

TC
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kaan Arslan

BOY KISALIĞI OLAN ÇOCUKLAR İLE NORMAL PEDİYATRİK YAŞ
GRUBU OPTİK SİNİR ÇAPLARININ MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Mine ÖZKOL

MANİSA

EKİM 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	1
SİMGE ve KISALTMALAR	3
TABLO LİSTESİ	5
RESİMLER ve ŞEKİLLER	6
ÖNSÖZ	7
ÖZET	8
ABSTRACT	9
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1. Boy kısalığı tanımı	12
2.2. Boy kısalıklarının sınıflandırılması	14
2.2.1. Normalin varyantları	14
2.2.1.1. Genetik boy kısalığı	14
2.2.1.2 Yapısal boy kısalığı	15
2.2.1.3 İdiyopatik boy kısalığı	16
2.2.2. Patolojik Boy Kısalıkları	16
2.2.2.1 Endokrin Nedenler	17
2.2.2.2 Malnutrisyon	20
2.2.2.3. Kromozom Anomalileri	21
2.2.2.4. Kısa Boyla Giden Sendromlar	22
2.2.2.5. İskelet sistemi bozuklukları	27
2.2.2.6. Kronik Hastalıklar	27

2.2.2.7. Metabolik Nedenler	29
2.3. GH eksikliği	29
2.3.1. GH eksikliği tanısı	29
2.3.2. GH eksikliği sınıflandırılması	30
2.3.3. GH eksikliğinin sellar-parasellar bölge patolojik nedenleri	31
2.3.4. GH eksikliğine eşlik eden nöroradyolojik bulgular	34
2.3.5 Sellar-Parasellar bölgenin MRG ile değerlendirilmesi	36
2.4. Optik sinir	37
2.4.1 Optik sinir anatomisi ve embriyolojisi	37
2.4.2. Optik sinir patolojileri	41
2.4.3. Optik sinir hipoplazisi sendromu	42
2.4.4 Optik sinirin MRG ile değerlendirilmesi.	45
3.GEREÇ YÖNTEM	48
3.1. Hasta seçimi	48
3.2. MR protokolü	49
3.3. Araştırma metodu	50
3.4. Değerlendirme	51
4.BULGULAR	66
5.TARTIŞMA	74
6.SONUÇ	78
7.KAYNAKLAR	79

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH: Adrenokorikotropik hormon

b: Gradientlerin Süresi ve Gücü

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

FOV: Field of view

FSE: Fast spin eko

GH: Growth hormone

GHE: Growth hormon eksikliği

GHRH: Growth hormon serbestleştirici hormon

HESX1:Homebox gene expressed in embriyonic stem cells

İGF: İnsülin benzeri growth faktör 1

İGFBP: İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein

IV: İntravenöz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NEX: Number of excitation

NPD: Negatif prediktif değer

ONH: Optik sinir hipoplazisi

PPD: Pozitif prediktif değer

PRL: Prolaktin

ROC: Receiver operating characteristic

RT : Repetition Time

SDS:Standart deviasyon skoru

SE : Spin Eko

SSS:Santral sinir sistemi

STIR : Short Tau Inversion Recovery

T : Tesla

TE:Time of echo

TR:Time of repetition

TSE : Turbo Spin Eko

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

TABLolar:

Tablo 1: GH uyarı testleri

Tablo 2: Prepubertal dönem boy kısalığı hasta grubu

Tablo 3: Prepubertal dönem boy kısalığı kontrol grubu

Tablo 4: Pubertal dönem boy kısalığı hasta grubu

Tablo 5: Pubertal dönem boy kısalığı kontrol grubu

Tablo 6:. Çalışma Grubunun Pubertal Dönemlere ve Cinsiyete Göre Yaş Değerleri(Ortalama±Standart sapma)

Tablo 7:. Prepubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir,sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda MRG ölçümleri

Tablo 8: Pubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir,sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda MRG ölçümleri

Tablo 9: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sağ optik sinir hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 10: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sol optik hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 11: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre kiyazma hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 12: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sağ optik sinir hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 13: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sol optik sinir hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 14: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre kiyazma hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Tablo 15: Boy kısalığı olan prepubertal dönem çocuklarda GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocukların kontrol grubuna göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ile ölçümü ve standard sapması

Tablo16: Boy kısalığı olan pubertal dönem çocuklarda GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocukların kontrol grubuna göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ile ölçümü ve standard sapması

RESİMLER

Resim 1: Optik sinir segmentleri ve optik kiyazma

Resim 2: İntrakraniyal optik sinir segmenti ve optik kiyazma

Resim 3: İntrakraniyal optik sinir koronal T2 MRG görüntüsü

Resim 4: Optik sinir hipoplazisinin MRG ile gösterilmesi.

Resim 5: Prekiyazmatik bölgeden optik sinir yüksekliğinin ölçümü

Resim 6: Prekiyazmatik optik sinir ölçüm yeri

Resim 7: Prepubertal dönem boy kısalığı tanısı olan hastada optik sinir ve kiyazma ölçümü

Resim 8: Prepubertal dönem kontrol grubu optik sinir ve kiyazma ölçümü

Resim 9: Pubertal dönem boy kısalığı tanısı olan hastada optik sinir ve kiyazma ölçümü

Resim 10: Pubertal dönem kontrol grubu optik sinir ve kiyazma ölçümü

ŞEKİLLER

Şekil 1: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliği Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi

Şekil2: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliği Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mine ÖZKOL, Prof. Dr. Serdar TARHAN, Prof. Dr. Şebnem ÖRGÜÇ, Prof. Dr. Gökhan PEKİNDİL, Prof. Dr. Yüksel PABUŞCU, Prof. Dr. Cihan GÖKTAN, , Doç. Dr. Gülgün Yılmaz OVALI, Uzm. Dr. Fatih DÜZGÜN'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca her zaman yardımlarıyla yanımda olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Mine ÖZKOL ve Prof. Dr. Betül ERSOY ile Uzm. Dr. Fatih Düzgün ve Uzm. Dr. Deniz Gökalp KIZILAY'a ayrıca teşekkürleri bir borç bilirim.

İyi kötü günlerimizi paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini esirgemeyen, bütün öğrencilik ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, varlıklarıyla beni onurlandıran sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kaan ARSLAN

07.07.2015

MANİSA

BOY KISALIĞI OLAN ÇOCUKLAR İLE NORMAL PEDİYATRİK YAŞ GRUBU OPTİK SINIR ÇAPLARININ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

AMAÇ: Boy kısalığı çocukluk yaş grubunda sık rastlanan bir durum olup büyüme hormonu eksikliği önemli bir boy kısalığı nedenidir. Çalışmamızda normal pediatrik yaş grubunda optik sinir için alt limit oluşturarak boy kısalığı olan çocukların optik sinir boyutlarına göre endokrinopati sıklığını bulmayı ve tanıya katkı sağlamayı hedefledik

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Ocak 2011 ve Haziran 2015 tarihleri arasında normal MRG bulguları olan baş ağrısı ve baş dönmesi tanılarıyla başvuran çocuklar ile boy kısalığı olan çocuklar GE Signa HDx1,5 Tesla MRG cihazı ile kranial MRG, hipofiz MRG, difüzyon MRG ile karşılaştırıldı. Çalışmamıza hasta grubundan 163, kontrol grubundan 101 hasta olmak üzere 264 hasta dahil edildi. Bu hastalara çekilen hipofiz ve kranial MRG retrospektif olarak incelendi ve sağ optik, sinir, sol optik sinir ve kiyazma yükseklikleri ölçüldü. Optik sinirin intrakraniyal kısmı koronal ve sagittal planda ölçüldü.

BULGULAR: Prepubertal dönem boy kısalığı olan çocukların optik sinir ve kiyazma yükseklikleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Ancak pubertal dönemde anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunu büyüme hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olarak oluşturduğumuzda da bu iki grup ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Bu iki grup arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı.

SONUÇ: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda MRG de optik sinir hipoplazisi görüldüğü zaman endokrinopati sıklığının artabileceğini ve boy kısalığı olan çocuklarda tanıya katkı sağlayacağını düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: optik sinir hipoplazisi, MRG, boy kısalığı, growth hormone

ABSTRACT

PURPOSE: Short stature is a common condition in childhood and growth hormone deficiency is an important cause of short stature. In our study we aim to find the incidence of endocrine disorders according to the optic nerve of children with short stature, creating a lower limit for the size of the optic nerve in the normal pediatric age group and contribute to diagnosis.

MATERIALS AND METHODS: In our study, at the time between January 2011 and June 2015 we studied and compared control group who had a diagnosis of headache, dizziness with normal MRI and short stature group with GE Signa hdx1, 5 Tesla MRI devices, cranial MRI, pituitary MRI and diffusion MRI. For our study, 163 people from "patient group" and 101 patients from "control group", total of 264 patients were included. 171 of those patients were from pubertal and 93 of them were from the pre-pubertal period. The pituitary and cranial magnetic resonance imaging of those patients was examined retrospectively and their right optic nerve, left optic nerve and chiasm height was calculated. Optic nerve measured from intracranial portion of optic nerve by coronal and sagittal sequence.

FINDINGS: In our study According to the optic nerve and chiasm height in prepubertal children with short stature it was significantly lower than control group but among pubertal period children no significant difference.

If Patient's group was formed short stature in children with Growth Hormone deficiency and idiopathic short stature, these two group measurements significantly are lower than control group too. Among childrens with growth hormone deficiency and idiopathic short stature group no significant difference.

CONCLUSION: According to findings we obtained in our study it is thought that when the optic nerve hypoplasia is seen MRI findings, endocrinopathy frequency increases and contribute to diagnosis children with short stature.

Key words: optic nerve hypoplasia, MRI, short stature, growth hormone

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır(1,2). Nedenleri arasında, iskelet displazileri, radyasyon maruziyeti, raşitizm, prenatal ve postnatal nedenler, intrauterin büyüme geriliği, kromozom anomalileri, beslenme bozukluğuna bağlı nedenler ve hipofiz kaynaklı boy kısalığı yer almaktadır. Genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimleri ile sağlanan büyüme, bu faktörlerden birinde bozukluk olması durumunda olumsuz yönde etkilenir. Büyümenin değerlendirilmesinde, olası patolojik nedenlerin erken saptanmasında ve özgül tanının konmasında ilk adım normalden sapmaların belirlenmesidir. Bir çocuğun büyüme ve gelişmesini değerlendirebilmek için aynı yaştaki sağlıklı çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri esas alınarak yapılmış standart tablo veya eğriler kullanılarak karşılaştırma yapılır. Endokrin nedenlerin çoğu büyüme sürecinin bozulmasına neden olur. Bunlardan büyüme hormonu (BH) eksikliği önemli bir boy kısalığı nedenidir(1). GH eksikliği idyopatik veya hipofiz, hipotalamik veya parasellar bölgedeki organik patolojilere sekonder gelişmektedir(3). Manyetik rezonans görüntüleme ile klinik tanının doğrulanması ve ilişkili beyin anormalliklerini tanımlamak için yararlı bir yöntemdir(4).Manyetik rezonans görüntüleme, sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde uzaysal rezolüsyonunun yüksek olması, multiplanar bir görüntüleme yöntemi olması, dinamik inceleme yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (5). Manyetik rezonans görüntüleme, retrobulber bölgenin değerlendirilmesinde ultrason, oftalmoskopi ve tomografiye göre üstündür(4). Optik sinir hipoplazisi hipotalamik hipofizer disfonksiyonla birliktelik gösteren optik disk anomalilerinden biri olup konjenital hipopituitarizmi olan çocukların %15- %60'da optik sinir hipoplazisi ile birliktelik tespit edilmiştir (6). Optik sinir hipoplazisi olan çocuklarda endokrinopati sıklığı artmaktadır (7). İntrakraniyal optik sinir çapının manyetik rezonans görüntülenmesi ile klinik tanının

doğrulanmasına, objektif kriterler ile yardımcı ve ilişkili beyin anormalliklerini tanımlamak için de yararlı bir yöntemdir (4). Boy kısalığı olan hastalarda hipofize yönelik manyetik rezonans görüntüleme tanıya katkı sağlamaktadır. Biz bu çalışmamızda normal pediyatrik yaş grubunda optik sinir için alt limit oluşturarak boy kısalığı olan çocukların optik sinir boyutlarına göre endokrinopati sıklığını bulmayı ve tanıya katkı sağlamayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 BOY KISALIĞI TANIMI

Normal büyüme hormonal, çevresel, besinsel ve genetik etkenlerin birlikte sunumudur. Bu nedenle büyümeyi etkileyen patolojilerin yelpazesi oldukça geniştir, ancak büyüme örüntüsünün normal çizgisinde sürmesi iyi bir sağlık kanıtıdır (8). Büyümenin en önemli göstergesi boy uzamasıdır. Boy uzaması kemiklerin uzunluğuna büyümesi ve buna yumuşak dokuların eşlik etmesi sonucu ortaya çıkar. İskelet dokusu büyümeyi gerçekleştiren temel ve uç organdır. Kemik taslağının gelişimi fetal dönemde başlar ve primer kemikleşme ile sürer. Kemiklerin gelişimi, doğum sonrası dönemde sekonder kemikleşme olarak büyümenin devam ettiği tüm çocukluk çağıları boyunca devam eder. Uzun kemiklerin gelişiminin tamamlanması, boy uzamasının da genel anlamda tamamlandığının bir göstergesidir. Bu nedendir ki büyüme değerlendirmesi yaparken bir çocukta geri kalan büyüme potansiyelini saptamak, büyüme geriliği nedenini belirlemek veya tedavi etkinliğini kontrol etmek amacıyla kemik olgunlaşma derecesine bakılır (9). Büyümeyi etkileyen endokrin faktörler arasında GH ve tiroid hormonu sayılabilir. GH'nın büyüme etkilerinin çoğu salgısı GH tarafından uyarılan IGF yapımına bağlıdır. Serum IGF-1 GH salgısı ile doğrudan ilgilidir ve GH fazlalığında yükselir, GH eksikliğinde düşer. Malnutrisyon IGF-1 düzeyini düşürür. IGF-1'in parakrin, otokrin ya da endokrin bir ajan gibi işlev gördüğü düşünülür. IGF-1 doğrusal büyüme ile en yakından ilişkili ajandır. Tiroid hormonu normal postnatal büyüme için gereklidir, buna karşın tiroid hormonu eksikliği olan fetüs normal doğum boyuna ulaşır; benzer şekilde GH eksikliği olan fetüs de normal boyuna ulaşacaktır. GH'nın salgılanabilmesi için tiroid hormonu bulunması gerekir; hipotiroidili hastalar yanlış olarak GH eksikliği varmış gibi görülebilir. Androjenler ve kortikosteroidler büyümeyi etkileyen diğer hormonlar arasındadır(8). Çocukluk çağında boy uzamasında görülen aksamalar çoğu kez önemli bir sağlık sorunu veya önemli bir sorunun habercisidir. Boy kısalıklarına ya da diğer bir deyişle boy uzama sürecinde aksamalara yaklaşımın ilk koşulu, boy

kısalığını doğru bir biçimde tanımlamaktır (9). Boy kısalığı cins, yaş ve etnik temeli aynı olan diğer çocuklara göre uzunluğun normalin altında olması şeklinde tanımlanır (8). Boy kısalığı tanımına uymayan, ancak anne-babanın ya da çocuğun daha uzun boy beklentisi nedeniyle boy kısalığından yakınma ile başvuru, çocuk hekimliğinde sık rastlanan bir durumdur. Aşağıdaki durumlarda gerçek boy kısalığı tanısı söz konusudur:

1. Boy ölçümünün yaşa ve cinse göre 3.persantil (veya -2SDS)den düşük olması
2. Boy uzama hızının düşük olması
3. Öngörülen boyun, hedef boydan 8,5 cm'den daha kısa olması
4. Yaşa göre boy kısa olmamakla birlikte kemik yaşının kronolojik yaşa oranla önemli derecede ($>2SD$) ileri olması(büyüme potansiyelinde azalma) (9).

Boy uzamasını tespit etmenin en iyi yolu ölçülen değerlerin persantil eğrisine işlenmesidir. Böylece büyümede görülen yavaşlama göze daha iyi çarparken, büyüme geriliğinin derecesi de anlaşılır. Üçüncü persantilin veya ortalamanın 2SD altında olarak belirlenen bir boy değeri büyüme sapmasına işaret eder. Bu geriliğin patolojik olma olasılığı eğriden uzaklaştıkça artar. Birinci persantil (-3SDS) ile 3.persantil (-2SDS)arasındaki boy kısalığı, normalin varyantı dediğimiz fizyolojik bir nedene bağlı olabilirken, yaşa göre 1.persantilden düşük bir boy kısalığı hemen daima ciddi bir büyüme sorununun habercisidir (9).

3.persantil (-2SD) altında kalan çocukların yaklaşık %20'sinde patolojik bir boy kısalığı nedeni varken, boyu 1.persantil (yaklaşık -3SD) altında kalan çocukların %80'inde boy kısalığı patolojik bir nedene bağlıdır (9).

Çocukta boy büyümesinin değerlendirilmesinde standart boy büyüme eğrileri kullanılır. Büyüme eğrilerinde genellikle 3.ve 97.persantil, bazen 5.ve 95.persantil değerler normal büyümenin alt ve üst sınırları olarak kabul edilir. 50.persantil çizgisi ortanca "median" değere uyar. Boyu yaşına uyan 3.persantil değeri altında kalan çocuk kısa boylu olarak kabul edilir (9).

2.2 BOY KISALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

2.2.1. NORMALİN VARYANTLARI

Boy kısılıklarının % 50-80'ini normalin varyantı boy kısılıkları meydana getirirken, geri kalan kısmını patolojik boy kısılıkları oluşturmaktadır(9).

