T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YATAN HASTALARDA HİPOFİZ AKSININ HASTANE İÇİ MORTALİTEYE ETKİSİ

DR. ESİN HAVARE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YATAN HASTALARDA HİPOFİZ AKSININ HASTANE İÇİ MORTALİTEYE ETKİSİ

DR. ESİN HAVARE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

Uzm. Dr. Emre HOCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde en büyük emeği olan, Cumhuriyet kadını olarak hayatım boyunca hep rol modelim olacak sayın hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na

Tez yazma sürecim ve asistanlık dönemimde hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan Uzm. Dr. Emre Hoca'ya

Haseki'de kaldığım süre boyunca desteğini her alanda hissettiğim, çekinmeden her zaman yardım isteyebildiğim hem uzmanım hem arkadaşım sevgili Uzm. Dr. Ece Çiftçi Öztürk'e

Dahili bakış açısı oluşturmamda katkıları olan sayın hocalarıma ve uzmanlarıma, başta eşkıdemlerim olmak üzere omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere

Doğduğum andan beri karşılıksız sevgi ve emekleriyle beni büyüten, çocukları olmaktan her zaman gurur duyduğum, kendimi her zaman şanslı hissettiğim sevgili babam Dr. Munip Havare'ye, sevgili annem Uzm.Dr. Semiha Battal Havare'ye, teyzem Prof. Dr. Muazzez Garipağaoğlu'na, sevgili anneannem Elif Sebahat Battal'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR ii
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT x
GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi 2
2.2. Hipofiz Bezinin Embriyolojisi ve Fizyolojisi 3
2.3.Hipofizyotropik Hormonlar ve Nöroendokrin Akslar 4
2.3.1. Somatotropik Aks 4
2.3.2. Tiroid Aksı 5
2.3.3. Adrenal Aks 5
2.3.4. Laktotropik Aks 6
2.3.5. Gonadal Aks 6
2.4. Akut Hastalık veya Şiddetli Hastalık Durumunda Nöroendokrin Akslar 7
2.4.1. Somatotropik Aks 7
2.4.2. Tiroid Aksı 8
2.4.3. Adrenal Aks 8
2.4.4. Laktotropik Aks 8
2.4.5. Gonadal Aks 9
2.5. Hipofizer Yetmezlik 9
2.5.1. Hipofizer Yetmezlik Klinik Özellikleri 11

2.5.2. Hipofizer Yetmezlik Tanısı.....11
2.5.3. Hipofizer Yetmezlik Tedavisi.....13
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
4. BULGULAR 16
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR 41
KAYNAKLAR 42

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AF: Atriyal Fibrilasyon

ALS: Asidik etiket alt ünitesi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

CRH: Kortikotropin releasing hormon

CRP: C reaktif protein

ÇOY: Çoklu Organ Yetmezliği

DA: Dopamin

DM: Diyabetes mellitus

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GGT: Gama glutamil transferaz

GH: Growth hormon

GHBP: Growth hormon binding protein

GHRH: Growth hormon releasing hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

GST: Glutatyon stimülasyon testi

HBYS: Hastane bilgi yönetim sistemi

HPA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal

ITT: İnsülin tolerans testi

IGF-1: Insülin like growth faktör 1

IGFBP-3: İnsülin like growth faktör binding protein 3

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LH: Luteinizan hormon

MC2R: Melanokortin 2 reseptörü

NTI: Non tiroidal hastalık

POMC: Pro-opiomelanokortin

PRL: Prolaktin

RAA: Renin anjiotensin aldosteron

SVH: Serebrovasküler hastalık

rT3: reverse triiyodotironin

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TRH: Tirotropin releasing hormon

TSH: Tiroit stimüle edici hormon

TSH-R: Tiroid stimüle edici hormon reseptörü

THR: Tiroid hormon resptörü

VIP: Vazointestinal peptit

VP: Vazopressin

TABLOLAR

Tablo 1: Hipotalamik hipofizer yetmezlik nedenleri

Tablo 2: Mortalite ile demografik verilerin ilişkisi

Tablo 1: Mortalite ile hemogram parametrelerinin ilişkisi

Tablo 2: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi

Tablo 3: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi-2

Tablo 4: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi

Tablo 5: Mortalite ile hormon ve vitamin düzeylerinin ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hipofiz bezi anatomisi

Şekil 2: Hipotalamo-hipofizer aksların kontrolü

Şekil 1: Mortalite ile TSH düzeyinin ilişkisi

Şekil 2: Mortalite ile T3 düzeyinin ilişkisi

Şekil 3: Mortalite ile T4 düzeyinin ilişkisi

Şekil 4: Mortalite ile prolaktin düzeyinin ilişkisi

Şekil 5: Mortalite ile kortizol düzeyinin ilişkisi

Şekil 6: Mortalite ile testosteron düzeyinin ilişkisi

Şekil 7: Mortalite ile östrodiol düzeyinin ilişkisi

Şekil 8: Mortalite ile LH düzeyinin ilişkisi

Şekil 9: Mortalite ile FSH düzeyinin ilişkisi

Şekil 10: Klinik bilgiler ve morbiditelerin mortalite ile ilişkisi

ÖZET

Amaç: Hipofiz, endokrin sistemin merkezi kontrol merkezi olarak işlev görür ve hormonal dengeyi düzenler. Kronik hastalıklar, hipofiz aksını etkileyebilir ve hastanın klinik seyrini belirleyebilir. Bu çalışmada, kronik hastalık öyküsü olan hastalarda hipofiz aksının hastane içi mortalite üzerindeki etkilerini derinlemesine incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu prospektif gözlemsel kohort çalışmasında, S.B.Ü. İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin verileri kullanılmış ve Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya, 07.05.2023 ile 30.11.2023 tarihleri arasında İç Hastalıkları Kliniği'ne çeşitli nedenlerle yatan 6 aydan uzun süreli kronik bir hastalığı olan 526 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların verileri, yatış esnasında elde edilen ayrıntılı anamnezler, laboratuvar testleri, düzenli kullandıkları ilaçlar ve diğer sonuçları ile birlikte kayıt altına alınmıştır. Ayrıca, hastaların eşlik eden komorbiditeleri sorgulanmış ve gruplar kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, univariate analizde mortalite ile anlamlı bir ilişki gözlenen değişkenler yaş (75,60 ± 12,6; p<0,001), Serbest T3 seviyesi (1,66 ± 0,6 ng/L; <0,001), total testosteron (2,07 ± 2,4 µg/L; p=0,004), kortizol (17,18 ± 11,4 µg/dl, p=0.005), estradiol (42,48 ± 65 ng/L, p=0.033) olarak elde edildi. Yaş ve cinsiyet şeklinde kategorize edildiklerinde normal aralıkta olmayan FSH (p=0.011), LH (p<0.001) ve prolaktin (p=0.039) düzeylerinin mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edildi. Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, mortalite üzerinde en etkili risk faktörleri Serbest T3 seviyesinin düşük olması (p=0,030, OR= 2,001), LH seviyesinin normale göre düşük olması (p=0,013, OR= 3,015), LH seviyesinin normale göre yüksek olması (p=0,004, OR= 2,411), olduğu belirlendi.

Sonuç: Yüksek LH, düşük LH ve düşük serbest T3 düzeyleri tüm nedenlerden bağımsız mortalite ile ilişkilidir. Bu bulgular, hastaların klinik yönetiminde dikkate alınmasına yardımcı olabilecek önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: hipofiz aksı, mortalite, kronik hastalık, serbest T3, luteinizan hormon

ABSTRACT

Aim: The pituitary gland functions as the central control center of the endocrine system, regulating hormonal balance. Chronic illnesses can affect the pituitary axis and determine the clinical course of the patient. In this study, we aimed to thoroughly investigate the effects of the pituitary axis on in-hospital mortality in patients with a history of chronic illness.

Material and Methods: This prospective observational cohort study utilized data from Istanbul Haseki Training and Research Hospital, approved by the Institutional Review Board. A total of 526 patients with chronic illnesses lasting more than 6 months admitted to the Internal Medicine Clinic between 07.05.2023 and 30.11.2023 were included in the study. Detailed medical histories, laboratory tests, regularly used medications, and other results obtained during hospitalization were recorded for these patients. Additionally, accompanying comorbidities of the patients were queried and compared among the groups.

Results: In the study, variables significantly associated with mortality in univariate analysis were age (75.60 ± 12.6; $p < 0.001$), Free T3 level (1.66 ± 0.6 ng/L; $p<0.001$), total testosterone (2.07 ± 2.4 µg/L; $p = 0.004$), cortisol (17.18 ± 11.4 µg/dl, $p = 0.005$), and estradiol (42.48 ± 65 ng/L, $p = 0.033$). When categorized as age and gender, non-normal levels of FSH ($p = 0.011$), LH ($p <0.001$), and prolactin ($p = 0.039$) were found to be associated with mortality. According to the Cox regression analysis results, the most effective risk factors for mortality were determined to be low levels of Free T3 ($p = 0.030$, OR = 2.001), low LH levels compared to normal ($p = 0.013$, OR = 3.015), and high LH levels compared to normal ($p = 0.004$, OR = 2.411).

Conclusion: High LH, low LH, and low free T3 levels are independently associated with mortality. These findings provide important insights that may contribute to the clinical management of patients.

Key words: pituitary axis, mortality, chronic disease, free T3, luteinizing hormone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz bezi, hipotalamustan gelen hormonal uyarılar ile önemli yaşamsal hormonların salınımını kontrol eden önemli bir salgı bezidir. Ön ve arka olmak üzere iki kısımdan oluşur. Ön hipofizden hipotalamustan gelen hormonal mesaja uygun olarak altı farklı hormon (PRL, TSH, LH, FSH, ACTH, GH) salgılanır.

Vücut homeostazı bozan bir durumla karşılaştığı zaman dengesini yeniden sağlamak için çok sayıda fizyolojik süreç başlatır. Stres yanıtı olarak adlandırılan bu süreç yeterli enerji ve hemodinamik stabiliteyi sağlamak üzere sıkı bir şekilde kontrol edilen birçok nöral ve endokrin adaptasyondan oluşur.

Stres yanıtının düzenlenmesinde iki kilit oyuncu hipotalamus ve hipofizdir. Farklı nöroendokrin merkezlerin ana kontrol merkezi olan hipotalamus, çeşitli iç ve dış uyaranlardan karmaşık bir dizi duyusal girdi alır. Endokrin geri bildirim döngülerinin girdisi ile birlikte bu bilgi topluluğu hipotalamusu, hipofizer portal sistemde esas olarak ön hipofizi hedef alan tropik hormonları üretmesi ve salgılaması için tetikler. Bu uyarıcı veya inhibe edici hipofizyotropik hormonlar ve çeşitli geri bildirim döngüleri tarafından yüksek oranda düzenlenen ön hipofiz; tiroid, adrenal veya gonadlar gibi periferik bezleri veya doğrudan karaciğer, kas ve kemik gibi uç hormonları hedef alan bir dizi hormon üretir.(1)

Ön hipofiz fonksiyonunu oluşturan beş ana nöroendokrin aks vardır: somatotropik aks, tiroid aksı, adrenal aks, laktotropik aks, gonadal aks. Farklı çalışmalarda bu aksların kritik hastalıkların akut ve kronik evrelerinde; kronik böbrek yetmezliği(2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı(3), kronik inflamatuar hastalıklar(4), siroz(5), diabetes mellitus(6) gibi kronik hastalıklarda etkilendiği ve normal popülasyona göre değişiklikler gözlendiği belirtilmiştir**.**

Bu çalışma, hastanemizin İç Hastalıkları kliniğinde çeşitli tanılarla yatarak tedavisi planlanan hastalarda hipofiz hormon düzeylerinin çeşitli kronik hastalıklarla ilişkisini, yoğun bakıma sevk sıklığını ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

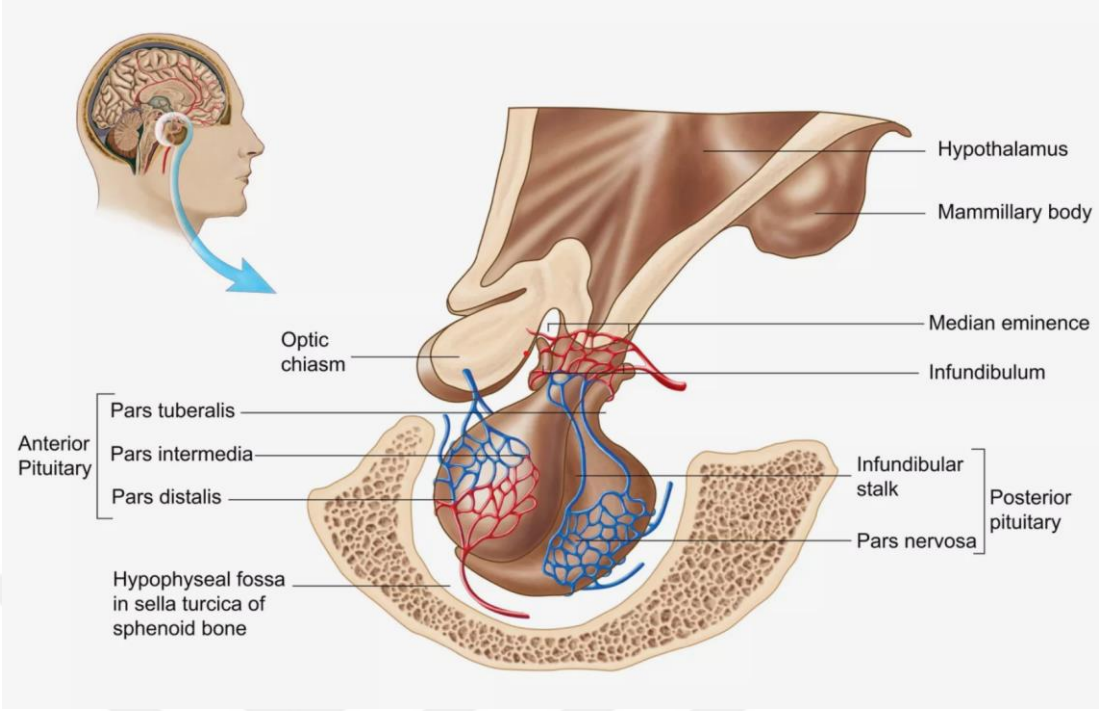
2. GENEL BİLGİLER

2.1.HİPOFİZ BEZİNİN ANATOMİSİ

Hipofiz bezi yaklaşık 0,6 gr ağırlığında ve 1 cm çapında olup *sella turcica* olarak adlandırılan sfenoid kemikte, kafatasının tabanında bulunur. Bu bez, yapısal ve fonksiyonel olarak farklı anterior (ön) ve posterior (arka) olmak üzere iki lobdan oluşur. Hipotalamusa hipofizer stalk (*infundibulum*) aracılığıyla bağlıdır(7).

Ön kısmı *tuberculum sellae*, anterior klinikoid proses tarafından çevrilidir. Dorsum sellae, posterior duvarı oluşturur ve posterior klinikoid prosese doğru uzanır. Bez, dura tabakası ile çevrilidir ve çatısı *diaphragma sellae* tarafından oluşturulur. Araknoid membran ve dolayısıyla beyin omurilik sıvısının, *diaphragma sellae* tarafından *sella turcica*'ya girmesi engellenir. Hipofiz sapı ve damarları, bu diyaframdaki bir açıklıktan geçer. Bezin lateral duvarları, kavernöz sinüslerle doğrudan temas halindedir ve bunlardan dura membranları ile ayrılmıştır. Optik kiazma, *diaphragma sellae*'nin yaklaşık 5mm üzerinde ve sapın önünde bulunur. Hipofiz bezinin boyutu gebelik sırasında iki katına çıkabilir ve *sella turcica*, bezin şekil ve boyutuna uyum sağlayabilir(8).

Hipofiz bezinin kanlanması internal karotis arterin dalları olan inferior ve superior hipofiz arterlerinden sağlanır. Anterior hipofiz, zengin damarlanmaya sahiptir; hipotalamustan anterior hipofize bağlanan bir portal dolaşım aracılığıyla beslenir. Hipofiz sapı ve posterior hipofiz ise inferior hipofiz arterlerinin dallarından beslenir(9).



Şekil 11 Hipofiz bezi anatomisi (www.thoughtco.com)

2.2. HİPOFİZ BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Fizyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır: adenohipofiz olarak da isimlendirilen ön hipofiz ve nörohipofiz olarak da bilinen arka hipofiz. Embriyolojik olarak, hipofiz iki farklı kaynaktan gelişir. Ön hipofiz, farinks epitelinin embriyolojik kalıntısı olan Rathke kesesinden köken alırken; arka hipofiz, hipotalamusun bir uzantısı olan sinir dokusundan köken alır(10).

Ön hipofizden peptit yapıda altı adet önemli hormon salgılanır. Arka hipofizden ise peptit yapıda iki adet önemli hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde önemli rol oynarlar.

