

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**SHEEHAN SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNDE HİPOFİZ ORGANOGENEZİSİ VE
OTOİMMÜNİTE İLE İLGİLİ GENETİK FAKTÖRLERİN ROLÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Proje No: TSA-12-4072

NORMAL ARAŞTIRMA PROJESİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Erciyes Üniv. Tıp Fak. - Endokrinoloji Bölümü

Araştırmacıların Adı Soyadı:

Uzm. Dr. Halit Diri, Prof. Dr. Munis Dünder, Araş. Gör. Elif Funda Emiroğulları

Şubat 2014

KAYSERİ

TSA-12-4072 kodlu olan bu alışma ‘Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi’ tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
4. BULGULAR.....	12
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	15
6. KAYNAKLAR.....	19

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Anti-diüretik hormon
ADP	: Adenozin difosfat
BMP	: Bone morphogenetic protein
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DLX	: Distal-less homeobox
DNA	: Deoksi Ribo Nükleik Asit
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FGF	: Fibroblast growth factor
FGFR	: Fibroblast growth factor reseptörü
FSH	: Folikül stimulan hormon
GATA2	: GATA binding protein-2
GH	: Büyüme hormonu
GLI	: Glioma-Associated Oncogene Homolog
GST	: Glukagon stimülasyon testi
HESX1	: HESX homeobox 1
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
IRMA	: İmmüno radiometric assay
ISL1	: ISL LIM homeobox 1
İTT	: İnsülin tolerans testi
LH	: Luteinize edici hormon
LHRH	: Luteinizan hormon salgılatıcı hormon
LHX	: LIM homeobox
MR	: Magnetik rezonans
mRNA	: Messenger RNA
MSX2	: MSH homeobox-2

MTHFR	: Methylenetetrahydrofolate reductase
OTX2	: Orthodenticle homeobox-2
PAI1	: Plasminojen aktivatör inhibitör-1
PAX3	: Paired box-3
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PLAT	: Plasminogen activator, tissue
POU1F1	: POU class 1 homeobox-1
PROP1	: Prophet of PIT-1
PITX1	: Paired-like homeodomain-1
RIA	: Radioimmuno assay
RNA	: Ribo nükleik asit
SF1	: Steroidogenic factor-1
SIX	: SIX homeobox
SS	: Sheehan Sendromu
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TLE	: Transducin-like enhancer of split
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPIT	: T-box-19
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTF1	: Thyroid transcription factor-1
WNT5A	: Wntless-type MMTV integration site family, member-5A

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı hocalarım sayın Prof. Dr. H. Fahrettin Keleştemur, Prof. Dr. Fahri Bayram, Prof. Dr. Kürşad Ünlühızcı, Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi ve Doç. Dr. Züleyha Karaca'ya; bu çalışmadaki maddi katkılarından dolayı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne; başta test hemşiremiz Nilgün Yıldırım olmak üzere Endokrinoloji Bilim Dalı'nın birbirinden iyi niyetli, özverili ve çalışkan hemşirelerine, sekreterlerine, postalarına ve temizlik görevlilerine; bu çalışmada gönüllü olma özverisini gösteren bütün katılımcılara ve ailelerine; üzerimde emeği olan ve burada saymayı unutmuş olabileceğim herkese ve özel olarak da bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme çok teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Halit DİRİ

Kayseri - 2014

ÖZET

Amaç: Hipofiz bezinin organogenezisi ve otoimmünite ile ilgili genetik bozukluklar, Sheehan Sendromu (SS)'nin etiopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen faktörlerdir. Bu çalışmadaki amaç SS'nun etiopatogenezini aydınlatmak için hipofiz organogenezisiyle ilgili olan PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1, TLE-3 ve otoimmünite ile ilgili olan TNF- α , ICAM-1, IL1A, IL1B, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2, TLR-4 genlerinin ekspresyonlarındaki bozuklukları araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 52 SS'lu hasta ile 43 sağlıklı kadın alındı. Katılımcıların kan örneklerinin genetik analizleri real time PCR ile yapıldı. PCR'den elde edilen ekspresyon düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: SS'lu hastaların IL1B ve TLE-3 genlerinin ortalama ekspresyon düzeyi, sağlıklı kadınlarından daha yüksek bulundu. Ancak diğer genlerin ekspresyonlarında iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tartışma ve Sonuçlar: TLE-3 geninde SS'lu hastalarda ortalama ekspresyon seviyesi daha yüksek bulunsada bu durum hipofiz organogenezisiyle ilgili bir patolojiye yol açmadığından anlamlı kabul edilmemiştir. IL1B geninin ekspresyon seviyesi ise SS'lu hastalarda sağlıklı kadınlardan yüksek bulunmuştur. Ancak bu patolojinin tek başına otoimmün bir bozukluğa kesin olarak neden olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle daha fazla hasta ve hipofiz organogenezisi, otoimmünite ve diğer etiyolojik faktörlerle ilgili daha fazla parametrenin değerlendirildiği yeni çalışmalarla SS'unun etiopatogenezinin netleştirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Sheehan Sendromu, etiopatogenez, gen ekspresyonu, otoimmünite, organogenez.

ABSTRACT

Aim: Genetic disorders of pituitary organogenesis and autoimmunity have been thought to play an important role in the etiopathogenesis of Sheehan's syndrome (SS). The aim of this study was investigating expression disorders in PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1 genes which are associated with development of pituitary gland and TNF- α , ICAM-1, IL1A, IL1B, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2 ve TLR-4 genes which are associated with development of pituitary autoimmunity to enlighten the etiopathogenesis of SS.

Material and Method: 52 patients with SS and 43 healthy women were enrolled in the study. Genetic analyses of blood samples of participants were performed by real time PCR. Two groups were compared regarding the data of expression levels obtained from PCR.

Results: IL1B and TLE-3 gene expression levels were higher in patients with SS than healthy women. However, there were no significant differences in the expression of other genes.

Discussion and Conclusions: Although, mean expression level of TLE-3 gene was higher in patients with SS, this state was not considered to be significant, because it does not lead to any pathology of pituitary development. Furthermore, IL1B gene expression level was also higher in patients with SS than healthy women. However it is not known whether that pathology can solely lead to autoimmunity. Thus, larger studies with further parameters associated with pituitary development, autoimmunity and other etiological factors are required to clarify the etiopathogenesis of SS.

Keywords: Sheehan's Syndrome, etiopathogenesis, gene expression, autoimmunity, organogenesis.

1. GİRİŞ

Sheehan Sendromu (SS), doğum sırasında veya postpartum dönemdeki aşırı uterus kanamaları sonucu gelişen hipofizer infarktüse bağlı hipofiz yetmezliğini tanımlar [1]. SS, hastaların az bir kısmında doğumdan sonra akut ve ağır bir panhipopituitarizm şeklinde başlasa da, birçok hastada kronik ve ağır olmayan parsiyel hipopituitarizm kliniği göstermekte ve bu nedenle uzun yıllar tanı ve tedavisi gecikebilmektedir [2].