Bu gruptaki çocukların boyları ortalamanın 2 SD altında veya 3. persantilin altında olmakla beraber yıllık büyüme hızları normal sınırlar içindedir. Normalin varyantı boy kısılıkları üç gruba ayrılır (9).

2.2.1.1. GENETİK BOY KISALIĞI

Tüm boy kısılıklarının ortalama % 40'ını oluşturur. Bunlar da iki alt gruba ayrılır.

Kalıtım yolu açıklanmış olanlar: Otozomal dominant bir geçiş gösterirler. Afrikalı pigmeler ve Asyalı negritolar bu gruba girer.

Kalıtım yolu açıklanmamış olanlar: Bilinen bir genetik geçiş şekli yoktur. Multifaktoryeldir. Bu çocukların aile fertleri de kısa olup erişkin boyları anne ve baba boylarının ortalaması kadardır (9,10,11).Ailesel boy kısılığı olan çocuk, kısa boylu fakat sağlıklı bir aileden gelir ve boy kısılığını açıklayacak sağlık sorunu olmayan bir çocuktur. Doğum ağırlığı normal veya hafif düşük olabilir. Büyüme eğrisi ilk iki yıldan sonra 3. persantilin altındadır ve bu eğriye paralel seyretmesi şarttır. Normal egriden sapmalar tipik değildir ve ailesel kısa boy dışında bir sorunun olduğu kuşkusunu uyandırmalıdır. Yıllık büyüme hızı çocuğun yaşına uygun alt normaldedir. Ergenliğin başlama yaşı gecikmez. Kemik yaşı, takvim yaşına eş ve bazen de takvim yaşından 1-2 yıl geri bulunabilir. Ancak ergenlik belirtilerinin başlaması ile kemik yaşı geriliği hızla düzelir(8, 24, 33).Genelde ailesel kısa boyun normal boy spektrumunun bir ucu olduğuna inanılmaktadır. Bu çocukların bazılarının kısmi bir büyüme hormonu (GH) veya reseptör sorunu olduğu düşünülmekle beraber, bu durum henüz gösterilememiştir(9,10,11)

2.2.1.2. YAPISAL BOY KISALIĞI

Boy kısalığı dışında fizik muayene bulguları normal, ancak kemik yaşı geri olan çocukların büyük çoğunluğu bu gruba girer. Erkeklerde daha yüksek oranda saptanmaktadır. Çocuklar erken ve orta çocukluk döneminde kısa kalmakta, pubertenin başlaması geciktiğinden büyüme doruğu da gecikmektedir. Bu grup çocuklar için geçici işlevsel bir hipopituitarizmden dolayı "tembel hipofiz" deyiimi de kullanılmaktadır. Gecikmiş pubertenin en sık karşılaşılan nedenidir. Bir veya iki ebeveynde (veya diğer aile bireylerinde) gecikmiş puberte öyküsü, geç kalmış bir büyüme atağı öyküsü vardır. Etkileyen ebeveynin final boyu genelde normaldir (9,10,12). Bu çocukların doğum ağırlıkları normal olup, doğum sonrası ilk birkaç yıl içerisinde büyüme hızlarında azalma gözlenir. Daha sonra büyüme hızları düşük normal hızda seyrederek (3. persantil) prepubertal dönemde akranlarına göre kısa boylu kalırlar. Büyüme hormonu düzeyleri, düşük büyüme hızı ile korelasyon gösterir. Bu durumun prepubertal dönemde düşük düzeyde olan seks steroidlerinin büyüme hormonu salgılanması üzerine uyarıcı etkilerinin oluşmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir(9,10,12). Yapısal boy kısalığı olan çocukların boylarının yaşa göre olması gerekenden 2 SD düşük olmasına karşın kemik yaşlarına göre düzeltilmiş boyları normal veya normale yakındır. Kemik yaşı, kronolojik yaşı ortalama 2 yıl geriden izler(9,10,12). İskelet olgunlaşmasında gecikmeye bağlı olarak yaşa göre üst segment / altsegment oranları olması gerekenden daha yüksektir. Pubertal bulguların başlaması kronolojik yaştan ziyade kemik yaşı ile korelasyon gösterir. Kemik yaşı ortalama 12-13 yaşına ulaştığında puberte başlamaktadır. Puberte başladıktan sonra pubertenin ilerlemesi normal hızda devam ederek tamamlanır. Bu çocuklar, prepubertal dönemin daha uzun olması nedeniyle akranlarına göre daha fazla süre prepubertal büyümeye maruz kalmalarının yanı sıra, geç de olsa oluşan pubertal büyüme atağı sırasında da normale yakın oranda boy kazanırlar. Sonuç olarak genetik potansiyellerine uygun boya geç de olsa ulaşabilmektedirler(9,10,12).

2.2.1.3. İDİYOPATİK BOY KISALIĞI

Boy kısalığı nedeniyle başvuran ve izlenen çocukların büyük çoğunluğunda boy kısalığının derecesi 1-3. persantiller arasında ve normalin alt sınırlarındadır. Altta yatan belirgin bir neden bulunamaz. Normalin varyantı olan bu çocukların bir kısmında ailede boy kısalığı öyküsü var iken, bir bölümünde bulunmaz. Puberte gecikmesi ise yine bir grupta görülürken, diğerlerinde yaşlıtlarından daha farklı değildir (9). Bu nedenle çoğu kez ailesel boy kısalığı veya yapısal boy kısalığı ayrımı yapılabilmesine karşın çocukların küçük bir grubunda bu ayrım yapılamaz. Bu grup çocuklar için idiyopatik boy kısalığı tanımı daha uygun olur (9).İdiyopatik boy kısalığı tanısı için aşağıdaki ölçütlerin bulunması gerekir:

- Doğum ağırlığı gestasyona göre normal olmalı
- Vucut oranları normal bulunmalı
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı
- Psikiyatrik veya duygusal bozukluk bulunmamalı
- Beslenme durumu normal olmalı
- Endokrin bir sorun olmamalı
- Büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olmalıdır (24).

İdiyopatik boy kısalığının etiyojisi bugün için belirsizdir. Parsiyel büyüme hormonu direnci, büyüme hormonu salgı kusuru, nörosekretuar disfonksiyon, minimal iskelet displazisi gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır. Bu çocuklarda kemik yaşı kronolojik yaşa uygun veya hafif geri bulunabilir. İdiyopatik boy kısalığı tanısı konulabilmesi için patolojik nedenlerin dışlanmış olması gerekir (9).

2.2.2. PATOLOJİK BOY KISALIKLARI

Patolojik boy kısalıklarına neden olan çok sayıda etken vardır. Literatürlerde sıklığı % 20 ile %34,3 arasında gosterilmektedir (13,14,15).

2.2.2.1. ENDOKRİN NEDENLER

Endokrin bezlerin hemen hepsinin büyüme üzerine etkisi vardır. Büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, Cushing sendromu, diabetes insipitus, kötü kontrollü diabetes mellitus ve psödohipoparatiroidizm boy kısalığı nedeniyle başvuran hastalardaki endokrin nedenleri oluşturur. Puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazili olgular ise tanı anında boy kısalığı olmayıp ileride erişkin boylarının kısa olma olasılığı olan gruptur (9,16,).

1-Büyüme hormonu eksikliği

Büyüme Hormonu Eksikliği Nedenleri(16)

1) Doğumsal Nedenler

- Ailevi büyüme hormonu eksikliği
- İdiyopatik
- İntrakranial malformasyonlarla beraber görülen büyüme hormonu eksikliği (septo-optik displazi, orta hat gelişimsel anomalileri)

2) Edinsel Nedenler

- Hipofiz veya hipotalamus tümörleri (kraniofaringioma)
- Kranial radyoterapi
- Enfeksiyonlar (menenjit)
- İnfiltratif hastalıklar (histiositoz-X)
- Travma (zor doğum veya kafa travmaları)
- Cerrahi girişimler

Büyüme hormonu eksikliğinin doğumsal veya edinsel olduğunu gösteren ipuçları altta yatan nedene bağlıdır. Doğumsal GH eksikliği bazı

yenidoğanlarda hipoglisemi, hepatitin yol açtığına benzer bir sarılık ve erkek çocuklarda mikropenise neden olabilir (özellikle gonadotropin eksikliği de söz konusu ise).Doğumsal GH eksikliği olan diğer bebekler yenidoğan döneminde hiçbir bulgu vermeyip, daha sonra azalan büyüme hızı nedeniyle tanı alabilirler. Etkilenen çocukların doğum ağırlığı ve boyu genelde normaldir. Büyüme yavaşlaması süt çocukluğu döneminin sonuna doğru başlar. Yetersiz büyüme hızı 3 yaş civarında belirgin hale gelmektedir (9,10,16,).Edinsel GH eksikliği durumlarında ya olayı başlatan bir durumun öyküsü (kranial radyoterapi veya kafa travması), ya da intrakranial bir lezyonu düşündürecek bir öykü, baş ağrıları, kusma, görme problemleri bulunur. Etkilenen çocuklar bu durumların başlangıcına kadar normal büyümekte, bundan sonra buyume hızları düşmektedir(9,10,16).

Doğumsal GH eksikliğinde orta hat defektleri, mikrofallus; edinsel GH eksikliğinde altta yatan patolojiye ait ipuçları; kraniyofaranjioma gibi orta hat tümörlerinde papil ödemi, bitemporal hemianopsi, optik atrofi veya langerhans histiositozisi gibi durumlarda dermatit, skalp lezyonları ve hepatosplenomegali olabilir. Panhipopituitarizmi olanların puberteye girişleri gecikmekte veya pubertal gelişim seyirleri aksamaktadır (9,10,16).Fizik muayenede, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar tipik olarak kısa ve infantil görünümlüdürler. Klasik olarak çocuklar tombul ve masum görünümlü olup boylarının kilolarına oranla daha fazla geri kaldığı saptanmaktadır (boy yaşı < ağırlık yaşı). Tiz bir sesleri, gecikmiş diş gelişimleri, yetersiz kas kitleleri vardır (9,10,16).

2- Hipotiroidizm

Boy büyümesinde yavaşlama hipotiroidinin sabit bir bulgusudur ve hipotiroidi lineer büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Tiroid hormon eksikliği doğumsal veya edinsel olabilir(3,10).Geç tanı konulan ve geç tedaviye başlanan doğumsal tiroid eksikliği, ağır boy kısalığına, zeka geriliğine, birçok metabolik ve morfolojik bozukluklara neden olur. Nöromotor gecikme, kabızlık, deri kuruluğu, fontanel kapanmasında ve diş çıkışında gecikme bunlardan bazılarıdır. Tiroid hormonu özellikle uzun kemiklerin büyümesi üzerine etkin bir hormon olduğu için geç tanı konulan hastalarda vücut

oranları gövde lehine bozulmuş olabilir. Büyüme hızının azalmasının yanı sıra kemik yaşı belirgin biçimde geridir (3,9,10).

Çocuklarda edinisel hipotiroidi sıklıkla otoimmün tiroidit nedeniyle gelişmektedir ve daha çok büyük çocuklarda ve ergenlerde görülür. Büyüme hızındaki yavaşlama dışında (önce normal seyreden büyüme hızı), kilo artışı, guatr, kuru cilt ve saç, kabızlık, soğuk intoleransı, menarş sonrası kızlarda amenore, okul performansında düşüşler izlenmektedir (9,10).

Tanı klinik bulgular yanında kemik yaşı ve kanda tiroid hormon düzeylerine bakılarak konur. Tiroid releasing hormon (TRH) testi, sintigrafi gibi testlerle etyoloji ve sınırdaki vakalar saptanır (9,10).

Tedavi, tiroid hormonlarının düzenli olarak verilmesidir. Tedaviye yanıt iyidir.

3- Cushing Sendromu

Glukokortikoid fazlalığı nedeniyle ortaya çıkmakta ve büyüme hızının azalmasına neden olmaktadır. Genellikle edinisel sorunlar bu duruma yol açtığından öyküden daha önce iyi büyüyen bir çocuğun büyüme hızında azalma olduğu öğrenilir. Her ne kadar büyüme hızı azalsa da çocuk tipik olarak hızla kilo alır (9,10).

Endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Eksojen kaynaklıda, öyküde uzun süreli veya yüksek dozda glukokortikoid kullanımı vardır. Endojen Cushing sendromu aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışına bağlı ise hiperpigmentasyon gelişmektedir. Bu duruma pituitar bir tümör nedenli ACTH (Cushing Hastalığı) veya nonpituitar kaynaklı ACTH (ektopik ACTH sendromu) yol açmaktadır (9,10).

Fizik muayenede kısa boyla beraber relatif obezite vardır. Etkilenen birçok çocukta aydede yuz, pletore, bufalo hörgücü, sitria, akne, virilizasyon ve hipertansiyon olabilir(9,10).

Tanı; anormal glukokortikoid (24 saatlik idrarda serbest kortizol / kreatinin'e göre)salınımının gösterilmesi ve eksojen glukokortikoid verilmesine karşın yeterli derecede baskılanamayan kortizol yanıtlarının gösterilmesi ile konur (9,10).Tedavi; aşırı glukokortikoid kaynağının ortadan kaldırılmasına dayanmaktadır. Bu ya eksojen glukokortikoid alımının azaltılması veya

kesilmesi, pituiter veya adrenal kaynaklı bir tümör olaya neden oldu ise cerrahi tedavidir (9,10).

4- Diyabetes İnsipitus

Tedavi edilmezse veya yeterli kontrol edilemezse büyüme hızı azalır. Bu duruma yetersiz kalori alımı nedendir. Aşırı susuzluk hissi nedeniyle gıda alımı azalmaktadır. Santral diyabetes insipitusta vazopressin tedavisi ile aşırı sıvı alımı dramatik olarak azalmaktadır. Nefrojenik diyabetes insipitus tedavisi ise daha komplekstir (10).

5- Diyabetes Mellitus

İnsuline bağımlı diyabeti olan çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. İnsulinin anabolik bir hormon olduğu, protein metabolizmasına ve mitozu uyarıcı etkisi olduğu bilinir. Büyüme geriliği kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde daha belirgindir (9). Hipotiroidi ve çölyak gibi büyümeyi geri bırakan bazı durumların diyabetik çocuklarda daha sık görüldüğünü de unutmamak gerekir (9).

6- Psödohipoparatiroidizm

Boy kısalığı önde gelen bir özelliktir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum kalsiyum düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Boy kısalığının tedavisi yoktur. Yüksek doz D vitamini ile hipokalsemi kontrol altına alınabilir (9).

7- Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Bu çocuklarda boy erken dönemde yaşitlarından uzun olmasına karşın, hızlı kemikleşme sonucu erişkin boyu kısa kalır (9).

2.2.2.2. MALNUTRİSYON

Malnutrisyon özellikle gelişmekte olan ülkelerin çocuk yaş gruplarını etkileyen yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli nutrientlerin, özellikle protein ve kalorinin yeterli alınamamasıdır. Bu hastalarda açlıkta büyüme hormon düzeyi çoğu kez

yüksektir. Buna karşın İGF-1 yapımı bozulmuştur. Bu çocukların boyları ve kemik yaşları kronolojik yaşlarından geridir, ancak genellikle boy kısalığı kemik olgunlaşmasındaki gerilikten daha belirgindir (3).Besin eksikliği kısa süreli ise diyetin düzeltilmesi ile çocuk büyümeyi yakalayabilir. Kronik ise boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez (9).Bazı minerallerin ağır eksiklik durumlarında da büyüme geriliği görülebilir. Başlıca belirtileri hipogonadizm, boy kısalığı, hepatosplenomegali, pika olan ve çinko eksikliği sonucu ortaya çıkan “Prasad sendromu” bunun bir örneğidir (9)

2.2.2.3. KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve nedeni bilinmeyen ancak kısa boyla seyreden sendromları da içeren geniş bir genetik anomali yelpazesi vardır (10).İnsan X kromozomu ve Y kromozomlarının kısa kolunun küçük delesyonlarının sürekli olarak kısa boy ile birliktelik gösterdiği, büyümeyi olumlu yönde etkileyen bir genin, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR1) yer aldığı ileri sürülmüştür (17). Bu genin PAR1’ in 700 kb’lık distalinde lokalize bir homeobox gen olduğu tanımlanmıştır ve Rao ve arkadaşlarınca SHOX olarak adlandırılmıştır (18).SHOX’un tek doz yetersizliği, insanlarda görülen Turner Sendromu, İdiyopatik kısa boy ve Leri- Weill Diskondrosteozu olmak üzere üç farklı büyüme hastalığına katkıda bulunmaktadır (19)SHOX delesyonuna sahip bireyler hafif, zorlukla ortaya konabilen iskelet malformasyonlarından, bu hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen ciddi displazilere kadar değişen hatırı sayılır bir fenotipik heterojenite göstermektedirler (20).Kromozom anomalileri Klinefelter sendromu ve XXY sendromu dışında büyüme geriliği ile birlikte gider. Klinikte en sık rastlananlar Down ve Turner sendromlarıdır (9).

1- Down Sendromu

En sık olarak 21.kromozom çiftinin iki yerine üç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar. Zeka geriliği, tipik yüz görünümü ve diğer stigmaların yanı sıra en belirgin özelliklerinden biri kısa boydur. Bu durum hipotiroididen bağımsızdır. Ortalama doğum ağırlıkları

normal çocuklara oranla 400-600 gr daha az, boyları da 2-3 cm daha kısadır. Kemik yaşı doğumda hafifçe ileri bulunabilir, büyüdükçe kemik olgunlaşması geri kalır. Kısa boyun düzeltici bir tedavisi yoktur ve boy kısalığı yaşam boyu devam eder (9,10).