Büyüme hormonu (GH): Protein sentezi, yağ metabolizması ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Hücre büyümesi, çoğalması ve rejenerasyonu üzerinde etkisi vardır.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH): Adrenal korteks tarafından salgılanan stres durumlarına yanıt olarak glukoz metabolizması, bağışıklık sistemi ve inflamasyonu düzenlemede rol oynayan kortikosteroid hormonları kontrol eder.

Tiroit Stimülan Hormon (TSH): Tiroit bezini uyararak enerji metabolizması, vücut sıcaklığı ve hücresel aktiviteyi düzenlemede rol oynayan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının salınmasını kontrol eder.

Prolaktin (PRL): Meme bezlerinin gelişimini sağlar ve laktasyonu uyarır.

Folikül Stimülan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH): Gonadların gelişimi ve üreme fonksiyonu üzerinde etkilidir. FSH; kadınlarda folikül gelişimini, erkeklerde sperm üretimini kontrol eder. LH; kadınlarda ovulasyonu ve korpus luteum'un oluşumunu, erkeklerde testosteron salınmasını düzenler.

Antidiüretik Hormon (ADH): Vücut sıvılarındaki su yoğunluğunun düzenlenmesine, idrara su atılma hızını kontrol ederek yardım eder.

Oksitosin: Gebeliğin sonunda uterus kontraksiyonunda ve emme sırasında meme bezlerinden meme başına sütün iletilmesinde etkilidir.

Ön hipofiz bezinde hormon sentezleyen ve salgılayan beş farklı hücre tipi bulunur. Bu hücreler ve sentezledikleri hormonlar şunlardır:

l. Somatotroplar- insan büyüme hormonu (GH)
2. Kortikotroplar-adrenokortikotropik hormon (ACTH)
3. Tirotroplar- tiroit uyarıcı hormon (TSH)
4. Laktotroplar- prolaktin (PRL)
5. Gonadotroplar- luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH)

Arka hipofiz hormonları ise hipotalamusta bulunan çekirdeklerdeki sinir hücrelerinden sentezlenir. ADH supraoptik çekirdekten, oksitosin paraventriküler çekirdekten sentezlenerek aksoplazmik akım yolu ile arka hipofize taşınırlar(11).

2.3.HİPOFİZYOTROPİK HORMONLAR VE NÖROENDOKRİN AKSLAR

2.3.1. Somatotropik Aks

Büyüme hormonu (GH), en fazla miktarda salgılanan hipofiz hormonudur ve ön hipofizdeki somatotroplar tarafından sentezlenir. Hipotalamik GHRH, depolanmış GH'ın üretimini uyarır ve kana salınmasını sağlar. Buna karşılık olarak, somatostatin

hem GHRH hem de GH üretimini inhibe eder(1). İki düzenleyici hormon dışında GH üretimindeki üçüncü önemli aktör, mide tarafından sentezlenen ghrelin hormonudur. Ghrelin, doğrudan ve dolaylı olarak hipofizden GH salgısını stimüle eder. Bu hormon hipofiz ACTH ve PRL salgısında benzer ancak daha az etkili etkilere sahiptir(12).

GH, büyüme faktörü-I (IGF-I)'in hepatik üretimini uyararak, başlıca işlevlerinden biri olan lineer kemik ve organ büyümesini sağlar. Beslenmesi iyi, sağlıklı bireylerde IGF-I protein sentezini ve periferik serbest yağ asidi alımını uyarırken; uzun süreli açlık durumunda GH, serbest yağ asitlerinin salınımını ve oksidasyonunu artırarak insulin etkilerini antagonize eder.

2.3.2. Tiroid Aksı

Hipotalamik TRH tarafından uyarılan hipofizdeki tirotrop hücreleri, tiroid stimülizan hormon (TSH) üretip salgılarlar. TSH, G-protein ile bağlı TSH reseptörüne (TSH-R) bağlanır; tiroidal TSH-R'nin aktivasyonu, tiroid bezi büyümesini, iyot metabolizmasını ve tiroksin (T4) ve daha az ölçüde triiyodotironin (T3) tiroid hormonlarının sentezini tetikler. Periferik dokularda, T4 spesifik taşıyıcılar aracılığıyla hücre membranını geçer ve ardından deiyodinasyona uğrar, bu da aktif T3 veya metabolik olarak etkisiz reverse T3 (rT3) oluşumuna neden olur. Tiroid hormon reseptörleri (THR) neredeyse her organda bulunduğundan, tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri bazal hücresel metabolizmadan doku fonksiyonlarına kadar geniş bir yelpazeye uzanır. Tiroid hormonları T4 ve T3'ün üretimi hem hipotalamusta hem de hipofizde negatif feedback ile kontrol edilir.

2.3.3. Adrenal Aks

Pro-opiomelanocortin (POMC), hipofizdeki kortikotrop hücrelerinde sentezlenir ve proteolitik enzimler tarafından adrenokortikotropik hormon (ACTH) haline getirilir. ACTH, sekretuar granüller içine depolanır ve sistemik dolaşıma ya diürnal ritmle spontan olarak ya da hipotalamik CRH uyarımı ile salınır(13). Vasopressin (VP) varlığında CRH aktivitesi güçlenir. Adrenal bezde ACTH, G-protein ile bağlı melanokortin-2 reseptörüne (MC2R) bağlanır. MC2R aktivasyonu, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü gibi kolesterol alım reseptörlerinin ve HMG CoA redüktaz gibi kolesterol sentez enzimlerinin ekspresyonlarının artmasına neden olur. Hücre içi

kolesterol daha sonra P450 enzimi tarafından pregnenolona dönüştürülür. Adrenal steroidogenezde hız sınırlayıcı basamak olan bu enzimin ekspresyonu da ACTH ile indüklenen MC2R aktivasyonu ile düzenlenir(14). Benzer şekilde, kortizol sentezinin son basamağında yer alan enzim olan 11-β-hidroksilaz, ACTH uyarımı ile artar.

Hipofiz hormonlarının aksine, steroid hormonları adrenal bezde depolanmaz, sentezden hemen sonra doğrudan salgılanır. Kortizol, hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback inhibisyonu ile kendi üretimini azaltır.

Lipofilik doğası nedeniyle dolaşımdaki toplam kortizolün yüzde 90'ı bir protein taşıyıcıya bağlıdır, diğer yüzde 10 kanda serbesttir ve bu nedenle biyolojik olarak aktiftir. Kortizol, stres yanıtında önemli bir rol oynar ve katabolizmayı artırarak ve anabolizmayı geciktirerek enerji sağlamaya katkıda bulunur. Normal işlevleri için uygun kortizol seviyesinin gerekli olduğu diğer önemli sistemler arasında bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem, sıvı ve elektrolit homeostazı bulunmaktadır.

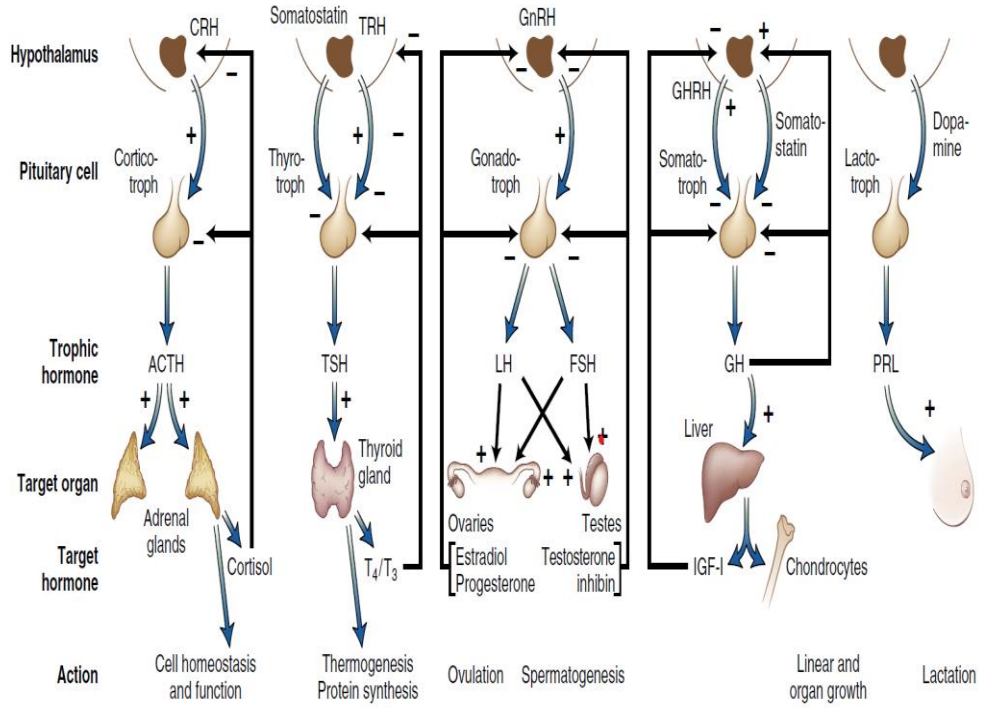
2.3.4. Laktotropik Aks

Hamile olmayan insanlarda, laktotroplar her 2-3 saatte bir prolaktin (PRL) salgılar (59). Diğer hipofiz hormonlarından farklı olarak, laktotroplar yüksek derecede spontan aktivite gösterir. Hipotalamik kontrol engellendiğinde, kontrolsüz bir PRL salgısı gözlemlenir(15). Ancak normal fizyolojik durumda, bu salgı dopamin (DA) tarafından baskılanır. Dopaminden daha etkisiz olan TRH, oksitosin ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi hormonlar prolaktin sentezi ve salgısının bilinen uyarıcılardır. Maternal davranışı ve laktasyonu uyarmanın yanı sıra, prolaktin aynı zamanda lenfositlerin bağışıklık yeteneğini sürdürme, karaciğer büyümesi gibi diğer birçok fonksiyonu etkiler ve hayatta kalmak için önem arz eder(16).

2.3.5. Gonadal Aks

Diğer çoğu hipotalamik hormon gibi, GnRH, hipofiz portal sistemine pulsatif şekilde salgılanır. Hipofizde gonadotropların sentez yapmasını ve depolanan luteinizan hormon (LH) ile folikül uyarıcı hormonların salgılanmasını (FSH) uyarır. GnRH genellikle her 60-90 dakikada bir salgılanır ve normal üreme fonksiyonları için önemlidir(17). LH, erkeklerde testiküler leydig hücrelerinden testosteron ve kadınlarda overlerden östrojen olmak üzere steroidogenezisi uyarır.

LH'ın kadınlarda önemli bir işlevi, menstrüel döngünün ortasındaki LH artışı ile başlatılan ovülasyon ve luteinizasyonun indüksiyonudur. FSH, yumurtalıklarda folikülogenizi ve testiste spermatogenezisi uyarır.



Şekil 12 Hipotalamo-hipofizer aksların kontrolü (Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition)

2.4. AKUT HASTALIK VEYA ŞİDDETLİ STRES DURUMUNDA NÖROENDOKRİN AKSLAR

2.4.1. Somatotropik Aks

GH (büyüme hormonu) serum konsantrasyonları, kritik hastalığın başlamasından sonra saatler içinde artmaya başlar. GH piklerinin hem amplitüdünde hem de frekansında artış, bu yükselmiş serum konsantrasyonlarına katkıda bulunur(18). Ayrıca genellikle "periferik GH direnci" olarak adlandırılan hepatik GH reseptör fonksiyonu baskılanır ve dolaşımdaki IGF-I, IGF-binding protein 3 (IGFBP-3),

asidik etiket alt ünitesi (ALS) ve GH-binding protein (GHBP) seviyelerinin düşmesine yol açar.

Yüksek GH seviyeleri ve düşük IGF-1 seviyeleri ile seyreden bu durum, IGF-1 aracılı anabolik etkilerin inhibisyonuna; lipoliz, insülin antagonizması gibi doğrudan GH etkilerinin uyarılmasına neden olur(19).

2.4.2. Tiroid Aksı

Hastalığın başlamasından saatler sonra, dolaşımdaki T3 seviyeleri hızla azalırken, rT3 plazma konsantrasyonları artar. Bu değişiklikler, T4'ün T3'e periferik dönüşümünün bozulmasından kaynaklanır(20). TSH ile T4'teki hızlı ve geçici bir artışın dışında, her iki hormon seviyesi de genellikle nispeten normal kalır(21). Bu değişiklikler genellikle "non-tiroidal hastalık (NTI)" veya "hasta ötiroid sendromu" olarak adlandırılır. Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin, tiroid hormon taşıyıcılarının ve nükleer THR'nin afinitesindeki değişiklikler, hasta ötiroid sendromuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir.

2.4.3. Adrenal Aks

Kritik hastalıklarda, hastalığın sebebinden bağımsız olarak, stres hormonu kortizolün plazma konsantrasyonları artar. Uzun süre boyunca kortizol seviyelerindeki bu artışın ACTH tarafından kontrol edilen adrenal kortizolün sentezi ve salgılanmasından kaynaklandığı düşünülmüştü(22). Ancak son yapılan birkaç çalışmada hastaların ACTH konsantrasyonları yüksek olmaktan ziyade düşük saptanmıştır. Kortizol seviyesi yükselirken ACTH seviyesinin azalmasının ACTH ve kortizolün diürnal ritminin kaybolmasından kaynaklandığı ortaya çıkmıştır(23).

2.4.4. Laktotropik Aks

Akut strese yanıt olarak, prolaktin seviyeleri yükselir(24). Akut stres sonrası meydana gelen prolaktin artışının, hipotalamusun adrenerjik aktivitesinde genel bir artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum, dopaminerjik nöronları inhibe ederek vazoaktif intestinal peptit ve oksitosin gibi prolaktin sentezini uyaran hormonların salgılanmasına yol açar(25).

2.4.5. Gonadal Aks

Üreme hormon seviyeleri ciddi hastalıkların başlaması ile dramatik bir şekilde düşer. Erkeklerde testosteron seviyeleri, normal veya yüksek LH seviyelerine rağmen düşük saptanmıştır(26). İyileşme süreci uzadığında LH'ın pulsatil salınımı azalır, testosteron daha düşük seviyelere geriler ve sonuç olarak şiddetli hipogonadotropizm ortaya çıkabilir(27).

Kadınlarda ise östrojen ve progesteron seviyelerinin stresin arttığı durumlarda (örneğin anksiyete bozukluğu veya kronik hastalıkları olan kadınlar) düştüğü gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalar daha çok psikolojik stresi inceleyen araştırmalarla yapılmıştır(28). Önemli diğer bir nokta da çalışmalardaki kadın hastaların büyük çoğunluğunun menopoza girmiş olması nedeni ile, periferik aromataz aktivitesindeki artışa bağlı olarak östrojen seviyelerinde paradoksal bir artış gözlenmesidir(29).

2.5. HİPOFİZER YETMEZLİK (HİPOPİTUİTARİZM)

Bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapım ve salınımı sonucu gelişen klinik tabloya hipofiz yetmezliği (hipopituitarizm) adı verilir. Kısmi (parsiyel) hipopituitarizm bir veya birkaç ön hipofiz hormonunun eksikliğidir. Panhipopituitarizm tüm hipofiz hormonlarının eksikliği iken, izole hipopituitarizm bir hipofiz hormonu eksikliği olarak açıklanabilir.

Ön hipofiz hormon yetmezliğinin insidansı ve prevelansı ile ilgili yapılan bir çalışmaya göre hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yıllık yaklaşık 4/100.000 vaka şeklinde bildirilmiştir(30). Hipopituitarizmli hastalarda mortalitenin 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir(31).

Hipopituitarizm kalıtsal veya edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir. Yetişkinlerde hipofiz yetmezliğinin en yaygın nedeni hipofiz adenomu veya hipofize cerrahi veya radyoterapik tedavi uygulanmış olmasıdır(32).

Tablo 6 Hipotalamik hipofizer yetmezlik nedenleri (www.tihud.org'dan alınmıştır.)