SS'unun gelişmesinde hipofiz bezinin gebelik sırasındaki fizyolojik büyümesi önemli bir rol oynar, çünkü kadınlarda gebelik dışı zamanlarda gelişen aşırı kanamalar hipofiz yetmezliğine yol açmaz. Her ne kadar SS'unun etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da temel patolojinin ön hipofiz bezinde arteriyel kan akımının kesilmesi sonucu gelişen infarktüs ve iskemik nekroz olduğu kesinleşmiştir [3]. Ancak kan akımındaki kesintinin nedeni belli değildir. İnmede görülene benzer bir arteriyel tromboz, aşırı kanamaya bağlı gelişen ağır hipotansiyon sonucu arteriyel spazm gelişmesi ve gebelikteki hipofizer genişlemeyle ilişkili olarak göreceli küçük sella tursica volümünün neden olduğu damarsal yapılara bası potansiyel mekanizmalar olarak düşünülmektedir [2]. Diğer taraftan, hipofiz bezine karşı gelişmiş olan antikorların birçok hastada gösterilmiş olması otoimmünitenin de patogeneze katkısının olabileceğini göstermektedir [4].

Kısacası SS'unun etiopatogenezi henüz tüm yönleriyle ve tamamen anlayamamıştır. Bu çalışmadaki amaç SS'nun etiopatogenezini aydınlatmak için hipofiz organogenezisiyle ilgili olan PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1, TLE-3 ve otoimmünite ile ilgili olan TNF-A, ICAM-1, IL1A, IL1B, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2, TLR-4 genlerinin ekspresyonlarındaki bozuklukları araştırmaktır.

Bu bağlamda hipofiz organogenezisiyle ilgili olabilecek genlerin ve otoimmüniteye neden olabilecek genlerin SS'nun etiolojisindeki rollerinin araştırılması planlandı. SS'na genetik bir yatkınlığın tespit edilmesi, gelecekte hastalara genetik tedavi verilmesini veya genetik açıdan riskli kişilerin önceden belirlenerek hastalığın ortaya çıkmasını önleyici tedbirlerin alınmasını mümkün kılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIPOFİZ BEZİNİN ANATOMİSİ:

Hipofiz bezi erişkinlerde 1.2-1.5 cm çapında ve 0.5-0.6 gr ağırlığındadır. Ancak, kadınlarda hipofizin hacmi ve ağırlığı gebelik boyunca artış gösterir [5]. Hipofiz bezi, beyin altında kafa kaidesinde 'sella tursika' (Türk eyeri) olarak adlandırılan kemik yapı içerisinde bulunur. Sella tursika, kafa kaidesinde bulunan sfenoid kemiğe ait yapıların meydana getirdiği bir oluşumdur [6]. Sella tursikanın ön duvarı yani tuberkulum sella, sfenoid kemik kanatlarının uzantıları olan anterior klinoid süreçler ile oluşmuştur. Dorsum sella ise sella tursikanın arka duvarını oluşturur ve üst köşelerinde posterior klinoid süreçler bulunur. Dorsum sella oksipital kemikle birlikte klivusu oluşturur. Sella tursikanın yan duvarlarında ise karotik sulcuslar, optik kanallar ve anterior klinoid süreçler bulunur. Sella tursika, hipofiz bezinin şekil ve büyüklüğüne uyum sağlama özelliğine sahiptir. Bu nedenle çok doğum yapmış kadınlarda veya hipofizer makroadenom durumlarında normalden daha geniş izlenebilir.

Hipofiz bezi sella tursika içerisinde dura mater tarafından sarılmıştır ve üzerini dura uzantısı olan diaphragma sellae örter. Diaphragma sellae beyin-omurilik sıvısının sella tursikaya geçmesini engellerken ortasındaki foramen diaphragmaticus adlı açıklıktan hipofiz stalkı (infundibulum) ve kan damarları geçer. Foramen diaphragmaticustan geçen stalk aracılığıyla hipofiz hipotalamusta median eminense bağlanır. Ön hipofiz (adenohipofiz) daha çok median eminense gelen superior hipofizyal arterin dalları ile beslenmekte iken, arka hipofiz (nörohipofiz) ise daha çok inferior hipofizyal arterin dalları ile beslenir [7]. İnternal karotid arterden köken alan bu iki ana hipofiz arteri arasında hipofizin orta-arka kısımlarında anastomozlar bulunmaktadır. Önemli olarak, superior hipofizyal arterin dalları infundibulumdan hipofize girmekte iken inferior arter infundibulumdan girmemektedir.

2.2. HIPOFİZ BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ:

Fetusta ön hipofizin ilk taslağı gestasyonun 4-5. haftalarında görülür ve esas olarak Rathke kesesi adı verilen orofarinksin ektodermal çıkıntısından kaynaklanır. Bu ilk ön hipofiz taslağı göç ederek embriyolojik olarak ventral diensefalon kaynaklı arka hipofizle birleştikten

sonra, hızlı bir gelişim ile 20. haftada matür hipotalamus-hipofiz birimi oluşur [8]. Sözkonusu göç çift taraflı olup, hipotalamusun köken aldığı bölge olan ventral diensefalon uzantısının Rathke kesesine uzanan kısmı hipofizin stalk kısmını da oluşturacaktır.

Hipofiz bezinin organogenez süreci birçok genin ekspresyonu ve ilgili transkripsiyon faktörlerinin kontrolü altında ilerler [9]. Hipofizer ortak kök hücrelerden farklı hormonlar salgılayan hipofiz hücre çeşitlerinin geliştiği bu karmaşık kaskad, genetik faktörlerin sıkı kontrolü altındadır.

Hipofiz bezinin organogenezinde ilk basamak, *bone morphogenetic protein-4 (BMP4)* ve *thyroid transcription factor-1 (TTF1)* adlı transkripsiyon faktörlerinin ventral diensefalonda ekspresyonlarınınun artışı ile oral ektoderimde Rathke kesesinin oluşumunun uyarılmasıdır [10]. Rathke kesesindeki ilk hücrel farklılaşmalar *fibroblast growth factor-8 (FGF8)* ve *-10, wingless-type MMTV integration site family, member 5A (WNT5A)* transkripsiyon faktörleriyle *Glioma-Associated Oncogene Homolog-1 (GLI1)* ve *-2, LIM homeobox-3 (LHX3), paired-like homeodomain-1 (PITX1)* ve *-2* adlı genlerin ekspresyonunun uyarılması sonucu başlar. Daha sonra *HESX homeobox-1 (HESX1), ISL LIM homeobox-1 (ISL1), PAX6, SIX homeobox-3 (SIX3)* ve *-6* genlerinin ekspresyonları ile Rathke kesesindeki hücre çoğalması ve farklılaşması ilerler. Son safhalarda ise *POU class 1 homeobox-1 (POU1F1)* ve *prophet of PIT-1 (PROPI)* genleri somatotrof, laktotrof ve tirotof hücrelerin oluşmasında görev alırlar. Diğer taraftan, *GATA binding protein-2 (GATA2)* geninin ekspresyonu ve *steroidogenic factor-1 (SF1)*'in aktivasyonu ile gonadotrof ve tirotof hücreler daha fazla farklılaşırlar. Son olarak *TPIT (T-box-19)* gen ekspresyonunun artışı ise kortikotrof hücrelerin farklılaşması düzenlenir [10, 11].