2- Turner Sendromu

X kromozomunun birinin yokluğu veya anormal yapısı nedeniyle ortaya çıkmakta, klasik formu ise 45 X0 olarak bilinmektedir. Seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği kısa boy fenotipine yol açmaktadır (10). Turner Sendromu, büyüme geriliği nedenleri arasında önemli bir yer alır ve boy kısalığı saptanan her kız çocuğunda düşünülmelidir. Bu çocuklar genellikle düşük tartılı doğarlar. Doğumdan sonra el ve ayak sırtlarında lenfödeme bağlı şişlikler olabilir. Pterygeum koli, kalkan göğüs, konjenital böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları, kubit valgus, göz ve kulak anomalileri sendroma eşlik edebilir. Dış görünüş dişidir, ancak gonadlar hipoplazik, klasik vakalarda fibröz bant şeklindedir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirgin olur. Ergenlik gelişmesi olmaz, ergenlik sürecine eşlik eden boy uzaması da görülmez. Erişkin boyu 135-145 cm arasındadır. Çocukluk döneminde kemik yaşı kronolojik yaşa yakın olmasına karşın, 12-13 yaşlarından başlayarak kemik yaşı geri kalır (9). Her ne kadar Turner sendromunun GH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, Turner sendromu tedavisinde boy beşinci persantilin altına düştüğünde GH tedavisi (klasik GH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi Turner sendromlu bir çok kızda erişkin boyun artışını sağlamaktadır (10).

2.2.2.4. KISA BOYLA GİDEN SENDROMLAR

Bu gruba etiyolojisi bilinmeyen ve tipik fenotipleri ile tanınan bazı sendromlar girmektedir.

1- Cornelia de Lange Sendromu

Etiyolojisi bilinmez. Mental retardasyon, prenatal boy kısalığı, orta hatta birleşen belirgin ve gür kaşlar, uzun kirpikler, silik ve uçları aşağıya bakan

dudaklar, küçük burun, açık burun delikleri, hirsutizm, mikromeli ile karakterizedir (3)

2- Rubinstein-Taybi Sendromu

Etiyolojisi bilinmez. Radyal dönüş yapmış büyük baş parmaklar, boy kısalığı, küçük baş, gaga burun, düşük malforme kulaklar, antimongoloid göz yapısı, maksilla hipoplazisi ile karakterizedir (9).

3- Russell-Silver Sendromu

Genellikle sporadik görülmekle birlikte otozomal dominant geçen şekilleri de bildirilmiştir. Prenatal başlayan büyüme geriliği, ekstremitelerde asimetri, elde küçük ve içe kıvrık 5. parmak, küçük üçgene benzer yüz yapısı, büyük ve geç kapanan fontanel, aşağıya bakan ağız köşeleri, süt çocuklarında mavi sklera, sütlü kahve lekeler, aşırı terleme ile karakterizedir. Zeka genellikle normaldir (9).

4- Mulibrey Sendromu (Perheentupa Sendromu)

Otozomal resesif geçişlidir. Prenatal büyüme geriliği, büyük el ve ayaklar, ince ses, dolikosefali, J şeklinde sella, üçgen yüz yapısı, fundusta sarı lekeler, konstriktif perikardit ve buna bağlı hepatomegali, juguler venlerde dolgunluk ile karakterizedir. Zeka normaldir (9).

5- Dubowitz Sendromu

Genetik geçiş otozomal resesiftir. Prenatal büyüme geriliği, kemik olgunlaşmasında gecikme, küçük yüz, orta derecede mikrosefali, pitoz ve blefarofimoz, basık burun kökü, dolgun burun kanatları, seyrek saçlar ve kaşların dış kısımlarında azalma, yüzde ve kıvrım yerlerinde egzamaya benzer deri lezyonları ile karakterizedir. Hafif zeka geriliği vardır. Rinore ve otitis mediaya sık rastlanır (9).

6- Bloom Sendromu

Otozomal resesif geçişlidir. Prenatal büyüme geriliği, mikrosefali, dolikosefali, yüzde kelebek tarzında eritem, el ve ayaklarda telanjiyektazi, hafif zeka geriliği, üst yan kesici dişlerin yokluğu, belirgin kulaklar,

hipertrikoz, sakral dimple, sütlü kahve lekeler, kısa alt ekstremiteler, IgM ve IgA yetersizliği, lenforetiküler habis hastalıklara eğilim ile karakterizedir (9).

7- De Sanctis- Cacchione Sendromu

Geciş otozomal resesiftir. Kseroderma pigmentozumun ağır büyüme geriliği ve mental retardasyonla giden bir formudur. Mikrosefali, hipotalamik disfonksiyon ve habis hastalıklara eğilim artmıştır (9).

8- Johanson-Blizzard Sendromu

Otozomal resesif geçişlidir. Prenatal büyüme geriliği, mental gerilik, mikrosefali, ortahatta saç gelişim defekti,hipoplazik burun kanatları,hipoplastik süt dişleri, kalıcı dişlerin yokluğu, böbrek taşı, hidronefroz, imperfore anus, primer hipotroidi, malabsorbsiyon ile karakterizedir (9).

9- Seckel Sendromu

Geciş otozomal resesiftir. Prenatal büyüme geriliği, zeka geriliği, mikrosefali, süturların erken kapanması, büyükçe burun, hipoplazik yüz yapısı, düşük kulaklar ile karakterizedir. Erkeklerde kriptorşidi vardır (9).

10- Hallermann-Streiff Sendromu

Orantılı boy kısalığı, brakisefali, frontal ve pariyetal kemiklerde çıkıklık, ince kalvaryum, molar hipoplazi, mikrognați, bilateral mikroftalmi ve katarakt, çökük burun kökü, küçük ağız, dar ve yüksek bir damak, ince ve atrofik deri mevcuttur. Dominant kalıtıldığı düşünülmektedir. Ancak birçok vakadan büyük olasılıkla yeni mutasyonlar sorumludur (9).

11- Smith-Lemli – Opitz Sendromu

Doğumda düşük ağırlık, büyüme hızında yavaşlama, orta ve ağır mental retardasyon, mikrosefali, frontal kemiğin daralması, düşük göz kapakları, iç epikantus, strabismus, öne açık burun delikleri, mikrognați, 2-3 ayak parmaklarında sindaktili, erkek çocukta kriptorşidizm ve hipospadias ile karakterizedir. Otomozal resesif geçişlidir (9).

12- Williams Sendromu

Postnatal büyüme geriliği, kaba ses, medial kısmı silik kaşlar, epikantus, periorbital deri altı yağ dokusunda dolgunluk, mavi gözler, yıldız görünümünde iris, öne dönük burun delikleri, uzun filtrum, dolgun dudaklar, açık ağız, hipoplastik tırnaklar, halluks valgus, hiperkalsemi, supravavuler aort stenozu, parsiyel anodonti, mine hipoplazisi, idrar kesesinde divertikül ile karakterizedir. Etiyolojisi bilinmez (9).

13- Noonan Sendromu

Kısa boy, mental retardasyon, Turner sendromuna benzer stigmalar, on dişlerin düzensizliği, düşük saç çizgisi, pterygeum koli, pektus ekskavatus, kubitus valgus, konjenital kalp anomalisi (pulmoner stenoz, septal defekt), küçük penis, kriptorşidizm, sinirsel tipte sağırılık, yüksek damak ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmemektedir. Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir (9).

14- Aarskog Sendromu

Hafif veya orta derecede boy kısalığı, normal zeka, yuvarlak basık yüz, hipertelorizm, göz kapaklarında değişik derecede pitoz, küçük burun, geniş filtrum, maksiler hipoplazi, diş çıkışında gecikme, brakidaktili, parmaklar arasında perde, hafif pektus ekskavatus, çıkık göbek, şal şeklinde skrotum ile karakterizedir. Cinse bağlı bir geçiş gösterir, taşıyıcı kadınların özellikle yüz ve ellerinde sendromun minor belirtileri görülür (9).

15- Rubinow Sendromu

Makrosefali, geniş ön fontanel, frontal çıkıntı, hipertelorizm, küçük kalkık burun, uzun filtrum, küçük ağız, mikrognati, hiperplastik diş kemerleri, ön kol kısalığı, hemivertebral, küçük penis, kriptorşidizm ile karakterizedir. Otozomal geçişlidir (9).

16- Opitz Sendromu

Hipertelorizm ve hipospadias ile karakterizedir. Vakaların 2/3 'ünde hafif veya orta derecede zeka geriliği vardır. Sıklıkla herni bulunur. Erkeklerde peniste malformasyon görülür. Otozomal dominant geçişlidir (9).

17- Opitz-Frias Sendromu

Yutkunma güçlüğü, sık tekrarlayan aspirasyon, solunum güçlüğü, hışıltılı solunum, zayıf veya kaba sesle ağlama, hipertelorizm, frontal ve pariyetal açıklık, hipospadias, bifid skrotum ile karakterizedir. Erkeklerde bulgular daha belirgindir. Cinse bağlı veya cinse kısıtlı otozomal dominant olabilir. Zeka normal veya hafif geridir (9).

18- Progeria (Hutchinson-Gilford Sendromu)

Yaşlılıkta ortaya çıkan değişikliklerin erken yaşta belirdiği, etiopatogenezi iyi anlaşılmamış bir sendromdur. Hastalık ilk 18 ayda saç foliküllerinin atrofisi ile başlar. Ağır derecede büyüme geriliği görülür. Yanaklardaki ve vücuttaki yağ dokusu atrofiye uğrar. Eklemler sertleşir, tırnaklar sert, kalın ve sarıdır. Yüz hipoplaziktir. Coxa vara deformitesi, ovoid vertebralar görülür. Klavikula ve distal falankslarda kemik dokusu kaybı vardır. Diş çıkışı gecikir. Beş yaştan başlayarak ateroskleroz görülür ve serum kolesterol düzeyi yükselir. Sensorinoral tipte işitme kaybı, konjenital ya da edinsel katarakt görülebilir. Bu çocukların birçoğu 5-20 yaşları arasında serebrovasküler komplikasyonlar sonucu kaybedilirler. Yaşayanlarda cinsel olgunlaşma eksiktir. Hastalığın yeni mutasyonlarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (9).

19- Werner Sendromu

Boy kısalığı, deri altı yağ dokusunun kaybı, el ve ayak deformiteleri, gaga burun, deride incelme, osteoporoz, ateroskleroz, yer yer fibrozla giden kas atrofisi, seyrek gri saçlar, fertilitede azalma, ince ses ve erişkin tip diyabet ile karakterizedir. Habis hastalık riski artmıştır. Otozomal resesif olarak kalıtılır (9).

20- Cockayne Sendromu

Süt çocukluğu çağının sonlarında yağ dokusunun kaybıyla dikkati çeker. Büyüme geri kalmıştır. Zeka geriliği, bazen tremor, periferik noropati vardır. Sensorinoral tipte sağırılık bulunur. Retina dejenerasyonu ve optik atrofi vardır. Kornea opasitesi, katarakt görülebilir. Işığa duyarlı dermatit bulunur. Göz belirtileri ve ışığa duyarlılık ile progeria'dan ayırt edilebilir. El ve ayaklar

soğuk, bazen siyanotiktir. Eklemlerde değişik derecede hareket kısıtlılığı vardır (9).

21- Rothmund-Thomson Sendromu

Kısa boy, ciltte telanjiektaziye dönüşen düzensiz eritemler, kabuklanma, pigmentasyon bozuklukları, atrofi ve fotosensitivite görülür. Vakaların yarısında katarakt vardır. El ve ayaklar küçüktür. Burun küçük ve semer tipindedir. Tırnaklar distrofik, dişler eksik ve gelişmemiştir. El ve ayak tabanlarında hiperkeratoz vardır. Zeka geriliği ve ön kolu ilgilendiren iskelet bozuklukları olabilir (9).

22. Prader-Labhardt-Willi Sendromu

15.kromozomun delesyonu sonucu ortaya çıkan ve diğer belirtilerin yanı sıra boy kısalığı da görülen bir sendromdur. Hipotoni, erken gelişen obezite, hipogonadizm, genital gerilik, küçük el ve ayaklar ile karakterizedir. Belirtilerin hipotalamusun veya orta beyin bölgesinin gelişmesinin erken dönemde duraklaması sonucu oluştuğu ileri sürülür(9).

2.2.2.5. İSKELET SİSTEMİ BOZUKLUKLARI

İskelet displazileri iskelet sistemindeki gelişimsel defektler sonucu orantısız boy kısalığına neden olan bir grup hastalıktır. Yüzden fazla çeşidi olmasına rağmen en sık görülen iki tipi akondroplazi ve hipokondroplazidir. Akondroplazi en sık görülen iskelet displazisidir. Erişkin boyları genellikle 124 cm-131 cm arasındadır. Klinik bulguları arasında, kısa boy, bodur görünüm, kısa ve kalın ekstermite kemikleri, lomber lordoz artışı, rizomeli ve makrosefali sayılabilir. Hipokondroplazi de bazı benzer özelliklere sahiptir. Kısa boy, rizomeli, fenotipik ve genetik heterojenite hipokondroplazinin özellikleri arasındadır. İki durumda da boy kısalığı iki yaşına kadar aşıkardır (21).Hipokondroplazinin akondroplaziden en önemli farkı baş ve yüz görünüşünün normal olmasıdır.(9) Hipokondroplazik hastalar akondroplazik hastalardan daha uzun boyludurlar (9).

2.2.2.6. KRONİK HASTALIKLAR

Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın çoğu kez önde gelen bir bulgusudur. Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, kronik doku hipoksisi, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenebilir. Genellikle sistemik hastalığın tedavi edilmesinden ya da kontrol altına alınmasından sonra büyüme hızlanır (9).

Büyümeyi yavaşlatan başlıca kronik hastalıklar

- Gastrointestinal sistem hastalıkları

- Crohn hastalığı

- Ülseratif kolit

- Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak sendromu, kısa barsak sendromu)

- Kistik fibrozis

- Kronik gastroenterit

- Kronik karaciğer hastalıkları

- Böbrek hastalıkları

- Konjenital anomaliler (polikistik böbrek vb.)

- Kronik glomerulonefrit

- Pyelonefrit, obstruktif üropati

- Nefrotik sendrom

- Renal tubuler asidoz

- Fanconi sendromu, Lowe sendromu

- Bartter sendromu, Liddle sendromu

- Nefrojen diabetes insipidus

- Kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları

- Duktus arteriyozus açıklığı
- Ventrikuler septal defekt
- Fallot tetralojisi
- Atriyoventriküler kanal
- Aort stenozu
- Pulmoner stenoz
- Büyük damarların transpozisyonu
- Aort koarktasyonu
- Kronik anemiler
- Metabolizma hastalıkları
- Mukopolisakkaridozlar
- Lipidozlar
- Diğer depo hastalıkları
- Solunum sistemi hastalıkları
- Bronşiektazi
- Bronşiyal astım

2.2.2.7. METABOLİK NEDENLER

Bu grupta mukopolisakkaridozlar ve diğer depo hastalıkları yer almaktadır(22).

2.3. GH EKSİKLİĞİ

2.3.1 GH EKSİKLİĞİ TANISI

GH eksikliği 4000 ile 10000 canlı doğan çocukta bir görüldüğü tahmin edilmektedir(23). GH eksikliği boy kısalığının sık rastlanan endokrinolojik bir nedenidir(24-25). USA'da 3500 çocukta 1 görülmektedir(26).

Tanı, öykü, fizik bakı ,oksolojik ölçümler ,kemik yaşı ,MRG bulguları,genetik faktörler ,diğer hipofiz hormon düzeyleri,serum IGF-1,IGFBP-3 düzeyleri ve GH uyarı testinde doruk GH cevabına göre konulur(27).

Postnatal dönemde büyüme üzerine etki eden en önemli hormonlardan birisi GH olduğu için GHE'de büyüme yavaştır ve nihai boy kısa kalır. GH etkisini karaciğerde ve diğer dokularda üretimini uyardığı IGF-1 aracılığı ile gerçekleştirir. GHE'nin hormonal tanısı için tek bir serum örneğinde GH değerlendirilmesi kesinlikle yetmez; kesinlikle belirli uyarılar ile GH yanıtını değerlendirmek gerekir. İki GH testinde doruk GH değerinin 10 ng/mL (20mÜ/L) altında olması GHE eksikliği tanısını koydurur(60). GH uyarı testleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

GHE olmayan çocukların zayıf GH cevabı verebildiği,buna karşın GHE olan çocukların normal cevap verebildiği bildirilmiştir(27). Ağır vakalarda GH düzeyi 7 ng/mL altındadır. Son yıllarda GHE eksikliği tanısında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi önem kazanmıştır. IGF-1 değerlerinin yaşa bağımlı olduğunu ve ergenlikte arttığını bilmek gerekir. Beslenme ve tiroid durumu IGF-1 düzeyini etkiler. Malnütrisyon ve hipotiroidide IGF-1 düşüktür. Özellikle 6 yaşın altında normal çocukların ve GHE eksikliği vakalarının IGF-1 düzeyleri, birbiriyle örtüşebilir. IGF-1'in yaş ve cinse göre değerinin -2SD altında olması GHE'ni kuvvetle düşündürür. -1 ve -2 SD arasında ise olasılık vardır (28).

2.3.2. GH EKSİKLİĞİ SINIFLANDIRILMASI

GH eksikliği izole GH eksikliği ile olabileceği gibi idyopatik veya hipofiz, hipotalamik veya parasellar bölgedeki organik patolojilere sekonder gelişmektedir (29).

İzole GH eksikliği; klasik GH eksikliği, nörosekretuar GH eksikliği ve GH insensitivitesi olmak üzere üçe ayrılmaktadır (30).

Klasik GH eksikliği, GHRH reseptörüne GH genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı resesif geçen üç tipi bulunmaktadır. GH sekresyonunun nöroregulator kontrolü oldukça karışıktır. Nörohormonlar (GHRH ve somatostatin), beyin ve hipotalamustan

salgılanan nörotransmitterler GH sekresyonu kontrolünde görev almaktadır (31). Büyüme geriliği olan hastalarda GH stimülasyon testleri normal iken 12-24 saatlik alınan spontan GH sekresyonu anormal ise bu hastalarda nörosekretuar GH eksikliği söz konusudur (32). GH insensitivitesi ise GH reseptör gen defekti sonucu gelişen Laron sendromu ve IGF-1 ve IGF-1 reseptör eksikliklerini içermektedir (11).

