLERDE
HİPOFİZ FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Süleyman Hilmi İpekçi
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehtap Çakır

KONYA

2010

1 İÇİNDEKİLER

2	KISALTMALAR	ii
3	GİRİŞ	1
4	GENEL BİLGİLER.....	3
4.1	Radyoterapi ve Hipotalamus-Hipofiz Aksı.....	3
4.2	Büyüme Hormonu Eksikliği	10
4.3	Gonadotropin Sekresyon Anormallikleri	14
4.4	ACTH Sekresyon Anormallikleri	16
4.5	TSH Sekresyon Anormallikleri	17
4.6	Prolaktin Sekresyon Anormallikleri	20
4.7	Adrenal Androjen Eksikliği	20
4.8	Korunma ve Tedavi	21
5	GEREÇ VE YÖNTEM	23
5.1	Hastalar	23
5.2	Radyoterapi	24
5.3	Kemoterapi.....	24
5.4	Endokrin Testler	24
5.5	Tetkik Yöntemleri.....	25
5.6	Etik Hususlar.....	26
5.7	İstatistik Analiz	27
6	BULGULAR	28
7	TARTIŞMA VE SONUÇ	34
8	ÖZET.....	43
9	ABSTRACT	44
10	KAYNAKLAR.....	45
11	TEŞEKKÜR	52

2 KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AST: Arjini stimülasyon testi

BED: Biyolojik eşdeğer doz

BH: Büyüme hormonu

BHSH: Büyüme hormonu salgılatıcı

hormon

BHY: Büyüme hormonu yetmezliği

BKİ: Beden kitle indeksi

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DKB: Diyastolik kan basıncı

E2: Östradiol

FSH: Follikül stimulan hormon

Gn: Gonadotropin

GnSH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

Gy: Gray

HHA: Hipotalamus-hipofiz aksı

HHAA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal

aksı

IMRT: Doz yoğunluk ayarlı radyoterapi

İGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

İGFBP-3: İGF bağlayıcı protein 3

İTT: İnsülin tolerans testi

LH: Luteinizan hormon

LHSH: Luteinizan hormon salgılatıcı

hormon

PRL: Prolaktin

RİHY: Radyasyonla ilişkili hipofizer

yetmezlik

RT: Radyoterapi

SKB: Sistolik kan basıncı

SPECT: “Single photon emission”

bilgisayarlı tomografi

sTest.: Serbest testosteron

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

tTest.: Total testosteron

3 GİRİŞ

Hipotalamus-hipofiz aksı (HHA) santral sinir sisteminde radyasyona hassas bir bölgedir. Ön hipofiz hormon eksiklikleri çocuk ve erişkindeki baş-boyun tümörlerinin, kür sağlayabilen tedavilerinin sık komplikasyonlarından. Bu hormon eksiklikleri büyüme, vücut kompozisyonu ve görünümü, cinsel fonksiyon, iskelet sistemi ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileriyle ortaya çıkar. Ayrıca hipopituitarizm artmış mortalite ile beraberdir.

Radyoterapi (RT) sonrası ön hipofiz hormon eksikliği 5 ana grup hastada gösterilmiştir. Hipotalamus-hipofiz aksının radyasyon sahasının içine girdiği nazofarinks karsinomu, hipofiz tümörleri, primer beyin kanserleri, profilaktik kraniyal RT alan akut lenfoblastik lösemili çocuklar ve tüm vücut ışınlanması uygulanan çocuklarda nöroendokrin anormallikler tanımlanmıştır. Ancak henüz bu hastalıkları takip eden uzmanlık dallarında, hastaların rutin olarak endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi söz konusu değildir. Bazen de sadece bazal hormon düzeylerine bakılarak yetersiz medikal değerlendirme ile bu hastalar tanı alamamaktadır. Bu konuda farkındalığı artırmak ve ülkemizdeki durumu tespit etmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Hipofizin “nonfonksiyone” tümörleri, somatotrop ve kortikotrop adenomlar ve prolaktinomalar, cerrahi yapılamadığı zaman ya da cerrahi sonrası rezidü varlığında konvansiyonel RT tedavisi gerektirebilir. Sellar ve parasellar bölge tümörlerinin agresif davranışı dışında, tedavilerinde başvuru olan cerrahi ve RT uygulamaları sonrasında da hipopituitarizm gelişebilir. Diğer beyin tümörleri nedeniyle yapılan RT’den sonra, hatta sistemik maligniteler nedeniyle alınan düşük doz kraniyal veya tüm vücut ışınlanması ile de hipofizer yetmezlik ortaya çıkabilmektedir.

Radyasyon ilişkili hipofizer yetmezliğin (RİHY) epidemiyolojik ve patofizyolojik özelliklerini bilmek, risk altındaki hastaların tanımlanması, uygun testlerin seçimi,

zamanında tanı ve başarılı bir tedavi için esastır. Literatürde çocukluk çağı kanser tedavilerinin hormonal sonuçları üzerinde odaklanılırken, erişkin döneme ait yayınlar henüz daha azdır.

RİHY kronik başlangıçlı, değişken, ilerleyici bir hipofizer yetmezlik tablosudur. Sellar bölgenin RT sahasına girdiği tümör tedavileri, kraniyal RT gerektiren diğer maligniteler ile karşılaştırıldığında RİHY açısından ayrı bir öneme sahiptir. Sfenoid sinus dolayısıyla hipotalamus-hipofiz aksı nazofarinks kanserinde RT sahası içinde kalır. Günümüzde artık nazofarinks kanserinde uzun yaşam süreleri elde edilebildiği için yaşam kalitesini etkileyen radyasyonla ilişkili geç komplikasyonlar, özellikle endokrinolojik olanlar daha çok görülmektedir. Nazofarinks kanseri nedeniyle uygulanan RT, hipopituitarizm ve dolayısıyla morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir. Bu çalışmada, nazofarinks karsinomu nedeniyle kraniyal RT alan erişkin hastalarda radyasyon ilişkili hipofizer yetmezliğin sıklığını, klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırdık.

4 GENEL BİLGİLER

4.1 Radyoterapi ve Hipotalamus-Hipofiz Aksı

Hipotalamus-hipofiz aksı, periferik endokrin fonksiyonları kontrol eden bağlantılı bir organ olarak işlev görür. Hipofiz yetmezliği olanlarda ve bunların içinde de özellikle hipofize RT alanlarda serebrovasküler nedenlerle mortalitenin belirgin arttığı gösterilmiştir [1]. Bu çalışmada ayrıca, ortaya çıkan gonadotropin eksikliğinin tedavi edilmemesinin de mortaliteye katkı sağladığı saptanmıştır. Hormon eksikliği tanısı klinik ve biyokimyasal bulgulara dayandırılır. Tam bir endokrinolojik değerlendirme yapılmalı ve bu değerlendirme büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1), prolaktin (PRL), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), serbest testosteron / östradiol (E2) hormonlarını içermeli, dinamik testler de ihmal edilmemelidir.

Nazofarinks kanserinde RT tedavinin temel taşıdır. Tedavinin başarısı tümör dokusunun aldığı radyasyon miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Ancak normal dokuların radyasyona olan hassasiyeti nedeniyle ortaya çıkan yan tesirler, verilebilecek maksimum radyasyon miktarını sınırlandırır. Radyoterapinin kullanımı ile nazofarinks kanserinde beklenen yaşam süreleri dramatik iyileşme göstermiştir, 5 yıllık beklenen yaşam süresi %73-98'dir [2]. Prognozdaki bu iyileşme geç komplikasyonlarda artış ile beraberdir. Nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan hastalar, sıklıkla kserostomi, boyun yumuşak dokularında fibrozis gibi uzun dönem morbiditeleri ile belirgin olarak daha sık karşılaşırlar. Buna ek olarak nazofarinks kanseri nedeniyle RT alanlarda hipofizer yetmezlik ve tiroide ait anormallikler görülebilir [3-7]. Ayrıca nazofarinks kanserli hastaların %3'ünde pitüiter fossaya ve hipofize doğrudan lokal infiltrasyon bildirilmiştir [8].

Radyoterapi sırasında, sağlam santral sinir sistemi dokularında akut, subakut ve geç yan etkiler oluşmaktadır. Radyoterapi sonrası ilk 48 saat içinde ya da ilk bir haftada görülen yan etkilere akut (erken), 6-10 hafta sonra ortaya çıkanlara subakut, daha geç ortaya çıkanlara geç yan etkiler denir [9]. Herhangi bir hücrenin radyasyona duyarlılığı doğrudan mitotik aktivitesi ile ilgilidir [10]. Radyasyon sonrası hücre ölümü mitoz fazında (geç G2-erken S dönemi) ortaya çıkar. Radyasyon neoplastik ve sağlıklı dokularda hücre DNA'sının iyonizasyonuna neden olur. Ya doğrudan yapısal değişikliğe yol açarak ya da serbest radikaller aracılığıyla dolaylı olarak DNA üzerinde hasara neden olur [9]. İyonize radyasyon ayrıca glial hücrelerde dejeneratif değişikliklere ve vasküler bozukluklara da neden olur [9,11].

Hipofizde hasara yol açan cerrahi, travma, hipofizit gibi durumların aksine radyasyon kaynaklı HHA disfonksiyonu oldukça yavaş gelişir, bu nedenle çoğu hastada aylar hatta yıllar içinde yavaş yavaş şiddetlenen şikayetler, hasta, yakınları ve doktor tarafından bile sıklıkla primer hastalığa atfedilerek gözden kaçırılabilir.

Erişkinde radyasyonun yol açtığı hipofizer yetmezliğin başlangıcı ve şiddeti; toplam RT dozu, fraksiyon başına verilen doz, fraksiyonlar arasındaki süre, RT'nin verildiği yaş ve RT sonrası geçen süreye bağlıdır [12-14]. Bu değişkenlerden toplam doz ve fraksiyon başına verilen doz, değişik radyasyon şemalarının farklı durumlardaki biyolojik eşdeğer dozunu (BED) hesaplamak için lineer kuadratik sağkalım eğrilerinde kullanılır [12,15,16]. BED şu formülle hesaplanır [17];

$$BED = \text{total doz} \times [1 + \text{bir fraksiyonda aldığı doz} / (\alpha / \beta)].$$

Bu formülde α / β oranı dokunun radyasyona verdiği cevabı yansıtan ve her doku için farklı değeri olan bir katsayıdır. Santral sinir sistemi gibi radyasyona geç cevap veren dokular için bu katsayı 3 olarak kabul edilir.

Tümör dokusundaki etkisinden çok, normal nöronal dokudaki hasarı artıracığı için, çoğu RT şemasında fraksiyon başına, günlük 2 Gy'den yüksek doz, haftada da 5'den fazla fraksiyon uygulanmamaktadır [18]. Yüksek dozlu kısa süreli RT planları, düşük dozlu uzun süreli olanlara göre HHA üzerinde daha fazla hasara neden olur. Hipotalamus ve hipofize uygulanan radyasyon dozu, bilgisayar tabanlı tedavi planlama sistemlerinde doz-volüm histogramı kullanılarak belirlenir. Hipotalamus ve hipofizin, radyasyon sahasının merkezine olan yakınlığına bağlı olarak total dozun %10-100'ünü alması beklenir [19]. Biyolojik eşdeğer dozun hesaplanması ile değişik RT şemalarının biyolojik etkilerinin ölçülmesi ve böylece hipofiz ve hipotalamusun maruz kaldığı radyasyon miktarının karşılaştırılması mümkün olur [17]. Ön hipofiz hormon eksikliğinin düzeyi ile HHA'nın maruz kaldığı radyasyonun biyolojik etkili dozu arasında korelasyon vardır [20]. BED, radyasyona ikincil oluşan büyüme hormonu yetmezliğini öngörmede özellikle faydalıdır [17,21].

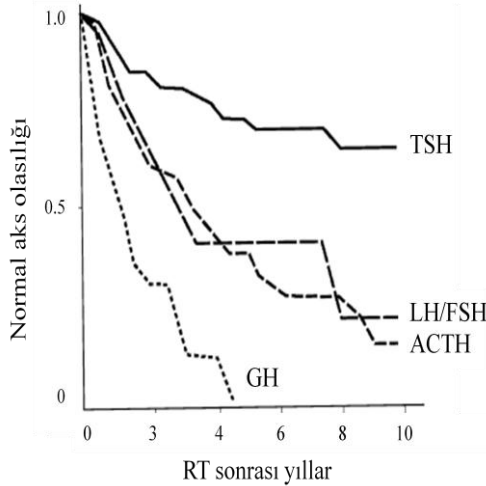
Radyasyonun hipofizde mi yoksa hipotalamusta mı daha çok hasara neden olduğu bazı tartışmalara yol açmıştır. Hipotalamusun hipofize göre radyasyona daha duyarlı olduğu bilinmektedir [22,23]. On sekiz-elli Gy arası dozlarda hipotalamik disfonksiyon ve özellikle izole BH eksikliği [24-29], daha yüksek dozlarda ise doğrudan ön hipofiz hasarının görüldüğü çalışmalar da vardır [30,31]. Ancak bazı çalışmalar da 40 Gy altında maruz kalınan radyasyona bağlı hasarın hem hipofizde somatotrop hücrelerde hem de hipotalamusta olabileceği yönündedir [32-35]. Yüksek doz fraksiyone radyasyonun (50-60 Gy üstü) her ikisinde de hasara neden olduğu, böylece erken dönemde, birçok ön hipofiz hormon eksikliği ortaya çıktığı da görülmüştür [36,37]. HHA'da radyasyon kaynaklı hasarın yeri, altta yatan fizyolojik sonuçlar ve sonraki klinik bulgular arasındaki farkları açıklar. Etkilenen hücre tipine bağlı olarak bir, birkaç ya da tüm ön hipofiz hormonlarında kısmi azalma veya tam yetmezlik ortaya çıkabilir.

Kraniyal radyasyonun yol açtığı HHA hasarı fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Nazofarinks kanserli hastalarda SPECT (“Single photon emission” bilgisayarlı tomografi) ile yapılan bir çalışmada, RT sonrası serebral kan akımında azalma gösterilmiştir, ancak hipotalamo-hipofizer ilerleyici hasara zıt olarak kan akımındaki azalma 5 yıl sonra da stabil kalmıştır [38]. Hipotalamik kan akımı azalmasının ilerleyici olmaması, endokrin hasarın ilerleyici olduğu bu hastalarda şaşırtıcı bir sonuçtur. Bu nedenle hipotalamik disfonksiyonun vasküler hasardan ziyade, supra-hipotalamik nörotransmitter yollarının radyasyon ile hasarına sekonder olabileceği üzerinde de durulmaktadır [39].

Radyasyonun yol açtığı HHA disfonksiyonunun görülme sıklığı ve şiddeti, RT sonrası geçen süre ile doğru orantılı olarak artar [4,13,40-42]. Tespit edilen hormonal yetmezliğin ilerleyici doğası, yoğun radyasyon sonrası hipotalamik hasar nedeniyle salgılatıcı hormonların [LHSH (LHRH) ve BSHH (GHRH) gibi] yokluğuna bağlı olarak oluşan sekonder hipofizer atrofiye [13,41-43] ve RT'nin hipofiz üzerindeki gecikmiş direk etkisine atfedilebilir [43,44]. Radyoterapinin hipofize olan gecikmiş etkisi, bazı hastalarda uzun süreli takip sırasında görülen yüksek prolaktin seviyelerindeki kademeli düşüş tarafından desteklenmektedir [40].