2.3. SHEEHAN SENDROMU'NUN TARİHÇESİ:

Ön hipofizin postpartum nekrozuyla ilgili ilk yayın, Glinsky tarafından 1913'te yayımlanmıştır [12]. Yayında doğum sırasında aşırı kanaması olan ve doğumdan 9 gün sonra lohasalık humması nedeniyle ölmüş bir kadın bildirilmiştir. Bu kadının otopsisinde hipofiz bezi nekrozu tespit edilmişse de bu nekroz enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu rapordan bir yıl sonra 1914'te Simmonds da benzer bir şekilde doğum sonrası sepsis geçiren ve yıllar sonra vefat eden bir hasta bildirmiştir [13]. Bu kadınının da otopsisinde hipofiz nekrozu bulunmuştur. Simmonds, çok yaygınca okunan bir dergideki yazısında hipofiz bezindeki

sözkonusu tahribatın enfeksiyon veya tromboza bağlı olabileceğini varsaymış ve hastalığı ‘Simmonds Hastalığı’ olarak isimlendirmiştir.

1937’de İngiltere’de çalışan bir patolog olan Harold Leeming Sheehan (1900-1988), gebeliğin geç döneminde, doğumda veya lohusalık döneminde ölmüş kadınların otopsilerindeki hipofiz bulgularıyla ilgili bir seri çalışma yayınlamaya başlamıştır [1]. Sheehan, ilk çalışmasında bu kadınların ön hipofizlerinde yaygın hasar olduğunu gözlemlemiş ve sözkonusu kadınların ortak klinik özelliklerinin sepsisten çok hemorajik şok olduğunu belirtmiştir. Sonraki yazılarda bu hastalıkta histolojik olarak son safha olan hipofiz bezinde hem fibrozis ve hem de sağlam doku alanlarının bir arada bulunduğu safhanın diğer hipofiz yetmezliği nedenlerinden ayırıcı tanıda kullanılabileceğini bildirmiştir. Ayrıca, hipofiz bezindeki nekrozun hipofiz arterlerinde spazm veya tromboz sonucu geliştiği, bir emboli sonucu oluşmadığı da eklemiştir. Sheehan’ın söz konusu yayın serisinden sonra ön hipofizin peripartum aşırı kanamaya bağlı iskemik nekrozu sonucunda gelişen hipofiz yetmezliği, kendisi pek kabul etmese de ‘Sheehan Sendromu’ olarak adlandırılmaya başlanmıştır [14].

Sheehan, sendromu ileri hormonal incelemeler kullanılmadan yıllar önce yalnız otopsi bulgularıyla ilk olarak tanımlayan bilim insanıdır. İncelemelerinde vakaların yarısında hipofizer nekrozun bezin bütünü tutmadığını ve bezin çoğunluğunda nekroz görülen vakalarda panhipopituitarizmin var olduğunu öne sürmüştür [15]. Sheehan’ın konuyla ilgili başka birçok çalışması daha olsa da oldukça mütevazı bir bilim insanı olduğundan yazılarında ‘Sheehan sendromu’ ifadesini hiçbir zaman kullanmamış; daha çok ‘Simmonds Hastalığı’ veya ‘postpartum pitüiter nekroz’ terimlerini tercih etmiştir [7].

2.4. SHEEHAN SENDROMU’NUN EPİDEMİYOLOJİSİ:

Tanı konulmamış birçok hasta olduğundan sendromun prevalansı kesin olarak bilinmemekle beraber, sendromun ismiyle anıldığı kişi olan Harold Leeming Sheehan tarafından 1965’te 100,000’de 100-200 olarak tahmin edilmiştir [16]. Günümüzde modern sağlık sistemleri sayesinde, uygun tedavisi yapılmamış aşırı peripartum kanama sıklığı azalmışsa da evde doğum oranlarının yüksek olduğu gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde SS’nun insidensi hala yüksektir. Hindistan’da 2005’te Zargar ve ark. yaptıkları geniş retrospektif bir çalışmada sendromun sıklığını 20 yaşından büyük kadınlarda %3.1 olarak bulmuş ve kadınların üçte ikisinin evde doğum yaptıklarını tespit etmişlerdir [17]. Nijerya’da

1992’de tek bir hastanede yapılan başka bir çalışmada her sene ortalama 2 yeni hastanın SS tanısı aldığı belirlenmiştir [18].

Gelişmiş ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında SS gelişmemiş ülkelere göre çok daha az sıklıkta ise de, yine de tamamen yok olmamıştır. İzlanda’da 2009’da yapılan bir araştırmada sendromun prevalansı 100.000’de 5.1 olarak bulunmuştur [19]. Başka bir çalışmada gelişmiş ülkelerde yaşayan 1034 GH eksikliği olan hastanın %3.1’inde etiyolojinin SS olduğu tespit edilmiştir [20]. Görüldüğü gibi SS’nun sıklığı gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere çok daha azdır. SS’nun gelişmiş ülkelerde çok nadir görülmesi muhtemelen bu ülkelerdeki doktorların SS ile ilgili eğitimlerinin zayıf kalmasına neden olmaktadır. Bu görüşü destekler şekilde Ramiandrasoa ve ark.’nın 2013’te yayınladıkları çalışmalarında Fransa’da 39 SS’lu hasta araştırılmış ve tanıdaki ortalama gecikme süresi dokuz yıl olarak tespit edilmiştir [21]. Başka bir deyişle SS’lu hastalarda son doğum yaşı ile tanı yaşı arasında ortalama dokuz yıl olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde SS’unun prevalansı ile ilgili bir çalışma yapılmamışsa da, özellikle evde doğum oranının yüksek olduğu kırsal bölgelerde prevalansın yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Tanrıverdi ve ark.’nın Türkiye genelinde yaptıkları yeni bir çalışmada hipofizer hormon eksikliği ile izlenen 773 hasta etiyolojik nedenleri açısından araştırılınca %13.8 hastada SS bulunmuştur [22]. Sözkonusu çalışmadaki kadın hastalar ayrı bir şekilde değerlendirildiğinde ise 388 kadın hastanın 107’sinde, yani %27.6’sında etiyolojik nedeninin SS olduğu sonucu çıkmaktadır.

2.5. SHEEHAN SENDROMU’NUN ETİYOPATOGENEZİ:

SS’lu hastalarda genelde diabetes insipitus semptomları görülmemekte ve esas hormonal bozukluk nöropofizden çok adenohipofiz fonksiyonlarında görülmektedir [23]. Bu durum hipofizer infarktüsün superior hipofizyal arterde olduğuna işaret etmektedir [2]. Problemin inferior hipofizyal arterden çok superior hipofizyal arter ile ilgili olması, akla gebelikte infundibulumda bir arteriyel basıyı ve konjenital varyasyon veya yapısal bozuklukları getirmektedir.

Diğer taraftan hipofizin kan akımındaki herhangi bir bozukluk veya kan akım hızındaki ufak bir azalma da infarküs yapabilir, çünkü hipofiz bezinde özel bir damar yapısı bulunur ve kan akımı çok hızlıdır [24, 25]. Nitrik oksit ile hipofizde özellikle hormon salgılamakta olan

bölgelerde vazodilatasyon geliştiği gösterilmiştir [25]. Doğumdaki aşırı kanama hipofizdeki bu özel kan akımını bozabilir veya yavaşlatabilir. Sonuçta bu tür durumlar, hipofiz arterlerinde vazospazm ile veya vazospazm olmadan hipofizin kan akımında bir kesintiye ve infarktüse yol açabilir. Dahası eğer altta yatan bir trombotik tıkanıklık varsa infarktüs gelişmesi daha da kolaylaşabilir.