A.	**Tümör olmayan nedenler**
1-	Malformasyonlar
•	*Hipofizde agenezi veya hipoplazi*
•	*Empty sella*
2-	Nörolojik defektle birlikte olan genetik bozukluklar
•	*Kallman sendromu*
•	*Laurence-Moon- (Bardet- Biedl) sendromu*
•	*Alström sendromu*
•	*Prader Willi sendromu*
3-	Genetik ve idyopatik bozukluklar
•	*GH yetmezliği*
•	*İdiyopatik hipoprolaktinemi*
•	*İdiyopatik hiperprolaktinemi*
•	*İdiyopatik santral hipotiroidism*
•	*İdiyopatik santral hipogonadism*
•	*İdiyopatik santral prekoks puberte*
•	*Uygunsuz TSH salınımı, tiroid hormon direnci, PRTH*
4-	Vasküler lezyonlar
•	*Anevrizma*
•	*Hipofizer apopleksi*
•	*Hipofizde iskemik nekroz*
5-	İnflamatuvar ve granülomatöz nedenler
•	*Bakteriyel hipofizit*
•	*Lenfositik tiroidit*
•	*Sarkoidoz*
•	*Histiyositozis X*
6-	Metabolik bozukluklar
•	*Hemokromatoz*
•	*Amiloidoz*
•	*Mukopolisakkoridoz*
•	*Kronik böbrek, karaciğer yetmezliği ve malnütrisyon*
7-	Kafa travmaları
8-	Psikojenik bozukluklar
•	*Psikiyatrik hastalıklar*
•	*Psikojenik amenore*
•	*Psikososyal dwarfism*
•	*Pseudociesis*
•	*Bulimia-anoreksia gibi yeme bozuklukları*
9-	İyatrojenik bozukluklar
•	*Cerrahi sonrası hipopitüitarism*
•	*Radyasyon tedavisi*
•	*Hormonlar ve ilaçlar*
B.	**Neoplazik lezyonlar**
1-	Hormon salgılayan hipofiz adenomları
•	*Somatotropinomalar*
•	*Prolaktinomalar*
•	*Kortikotropinomalar*
•	*Trotropinomalar*
•	*Gonadotropinomalar*
•	*Birden çok hormon salgılayan hipofiz adenomları*
2-	Klinik olarak işlevsiz olan hipofiz adenomları
•	*Sekresyonsuz adenomlar*
•	*Alfa subunit salgılayan adenomlar*
•	*Silent adenomlar*
3-	Hipofiz adenokanserleri
4-	Hipofizer olmayan tümörler
•	*Kraniyofarengeomalar*
•	*Meningeomalar*
•	*Gliomalar*
•	*Hamartomalar*
•	*Malign tümörlerin birikintileri*
•	*Lösemik infiltrasyonlar*

2.5.1. Hipofizer Yetmezlik Klinik Özellikleri

Hipopituitarizmin klinik özellikleri başlangıç zamanına, tek veya çoklu hormon eksikliğine ve eksik olan hormonların derecesine göre değişiklik gösterir.

ACTH eksikliği

Akut: Güçsüzlük, bulantı-kusma, hipotansiyon, hiponatremi, ileri yetmezlikte şok

Kronik: Güçsüzlük, solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı, hipotansiyon, hiponatremi

TSH eksikliği

Çocuklarda: Büyümede ve zekada gerilik

Erişkinlerde: Halsizlik, kabızlık, saç dökülmesi, kuru deri, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, kilo alımı, aritmi, infertilite

GH (büyüme hormonu) eksikliği

Çocuklarda: Büyüme ve gelişme geriliği

Erişkinlerde: Anormal vücut yapısı, azalmış kas kitlesi, osteoporoz, yaşam kalitesinde azalma, kognitif fonksiyonlarda bozulma, kardiyovasküler hastalık riskinde artış

Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği

Çocuklarda: Gecikmiş puberte

Kadınlarda: Oligo-amenore, meme atrofisi, infertilite

Erkeklerde: İmpotens, libido kaybı, infertilite, sekonder seks karakterlerinde azalma

Prolaktin eksikliği

Kadınlarda: laktasyonda yetmezlik

2.5.2. Hipofizer Yetmezlik Tanısı

Hipofiz yetmezliği tanısı, yukarıda bahsedilen hormon eksikliklerinin klinik kuşkusu eşliğinde yapılan laboratuvar desteği ile konur. Vücut yapısı, son zamanlarda eklenen yakınmalar, hipofize veya komşu bölgelere cerrahi ve radyasyon öyküsü, doğumda

aşırı kanama veya laktasyon eksikliği, geçirilmiş kafa travması, baş ağrısı sorgulanmalıdır.

Görüntüleme yöntemlerinden MR, kalıtsal etiyolojiye yönelik genetik testler ve ayırıcı tanılar için ek laboratuvar tetkikleri tanıya yardımcı olabilir. Ancak kesin tanı hipofiz hormon eksikliklerinin gösterilmesi ile mümkündür.

Bazal hipofiz ve hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması ile santral hormon eksikliklerinin tanısı konulabilir. Ancak bu durum ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında geçerli değildir, stimülasyon testlerinin yapılması gereklidir.

Hipofiz hormon eksikliği tanısı için gerekli olan kriterler

TSH eksikliği (Santral hipotiroidi): sT4 düzeyi düşük, TSH düzeyi düşük veya uyumsuz olarak normal

FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm): Erkeklerde düşük testosteron/ premenopozal kadınlarda düşük estradiol düzeyi, düşük veya uyumsuz olarak normal FSH-LH düzeyi

Postmenopozal kadınlarda düşük FSH-LH düzeyi (yüksek olması beklenir)

ACTH eksikliği (Sekonder adrenal yetmezlik, santral adrenal yetmezlik): Sabah kortizol düzeyi düşük, ACTH düzeyi düşük veya uygunsuz normal

ACTH eksikliği tanısı için kullanılan stimülasyon testleri

İnsülin tolerans testi (İTT), ACTH stimülasyon testi, Glukagon Stimülasyon testi (GST)

GH eksikliği: IGF-1 düzeyi düşük

GH eksikliği tanısı için kullanılan stimülasyon testleri

İnsulin tolerans testi (İTT), Kombine GHRH + Arginin testi, Glukagon stimülasyon testi (GST)

2.5.3. Hipofizer Yetmezlik Tedavisi

Hipofizer yetmezlikte tedavi altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik olmak üzere ikiye ayrılır. Hormonal replasman tedavisinde GH eksikliği ve FSH-LH eksikliği hariç periferik hormonlar kullanılır.

TSH eksikliği tedavisi

Santral hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin (L-T4) kullanılır, ortalama doz 1.6 µg/kg/gün' dür. İzlem kriteri olarak serbest T4 düzeyi kullanılır, hedef referans aralığın üst yarısıdır.

ACTH eksikliği tedavisi

ACTH eksikliğinin tedavisi uygun glukokortikoid replasmanıdır. Beraberinde diğer hormon yetmezliği olan hastalarda adrenal krizin önlenmesi için öncelikle ACTH eksikliği tedavi edilmelidir. Önerilen, günlük doz 15-20 mg olmak üzere hidrokortizon uygulanmasıdır. Daha uzun etkili glukokortikoidler (prednizolon, metilprednizolon vb.) seçilmiş vakalarda (örn. hidrokortizon temin edilemiyorsa) hidrokortizona eşdeğer dozda verilebilir. Sekonder adrenal yetmezlikte primerden farklı olarak RAA sistemi korunduğu için mineralokortikoid replasmanına ihtiyaç yoktur. Hasta izleminde doz ayarı hastanın klinik bulgularına göre yapılır.

FSH/LH eksikliği tedavisi

Fertilite isteği olan hastalarda uygulanır. GnRH, hCG, erkeklerde testosteron, kadınlarda östrodiol preparatları kullanılabilir.

GH eksikliği tedavisi

GH replasman tedavisinin; GH eksikliğinin kardiyovasküler risk faktörlerinde artış, kognitif fonksiyon bozukluğu gibi olumsuz etkilerini düzelttiğine dair birçok çalışma mevcuttur. Ancak GH replasmanının erişkinlerde mortalite üzerindeki etkisi hala net değildir(33). 30 yaş altı hastalar için başlangıç dozu 0.4-0.5 mg/gün, 30 yaş üstü hastalar için 0.2-0.3 mg/gün' dür. Klinik izlem IGF-1 düzeyi ile yapılır, hedef referans aralıktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Laboratuvar Tetkikleri

Bu prospektif gözlemsel kohort çalışmasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin verileri kullanmıştır ve bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır (Karar No: 56-2023, Tarih: 29.03.2023)
Bu çalışmaya 07.05.2023 ile 30.11.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye kliniğine çeşitli nedenler ile yatan 18 yaş üzeri ve 6 aydan uzun süreli kronik bir hastalığı olan 526 hasta dahil edilmiştir. 18 yaş altı olan hastalar, endokrinolojik tanı nedenli tedavi alan hastalar, steroid kullanan hastalar, hastaneye yatıştan sonra hipofiz aksını baskılayacak ilaç (heparin, rifampin, ketokonazol, fenitoin, benzodiazepin gibi) verilmiş hastalar, herhangi bir nedenle hipofiz, baş boyun cerrahisi yapılan ve radyoterapi uygulanan hastalar, kafa travması sebebiyle sekelli olan hastalar, tekrarlayan yatışı olanların hastaneye ilk yatışı dışındaki yatışları çalışmaya dahil edilmemiştir. Tekrarlayan yatışı olanların hastaneye ilk yatışındaki veriler çalışmaya dahil edilmiştir. Yabancı uyruklu olan 3 hastanın mortalite verilerine ulaşılamadı. Bu nedenle mortalite ile ilgili istatistiksel analizler 523 hastanın verileriyle yapıldı.

Dahil edilen bu hastaların yatış esnasında elde edilen verileri, ayrıntılı anamnezleri, laboratuvar testleri, düzenli kullandıkları ilaçlar ve diğer sonuçlarıyla ilgili veriler kayıt altına alındı. Hastalar kadın-erkek cinsiyet şeklinde gruplandırıldı. Hastaların servis yatışı sonrası ilk 72 saat içinde alınan kanlarındaki laboratuvar değerleri (TSH, T3, T4, FSH, LH, kortizol, prolaktin, erkek hastalarda total testosteron, kadın hastalarda östradiol) kayıt altına alındı. Laboratuvar değerlerinin referans aralığı hastane biyokimya laboratuvarının referans aralığı baz alınarak belirlendi. Aynı zamanda hastaların eşlik eden komorbiditeleri (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, KOAH, astım, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon

serebrovasküler hastalık, demans) sorgulandı. Bu komorbiditeler var-yok şeklinde gruplandırıldı. Hastalar immobil olup olmamalarına göre gruplandırıldı.
Hastaların çıkış şekli yaşayan, yoğun bakıma sevk, vefat şeklinde kaydedildi.
Ayrıca hastane yatış süresi, hastane içi mortalite ile ilgili veriler kaydedildi.
Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

3.2. İstatiksel Analiz

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde 07.05.2023 ile 30.11.2023 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş hastalar, tüm klinik ve laboratuvar verileri ile değerlendirildi. Takip verileri hastanemiz bilgi işlem sistemi HBYS'den alındı. Mortalite bilgileri hastane bilgi işlem sistemi ile elde edildi. Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, std. sapma, ortanca, minimum, maksimum), katogerik değişkenler için kişi sayısı ve yüzde kullanıldı. Her bir grupta değerlerin dağılımının homojen olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı.Kategorik değişkenleri değerlendirirken ki-kare testi kullanıldı. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerin [Yaş (65 yaş ve üstü olma), Serbest T3 (Düşük olma), FSH (normal – düşük ve normal – yüksek), LH (normal – düşük ve normal – yüksek), kortizol (normal – düşük ve normal – yüksek), prolaktin (normal – düşük ve normal – yüksek), CRP (düzeyi), İmmobil (olmak), KKY (Varlığı), KBY (Varlığı), AF (Varlığı) ve Demans (Varlığı)] mortalite üzerine etkisi Cox regresyon ile incelendi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 7: Mortalite ile demografik verilerin ilişkisi

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
Yaş	64,77 ± 16,6	75,60 ± 12,6	**<0,001**
Cinsiyet K/E	230/207	43/46	0,421

K: kadın, E: erkek

Eksitus olan hastaların yaşı istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p<0,001)

Mortalite açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 8: Mortalite ile hemogram parametrelerinin ilişkisi

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
Wbc (10^3/uL)	8,11 ± 4,6	9,09 ± 4,6	0,069
Hgb (g/dL)	10,17 ± 2,4	9,08 ± 2,2	**<0,001**
Hct (%)	31,21 ± 6,8	28,29 ± 6,7	**<0,001**
Plt (10^3/uL)	231,06 ± 102,9	236,24 ± 125,36	0,715
Neu (10^3/uL)	5,76 ± 4,2	7,23 ± 4,4	**0,003**
Lenfosit(10^3/uL)	1,63 ± 1,6	1,30 ± 1,5	0,077
Neu/lenf	5,09 ± 6,8	8,23 ± 8	**0,001**

Wbc: Lökosit Hgb: Hemoglobin Hct: Hematokrit Plt: Platelet Neu: Nötrofil Neu/Lenf: Nötrofil/ Lenfosit

Hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeyleri eksitus olan hastalarda istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001).

Nötrofil (Neu) düzeyi ve Nötrofil/Lenfosit (Neu/Lenf) oranı eksitus olan hastalarda istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (p=0,003; p=0,001)

İki hasta grubunun lökosit (Wbc), platelet (Plt) ve lenfosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
Glukoz (mg/dL)	132,68 ± 66,1	132,98 ± 55,7	0,969
Üre (mg/dL)	54,77 ± 41,9	82,43 ± 56,1	**<0,001**
Kreatinin(mg/dL)	1,42 ± 1,4	1,67 ± 1,5	0,126
Total Protein (g/L)	58,70 ± 6,3	55,30 ± 8,1	**<0,001**
Albümin (g/L)	34,50 ± 5,2	30,37 ± 5,6	**<0,001**

Eksitus olan hastalarda üre düzeyi daha yüksek saptandı (p<0,001).

Eksitus olan hastalarda total protein ve albümin düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001).

İki hasta grubu arasında glukoz ve kreatinin düzeylerinde mortalitede anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi-2

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
AST (U/L)	50,65 ± 299,6	53,53 ± 185	0,931
ALT (U/L)	51,94 ± 211,6	43,62 ± 147,7	0,724
GGT (U/L)	87,07 ± 204,6	77,49 ± 127,7	0,679
ALP (U/L)	110,14 ± 104,1	137,43 ± 141,8	0,097
CRP (mg/L)	43,93 ± 60,5	66,24 ± 62,4	**0,002**
Prokalsitonin (µg/L)	1,48 ± 9,5	0,95 ± 2,2	0,602
LDH (U/L)	262,07 ± 258,3	347,63 ± 300,8	**0,014**

AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin transaminaz GGT: Gama glutamil transferaz CRP: C reaktif protein LDH: Laktat dehidrogenaz

Eksitus olan hastalarda CRP ve LDH düzeyleri istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,002; p=0,014).

AST, ALT, GGT, ALP ve prokalsitonin düzeylerinde iki hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11: Mortalite ile biyokimya parametrelerinin ilişkisi

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
Kolesterol (mg/dL)	141,84 ± 41,4	134,73 ± 47,7	0,177
LDL (mg/dL)	78,29 ± 33,5	77,28 ± 43,4	0,845
Trigliserit (mg/dL)	144,13 ± 107,9	122,35 ± 74,1	**0,031**
HDL Kolesterol (mg/dL)	35,55 ± 13,5	33,12 ± 14,2	0,153
Ferritin (ug/L)	241,28 ± 581,4	435,23 ± 459,3	**0,002**
Fosfor (mg/dL)	3,39 ± 1	3,79 ± 1,4	**0,013**
Kalsiyum (mg/dL)	8,48 ± 0,7	8,26 ± 0,8	**0,008**

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Eksitus olan hastalarda trigliserit düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,031).

Eksitus olan hastalarda ferritin düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,002).

Eksitus olan hastalarda fosfor düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (p=0,013), kalsiyum düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,008).

İki grup arasında kolesterol, LDL, HDL düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12: Mortalite ile hormon ve vitamin düzeylerinin ilişkisi

	Yaşayan	**Eksitus**	**p**
TSH (mU/L)	1,83 ± 1,6	1,89 ± 1,8	0,742
Serbest T3 (ng/L)	2,11 ± 0,5	1,66 ± 0,6	**<0,001**
Serbest T4(ng/L)	12,51 ± 2,6	12,41 ± 2,8	0,737
Total Testosteron(µg/L)	3,15 ± 2,1	2,07 ± 2,4	**0,004**
Prolaktin (µg/L)	17,57 ± 19,6	19,29 ± 14,1	0,441
Kortizol (µg/dl)	13,64 ± 5,9	17,18 ± 11,4	**0,005**
Estradiol (ng/L)	28,27 ± 33,7	42,48 ± 65	**0,033**
FSH (U/L)	25,08 ± 25,7	25,17 ± 24,4	0,977
LH (U/L)	20,41 ± 18,5	20,58 ± 20	0,937
Parathormon (ng/L)	83,71 ± 92,2	107,30 ± 103,7	0,074
25-Hidroksi Vitamin D (µg/L)	12,36 ± 9,6	10,27 ± 9,4	0,122
Vitamin B12(ng/L)	422,65 ± 339,5	599 ± 464,2	**0,002**
Folat (µg/L)	8,03 ± 4,7	6,80 ± 4,7	**0,035**

TSH: Tiroid uyarıcı hormon FSH: Folikül uyarıcı hormon LH: Luteinizan hormon

Eksitus olan hastalarda serbest T3 düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001). TSH ve serbest T4 düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi.