Hipofiz hasarı, BSHH'ye yetersiz BH yanıtı, LHSH'ye yetersiz FSH ve/veya LH yanıtı ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) testine yetersiz TSH yanıtları ile gösterilebilir. Hipotalamik hasar ise LHSH ve TRH'ye gecikmiş yanıt ve daha da önemlisi hiperprolaktinemi ile karakterizedir [44]. Nazofarinks kanseri nedeniyle yüksek doz fraksiyone RT alan hastalarda LHSH ve TRH testine gecikmiş yanıt ve hiperprolaktinemi tanımlanmıştır [3,4,31,45]. Lösemi ve diğer beyin tümörleri için daha düşük doz radyasyon alanlarda hormonal bozukluk sıklığı daha azdır [46,47].

Nazofarinks kanseri ve hipofiz tümörleri nedeniyle RT verilen hastalarda yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki, ön hipofiz hormonlarından radyasyona en duyarlı olan BH iken bunu gonadotropinler, ACTH ve TSH izler (Şekil 1) [4,40,44]. BH eksikliği, kraniyal RT sonrası oluşan nöroendokrin hasarın genellikle ilk ve sıklıkla da tek ortaya çıkış şeklidir. Nadiren BH ve gonadotropinler normalken, ACTH ve/veya TSH'de eksiklik olabilir [4]. Radyasyona bağlı BH eksikliğinin şiddeti ve başlama hızı, doza bağlıdır ve insidansı RT sonrası geçen süre ile doğru orantılı olarak artar. Otuz-kırk Gy altında kalan radyasyon dozlarında bile izole olarak BH aksı, değişik derecelerde etkilenebilir [13,27,48]. Primer beyin tümörleri nedeniyle verilen 40-50 Gy arası dozlar, BH aksı kadar sık olmasa da diğer aksları da etkiler [14]. Nazofarinks kanseri ve kafa tabanı tümörlerinde kullanılan daha yoğun RT'ler (60 Gy üzeri dozlar) panhipopitüitarizme yol açabilir [3,4, 36,37,49]. HHA nöronal bütünlüğü ve rezervi tümör ve/veya cerrahi etkisi ile hasar görmüş hastalarda 40 Gy altındaki RT dozlarında bile, kısa süre sonra birçok ön hipofiz hormon eksikliğinin ortaya çıkması kaçınılmaz olabilir (Şekil 1) [40].



Şekil 1: Şekilde hipofiz tümörleri nedeniyle yapılan RT sonrası yıllar içinde hipotalamo-hipofizer akslardaki yetmezliklerin ortaya çıkışı görülmektedir, hastaların %85'i RT öncesi cerrahi geçirmiştir [40].

Radyoterapi sırasındaki yaşı, HHA fonksiyonlarını nasıl etkilediği konusunda da çelişkili sonuçlar mevcuttur. BH eksikliği sıklığına ilişkin ilk gözlemler, 18 yaş altında aksın RT hasarına daha yatkın olduğu yönündedir [31]. BH eksikliği, total vücut ışınlamasına giden çocuklarda sıklıkla (%52-70) görülürken [14,27,48,50], erişkinlerde gözlenmemiştir [51]. Agha ve ark.'nın 56 hastada yaptığı bir çalışmada, hipofiz dışı beyin tümörleri nedeniyle kraniyal RT alan erişkinlerin %41'inde en az bir ön hipofiz hormon eksikliği bulunmuştur [52]. Aynı çalışmada BH eksikliği %32 iken, hipofiz dışı beyin tümörü nedeniyle RT alan çocuklarda yapılan çalışmalarda bu oran %74-97 saptanmıştır [13,17,44,53]. Agha ve ark. bu çalışmada erişkin hastalarda BHY'den farklı olarak, ACTH (%21), TSH (%9), gonadotropin (%27) yetmezliklerini çocuklara göre daha sık veya benzer sıklıkta bulmuştur [31,46,53]. Bu çalışmalar da göstermiştir ki, yaş hipotalamo-hipofizer aksın radyasyona duyarlılığı üzerine farklı etkilere sahiptir. Somatotropik aks çocuklarda radyasyon hasarına daha duyarlı iken, ACTH aksı erişkinlere göre daha az etkilenmektedir [44]. Aslında bu fark, somatotropik aksın çocuklarda, ACTH aksının da erişkinde artmış aktivite özelliğini yansıtır olabilir, ancak yine de BHY tüm yaş gruplarında, radyasyona bağlı HHA hasarı nedeniyle en sık görülen yetmezliktir [44].

Büyüme hormonu ve hipofiz-adrenal aksını değerlendiren altın standart test insülin tolerans testidir (İTT). Kan glukoz düzeyi 40 mg/dl'nin altına düştüğünde nöroglükopeni oluşur, normal bireylerde hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon ve BSHS salgısı artar, sonuç olarak ACTH ve BH düzeyleri yükselir.

Hipofiz dışı tümörler nedeniyle alınan radyasyona bağlı, arka hipofize ait disfonksiyon ve diabetes insipidus bildirilen birkaç vaka [54-56] dışında rastlanmamıştır [4,20,36,44,49]. Santral diabetes insipidus sıklıkla hipofiz ve hipotalamusa ait malignensilerde ve genellikle cerrahi ya da doğrudan bu bölgeye alınan RT sonrası görülür.

Kraniyal RT alan erişkin hastalarda, beraber kullanılan kemoterapötiklerin (prokarbazin, lomustin, vinkristin, temozolamid, karboplatin, etoposid) hipotalamo-hipofizer aksı etkilemediği gösterilmiştir [52,57]. Ancak alkilleyici ajanlar primer hipogonadizme yol açarak GnSH nöronlarındaki hasarı maskeleyebilir [58].

Tablo 1’de çeşitli tümörlerde RT ile ilişkili ön hipofiz hormon anormallikleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Konvansiyonel RT ile ortaya çıkan ön hipofiz hormon sekresyon anormallikleri [44].

Radyasyon dozu	Hormonal bozukluklar
7-16 Gy Fraksiyone tüm vücut ışınlama (hematolojik kanserler)	İzole BH eksikliği, sıklıkla pubertede
18-24 Gy Fraksiyone profilaktik kraniyal RT (hematolojik kanserler)	İzole BH eksikliği (sadece çocuklarda < %30) Erişkinde kompanse BH eksikliği ^a Artmış spontan kortizol sekresyonu ^b Pubertal BH yetersizliği ^c Kız çocuklarda puberte prekoks
30-50 Gy Konvansiyonel fraksiyone kraniyal RT (hipofiz dışı beyin tümörleri)	BH eksikliği (%30-100) Erişkinde kompanse BH eksikliği ^a Puberte prekoks Gonadotropin yetersizliği (uzun dönemde > %20) TSH eksikliği (uzun dönemde %3-9) TSH sekresyonunda hafif anormallikler (%30) ACTH eksikliği (uzun dönemde %3) Artmış spontan kortizol sekresyonu ^b Hiperprolaktinemi (sıklıkla kadınlarda, erken dönemde %5-20) ^d
50- 70 Gy Konvansiyonel fraksiyone kraniyal RT (nazofarinks kanseri, kafa tabanı tümörleri)	BH eksikliği (RT’den 5 yıl sonra neredeyse %100) Gonadotropin yetersizliği (uzun dönemde %20-50) TSH eksikliği (uzun dönemde ≤ %60) ACTH eksikliği (uzun dönemde %27-35) Hiperprolaktinemi (sıklıkla kadınlarda, erken dönemde %5-20) ^d
30-50 Gy Konvansiyonel fraksiyone kraniyal RT (hipofiz tümörleri)	BH eksikliği (RT’den 5 yıl sonra neredeyse %100) Gonadotropin yetersizliği (RT’den 10 yıl sonra ≤ %60) TSH eksikliği (RT’den 10 yıl sonra ≤ %30) ACTH eksikliği (RT’den 10 yıl sonra ≤ %60) Hiperprolaktinemi (sıklıkla kadınlarda, erken dönemde %5-20) ^d

^a Fizyolojik BH sekresyonu normal ama uyarı testlerinde yetersiz yanıt alınması, ^b İnsülin tolerans testine kortizol yanıtı normal ama fizyolojik kortizol sekresyonu artmış, ^c uyarı testlerine yeterli BH yanıtı olmasına rağmen azalmış fizyolojik BH salınımı, ^d hiperprolaktinemi sıklıkla subkliniklidir.

4.2 Büyüme Hormonu Eksikliği

Kraniyal RT sonrası, hipotalamus-hipofiz aksına ait genellikle ilk ve sıklıkla tek yetmezlik BH eksikliğidir. Şiddeti ve ortaya çıkışı radyasyon dozuna ve RT sonrası geçen süreye bağlıdır, 30 Gy üzeri kraniyal radyasyon alan çocukların hemen hemen hepsinde İTT'ye BH yanıtı alınmaz, oysa daha düşük doz alanların %35'inde RT'den 2-5 yıl sonra İTT'ye BH doruk cevabı halen normal bulunmuştur [13]. Düşük doz (18-25 Gy) kraniyal RT sonrası izole BH eksikliği erişkine göre çocuklarda daha siktir [27,48], hatta çocuklarda 10 Gy gibi daha düşük dozlarla yapılan tüm vücut ışınlama sonrası bile ortaya çıkabildiği görülmüştür [50]. Çocuklardaki bu bulguların tersine [13], çocukluk çağında beyin tümörü nedeniyle RT alan erişkinlerde, RT'nin üzerinden 10 yıldan daha fazla süre geçmesine rağmen %20'nin üzerinde hastada büyüme hormonunun normal olduğu gösterilmiştir [21,43]. Bu çelişki muhtemelen BH salınımındaki iyileşmeye değil, çocuklardaki BH yetmezliği tanı eşiğinin ($<7\mu\text{g/l}$) daha yüksek olmasına bağlıdır [44].

Büyüme hormonu eksikliği, kraniyal RT'ye maruz kalan hastalarda vücut kompozisyonunda bozukluk (yağ dokusunda artış, kas dokusunda azalma), egzersiz toleransında azalma, osteoporoz, yaşam kalitesinde bozulma, lipoprotein ve karbonhidrat metabolizmasında dengesizlikler, artmış kardiyovasküler morbidite ve çocuklarda ilave olarak boy kısalığına neden olabilir. BH replasman tedavisinin bu hastalarda, hipofiz tümörüne bağlı ortaya çıkan BH eksikliğinde olduğu gibi, yaşam kalitesinde dramatik iyileşme sağladığını iddia eden görüşler vardır [59]. Her ne kadar kesin bir uzlaşma yoksa da, radyasyona bağlı BH eksikliğinin kesin tanısı sonrası, BH tedavisi öneren yazarlar vardır [21,44,59,60].

İzole BH eksikliği tanısı, farklı mekanizmalar üzerinden BH salınımına neden olan en az 2 provokatif testle konur [61]. Radyasyonun yol açtığı HHA disfonksiyonunda farklı provokatif testlerle uyumsuz BH yanıtları gözlenebilir [41,62-64]. Bu, hangi testin hastanın

gerçek BH durumunu yansıttığı konusunda bir takım şüpheleri beraberinde getirmektedir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, 40 Gy altındaki radyasyon dozları ön planda hipotalamik hasar yaparak BSHH eksikliğine yol açar [41,42,62,63]. Böylece ekzojen BSHH uyarısına, hipofizdeki kısmen korunmuş somatotrop hücrelerden yeterli yanıt alınabilirken, hipoglisemiye BH yanıtı yetersiz kalmaktadır [41,42,62,63]. Ancak bu görüşün tersine hasarın hem hipotalamus hem de hipofizde olduğu yönünde de bulgular mevcuttur [32-35].

Sonuç olarak İTT radyasyonun yol açtığı BH eksikliğine tanı koymada altın standart testtir [65,66]. Kraniyal radyasyona maruz kalanlarda İTT'ye yetersiz yanıtı, diğer testlere ihtiyaç duymaksızın BH eksikliği tanısı için yeterli kabul eden yazarlar vardır [44,61]. Birçok çalışmada arjinin stimülasyon testinin (AST) İTT'ye oranla radyasyona bağlı disfonksiyon için daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir [24,25,65,67,68]. Benzer şekilde kombine BSHH + AST, İTT ile karşılaştırıldığında daha yüksek BH yanıtları sağlanabilir ancak bu yanıtlar RT sonrası geçen süre ile orantılı olarak giderek azalır, 10 yılın sonunda bu iki test BH doruk cevabı açısından güçlü bir korelasyon gösterir hale gelmektedir [43]. Araştırmacılar bunu radyasyona bağlı erken dönemde hipotalamik disfonksiyon, daha sonra da hipofizer hasar olmasına bağlamışlardır. Kraniyal RT alanlarda, erken dönemde (ilk yıl) artmış yalancı negatif sonuçları nedeniyle, BH durumunu değerlendirmek için BSHH + AST testinin güvenilirliği göreceli olarak daha azdır [44].

Ciddi BH eksikliği olan erişkin kanser hastalarında yapılan bir çalışmada 50 Gy altındaki kraniyal RT'lerde daha çok somatotrop aksta hasar meydana geldiği gösterilmiştir [32]. Bu hasar BH pulsasyon amplitüdünde azalma şeklindedir, pulsatil sekresyon ve diüurnal ritim korunmuştur. Darzy ve ark. tarafından radyasyonun yol açtığı HHA hasarının, RT dozu 50 Gy'in altında olsa da ön planda hipofiz düzeyinde ortaya çıktığı,

hipotalamustan BSHH salgısının da kompensatuvar olarak arttığı ve böylece somatotrop rezervin maksimum kullanılarak fizyolojik BH salgısının normalizasyonunun sağlandığı ileri sürülmüştür [34,35]. Bu kompensatuvar BSHH artışı, fizyolojik BH salgısı normal olan RT almış bazı bireylerdeki provokatif testlerle elde edilen yetersiz BH yanıtını da açıklar [34,35]. Buna göre, endojen maksimuma yakın hipotalamik hiperaktivite, kısmen hasarlı somatotropların insülin hipoglisemisi ile daha fazla uyarılmasını sınırlandırmaktadır. Bu hastalar kombine BSHH + AST'ye yeterli yanıt verirken İTT'ye yanıtları yetersizdir [35]. Bu bulgu BSHH eksikliğini savunan önceki hipoteze zıt düşmektedir. Radyasyon hasarının baskın olduğu bölgeye ilişkin varyasyonlar, bireysel faktörler ve radyasyon sahasının hipofiz ya da hipotalamusa uzanmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, artmış BSHH sekresyonu parakrin etki aracılığı ile HHA içinde somatostatini artırır [69]. Kranial RT alan hastalarda, artmış somatostatin miktarının arjinin infüzyonu ile geri düşüşü AST'ye artmış yanıt ile sonuçlanabilir, İTT'de bu etki yoktur [24,25,65,67,68].