Gebelik dışı zamanlarda gelişen aşırı kanamaların hipofiz yetmezliğine yol açmaması, SS'unun gelişmesinde hipofiz bezinin gebelik sırasındaki laktotrof hücre hiperplazisinin şart olduğunu göstermektedir. Gebeliğin sonlarına doğru hipofiz bezi, gebelik dışı döneme göre hacmen %20-36 kadar genişlemektedir [5, 26]. Bu fizyolojik büyümenin hipofiz bezini yapısal olarak iskemik nekroza hassas hale getirdiği de öne sürülmüştür [27]. Ayrıca, hipofizdeki söz konusu genişleme, sella içi basıncı attırarak bezin kan akımında bozukluk ile de bezi hipotansiyona bağlı iskemiye duyarlı hale getiriyor olabilir [7].

SS'unun etiopatogenezinde başka bazı faktörler de etkili görünmektedir. Bunlardan biri hastaların sella tursika volümünün küçük olmasıdır. Sağlıklı kadınlarla SS'lu kadınlar sella tursika volümleri açısından karşılaştırılınca, SS'lu kadınların ortalama sella volümleri daha küçük bulunmuştur [28, 29]. Diğer bir faktör de hipofiz bezine karşı gelişmiş otoimmünitedir. SS'lu kadınların %63'ünde postpartum kanamadan yıllar sonra anti-hipofizer antikorlar tespit edilmiştir [4]. Bu otoimmünitenin nedeninin hipofizer iskemik nekroz sırasında periferik kana sızan hipofiz bezi antijenleri olduğu düşünülmüştür [30]. Anti-hipofizer antikorlar, iskemik nekrozdan sonra sağlam kalmış hipofiz hücrelerinde tahribata ve böylece sendromun ilerleyici bir hipofizer hormon eksikliği geliştirmesine neden olabilirler [4].

Diğer taraftan doğumda aşırı kanaması olan bütün gebelerde SS gelişmemektedir. Ayrıca bazı hastalarda aşırı bir doğumsal kanama olmadan SS geliştiği gösterilmiştir [27, 31]. Bütün bu bilgiler birlikte değerlendirilince, SS'unun etiopatogenezinde birden çok faktör etkili gibi görünmektedir (Şekil-2). Ayrıca sözkonusu faktörlerin farklı hastalarda farklı derecelerde rol oynadığı da düşünülebilir.

2.6. SHEEHAN SENDROMU'NUN KLİNİK BULGULARI:

SS'lu hastaların klinik bulguları oldukça fazla çeşitlilik gösterebilmektedir. Postpartum akut hipotansif şok ve koma şeklinde başlayabileceği gibi, son doğumdan yıllar sonra parsiyel

hipofiz yetmezliği şeklinde de tespit edilebilir. Postpartum hipotansiyon, hiponatremi ve/veya hipoglisemisi olan kadın hastalarda SS'unun mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Çünkü bu durumlarda glukokortikoid tedavinin geciktirilmesi hastanın hayatını tehlikeye sokacaktır.

SS'unun ağır seyretmediği kronik vakaların anamnezinde postpartum adet ve emzirmenin olmaması tanıda önemli bir bulgu olabilir. Bu hastalarda parsiyel hipofiz yetmezliği sık görülen bir bulgu olmakla birlikte, eksik hormonlar hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Türkiye'den Sert ve ark. yayınladıkları 28 hastalık çalışmada hastaların hepsinde TSH, ACTH, FSH-LH ve GH eksikliği saptanmış, 2 hastada ise prolaktin eksikliğinin olmadığı bildirilmiştir [32]. Dökmetaş ve ark. ise 20 hastalık çalışmada bütün hastalarda GH, FSH-LH ve prolaktin eksikliği, %90 hastada TSH eksikliği ve %55 hastada sekonder adrenal yetmezlik bulmuşlardır [33]. Fransa'dan Ramiandrasoa ve arkadaşları ise 39 hastalık çalışmalarında hiçbir hipofiz hormonunun eksikliğini %100 olarak tespit etmemişlerdir [21].

Aslında Sheehan daha 1961'de hipofiz adenomlarındaki panhipopituitarizmin aksine postpartum pitüiter nekrozda bazı hipofiz hormonlarının sağlam kalabileceğini belirtmiştir. Sheehan, bu görüşünü otopsisini yaptığı kadınların dosyalarındaki özgeçmişlerinde bulunan aşırı kanamalı doğumdan sonra uzun yıllar adet görme ve hatta gebe kalma yönündeki bilgilere dayandırmıştır. Bu noktadan hareketle izole ve/veya parsiyel hormon yetmezlikli ancak hastalık hafif seyrettiği için tanı almamış birçok SS'lu hastanın olduğu varsayılabilir. Bu hasta grubunda en tehlikeli olan grup parsiyel adrenal yetmezlikli olanlardır, çünkü bu hastalar ağır enfeksiyon veya cerrahi müdahale gibi durumlarda ağır adrenal yetmezlik bulguları gösterebilirler. Ancak daha önce tanı almadıkları için teşhis ve tedavileri gecikebilir. Bu bağlamda Dökmetaş ve ark.'nın Sivas'ta yaptıkları çalışmada 28 SS'lu hastada ortalama tanıda gecikme süresi yaklaşık 27 yıl olarak bulunmuştur [33].

SS'lu hastaların hipofiz görüntüleme yöntemlerinde bezde komplet empty sella görülebileceği gibi parsiyel empty sella da görülebilir. Empty sella her ne kadar SS tanısı için zorunlu olsa da hastalığın akut döneminde tam tersi bir şekilde gebeliğin de etkisiyle hipofiz bezinin boyutlarında genişleme bildirilmiştir [34]. Diğer taraftan SS'unun empty sella sendromunun nadir bir nedeni olduğunun da unutulmaması gerekir [35].

2.7. SHEEHAN SENDROMU'NUN TEDAVİSİ:

SS'unun tedavisinde özellikle ağır hastalarda glukokortikoid tedavinin hemen başlanması çok önemlidir. Şüpheli adrenal yetmezlikli hastalarda sonradan kortizol ve ACTH düzeylerinin çalışılması için kan alındıktan sonra vakit kaybedilmeden steroid tedavisi başlanmalıdır.

SS tedavisini karmaşıklaştıran önemli bir husus, birden çok hormonun replasman tedavisinin gerekli olabilmesidir. Ancak en acil ve hayati olan replasmanlar tabii ki, glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanlarıdır ve bu iki replasmanın da gerekli olduğu hastalarda adrenal yetmezlik gelişmemesi için ilk başlanması gereken glukokortikoid replasmanıdır. Uzun vadeli faydalar göz önünde bulundurulunca gonadal steroid ve GH replasman tedavilerinin de eksiklikleri netleştirildikten sonra hastanın yaşına ve klinik bulgulara göre başlanması gerekir. Günümüzde prolaktin eksikliğinin replasman tedavisi bulunmamaktadır.