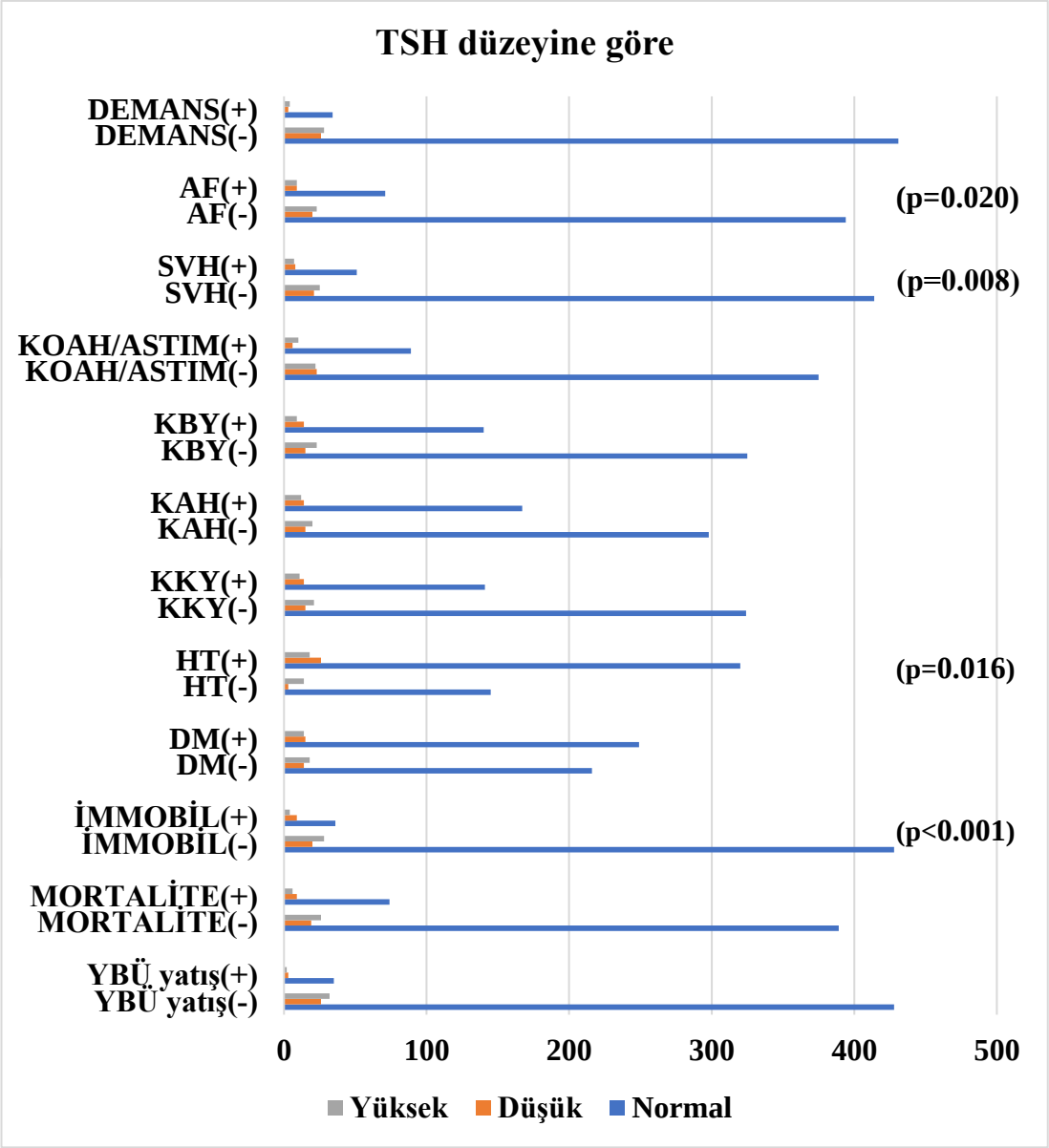
Eksitus olan hastalarda total testosteron istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,004), estradiol istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,033).

İki grup arasında FSH ve LH düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Eksitus olan hastalarda kortizol istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,005).

Prolaktin düzeyinde anlamlı herhangi bir fark görülmedi.

Eksitus olan hastalarda vitamin B12 düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (p=0,002), folat düzeyi istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,035). 25-hidroksi vitamin D düzeyinde iste anlamlı bir fark saptanmadı.

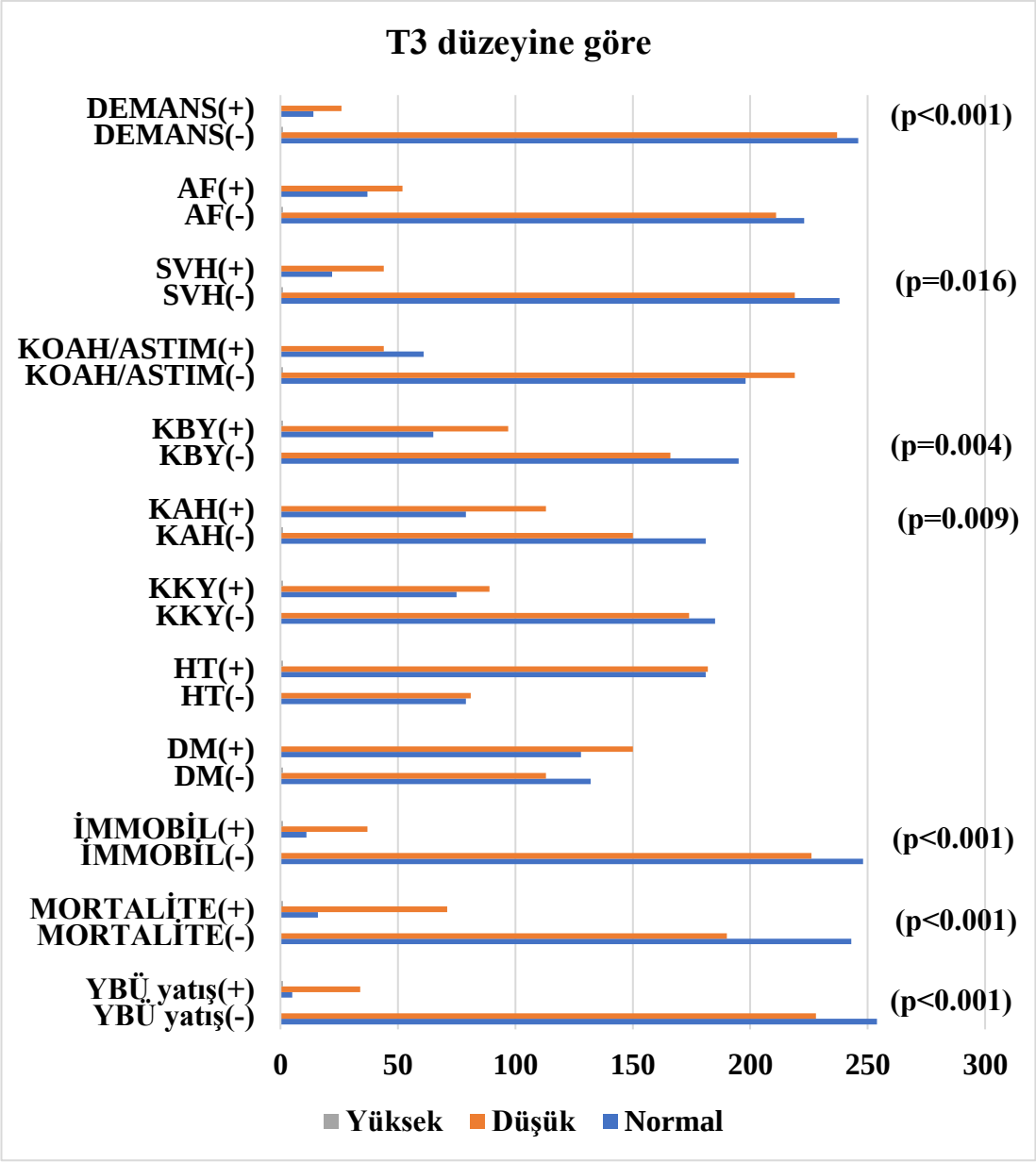


Şekil 13: Mortalite ile TSH düzeyinin ilişkisi

TSH kategorize edildiğinde TSH düzeyi düşük olan hastalarda immobilite ve HT görülme sıklığı daha fazla gözlendi.

TSH değeri normal aralıkta olmayan hastalarda SVH geçirmiş olma ve AF görülme sıklığı daha fazla saptandı.

TSH düzeylerindeki farklılık mortalite, YBÜ'ye gidiş sıklığında, DM, KKY, KBY, KAH, KOAH/ASTIM, demans hastalıklarının görülme sıklığında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.



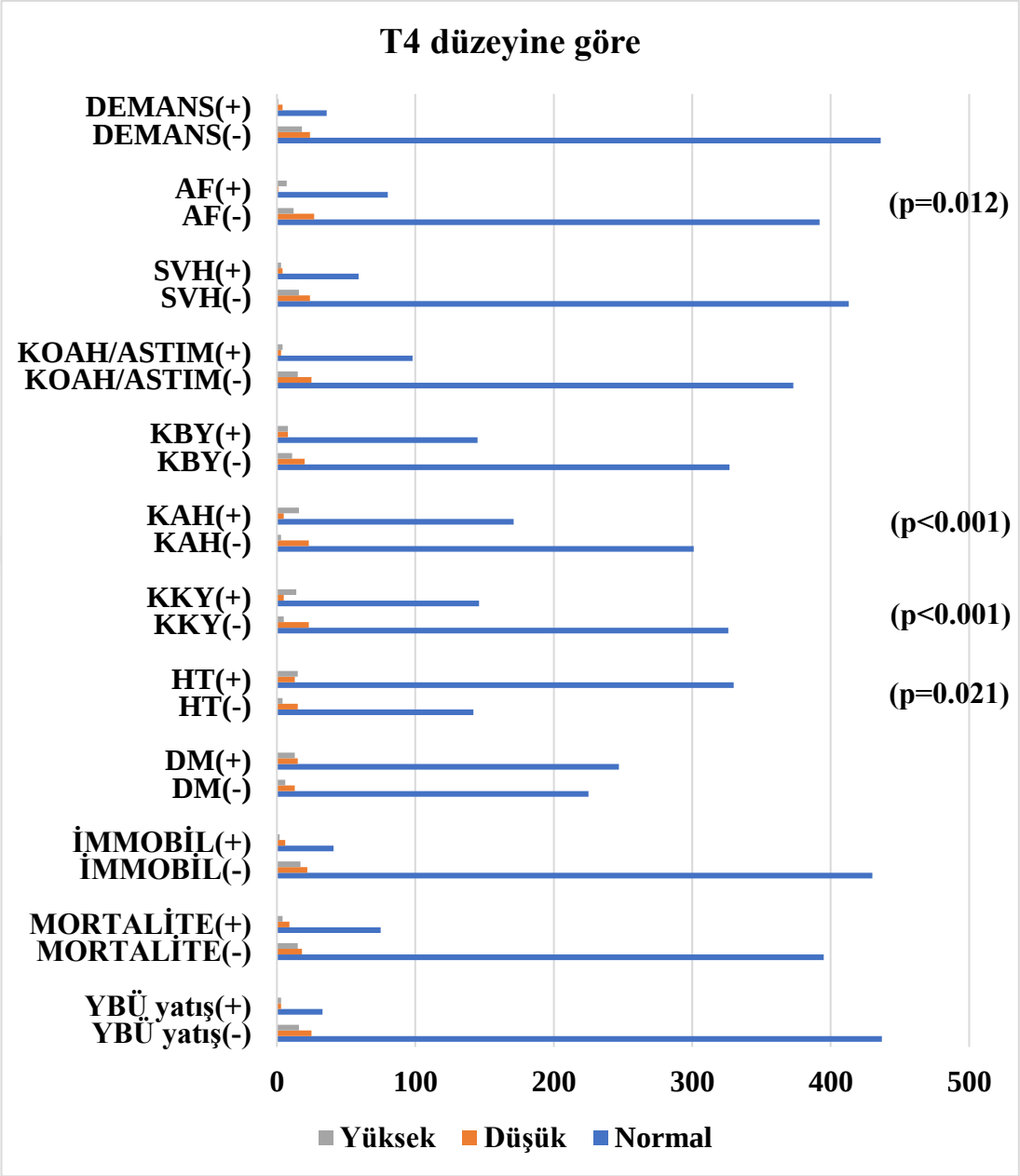
Şekil 14: Mortalite ile T3 düzeyinin ilişkisi

Serbest T3 kategorize edildiğinde T3 düzeyi düşük olan hastaların mortalite ve YBÜ'ye gidiş sıklığı istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Serbest T3 düzeyi düşük olan hastalarda immobilite oranı daha fazlaydı.

Serbest T3 düzeyi düşük olan hastalarda KAH, KBY, SVH, demans sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

KOAH/ASTIM, AF, KKY, HT ve DM görülme sıklığında serbest T3 düzeylerinde anlamlı fark görülmedi.

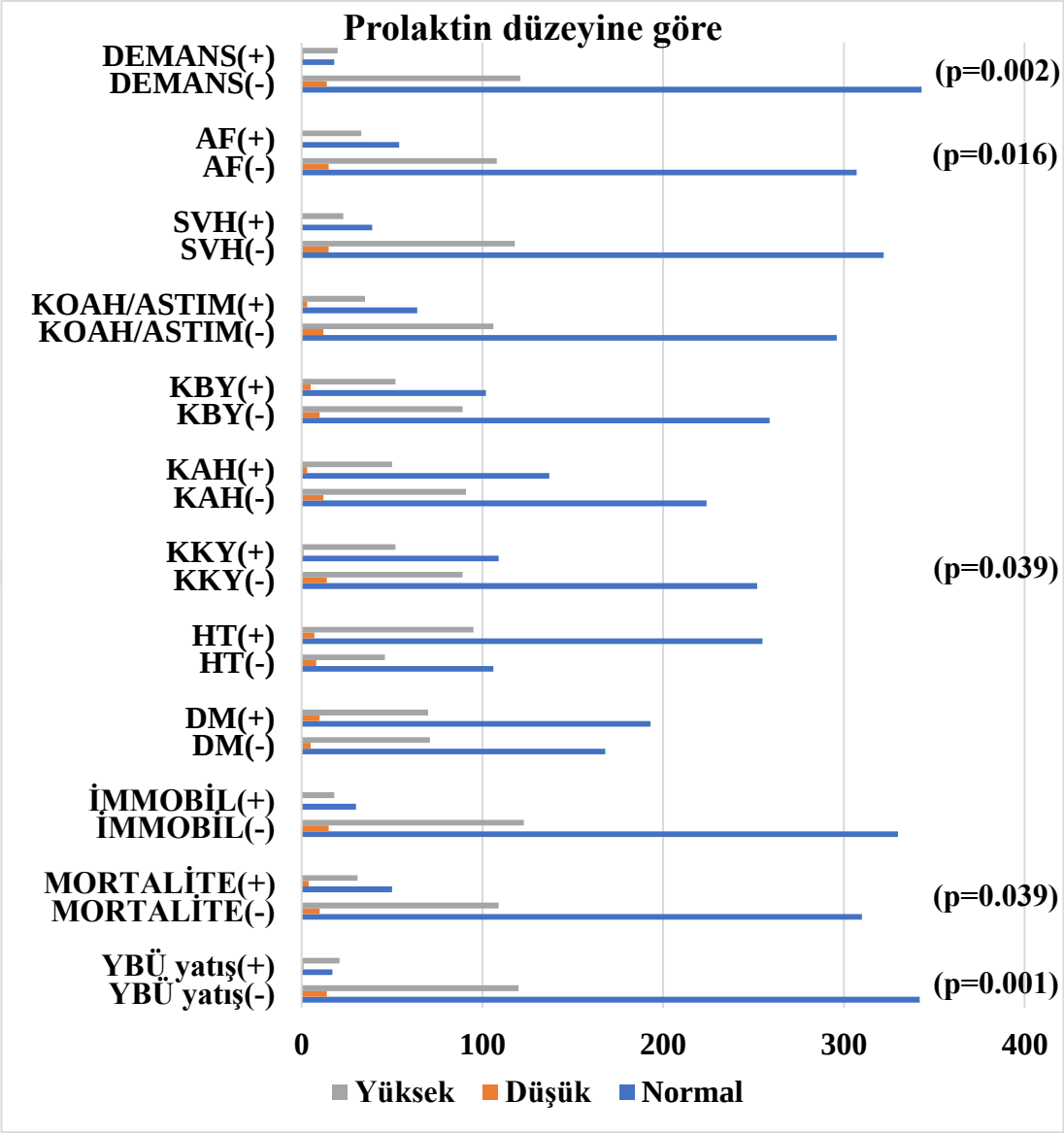


Şekil 15: Mortalite ile T4 düzeyinin ilişkisi

Serbest T4 kategorize edildiğinde serum T4 düzeyi yüksek olan hastalarda HT, KKY, KAH, AF görülme sıklığı artmış olarak saptandı.

KOAH/ASTIM, DM, KBY, SVH, demans görülme sıklığı açısından serbest T4 düzeylerinde anlamlı fark görülmedi.

Hastane içi mortalite, immobilite ve YBÜ'ye gidiş sıklığında serbest T4 düzeylerinde anlamlı fark görülmedi.