Erişkinde, BSHH sekresyonundaki kompensatuvar artış, somatotrop hücre kitlesi kritik düzeyin altına düşene kadar normal BH sekresyonunu sağlar. Çocuklarda bu mekanizma yetersiz kaldığı düşünülmektedir [70,71].

Çeşitli uyaranlara BH yanıtlarındaki uyumsuzluk, kompanse edilmiş kısmi ya da tam BH eksikliğinin göstergesi olabilir. Kombine BSHH + AST aksine, İTT HHA'nın fonksiyonel rezervini yansıtır ve kranial radyasyon almış erişkinlere göre çocuklarda daha güçlü uyarı oluşturur [44]. Çocuklarda İTT'ye yetersiz yanıt, diğer testlere normal yanıt alınmış olsa bile BH aksındaki yetersizliği yansıtır, çünkü hâlihazırda hiperstimüle BH aksının ileride BH ihtiyacı arttığı zaman yetmezliğe girebileceğini, BH replasmanına gerek duyulabileceğini öngörebilir [44]. Oysa erişkinde tek başına İTT'ye yetersiz BH yanıtı, her zaman BH eksikliği anlamına gelmez, ancak BSHH + AST testine yetersiz yanıt hemen

hemen daima BH eksikliğini gösterir. Erişkinde ciddi BH eksikliğı varlığında, BSHH + AST'ye normal yanıt nadirdir. Ne yazık ki ticari BSHH üretilmemesi nedeniyle BH eksikliğı şüphesi güçlüyse, farklı mekanizmaları kullanan ek iki test gereklidir (İTT, glukagon uyarı testi ve AST gibi). Çocuklarda da İTT kontrendike ise aynı prosedür önerilmektedir. Düşük İGF-1 varlığında BH eksikliğini değerlendirmek için uyarı testine gerek yoktur [72].

Büyüme hormonunun 24 saatlik ya da noktürnal profilinin çıkarılması rutin pratikte nadiren tercih edilir. BH eksikliğı tanısı için ilave olarak, İGF-1 ve İGF-bağlayıcı protein 3 (İGFBP-3) gibi belirteçler de ölçülebilir. Ancak radyasyona bağlı BH eksikliğı diğer testlerle ispatlanmış hastalarda, bazen bu belirteçler yaş ve cinsiyete göre normal sınırlar içinde bulunabilir [73-75], hatta tüm vücut ışınlanması yapılan hastalarda kemiklerdeki İGF-1 direncine bağlı olarak İGF-1 ve İGFBP-3 yüksek bulunabilir [76]. Bu nedenle radyasyonun yol açtığı BH eksikliğinin tanısında güvenilir belirteç değildirler. Yaş ve cinse göre düzeltilmiş İGF-1'deki 2 standart sapma azalma, İGF-1 düzeyini etkileyen malnutrisyon, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliğı, kronik karaciğer hastalığı ve diyabet gibi hastalıkların yokluğunda BH yetmezliğini destekler [61], ancak İGF-1 düzeylerinin normal olması BH eksikliğı olmadığını göstermez [77,78]. Hipofizer yetmezliğı olanlarda, İGF-1 seviyesinde belirgin azalma varlığı ise BH eksikliğı tanısı için hemen hemen kesindir.

BH durumunu tespiti yönelik yapılan testlerde doruk BH kesim değerleri farklı tanımlanmıştır [61,79]. Erişkinde BH eksikliğı tanısı, Avrupa Endokrinoloji Derneğı kriterlerine göre, doruk BH cevabının İTT ve eşdeğeri testlerde 3 µg/l altında, BSHH + AST'de ise beden kitle indeksi (BKİ) < 25 kg/m² olanlarda 11 µg/l, BKİ 25-30 kg/m² arası olanlarda 8 µg/l, BKİ > 30 kg/m² olanlarda 4 µg/l altında olması ile konur [77]. İTT dışında çoğu test için yaş, cinsiyet ve BKİ'ne göre normal veriler olmadığı için

sınırlamalar vardır. Biller ve ark. tarafından yapılan, erişkin BH eksikliğinde kullanılan 6 testin duyarlılık ve özgülüğünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, doruk BH cevabı kesim değeri olarak İTT'de 5.1 µg/l, BSHH + AST'de 4.1 µg/l, arjinin testinde 0.4 µg/l önerilmiştir [64]. Ancak, bu çalışmada kontrol grubunda yüksek BKİ'li bireylerin varlığı nedeniyle, özgülüğü artırmak için düşük eşik değeri kullanımı kaçınılmaz olmuştur. Sonuç olarak, daha önceki normale yakın BKİ'li bireylerle yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında bu çalışmada, BSHH + AST için kısmen düşük veya normale yakın doruk BH yanıtları gözlemlenmiştir. Amerikan Endokrinoloji Derneği de İTT için 5.1 µg/l, BSHH + AST için 4.1 µg/l kesim değerini önermiştir [80].

Erişkinde ciddi BH eksikliği belirti ve bulguları varlığında ve BH replasmanı düşünülen hastalarda durumun tespiti açısından testlerin endikasyonu vardır [44]. Radyoterapiden 10 yıl sonra yapılan testin normal çıkması durumunda, daha sonra BH eksikliği ortaya çıkma olasılığı düşük olduğu için yıllık test yapılmasına gerek yoktur [44].

Radyasyonun yol açtığı BH eksikliği kalıcıdır. Ancak çocukluk çağında tanı alan bireyler erişkin yaşa ulaştınca, tedavi gerektiren BH eksikliği tanısal eşik değeri daha düşük olduğu için BH eksikliği açısından tekrar değerlendirilmelidirler [81,82].

4.3 Gonadotropin Sekresyon Anormallikleri

Kırk Gy altında kraniyal RT maruziyetinde gonadotropin eksikliği nadirdir [83,84]. Daha yoğun RT şemalarında [4,37,46,85] ve hipofizer tümör için RT verildiğinde gonadotropin eksikliği oranı yüksektir [40]. Gonadotropin eksikliği, sadece GnSH testi ile ortaya çıkarılabilen subklinik yetersizlikten, ciddi düşük seks hormon düzeylerine kadar değişik formlarda olabilir. Luteinizan hormon ve FSH salınımindaki anormallikler bazen sadece dinamik testlerle ortaya çıkarılabileceği için, gonadotropin eksikliği genellikle klinik olarak aşikar hale gelince saptanan ve %20-50 sıklıkla görülen, geç bir komplikasyondur [4,37,46,52,85].

Rappaport ver ark. tarafından hipofiz tümörü dışında bir nedenle 25-50 Gy kranial RT alan 45 peripubertal çocukta yapılan bir çalışmada, 14 çocukta (%31) puberte gelişim anormallikleri saptanmıştır [85]. Anormal pubertal gelişim gösteren hastaların sadece 2'si erkektir ve 10'unda ilave olarak arjinin ve insülin stimülasyonuna BH doruk yanıtı da yetersiz bulunmuştur.

Gonadotropin eksikliği tanısı, normal veya düşük normal bazal LH ve/veya FSH düzeyleri, azalmış seks hormon seviyeleri ve/veya infertilite ile doğrulanmalıdır. Gonadotropin eksikliği hemen her zaman ortaya çıkabilir, ancak erişkinlerde sıklık daha yüksektir, kadınlarda sekonder amenore, her iki cinste yorgunluk, yaşam kalitesinde düşüş ve seksüel aktivitede azalmaya yol açar. Ancak erkeklerde fizik muayenede, RT'nin direk kıl follikülleri üzerine etkisine [12] veya yumuşak doku fibrozisine [86] bağlı olarak, yüzde sakal-bıyıkta azalma görülebilir, bu bulgu sekonder seks karakterlerinde azalma olarak yorumlanmamalıdır.

GnSH testi ile eksikliğin hipofizden mi hipotalamustan mı kaynaklandığı ayırt edilebilir. Gecikmiş doruk gonadotropin cevabı hipotalamik hasarı, yetersiz gonadotropin cevabı hipofizer hasarı, kombine bir cevap ise hem hipofizer hem de hipotalamik muhtemel bir hasarı gösterir [44]. Tekrarlanan "intermittan" GnSH infüzyonu ile hipofizin cevapsızlığı düzeltilir, böylece hipofiz atrofinin primer mi sekonder mi olduğu anlaşılabilir [87]. Uzun süreli tedavi gonadal fonksiyonları ve fertilitiyi düzeltebilir [88].

Çocuklarda hipotalamo-hipofizer aksın radyasyon sahasına girmediği 50 Gy altındaki dozlarda radyasyona maruziyet, hipotalamus-hipofiz-gonad aksını bilinmeyen bir mekanizma ile aktive ederek puberte prekoksya neden olabilir [89,90]. Onsekiz-yirmidört Gy arası dozlarda kız çocuklarda [91], 25-47 Gy arası ise her iki cinste de puberte prekoks görülür [89].

Her ne kadar RT'nin neden olduğu PRL yüksekliği ciddi olmasa da hiperprolaktineminin de gonadotropinlerin sekresyonunu ve hipofizin GnSH'ye cevabını bozarak sekonder hipogonadizme yol açabileceği unutulmamalıdır.

Nazofarinks kanser tedavisinde kullanılan alkilleyici kemoterapötik ajanlar (sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid) primer gonadal yetmezliğe yol açabilirler. Alkilleyici ajanlar erkeklerde testis germinal epitelinde hasara yol açarak, oligospermi, azospermi ve FSH seviyelerinde yükselmeye neden olurlar [92]. Kadınlarda da akut ovaryan yetmezlik ve prematür menopoz nedeni olabilirler [93]. Gonadal aks değerlendirirken bu durum da akılda tutulmalıdır.

4.4 ACTH Sekresyon Anormallikleri

ACTH ve kortizol yetmezliğini tanımak, klinik belirti ve bulgularının “non-spesifik” olması ve tanı için özel testler gerektirmesi nedeniyle zordur, bu sebeplerle sıklıkla tanı gecikir. Akut hastalık, ciddi yaralanma veya genel anestezi gereken hastalarda bozulmuş ACTH sekresyon varlığı tanı konamazsa yaşamı tehdit edebilir. Yüksek doz kraniyal RT maruziyeti olan hastalar da ACTH yetmezliği açısından önem taşımaktadır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HHAA) hipofiz dığı tümörler nedeniyle radyasyon alan hastalarda radyasyona en dirençli olan akstır. Sıçanlarda radyasyonun yol açtığı HHAA'daki supresyonun hipokampal bölgedeki glukokortikoid reseptörü ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [94].

Nadiren 50 Gy üzeri kraniyal RT alanlarda BH eksikliği olmadan ACTH eksikliği görülebilir [4,95,96]. Hipotalamus ve hipofize uygulanan total radyasyon dozu 40-50 Gy arası olanlarda klinik olarak aşık ACTH eksikliği görülme sıklığı sadece %3-4'dür [46,53], total vücut ışınlaması sonrası ise hemen hemen hiç bildirilmemiştir [50,51,97]. Agha ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, hipofiz dığı beyin tümörlerinde RT sonrası ACTH eksikliği %21 saptanmıştır [52]. Elli Gy üzeri kraniyal radyasyon alan hastalarda ACTH

eksikliği insidansı artar, RT'den 15 yıl sonra sıklık %27-35 bulunmuştur [44]. ACTH eksikliği genellikle hafiftir ve çok az hastada glukokortikoid replasmanına ihtiyaç duyulur [4,37,46]. Hipofiz tümörleri nedeniyle konvansiyonel RT alanlarda ise ACTH eksikliği %31-60 bildirilmiştir [40,98].

Kraniyal RT alanlarda metirapon stimülasyonu sonrası yetersiz 11-deoksikortizol cevabı sık görülür. Bu test ACTH seviyelerindeki küçük değişiklikleri saptamada daha duyarlıdır, böylece hafif ACTH eksikliklerini tanımda İTT, glukagon uyarısı veya yüksek doz ACTH gibi testlerden daha yararlıdır [46,99,100]. Düşük doz ACTH testi, hafif ACTH eksikliğinin tanısında suprafizyolojik bir test olan yüksek doz ACTH uyarı testine göre daha iyidir [100]. Klinik pratikte ACTH eksikliğini saptamada İTT altın standart testtir, kontrendike olduğu durumlarda alternatif olarak glukagon testi, ACTH uyarı testi kullanılabilir. Sabah 09:00'da bakılan bazal kortizol 300 nmol/l (11 µg/dl) üzerinde ise hemen her zaman ACTH eksikliği dışlanır [44]. Bazal kortizol bu değerin altındaysa ya da adrenal yetmezlik belirtisi varsa mutlaka kortizol uyarı testlerine başvurulmalıdır.

Literatürdeki birçok yayında RT sonrası ACTH aksında eksiklik saptanırken, Darzy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, hipofiz dışı beyin tümörleri nedeniyle 50 Gy'den az kraniyal radyasyon alan 34 hastada (27'si çocukluk çağında radyasyona maruz kalmış), İTT'ye normal doruk kortizol yanıtı, kortikotropin salgılatıcı hormon seviyelerinde artış saptanmıştır [101]. Bu aktivasyon 24 saatlik ortalama kortizol düzeyleri, sirkadyen kortizol ritmi ve kortizol üretim oranı ile de açıkça gösterilmiştir. Araştırmacılara göre bu tabloya radyasyonun doğrudan etkisinin yanında, kanser ve kanser tedavisi nedeniyle yaşam kalitesinde bozulma ve kronik stresin de katkısı vardır [101].

4.5 TSH Sekresyon Anormallikleri

Hipotalamustan salınan TRH, hipotalamik-hipofizer portal sistemle hipofize ulaşarak hipofizden TSH sekresyonuna yol açar. Dopamin ve somatostatin de aynı yol ile

hipotalamustan hipofize ulaşır ve TSH salınımını inhibe eder. Yaşamın ilk 6 ayından sonra, TSH salınımı TRH'ye bağlı olarak sirkadyen bir patern izler, öğleden sonra konsantrasyonu düşer, akşam 19:00'dan itibaren artış görülür, gece 22:00-04:00 arası en yüksek düzeydedir [102].

ACTH aksına benzer şekilde, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı da radyasyon hasarına daha az duyarlıdır ve önemli ölçüde doza bağlıdır [4,46,96]. Profilaktik kranial ışınlama (18-24 Gy) ve tüm vücut ışınlama sonrası aşikar sekonder hipotiroidi tanımlanmamıştır [50,51]. Hipofiz dışı beyin tümörleri nedeniyle çocukluk çağında kranial RT (30-45 Gy) alanlarda santral hipotiroidi sıklığı %3-6'dır [44,53]. Agha ve ark.'nın yaptığı çalışmada, erişkin dönemde hipofiz tümörü dışında bir nedenle kranial RT alanlarda sekonder hipotiroidi sıklığı %9 bulunmuştur [52]. Kafa tabanı tümörleri nedeniyle kranial RT (ortalama 68.4 Gy) alan hastaların 5 yıllık takiplerinde %30, 10 yıllık takiplerinde ise %63 santral hipotiroidi bulunmuştur [36]. Hipofiz tümörü nedeniyle [40] veya 50 Gy üzeri radyasyon alanlarda [4,36,37,46] sekonder hipotiroidi sıklığı daha yüksektir. Literatürde nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan hastalarda tiroid komplikasyon sıklığı %0-54 arasında değişmektedir [5,103]. Birçok çalışmada hipotiroidizm rapor edilmiştir [4, 31, 104-107]. Siala ve ark. tarafından 239 nazofarinks kanserli hastanın 57'sinde (%24) hipotiroidi (%92'si primer hipotiroidi) saptanmıştır [5]. Çetinayak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, RT sonrası 36 ay takip edilen 80 nazofarinks kanserli hastada klinik hipotiroidi saptanmamıştır [103]. Nazofarinks kanserli hastalarda primer hipotiroidi sıklığı, servikal lenf nodları nedeniyle boyun bölgesine RT uygulananlarda yüksektir [4].