Gonadal steroidler özellikle premenopozal kadınlarda cinsel fonksiyonlar, osteoporozun önlenmesi ve yaşam kalitesinin artması için başlanmalıdır. Kolay olmasa da sekonder hipogonadizmi olan SS'lu hastalarda ovülayon indüksiyonu ile tekrar gebelik de başarılabilir [36]. Diğer taraftan GH eksikliği de hafıza sorunlarına, bilişsel sorunlara ve kardiyovasküler mortalitede artışla yakından ilişkili olan metabolik sendroma neden olduğundan tedavi edilmelidir. Ancak yan etkiler ve yüksek tedavi maliyeti gibi dezavantajlar nedeniyle GH replasmanının başlanacağı hastaların çok iyi değerlendirilmesi gerekir [37].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE HASTALAR:

Haziran 2011 ve Kasım 2013 tarihleri arasında yapılmış olan bu çalışmaya 52 SS'lu hasta ile 43 sağlıklı kadın alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ERÜTF), Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavileri yapılan 52 SS tanılı hasta SS grubunu oluşturdu; kontrol grubu ise hastane personeli ve akrabaları arasından seçildi. Çalışma öncesi 'ERÜTF Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 128) ve katılımcıların hepsinden yazılı 'gönüllü olur onayı' alındı. Çalışmanın ekonomik maliyeti ise 'Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi' tarafından karşılandı (Proje No: 3969).

Çalışmaya alınan bireylerin demografik verilerine ek olarak özgeçmişleri ve ilaç kullanım durumları da dikkatli bir şekilde sorgulandı. SS grubunda en önemli dahil etme kriteri tanının kesin olmasıydı. Bu nedenle tanı için şu kriterlerinin hepsinin bir arada olmasına dikkat edildi:

- a-) En az bir ön hipofiz hormon eksikliğinin bazal düzey ve gerekiyorsa dinamik testlerle gösterilmiş olması
- b-) Son doğumda aşırı kanama hikâyesinin olması
- c-) Son doğumdan sonra emzirme ve adetlerin kesilmiş olması
- d-) Diğer hipofiz yetmezliği nedenlerinin dışlanmış olması
- e-) Parsiyel veya komplet empty sella görünümünü belirten Hipofiz BT veya MR raporu.

SS'lu hastaları dışlama kriterleri ise hastalarda herhangi bir ek hastalık olması veya glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanları dışında herhangi bir ilaç kullanımı olarak belirlendi. Benzer bir şekilde kontrol grubu oluşturulurken de herhangi bir hastalık özgeçmişli veya ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmadılar. Bu amaçla bütün katılımcıların anamnez, fizik muayene ve geçmiş hastane kayıtları da incelendi.

Hastaların hipofizer hormon eksiklikleri incelenirken genelde teşhis için bazal hormon değerlerinin kullanılmıştı; sınırda veya şüpheli hormonal değerleri olan hastalarda ise dinamik testlerden yararlanılmıştı. Gonadotropin eksikliği için bazal estradiol seviyeleri düşük iken

FSH ve LH seviyelerinin de düşük olması kriter alınmıştı. LHRH stimülasyon testinin yapılmasına hiçbir hastada gerek duyulmamıştı. GH eksikliğinin teşhisi için hem IGF-1 değerinin normal alt sınırdan düşük olması hem de İTT'de (İnsülin tolerans testi) veya İTT kontrendike ise glukagon stimülasyon testinde (GST) yeterli GH cevabının olmaması şart koşulmuştu. İTT'de ve GST'de en yüksek GH cevabının 3,0 µg/L'nin altında olduğu vakalarda GH eksikliği teşhisi koyulmuştu [38]. ACTH eksikliği için ACTH değerleri normal veya düşük iken bazal kortizol değerinin <3.0 µg/dL'nin altında olması veya 1 mcg ACTH stimülasyon testinde en yüksek kortizol cevabının 18 µg/dL'nin altında olması şart koşulmuştu [39]. TSH eksikliği tanısı için sT3 ve sT4 düzeyleri normal referansın altında iken TSH düzeyinin normal veya normalin altında olması şartı aranmıştı. Bazal prolaktin değerleri referans aralığının altında olan hastalara prolaktin eksikliği tanısı koyulmuştu. TSH ve prolaktin eksikliği için hiçbir hastaya TRH stimülasyon testi yapılmamıştı. ADH eksikliğinin teşhisi için polidipsi ve poliürisi (>3lt) olan hastalarda serum ve sabah ilk idrarın osmolaliteleri ölçülmüştü.

Hastaların hormon seviyeleri ERÜTF Biyokimya-Hormon laboratuvarında çalışıldı. Bazal hormon seviyelerinin normal referans aralıkları ve birimleri sT3 (2.3-4.2 pg/ml); serbest T4: 0.88-1.72 ng/dL; TSH: 0.57-5.6 mIU/mL; ACTH: 0-46 pg/mL; kortizol: 9-23 µg/dL; prolaktin: 2.4-29.8 ng/mL (postmenapozal), 3.3-29.8 ng/mL (premenapozal); FSH: 23.9-119.1 mIU/ml (postmenapozal), 2.0-9.8 mIU/ml (premenapozal); LH: 16.3-54.8 mIU/ml (postmenapozal), 0.7-17.3 mIU/ml (premenapozal); estradiol: 14.4-44.5 pg/ml (postmenapozal), 18.9-246.7 pg/ml (premenapozal) ve IGF-1: 140-405 ng/mL (31-40 yaş), 64-336 ng/mL (41-50 yaş), 71-284 ng/mL (51-60 yaş), 94-269 ng/mL (61-70 yaş), 72-167 ng/mL (71-80 yaş) şeklindeydi. Hormonların çalışıldığı yöntemler, ticari kitler ve intra ve inter-assay varyasyon katsayıları ise şöyleydi: ACTH (IRMA, Cisbio Bioassays, codolet, Fransa, % 6.1, % 5.3), kortizol (RIA, Immunotech s.r.o-Çek Cum., % 5.8, % 9.2), PRL (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, % 2.6, % 4.0), TSH (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, % 2.4, % 5.3), sT4 (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, %3.33, %2.50), sT3 (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, % 3.0, % 4.0), Estradiol (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, %11.1, %2.0), FSH (Immunoassay, Siemens Advia centaur XP, ABD, % 2.9, % 2.7), LH (Immunoassay, Siemens Advia centaur X, ABD, % 2.3, % 1.5), IGF-1 (IRMA, Immunotech sas, Fransa, % 6.3 ve % 6.8), GH (IRMA, Immunotech sas, Fransa, % 1.5, % 14).