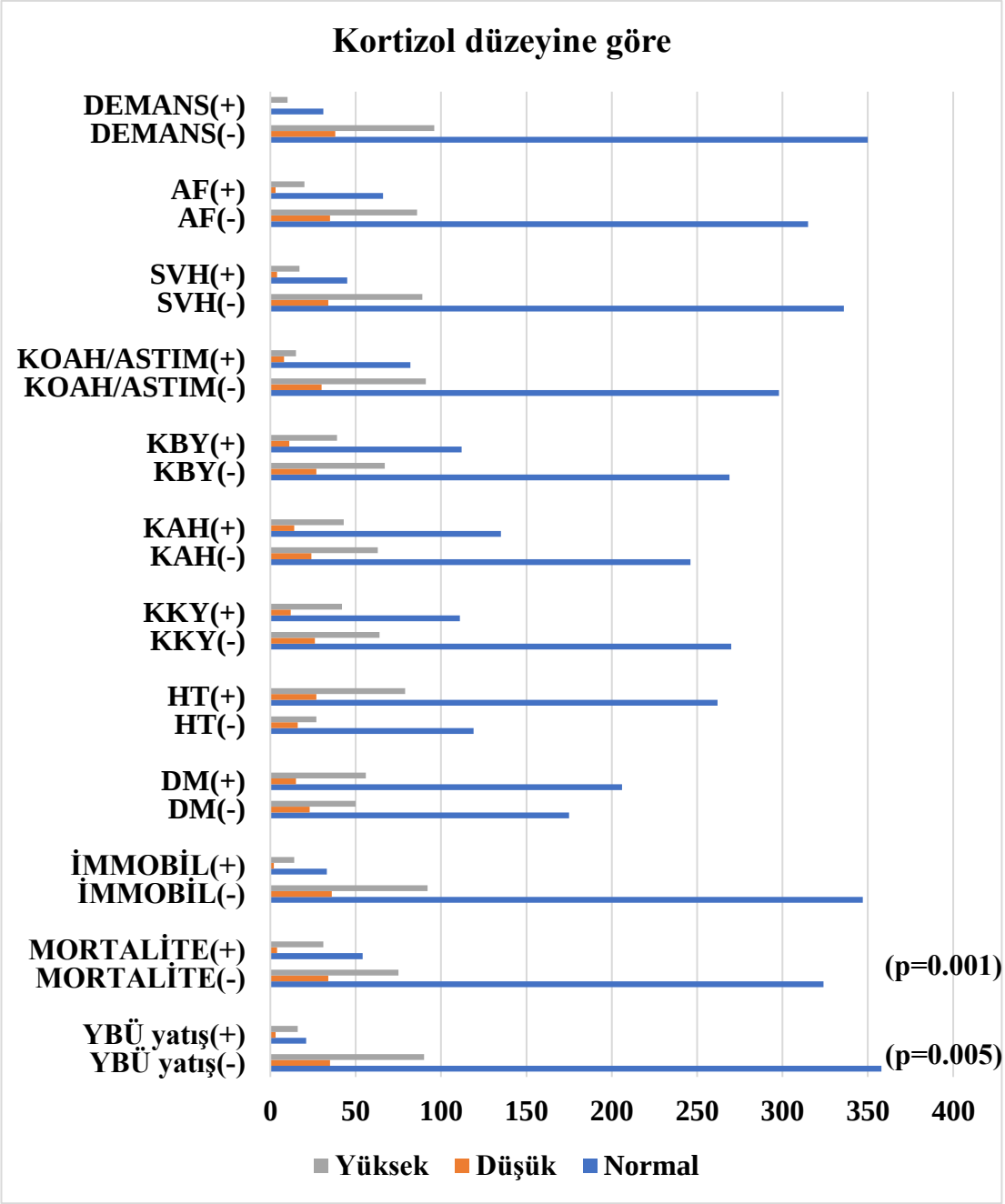
Şekil 16: Mortalite ile prolaktin düzeyinin ilişkisi

Prolaktin kategorize edildiğinde prolaktin düzeyi yüksek olan hastalarda YBÜ'ye gidiş sıklığı istatiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Prolaktin düzeyi normal aralıkta olmayan hastalarda eksitus olan hasta sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Prolaktin düzeyi yüksek olan hastalarda KKY, AF, demans sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

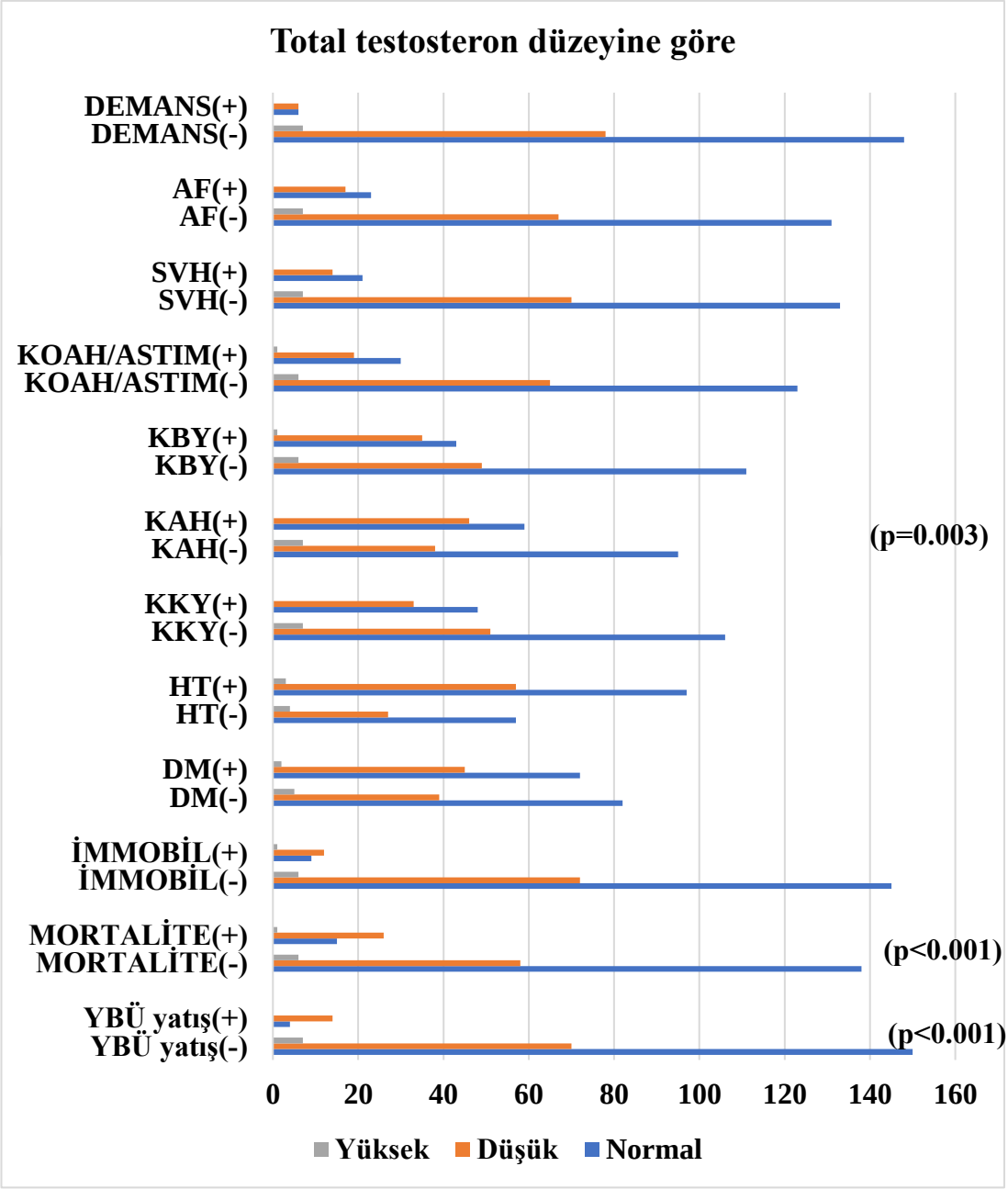
Prolaktin düzeyinde farklılık immobilite, KOAH/ASTIM, DM, HT, KBY, KAH, SVH görülme sıklığında anlamlı bir fark oluşturmadı.



Şekil 17: Mortalite ile kortizol düzeyinin ilişkisi

Kortizol kategorize edildiğinde kortizol düzeyinde yükseklik mortalite ve YBÜ'ye gidiş sıklığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

İmmobilite, DM, HT, KAH, KKY, AF, KBY, KOAH/ASTIM, SVH, demans görülme sıklığı ile kortizol düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmedi.

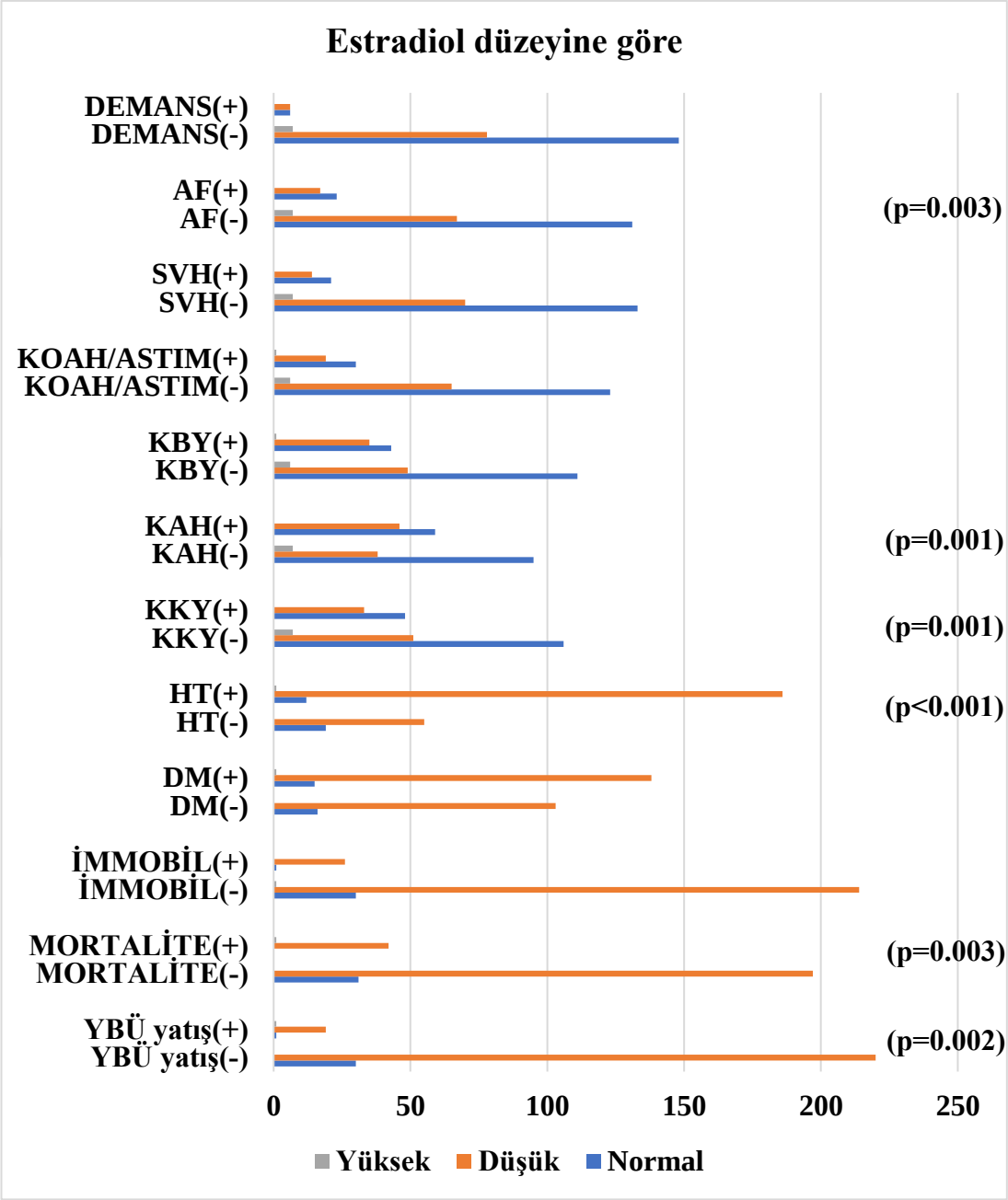


Şekil 18: Mortalite ile testosteron düzeyinin ilişkisi

Total testosteron kategorize edildiğinde testosteron düzeyinde düşüklük mortalite ve YBÜ'ye gidiş sıklığında daha yüksek saptandı.

Total testosteron düzeyinde düşüklük KAH olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

İmmobilite, DM, HT, KKY, KBY, AF, KOAH/ASTIM, SVH, demans görülme sıklığı ile kortizol düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmedi.

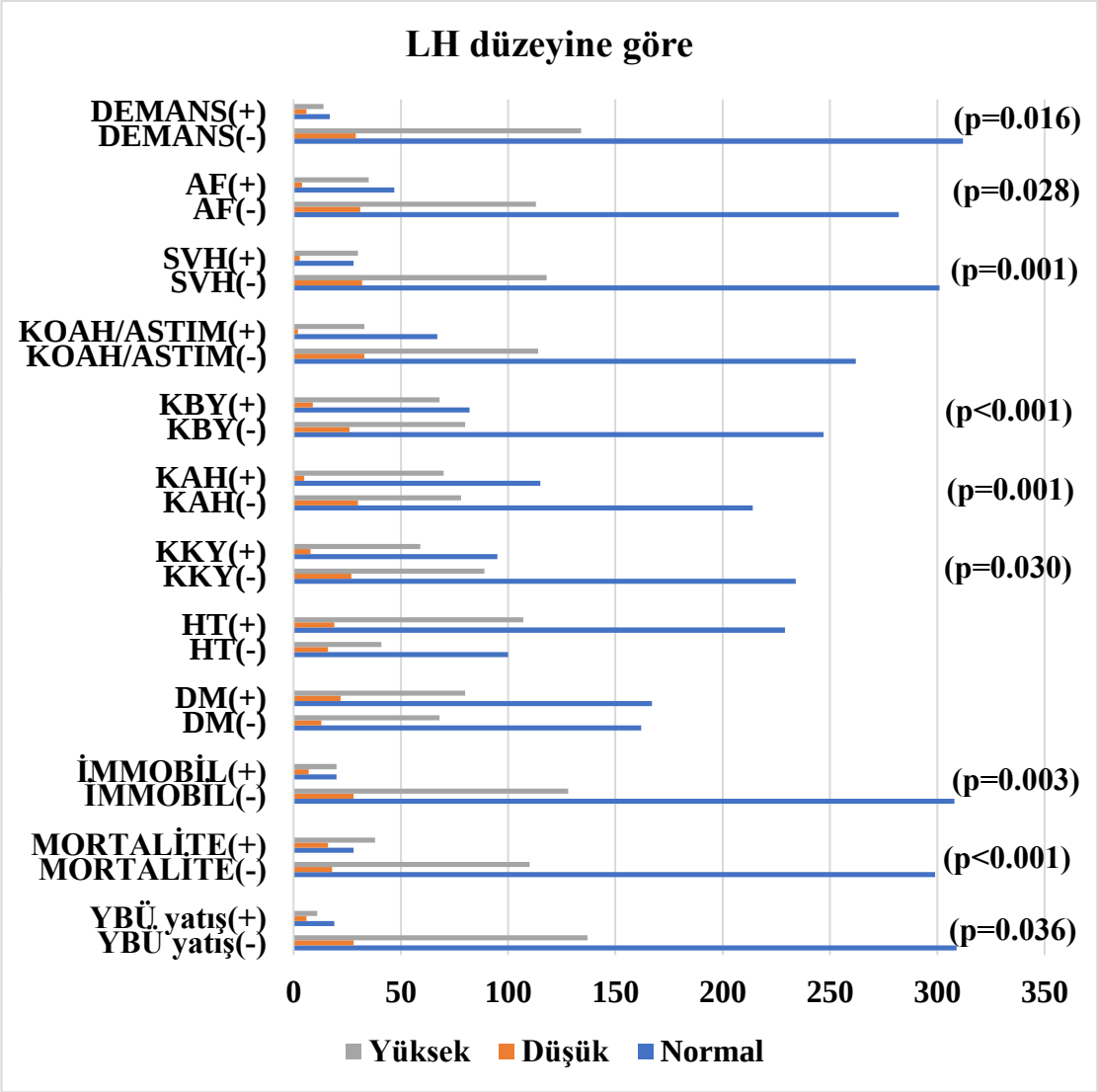


Şekil 19: Mortalite ile östrodiol düzeyinin ilişkisi

Estradiol düzeyi düşük olan hastaların mortalite ve YBÜ'ye gidiş sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

Estradiol düzeyi düşük olan hastalarda HT, KKY, KAH, AF hastalıkları görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

İmmobilite, DM, KBY, KOAH/ASTIM, SVH, demans görülme sıklığı ile estradiol düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 20: Mortalite ile LH düzeyinin ilişkisi