TSH salgısında hafif anormallikler, ötiroid kanserli hastalarda sıktır [47]. Normal serbest T4 varlığında, artmış bazal ve uyarılmış TSH seviyeleri, TRH testinde TSH cevabında hipotalamik patern (TRH'ye gecikmiş TSH cevabı) görülebilir [4,47,108]. Aşikar santral hipotiroidi tanısı düşük sT4, beraberinde normal veya düşük TSH düzeyleri

ile konur. Ancak bazen sT4 normal limitler içinde alt ¼ lük çeyrekte de olabilir [47]. BH eksikliği santral hipotiroidinin subklinik formlarını maskeleyebileceği için, santral hipotiroidinin tanısında zorluk yaşanabilir [109]. Ayrıca ACTH ve gonadotropin eksiklikleri de santral hipotiroidi tanısını güçleştirebilir [44].

Santral hipotiroidi ayırıcı tanıda düşünülse bile, kliniği diğer ön hipofiz hormon eksikliği bulguları tarafından maskelenebildiği, bulguları primer hipotiroidi ile benzer olduğu ve TSH düşük, normal ve hatta yüksek bile olabildiği için kesin tanı koymak bazen zordur. TRH eksikliğine bağlı olarak, TSH β alt biriminin “post-translasyonel” glikozilasyonunda değişiklikler ile TSH’nin biyoaktivitesinin azalıp, ılımlı yüksek TSH (5-15 mUI⁻¹) ile giden santral hipotiroidi olabileceğini savunan yazarlar vardır [110]. Ayrıca 30 Gy ve üzerinde kraniyal ve kraniyospinal RT alanlarda “miks hipotiroidi” (primer + sekonder) de görülebilir, bu tabloda TSH’nin ılımlı yüksek olması şart değildir, kesin tanı için noktürnal TSH artışının yokluğu ve TRH testi gereklidir [47]. Noktürnal TSH doruk düzeyi ve TRH’ye TSH cevabı bakılması ise hem külfetlidir hem de hemen her zaman ulaşılır olmayabilir. Rose ve ark.’na göre kraniyal RT almış çocukların önemli bir bölümünde normal serbest T4 düzeylerine rağmen TRH testine gecikmiş TSH cevabı ve/veya azalmış noktürnal TSH doruk düzeyi “gizli” santral hipotiroidiyi göstermektedir [47]. Buna karşılık 37 ötiroid kanser (hipofiz dışı baş boyun tümörlü, lösemi ve lenfomalı bireyler) hastası ile erişkin dönemde (ki bunların %75’i çocukluk çağında kraniyal radyasyona maruz kalmış) yapılan başka bir çalışmada, hastaların %16’sında görülen noktürnal TSH doruk düzeyi kaybının gerçek bir diüurnal ritim kaybını yansıtmadığı gösterilmiştir [108]. Kraniyal RT sonrası ortaya çıkan santral hipotiroidide, TRH testi ile %60 hastada [111], noktürnal TSH doruk düzeyi ile %71 hastada [47] tanı konabilir, bu nedenlerle santral hipotiroidi ile miks hipotiroidiyi ayırmak için bu grup hastalarda

özellikle sT4 normal limitlerinin alt çeyreğinde ise her iki testi de önerenler vardır [47,111]. Ancak henüz bu görüş genel kabul görmemiştir.

4.6 Prolaktin Sekresyon Anormallikleri

Radyasyonun yol açtığı hiperprolaktinemi sıklıkla yüksek doz (50 Gy üzeri) radyasyon sonrası görülür. Normalde hipotalamustan salınan dopamin hipofizden prolaktin salınımı inhibe eder. Kranial RT'nin neden olduğu hipotalamik hasar inhibitör etkili nörotransmitter (dopamin) düzeyinde düşüklüğe neden olur, süreç hiperprolaktinemi ile sonuçlanır. Diğer yandan radyasyon hasarı doğrudan laktotrop hücrelerde olduğu zaman hiperprolaktinemi ortaya çıkmaz. Böylece hipotalamo-hipofizer aksın radyasyona maruz kaldığı durumlarda prolaktin seviyeleri hipofizer yetmezliğin patofizyolojisi hakkında bilgi verebilir.

Hiperprolaktinemi her cins ve yaşta görülebilse de özellikle 40 Gy üzeri radyasyona maruz kalan erişkin kadınlarda sıktır ve genellikle subklinikdir [22]. Kranial RT alan hastalarda hafif-orta prolaktin yüksekliği %16-50 oranda bildirilmiştir [4,37,40,46,52]. Çocuklarda [85] ve düşük doz RT alanlarda [50,51] hiperprolaktinemi sıklığı daha düşüktür.

Radyasyonun yol açtığı hiperprolaktinemi hastaların çoğunda klinik bir öneme sahip değildir. Nadiren erişkin erkeklerde libido kaybı, impotans, kadınlarda galaktore, ovaryen disfonksiyon yapacak düzeyde ciddi hiperprolaktinemi görülebilir [37]. Zamanla yüksek prolaktin düzeylerinde yavaş yavaş azalma, hatta bazı hastalarda normalleşme olabilir. Bu düşüş zamanla ortaya çıkan radyasyona bağlı laktotrop hasar ile açıklanabilir [40].

4.7 Adrenal Androjen Eksikliği

Kranial RT'yi takiben adrenal androjen üretimi azalabilir. Bu hastalarda enerji ve konsantrasyonda azalma, hafızada zayıflama gibi nonspesifik semptomlar olur, fark

edilemeyebilir. Arlt ve ark. tarafından primer beyin tümörlü hastalarda yapılan bir çalışmada, RT sonrası standart synacthen (250 µg) testine kortizol yanıtı normalken, hastaların %45'inde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır [112]. Azalmış DHEAS seviyeleri bozulmuş ACTH sekresyonu ile ilişkili olabilir [113].

4.8 Korunma ve Tedavi

Radyasyonun yol açtığı nöroendokrin hasar için en iyi tedavi primer korumadır. Modern görüntüleme yöntemleri ile tümörün sınırları tam olarak ortaya konabilir. Radyoterapide geliştirilen, doz yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve proton RT gibi ileri tedavi yöntemleri hipotalamus-hipofiz aksının daha az radyasyona maruz kalmasını sağlayabilir. Böylece çevre normal dokular radyasyonun yan etkilerinden mümkün olduğunca korunur.

Eğer yapılabilirse RT öncesi hasta endokrinolojik açıdan değerlendirilmeli, hormonal durumu görülmelidir. RT sonrası endokrinolojik takibe alınmalı, hormon eksikliği saptanırsa replasman tedavisi düşünülmelidir. Her ne kadar yaşam kalitesi, kemik dansitesi ve vücut kompozisyonu üzerine olumlu etkileri gösterilse de maligniteye bağlı RT alan erişkinlerde BH replasmanı tartışmalıdır. Kanser nüks riski yüksek erişkinlerde, kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki ilk 2-3 yılda, BH tedavisi ile kanser rekürrensi arasında ispatlanmış net bir ilişki olmasa bile BH replasmanından kaçınılmalıdır [44]. Çocuklarda normal beklenen boya erişim için, kanser tipine ve vakanın yaş, puberte durumu ve boy kısalığının şiddetine de bağlı olarak kanser tedavisinden sonra sadece 1 yıl beklemek yeterli olabilir [44].

BH tedavisi alan bazal sT4 düzeyi normal hipofizer yetmezlikli hastalarda, BH tedavisinin sT4 seviyelerini düşürmesi ile gizli santral hipotiroidi aşikar hale geçebilir [109]. BH ve östrojen replasmanı alanlarda ötiroidiyi sağlamak için daha yüksek doz tiroid

hormonu kullanımı gerekmektedir [114]. Serbest T4 düzeyi hafif düşük hipofizer yetmezlikli hastalarda BH replasmanı gerekiyorsa öncesinde L-tiroksin başlanmalıdır [109]. BH eksikliği için değerlendirme yapılmadan önce diğer hormon eksikliklerinin yeterli replasman ile düzeltilmesi gerekir [115]. Santral hipotiroidisi olanlarda replasmanın yeterli olduğu sT4'ün referans aralığının üst 1/3'ü içinde ve sT3'ün normal olması ile anlaşılır, takipte TSH kullanılamaz.

5 GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Hastalar

Hasta grubumuzun homojen olması için sadece nazofarinks kanserli hastaların alınması planlandı ve kesitsel bir çalışma yapıldı. Bu nedenle Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Onkoloji ve Kulak Burun Boğaz kliniklerinde takip edilmekte olan nazofarinks kanserli hastalar çalışmaya alındı. Ayrıca hastane kayıtları taranıp, telefonla ulaşılabilen hastalar da davet edildi. RT sonrası geçen zaman 9 aydan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Aşağıdaki hasta grupları çalışmaya alınmadı;

- 1- Daha önceden bilinen hipotalamo-hipofizer aksta bozukluk yapabilecek medikal durumu olan hastalar (hipofiz ve çevre doku tümörleri, geçirilmiş hipofiz ve hipotalamus operasyonları, hipofizer RT, hipofizer yetmezlik, Sheehan sendromu öyküsü vs),
- 2- Hipotalamohipofizer alana uzanımı olan tümörler,
- 3- Son 6 ay içinde peşpeşe 7 günden daha fazla sistemik glukokortikoid kullananlar, herhangi bir nedenle 7 günden az bile olsa son 2 hafta içinde glukokortikoid tedavisi almış olanlar,
- 4- Çocukluk döneminde kraniyal RT'ye maruz kalanlar,
- 5- Genel durumu yapılacak test prosedürünü kaldıramayacak kadar kötü olanlar,
- 6- Epilepsi hastaları,
- 7- Oral kontraseptif kullananlar,
- 8- Orta-ciddi düzeyde anemisi olanlar,
- 9- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar.

Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, dışlanma ve içlenme kriterlerine uyan, onam veren ardışık 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si (%67) erkek, 10'u

(%33) kadındı. Endokrinolojik değerlendirme Ağustos 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında yapıldı. Endokrinolojik değerlendirmenin yapıldığı esnada hastaların performans durumları Karnofsky Skalası'na [116] göre 80'in üzerinde idi. Yaş ortalamaları tanı anında 42.4 ± 9.4 yıl, RT verildiği zaman 42.5 ± 9.4 yılıdır.

Nazofarinks kanseri için TNM sınıflandırması ve evreleme, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflandırması [8] baz alınarak yapıldı. Buna göre hastalardan 1'i evre 2A, 4'ü evre 2B, 17'si evre 3, 1'i evre 4A, 3'ü evre 4C idi. Dört hastanın kayıtlarından tümör boyutu ve lenf nodu varlığı bilgilerine ulaşılamadı, ancak metastazları yoktu.

5.2 Radyoterapi

Hastalar 1999-2009 yılları arasında farklı merkezlerde Cobalt 60 ve Linac cihazları ile, küratif amaçlı kraniyal RT almışlardı. Kraniyal RT nazofarinks bölgesine her iki cihaz için de 35 fraksiyonda, toplam 70 Gy dozda, Linac cihazda 6 MV enerjili X-ışını lineer hızlandırıcı ile, 2 Gy günlük radyasyon dozunda, haftada 5, günde tek fraksiyonda verilmişti. Bir hasta konvansiyonel RT'yi yan tesirleri nedeniyle tolere edemediği için 48 Gy konvansiyonel RT aldıktan sonra devam etmemiş, daha sonra bu hastaya ilave "cyberknife" uygulanmıştı. Yirmi iki hastadan 20'si servikal lenf nodları nedeniyle boyuna da RT almıştı (8 hastanın RT bilgilerine ulaşılamadı).

5.3 Kemoterapi

Otuz hastanın 28'ine kemoterapi verilmişti. Bunlardan 21'i sisplatin/karboplatin ve 5-florourasil, 6'sı dosetaksel ve sisplatin / karboplatin, biri de dosetaksel, sisplatin, ifosfamid, adriyamisin, mesna almıştı. Kemoterapi almakta olan hastalar, kemoterapi sonrası endokrinolojik testler için en az 1 ay bekletildi.

5.4 Endokrin Testler

Nazofarinks kanseri nedeniyle daha önce RT alanlara, RT sonrası bazal ön hipofiz ve uç organ hormonları bakıldı ve insülin tolerans testi yapıldı. Sekiz saat açlık sonrası,

testten 30 dakika önce intravenöz kanül takılarak, sabah 08:00-10:00 arası bazal hormon seviyeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, hemogram için venöz kan ve idrar örnekleri alındı. Kontrendikasyonu olmayan 29 hastaya sabah 08:00-10:00 arası insülin tolerans testi (İTT) yapıldı. İnsülin direnci varlığına göre değişen dozlarda olmak üzere, kilograma 0.1-0.4 ünite arası kristalize insülin bolus enjeksiyonu ile kan şekeri 40 mg/dl'nin altına düşürüldü, hipoglisemi anında kortizol ve BH için venöz kan alındı. Bir hastaya ise koroner arter hastalığı nedeniyle İTT yapılamadı.

Normal BH rezervi, hipoglisemi uyarısına doruk cevabın 3 ng/ml ve üzeri, normal ACTH rezervi, hipoglisemiye kortizol doruk yanıtının 20 µg/dl ve üzeri olması şeklinde tanımlandı. Normal gonadal fonksiyonlar, normal gonadotropin düzeyleri ile beraber erkeklerde serbest testosteron seviyelerinin 8.69 pg/ml ve üzeri, menopoz öncesi kadınlarda normal serum östradiol konsantrasyonları ve düzenli menstrüel fonksiyonların varlığı olarak tanımlandı. Premenopozal kadınlarda menstrüel faz dikkate alındı. Amenoreik 45 yaş üstü kadınlarda, normal hipofizer gonadotropin sekresyonu için bazal gonadotropin düzeylerinin menopozal seviyelerde (FSH 25.8-134.8 mIU/ml, LH 7.7-58.5 mIU/ml arası) olması arandı. Santral hipotiroidi tanısı, normal ya da düşük TSH düzeyleri varlığında düşük sT4 değerleri ile kondu.

Örnekler santrifüj edilip, serum ve plazmaları ayrılarak, -80⁰C'de donduruldu, analizin yapılacağı güne kadar saklandı ve tüm örnekler çalışma sonunda aynı günde çalışıldı.