3.2. GENETİK ANALİZ:

Genetik analizin ilk aşamasında, çalışmaya dâhil edilen katılımcıların EDTA'lı tüplere 10 ml venöz kan örnekleri alındı ve ERÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda aynı gün içinde bu örneklerden standart metotlarla lökosit izolasyonu yapıldı. Lökosit izolasyonunun ardından örnekler, ekspresyon çalışması yapılana kadar -20°C'de saklandı. Daha sonra Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi'nde (GENKÖK) gen ekspresyon çalışmalarına başlandı. Bilindiği gibi gen ekspresyon ölçümü için çoğunlukla Real Time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi kullanılmakta ve böylelikle reaksiyonun her basamağı takip edilebilmektedir [40]. Çalışmamızda SS'lu hastalarda ve sağlıklı kadınlarda PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1, TLE-3, TNF- α , ICAM-1, IL1A, IL1B, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2, TLR-4 genlerinin ekspresyonu araştırıldı. Bunun için ilk önce TriZol yardımıyla lökositlerden RNA izolasyonu yapıldı (Roche). Örneklerin kalitesi ve miktarı Nanodrop spektrometre yardımıyla ölçüldü. Ekspresyon çalışması için Biomark HD Fluidigm cihazı kullanıldı. RNA izolasyonunun ardından tüm örneklerde cDNA sentez kiti kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. Hazırlanan cDNA örnekleri 96'lık plate üzerinde preamplifikasyon karışımı ile çoğaltıldı. Çoğaltılan cDNA'lar 1:5 oranında dilüe edildi ve yeni bir 96'lık plate üzerine konuldu. Ekspresyon için hazırlanan karışım cDNA'lar üzerinde eklendi ve Dinamik Array çipine yüklendi. Genetik analizin bütün aşamaları firmanın önerdiği protokollere uygun olarak yapıldı. Daha sonra çip Biomark HD Fluidigm cihazına alınarak Real Time PCR ile gen ekspresyon çalışması tamamlandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Hastaların demografik verileri istatistiksel olarak analiz edilirken SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, ABD) bilgisayar programı kullanıldı ve veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Real Time PCR cihazından elde edilen veriler ise ilkin, 'Qiagen RT2 Profiler PCR Array Data Analysis Portal Version-3.5' programı (<http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.phpt>) ile analiz edildi [41, 42]. Sözkonusu bilgisayar programından veriler, 2- $\Delta\Delta$ CT metodu ile karşılaştırmalı ve ortalama değerler olarak elde edildi. Daha sonra kontrol grubu ile SS grubunda ilgili genlerin ortalama ekspresyonları karşılaştırılırken 'student's t-test' (SPSS) kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya alınan 52 SS'lu hasta ile kontrol grubundaki 43 kadının yaş ortalamaları sırasıyla 63.2 ± 12.5 ve 60.3 ± 9.3 yıl olarak bulundu. Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p: 0,27$). SS'lu hastaların tanı anındaki hormon profilleri değerlendirildiğinde ise bütün hastalarda GH ve FSH-LH eksikliklerinin olduğu belirlendi. Diğer taraftan 48 (%92.3) hastada TSH eksikliği, 44 (%84.6) hastada prolaktin eksikliği ve 42 (%80.8) hastada ACTH eksikliği tespit edildi. Sonuç olarak hastaların %71.2'sinde (37 hasta) panhipopituitarizm ve %29.8'inde (15 hasta) ise parsiyel hipofiz yetmezliği tespit edildi. Eksik ön hipofiz bezi hormonlarının dağılımı Tablo-1'de gösterildi. Buna göre hastaların %7.7'sinde (4 hasta) FSH-LH + GH + TSH + PRL eksikliği, %3.8'inde (2 hasta) FSH-LH + GH + ACTH + PRL eksikliği, %5.8'inde (3 hasta) FSH-LH + GH + ACTH + TSH eksikliği, %1.9'unda (1 hasta) FSH-LH + GH + PRL eksikliği, %7.7'sinde (4 hasta) FSH-LH + GH + TSH eksikliği ve %1.9'unda (1 hasta) FSH-LH + GH eksikliği tespit edildi. Polidipsi ve poliürisi olan 3 hastada santral diabetes insipidus ön tanısıyla serum osmolalitesi ve sabah ilk idrarın osmolalitesi ölçülmüştü. Bu üç hastanın üçünde de idrar osmolaliteyi, serum osmolalitesinin iki katından daha yüksek olduğundan susuzluk testinin yapılmasına gerek duyulmamıştı.

Tablo-1: SS'lu hastalarda eksik olan ön hipofiz bezi hormonları

Eksik hormonlar	Hasta sayıları	Hasta yüzdeleri
Bütün hormonlar	37	%71.2
FSH-LH + GH + TSH + PRL	4	%7.7
FSH-LH + GH + ACTH + PRL	2	%3.8
FSH-LH + GH + ACTH + TSH	3	%5.8
FSH-LH + GH + PRL	1	%1.9
FSH-LH + GH + TSH	4	%7.7
FSH-LH + GH	1	%1.9
Toplam	52	100%

SS'lu hastaların hepsinin anamnezinde son doğumlarında aşırı kanama ve sonrasında amenore ve agalaktia mevcuttu. Diğer taraftan 3 hastanın Hipofiz BT'si ve 49 hastanın Hipofiz MR raporları da incelendi. Bütün hastalar birlikte değerlendirilince 8 (%15.4) hastada parsiyel empty sella, 44 (%84.6) hastada ise komplet empty sella tespit edildi.

SS grubu ile sağlıklı kontrol grubu hipofiz bezinin gelişimi ile ilgili olan PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1, TLE-3 genlerinin ortalama ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırılınca, TLE3 geninin ortalama ekspresyonu hasta (SS) grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-2).

Tablo-2: Genin ekspresyonlarının karşılaştırılması

GEN ADI	KONTROL GRUBUNDA GEN KOPYA SAYISI (2- $\Delta\Delta$ CT)	HASTA GRUBUNDA GEN KOPYA SAYISI (2- $\Delta\Delta$ CT)	P DEĞERİ
PROP1	0,000032	0,000121	0,100991
HESX1	0,946009	0,763948	0,186596
POU1F1	0,000038	0,000121	0,100775
LHX3	0,000025	0,000121	0,100743
LHX4	0,000022	0,000143	0,100665
GLI2	0,000022	0,000121	0,100738
OTX2	0,000025	0,000121	0,100741
SIX6	0,000026	0,000121	0,100744
SIX3	0,000025	0,00013	0,100725
TPIT	0,000042	0,00045	0,099348
TLE1	0,006083	0,011402	0,285909
TLE3	0,005567	0,12318	0,000705
TNF- α	0,020544	0,018501	0,159547
ICAM-1	0,089591	0,028955	0,179243
IL1A	0,00004	0,00015	0,100748
IL1B	0,006473	0,051732	0,029863
IL-2	0,000085	0,000536	0,097168
IL4	0,000345	0,003347	0,084698
IL8	1,265893	1,933594	0,870964
IL12A	0,000075	0,000408	0,099824
IL12B	0,000024	0,000121	0,100743
TLR2	1,458732	1,416957	0,050985
TLR4	1,036218	1,324756	0,187874

Otoimmuniteye yol açabilen TNF- α , ICAM-1, IL1A, IL1B, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2, TLR-4 genlerinin ortalama ekspresyon düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında ise IL1B geninin ekspresyonlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo-2). TNF- α , ICAM-1, IL1A, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12A, IL-12B, TLR-2, TLR-4 genlerinin ortalama ekspresyonları karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Gen ekspresyonu, genlerden fonksiyonel protein yapılarının oluşması süreci için kullanılan bir terimdir. Basitçe, bu durum genlerin açık yani aktif olup olmadıkları olarak da tanımlanabilir. Gen ekspresyonu çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir [40]. Başka bir deyişle bir genin ekspresyonundaki anormal artma veya azalmaların nedeni başka genlerin ekspresyonları, genetik mutasyonlar veya çevresel etkiler (epigenetik) olabilir [43]. Bu bağlamda çalışmamızda araştırılan genlerin ekspresyonlarının hastaların ilgili son doğumlarında değil de, son doğumlarından yıllar sonra değerlendirilmiş olması bir eksiklik olarak görülebilir. Ancak bugün için SS'nun hangi kadınlarda gelişebileceğini öngörmemizi sağlayacak herhangi bir parametre olmadığından bu tür prospektif bir çalışmanın yapılması zor görünmektedir. Ayrıca SS'nda çalışmamızın hipotezinin de ifade ettiği gibi son doğumdan yıllar sonra hala devam eden genetik bazı faktörlerin rolleri gösterilecek olursa, sendroma genetik olarak yatkın kadınlar önceden tespit edilip gerekli tedbirler alınabilir ve belki de genetik tedavi uygulanabilir.