İdyopatik GH eksikliğinin familial formları tanımlanmasına rağmen büyük bir bölümü sporadiktir. İdyopatik GH eksikliği izole GH eksikliği şeklinde olabileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile de kombine olabilir. Bu durum hipopituitarizm veya panhipopituitarizm diye adlandırılır (15).

Tablo 1: GH uyarı testleri

Test	Uygulama	Doruk BH salgısı	Yan etki
Farmakolojik Uyarılar			
İnsülin hipoglisemisi (İTT)	İnsülin (0.05–0.1 U/kg) IV (Glukoz, BH, kortizol tayini)	30–60 dak	Semptomatik hipoglisemi
L-Dopa testi	L-Dopa (po) Vücut ağırlığı < 15 kg: 125 mg 15–30 kg: 250 mg >30 kg: 500 mg	30–60 dak	Bulantı, kusma
Klonidin testi	Klonidin 150 µg/m ² (po)	60–120 dak	Halsizlik, hipotansiyon
Glukagon testi	Glukagon 30 µg/kg (en fazla 1 mg, IM veya SC) Propranolol 0.75 mg/kg (en fazla 40 mg, po) Propranolol verdikten 2 saat sonra veya tek başına (Glukoz, BH, kortizol tayini)	30–60 dak	Bulantı, kusma, karın ağrısı

2.3.3. GH EKSİKLİĞİNİN SELLAR-PARASELLAR BÖLGE PATOLJİK NEDENLERİ

Sella tursikanın dar olan sınırları içinde toplanan karmaşık anatomik yapılar geniş bir spektrumda neoplaziye neden olur. Merkezde bulunan hipofiz bezi,

neoplastik transformasyona eğilimlidir. Çevrede bulunan embriyonik artıklar, glial, meningeal ve mezenkimal tip dokular çeşitli tümör tiplerini oluşturlar.

***Adenohipofizial kaynaklı tümörler**

-Hipofiz Adenomu

-Hipofiz karsinomu

***Nörohipofizial kaynaklı tümörler**

-Granüler hücreli tümörler

-Posterior lob veya stalk astrositomu

***Nonpituitary kaynaklı tümörler**

-Kraniofaringioma

-Germ hücreli tümör

-Menengioma

-Hemangioperistom

-Kordoma

-Hemangioblastom

-Lipom

-Fibroz displazi

-Sarkom

-Paragangliom

-Schwannom

-Etezinöroblastom

-Lenfoma, Melanom

***Kistler, Hamartomlar ve Malformasyonlar**

-Rathke kleft kisti

-Araknoid kist, Epidermoid, Dermoid kist

- Gangliositoma
- Empty Sella sendromu
- *Metastatik tümörler
- Karsinom
- Plazmasitom
- Lenfoma, Lösemi
- *İnflamatuvar durumlar
- Enfeksiyon ve abse
- Mukosel
- Lenfositik Hipofizit
- Sarkoidoz
- Langerhans hücreli histiositozis
- Dev hücreli granülom
- *Vasküler Lezyonlar
- İnternal karotid arter anevrizması
- Kavernöz Anjiom

Çocukluk çağında bu bölgede en sık görülen tümör kraniyofarenjiomadır. Kraniyofarenjioma Rathke poşunun epitelial kalıntılarından köken almasına rağmen, hipofiz bezi içerisinde görülmez, suprasellar alanda veya suprasellar ve intrasellar lokalizasyonda görülür. Semptomlar hem tümörün esas lokalizasyonuna hem de tümörün büyüdüğü alanlardaki yapıların etkilenmesine bağlıdır. Örneğin, tümör aşağı doğru büyüdüğünde, anterior ve posterior klinoid kemiklerde değişikliğe yol açarken, sella tursikaya doğru büyüdüğünde ise hipofiz bezini komprese eder. Tümör yukarıya doğru büyüdüğünde ise optik sinirlere baskı yaparak görme bozukluklarına neden olabilir. Klasik kitaplarda kraniyofarenjiomanın neden olduğu en sık görme bozukluğu “bitemporal hemianopsi” olarak belirtilse de bu nadir bir durumdur.

Daha sık ve muhtemel gelişebilen görme bozukluğu ise “quadrianopsi” ‘dir. Tümör görme yolları yukarı kesimine doğru büyüdüğünde ise 3. ventrikül akımına engel olarak hidrosetaliye neden olabilir. Bu durum ise hastada baş ağrısı, kusma ve şuur bulanıklığı gibi semptomların gelişmesine neden olur. Kraniofarenjioma, histolojik olarak benign bir tümör olmasına rağmen “coğrafik olarak” bulunduğu lokalizyon ve büyüyerek bazı hayati organları kuşattığı ve operasyonu engellediği için malign olarak tanımlanır. Çocukluk çağında nadiren de olsa hipotalamohipofizer bölgedeki tümör operasyonlarından sonra hipopituitarizm gelişebilmektedir(33).

Çocukluk çağındaki diğer bir nedeni ise baş ve boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyasyon tedavisidir. Radyasyon tümörlü dokuyu tedavi etse bile etki ettiği normal dokuda hasara neden olmaktadır. Eğer radyasyon tedavisi alan bir çocukta hipopituitarizm geliyorsa bu hipofiz bezine olan hasara değil de hipotalamusa olan hasara bağlıdır. Çünkü hipofiz bezi radyasyona dayanıklı bir dokudur. Farklı radyasyon dozları hipotalamohipofizer aksın farklı hormonlarını etkiler. 18 Gy GH eksikliğine, 40 Gy ve üstü TSH, ACTH ve gonadatropin eksikliğine, 50 Gy üstü ise genç kadınlarda hiperprolaktinemiye neden olabilir (33). Hipopituitarizmin diğer nedenleri arasında; geçirilmiş kranial enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit), hipofizer bölgedeki vasküler anomaliler, hidrasefalus, tuberkuloz, sarkoidoz gibi hipofiz bezini infiltre eden hastalıklar ve bilinç kaybına neden olan geçirilmiş ağır ve orta derecede kafa travmaları sayılabilir(33,34). Bilinmesi gereken kafa travmalarından yıllar sonra bile hipopituitarizm bulgularının ortaya çıkabileceğidir. Bu hastalarda GH ve gonodotropin eksiklikleri en sık görülen hormonal eksiklikler arasındadır(35,36).

2.3.4. GH EKSİKLİĞİNE EŞLİK EDEN NÖRORADYOLOJİK BULGULAR

Konjenital GH eksikliği hipofiz bezi, hipotalamus veya ikisini birden tutan bazı konjenital anomalilerle ilişkilidir. Bu anomaliler kranial bölgeye yönelik MRG inceleme ile tespit edilebilir (37).

GH eksikliği ile ilişkili hipofizer anomaliler arasında anterior hipofizer hipoplazi, posterior hipofiz ektopisi, hipofiz stalkın kesintili olması ve eşlik

eden çeşitli kranial konjenital anomaliler yer almaktadır (37).Anterior hipofiz hipoplazisi, izole GH eksikliği olan çocuklarda en sık eşlik eden patolojidir. Hipofiz yükseliğinin SD değeri IGF-1,IGF-BP-3'ün SD değerleri ve maksimum GH stimülasyon değerleri ile koreledir. Bu nedenle GH eksikliğinin derecesi hakkında fikir verebilir (37). Anterior hipofiz hipoplazisi parsiyel veya izole GH eksikliği ve multipl hipofiz hormon eksikliklerinde ayrı bir bulgu olarak görülse de daha sıklıkla ağır GH eksikliği ve diğer konjenital kranial anomalilerin kombinasyonunda görülür (37).Posterior hipofiz bezi T1 ağırlıklı MR görüntülerinde yüksek sinyal intensitesinde yuvarlak bir nokta olarak görülmektedir. Bu parlak nokta tüm çocuklarda ve adolesanlarda posterior sella tursikada seçilmektedir ve nörohipofizin normal gelişimini göstermektedir. Nörohipofize ait bu parlaklık bazı GH eksikliklerinde normal lokalizasyonunda değil de median eminensde veya hipofizer stalk boyunca görülmektedir. Bu durum nörohipofizin muhtemelen iskemiye bağlı olarak nöronal migrasyonundaki bir defekt sonucu ektopik yerleşimi olarak ifade edilmektedir (37). İzole posterior hipofiz ektopisi olan birçok hastada DI'a ait bulgular görülmemektedir (38). Posterior hipofiz disfonksiyonu olmadan anterior hipofiz yetmezliği gelişmesinin patogenezi açıklığa kavuşmamıştır (37). Ancak hipopituitarizm riski ektopik posterior hipofiz bezi varlığında 27 kat daha fazladır(35).Ektopik posterior hipofizi olan çocuklardaki hormon eksikliklerinin derecesi ve ağırlığı eşlik eden diğer hipofizer anomalilere bağlıdır. Bunlar arasında en çok görüleni stalkın kesintili olmasıdır (37).Yapılan çalışmalarda ektopik posterior hipofiz bezi olan ve GH eksikliği tespit edilen hastalarda IV gadolinyum enjeksiyonu sonrasında multipl hipofiz hormon eksikliği olan ağır seyreden formlarda hipofizer stalkın vizualize olmadığı, izole GH eksikliğinde ise hipofizer stalkın izlendiği tespit edilmiştir(40).Hipofizer stalk nöral ve vasküler komponentlerden oluşmaktadır. Nöral komponent nörohipofize vazopressin ve oksitosin sekrete ederken, vasküler komponent stalk ve anterior hipofiz bezine kan akımını sağlamaktadır. Anterior hipofiz bezinin direk bir kanlanması olmayıp kanlanması hipofizer stalk vasıtasıyla olurken, posterior hipofiz bezinin ayrı direk bir arteryal kanlanması vardır. Bu nedendir ki; normal hipofizer stalk gelişiminde bir bozukluk olduğunda, stalkın hipoplazisi veya aplazisine, posterior ve anterior hipofiz bezi fonksiyonlarında bozukluğa ve“hipofiz stalk

interruption sendromu”na neden olabilmektedir (37). Hipofiz stalk interruption izole GH eksikliğine veya kombine hipofiz hormon eksikliğine eşlik edebilmektedir (41).MRG incelemelerde anterior hipofiz bezi ve/veya stalkın izlenmemesi multipl hipofiz hormon eksikliklerini düşündürürken, kesintili veya ince stalkın varlığı izole GH eksikliğini düşündürebilir (42).Hipofizer bölge dışında bazı konjenital kranial anomaliler de GH eksikliği ile birliktelik göstermektedir. Anensefalide ektopik, hipoplastik veya malforme hipofiz bezi görülebilirken, holoprosensefalide hipotalamik defektler görülmektedir. Şizensefalide hipotalamik hipofizer malformasyonla birliktelik gösterebilmektedir (43).Korpus kallozum ve septum pellucidum displazisi de GH eksikliğine neden olan orta hat defektleri arasındadır (37). Eşlik eden diğer anomaliler arasında siklopi, hipertelorizm, yarı damak ve dudak, nazal septal aplazi yer almaktadır (43).

Optik sinir hipoplazisi hipotalamik hipofizer disfonksiyonla birliktelik gösteren optik disk anomalilerinden biridir. Konjenital hipopituitarizmi olan çocukların %15%60’da optik sinir hipoplazisi ile birliktelik tespit edilmiştir (44) . Optik sinir hipoplazisi olan hastalarda diabetes insipidus gelişme riski ve ACTH ve tiotropin eksiklikleri daha sık görülmektedir (39).

Tanıda hipofiz bezi ve parasellar bölgenin MRG ile değerlendirilmesi oldukça önemlidir(45).

2.3.5 SELLAR-PARASELLAR BÖLGENİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Manyetik rezonansın çocuklardaki endokrinolojik ve nörolojik patolojilerdeki kullanımı son 10 yılda dramatik bir şekilde artış göstermiştir. MRG teknolojisindeki hızlı gelişim küçük yapıların bile görüntülenmesine izin vermektedir (46). Bu yapılardan biri de hipofiz bezidir. Manyetik rezonans, sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde uzaysal rezolüsyonunun yüksek olması, multiplanar bir görüntüleme yöntemi olması,dinamik inceleme yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (47).Hipofiz bezi anatomik konumundan dolayı etrafındaki yapılardan kolaylıkla ayrılabilen bir organdır (48). Hipofiz bezinin incelenmesinde, MR görüntüleme parametreleri, maksimum sinyal/gürültü

oranını, maksimum uzaysal çözünürlüğü ve görüntünün en kısa sürede elde edilebileceği şekilde seçilmelidir (47). MR'ın uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması, klinoidlerin, klivusun ve hipofiz bezinin iki komponentinin de görüntülenmesinde oldukça fayda sağlamaktadır (49). Sagittal T1 ağırlıklı görüntüler, orta hat yapılarını değerlendirmek için kullanılır. Sella içeriğini görüntülemek için en ideal plan koronal plandır. Bu plan aksiyal planlarda esas olan karotid arter, sfenoid sinüs ve suprasellar sisternadan kaynaklanan parsiyel volüm efekti artefaktlarını azaltan bir plandır (47). Yüksek uzaysal detay elde edebilmek için ince kesitler (2-3mm), iyi bir matriks değeri (256x256 - 512x256 arasında değişen) küçük bir FOV (10-15cm) kullanılmalıdır. İyi bir sinyal/gürültü oranı 2-4 arasında verilen uyarı ile elde edilebilir. 4'den fazla verilen uyarı görüntüleme süresini uzatarak hastanın hareket artefaktlarına neden olabilir (47).En fazla kullanılan puls sekansı koronal planda alınan konvansiyonel spin-eko T1A(kısa TR ve TE değerlerine sahip) sekansıdır(47). Zor durumlarda fast spin-ekoT2A sekansı ilave edilebilir. Konvansiyonel spin-eko T1A imajlarla mukayese etmek için 3D imajlar kullanılabilir. 3D imajların avantajları arasında, ince kesitlere bağlı daha iyi bir uzaysal rezolüsyon, aralıksız görüntüleme ve izotropik voksel boyutu sayılabilir. Hareket ve trunkasyon artefaktları da dezavantajları arasındadır (47).Paramanyetik kontrast ajanlar sellar ve parasellar patolojileri tanımlamada oldukça yararlıdır. Kontrastlanma, kan-beyin bariyerinin olmadığı veya henüz gelişmediği yerlerde daha iyi belli olmaktadır. Bu alanlar hipofiz bezi, infundibulum, median eminens, tubersineryum, kavernoöz sinüs ve nazofarengeal mukozadır (47).Dinamik görüntüler kontrast maddenin hızlı enjeksiyonu sonrasında alınır ve küçük hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde yararlıdır. Bunun için TE değeri 4ms, TR değeri 52ms, kesit kalınlığı 3mm, matriks değeri 128x192 olan flip angle 45 derece kullanılarak ve iki uyarı verilerek selladan geçen dört lokalizasyonda koronal fast multiplanar GRE sekansı elde edilir (47).

2.4 OPTİK SİNİR

2.4.1 OPTİK SİNİR ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

22 günlük embriyodaki ansefal ile optik vezikül arasındaki optik sap optik sinirin ilk taslağını oluşturur. Ektoderme yaklaşan optik vezikül optik çanağı oluşturur. Optik sapın iç katında oluşan vakuoller 6. haftadan sonra kiazmaya doğru ilerleyecek olan aksonlar tarafından doldurulmaya başlar. İkinci ay sonunda optik sinir liflerini meydana getiren aksonlar optik sapı kiazmaya kadar doldurmuş durumdadır. Optik sap iç kat hücrelerinden bir kısmı ise glial hücrelere dönüşerek sinir liflerini demetler halinde sarmaya başlar ve 3. ay civarında optik sinir gözün temporal kısmının gelişmesine bağlı olarak nazal tarafa doğru kaymaya başlar. Sklera oluşumu 5. ay civarında optik sinir çevresine gelir ve optik sinir lifleri demetlerinin arasına girerek lamina kribrosayı oluşturur. Lamina kribrosa oluşumu intrauterin 7. ay civarında tamamlanmış durumdadır. Optik sinir myelinizasyonu ise 7. ay civarında optik kiazmada başlar ve lamina kribrosaya doğum sırasında ulaşmış durumdadır. Yenidoğanda erişkinlere göre az olan myelin dokunun yoğunluğu daha sonraki yıllarda optik kiazmadan başlamak üzere göze doğru yoğunlaşır(7). Bu şekilde sinir 20. haftada gelişiminin %50'sini, termde %75'ini ve 1 yaşında %90'lık kısmını tamamlar(50,51).