5.5 Tetkik Yöntemleri

Serum sT3 (lot:156980-03), sT4 (lot:158371-02), TSH (lot:158999-03), FSH (lot:159183-01), LH (lot:157119-03), PRL (lot:158324-02), E2 (lot:157272-01), total testosteron (lot:156970-02), SHBG (lot:157271-01), DHEAS (lot:154416-02), kortizol (lot:158798-01) elektrokemiluminesan yöntemi ile Elecsys 2010 (Roche Diagnostics,

Germany) cihazında serumda, ACTH (lot:157238-01) elektrokemiluminesan yöntemi ile Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Germany) cihazında plazmada çalışıldı. BH (lot:115), İGF-1 (lot:444) ve kortizol (2. kez) (lot:294) elektrokemiluminesan yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens Diagnostics, Germany) cihazında serumda, serbest testosteron (lot:1008/3A) Immunotech DSL 4900 RIA yöntemi ile RIA Mas Stratec (Beckman Coulter, Germany) cihazında serumda çalışıldı. Kitler için ölçüm aralıkları, analitik duyarlılık değerleri ve değişim katsayıları tablo 2’de özetlenmiştir. Kortizol her iki kemiluminesan yöntemle de çalışıldı.

Tablo 2: Çalışmada kullanılan kitlerin özellikleri

	Ölçüm aralığı	Analitik duyarlılık	Çalışma içi değişim katsayısı (CV %)		Toplam değişim katsayısı (CV %)	
			min	max	min	max
sT3 (pg/ml)	0.26-32.55	0.26	1.5	2.2	1.7	2.8
sT4 (ng/dl)	0.023-7.77	0.023	1.4	2.9	2.7	6.6
TSH (µIU/ml)	0.005-100	0.005	1.5	8.6	1.8	8.7
FSH (mIU/ml)	0.1-200	0.1	1.4	2	2.9	5.3
LH (mIU/ml)	0.1-200	0.1	0.8	1.8	1.9	5.2
PRL (ng/ml)	0.047-470	0.047	1.8	4	2.8	5
E2 (pg/ml)	5-4300	5	1.6	5.7	2.3	6.2
tTest. (ng/ml)	0.025-15	0.025	1.2	4.7	2.8	8.4
sTest. (pg/ml)	0.18-100	0.18		6.2		≤ 9.7
SHBG (nmol/l)	0.35-200	0.35	2.1	2.7	2.6	5.6
DHEAS (µg/dl)	0.1-1000	0.1	1.7	2.8	2.4	4.7
Kortizol (µg/dl) ¹	0.018-63.4	0.018	1	1.4	1.4	1.6
Kortizol (µg/dl) ²	1-50	0.2	5.2	7.4	6.8	9.4
ACTH (pg/ml)	1-2000	1	1.5	2.9	1.7	5.4
BH (ng/ml)	0.05-40	0.01	2.9	4.6	4.2	6.6
İGF-1 (ng/ml)	20-1600	20	2.3	3.9	3.7	8.1

¹ Elektrokemiluminesan Elecsys 2010, ² Elektrokemiluminesan Immulite 2000.

5.6 Etik Hususlar

Bu çalışmada Helsinki Deklarasyonu önerilerine uyulmuştur. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (SÜMTF) Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Tarih:27.03.2009, sayı:2009/121). Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

5.7 İstatistik Analiz

Verilerin istatistik analizi Windows uyumlu SPSS (Statistical Package for Social Science) paket programın 15.0 versiyonu kullanılarak %95 güven aralığında yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma, ortanca ve değer aralığı şeklinde gösterildi. Cinsiyete göre sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher testi, iki farklı kortizol ölçüm metodunun korelasyonu için sınıflar arası korelasyon katsayısı testi, kategorik DHEAS ile kortizol değerleri arasındaki uyumluluğa Mann Whitney U testi, DHEAS ve kortizol ortalamaları arası korelasyonun tayininde ve RT sonrası takip süresi ile kortizol düzeyleri ve aks yetmezlikleri arasındaki ilişki için de Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6 BULGULAR

Hastaların endokrinolojik değerlendirmeye alındıkları zaman yaş ortalaması 45.2 ± 9.8 yıldır. Cinsiyete göre yaş ortalaması, RT sonrası takip süresi, kemoterapi şeması, kanser evresi, aks yetmezlik sayısında fark yoktu. Sigara içmiş ya da içiyor olma erkeklerde daha fazlaydı ($p=0.007$). Cinsiyete göre genel özellikler, bazı muayene bulguları tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların genel özellikleri ve hormon düzeyleri

ORTALAMA	Erkek (n=20)	Kadın (n=10)	p
Tanı yaşı (yıl)	42.4 ± 10.7	42.2 ± 6.6	> 0.05
RT aldığı yaş (yıl)	42.5 ± 10.7	42.4 ± 6.6	> 0.05
RT sonrası süre (ay) ¹	22.4 (9.8-133)	34 (12.2-72)	> 0.05
Sigara kullanımı (n)	15/20	2/10	0.007
BKİ (kg/m^2)	24.26 ± 2.86	27.34 ± 5.58	> 0.05
SKB (mmHg)	112 ± 12	116 ± 14	> 0.05
DKB (mmHg)	74 ± 12	75 ± 11	> 0.05
Nabız (atım/dakika)	76 ± 8	76 ± 8	> 0.05
sT3 (pg/ml)	3.41 ± 0.56	3.15 ± 0.42	> 0.05
sT4 (ng/dl)	1.15 ± 0.27	1.03 ± 0.19	> 0.05
TSH ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)	3.95 ± 2.92	3.48 ± 2.07	> 0.05
Kortizol bazal ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ²	18.00 ± 7.43	13.70 ± 4.00	> 0.05
Kortizol bazal ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ³	15.89 ± 7.01	12.55 ± 3.1	> 0.05
Kortizol hipoglisemi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ²	17.48 ± 7.86	13.36 ± 4.36	> 0.05
Kortizol hipoglisemi ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ³	16.76 ± 8.00	12.50 ± 4.07	> 0.05
ACTH (pg/ml)	41.53 ± 32.51	26.22 ± 17.72	> 0.05
BH (bazal) (ng/ml)	0.44 ± 0.52	2.64 ± 2.06	< 0.001
BH (hipoglisemi) (ng/ml)	1.67 ± 2.98	2.58 ± 2.66	> 0.05
İGF-1 (ng/ml)	168.53 ± 44.17	174.90 ± 46.07	> 0.05
sTest. (pg/ml)	10.61 ± 3.43	-	
E2 (pg/ml)	-	56.41 ± 83.35	
FSH (mIU/ml)	16.19 ± 11.73	30.57 ± 26.42	> 0.05
LH (mIU/ml)	6.43 ± 4.05	15.43 ± 10.06	0.003
PRL (ng/ml)	15.59 ± 5.36	52.12 ± 94.27	> 0.05
SHBG (nmol/l)	40.82 ± 15.54	72.21 ± 24.21	0.003
DHEAS ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	143.84 ± 70.98	97.47 ± 35.11	> 0.05

¹Ortanca, en düşük ve en yüksek değerler, ² Elektrokemiluminesan Elecsys 2010,

³ Elektrokemiluminesan Immulite 2000.

Hastalarda en sık şikayetler; nokturi %75.9, libido kaybı %66.7, enerjide azalma uyusukluk %50, kabızlık %44.8, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu %46.7, soğuga tahammüslük %43.3 idi (Tablo 4).

Tablo 4: RT alan nazofarinks kanserli hastalarda ortaya çıkan semptomlar

Semptom	Erkek	Kadın
İştahsızlık	2/20	2/10
Polifaji	1/20	0/10
Kilo kaybı	4/20	3/10
Yorgunluk	13/20	6/10
Depresyon	2/20	4/10
Polidipsi	4/20	1/10
Poliüri	4/20	2/10
Nokturi	14/19	8/10
Kabızlık	8/19	5/10
Soğuk intoleransı	8/20	5/10
Enerjide azalma	9/20	6/10
Hafıza-konsantrasyon bozukluğu	6/20	8/10
Libido kaybı	14/20	6/10
Eretil disfonksiyon	9/20	-
Oligo-/amenore	-	5/10*

*3'ü postmenopozal, 2'si kemoterapi sonrası

Hastaların 28'inde (%93.3) bir veya daha fazla hormon anormalliği vardı. Altı hastada (%20) 1 aksta, 22 hastada (%73.3) 2 ya da daha çok aksta anormallik vardı (Şekil 2, 3). Hiperprolaktinemi olan hastaların birinde beraberinde diğer tüm ön hipofiz hormon yetmezliği mevcuttu. Hastaların hiçbirinde düşük PRL seviyeleri ve diabetes insipidusa rastlanmadı.

En sık görülen hormon anormalliği BH eksikliği idi, 23 hastada (%76.7) saptandı. Sonra sırasıyla ACTH eksikliği 22 hastada (%73.3), hiperprolaktinemi 13 hasta (%43.3), TSH eksikliği 8 hastada (%26.7), gonadotropin eksikliği 2 hastada (%6.7) gözlemlendi. Dört erkek hastada primer gonadal yetmezlik mevcuttu. Beş erkek hastada serbest testosteron normalken FSH ve LH (sırasıyla 5 ve 3 hastada) hafif yüksekti, 1 kadın

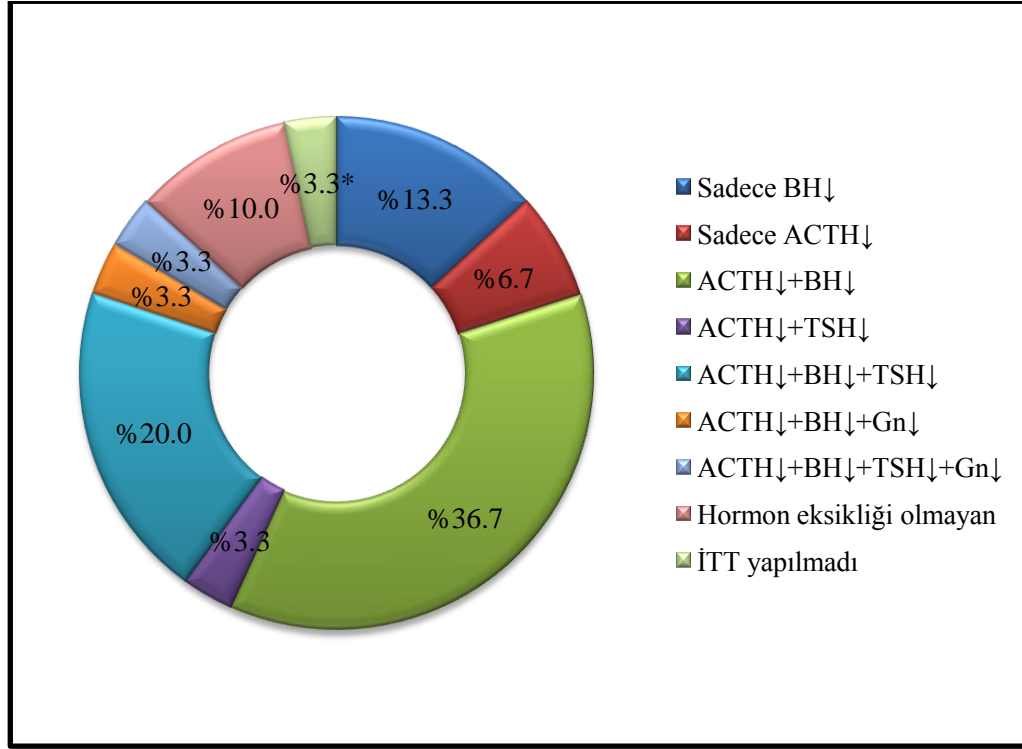
hastada E2 normalken FSH hafif yüksek bulundu. Serbest T4 düşüklüğü olan 8 hastanın 4'ünde TSH seviyelerinde ılımlı yükseklik (1.5 kata kadar) vardı. Bir hastada rastlantısal olarak hipertiroidi saptandı. Üç hastada ACTH yüksekti (74.7 / 87.11 / 152.3 pg/ml), bunlardan birinde ACTH %10 yüksekken İTT testinde hipoglisemiye kortizol yanıtı 17.48 µg/dl düzeyinde kaldı, diğerlerinde hipoglisemi uyarısına yeterli kortizol yanıtı vardı. Beş hastada (%16.7) DHEAS, sadece 2 hastada İGF-1 düşük bulundu. Çalışmamızda sT3 tüm olgularda normal sınırlardaydı. Ancak sT4 düzeyleri normal olduğu halde 6 hastada TSH değeri yüksek saptandı, bunların birinde daha önce geçirilmiş tiroidektomiye bağlı hipotiroidi vardı ve yetersiz replasman alıyordu. Bazal ve uyarılmış hormon ortalama ve standart sapmaları tablo 3'de gösterilmiştir. LH, SHBG ve bazal BH ortancaları dışında diğerlerinde cinsiyete göre farklılık saptanmadı. Bir hastaya kontrendikasyon nedeniyle İTT yapılamadı, bu hastanın TSH ve gonadotropin aksı ile serum PRL düzeyi normaldi, bazal kortizolü 17.86 µg/dl saptandı, ACTH ve BH aksı dinamik testlerle değerlendirilmedi.

Bazal kortizol ve İTT testinde hipoglisemi anındaki kortizol 2 ayrı elektrokemiluminesan kitle 2 ayrı cihazda çalışıldı. Bu 2 yöntem arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi (korelasyon katsayısı 0.986). Ortalama mutlak DHEAS düzeyi ile bazal kortizol düzeyleri arasında zayıf orta düzeyde korelasyon vardı ($r=0.437$, $p=0.016$), bu ilişki yaşa ve cinse göre serum DHEAS düzeyleri normal ve düşük olarak kategorize edildiğinde de sürmekteydi ($p=0.021$), hipoglisemi anındaki kortizol değerleri için ise anlamlı korelasyon yoktu ($p=0.09$).