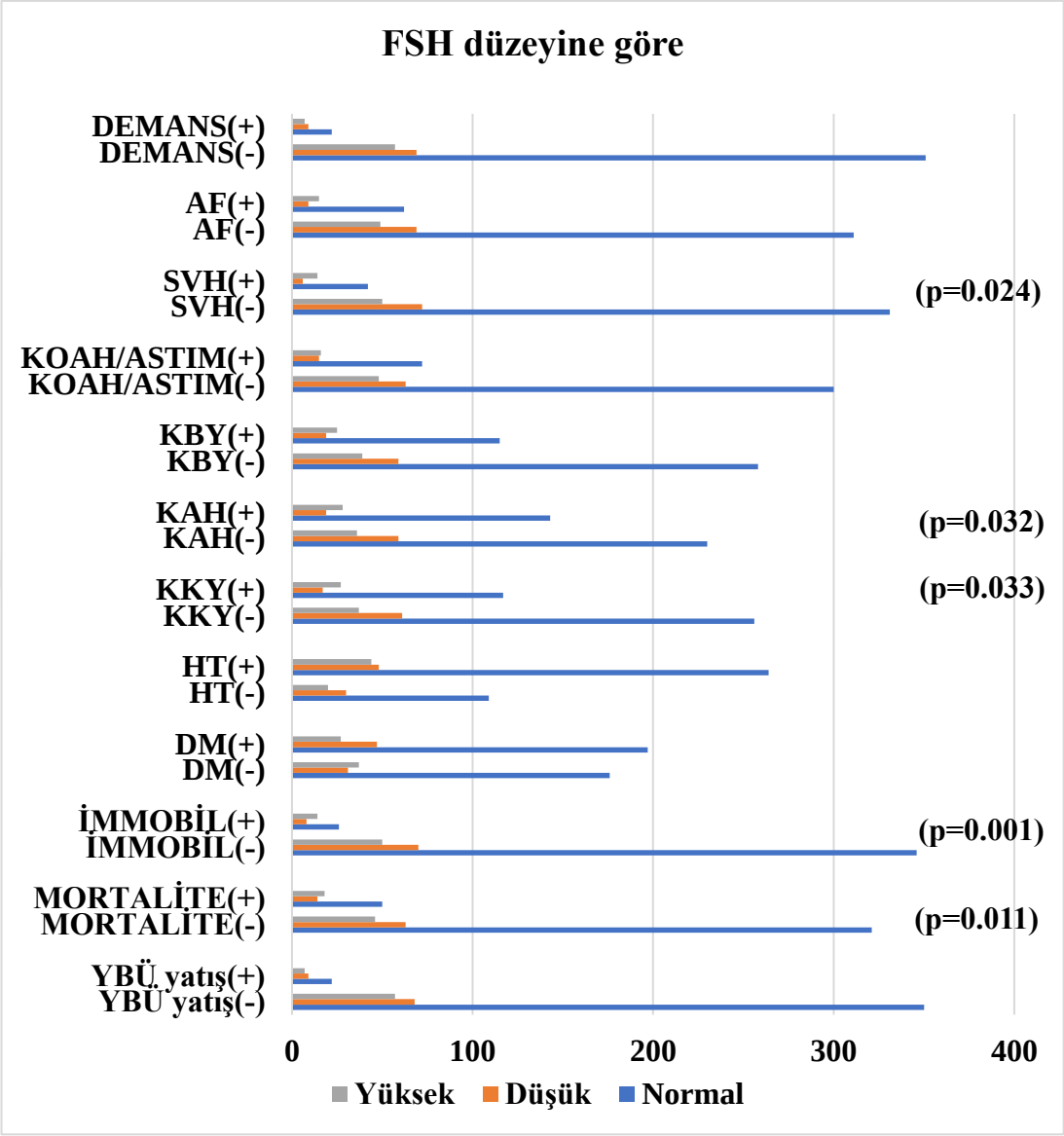
LH kategorize edildiğinde LH düzeyi normal aralıkta olmayan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha fazla saptandı.

LH düzeyi düşük hastalarda YBÜ'ye gidiş sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

LH düzeyi yüksek hastalarda KKY, KAH, KBY, SVH ve AF görülme sıklığı daha fazla saptandı.

LH düzeyi normal aralıkta olmayan hastalarda immobilite ve demans daha fazla görüldü.

DM, KOAH/ASTIM, HT görülme sıklığı ile LH düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmedi.



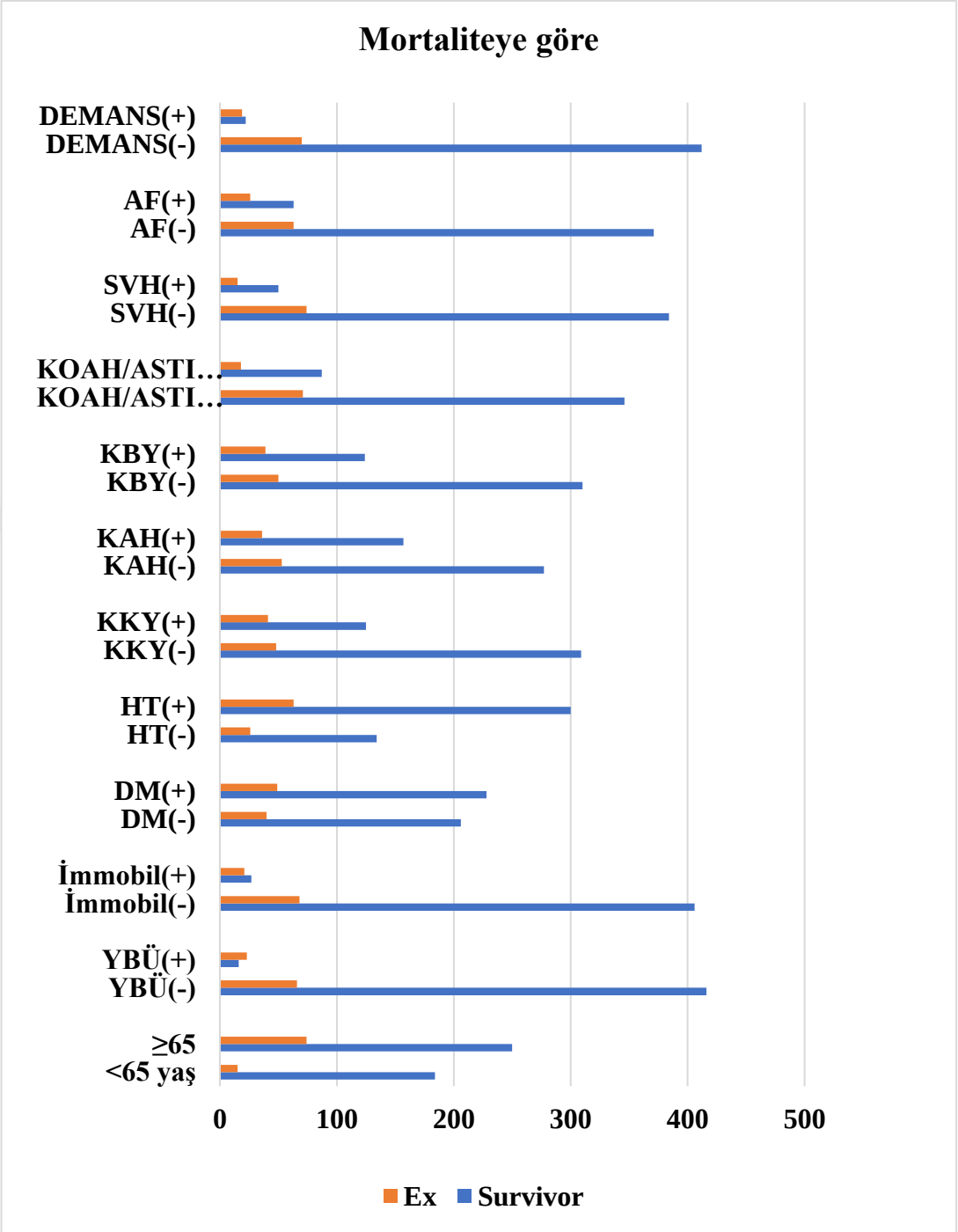
Şekil 21: Mortalite ile FSH düzeyinin ilişkisi

FSH kategorize edildiğinde FSH düzeyi normal aralıkta olmayan olan hastalarda mortalite daha fazla saptandı.

FSH düzeyi normal aralıkta olmayan hastalarda immobilite görülme sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

FSH düzeyi yüksek hastalarda KKY, KAH ve SVH görülme sıklığı daha fazla saptandı.

YBÜ'ye gidiş, DM, HT, KBY, AF, KOAH/ASTIM, demans görülme sıklığı ile FSH düzeyi arasında anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 22: Klinik bilgiler ve morbiditelerin mortalite ile ilişkisi

65 yaş ve üstü hastalarda, mortalite istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

YBÜ'ye giden hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

İmmobil hastaların hastane içi mortalite oranı daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

AF ve KKY olan hastalarda olmayanlara göre mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,001; p=0,01).

KBY hastaları ile normal böbrek fonksiyon değerlerine sahip hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranı KBY hastalarında istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,05).

Demansif hastalarda mortalite daha yüksek saptandı (p<0,001).

DM, HT, KAH, KOAH/ASTIM ve SVH olan hastalar ile olmayan hastalar arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 13 Mortaliteyi etkileyen faktörlerin cox regresyon analizi

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Yaş (65 yaş ve üstü olma)	,171	,323	,279	1	,597	1,186	,630	2,235
Serbest T3 (Düşük olma)	,694	,319	4,725	1	**,030**	2,001	1,071	3,740
FSH			,333	2	,846			
FSH (Normale göre Düşük)	-,193	,454	,180	1	,671	,825	,339	2,008
FSH (Normale göre Yüksek)	-,143	,344	,174	1	,677	,866	,442	1,700
LH			11,932	2	**,003**			
LH (Normale göre Düşük)	1,104	,446	6,117	1	**,013**	3,015	1,257	7,229
LH (Normale göre Yüksek)	,880	,307	8,209	1	**,004**	2,411	1,321	4,403
Kortizol			1,014	2	,602			
Kortizol (Normale göre Düşük)	-,264	,574	,211	1	,646	,768	,250	2,365
Kortizol (Normale göre Yüksek)	,211	,276	,587	1	,443	1,235	,719	2,122
Prolaktin			2,212	2	,331			
Prolaktin (Normale göre Düşük)	,742	,583	1,618	1	,203	2,100	,670	6,586
Prolaktin (Normale göre Yüksek)	-,128	,265	,234	1	,629	,880	,524	1,479
CRP	-,002	,002	,771	1	,380	,998	,994	1,002
İmmobil (olmak)	,822	,322	6,528	1	**,011**	2,274	1,211	4,272
KKY (Varlığı)	,685	,315	4,744	1	**,029**	1,985	1,071	3,677
KBY (Varlığı)	,176	,269	,427	1	,513	1,192	,704	2,018
AF (Varlığı)	,141	,297	,226	1	,634	1,152	,644	2,061
DEMANS (Varlığı)	,323	,363	,792	1	,374	1,382	,678	2,816

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına göre fark saptanan değişkenlerin [Yaş (65 yaş ve üstü olma), Serbest T3 (Düşük olma), FSH (normal – düşük ve normal – yüksek), LH (normal – düşük ve normal – yüksek), kortizol (normal – düşük ve normal – yüksek), prolaktin (normal – düşük ve normal – yüksek), CRP (düzeyi), İmmobil (olmak), KKY (Varlığı), KBY (Varlığı), AF (Varlığı) ve Demans (Varlığı)] mortalite üzerine etkisi Cox regresyon ile incelendi. Mortalite üzerine en etkili risk faktörleri Serbest T3 (Düşük olma) (p=0,030- OR= 2,001), LH normale göre düşük (p=0,013- OR= 3,015), LH normale göre yüksek (p=0,004 - OR= 2,411), İmmobil olmak (p=0,011 - OR= 2,274) ve KKY varlığı (p=0,029 - OR= 1,985) olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Hipofiz, endokrin sistemde merkezi bir kontrol mekanizması olarak işlev görür ve vücuttaki hormonal dengeyi düzenler. Kronik hastalıklarla ilişkilendirilen değişiklikler, hipofiz aksını etkileyebilir ve hastanın klinik seyrini belirleyebilir. Bu bağlamda, hipofiz aksının mortaliteye olan potansiyel etkisi araştırma ve ilgi odağı oluşturmaktadır. Bu çalışma da kronik hastalık öyküsü olan hastaların hipofiz aksının hastane içi mortalite üzerindeki etkilerini derinlemesine incelemeyi amaçlamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre mortalite üzerine serbest T3 gibi bilinen risk faktörleri dışında LH düzeyinde düşüklük ve yükseklik bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Hasta ötiroid sendromu, kritik hastalıklarda bozulmuş hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve değişmiş tiroid hormon metabolizması nedeni ile ortaya çıkan bir durumdur. Hastalığın akut evresinde T3 düzeyleri düşük, T4 ve TSH düzeyleri normal veya düşük beklenir(34).

Brezilya'da üçüncü basamak bir hastanenin İç Hastalıkları servisinde 345 hasta ile yürütülen bir çalışmada düşük T3 seviyesi, 30 günlük ve 6 aylık mortalite ile ilişkili bulunmuştur(35). Ataoğlu ve ekibinin İç Hastalıkları servisinde takip edilmiş kronik hastalık öyküsü olan hastalar ile yaptığı çalışmada düşük T3 ve yüksek T4 düzeyinin mortalite riskinde artış için bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabileceği ortaya çıkmıştır(36). 65-101 yaş aralığındaki altta yatan hastalık öyküsü olan hastaların hastaneye akut hastalık nedeni ile yatışı yapıldığı sırada incelendiği bir başka çalışmada T3 hormon düzeyindeki düşüşün mortalitedeki artışla ilişkisinin olduğu saptanmıştır(37). Ceresini ve arkadaşları tarafından yürütülen ve TFT düzeyleri normal aralıkta olan 65 yaş üstü hastaların dahil edildiği 9 yıllık mortalite çalışmasında, düşük TSH düzeyi tüm nedenlere bağlı ölümde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. T3 düzeyinde düşüş, T4 düzeyinde artışın da artmış mortalite ile ilişkili olabileceğine dair veriler saptanmıştır(38).

Thilak ve arkadaşlarının yoğun bakımdaki bilinen tiroid hastalığı olmayan 257 hasta ile yaptığı çalışmada hem T3 hem de T4 düzey düşüklüğü yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş, TSH düzeyleri ile mortalite arasında bir bağlantı gösterilememiştir(39). 88

yoğun bakım hastası ile Çin'de yürütülen bir çalışmada serum T4 düzeyi düştükçe mortalite riskinin arttığı gözlenmiştir(40).

Yapılan başka birçok çalışmada düşük T3 seviyesi ile mortalite arasındaki anlamlı ilişki gösterilmesine karşın(41–43), T4 ve TSH düzeylerinin mortaliteyle ilişkisi açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da düşük T3 seviyesi ile mortalite arasında istatiksel anlamlı bir ilişki saptandı, ancak T4 ve TSH düzeylerindeki düşüklük veya yüksekliğin mortaliteye etkisi olmadı.

Diğer çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde çalışmamızda düşük T3 düzeyi olan hastalarda KAH(44–47), KBY(48–51), demans(52–54), SVH(55–57), yoğun bakıma internasyon gerekliliği(58–61) ve immobilite(62) görülme sıklığı artmış olarak saptanmıştır.

Hipofiz aksının etkilendiği hastalık durumlarında mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da gonadal hormonlarda dramatik değişiklikler gözlenebilir(1). Farklı çalışmalar incelendiğinde kronik hastalığı olan hastaların hastaneye yatışı sırasında hastalarda hipogonadotropik, normogonadotropik ve hipergonadotropik hipogonadizm gelişebildiği görülmüştür(63). Hastalık sırasında ortaya çıkan azalmış gonadotropin konsantrasyonlarının nedeni azalmış pulsatil LH salınımı, azalmış testosteron negatif geribildirimi, bozulmuş kompensatuvar GnRH yanıtından kaynaklanıyor olabilir(64–67). Artmış gonadotropin düzeyleri ise, yaşlanma ve bununla beraber üreme fonksiyonlarındaki azalmanın telafi edilmesi ile ilişkilendirilmiştir.(68–70) Ayrıca, FSH ve LH yüksekliğinin altta yatan henüz tanı konmamış hastalıklarla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir(70,71). Bu artışlar yaşlı hastalarda akut hastalıklar ile birlikte görülebilir(72).

Akut stres testosteron seviyesinin düşmesine neden olur. Bu durumun mekanizması tam bilinmese de sitokinlerin leydig hücre fonksiyonlarını bozmuş olmasından ve androjenlerin östrojene aromatizasyonun artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir(73). Stres durumunda östrodiol seviyelerinin ise yine sitokinlerin overlere direkt etkisi(74) ve aktive edilmiş HPA aksının gonadları merkezi olarak inhibe etmesinden ötürü azaldığı düşünülmektedir(75). Ancak hastalıkların uzamış evrelerinde hem bozulmuş periferik aromatizasyon nedeni ile hem de araştırmalar

genellikle yaşlı kritik hastalar ile yapıldığından dolayı östrodiol seviyesinin yükseldiği, testosteron seviyesinin daha çok düştüğü düşünülmektedir.