Optik sinir 1.2 milyon retinal ganglion hücre aksonundan oluşur. Aksonlar sinir lifi tabakasını oluşturup, lateral genikulat cisimde, pretektumda, superior kollikulusta, aksesuar optik nukleusta ve hipotalamustaki suprakiazmatik nukleusta sinaps yaparlar. Optik sinir diğer kranial sinirlerden farklı olarak beyin traktüsüne benzer. Santral sinir sistemi bölümleri gibi dura, araknoid, ve pial membranları içeren meninkslerle çevrelenmiştir. Lamina kribrozanın gerisinde oligodendrositler tarafından miyelinizasyonu tamamlanıp, beyaz cevherdeki gibi astrositler tarafından desteklenirler. Periferik sinirlerde ise miyelinizasyon Schwann hücreleri tarafından yapılır. Optik sinirin rejenerasyon kapasitesi yoktur. Optik sinir anatomik olarak 4 kısımda incelenir:

a) İntraoküler kısım: Primer olarak retina ganglion hücre aksonlarının birleşmesiyle oluşur. Üç tane non nöronal hücre içerir: Astrositler, kapiller asosiye hücreler ve fibroblastlar. Optik sinir başı geçiş için major bölgeyi oluşturur, çünkü bu bölgede sinir lifleri; İntraoküler basıncın daha yüksek olduğu bir bölgeden, basıncın daha düşük olduğu optik sinirin retro-orbital

segmentine geçerler. Retro-orbital segmentin basıncı intrakranial basınca eşittir. Kan akımını santral retinal arterden sağlarken posterior siliyer ve oftalmik arterin dallarından beslenmeye başlarlar. 90 derece dönüp lamina kribrozaya girerler. Lamina kribrozanın gerisinde miyelinli hale gelirler. Lamina kribroza glial hücre ve bağ dokusu plaklarından oluşur. Üzerinde optik sinir aksonlarının geçtiği 200-300 delik mevcuttur. Lamina kribrozanın fenestrasyonları sıkı bir bariyer oluşturarak basıncın daha yüksek olduğu intraoküler ortamla retrolaminar dokuları ayırır. Lamina kribrozadaki hücreler ve optik sinir başındaki astrositler nörotrofin ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF) salgırlar.

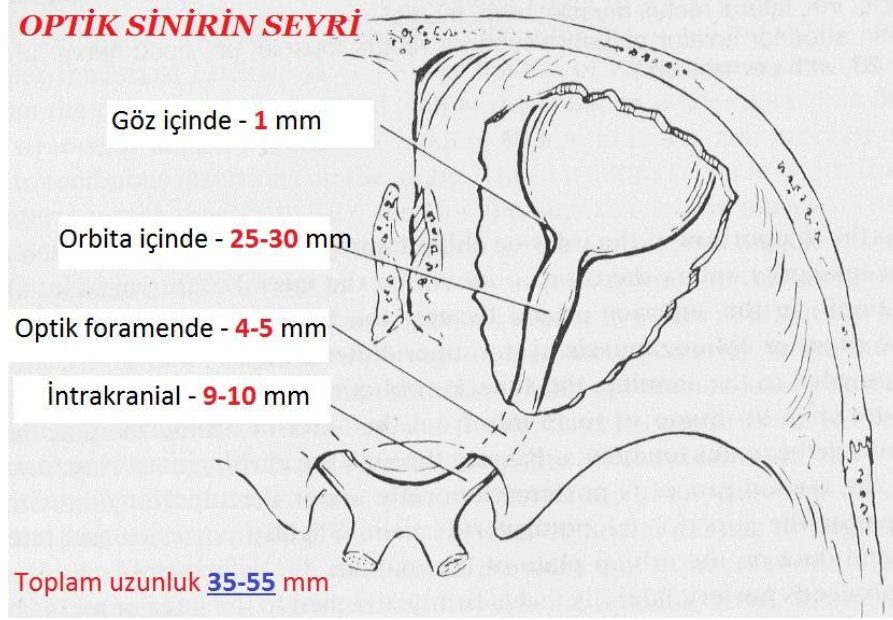
b) Orbital kısım: 25 mm uzunlukta ve gevşek yapıdadır. Bu durum optik sinirde gerilim yaratmadan gözün her yöne hareketine izin verir. Gevşek yapı aynı zamanda optik sinir tam olarak gerildiğinde 9 mm proptozise olanak tanır. Sinir lifi demetleri arteriol, venül ve kapiller damarlar içeren bağ dokusu septalarıyla çevrelenmiştir. Santral retinal arter dışında optik diskin bu kısmında kapillerlerden daha büyük damar yoktur. Orbita apeksinde optik sinirin altında ve lateralinde oftalmik arter uzanır. Okulomotor sinirin alt bölümü, n. abduzens ve siliyer ganglion optik sinirin lateralinde yer alır

c) İntrakanaliküler kısım: Bu kısım orbitayı optik foramenden geçerek terk eder, optik foramen optik kanalın orbita apeksindeki ön açıklığıdır. 10 mm uzunluğundaki kanal sphenoid kemiğin küçük kanatları tarafından oluşturulur. Optik kanal posterior ve mediale 35 derece açıyla midsagittal planda uzanır.

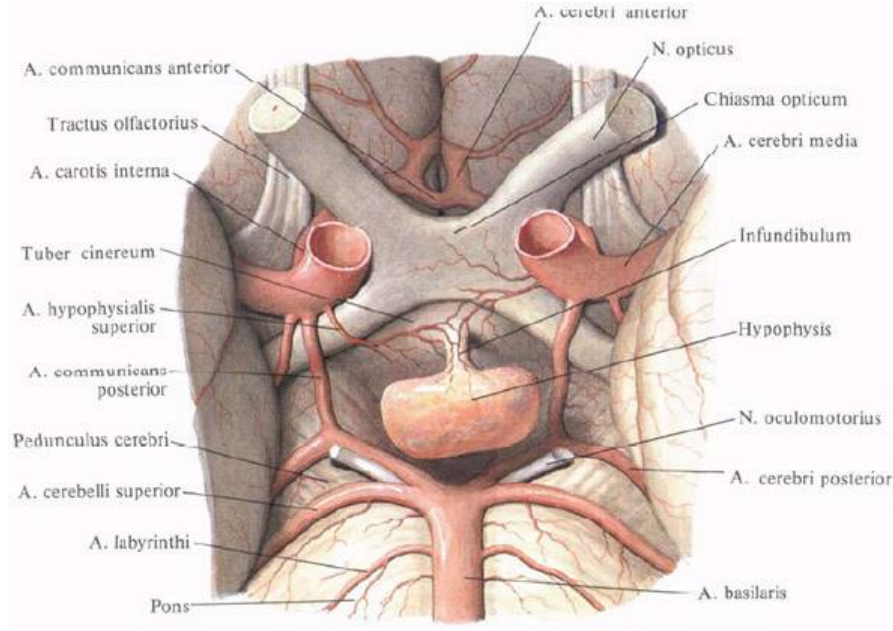
d) İntrakranial kısım: Optik sinirin bu kısmı sıkı bir dura kılıfının altından çıkar. Kanaldan çıktıktan sonra bir miktar yassılaştıran optik sinirler, posteriora, superiora ve mediale dönerek kiazmada birleşirler. Optik sinirin intrakranial uzunluğu 3 ve 16 mm arasında değişir. (Resim 1-2-3)

e) Optik kiyazma: Optik kanalı terk eden her iki optik sinir 45 derece lik açıyla yukarı doğru ilerler. Kiyazmada nazal retinadan köken alan lifler kesişirken temporal retinadan köken alan lifler çaprazlaşmadan geçer. Kiyazma pituitier bezin üstünde yerleşmiştir. Arka sınırında 3. ventrikülün tabanı yer alır.

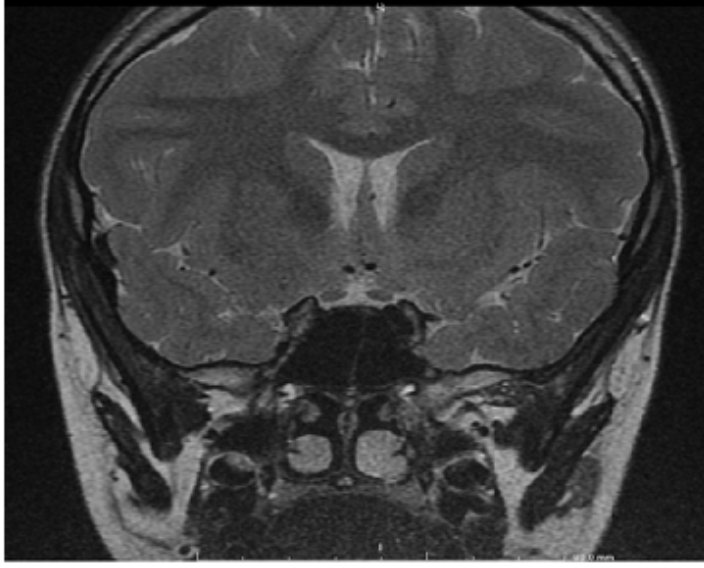
f) Optik traktus: Kiyazmadan sonra lateral genikulat cisim (LGB) ye kadar uzanan kısımdır. Liflerin bir kısmı burada optik traktustan ayrılır.(pupilla reaksiyonundan sorumlu lifler) superior kollikulustan pretektal nucleusa geçer ve orda sonlanır(52).



Resim1: Optik sinir segmentleri ve optik kiyazma



Resim:2 İntrakraniyal optik sinir segmenti ve optik kiyazma



Resim:3 İntrakraniyal optik sinir koronal T2 MRG görüntüsü

2.4.2. OPTİK SİNİR PATOLOJİLERİ

PRİMER

Konjenital optik sinir anomalileri

- megalopapilla
- aplazi,
- hipoplazi
- tilte disk sendromu
- çift papilla
- kolobom,
- optik pit,
- optik disk druzenleri,
- hyalinoz
- miyelinli lifler

-otozomal dominant optik atrofi

Primer optik atrofiler

SEKONDER

Papil ödemi

Optik nöropatiler

-inflamatuvar

-demyelinizan

-iskemik

-kompresif

-toksik nedenler

-herediter optik nöropati

Optik sinir tümörleri (gliom, menenjiom, schwannom)

Optik sinir yaralanmaları (travma) (53)

2.4.3 OPTİK SINİR HİPOPLAZİSİ SENDROMU

Optik sinir hipoplazisi sık görülen doğumsal olan optik sinir anomalilerinden biridir. Değişken fundoskopik ve görme fonksiyonu ile ilgili belirtilere sahiptir. Ancak her zaman görme fonksiyon bozukluğu koşulu tariflenmedi. De Morsier tarafından 1956 yılında septum yokluğu ile optik sinir hipoplazisi birlikteliği tariflendi. 1970 yılında Hoyt ve arkadaşları hipofizer cücelik ile SOD ilişkisi bildirildi(54). Optik sinir hipoplazisi sendromu klinik heterojen bir bozukluktur. Optik sinir hipoplazisi izole olabileceği gibi optik sinir hipoplazisi sendromu şeklinde hipotalamo-hipofizer hormon anormallikleri ve orta hat beyin kusurları birlikteliği vardır. Görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda 1'dir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir..Klinik tanıda yapılması gereken en az iki özelliğin varlığını göstermektir.Göz muayenesi ile teyit edilebilir.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve hipofiz hormon analizi tanıya yardımcıdır. En sık görülen endokrin anormallik büyüme hormonu ve

gonadotropin hormon eksikliği olmakla beraber diğer hormonlarla (kortikotropin, antidiüretik hormon ve tiroid uyarıcı hormon (TSH)) eksikliği de bildirilmiştir.

Orta hat defektlerinden beyin ve diğer anormalliklerin eşlik ettiği kabul edilmiştir.(Korpus kallosum disgenezi, şizensefali, Duane sendromu, hemiyüz atrofi ve midfasiyal anomaliler, blefarofimozis, mikroftalmi, anoftalmi, şaşılık, koku yolu hipoplazisi ve geç puberte, mikrofallus, otizm ve kalp ve iskelet malformasyonları)(55).

Tanı yıllardır De morsier'in tarifediği septo optik displazi nedeniyle yanlış anlaşılmıştır. O zamandan bu yana yapılan çoğu araştırmayla optik sinir hipoplazisinin nörogelişimsel yaygın bir hastalık olduğu ve anatomik anormallikler ile birlikte olduğu belirlenmiştir. Pamela Garcia-Filion ve arkadaşları yanlış tarife yol açan septooptik displazi terminolojisinin terk edilip nöro-anatomik, hipotalamik klinik bulgular ile birlikte olan sistemik tutulum olarak tariflemişlerdir(8).

Deiner ve arkadaşları; Optik sinir hipoplazisi patogenezinde retina ganglion hücre aksonlarını normalin altında olduğunu göstermişlerdir ve netrin -1 geninin fonksiyon kaybı olduğunu savunmuşlardır. Bu beyin orta hat disembriyogenezis nedenleri tam belirtilmemekle beraber en sık öngörülen nedeni embriyonik vasküler hareket sırasındaki kanamadır. Gebeliğin 6-7. haftasında, primiparitenin ve genç maternal birinci trimester yaş,hamilelik sırasında uyuşturucu kullanımı ve alkolizm suçlanmıştır(56).

Ailevi vakalarda patogeneizde HESX1,SOX2 SOX3 gibi gelişimsel genlerde olan mutasyonlar belirtilmiştir(57,58).

HESX1 (homebox gene expressed in embriyonic stem cells) ya da diğer adıyla RPX (Routkke's pouch homebox gene) ön beyin, optik sinir ve adenohipofiz gelişiminde rol oynar HESX1 geni,PROP-1 geninin (Prophet of PIT-1) ekspresyonunu engeller.PITX2 (paired –like homebox gene) geninin hipofiz gelişiminden sorumlu olduğu ,LHX3 ve LHX4 (LIM family of homebox genes) genlerinin ise hipofiz fonksiyonun devamlılığından sorumlu olduğu öne sürülmüştür.PROP-1, belli bir zamanda HESX1'in ekspresyonunu durdurur.Böylelikle gonadotrop üreten hücrelerin özelleşmesini ve POU1F-1(

POU homebox factor 1) geninin ya da eski adıyla PIT-1 geninin etkinleşerek GH,TSH ve PRL üreten hücrelerin farklılaşmasını sağlar(59).

ONH yaygın olarak optik sinir hipoplazisi sendromu olarak kabul edilmiştir ve klinik olarak 3 alt tipe bölünmüştür.

- Type I: Optic Nerve Hypoplasia Simplex

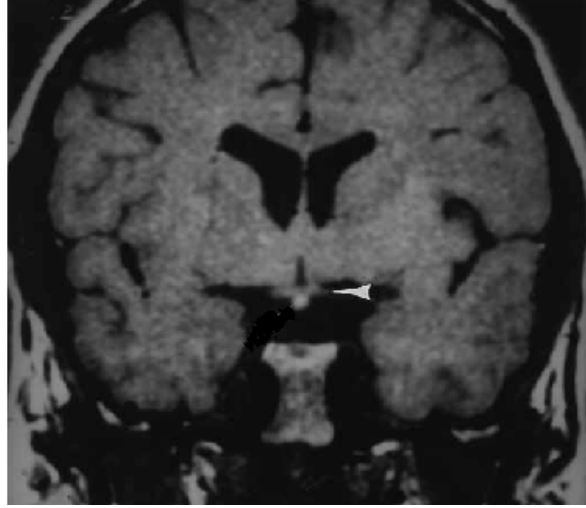
- A. Diffuse
- B. Segmental
- C. Segmental with tilt

- Type II: Septo-optic dysplasia

- Type III: Septo-optic-pituitary dysplasia.

ONH tanısında fundoskopik bakı önemlidir. Teşhiste optik diskin görünümü kullanılır.Çift halka görünümü ,optik disk to makula / makula disk çapı oranı ,tortiyoz retinal damarlar ve damarlardaki azalmış dallanmalar ONH tahmin etmek için referans olarak kullanılabilir.Ancak bakının gözlem yapan kişiye bağımlı olması bulguların her zaman aynı olmaması ve intrakanaliküler segmentin vizualize edememesi kısıtlılıklarıdır.

MRG ise retrobulber bölgenin değerlendirilmesi. ve şüphelenilen ONH vakalarında yüksek çözünürlükte olması ile özellikle çocukluk çağında eşlik edebilecek santral sinir sistemi anomalilerini göstermesi ve intrakraniyal segment optik sinir boyutlarına objektif ölçümler sunarak değerlendirilmesi üstünlüğüdür(4,49). (Resim 4)



Resim 4:Optik sinir hipoplazisinin MRG ile gösterilmesi.

2.4.4. OPTİK SİNİRİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.

MRG multiplanar kesit alma yeteneği, lense radyasyon vermemesi osseöz orbita içinde lakrimal gland, göz küresi, lens, kas, yağ, nöral doku ve bunlar arasında potansiyel boşluklar olması nedeniyle yumuşak doku kontrastı ayırım yeteneği yüksek ,yağ baskılama gibi parametreleri bulunan MRG morfolojik detaylandırma ve eşlik eden intrakraniyal patolojileri gösterme bakımından en seçkin ve çok tercih edilen yöntem durumundadır. Genelde prekontrast serilerde yağı kontrast yaratan doku olarak kullanılan kontrast sonrası yağ baskılama ile kontrasta bağlı sinyal artışı gösteren alanları belirginleştiren aksiyel, koronal ve sagittal oblik planlarla ve üç düzlemde T1 ,en az bir düzlemde yağ baskılı T2 (tercihen koronal) ve ilave edilecek sagittal ve aksiyel oblik sekanslar ve optik sinire paralel parasagittal kesitlerin alınması optik sinirlerin optimal değerlendirilmesinde yeterlidir. FLAIR, STIR sekansları BOS ve orbita yağ intensitesini baskılayarak optik sinir ve retrobulber alandaki lezyonların daha iyi görüntülenmesini sağlar(60,61).