RT sonrasında testlerin yapıldığı zamana kadar medyan takip süresi 24.4 ay (en az 9.8, en fazla 133 ay) idi. İTT testinde kortizol yanıtları ciddi eksiklik (kortizol yanıtı 13 µg/dl altı), hafif yetmezlik (kortizol yanıtı 13-19.99 µg/dl arası) ve yeterli yanıt (kortizol yanıtı 20 µg/dl ve üzeri) şeklinde 3 gruba ayrıldı, sırasıyla gruptaki hasta sayıları ve

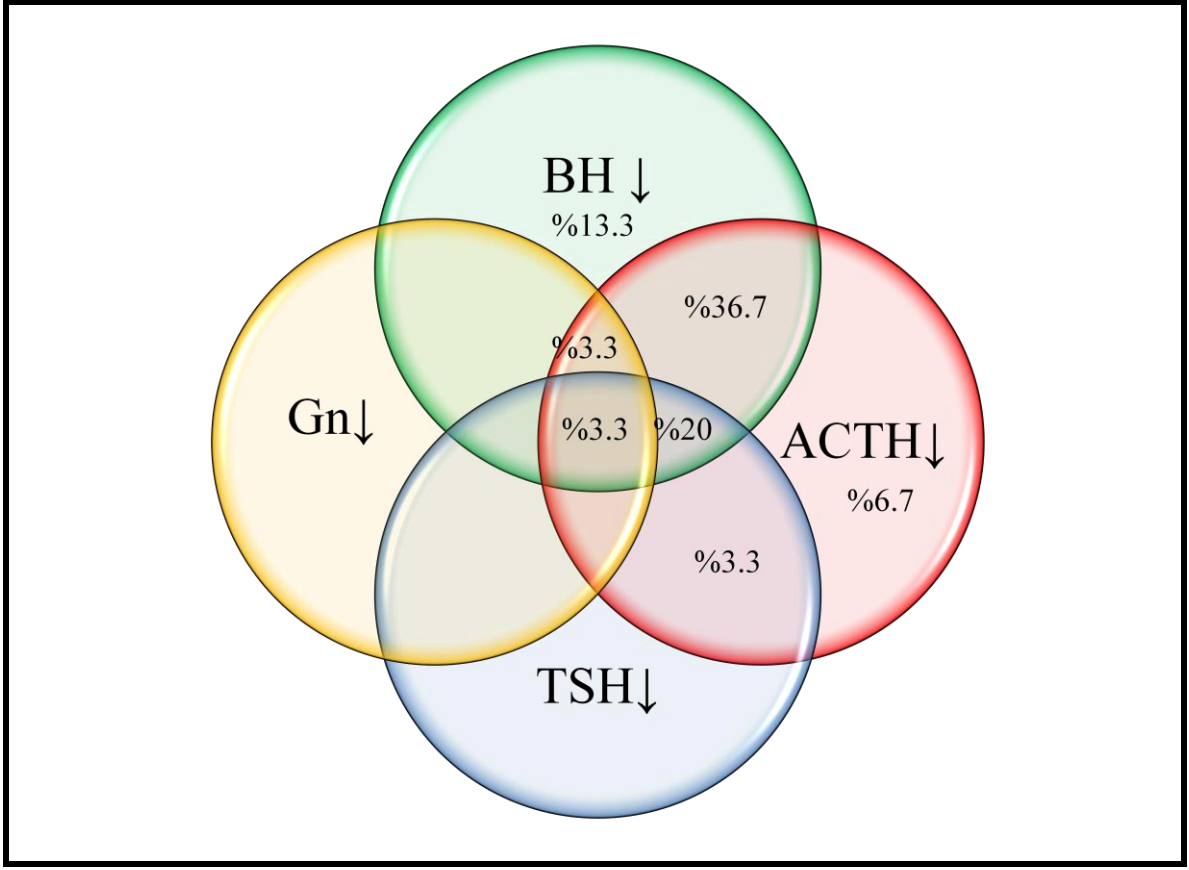
yüzdeleri 11 (%36.7), 11 (%36.7) ve 7 (%23.3) idi. Bu 3 grupta RT sonrası takip süresi ile hipoglisemiye kortizol yanıtı arasında negatif korelasyon vardı ($p=0.035$). RT sonrası takip süresi ile yetmezlikte olan aks sayısı arasında korelasyon yoktu.

Hastaların bazal hormon düzeyleri ve İTT sonuçları tablo 5’de özetlenmiştir.



* İTT yapılmayan hastanın ACTH ve BH aksı dışındaki aksları normal. Gn: Gonadotropin, ↓: Eksiklik.

Şekil 2: RT sonrası ortaya çıkan hormon eksiklikleri ve oranları.



Şekil 3: RT alan nazofarinks kanserli hastalarda meydana gelen hormon eksikliklerinin dağılımı.

Tablo 5: Hastaların yaş, cinsiyet, bazal hormonları ve İTT sonuçları.

Hasta	Cins	Yaş	sT4	TSH	sTest./E2	FSH	LH	PRL	İGF-1	İTT
1	E	36	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	C↓B↓
2	E	69	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↔	↔
3	K	51	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	C↔B↓
4	E	41	↔	↑	↓	↑	↔	↔	↔	C↓B↓
5	E	41	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	C↓B↓
6	K	51	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	C↓B↓
7	E	47	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
8	E	47	↔	↔	↓	↔	↔	↑	↔	C↓B↓
9	K	41	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↔
10	K	36	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↔
11	E	64	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
12	E	34	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	C↓B↓
13	E	56	↔	↔	↓	↑	↔	↑	↔	C↔B↓
14	E	42	↔	↑	↓	↑	↑	↑	↔	C↓B↓
15	E	32	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
16	E	54	↔	↑	↓	↑	↔	↔	↔	C↓B↓
17	K	46	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↓	C↓B↓
18	E	45	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
19	E	38	↓	↔	↔	↑	↔	↑	↔	C↓B↓
20	K	49	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
21	E	35	↓	↑	↓	↔	↔	↑	↓	C↓B↓
22	E	40	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↔
23	E	24	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	C↓B↓
24	K	37	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
25	K	44	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	C↓B↔
26	E	44	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	C↔B↓
27	K	53	↓	↔	↓	↔	↔	↔	↔	C↓B↓
28	K	43	↓	↔	↔	↑	↔	↑	↔	C↓B↓
29	E	56	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	C↔B↓
30	E	61	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	-

E: erkek, K: kadın, B: büyüme hormonu, C: kortizol, ↔: normal, ↓: azalmış, ↑: artmış,

7 TARTIŞMA VE SONUÇ

RT sonrası hipotalamo-hipofizer yetmezlik sessiz bir tabloda gelişir, yavaş ilerleyicidir, etkileri silik başlar ama birçok hormonal yetmezlik olabileceği için belirtileri çeşitlidir. Bu hastalarda uzun dönem takipte, düzenli olarak ön hipofiz fonksiyonlarının tetkiki, erken tanı ve tedavisi için gereklidir. Bu tedavi erişkin nüfusun seksüel fonksiyonları, kemik yapısı ve sağlığı ve yaşam kalitesinde düzelme sağlar. Hipofiz fonksiyonlarının tetkikinin zamanlaması radyasyon şeması, dozu, radyasyondan sonra geçen süre, hastanın özellikleri ve klinik gerekliliğe bağlı olarak endokrinolog tarafından ayarlanabilir ve bu tetkikler sadece bazal hormon düzeyleri ile değil dinamik testlerle desteklenmelidir. Nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan hastalarda ön hipofiz hormon eksikliği gelişme ihtimali, radyasyon sahasına olan yakınlığı nedeniyle, hipofiz dışındaki diğer primer beyin tümörleri için RT verilen hastalardan daha fazladır [44,60]. Hipofiz tümörleri nedeniyle postoperatif RT alan hastalarda ön hipofiz hormon eksikliği oranları, hipofiz dışı nedenlerle RT alanlara göre daha yüksektir [117]. Yine benzer şekilde hipopituitarizm progresif olarak zamanla artar. BH, ACTH, TSH, gonadotropin eksikliği sırasıyla %100, %84, %49, %96 oranlarında görülür [40]. Nazofarinks karsinomlu hastalara ön hipofiz fonksiyonlarını değerlendirmek için, RT sonrası yıllık aralarla uygun endokrinolojik testlerin yapılması önerilmektedir [30].

RT sonrası hipopituitarizm doza ve RT sonrası geçen süreye bağlıdır. Ön hipofiz hormon eksikliğinin ortaya çıkışı, hipofiz ve hipofiz dışı tümörler nedeniyle kranial RT alan hastalarda yapılan çalışmalarda en sık BH eksikliği, ardından gonadotropin, ACTH ve TSH eksiklikleri görülür [4,52]. RT'ye bağlı PRL salınımındaki anormallikler ise hiperprolaktinemi şeklindedir, %16-50 oranında bildirilmiştir [4,37,46,52]. RİHY'de birincil sorun hipofizer atrofi ise hiperprolaktinemi sıklıkla yoktur. Oysa hipofizer atrofi eğer hipotalamik salgılatıcı hormon eksikliğine sekonderse hiperprolaktinemi başlangıçta

görülüp sonra kaybolur [40]. Bu düşüş zamanla ortaya çıkan laktotrop hücre hasarı ile açıklanır. Yüksek PRL düzeylerindeki zamanla ortaya çıkan düşüş için başka bir açıklama da, hasarın tamamen hipotalamik ama kısmen geri dönüşümlü olabileceği yönündedir [40], ancak diğer hormon eksikliklerinin kalıcı olması bu hipotezin gücünü azaltmaktadır. Kranial RT nedeniyle diabetes insipidusa ise rastlanmamıştır [4,36].

Kranial RT sonrası gelişen hipofizer yetmezlik konusunda Darzy ve grubunun yaptığı çalışmalar ağırlığını hissettirmektedir. Darzy ve ark.'larına göre RT'ye bağlı HHA'daki hasar ön planda hipofizde olmaktadır [34,35]. Diğer yandan hipotalamusun radyasyona daha duyarlı olduğunu da kabul etmektedirler [22]. Hipotalamus radyasyona daha hassas olduğu halde hasarın ön planda hipofizde olduğu hipotezi çelişiyor gibi gözükmektedir. Ancak özellikle nazofarinks kanseri için verilen RT'de, hipofizin hipotalamusa göre RT alanına daha yakın oluşu ve yüksek doz radyasyon kullanılması haklı olabileceklerini düşündürmektedir.

Bizim sonuçlarımız da nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan hastalarda HHA'da yetmezlik riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Hasta grubumuzda BH eksikliği %76.7, sekonder adrenal yetmezlik %73.3, hiperprolaktinemi %43.3, santral hipotiroidi %26.7, gonadotropin eksikliği %6.7 saptanmıştır. ACTH ya da BH aksı bozulmadan TSH veya gonadotropin aksında eksiklik ortaya çıkmadığı görülmüştür ki, bu sonuç literatürle uyumludur. Ancak biz sekonder adrenal yetmezlik oranını beklenenin üzerinde saptadık. Çalışmamızda kortizol değerlerini 2 farklı yöntemle doğruladık, bu değerler arasında ve test günü rutin laboratuvarında çalışılan kortizol değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Lam ve arkadaşları tarafından evre I ve II nazofarinks kanserli 32 hastada retrospektif yapılan bir çalışmada, RT'den 5-17 yıl sonra hastalara seksüel disfonksiyon anketi ve galaktore sorgusu yapılmış, bazal PRL, T4, TSH ve erkeklerde ayrıca testosteron bakılmıştır [3]. Sonra anket sonucu ve/veya bazal hormon düzeyleri ön hipofiz hormon

eksikliği düşündüren 14 hastaya E2, LSH, İTT ve TRH testleri uygulanmıştır. Sonuçta hastaların %19'unda BH eksikliği, %6'sında ACTH eksikliği, %22'sinde gonadotropin eksikliği [ilave olarak 5 (%16) hastada LSH testinde LH veya FSH yetersiz yanıt alınmış], %13'ünde aşikar santral hipotiroidi saptanmıştır. Bu çalışmanın retrospektif olması, tüm hastalara tam endokrinolojik değerlendirme yapılmamış olması, sonuçların insidans açısından bilgi vermesini sınırlamıştır.

Samaan ve ark.'nın 166 (114'ü nazofarinks kanseri) hastada yaptıkları retrospektif (65'i prospektif) çalışmada bazal hormonların yanında ön hipofiz hormon eksikliğine yönelik dinamik testler de yapılmış, yalnız İTT'de hedef serum glukoz düzeyi bazale göre %50 azalma olarak amaçlanmıştır [31]. RT'den 1-4 yıl sonraki değerlendirmede BH, ACTH, TSH eksiklikleri sırasıyla %30, %8, %18 hastada, hiperprolaktinemi %21 hastada saptanmıştır. Bu oranların düşüklüğü hasta grubunun homojen olmaması, hastaların büyük kısmının retrospektif olmasına ve testlerdeki kullanılan yöntemlerin düşük hassasiyetine ve suboptimal kesim değerlerine bağlı olabilir.

Bhandare ve ark. tarafından RT alan 312 baş-boyun tümörlü hastada retrospektif yapılan bir çalışmada, %14.1 klinik, %33.8 subklinik hipofizer yetmezlik saptanmıştır [57]. Bu makalede subklinik hipopituitarizmin bir süre sonra aşikar hale geçebileceği gibi geçici de olabileceği yönünde spekülasyonda bulunulmuş, RT sonrası erken dönemde ortaya çıkan ve sonra kaybolan hiperprolaktineminin sebebinin de bu olabileceği öne sürülmüştür. Yine bu çalışmada yapılan multivaryans analizde kullanılan kemoterapi ilaçlarının hipopituitarizm üzerine anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Nazal kavite ve paranasal sinus tümörlü 168 hastada retrospektif yapılan bir çalışmada, ortalama 64 Gy RT sonrası bazal hormon düzeylerinde bozukluk olan 21 hastaya İTT, kısa ACTH testi, BSH + arjinin testi yapılmış, %8'inde en az bir HHA'da eksiklik saptanmıştır [118]. Bu çalışma da tüm hastalara dinamik testler yapılmadığı için,

RT sonrası HHA yetmezliği açısından insidans vermektan uzaktır. Hormonal akstaki parsiyel yetersizlikler bazen yaşamı tehdit eden morbidite ve mortalitelere yol açabilir, buna en iyi örnek stres durumunda aşıkar hale geçen sekonder parsiyel adrenal yetersizliktir.

Zamboni ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, RT almış 29 nazofarinks kanserli hastada endokrinolojik belirti, bulgulara ve sT4, TSH, PRL, FSH, LH, kortizol ve erkeklerde testosteron bazal düzeylerine bakılmıştır [105]. Hastaların hiçbirinde endokrinolojik bozukluğa ait klinik bulgu saptanmamış, %14 hastada hiperprolaktinemi, 1 hastada gonadotropin eksikliği, 1 hastada santral hipotiroidi tespit etmişlerdir. Ancak dinamik test yapılmadığından endokrin değerlendirme yeterlidir diyemeyiz.

Başka bir kesitsel çalışmada beyin tümörleri nedeniyle RT alan 23 postpubertal hastanın %61'inde gonadotropin eksikliği, %65'inde santral hipotiroidi, %75'inde hiperprolaktinemi, %12.5'inde sekonder adrenal disfonksiyon tanımlanmıştır [46].

Agha ve ark.'nın 56 hastada yaptığı başka bir kesitsel çalışmada, hipofiz dışı beyin tümörleri nedeniyle kraniyal RT alan erişkinlerde hipopituitarizm (bir ya da daha çok hormon eksikliği) oranı %41, BH, gonadotropin, ACTH, TSH eksikliği oranları sırasıyla %32, %27, %21, %9 ve hiperprolaktinemi %32 bulunmuştur [52]. Hastaların %16'sında tek, %25'inde birden çok hormon eksikliği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir düzeyde hipopituitarizm ve BH eksikliği, RT sonrası geçen süre ve BED ile; gonadotropin eksikliği ve hiperprolaktinemi sadece BED ile; ACTH eksikliği ise sadece RT sonrası geçen süre ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur. Diğer yandan cinsiyet, BKİ, adjuvan kemoterapi alımı ve RT'nin alındığı yaşın hipofizer yetmezlik için bir n gösterge olmadığı belirtilmiştir.

Nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan 31 hastada yapılan prospektif bir çalışmada, hipotalamus ve hipofize radyasyon maruziyeti sırasıyla ortalama 40 Gy ve 62 Gy olmuştur

[4]. Bu çalışmada projeksiyon yapılarak 5 yıllık endokrin anormallik oranı %62, BH eksikliği %63.5, gonadotropin eksikliği %30.7, ACTH eksikliği %26.7, TSH eksikliği %14.9 olarak tahmin edilmiştir. Ancak çalışmanın sonuçlarının projeksiyona dayandırılması, kullanılan tetkik yöntemlerinin bugünkülerle kıyaslandığında daha az hassas olmaları nedeniyle bu oranların olduğundan daha düşük çıkması muhtemeldir.

Prospektif bir başka çalışmada 24 nazofarinks kanserli hastada RT öncesinde, RT'den sonra 6. ve 12. ayda yapılan değerlendirmede; yüksek doz RT sonrası serum bazal TSH ve TRH ile uyarılmış TSH düzeylerinde progresif artış, ama TRH'ye doruk TSH cevabında gecikme saptanmıştır [45]. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da elde edilmiştir [4, 49]. Bu sonuç boyun bölgesine RT aldıkları için tiroid bezindeki hasara bağlı olarak bazal TSH sekresyonunda kısmen artış, hipotalamik TRH salınım defekti nedeniyle de TRH'ye gecikmiş TSH yanıtı alınmasını gösterir (miks hipotiroidi).

Lee ve ark. tarafından RT sonrası geç yan etkileri belirlemek için yapılan prospektif bir çalışmada, 422 ardışık nazofarinks kanserli hastada ortaya çıkan endokrinolojik geç komplikasyonlar, yıllık bazal PRL, kortizol, tiroksin ve TSH düzeyleri bakılarak araştırılmış, hastaların %9.7'sinde replasman gerektiren, hipotalamo-hipofizer aksa ait bir ya da daha fazla hormon eksikliği saptanmıştır [106]. Ancak çalışmada bir endokrinolog yer almaması nedeniyle yetersiz endokrinolojik değerlendirme, bu çalışmanın RT sonrası ortaya çıkan endokrinolojik anormallikleri gerçek oranda yansıtmamasını engellemiştir. Bu çalışmada BH aksı değerlendirilmemiş, HHA için ise dinamik test yapılmamıştır.

Yukarıdaki çoğu çalışmada retrospektif planlama, endokrinolojik değerlendirmelerin farklı kişilerce ve farklı test metodları ile yapılması, hipofiz ve hipotalamusun maruz kaldığı radyasyon doz hesabının tedavi planlamalarının tekrar değerlendirilerek tahmini ve takipteki hasta kayıplarının çok olması, ilk çalışmaların kullandıkları test yöntemlerinin düşük hassasiyetleri bu çalışmaların RT'ye bağlı hormonal

eksiklikleri gerçekte olduğundan daha düşük oranda göstermiş olabilir. Hipofizer yetmezlik belirtilerinin spesifik olmaması ve yavaş ilerleyici doğası, kranial RT alan hastalara sistematik periyodik endokrinolojik değerlendirmenin rutin olarak yapılmıyor olması, RT sonrası ortaya çıkan hormonal bozuklukların ne zaman, nasıl ortaya çıktığını halen karanlıkta bırakmaktadır. İleride bu konuda büyük ölçekli, prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Baş boyun kanserlerinin tedavisinde yer alan RT sonrası hipotiroidi gelişimi şimdiye kadar iyi tanımlanmıştır [119-123]. Ancak literatürde yakın zamana kadar, nazofarinks kanseri nedeniyle yüksek doz RT alan hastalarda hipotiroidi sıklığı konusunda uzun takip süresi olan yeterince çalışma yoktur. Bu konuda son bir yılda yayınlanmış 2 büyük retrospektif çalışmada, RT almış nazofarinks kanserli hastalarda 10 yılda hipotiroidi gelişme sıklığı %35 ve %19.1 olarak verilmiştir [5,6]. Erken yaşta alınan RT [6], kadın cinsiyet [5] nazofarinks kanseri nedeniyle RT alanlarda, artmış hipotiroidi riski ile ilişkili bulunmuştur.

Hipotiroidi saf santral ya da saf periferik olabileceği gibi radyasyonun hasarına bağlı olarak ikisinin karışımı bir tabloda da görülebilir. Siala ve ark. tarafından yapılan 239 nazofarinks kanserli olguyu içeren bir çalışmada hipotiroidi %24 olarak saptanmıştır ve bunların sadece 1'inde saf santral hipotiroidi tespit edilmiş, %92 sinde saf primer hipotiroidi gözlenmiştir [5]. Servikal lenf nodları nedeniyle servikal bölgeye RT alan nazofarinks kanserlilerde primer hipotiroidi insidansı daha yüksek bulunmuştur [4].

Hematolojik malignite nedeniyle tüm vücut ışınlaması (10 Gy RT) yapılan 21 erişkin hastanın, %28.5'inde TSH'de yükselme, %33'ünde TRH'ye abartılı TSH cevabı, hastaların tümünde GnSH'ye artmış gonadotropin cevabı ve sadece 2'sinde hafif hiperprolaktinemi saptanmıştır [51].

ALL için verilen 15-24 Gy arası profilaktik kraniyal RT'nin, ortalama 8 yıllık RT sonrası takipte, TRH'ye TSH cevabına bakılarak hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı üzerine yan etkisi görülmemiştir [124]. Klinik çalışmalarda çocukluk çağı beyin tümörleri nedeniyle alınan RT sonrasında santral hipotiroidi sıklığı %3.4 ila %80 arasında bulunmuştur [46,53,96,125,126].

Sonuçta düşük dozlarda da olsa tiroid dokusunu içine alan RT'nin primer hipotiroidiye neden olduğunu, santral hipotiroidinin daha az görüldüğünü ve daha yüksek dozlara maruziyet sonucu ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda DHEAS ile bazal kortizol düzeyleri arasında korelasyon olması, DHEAS düzeyleri normal sınırlar içinde de olsa ACTH eksikliği ile korelasyonu olabileceğini düşündürmektedir. Primer beyin tümörlü hastalarda yapılan bir çalışmada, RT sonrası standart synacthen testine kortizol yanıtı normalken hastaların %45'inde DHEAS seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır [112]. Ancak kabul edilmelidir ki bu test suprafizyolojik bir testtir ve subklinik yetersizlikleri saptayamayabilir. Azalmış DHEAS seviyelerini bozulmuş ACTH sekresyonu ile ilişkili bulan yayınlar da vardır [113]. Hasta grubumuzda sadece laboratuvar olarak değil aynı zamanda klinik olarak da sekonder adrenal yetmezlik ile ilgili bulgular saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda sT4 düzeyi normal ama TSH hafif yüksek 5 (%17) hasta vardır ve bu durum miks hipotiroidi ile açıklanabilir. Ancak Rose ve ark. bu durumun gizli santral hipotiroidi olabileceğini, TSH düzeyindeki hafif yüksekliğin TRH eksikliği nedeniyle TSH'nin β alt biriminde "post-translasyonel" glikozilasyon bozukluklarına bağlı olarak biyoaktivitesi azalan TSH'ye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir [47,110]. Santral hipotiroidi ve primer hipotiroidi ayırıcı tanısı için TRH testi ve noktürnal TSH doruk düzeyine bakılmasını önerenler olsa da bu tartışmalıdır [108].

Huang ve ark.'nın kemoradyoterapi verilen 37 nazofarinks karsinomlu hastada yaptığı prospektif bir çalışmada, RT sonrası 6. ayda erkek hastaların bazal testosteron düzeylerinde değişim olmadan bazal gonadotropinleri yüksek bulunmuştur [58]. Radyoterapi esnasında radyasyon duyarlılaştırıcı kemoterapi olarak, günlük siklofosamid ve/veya metotreksat verilmiştir. Hastaların 12-24. ay takiplerinde gonadotropinlerin normal seviyelere düştüğünün gözlenmesi ile, kemoterapi ile 6. ayda ortaya çıkan subklinik primer hipogonadizmin, hipotalamik GnSH nöron hasarını erken dönemde maskeleyiği ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da, 6 hastada serbest testosteron/östradiol düzeyleri normalken FSH ve/veya LH hafif artmıştı. Bunun muhtemel nedeni kemoterapi olarak kullanılan alkilleyici ajanlara bağlı subklinik primer gonadal yetmezliktir.

Doz yoğunluk ayarlı RT (IMRT) yapılan 68 erken evre nazofarinks kanserli hastada ortalama 2.6 yıl RT sonrası takipte endokrinolojik geç yan etki oranı %11.8 saptanmıştır [127]. Konvansiyonel RT ile başa baş çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, bu oran kısmen düşük gibi gözükmektedir. Başka bir çalışmada nazofarinks kanserli hastalara hipofiz korumalı verilen konvansiyonel RT ile hastalığın lokal kontrolünde kötüleşme olmadan nöroendokrin komplikasyonlarda azalma sağlanmıştır [128].

Çalışmamız nazofarinks kanserli hastalarda ülkemizde yapılan tek derinlemesine endokrinolojik araştırma olması ile bir ilktir. Ancak; nazofarinks kanserinin düşük yıllık prevalansı nedeniyle hasta sayısının az olması, uzun takip süreli prospektif bir dizayn yapılamaması, ülkemizde preparatı bulunmadığı için BSHS + AST ve düşük doz ACTH uyarı testlerinin yapılamamış olması, doz volüm histogramları ile hipofiz ve hipotalamusa alınan radyasyon dozunun hesaplanamamış olması çalışmamızın sınırlamalarıdır. HHA için radyasyon dozu doz-volüm histogramı (bilgisayarlı tomografi ile planlananlarda) veya simulasyon filmlerinden manuel hesaplama ile elde edilebilir. Ancak çalışmamızda teknik imkansızlıklar nedeniyle doz hesabı yapılamamıştır. Hasta grubumuzun homojenliği ve

nazofarinkse olan yakın komşuluğu nedeniyle HHA'ya benzer dozların isabet ettiği kabul edilmiştir. Ancak bu kısıtlamalar, bu konuda yayınlanmış birçok çalışmada da karşılaşılan sorunlardır. Yine de çalışmamızın bu konuda ve bu düzeyde ülkemizde yapılan ilk çalışma olarak, bu alanda duyarlılığı artırması umulmaktadır.

Sonuç olarak; ön hipofiz yetmezliği kraniyal RT sonrası geri dönüşümsüz ve ilerleyici önemli bir komplikasyondur. Kraniyal radyasyon maruziyetine sekonder BH yetmezliği insidansı yüksektir. Ardından sırasıyla gonadotropin, ACTH ve TSH eksikliği gözlenir. Bizim hasta grubumuzda da en sık BH, sonra sırasıyla ACTH, TSH ve gonadotropin eksikliği saptanmıştır. Arka hipofiz fonksiyonlarının ise etkilenmediği kabul edilmektedir.

Kraniyal RT alan hastalarla ilgilenen uzmanlık dallarının, bu hastalarda hipofizer yetmezlik gelişebileceğini göz ardı etmemeleri gereklidir. Bu çalışmamız esnasında karşılaştığımız hastaların uzun yıllar tanı ve tedavisiz kalmış olması, henüz hekimlerin ve RT alan hastaların bu konuda yeterli bilgiye sahip olmadığını düşündürmektedir. Bu sorun RT verilen hastaların, gelişebilecek hormonal yetersizlikler konusunda uyarılması, belirti ve bulguları konusunda hazırlanmış dökümanlarla desteklenmesi ve ilgili uzmanlık dallarının mezuniyet sonrası eğitimlerde bu konuyu irdeleyerek birinci basamak hizmeti veren sağlık personelinin de uyanık olmasıyla giderilebilir.

Hipopituitarizmin yaşam kalitesini kötüleştirdiği ve ömrü kısalttığı uzun süredir bilinmektedir [1,129,130]. Kraniyal RT alan ama hormonal durumu göz ardı edilen kanserli hastalar, belki kür olmakta, ancak hipofizer yetmezliğe ait morbidite ve mortaliteleri artmaktadır. Bu hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi ve gerekiyorsa hormon replasman tedavisi yapılması çok önemlidir.

8 ÖZET

Amaç: Hipotalamus-hipofiz aksı santral sinir sisteminde radyasyona hassas bir bölgedir. Radyasyonla ilişkili hipofizer yetmezlik, çocuk ve erişkinde kür sağlayan kanser tedavilerinin önemli bir geç komplikasyonudur. Nazofarinks kanseri RT'ye çok iyi cevap verdiği için tedavisinde yüksek doz RT kullanılır. Radyasyonla ilişkili hipopituitarizm progresif ve geri dönüşümsüz bir tablodur, toplam doz ve RT sonrası geçen süre ile doğru orantılı olarak artar. Bu çalışmada yüksek doz RT sonrası hipofiz yetmezliği araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Nazofarinks kanseri nedeniyle RT alan 30 hasta çalışmaya alındı. Radyoterapiden 10-138 ay sonra bazal hormon düzeyleri, hipoglisemiye büyüme hormonu ve kortizol yanıtı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %93'ünde en az bir hormonal bozukluk, %87'sinde ise bir veya daha fazla ön hipofiz hormon eksikliği saptandı. En sık hormon eksiklikleri sırasıyla BH (%77), ACTH (%73), TSH (%27), Gonadotropin (%7) idi. Hiperprolaktinemi ise %43'ünde mevcuttu. RT sonrası takip süresi ile hipoglisemiye kortizol yanıtı arasında negatif, DHEAS ile bazal kortizol düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Nazofarinks kanserli hastalarda RT sonrası hipofizer yetmezlik sanılandan daha sıktır. RT sonrası hastaların hipopituitarizm gelişimi açısından takibi gereklidir.

Anahtar kelimeler: nazofarinks kanseri, hipopituitarizm, radyoterapi, hipofiz

9 ABSTRACT

Objective: The hypothalamic-pituitary axis is a radiosensitive area in the central nervous system. Radiation induced hypopituitarism is an important late complication of radiotherapy in children and adults. High-dose radiotherapy, with good response rates, is used in the management of nasopharyngeal carcinoma. Hypopituitarism is associated with the total dose received and it worsens over time during the follow-up period. The purpose of this cross-sectional study was to evaluate the effects of cranial irradiation on pituitary function in adult patients with nasopharyngeal carcinoma.

Materials and methods: Pituitary function was evaluated in 30 patients after cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. Basal pituitary hormone levels, growth hormone and cortisol response to hypoglycaemia were assessed at 10-138 months after radiotherapy.

Results: At least one hormonal disorder was observed in 28 (93%) patients after radiotherapy. Twenty-six (87%) patients had one or more anterior pituitary hormone deficiency. The rates of pituitary hormone deficiency were as GH (77%), follows ACTH (73%), TSH (27%) and gonadotrophines (7%). Hyperprolactinemia was present in 13 (43%) patients. A negative correlation was noted between maximum cortisol response to hypoglycaemia and the period after radiotherapy. On the other hand, a positive correlation between DHEAS and basal cortisol levels were determined.

Conclusions: Radiation-induced hypopituitarism is more common than expected in patients with nasopharyngeal carcinoma. The irreversible and progressive nature of radiation induced anterior pituitary hormone deficiencies validates evaluation of pituitary function in these subjects for timely diagnosis of hypopituitarism are tested regularly to diagnosis and receive hormone replacement therapy.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, hypopituitarism, radiotherapy, pituitary.