Hohl ve arkadaşlarının travmatik beyin hasarı olan erkek hastalarla yaptıkları çalışmada hasarın akut fazında LH ve testosteronun prognostik ifadeleri araştırılmış, beyin hasarlı hastalarda prognostik değeri tartışmalı olsa da testosteron seviyesinin normal hastalara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. LH seviyelerinin yüksekliği ise akut beyin hasarı olan erkeklerde mortalite ile ilişkili bulunmuştur(76). Hohl ve arkadaşlarının benzer başka bir çalışmasında travmatik beyin hasarlı erkek hastaların 10. ve 30. saatlerde hipofiz hormonları değerlendirilmiş, sadece yüksek LH düzeyi hastane içi mortalite ile bağımsız şekilde ilişkilendirilmiştir(77).

Danimarka'da rastgele seçilmiş 5350 erkek hasta ile yapılan araştırmada tüm sebeplere bağlı ölüm ile LH düzeyi arasında pozitif ilişki gözlenmiştir(78).

Lay ve arkadaşlarının ileri yaş kadın hastalar ile yürüttüğü çalışmada erken yaşta doğal menopozun tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığı ortaya çıkmıştır(79). 4945 postmenopozal kadınla yapılan başka bir araştırmada erken cerrahi menopozun yine tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığı gözlenmiş(80).

Akut hastalık nedeni ile hastaneye yatışı yapılan ileri yaş erkek hastaların incelendiği bir çalışmada çoğunluğu (%56,3) hipogonadotropik olmak üzere hipogonadizmli ve düşük testosteron seviyesine sahip hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir(81).

Solunum yetmezliği ile hastaneye yatırılan COVID-19 tanılı hastaların hipofizogonadal hormonlarının değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerde düşük LH ve düşük testosteron seviyeleri, kadınlarda ise düşük LH ve düşük FSH seviyeleri mortalite ile ilişkilendirilmiş(82).

Hem kadın hem erkek hastalarla yapılan birçok çalışmada östrojen yüksekliği mortaliteyle ilişkili bulunmuştur(83–85). Buna karşılık östrojen düşüklüğünün mortalite için risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Tanrısev ve arkadaşlarının hemodiyalize giren postmenopozal kadın hastalarla yürüttüğü araştırmada östrojenin düşüklüğü ve yüksekliği mortalite açısından anlamlı görülmüştür(86). Diğer bir araştırmada 45 yaşından önce yapılan bilateral

ooferoktomi artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkilendirilerek östrojen tedavisinin bu riski azaltabileceği öngörülmüştür(87). Düşük östrojen düzeylerinin erkek hastalarda da mortaliteyi arttırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur(88,89). Ayrıca hipofizer yetmezlik tanısı olan 1014 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, diğer hormonal eksikliklerin mortalite ile bir ilişkisi görülmezken sadece gonadotropin eksikliği mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(90).

Bizim çalışmamızda hem LH düzeyinin yüksek olması hem de LH düzeyinin düşük olması tüm nedenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili saptandı. Yapılan birçok çalışmada(91–98) düşük testosteron seviyesinin artmış mortalite oranıyla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda düşük testosteron seviyesine sahip hastalarda mortalite oranının daha fazla olduğu sonucunu elde ettik, ancak regresyon analizinde testosteronun mortaliteyi etkileyen bağımsız bir değişken olmadığı sonucuna vardık. Benzer şekilde, FSH'ın düşük ve yüksek değerleri ile düşük östrodiol düzeyine sahip hastalarda artmış mortalite gözledik, ancak regresyon analizi ile FSH ve östradiolün bağımsız değişkenler olmadığını belirledik.

Yüksek LH düzeyine sahip hastalarda diğer çalışma sonuçları ile paralel şekilde KKY(99), KAH(100,101), KBY(102,103), SVH(101,104) ve AF görülme oranı daha yüksek saptandı. Yüksek LH düzeyinin demans patogenezi ile ilişkili olduğunu öne süren araştırmaların(105–109) yanında bizim çalışmamızda anormal LH düzeyine sahip hastalarda demans görülme sıklığı daha fazla saptandı.

Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks (HPA) hastalık; travma, enfeksiyon, ağrı gibi stres faktörleri tarafından aktive edilir(110,111) ve adrenal korteksten kortizol salınımını uyarır. Kortizol salınımındaki bu artış adaptif bir mekanizma olarak vücuttaki kardiyovasküler, bağışıklık ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesi amacı ile ortaya çıkar(112). Hastalık sırasında HPA aksın uzun süreli aktivasyonu, hiperkortizolemi ve hipokortizolemiye (rölatif adrenal yetmezlik) yol açabilir(113). HPA aksın verdiği tepki hastalar için temel bir öneme sahiptir çünkü hem yüksek hem de düşük kortizol seviyeleri daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir(114–117).

Biz çalışmamızda yoğun bakımdaki kritik hastalarda yapılmış diğer birçok çalışma ile benzer şekilde, yüksek kortizol düzeyinin mortalite ile pozitif korelasyon içinde olduğunu saptadık(118–124). Ancak cox regresyon analizi ile incelediğimizde bu korelasyonun zayıfladığı sonucunu elde ettik.

Diğer hipofiz hormonlarının aksine, prolaktin dopamin aracılığı ile hipotalamusun inhibitör kontrolü altında salınır(125). Akut hastalıkta stres yanıtı olarak prolaktin seviyesi artar. Bu durumun hipotalamusun dopaminerjik nöronları inhibe eden adrenerjik aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(126,127) Hastalık süresi uzadığında ise prolaktin salınımının dopaminerjik tonus(128), düşük östrojen ve TRH seviyeleri(129) gibi faktörlere bağlı olarak baskılanabileceği düşünülmektedir(25).

Haring ve arkadaşları tarafından 3929 hasta ile Pomeranya'da yürütülmüş bir araştırma yüksek prolaktin seviyelerinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermiştir(130). Parissis ve arkadaşlarının kronik kalp yetmezliği olan hastalarla yaptığı bir çalışmada yüksek prolaktin seviyelerinin ölüm veya hastaneye yatış için bağımsız birer belirleyici olduğu ortaya konulmuştur(131). Hemodiyaliz alan ve almayan kronik böbrek yetmezlikli hastaları içeren başka bir çalışmada yine yüksek prolaktin seviyesinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırdığı görülmüştür(132). Shen ve arkadaşlarının tip 2 diyabete sahip hastalar ile yaptığı geniş kapsamlı araştırmada prolaktin düzeyi ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir(133).

Danimarka'da herhangi bir hipofiz hastalık öyküsü olmayan hastalarla yapılmış bir çalışmada ise kadınlarda hiperprolaktinemi tüm nedenlere bağlı veya kardiyovasküler ölüm ile ilişkilendirilememiştir(134). Reuwer ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yükselmiş prolaktin seviyesinin artmış koroner arter hastalık riskine neden olmadığı ortaya çıkmıştır. 3232 kişilik Amerika'da yürütülen bir araştırmada prolaktin düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(135).

Literatür tarandığında prolaktin düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında negatif korelasyon olan çalışmalar olduğu görüldü. Yine Haring ve arkadaşları tarafından

yürütülmüş bir araştırmada erkeklerde düşük prolaktin düzeylerinin sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül hipertrofisi riski ile ters orantılı olduğu ortaya çıkmıştır(136). Çin'de prolaktin düzeyleri normal aralıkta olan polikistik over sendromlu kadınların (PCOS) dahil edildiği retrospektif bir araştırmada, düşük prolaktin seviyesine sahip olanların daha yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğu tespit edilmiştir(137).

Hastanede yatan hastaların prolaktin seviyelerinin incelendiği oldukça az sayıdaki çalışmalardan birinde ise kritik hastalığı olan çocuk hastalarda çoklu organ yetmezliği (ÇOY) görülme sıklığının uzamış hipoprolaktinemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır(138).

Bizim çalışmamızda yüksek prolaktin seviyesine sahip hastaların daha sık yoğun bakım ünitesine sevk edildiği gözlenirken, prolaktinin düşük ve yüksek seviyelerine sahip hastaların ise daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu görüldü. Ancak cox regresyon analizi ile incelediğimizde prolaktinin bağımsız bir değişken olmadığı sonucu elde edildi.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde prolaktin seviyelerinin prognoza etkisini inceleyen araştırmaların sonuçlarında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Prolaktin seviyesi stres, bazı ilaçlar (risperidon, sitalopram, verapamil, labetolol vb.), bazı hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, siroz, sarkoidoz vb) hastalıklardan etkilenir. Bu nedenle prolaktin ve mortalite arasındaki ilişki etiyolojik olmaktan ziyade ikincil bir sonuç olabilir(134).

Çalışmamızın bir sınırlılığı menstrüasyon gören kadınların adet döngüleriyle ilgili verilerin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmamızda kan örnekleri hastaların yatışlarının ilk 72 saati içinde alınmıştır, bu nedenle FSH ve LH için ideal test zamanlanmasına uyulamamıştır. Bu durum, hormonal düzeylerin doğru bir şekilde yansıtılmamasına ve sonuçların sınırlı bir perspektife dayanmasına neden olabilir. Yine de ortalama menopoz yaşının 51 olduğunu göz önüne aldığımızda(139), hastalarımızın sadece %7,6'sı bu gruba dahil olduğu için, bu durumun çalışmamızda istatiksel anlamlı bir değişikliğe yol açmayacağı düşünüldü.

İkinci bir sınırlama hastaneye yatışın akut aşamasında alınan kan örnekleri, hormonal değişikliklerin kronik seyirlerini tam olarak yansıtmayabilir. Böyle bir durum

hastaların hastalık öncesi hormonal dengesini eksik veya değişken göstererek sonuçlara kısıtlamalar getirebilir.

Çalışmamızın belirgin bir güçlü yönü dahil edilen 526 hasta ile geniş ve çeşitli bir örnekleme dayanmasıdır. Büyük örneklem boyutu, özellikle farklı hormon seviyeleri ve bunların mortalite ile ilişkisi üzerine yapılan analizlerde istatistiksel gücü ve güvenilirliği artırabilir. Çalışmamızın prospektif gözlemsel bir tasarıma sahip olması, verilerin daha güvenilir ve doğru bir şekilde elde edilmesini sağlamıştır.

Hipofiz hormonlarının prognostik rolünü değerlendirmek amacıyla yürütülen çoğu araştırma yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarla yapılmıştır. Çalışmamız, İç Hastalıkları servisinde kronik hastalığı olan heterojen hasta gruplarıyla gerçekleştirilen ilk kapsamlı çalışma olması nedeni ile orijinaldir. Bu nedenle elde ettiğimiz bulguların hastaların klinik yönetiminde meslektaşlarımıza yardımcı olacağını ve literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sunulan veriler ışığında kronik hastalık öyküsü olan hastalarda hipofiz aksındaki hormonal değişikliklerin mortalite riskini artırabileceği görülmektedir. Çalışmamızda yüksek ve düşük LH düzeyleri ile düşük serbest T3 düzeyinin bağımsız mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek kortizol, düşük östradiol, düşük testosteron, normal dışı prolaktin ve FSH düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir, ancak bu hormonal değişikliklerin tüm nedenlerden bağımsız mortaliteyi etkileyen belirleyici faktörler olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, hastaneye yatışı olan komorbiditeli hastalarda LH'ın yüksek veya düşüklüğü ile serbest T3 düşüklüğü mortalitenin bağımsız öngörücüsüdür. Bu nedenle skorlama sistemlerinde kronik hastalarda mortalite öngörücüsü olarak bazı hormonların da kullanılabileceğini öneriyoruz. Elde edilen bulgular, kronik hastalığı olan hastalarda hipofiz aksının mortaliteye etkisini daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bu alandaki çalışmaların hastaların klinik yönetiminde ve tedavi stratejilerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Téblick A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. Endocr Connect. 2019 Aug;8(8):R131–43.
2. Valdés Socin H, Magis D, Betea D, Dechenne C, Legros JJ, Beckers A. [Pituitary diseases in elderly patients with chronic renal insufficiency]. Rev Med Liege. 2002 Jun;57(6):375–81.
3. Akbaş T, Karakurt S, Ünlügüzel G, Çelikel T, Akalın S. The Endocrinologic Changes in Critically Ill Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2010 Jul 30;7(4):240–7.
4. SHANKS N, HARBUZ MS, JESSOP DS, PERKS P, MOORE PM, LIGHTMAN SL. Inflammatory Disease as Chronic Stress. Ann N Y Acad Sci. 1998 May 7;840(1):599–607.
5. Ray G, Bhargav PM. A Study of Hormonal Abnormalities in Chronic Liver Disease. J Assoc Physicians India. 2019 Apr;67(4):47–52.
6. Steger RW, Rabe MB. The Effect of Diabetes Mellitus on Endocrine and Reproductive Function. Exp Biol Med. 1997 Jan 1;214(1):1–10.
7. MOORE KL. Clinically Oriented Anatomy. 1992. 645–675 p.
8. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. 2011. 65–114 p.
9. Jameson JL. Harrison's Endocrinology. 4th ed. 2017. 18–24 p.
10. Hall JE. Guyton Tıbbi Fizyoloji. 13.baskı. 2017. 939–982 p.
11. Hipotalamus Hipofiz Hormonları [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Available from: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/166396/mod_resource/content/1/Hipotalamus-Hipofiz%20Hormonlar%C4%B1-A%C3%A7%C4%B1kDers%20-%20PDF.pdf
12. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2024 Jan 15];85(12):4908–11. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.12.7167
13. GAMBACCIANI M, LIU JH, SWARTZ WH, TUEROS VS, RASMUSSEN DD, YEN SSC. INTRINSIC PULSATILITY OF ACTH RELEASE FROM THE HUMAN PITUITARY *IN VITRO*. Clin Endocrinol (Oxf). 1987 May 17;26(5):557–63.
14. Novoselova T V, King PJ, Guasti L, Metherell LA, Clark AJL, Chan LF. ACTH signalling and adrenal development: lessons from mouse models. Endocr Connect. 2019 Jul;8(7):R122–30.
15. MEITES J. NEUROENDOCRINE CONTROL OF PROLACTIN IN EXPERIMENTAL ANIMALS. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Feb 17;6(s1):9–18.

16. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. Endocr Rev. 1998 Jun 1;19(3):225–68.

17. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial Responses to Continuous and Intermittent Delivery of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone. Science (1979). 1978 Nov 10;202(4368):631–3.

18. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin–like growth factor-I. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Jul 17;35(1):47–54.

19. Arnold J, Campbell IT, Samuels TA, Devlin JC, Green CJ, Hipkin LJ, et al. Increased Whole Body Protein Breakdown Predominates over Increased Whole Body Protein Synthesis in Multiple Organ Failure. Clin Sci [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2024 Jan 27];84(6):655–61. Available from: /clinsci/article/84/6/655/76001/Increased-Whole-Body-Protein-Breakdown

20. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced Activation and Increased Inactivation of Thyroid Hormone in Tissues of Critically Ill Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3202–11.

21. BARTALENA L, MARTINO E, BRANDI LS, FALCONE M, PACCHIAROTTI A, RICCI C, et al. Lack of Nocturnal Serum Thyrotropin Surge after Surgery*. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jan;70(1):293–6.

22. Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. New England Journal of Medicine. 1997 Oct 30;337(18):1285–92.

23. Peeters B, Langouche L, Van Den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. Compr Physiol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jan 30];8(1):283–98. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cphy.c170022

24. Nguyen DN, Huyghens L, Schiettecatte J, Smitz J, Vincent JL. High prolactin levels are associated with more delirium in septic patients. J Crit Care. 2016 Jun;33:56–61.

25. Langouche L, Van den Berghe G. Hypothalamic–pituitary hormones during critical illness: a dynamic neuroendocrine response. Handb Clin Neurol. 2014 Jan 1;124:115–26.

26. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2024 Jan 28];76(6):1548–54. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/jcem.76.6.8501163

27. WOOLF PD, HAMILL RW, McDONALD J V., LEE LA, KELLY M. Transient Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Critical Illness*. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Mar;60(3):444–50.

28. Téblick A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. Endocr Connect. 2019 Aug;8(8):R131–43.

29. Raj Mn, Suresh V, Mukka A, Reddy A, Sachan A, Mohan A, et al. Evaluation of activity of hypothalamo-pituitary-gonadal axis in postmenopausal women suffering from severe acute illness. Indian Journal of Medical Research. 2016;143(1):66.

30. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. The Lancet. 2016 Nov;388(10058):2403–15.

31. Tomlinson J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton R, Bates A, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. The Lancet. 2001 Feb;357(9254):425–31.

32. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapcı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. Endocrine. 2014 Sep 24;47(1):198–205.

33. Atmaca A, Karaca Z, Tanakol R, Çiftçi S. HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU. 16.baskı. ankara; 2022. 89–113 p.

34. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Nov 17;39(5):499–518.

35. Biegelmeyer E, Scanagata I, Alves L, Reveilleau M, Schwengber FP, Wajner SM. T3 as predictor of mortality in any cause non-critically ill patients. Endocr Connect. 2021 Aug 1;10(8):852–60.

36. Ataoğlu HE, Ahbab S, Serez MK, Yamak M, Kayaş D, Canbaz ET, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. Eur J Intern Med. 2018 Nov;57:91–5.

37. Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Ferdeghini M, Castiglioni M, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. Age Ageing. 2010 Jan 1;39(1):46–50.

38. Ceresini G, Marina M, Lauretani F, Maggio M, Bandinelli S, Ceda GP, et al. Relationship Between Circulating Thyroid-Stimulating Hormone, Free Thyroxine, and Free Triiodothyronine Concentrations and 9-Year Mortality in Euthyroid Elderly Adults. J Am Geriatr Soc. 2016 Mar 21;64(3):553–60.

39. Thilak M, Shetty S, Kotian C, Mohammed A, Dhunputh P, Umakanth S, et al. Serum total triiodothyronine (T3) as a predictor of mortality and morbidity in critically ill patients and its correlation of predictability with acute physiology and chronic health evaluation II score: A prospective observational study. Int J Crit Illn Inj Sci. 2021;11(2):61.

40. Dai JJ, Du DF, Ma G, Jiang MJ. Association between serum-free thyroxine level and all-cause mortality in critically ill patients: a retrospective study from MIMIC-IV. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 25;14.

41. Pearce SHS, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov 1;101(11):4385–94.

42. Gussekloo J. Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. JAMA. 2004 Dec 1;292(21):2591.

43. Kumar KVSH, Kapoor U, Kalia R, Chandra NSA, Singh P, Nangia R. Low triiodothyronine predicts mortality in critically ill patients. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(2):285.

44. Wang JW, Ren Y, Lu ZG, Gao J, Zhao CC, Li LX, et al. The combination of nonthyroidal illness syndrome and renal dysfunction further increases mortality risk in patients with acute myocardial infarction: a prospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord. 2019 Dec 4;19(1):50.

45. Iglesias P, Ridruejo E, Muñoz A, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, et al. Thyroid Function Tests and Mortality in Aged Hospitalized Patients: A 7-Year Prospective Observational Study. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):4683–90.

46. Yazıcı S, Kırış T, Ceylan US, Terzi S, Erdem A, Atasoy I, et al. Relation of Low T3 to One-Year Mortality in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients. J Clin Lab Anal. 2017 Mar;31(2):e22036.

47. Su W, Zhao XQ, Wang M, Chen H, Li HW. Low T3 syndrome improves risk prediction of in-hospital cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction. J Cardiol. 2018 Sep;72(3):215–9.

48. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. Kidney Int. 2005 Mar;67(3):1047–52.

49. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW, Han DS, et al. Clinical Implications of Subclinical Hypothyroidism in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. Am J Nephrol. 2008;28(6):908–13.

50. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Mar 18;18(1):131–44.

51. Yang JW, Han ST, Song SH, Kim MK, Kim JS, Choi SO, et al. Serum T3 Level Can Predict Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Rates in CKD Patients with Proteinuria. Ren Fail. 2012 Apr 20;34(3):364–72.

52. Dolatshahi M, Salehipour A, Saghazadeh A, Sanjeari Moghaddam H, Aghamollaii V, Fotouhi A, et al. Thyroid hormone levels in Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2022 Sep 27;79(2):252–72.

53. Thomas DR, Hailwood R, Harris B, Williams PA, Scanlon MF, John R. Thyroid status in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Acta Psychiatr Scand. 1987 Aug 23;76(2):158–63.

54. Quinlan P, Horvath A, Wallin A, Svensson J. Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease. Psychoneuroendocrinology. 2019 Jan;99:112–9.

55. Gkantzios A, Karapepera V, Tsiptsios D, Liaptsi E, Christidi F, Gkartzonika E, et al. Investigating the Predictive Value of Thyroid Hormone Levels for Stroke Prognosis. Neurol Int. 2023 Aug 2;15(3):926–53.

56. Zhang Y, Meyer MA. Clinical Analysis on Alteration of Thyroid Hormones in the Serum of Patients with Acute Ischemic Stroke. Stroke Res Treat. 2010;2010:1–5.

57. Liang DS. [Stroke and thyroid hormones]. Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi. 1991 Dec;24(6):352–4, 384.

58. Schwarz Y, Percik R, Oberman B, Yaffe D, Zimlichman E, Tirosh A. Sick Euthyroid Syndrome on Presentation of Patients With COVID-19: A Potential Marker for Disease Severity. Endocrine Practice. 2021 Feb;27(2):101–9.

59. Rothberger GD, Gadhvi S, Michelakis N, Kumar A, Calixte R, Shapiro LE. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. Am J Cardiol. 2017 Feb;119(4):599–603.

60. Sun C, Bao L, Guo L, Wei J, Song Y, Shen H, et al. Prognostic significance of thyroid hormone T3 in patients with septic shock: a retrospective cohort study. PeerJ. 2023 May 16;11:e15335.

61. Liu J, Wu X, Lu F, Zhao L, Shi L, Xu F. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. Sci Rep. 2016 Mar 1;6(1):22271.

62. Shimamoto Y, Shimamoto H, Nakamura H. Factors influencing serum free T3 and free T4 in elderly euthyroid sujbects. Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics. 1989;26(4):401–6.

63. Iglesias P, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, Muñoz A, Ridruejo E, et al. Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome. J Endocrinol Invest. 2014 Feb 9;37(2):135–41.

64. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. Aging Male. 2002 Sep;5(3):170–6.

65. Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. Nat Clin Pract Urol. 2008 Jul;5(7):388–96.

66. Van den Berghe G, Weekers F, Baxter RC, Wouters P, Iranmanesh A, Bouillon R, et al. Five-Day Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Administration Unveils Combined Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Defects Underlying Profound

Hypoandrogenism in Men with Prolonged Critical Illness1. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul 1;86(7):3217–26.

67. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuls JD. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Nov 17;41(5):563–9.

68. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Sperm concentration and normal sperm morphology decrease and follicle-stimulating hormone level increases with age. BJU Int. 2005 Nov 13;96(7):1087–91.

69. Lunenfeld B. Endocrinology of the aging male. Minerva Ginecol. 2006 Apr;58(2):153–70.

70. Phillips AC, Gale CR, Batty GD. Sex hormones and cause-specific mortality in the male veterans: the Vietnam Experience Study. QJM. 2012 Mar 1;105(3):241–6.

71. Kåss A, Lea T, Torjesen P, Gulseth H, Førre Ø. The association of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with cytokines and markers of disease activity in rheumatoid arthritis: a case–control study. Scand J Rheumatol. 2010 Mar 26;39(2):109–17.

72. Impallomeni M, Kaufman BM, Palmer AJ. Do acute diseases transiently impair anterior pituitary function in patients over the age of 75? A longitudinal study of the TRH test and basal gonadotrophin levels. Postgrad Med J. 1994 Feb 1;70(820):86–91.

73. Eachempati SR. Gender-Based Differences in Outcome in Patients With Sepsis. Archives of Surgery. 1999 Dec 1;134(12):1342.

74. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur J Endocrinol. 2005 Apr;152(4):501–13.

75. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. J Reprod Immunol. 2004 Jun;62(1–2):61–8.

76. Hohl A, Zanela FA, Ghisi G, Ronsoni MF, Diaz AP, Schwarzbold ML, et al. Luteinizing Hormone and Testosterone Levels during Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: Prognostic Implications for Adult Male Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Feb 13;9.

77. Hohl A, Ronsoni MF, Debona R, Ben J, Schwarzbold ML, Diaz AP, et al. Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury. Brain Inj. 2014 Sep 19;28(10):1262–9.

78. Holmboe SA, Vradi E, Jensen TK, Linneberg A, Husemoen LLN, Scheike T, et al. The Association of Reproductive Hormone Levels and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality in Men. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec 1;100(12):4472–80.

79. Roman Lay AA, do Nascimento CF, de Oliveira Duarte YA, Porto Chiavegatto Filho AD. Age at natural menopause and mortality: A survival analysis of elderly residents of São Paulo, Brazil. Maturitas. 2018 Nov;117:29–33.

80. Qian D, Wang Z feng, Cheng Y chun, Luo R, Ge SW, Xu G. Early Menopause May Associate With a Higher Risk of CKD and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: An Analysis of NHANES, 1999–2014. Front Med (Lausanne). 2022 Mar 18;9.

81. Iglesias P, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, Muñoz A, Ridruejo E, et al. Hypogonadism in aged hospitalized male patients: prevalence and clinical outcome. J Endocrinol Invest. 2014 Feb 9;37(2):135–41.

82. Clausen CL, Holm Johannsen T, Erik Skakkebæk N, Frederiksen H, Ryrsø CK, Dungu AM, et al. Pituitary–gonadal hormones associated with respiratory failure in men and women hospitalized with COVID-19: an observational cohort study. Endocr Connect. 2023 Jan 1;12(1).

83. Angstwurm MWA, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. Crit Care Med. 2005 Dec;33(12):2786–93.

84. May AK, Dossett LA, Norris PR, Hansen EN, Dorsett RC, Popovsky KA, et al. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):62–8.

85. Dossett LA, Swenson BR, Heffernan D, Bonatti H, Metzger R, Sawyer RG, et al. High Levels of Endogenous Estrogens are Associated With Death in the Critically Injured Adult. Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care. 2008 Mar;64(3):580–5.

86. Tanrisev M, Asci G, Gungor O, Kircelli F, Sevinc Ok E, Yilmaz M, et al. Relation between serum estradiol levels and mortality in postmenopausal female hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2013 Apr 18;45(2):503–10.

87. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009 Jan;16(1):15–23.

88. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, et al. Low Serum Testosterone and Estradiol Predict Mortality in Elderly Men. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jul 1;94(7):2482–8.

89. Appiah D, Luitel S, Nwabuo CC, Ebong I, Winters SJ. Low endogenous estradiol levels are associated with elevated risk of cardiovascular disease mortality in young and middle-aged men in the United States. Atherosclerosis. 2022 Nov;361:34–40.

90. Tomlinson J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton R, Bates A, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. The Lancet. 2001 Feb;357(9254):425–31.

91. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2013 Dec;169(6):725–33.

92. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. Eur J Endocrinol. 2009 Sep;161(3):435–42.

93. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally J V., Shoskes DA. Serum Testosterone Levels and Mortality in Men With CKD Stages 3-4. American Journal of Kidney Diseases. 2014 Sep;64(3):367–74.

94. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2024 Feb 3];96(22):1821–5. Available from: https://heart.bmj.com/content/96/22/1821

95. Tivesten Å, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Mellström D, et al. Low Serum Testosterone and Estradiol Predict Mortality in Elderly Men. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2024 Feb 3];94(7):2482–8. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2650

96. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men. Circulation [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2024 Feb 3];116(23):2694–701. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005

97. Paternostro R, Heinisch BB, Reiberger T, Mandorfer M, Bardach C, Lampichler K, et al. Dysbalanced sex hormone status is an independent predictor of decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Feb 3];49(2):201–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248213/

98. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Jun 18 [cited 2024 Feb 3];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226825/

99. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, et al. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. Eur J Endocrinol. 2011 Apr;164(4):569–77.

100. Qu M, Feng C, Wang X, Gu Y, Shang X, Zhou Y, et al. Association of Serum Testosterone and Luteinizing Hormone With Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease in Middle-Aged and Elderly Men. J Am Heart Assoc. 2021 Apr 6;10(7).

101. Hansen LS, Priskorn L, Holmboe SA, Jensen TK, Hansen AH, Andersson A, et al. Testicular function is associated with cardiometabolic health markers: A cross-sectional study of 2289 young men. Andrology. 2023 Mar 12;11(3):561–74.

102. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004 Oct;11(4):337–41.

103. Parasher A, Ranjan K. Prevalence of gonadal dysfunction in patients with chronic kidney disease at a tertiary care centre. Indian J Nephrol. 2022;32(2):189.

104. Qu M, Feng C, Wang X, Gu Y, Shang X, Zhou Y, et al. Association of Serum Testosterone and Luteinizing Hormone With Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease in Middle-Aged and Elderly Men. J Am Heart Assoc. 2021 Apr 6;10(7).

105. Webber KM, Perry G, Smith MA, Casadesus G. The Contribution of Luteinizing Hormone to Alzheimer Disease Pathogenesis. Clin Med Res [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2024 Feb 3];5(3):177–83. Available from: http://www.clinmedres.org/content/5/3/177.full

106. Sarahian N, Sarvazad H, Sajadi E, Rahnejat N, Eskandari Roozbahani N. Investigation of common risk factors between polycystic ovary syndrome and Alzheimer's disease: a narrative review. Reprod Health. 2021 Dec 26;18(1):156.

107. Meethal SV, Smith MA, Bowen RL, Atwood CS. The Gonadotropin Connection in Alzheimer's Disease. Endocrine. 2005;26(3):317–26.

108. Webber K, Casadesus G, Bowen R, Perry G, Smith M. Evidence for the Role of Luteinizing Hormone in Alzheimer Disease. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets. 2007 Dec 1;7(4):300–3.

109. Burnham VL, Thornton JE. Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease. Horm Behav. 2015 Nov;76:48–56.

110. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal Insufficiency in the Critically Ill. Chest. 2002 Nov;122(5):1784–96.

111. Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. New England Journal of Medicine. 1997 Oct 30;337(18):1285–92.

112. Güven M, Gültekin H. Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study. Sao Paulo Medical Journal. 2021 Aug;139(4):398–404.

113. Johnson KL, RN CR. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Critical Illness. AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care. 2006 Jan;17(1):39–49.

114. Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos S, et al. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit. Hormones (Athens). 2007;6(3):218–26.

115. Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK, Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. J Intern Med. 2004 Jul;256(1):15–21.

116. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;15(4):495–511.

117. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, Walker EA, Bland R, Sheppard MC, et al. Modulation of 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Isozymes by Proinflammatory Cytokines in Osteoblasts: An Autocrine Switch from Glucocorticoid Inactivation to Activation. Journal of Bone and Mineral Research. 2001 Jun 2;16(6):1037–44.

118. Arem R, Thornby JI, Deppe SA. Comparison of Thyroid Hormone and Cortisol Measurements with APACHE II and TISS Scoring Systems as Predictors of Mortality in the Medical Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 1997 Jan 1;12(1):12–7.

119. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. Crit Care Med. 1995 Jan;23(1):78–83.

120. Jurney TH, Cockrell JL, Jurney TH, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of Serum Cortisol Response to ACTH in ICU Patients. Chest. 1987 Aug;92(2):292–5.

121. Span LFR, Hermus ARMM, Bartelink AKM, Hoitsma AJ, Gimbrère JSF, Smals AGH, et al. Adrenocortical function: An indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. Intensive Care Med. 1992 Feb;18(2):93–6.

122. Koh LK, Eng PH, Lim SC, Tan CE, Khoo DH, Fok AC. Abnormal thyroid and adrenocortical function test results in intensive care patients. Ann Acad Med Singap. 1996 Nov;25(6):808–15.

123. JAREK MJ, LEGARE EJ, McDERMOTT MT, MERENICH JA, KOLLEF MH. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. Crit Care Med. 1993 Apr;21(4):543–50.

124. ROTHWELL PM, UDWADIA ZF, LAWLER PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. Anaesthesia. 1993 May 22;48(5):373–6.

125. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. Physiol Rev. 2000 Jan 10;80(4):1523–631.

126. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms [1]. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jun;83(6):1827–34.

127. NOEL GL, SUH HK, STONE JG, FRANTZ AG. Human Prolactin and Growth Hormone Release during Surgery and other Conditions of Stress [1]. J Clin Endocrinol Metab. 1972 Dec;35(6):840–51.

128. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. Endocr Rev. 2001 Dec 1;22(6):724–63.

129. VALE W, BLACKWELL R, GRANT G, GUILLEMIN R. TRF and Thyroid Hormones on Prolactin Secretion By Rat Anterior Pituitary Cells *in Vitro* 1. Endocrinology. 1973 Jul;93(1):26–33.

130. Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2014 May 2;35(18):1215–21.

131. Parissis JT, Farmakis D, Fountoulaki K, Rigas A, Nikolaou M, Paraskevaidis IA, et al. Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2013 Oct 27;15(10):1122–30.

132. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al. Prolactin Levels, Endothelial Dysfunction, and the Risk of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012 Feb;7(2):207–15.

133. Shen Y, Yang Q, Hu T, Wang Y, Chen L, Gao F, et al. Association of prolactin with all-cause and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a real-world study. Eur J Prev Cardiol. 2023 Oct 10;30(14):1439–47.

134. Krogh J, Selmer C, Torp-Pedersen C, Gislason G, Kistorp C. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. Hormone and Metabolic Research. 2017 Jun 24;49(06):411–7.

135. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2016 Feb 23;5(2).

136. Haring R, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Nauck M, Dörr M, et al. Sex-specific associations of serum prolactin concentrations with cardiac remodeling: Longitudinal results from the Study of Health Pomerania (SHIP). Atherosclerosis. 2012 Apr;221(2):570–6.

137. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z, et al. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 12;11.

138. Felmet KA, Hall MW, Clark RSB, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged Lymphopenia, Lymphoid Depletion, and Hypoprolactinemia in Children with Nosocomial Sepsis and Multiple Organ Failure. The Journal of Immunology. 2005 Mar 15;174(6):3765–72.

139. Menopause [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/menopause/symptoms-causes/syc-20353397