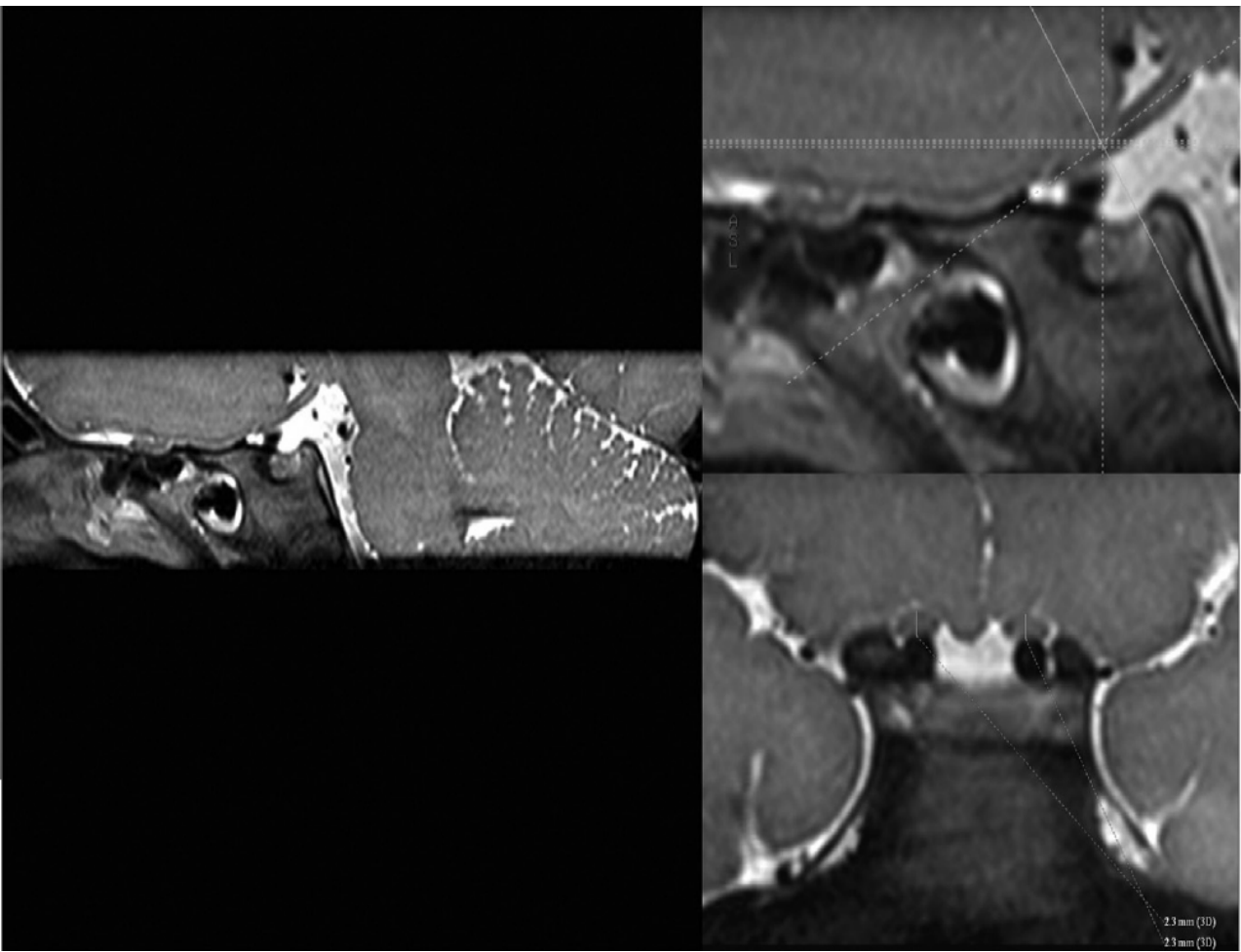
MRG görüntülemesinde FOV küçük, kesit kalınlığı 3mm ve daha ince olursa 512x512 gibi yüksek matriks büyüklüğünde, kesitler arası boşluk olmazsa optik sinirler detaylı görüntülenebilir. Yüzeyel koiller göz küresini mükemmel gösterirken retroorbital alan orbita apeksi, optik sinirler ve kiyazma için sinyal gücü düşük kalmaktadır. ve ayrıca göz hareketlerine daha duyarlıdır. Bu nedenle global değerlendirme için çoğunlukla kafa koillerinin kullanımı daha

yaygındır. Dezavantajı optimal bir sinyal-gürültü oranı için daha çok eksitasyon gerektiğinden görüntüleme zamanı uzar.

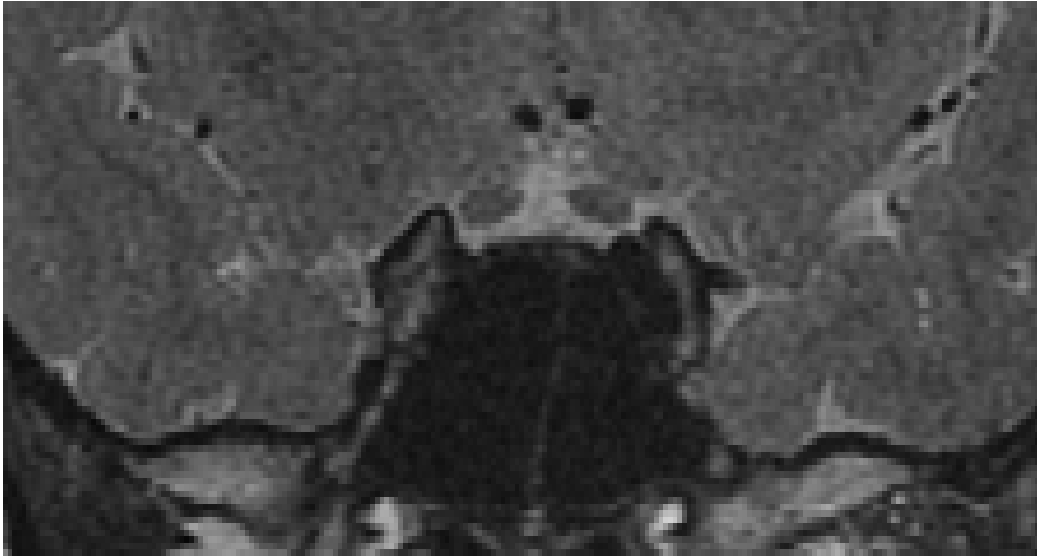
Pediyatrik vakalarda sedasyon gerekebilir(60,61).

Birkabaek ve arkadaşları optik sinirin intrakraniyal segmentinin gösterilmesinde MRG görüntülemenin fundoskopi, USG ve BT ye çok üstün olduğunu ve ONH tanısı konmada sagittal ve koronal planda yapılan ölçümler ile optik sinir yükseklik ve genişliklerini ölçmüştür(1). Karim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik ölçümler ile MRG ölçümleri arasında 0,066 mm fark olduğunu ölçümler ile kanıtlamışlardır(62).

Yaş ile miyelinizasyon artışı ile optik sinir boyutlarını artacak olması optik sinir ve ölçümleri için şüphe taşımakta olup ALİ BH ve arkadaşları optik sinir için $(2,24 + 0.052 \times [\text{age in years}])$ bir formülle ONH tanısı koymada yardımcı olabileceğini söylemişlerdir(49). Phoebe D. ve arkadaşları fundoskopik bakı ile ONH tanısı konan hastaların MRG ölçümleri ile prekiyazmatik bölgeden koronal ve sagittal planda yapılan ölçümler ile objektif ölçümler verdiğini 2014 yılında yaptıkları çalışma ile desteklemektedir(49). (Resim 5,6)



Resim 5: Prekiyazmatik bölgeden optik sinir yüksekliğinin ölçümü



Resim:6 Prekiyazmatik optik sinir ölçüm yeri

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MRG ünitesine Ocak 2011- Haziran 2015 yılları arasında boy kısalığı ve diğer ön tanımlarla hipofiz MRG ve kraniyal MRG incelemesi yapılan pediatrik yaş grubu çalışmaya alındı. Toplam 264 çocuk hasta çalışmaya alındı.Bunların 163'ü hasta ,101'i kontrol grubu olarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta grubunu Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Endokrinoloji Polikliniğine boy kısalığı yakınması ile başvuran boya göre SDS değeri -2SDS altında olup boy kısalığı tanısı konulan çocuklar oluşturdu. Sekonder seks karakterleri ve gonadal aktivitelerine göre prepubertal ve pubertal dönem çocuklar olarak sınıflandırılıp insülin hipoglisemi testi, Ldopa ve klonidin uyarı testleri ile GH doruk salgı değeri ölçüldü. GH uyarı testinde herhangi birinde doruk GH değerinin 10 ng/mL (20 mÜ/L) altında olması GH eksikliğine bağlı boy kısalığı olarak seçilirken, herhangi birinde doruk GH değerinin 10 ng/mL (20 mÜ/L) üstünde olanlar idiyopatik boy kısalığı olarak seçildi.

Toplamda; prepubertal dönem 74 hasta (32 kız,42 erkek,yaşları 4 ile 16 arasında değişen)14 hasta ;idiyopatik boy kısalığı, 60 hasta ;GH eksikliğine bağlı boy kısalığı iken pubertal dönem 89 hasta (58 kız,31 erkek,yaşları 4 ile 16 arasında değişen) 30 hasta;idiyopatik boy kısalığı, 59 hasta ;GH eksikliğine bağlı boy kısalığı olarak toplamda 163 hasta çalışmaya alındı.Hasta grubunu oluştururken boş sella ve hipofiz adenomu olan hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubunu oluşturmak için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Polikliniğine baş dönmesi, baş ağrısı gibi boy kısalığı haricindeki ön tanımlarla başvuran ve hipofiz - kraniyal MRG bulguları normal olan prepubertal dönem 19 hasta (14 kız,5 erkek hasta yaşları 8 ile 9 yaş arasında değişen) ile pubertal dönem 82 hasta (58 kız,24 erkek yaşları 10 ile 14 arasında değişen) oluşturdu. Kontrol

grubunu oluşturuken puberte prekoks ve epilepsi ön tanısı ile başvuran hastalar hormonal etkileri, SSS yan etkileri nedeniyle dahil edilmedi.

3.2.MR PROTOKOLÜ

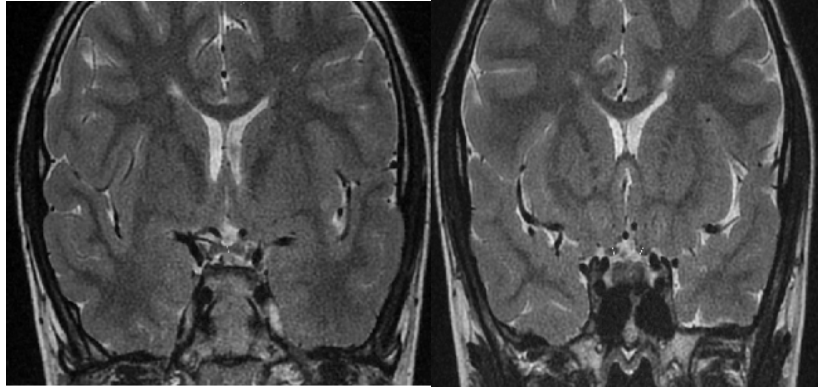
Tüm hastaların MR tetkikleri GE SİGNA HDxt 1,5 tesla MRG cihazı ile hipofiz-kraniyal MRG ve difüzyon MRG elde olunmuştur. Hastalar supin pozisyonunda tarandı. Sinyal toplanması için kafa koil kullanıldı. Tetkik yapılırken intravenöz paramanyetik kontrast madde kullanılmıştır ve dinamik görüntüler elde olunmuştur.

Konvansiyonel Hipofiz MRG-Krranial MRG-difüzyon MRG protokolü;

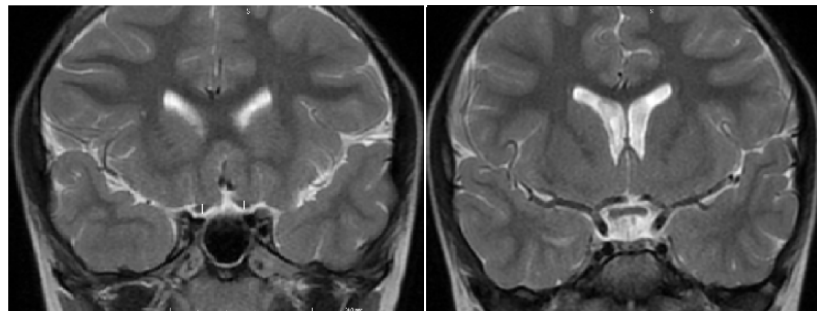
1. Sagital T1 FSE/XL (TR: 600, TE: min.full, FOV:18,NEX:2, Matriks: 320x224, Kesit kalınlığı: 3mm)
2. Aksiyal T2 FRFSE (TR: 5000, TE: 85, FOV: 24, FAZ FOV: 0.75, NEX: 2, Matriks: 256x384, Kesit kalınlığı: 5,5mm)
3. Aksiyal T2 FLAIR (TR: 8400, TE:130, FOV:24, NEX:1, Matriks: 224x320, Kesit kalınlığı: 5,5mm)
4. Aksiyal T1A SE (TR: 500, TE: min.full, FOV: 24, NEX: 1, Matrix: 192x288, Kesit kalınlığı: 5,5 mm)
5. Aksiyal DAG (TR:9500, TE:minimum, FOV: 24, FAZ FOV: 1, NEX: 2, Matriks:128x128, b: 1000 Kesit kalınlığı: 4 mm),
6. Koronal Dinamik 2D FSE-XL (TR:380, TE: min.full, FOV: 20, FAZ FOV:0,7 NEX:2,0 Matriks: 256x192, Kesit kalınlığı: 3 mm)
- 7.Koronal T2 FRFSE (TR: 3360, TE: 85, FOV: 18, FAZ FOV: 1.0, NEX: 2, Matriks: 256x352, Kesit kalınlığı: 2 mm)
8. Sagital T1 Kontrastlı FSE/XL (TR:600, TE: min.full, FOV: 18, NEX:2,0 Matriks: 320x224, Kesit kalınlığı: 3 mm)
9. Aksiyal T1 Kontrastlı SE (TR: 500, TE: min full, FOV:24, FAZ FOV: 0,75 NEX: 1, Matriks: 192x288, Kesit kalınlığı: 5.5 mm)
10. Koronal T1 SE (TR: 400, TE: min full, FOV: 24, FAZ FOV: 0,75 NEX: 0.75, Matriks: 224x320, Kesit kalınlığı: 5.5 mm flip angel 80)

3.3. ARAşTIRMA METODU

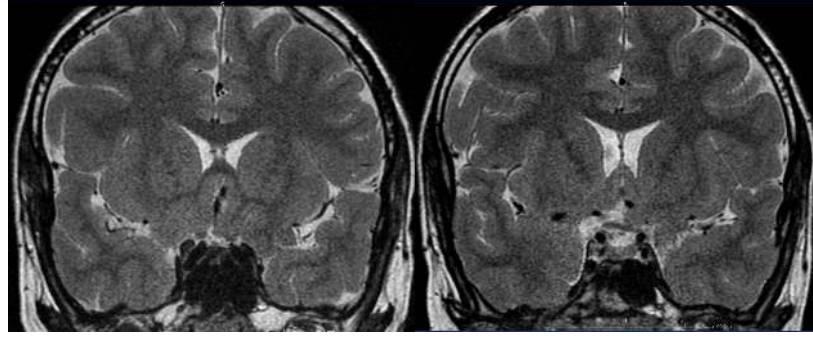
Hasta ve kontrol grubundaki hastaların hipofiz-kraniyal MRG görüntülerinden intrakraniyal segment düzeyinden optik kanal posteriorundan prekiyazmatik segmentin büyütölmüş görüntüsü üzerinde optik sinir ve kiyazma düzlemine dik yerleştirilen ölçüm ile Koronal T2A planda sağ ve sol optik sinir ile kiyazma yükseklikleri kraniyo kaudal en büyük ölçöldüğü değer dijital çizim ile alındı. (Resim 7,8,9,10)



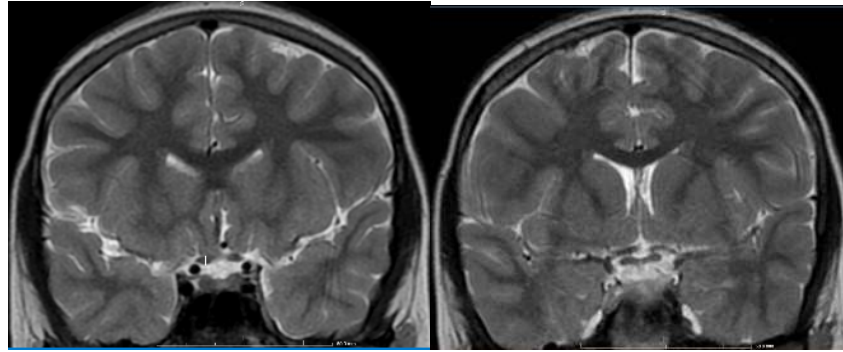
Resim 7: Prepubertal dönem boy kısalığı tanısı olan hastada optik sinir ve kiyazma ölçümü



Resim 8: Prepubertal dönem kontrol grubu optik sinir ve kiyazma ölçümü



Resim 9:Pubertal dönem boy kısalığı tanısı olan hastada optik sinir ve kiyazma ölçümü



Resim 10:Pubertal dönem kontrol grubu optik sinir ve kiyazma ölçümü

3.4.DEĞERLENDİRME

MR tetkikleri iş istasyonunda (Centricity WorkStation, GE Medical Systems) radyoloji bölümünde değerlendirildi. Elde edilmiş Koronal T2A ve Sagital T1A görüntülerden iş istasyonundan ölçümler yapıldı. Analizler SPSS 15.00 programında yapıldı.

Boy kısalığı olan çocuklar ile kontrol grubu çocuklar prepubertal- pubertal dönem gruplar olarak ele alınmış olup ortalamalar karşılaştırılmadan önce grupların normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Simonov testi ile araştırıldı. Verinin normal dağıldığı sonucuna varıldı ($p<0,001$) .Değerlendirme tamamlandıktan ikili karşılaştırmada bağımsız gruplar için t-testine

başvuruldu. Optik sinir hipoplazisi tanısı koymada, duyarlılıkları belirlemede ROC eğrisinden yararlanıldı. ROC eğrisinde, duyarlılık ve özgüllüğünün en yüksek olduğu değer kesim noktası olarak alınmıştır. Bu kesim noktası (cut-off) değeri dikkate alınarak veri yeniden kodlandı ve PPD, NPD değerleri hesaplandı.