Hipofiz bezinin kan akımındaki herhangi bir bozukluk veya kan akım hızındaki ufak bir azalma da infarküs yapabilir çünkü hipofizde özel bir damar yapısı bulunur ve kan akımı çok hızlıdır [24, 25]. Nitrik oksit ile hipofizde özellikle de hormon salgılamakta olan bölgelerde vasodilatasyon geliştiği gösterilmiştir [25]. Doğumdaki aşırı kanama hipofizdeki bu özel kan akımını bozabilir veya yavaşlatabilir. Sonuçta bu tür durumlar, hipofiz arterlerinde vasospasm ile veya vasospasm olmadan hipofizin kan akımında bir kesintiye ve infarktüse yol açabilir. Dahası eğer altta yatan bir trombotik tıkanıklık varsa infarktüs gelişmesi daha da kolaylaşabilir. Ancak gebelik dışı zamanlarda gelişen aşırı kanamaların hipofiz yetmezliğine yol açmaması, SS'unun gelişmesinde hipofiz bezinin gebelik sırasındaki laktotrof hücre hiperplazisinin şart olduğunu göstermektedir. Gebeliğin sonlarına doğru hipofiz, hacmen %120 kadar genişlemektedir [26]. Bu büyümenin hipofiz bezini yapısal olarak iskemik nekroza hassas hale getirdiği de öne sürülmüştür [27]. Diğer taraftan doğumda aşırı vajinal kanaması olan bütün gebelerde SS gelişmemektedir. Ayrıca bazı hastalarda aşırı bir vajinal kanama olmadan SS geliştiği gösterilmiştir [27, 31]. Bütün bu bilgiler birlikte değerlendirilince, SS'unun etiyopatogenezinde birden çok faktör etkili gibi görünmektedir. Söz konusu faktörler hastalarda farklı derecelerde rol oynuyor da olabilir.

Bilindiği gibi nörohipofiz daha çok inferior hipofizyal arterler ile beslenmekte iken adenohipofiz daha çok superior hipofizyal arterin dalları ile beslenmektedir [24]. İnternal karotid arterden köken alan bu iki ana hipofiz arteri arasında anastomozlar da bulunmaktadır. Önemli olarak, superior hipofizyal arterin dalları infundibulumdan hipofize girmekte iken inferior arterler infundibulumdan girmemektedir. SS'lu hastalarda genelde diabetes insipidus semptomları görülmemekte ve esas bozukluk nörohipofizden çok adenohipofiz fonksiyonlarında görülmektedir [23]. Bu durum hipofizer infarktüsün superior hipofizyal arterde olduğuna işaret etmektedir [2]. Problemin inferior arterden çok superior arter ile ilgili olması, akla gebelikte infundibulumda bir arteriyel basıyı ve bu damar ile ilgili konjenital varyasyonlar veya yapısal bozuklukları getirmektedir.

Bu bağlamda hipofiz bezinin organogenezisi ve gelişim süreci ile ilgili bazı genetik mutasyonların hipofiz yetmezliğine yol açması üzerinde çok çalışılmış bir konudur [44-47]. Ancak hipofiz yetmezliğinin nadir sebeplerinden olan Sheehan sendromunda bu genetik mutasyonlar henüz araştırılmamıştır. Her ne kadar bu çalışmamızda hipofiz bezinin organogenezisi ile ilgili olan genlerden *TLE3* geninin ekspresyonlarında sağlıklı kadınlara göre anlamlı farklılık bulunduysa da, diğer genlerin ekspresyonlarında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Diğer taraftan *TLE3* geninde SS'lu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama ekspresyon seviyesi daha yüksek bulunsada bu durum organogenezis ile ilgili bir patolojiye yol açamayacağından anlamlı kabul edilmemiştir.

TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) ve interlökinler immun fonksiyonlar, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, apoptozis, pıhtılaşma, lipid ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli roller oynayan protein yapıda bir sitokinlerdir [48, 49]. TNF- α seviyelerinin artmasına yol açan ekspresyon bozukluklarının otoimmun hastalıklar, metabolik sendrom, kanserler ve psikiyatrik hastalıkların gelişmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir [50-52]. Ek olarak yüksek TNF- α düzeylerinin hiperkoagülasyon ile ilişkisi de gösterilmiştir [53].

SS'nun etiopatogenezinde de otoimmunité potansiyel bir risk faktörüdür ve hastaların birçoğunda anti-pitüiter otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir [30]. Bu bağlamda TNF- α , interlökinler ve diğer otoimmunité ile ilgili olan sitokinlerin SS'nun etiopatogenezinde rol olabileceğini çalışma öncesi hipotez olarak önermiştik. Ancak otoimmunitenin SS'nun nedeni mi olduğu yoksa, iskemik nekroza uğramış hipofiz dokusuna karşı gelişen otoantikörlere bağlı olarak hastalığın bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir [2]. Gerçekten de, SS'lu birçok hastada muhtemelen otoimmunité nedeniyle son doğumdan sonra

hastalık yıllar süren yavaş bir progresyon göstermekte, örneğin emzirme ve adetlerin son doğumdan bir süre sonra kesilmekte ve bu durum kronik SS olarak tanımlanmaktadır [54]. SS'nun kronik ama ilerleyici bir seyir izlemesinden iskemik infarktüs sonrası oluşan nekrotik hipofiz dokusuna karşı oluşmuş otoantikorlar sorumlu gibi görünmektedir [55].