10 KAYNAKLAR

1. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425-31.
2. Chan JKC, Bray F, McCarron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L EJ, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005:85-97.
3. Lam KSL, Ho JHC, Lee AWM, Tse VKC, Chan PK, Wang C, et al. Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation-therapy - a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1343-50.
4. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, Yeung RTT, Ho JHC. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function - a 5-year longitudinal-study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991;78:165-76.
5. Siala W, Mnejja W, Abid M, Ghorbel A, Frikha M, Daoud J. Thyroid toxicity after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010:Epub ahead of print.
6. Wu YH, Wang HM, Chen HHW, Lin CY, Chen EYC, Fan KH, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1133-9.
7. Woo E, Lam K, Yu YL, Ma J, Wang C, Yeung RTT. Temporal-lobe and hypothalamic-pituitary dysfunctions after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma - a distinct clinical syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1302-7.
8. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In: Barnes L EJ, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005:81-4.
9. Belka C, Budach W, Kortmann R, Bamberg M. Radiation induced cns toxicity - molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85:1233-9.
10. McBride WH, Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. In: Halperin EC, Perez C, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008:76-108.
11. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: A dynamic process. *Radiat Res* 2000;153:357-70.
12. Constine LS, Milano MT, Friedman D, Morris M, Williams JP, Rubin P, et al. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Halperin EC, Perez C, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008:320-55.
13. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth-hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226-8.
14. Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 1989;25:561-7.
15. Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation - implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219-26.
16. Jones L, Hoban P, Metcalfe P. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: A review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2001;24:132-46.
17. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: Growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:191-7.
18. Hopewell JW. Radiation injury to the central nervous system. *Med Pediatr Oncol* 1998;1-9.
19. Schmiegelow M, Lassen S, Weber L, Poulsen HS, Hertz H, Müller J. Dosimetry and growth hormone deficiency following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:564-71.
20. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:589-602.

21. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:662-6.
22. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 2005;8:203-11.
23. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG. Radiation and hypothalamic-pituitary function. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:147-75.
24. Ahmed SR, Shalet SM, Beardwell CG. The effects of cranial irradiation on growth-hormone secretion. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:255-60.
25. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, Oneill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function - abnormal growth-hormone secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1135-9.
26. Lannering B, Albertsson-Wikland K. Growth-hormone release in children after cranial irradiation. *Horm Res* 1987;27:13-22.
27. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth-hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142:847-52.
28. Ryalls M, Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Tait DM, Meller ST, et al. Short-term endocrine consequences of total-body irradiation and bone-marrow transplantation in children treated for leukemia. *J Endocrinol* 1993;136:331-8.
29. Blacklay A, Grossman A, Ross RJM, Savage MO, Davies PSW, Plowman PN, et al. Cranial irradiation for cerebral and nasopharyngeal tumors in children - evidence for the production of a hypothalamic defect in growth-hormone release. *J Endocrinol* 1986;108:25-9.
30. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:S118-24.
31. Samaan NA, Schultz PN, Yang KPP, Vassilopoulousellin R, Maor MH, Cangir A, et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987;109:364-72.
32. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: Evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2794-803.
33. Darzy KH, Murray RD, Gleeson HK, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The impact of short-term fasting on the dynamics of 24-hour growth hormone (GH) secretion in patients with severe radiation-induced GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:987-94.
34. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: A critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1666-72.
35. 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). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:287-93.
36. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: Demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1079-92.
37. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid-dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
38. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, Chong PN, Tien RD, Su CT. Reduced hypothalamic blood-flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer - spect studies in 34 patients. *Am J Neuroradiol* 1991;12:661-5.
39. Jorgensen EV, Schwartz ID, Hvizdala E, Barbosa J, Phuphanich S, Shulman DI, et al. Neurotransmitter control of growth-hormone secretion in children after cranial radiation-therapy. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:131-42.
40. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary-tumors in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.

41. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Horm Res* 2000;54:53-9.
42. Achermann JC, Brook CGD, Hindmarsh PC. The GH response to low-dose bolus growth hormone-releasing hormone (GHRH(1-29)NH₂) is attenuated in patients with longstanding post-irradiation GH insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2000;142:359-64.
43. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:95-102.
44. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: Who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:88-99.
45. Huang TS, Lui LT, Hsu MM, Chen FW. Effect of cranial irradiation on hypothalamus-pituitary function: Follow-up study one year after radiotherapy. *J Formos Med Assoc* 1991;90:652-8.
46. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic pituitary dysfunction after radiation for brain-tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
47. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4472-9.
48. Brennan BMD, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:777-83.
49. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, Yeung RTT, Ma JTC, Ho JHC. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:418-24.
50. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WHB, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total-body irradiation. *Arch Dis Child* 1992;67:1107-10.
51. Littley MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total-body irradiation in adults. *Q J Med* 1991;78:265-74.
52. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6355-60.
53. Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 1990;61:622-5.
54. Dibenedetto SP, Mancuso GR, Samperi P, Di Cataldo A, Ragusa R, Caruso-Nicoletti M. Diabetes insipidus 9 years after cessation of therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:231-3.
55. Jyotsna VP, Singh SK, Chaturvedi R, Neogi B, Bhadada SK, Sahay RK, et al. Cranial irradiation-an unusual cause for diabetes insipidus. *J Assoc Physicians India* 2000;48:1107-8.
56. Rajaratnam S, Shailajah K, Seshadri MS. Aetiology and treatment response in patients with spontaneous diabetes insipidus. *J Assoc Physicians India* 2000;48:972-5.
57. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers. *Head Neck* 2008;30:1182-92.
58. Huang TS, Huang SC, Hsu MM. A prospective-study of hypothalamus pituitary-function after cranial irradiation with or without radiosensitizing chemotherapy. *J Endocrinol Invest* 1994;17:615-23.
59. Murray RD, Darzy KH, Gleeson HK, Shalet SM. GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:129-35.
60. Fernandez A, Brada M, Zabuliene L, Karavitaki N, Wass JAH. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:733-72.
61. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19:203-23.

62. Lustig RH, Schriock EA, Kaplan SL, Grumbach MM. Effect of growth hormone-releasing factor on growth-hormone release in children with radiation-induced growth-hormone deficiency. *Pediatrics* 1985;76:274-9.
63. Oberfield SE, Kirkland JL, Frantz A, Allen JC, Levine LS. Growth-hormone response to GRF 1-44 in children following cranial irradiation for central nervous system tumors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:233-8.
64. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2067-79.
65. Lissett CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BMD, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: Results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:663-8.
66. Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res* 2003;59:1-11.
67. Romshe CA, Zipf WB, Miser A, Miser J, Sotos JF, Newton WA. Evaluation of growth-hormone release and human growth-hormone treatment in children with cranial irradiation associated short stature. *J Pediatr* 1984;104:177-81.
68. Dickinson WP, Berry DH, Dickinson L, Irvin M, Schedewie H, Fiser RH, et al. Differential effects of cranial radiation on growth-hormone response to arginine and insulin infusion. *J Pediatr* 1978;92:754-7.
69. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998;19:717-97.
70. Moëll C, Garwicz S, Westgren U, Wiebe T, Albertsson-Wikland K. Suppressed spontaneous secretion of growth hormone in girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1989;64:252-8.
71. Crowne EC, Moore C, Wallace WHB, Ogilvy-Stuart AL, Addison GM, Morrisjones PH, et al. A novel variant of growth-hormone (GH) insufficiency following low-dose cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:59-68.
72. Lee P, Ho KKY. Hypopituitarism and growth hormone deficiency. In: Jameson JL, De Groot LJ, De Kretser D, Grossman AP, Marshal JC, Melmed S, Potts JT Jr, Weir GC, editors. *Endocrinology adult and pediatric*. Philadelphia: WB Saunders, 2010:243-61.
73. Tillmann V, Shalet SM, Price DA, Wales JKH, Pennells L, Soden J, et al. Serum insulin-like growth factor-I, igf binding protein-3 and igfbp-3 protease activity after cranial irradiation. *Horm Res* 1998;50:71-7.
74. Achermann JC, Hindmarsh PC, Brook CGD. The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:639-45.
75. Cicognani A, Cacciari E, Pession A, Pasini A, De Iasio R, Gennari M, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations compared to stimulated growth hormone (GH) in the evaluation of children treated for malignancy. *J Pediatr Endocrinol & Metabolism* 1999;12:629-38.
76. Brauner R AL, Souberbielle JC, Esperou H, Michon J, Devergie A, Gluckman E, et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997;130:785-92.
77. Ho KKY, Works GHDC. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: A statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
78. Gasco V, Corneli G, Rovere S, Croce C, Beccuti G, Mainolfi A, et al. Diagnosis of adult GH deficiency. *Pituitary* 2008;11:121-8.
79. Hoffman DM, Nguyen TV, Osullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:482-3.

80. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
81. Shalet S. Stepping into adulthood: The transition period. *Horm Res* 2004;62:15-22.
82. Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone therapy in adults. *Annu Rev Med* 2003;54:513-33.
83. Pasqualini T, Escobar ME, Domene H, Muriel FS, Pavlovsky S, Rivarola MA. Evaluation of gonadal-function following long-term treatment for acute lymphoblastic-leukemia in girls. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:15-22.
84. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, et al. Late effects on gonadal-function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation* 1983;36:252-5.
85. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1164-8.
86. O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis: Pathogenesis, manifestations, and current management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:274-89.
87. Yoshimoto Y, Moridera K, Imura H. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 1975;292:242-5.
88. Hall JE, Martin KA, Whitney HA, Landy H, Crowley WF. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing-hormone in long-term female survivors of cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1166-72.
89. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-6.
90. Lannering B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:280-7.
91. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987;62:1107-12.
92. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:769-89.
93. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R141-59.
94. Velickovic N, Djordjevic A, Matic G, Horvat A. Radiation-induced hyposuppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is associated with alterations of hippocampal corticosteroid receptor expression. *Radiat Res* 2008;169:397-407.
95. Sakai H, Yoshioka K, Yamagami K, Yamakita T, Hosoi M, Ishii T, et al. Complete adrenocorticotropin deficiency after radiation therapy for brain tumor with a normal growth hormone reserve. *Intern Med* 2002;41:453-7.
96. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-73.
97. Crowne EC, Wallace WHB, Gibson S, Moore CM, White A, Shalet SM. Adrenocorticotropin and cortisol secretion in children after low-dose cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:297-305.
98. Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control, and side effects following postoperative radiotherapy for pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1031-4.
99. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A, Lee MW, Pescovitz OH. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1995-8.
100. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res* 1999;52:73-9.

101. Darzy KH, Shalet SM. Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neurosecretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in acth-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5217-25.
102. Azukizawa M, Pekary AE, Hershman JM, Parker DC. Plasma thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine relationships in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:533-42.
103. Cetinayak O, Akman F, Kentli S, Duzen M, Eyiler F, Sen M, et al. Assessment of treatment-related thyroid dysfunction in patients with head and neck cancer. *Tumori* 2008;94:19-23.
104. Daoud J, Siala W, Guermazi F, Besbes M, Frikha M, Ghorbel M, et al. Hypothyroidism following cervical irradiation in the management of carcinoma of the nasopharynx and of the breast: A prospective study on eighty-four cases. *Cancer Radiother* 2005;9:140-7.
105. Zamboni C, Olmi P, Cellai E, Forti G. Endocrine status in 29 patients treated by curative radiation-therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Tumori* 1991;77:44-8.
106. Lee AWM, Ng WT, Hung WM, Choi CW, Tung R, Ling YH, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1121-8.
107. Monnier A. Late effects of ionizing radiations on the thyroid gland. *Cancer Radiother* 1997;1:717-31.
108. Darzy KH, Shalet SM. Circadian and stimulated thyrotropin secretion in cranially irradiated adult cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6490-7.
109. Agha A, Walker D, Perry L, Drake WM, Chew SL, Jenkins PJ, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:72-7.
110. Rose SR. Disorders of thyrotropin synthesis, secretion, and function. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:375-81.
111. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:97-104.
112. Arlt W, Hove U, Muller B, Reincke M, Berweiler U, Schwab F, et al. Frequent and frequently overlooked: Treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology* 1997;49:498-506.
113. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5293-8.
114. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:1-8.
115. Attanasio A, Attie K, Baxter R, Bengtsson BA, Black A, Blethen S, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
116. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, Woods D, Currow DC. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: A revised scale for contemporary palliative care clinical practice. *BMC Palliat Care* 2005;4:1-12.
117. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, Feigl GC, Jakse G, Mokry M, et al. Long-term follow-up of patients with pituitary macroadenomas after postoperative radiation therapy - analysis of tumor control and functional outcome. *Strahlenther Onkol* 2007;183:241-7.
118. Snyers A, Janssens G, Twickler MB, Hermus AR, Takes RP, Kappelle AC, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: Long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1343-51.
119. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism - a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892-7.
120. Smolarz K, Malke G, Voth E, Scheidhauer K, Eckel HE, Jungehulsing M, et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid* 2000;10:425-9.

121. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:652-7.
122. Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: Incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:111-5.
123. Colevas AD, Read R, Thornhill J, Adak S, Tishler R, Busse P, et al. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:599-604.
124. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: The significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:21-5.
125. Huguenin M, Trivin C, Zerah M, Doz F, Brugieres L, Brauner R. Adult height after cranial irradiation for optic pathway tumors: Relationship with neurofibromatosis. *J Pediatr* 2003;142:699-703.
126. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:136-40.
127. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation therapy oncology group phase ii trial 0225. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3684-90.
128. Sham J, Choy D, Kwong PWK, Cheng ACK, Kwong DLW, Yau CC, et al. Radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: shielding the pituitary may improve therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:699-704.
129. 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.
130. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010;31:301-42.

11 TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın ve yan dal eğitimimin her aşamasında desteğini esirgemeyen başta danışman hocam Doç. Dr. Mehtap Çakır, Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Sait Gönen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Kaya'ya ve çalışma arkadaşlarıma ...

Çalışmaya katkıları ile Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı ve emeği geçen tüm laboratuvar ekibine ...

İstatistik desteği için Prof. Dr. Said Bodur'a ...

Tez çalışmam için hasta refere eden Doç. Dr. Kayhan Öztürk, Doç. Dr. Mehmet Artaç, Yrd. Doç. Dr. Bahar Keleş, Uzm. Dr. Önder Eren, Uzm. Dr. Lokman Koral, Uzm. Dr. Çağlayan Geredeli'ye ...

Dinamik testlerin yapılmasındaki titizliği ve mükemmel performansıya, endokrinoloji ve eğitim hemşiremiz Sn. Fatma Özdamar'a ...

Bende endokrinoloji ateşini yakan sevgili hocam Prof. Dr. Pınar Kadioğlu'na ...

Bugüne kadar yanlarında her sıkıntımı unuttuğum eşim Hülya, çocuklarım Melih ve Kerem'e ...

Uzm. Dr. Süleyman Hilmi İpekçi
Aralık 2010, Konya