Sağ ve sol optik sinir ile kiyazma yüksekliklerinin yaş ile korelasyonlarına bakıldı. Boy kısalığı olan çocuklar(idiyopatik ve GHE bağlı boy kısalığı) ile kontrol grubu bağımsız grupların; optik sinir ile kiyazma yüksekliklerinin prepubertal-pubertal karşılaştırılması için ANOVA testine başvuruldu. ortalama optik sinir ve kiyazma ölçümleri arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı.Tablo2-3-4-5'de boy kısalığı olan çocuklar ile kontrol grubunun başvuru yaşı, ölçüm değerleri ve standard deviasyon skoru prepubertal ve pubertal dönem olarak gösterildi.

Tablo2:Prepubertal dönem boy kısalığı hasta grubu

Hasta Adı	Yaş	Sağ optik sinir	Sol optik sinir	Kiyazma	SD
H.G	4,50	2,20	2,30	2,30	-3,56
A.Y	5,00	2,10	2,20	2,40	-2,57
E.K	6,00	2,40	2,50	2,50	-2,70
F.A	5,30	2,20	2,20	2,20	-3,27
D.D	5,10	2,40	2,40	2,40	-3,60
A.U	6,00	2,10	2,20	2,20	-2,50
F.A	5,40	2,30	2,30	2,30	-3,27
G. B.Ş	6,10	2,50	2,60	2,70	-2,50
A.K	6,10	2,40	2,40	2,40	-3,06
İ.N.G	6,90	2,10	2,30	2,20	-2,50
A.K	6,60	2,30	2,20	2,20	-3,28
E.N.B	6,80	2,40	2,40	2,30	-2,80
B.G	6,30	2,30	2,40	2,00	-3,15

A.B	6,50	2,20	2,20	2,00	-2,90
N.Ü	7,40	2,40	2,30	2,30	-3,10
B.K	8,00	2,70	2,70	2,50	.-2,00
E.K	8,00	2,70	2,70	2,60	.-2,00
E.N.K	8,00	2,60	2,60	2,50	.-2,00
Y.G	8,00	2,60	2,60	2,50	.-2,00
R.G	7,20	2,30	2,30	2,30	-2,47
S.N.D	8,00	2,50	2,40	2,30	-2,00
S.D	8,00	2,50	2,40	2,30	-2,00
R.G	8,00	2,50	2,60	2,50	-2,00
Ü.E.A	8,00	2,30	2,30	2,40	-2,33
N.A	8,00	2,40	2,40	2,40	-2,00
A.A	8,00	2,40	2,30	2,30	-2,00
S.T	7,80	2,30	2,30	2,30	-4,27
S.U.M	7,80	2,20	2,10	2,00	-2,21
Y.F	8,30	2,50	2,50	2,50	-2,78
M.B	8,80	2,30	2,40	2,40	-1,94
G.U	8,90	2,30	2,20	2,20	-2,30
A.İ.Ç	8,50	2,20	2,20	2,40	-2,87
İ.S	8,30	2,10	2,10	2,10	-2,46
E.A	8,80	1,90	2,60	2,60	-3,30
F.E	9,30	2,80	2,90	2,80	-2,27
İ.B	9,50	2,60	2,50	2,60	-2,80
N.A	9,90	2,50	2,50	2,50	-2,20
E.C	9,20	2,40	2,50	2,40	-2,62
S.G	9,14	2,30	2,40	2,40	-2,49
S.Ö	9,70	2,40	2,30	2,30	-2,00
İ.Y	10,00	2,30	2,20	2,20	-2,60
R.B	10,00	2,20	2,20	2,20	-2,53

P.A	9,47	1,90	1,90	1,90	-3,31
H.S	10,00	1,70	1,70	1,70	-4,39
M.K	10,90	2,50	2,50	2,40	-1,57
S.P	10,50	2,20	2,20	2,20	-2,30
S.C	10,90	2,20	2,50	2,20	-2,08
A.O.D	10,70	2,40	2,40	2,40	-2,00
S.S	11,00	2,30	2,30	2,30	-1,70
N.G	10,90	2,40	2,50	2,40	-4,00
A.Ö	10,40	2,40	2,60	2,20	-3,86
Z.M	11,00	2,40	2,30	2,30	-2,00
C.N.Ö	10,60	2,20	2,10	2,40	-2,26
N.K	10,50	2,10	2,00	2,20	-2,22
G.İ	10,10	2,00	2,00	1,80	-5,27
V.D	11,40	2,40	2,40	2,40	-3,60
Ö.A.E	12,00	2,40	2,40	2,50	-2,61
V.Ö	11,10	2,40	2,30	2,40	-2,40
M.A	11,30	2,60	2,60	2,60	-1,98
Ö.S	11,50	2,30	2,30	2,20	-2,46
B.Ç	11,40	2,30	2,30	2,10	-3,20
T.D	11,80	2,30	2,30	2,20	-1,94
A.K	11,40	2,50	2,50	2,60	-3,50
A.Y	12,00	2,20	2,20	2,20	-2,89
E.Ö	11,60	2,00	2,00	2,00	-2,65
G.T	11,40	2,10	2,20	2,00	-2,20
Z.D	11,80	2,00	2,00	1,90	-3,56
B.K	12,20	2,60	2,50	2,50	-3,00
H.T	12,50	2,70	2,70	2,70	-3,41
E.K	12,10	2,40	2,30	2,30	-5,40
M.B	12,40	2,30	2,30	2,20	-2,28

S.K	12,80	2,10	2,20	2,20	-2,97
H.G	13,00	2,40	2,50	2,40	-2,70
C.S	13,00	2,20	2,20	2,20	-2,96
F.Ç	12,30	2,30	2,30	2,10	-2,96
K.S	12,60	2,10	2,10	2,10	-5,00
M.U	13,30	2,40	2,50	2,50	-2,72
A.S	13,80	2,20	2,10	2,20	-3,82
F.M	14,20	2,30	2,30	2,30	-2,40
M.B	14,30	1,80	1,80	1,80	-2,60
C.T.G	16,00	2,30	2,30	2,30	-2,70
Ü.Y	16,00	2,30	2,40	2,40	-3,25
Ü.K	15,90	2,30	2,30	2,20	-5,70

Tablo3:Prepubertal dönem boy kısalığı kontrol grubu

Hasta Adı	Yaş	Sağ optik sinir	Sol optik sinir	Kiyazma	SD
A.A	8,00	2,40	2,30	2,30	
B.K	8,00	2,70	2,70	2,50	
E.K	8,00	2,70	2,60	2,50	
N.A	8,00	2,40	2,40	2,40	
R.G	8,00	2,50	2,60	2,50	
S.N.D	8,00	2,50	2,40	2,30	
S.D	8,00	2,50	2,40	2,30	
E.N.K	8,00	2,60	2,60	2,50	
Y.K	8,00	2,60	2,60	2,50	
A.Ç	9,00	2,30	2,30	2,30	
F.E.Y	9,00	2,80	2,70	2,60	
S.T	9,00	2,60	2,60	2,40	
S.İ	9,00	2,60	2,50	2,50	

Y.N.Ç	9,00	2,60	2,50	2,50	
A.B	9,00	2,60	2,60	2,50	
A.S.G	9,00	2,60	2,60	2,60	
A.G	9,00	2,30	2,50	2,50	
C.A	9,00	2,60	2,60	2,60	
E.Ö	9,00	2,50	2,50	2,40	

Tablo4: Pubertal dönem boy kısalığı hasta grubu

Hasta Adı	Yaş	Sağ optik sinir	Sol optik sinir	Kiyazma	sd
Y.Ş	12,70	1,70	1,70	1,70	-2,85
F.E.Y	9,00	2,80	2,70	2,60	-2,00
A.S.G	9,00	2,60	2,60	2,60	-2,00
A.B	9,00	2,60	2,60	2,50	-2,00
S.İ	9,00	2,60	2,50	2,50	-2,00
C.A	9,00	2,60	2,60	2,60	-2,30
S.T	9,00	2,60	2,60	2,40	-2,20
Y.N.Ç	9,00	2,60	2,50	2,50	-2,20
E.Ö	9,00	2,50	2,50	2,40	-2,40
A.Ç	9,00	2,30	2,30	2,30	-2,50
A.S.G	9,00	2,30	2,50	2,50	-2,55
S.O	9,60	2,50	2,50	2,50	-2,30
H.T.Ö	10,00	2,80	2,70	2,20	-2,60
D.O	10,00	2,80	2,80	2,50	-2,50
M.F.Ç	10,00	2,80	2,70	2,60	-2,00
H.T	10,00	2,70	2,70	2,50	-2,40
R.K	10,00	2,70	2,60	2,50	-2,35
A.D	10,00	2,70	2,70	2,60	-2,50
H.D	10,00	2,60	2,60	2,60	-2,30

S.A	10,00	2,60	2,30	2,30	-1,88
H.D	10,00	2,60	2,60	2,20	-1,96
C.D	10,00	2,60	2,60	2,50	-2,20
M.Ö	10,00	2,60	2,50	2,50	-2,30
Y.Y	10,00	2,50	2,50	2,40	-3,20
M.Ç	10,00	2,50	2,60	2,10	-2,20
Ş.A	10,00	2,50	2,50	2,50	-3,60
G.O	10,00	2,40	2,30	2,00	-3,40
İ.N.G	10,00	2,40	2,40	2,20	-2,80
S.Ç	10,00	2,30	2,30	2,10	-2,60
E.Ü	10,00	2,30	2,40	2,30	-2,30
E.Ö	9,60	2,20	2,20	2,10	-1,80
Ş.G	10,00	2,20	2,40	2,30	-1,90
H.G.G	10,80	2,70	2,70	2,70	-3,02
H.Ç	10,80	2,70	2,70	2,60	-2,90
N.Ş	10,10	2,70	2,60	2,60	-2,20
Z.A	10,20	2,70	2,70	2,60	-1,86
İ.Ç	11,00	2,60	2,50	2,40	-1,70
B.Ç	11,00	2,60	2,50	2,30	-1,80
T.NP	11,00	2,70	2,70	2,60	-2,00
N.U	10,80	2,50	2,50	2,30	-3,25
N.E.Ö	11,00	2,60	2,60	2,60	-2,40
B.K	11,00	2,60	2,60	2,40	-2,50
İ.A	11,00	2,60	2,60	2,20	-2,60
B.Y	10,50	2,40	2,40	2,40	-1,70
B.T	10,60	2,40	2,40	2,40	-2,35
İ.G.A	10,90	2,40	2,40	2,40	-1,57
E.M.A	11,00	2,50	2,50	2,50	-2,30
S.Y	10,10	2,40	2,50	2,50	-2,52

Z.S.G	11,00	2,40	2,40	2,30	-1,84
M.Ş	11,00	2,40	2,30	2,20	-1,78
M.N.O	11,00	2,40	2,30	2,40	-2,32
S.K	11,00	2,40	2,40	2,20	-2,34
H.M	11,00	2,40	2,40	2,30	-2,50
E.K	11,00	2,30	2,20	2,20	-3,40
G.E	11,00	2,30	2,30	2,30	-3,12
H.Ö	11,00	2,30	2,20	2,20	-2,78
D.A	10,90	2,20	2,20	2,20	-3,62
N.N.E	10,60	1,80	1,80	2,00	-2,30
M.Y	11,60	2,50	2,50	2,40	-3,09
D.B	11,80	2,80	2,70	2,70	-2,77
B.P	12,00	2,80	2,80	2,70	-2,55
H.N.Y	11,90	2,70	2,70	2,70	-3,30
S.Ö	11,45	2,70	2,70	2,60	-2,63
S.N.O	11,70	2,70	2,80	2,80	-2,00
F.Ç	12,00	2,70	2,60	2,50	-2,66
İ.G.A	11,50	2,60	2,60	2,40	-1,57
M.Ö.G	11,60	2,60	2,50	2,50	-3,10
M.K	11,60	2,60	2,60	2,60	-1,29
F.N.T	11,60	2,60	2,50	2,50	-2,88
S.G	12,00	2,60	2,50	2,20	-2,30
Y.C	12,00	2,60	2,60	2,30	-2,60
A.S	12,00	2,60	2,50	2,40	-1,85
S.T	12,00	2,60	2,60	2,50	-1,68
B.D	12,00	2,60	2,60	2,60	-2,69
S.Y	12,00	2,60	2,60	2,60	-2,05
M.M.D	12,00	2,60	2,60	2,50	-2,30
G.B	12,00	2,50	2,50	2,40	-2,10

F.K	12,00	2,50	2,50	2,50	-2,20
Y.Ş	12,00	2,50	2,50	2,50	-1,95
M.E.G	12,00	2,50	2,50	2,50	-2,53
B.Y	12,00	2,50	2,50	2,50	-2,83
A.M.B	12,00	2,50	2,50	2,50	-3,21
E.A	11,60	2,40	2,40	2,40	-2,59
Z.Ş	11,80	2,40	2,40	2,40	-2,43
C.Y	12,00	2,40	2,40	2,40	-4,40
A.E	12,00	2,40	2,30	2,30	-4,25
E.A	11,90	2,30	2,30	2,20	-3,24
B.K	12,00	2,30	2,30	2,30	-4,48
R.Ş	12,00	2,30	2,30	2,30	-3,20
C.B	12,00	2,30	2,30	2,30	-2,20
M.B	12,00	2,20	2,20	2,20	-2,30
B.Ç	11,05	2,10	2,10	2,00	-1,70
K.G.Y	12,00	2,00	2,00	1,80	-1,80
E.K	13,00	2,60	2,70	2,70	-1,90
F.G	12,90	2,50	2,60	2,50	-2,72
Z.N.A	13,00	2,80	2,80	2,40	-2,65
E.O	12,20	2,70	2,70	2,70	-3,61
K.D	13,00	2,70	2,60	2,40	-2,35
F.N.K	13,00	2,70	2,70	2,50	-2,44
M.G	13,00	2,60	2,50	2,50	-2,54
A.A	12,70	2,50	2,50	2,50	-2,30
M.V	12,80	2,50	2,40	2,40	-3,80
A.T	12,50	2,50	2,60	2,50	-2,60
Y.K	12,80	2,50	2,50	2,50	-1,14
H.C.S	13,00	2,40	2,40	2,40	-2,25
S.I	13,00	2,40	2,40	2,40	-1,87

O.Ö	13,00	2,50	2,50	2,60	-3,65
B.T	13,00	2,50	2,50	2,40	-4,40
B.D	13,00	2,50	2,40	2,10	-1,89
O.Ö	13,00	2,50	2,50	2,50	-2,63
B.G	13,00	2,50	2,50	2,30	-2,54
G.V	13,00	2,50	2,50	2,50	-1,53
D.A	12,40	2,40	2,40	2,00	-4,50
M.D	12,20	2,40	2,30	2,50	-2,60
B.O	12,20	2,30	2,40	2,30	-2,54
S.D.M	13,00	2,30	2,20	2,00	-2,38
F.S.A	13,00	2,30	2,20	2,20	-1,65
G.Y	12,20	2,20	2,20	2,10	-3,00
B.O	12,40	2,20	2,30	2,20	-2,35
G.Ş	12,50	2,20	2,20	2,20	-3,16
G.T	13,00	2,20	2,20	2,30	-4,30
U.D	12,40	2,10	2,10	2,10	-4,80
F.D	13,00	2,00	2,00	2,00	-2,55
M.A	13,40	2,50	2,50	2,50	-2,30
A.V	14,00	2,60	2,70	2,60	-2,66
S.Ç	13,70	2,60	2,60	2,60	-1,95
S.B.Y	13,90	2,60	2,60	2,60	-2,56
İ.A	13,10	2,60	2,60	2,50	-2,38
M.Ç	13,60	2,60	2,60	2,50	-2,74
O.A	13,20	2,50	2,50	2,50	-2,20
F.K	13,50	2,60	2,60	2,60	-2,47
A.E.İ	14,00	2,70	2,60	2,50	-2,87
Ç.A	13,30	2,60	2,40	2,50	-3,56
O.Ç	13,40	2,60	2,50	2,40	-2,00
U.C.M	13,54	2,60	2,60	2,60	-2,40

F.Y	14,00	2,60	2,70	2,40	-2,85
M.Ç	14,00	2,60	2,50	2,40	-2,16
C.T	14,00	2,60	2,60	2,60	-3,21
D.K	14,00	2,60	2,60	2,50	-1,23
F.B	14,00	2,60	2,60	2,40	- 2,54
M.C.U	14,00	2,60	2,50	2,40	-3,12
R.İ	14,00	2,50	2,50	2,50	-1,69
M.T.A	14,00	2,50	2,60	2,50	-4,05
T.Ç	14,00	2,50	2,40	2,40	-3,85
İ.Ö	14,00	2,50	2,50	2,50	-2,45
T.Ş	14,00	2,50	2,50	2,50	-2,65
M.A	14,00	2,40	2,40	2,50	-2,50
G.A	14,00	2,40	2,50	2,30	-2,37
H.K	13,50	2,30	2,30	2,40	-1,90
S.T	14,00	2,30	2,50	2,30	-3,01
H.B	14,00	2,30	2,40	2,10	-3,69
M.K	13,60	2,20	2,20	2,10	-2,40
İ.E	14,00	2,20	2,20	2,10	-2,13
F.Y	14,00	2,20	2,20	2,10	-2,28
O.Ç	14,00	2,20	2,40	2,20	-3,78
Y.G	13,40	1,60	1,60	1,40	-2,61
A.K	14,60	2,70	2,70	2,70	-2,80
Ö.D	14,80	2,80	2,80	2,70	-1,85
H.T	14,30	2,80	2,60	2,60	-1,76
B.A	14,40	2,70	2,60	2,60	-2,29
A.Ş	14,50	2,60	2,50	2,30	-1,90
M.Y	15,00	2,60	2,80	2,50	-2,97
O.E	14,30	2,60	2,50	2,50	-2,00
M.C.P	14,30	2,60	2,60	2,50	-2,50