Çalışmamızda IL1B geninin ekspresyonunda SS'lu hastalarda kontrol grubuna göre yükseklik bulunması, sendromun etiyopatogenezinde otoimmuniteye işaret etmesi bakımından önemli bir bulgudur. Ancak IL1B gen ekspresyonundaki artışın tek başına otoimmuniteye yol açıp açmayacağı bilinmemektedir. Bu belirsizliğin nedeni gen ekspresyonundaki artışın ilgili mRNA sentezindeki artışı göstermesi, ancak bu mRNA'dan IL1B'nin aşırı üretildiğini tam yansıtmamasıdır. Bu nedenle protein kodlayan genlerin ekspresyonlarındaki artış, ilgili proteinde büyük ihtimalle artmış üretimi gösterse de, kesin bir yargıda bulunmamak gerekir. Hipofiz bezinin yönelik otoimmunité ile ilgili yukarıdaki diğer çalışmaları ve çalışmamızın sonuçlarını sentezleyecek olursak, otoimmunité sürecinde hiçbir gen tek başına sorumlu görünmemektedir. Otoimmun patolojilerde birden çok gen-gen ve gen-çevresel faktör etkileşimleri sorumludur, başka bir deyişle multifaktöriyel bir süreç söz konusudur. Bu nedenle bu patolojinin tek başına otoimmunitéye kesin olarak neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Toparlayacak olursak, otoimmunité gelişiminin etiyopatogenezini multifaktöriyel bir süreci kapsamaktadır. Bu süreçte tek bir genin değil, birçok genin çevresel faktörlerle karşılıklı etkileşimleri sözkonusudur. Bu çalışmada SS'lu hastalarda IL1B geninin ekspresyon seviyesi sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu patolojinin tek başına otoimmunitéye kesin olarak neden olup olmadığı bilinmemektedir. SS'lu hastalarda hipofiz bezinin organogenezisi ile ilgili olan PROP-1, HESX1, POU1F1, LHX3, LHX4, GLI2, OTX2, SIX6, SIX3, TPIT, TLE-1, TLE-3 genlerinde ise ortalama ekspresyon seviyeleri sağlıklı kadınlara göre farklılık göstermemiştir. Bu nedenle SS'nun etiyopatogenezinde organogenez ile ilgili bir patolojinin rol aldığı fikrinden uzaklaşmıştır. Sonuç olarak daha fazla hasta ve hipofiz organogenezisi, otoimmunité ve diğer etiyolojik faktörlerle ilgili daha fazla parametrenin değerlendirildiği yeni çalışmalarla SS'unun etiyopatogenezinin netleştirilmesi gereklidir.

Bu çalışmada başlangıçta SS'ndaki verilerin karşılaştırılması için kontrol grubu olarak idiyoPATİK hipofiz yetmezlikli hastaların alınması planlanmıştır. Ancak idiyoPATİK hipofiz yetmezlikli hastaların bulunmasındaki güçlükler nedeniyle yeteli hasta sayısına varılamadı.

Benzer uluslar arası çalışmalar da incelenince bu grup yerine sağlıklı kadınların alınmasının daha doğru olacağı kanaatine varıldı. Yöntem ile ilgili bu değişiklik dışında başlangıçta planlanan hedeflerde herhangi bir değişiklik olmamış ve bütün planlamalar yerine getirilmiştir. Bu alışma ile ilgili henüz yayımlanmış bir yayın olmasa da bunun için çalışmalar devam etmekte ve uluslararası bir dergide yayınlanması planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937; 45: 189-214.
2. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 181-188.
3. Kovacs K. Sheehan syndrome. *Lancet* 2003; 361: 520-522.
4. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA et al. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4137-4141.
5. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85: 217-220.
6. Mazumdar A. Imaging of the pituitary and sella turcica. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6 Suppl 9: S15-22.
7. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 2010; 340: 402-406.
8. Sheng HZ, Westphal H. Early steps in pituitary organogenesis. *Trends Genet* 1999; 15: 236-240.
9. Zhu X, Wang J, Ju BG, Rosenfeld MG. Signaling and epigenetic regulation of pituitary development. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 605-611.
10. Romero CJ, Nesi-Franca S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 506-516.
11. Scully KM, Rosenfeld MG. Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 2002; 295: 2231-2235.
12. Glinsky L. Kazuistykizmian anatomo-patologicznych w przysada mozgowej. *Przegł Lek* 1913; 52: 13-14.
13. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wochenschr* 1914; 40: 322-323.
14. Sheehan HL. Post-partum necrosis of the anterior pituitary. *Ir J Med Sci* 1948; 241-255.
15. Sheehan HL. Atypical Hypopituitarism. *Proc R Soc Med* 1961; 54: 43-48.
16. Sheehan HL. The Frequency of Post-Partum Hypopituitarism. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1965; 72: 103-111.
17. Zargar AH, Singh B, Laway BA et al. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 2005; 84: 523-528.

18. Famuyiwa OO, Bella AF, Akanji AO. Sheehan's syndrome in a developing country, Nigeria: a rare disease or problem of diagnosis? *East Afr Med J* 1992; 69: 40-43.
19. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 349-354.
20. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 703-713.
21. Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingeard I et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 431-438.
22. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. *Endocrine* 2013.
23. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C et al. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 563-567.
24. Jakubowski J. Blood supply, blood flow and autoregulation in the adenohypophysis, and altered patterns in oestrogen-induced adenomatous hyperplasia. *Br J Neurosurg* 1995; 9: 331-346.
25. Schaeffer M, Hodson DJ, Lafont C, Mollard P. Endocrine cells and blood vessels work in tandem to generate hormone pulses. *J Mol Endocrinol* 2011; 47: R59-66.
26. Dinc H, Esen F, Demirci A et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998; 39: 64-69.
27. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician* 1988; 37: 223-227.
28. Bakiri F, Bendib SE, Maoui R et al. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 193-196.
29. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 613-618.
30. De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 147-152.
31. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga MK. Atypical presentation of Sheehan's syndrome without postpartum haemorrhage. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 386-387.

32. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 2003; 50: 297-301.
33. Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 279-283.
34. Lavallee G, Morcos R, Palardy J et al. MR of nonhemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1939-1941.
35. Dash RJ, Gupta V, Suri S. Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 26-31.
36. Hall R, Manski-Nankervis J, Goni N et al. Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 71-74.
37. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2006; 6: 131-138.
38. Gasco V, Corneli G, Rovere S et al. Diagnosis of adult GH deficiency. *Pituitary* 2008; 11: 121-128.
39. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR et al. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 431-436.
40. Greenbaum D, Jansen R, Gerstein M. Analysis of mRNA expression and protein abundance data: an approach for the comparison of the enrichment of features in the cellular population of proteins and transcripts. *Bioinformatics* 2002; 18: 585-596.
41. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008; 3: 1101-1108.
42. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C(T)}$ Method. *Methods* 2001; 25: 402-408.
43. Rockman MV, Kruglyak L. Genetics of global gene expression. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 862-872.
44. Mortensen AH, MacDonald JW, Ghosh D, Camper SA. Candidate genes for panhypopituitarism identified by gene expression profiling. *Physiological genomics* 2011; 43: 1105-1116.
45. Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *Journal of molecular endocrinology* 2011; 46: R93-R102.

46. Williams PG, Wetherbee JJ, Rosenfeld JA, Hersh JH. 20p11 deletion in a female child with panhypopituitarism, cleft lip and palate, dysmorphic facial features, global developmental delay and seizure disorder. *American journal of medical genetics. Part A* 2011; 155A: 186-191.
47. Nystrom HF, Saveanu A, Barbosa EJ et al. Detection of genetic hypopituitarism in an adult population of idiopathic pituitary insufficiency patients with growth hormone deficiency. *Pituitary* 2011; 14: 208-216.
48. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50: 184-195.
49. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008; 582: 117-131.
50. Mourao AF, Caetano-Lopes J, Costa P et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-alpha serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 837-842.
51. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V et al. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003; 52: 1872-1876.
52. Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 796-801.
53. Macey MG, Wolf SI, Wheeler-Jones CP, Lawson C. Expression of blood coagulation factors on monocytes after exposure to TNF-treated endothelium in a novel whole blood model of arterial flow. *J Immunol Methods* 2009; 350: 133-141.
54. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 99-116, vi.
55. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA et al. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87: 4137-4141.