A.C	14,60	2,50	2,50	2,40	-1,98
H.K	14,10	2,50	2,40	2,40	-3,20
B.A	15,00	2,40	2,50	2,50	-1,70
O.H	14,50	2,30	2,00	2,30	-1,49
M.D	14,60	2,30	2,20	2,30	-2,73
Y.K	14,40	2,30	2,30	2,30	-2,29
C.G	14,70	2,30	2,30	2,30	-,2,70
K.A	14,30	2,20	2,20	2,00	-2,30
C.Y	14,60	2,20	1,90	1,80	-2,64
S.C	14,90	2,10	2,30	2,30	-2,49
İ.O.G	15,60	2,70	2,70	2,60	-2,02
Y.K	15,30	2,70	2,60	2,60	-2,20
D.E	15,30	2,70	2,70	2,60	-3,93
O.A	15,90	2,50	2,50	2,50	-2,32
S.S	15,10	2,50	2,50	2,50	-4,65
F.G.T	16,10	2,50	2,40	2,30	-2,80
O.Ü	16,40	2,50	2,50	2,60	-5,15

Tablo5: Pubertal dönem boy kısalığı kontrol grubu

Hasta Adı	Yaş	Sağ optik sinir	Sol optik sinir	Kiyazma	SD
A.D	10,00	2,70	2,70	2,60	
C.D	10,00	2,60	2,60	2,50	
D.O	10,00	2,80	2,80	2,50	
E.Ü	10,00	2,30	2,40	2,30	
G.O	10,00	2,40	2,30	2,00	
H.T.Ö	10,00	2,80	2,70	2,20	
H.D	10,00	2,60	2,60	2,20	
M.Ç	10,00	2,50	2,60	2,10	

M.F.Ç	10,00	2,80	2,70	2,60	
S.Ç	10,00	2,30	2,30	2,10	
S.A	10,00	2,60	2,30	2,30	
Ş.N.A	10,00	2,50	2,50	2,50	
Ş.G	10,00	2,20	2,40	2,30	
H.D	10,00	2,60	2,60	2,60	
H.T	10,00	2,70	2,70	2,50	
İ.N.G	10,00	2,40	2,40	2,20	
M.Ö	10,00	2,60	2,50	2,50	
R.K	10,00	2,70	2,60	2,50	
Y.Y	10,00	2,50	2,50	2,40	
B.K	11,00	2,60	2,60	2,40	
B.Ç	11,00	2,60	2,50	2,30	
E.M.A	11,00	2,50	2,50	2,50	
G.E	11,00	2,30	2,30	2,30	
H.M	11,00	2,40	2,40	2,30	
H.Ö	11,00	2,30	2,20	2,20	
İ.Ç	11,00	2,60	2,50	2,40	
İ.A	11,00	2,60	2,60	2,20	
M.Ş	11,00	2,40	2,30	2,20	
M.N.Ö	11,00	2,40	2,30	2,40	
N.E.Ö	11,00	2,60	2,60	2,60	
S.K	11,00	2,40	2,40	2,20	
T.N.P	11,00	2,70	2,70	2,60	
Z.S.G	11,00	2,40	2,40	2,30	
A.E	12,00	2,40	2,30	2,30	
B.P	12,00	2,80	2,80	2,70	
B.Y	12,00	2,50	2,50	2,50	
C.B	12,00	2,30	2,30	2,30	

C.Y	12,00	2,40	2,40	2,40	
F.Ç	12,00	2,70	2,60	2,50	
K.G.Y	12,00	2,00	2,00	1,80	
M.D	12,00	2,20	2,20	2,20	
R.Ş	12,00	2,30	2,30	2,30	
S.Y	12,00	2,60	2,60	2,60	
S.T	12,00	2,60	2,60	2,50	
Y.Ş	12,00	2,50	2,50	2,50	
Y.C	12,00	2,60	2,60	2,30	
A.S	12,00	2,60	2,50	2,40	
A.M.B	12,00	2,50	2,50	2,50	
B.D	12,00	2,60	2,60	2,60	
F.K	12,00	2,50	2,50	2,50	
M.E.G	12,00	2,50	2,50	2,50	
M.M.D	12,00	2,60	2,60	2,50	
S.G	12,00	2,60	2,50	2,20	
B.D	13,00	2,50	2,40	2,10	
B.T	13,00	2,50	2,50	2,40	
F.N.K	13,00	2,70	2,70	2,50	
G.V	13,00	2,50	2,50	2,50	
G.T	13,00	2,20	2,20	2,30	
K.D	13,00	2,70	2,60	2,40	
M.B	13,00	2,60	2,50	2,50	
S.N.M	13,00	2,30	2,20	2,00	
B.G	13,00	2,50	2,50	2,30	
Z.N.A	13,00	2,80	2,80	2,40	
F.S.A	13,00	2,30	2,20	2,20	
O.Ö	13,00	2,50	2,50	2,60	
O.Ö	13,00	2,50	2,50	2,50	

A.E.İ	14,00	2,70	2,60	2,50	
C.T	14,00	2,60	2,60	2,60	
D.K	14,00	2,60	2,60	2,50	
F.B	14,00	2,60	2,60	2,40	
G.A	14,00	2,40	2,50	2,30	
R.İ	14,00	2,50	2,50	2,50	
S.T	14,00	2,30	2,50	2,30	
T.Ç	14,00	2,50	2,40	2,40	
T.Ş	14,00	2,50	2,50	2,50	
F.Y	14,00	2,60	2,70	2,40	
H.B	14,00	2,30	2,40	2,10	
İ.Ö	14,00	2,50	2,50	2,50	
M.T.A	14,00	2,50	2,60	2,50	
M.C.A	14,00	2,60	2,50	2,40	
M.Ç	14,00	2,60	2,50	2,40	
O.Ç	14,00	2,20	2,40	2,20	

4.BULGULAR

4.1.Hasta Populasyonu:

Araştırmaya dâhil edilen gruplara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6:Çalışma Grubunun Pubertal Dönemlere ve Cinsiyete Göre Yaş Değerleri(Ortalama±Standart sapma)

		kontrol	hasta
prepubertal	Erkek	8.7±0.48	10.2±2.69
	Kadın	8.4±0.51	9.6±2.81
pubertal	Erkek	12.2±1.53	13.8±1.29
	kadın	11.7±1.37	11.8±1.19

4.2 Prepubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda karşılaştırılması

Prepubertal dönemde (1-16yaş) boy kısılığı olan ve olmayan çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ölçümleri değerlendirildi. Buna göre; yapılan ölçümlerin tümünde; hasta grubunda, kontrol grubuna göre elde edilen değerler anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,005$). Örneğin; sağ optik sinir yüksekliği kontrol grubunda $2,5\pm0,13$ mm iken hasta grupta bu değer $2,2\pm0,19$ 'ye düştüğü belirlendi ($p<0,005$). Elde edilen sonuçlar Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Prepubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda MRG ölçümleri

	hasta		saglam		t	P
	ort	ss	ort	Ss		
Sağ optik sinir	2.2	0.19	2.5	0.13	3.9	0.000

Sol optik sinir	2.3	0.20	2.5	0.12	3.1	0.000
Kiyazma	2.2	0.21	2.4	0.10	2.0	0.000

4.3. Pubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda karşılaştırılması

Pubertal dönemde (9-16yaş) boy kısalığı olan ve olmayan çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ölçümleri değerlendirildi. Buna göre; hasta grubunda, kontrol grubuna göre elde edilen değerler sağ ve sol sol optik sinirde kontrol grubuna göre kısmen anlamlı olmakla beraber optik kiyazma ölçümlerinde farklılık saptanmadı ($p<0,005$).

Örneğin; sağ optik sinir yüksekliği kontrol grubunda $2,5\pm0,16$ mm iken hasta grubunda bu değer $2,4\pm0,23$ 'ye düştüğü belirlendi ($p<0,005$). Sol optik sinir için kontrol grubunda $2,4\pm0,15$ iken hasta grubunda $2,4\pm0,23$ ile benzer olduğu saptandı. Kiyazma için kontrol grubunda $2,3\pm0,16$ iken hasta grubunda $2,3\pm0,24$ ile farklılık saptanmadı. Elde edilen sonuçlar Tablo 8 de sunulmuştur.

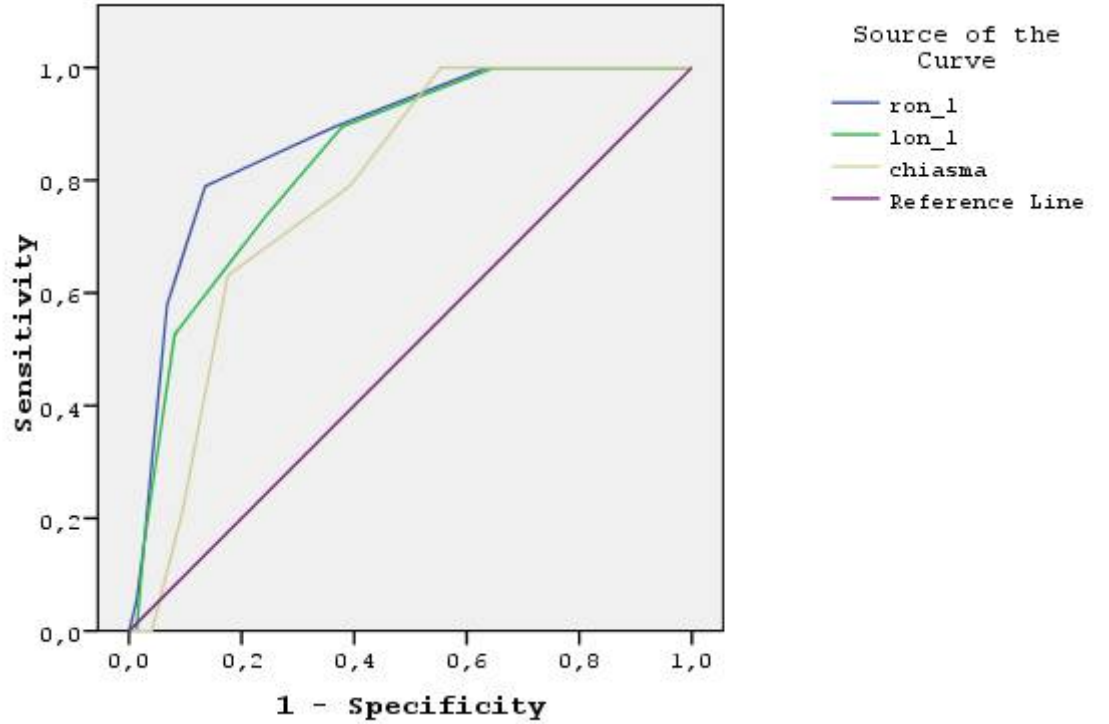
Tablo 8: Pubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin kontrol ve hasta grubunda MRG ölçümleri

	hasta		saglam		t	P
	ort	ss	ort	Ss		
Sağ optik sinir	2.4	0.23	2.5	0.16	2.3	0.038
Sol optik sinir	2.4	0.23	2.4	0.15	2.2	0.050
Kiyazma	2.3	0.24	2.3	0.16	0.1	0.584

4.4.Prepubertal dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin ÖnTanı Koydurucu Değerleri ve Roc Analizi:

Prepubertal dönemde MRG'ye göre yapılan optik sinir ve kiyazma ölçümlerinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı.

Analiz sonuçları Şekil 1'de verildi. Ayrıca; ölçümlerin yaşla korelasyonu hesaplandı ve ölçümlerde yaşa bağlı olarak değişmediği görüldü



Şekil 1: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliği Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi

Optik sinir yüksekliği için en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cutoff) 2,45 mm kiyazma için 2,35 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre sağ optik sinir için duyarlılık %86 ve özgüllük %78 olarak hesaplandı. Sol optik sinir için duyarlılık %75 ve özgüllük %73,kiyazma için duyarlılık % 60 ve özgüllük %78 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo9 -10-11da verildi.

Tablo 9: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sağ optik sinir hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	86.4
Özgüllük	78.9
Ppd	94.1
Npd	60.0

Tablo 10: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sol optik hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	75.6
Özgüllük	73.6
Ppd	91.8
Npd	43.75

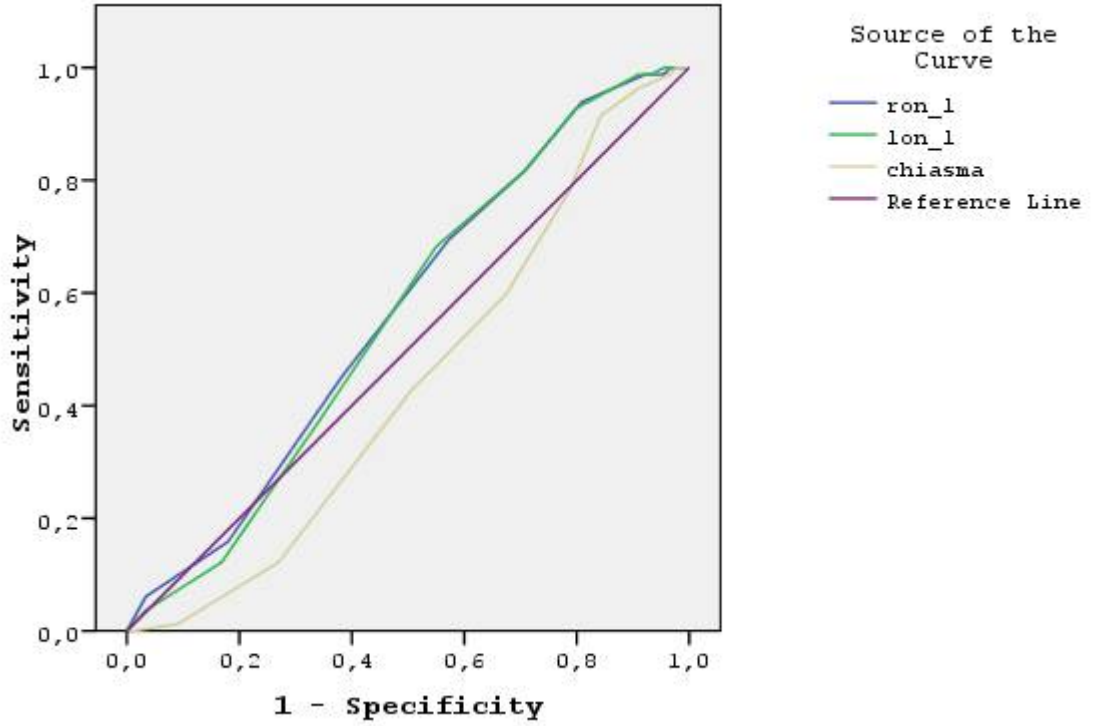
Tablo 11: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre kiyazma hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	60.8
Özgüllük	78.9
Ppd	91.8
Npd	34.0

4.5 Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliği Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi

Prepubertal dönemde MRG'ye göre yapılan optik sinir ve kiyazma ölçümlerinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı.

Analiz sonuçları Şekil 2'de verildi. Ayrıca; ölçümlerin yaşla korelasyonu hesaplandı ve ölçümlerde yaşa bağlı olarak değişmediği görüldü..



Şekil 2: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre optik sinir ve kiyazma yüksekliği Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi

Tablo 12: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sağ optik sinir hipoplazisi Ön Tanı Koydurucu değerler

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	42.6
Özgüllük	69.5
Ppd	60.3
Npd	52.7

**Tablo 13: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre sol optik sinir hipoplazisi
Ön Tanı Koydurucu değerler**

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	44.9
Özgüllük	68.2
Ppd	60.6
Npd	53.3

**Tablo 14: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre kiyazma hipoplazisi
Ön Tanı Koydurucu değerler**

Geçerlik ölçüleri	
Duyarlılık	32.5
Özgüllük	59.7
Ppd	46.7
Npd	44.9

4.6 .Boy kısalığı olan çocuklarda GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocukların kontrol grubuna göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ile karşılaştırılması

Boy kısalığı olan çocukların GH doruk seviyelerine göre GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik olarak hasta grupları olarak kontrol grubuyla optik sinir ile kiyazma yüksekliklerinin prepubertal-pubertal karşılaştırılması için ANOVA testine başvuruldu. Ortalama optik sinir ve kiyazma ölçümleri arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı.($p<0,005$) .Prepubertal dönem boy kısalığı olan çocuklarda sağ optik sinir, sol optik sinir ve kiyazma yükseklik ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Örneğin prepubertal dönemde GHE bağlı boy kısalığı olan çocukta ortalama sağ optik sinir yüksekliği GHE bağlı boy kısalığı olan çocuklarda $2,28\pm0,18$, idiyopatik boy

kısalığı olan çocuklarda $2,27\pm0,22$ iken kontrol grubunda $2,54\pm0,13$ mm ile anlamlı olarak düşük bulundu. hesaplandı ($p<0,005$).Hesaplanan değerler Tablo15 de verildi.

Pubertal dönemde GHE bağlı boy kısalığı olan çocukta ortalama sağ optik sinir yüksekliği GHE bağlı boy kısalığı olan çocuklarda $2,45\pm0,22$, idiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda $2,43\pm0,25$ iken kontrol grubunda $2,50\pm0,16$ mm ile üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,005$)Hesaplanan değerler Tablo16 de verildi.

Tablo15: Boy kısalığı olan prepubertal dönem çocuklarda GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocukların kontrol grubuna göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ile ölçümü ve standard sapması

		sayı	ortalama	ss	p
Sağ optik sinir	idiyopatik	14	2,2786	,22931	0,000
	gheksik	60	2,2867	,18362	
	kontrol	19	2,5474	,13068	
	Total	93	2,3387	,20905	
Sol optik sinir	idiyopatik	14	2,3286	,24629	0,000
	gheksik	60	2,3017	,19000	
	kontrol	19	2,5316	,12496	
	Total	93	2,3527	,20778	
Kiyazma	idiyopatik	14	2,2643	,24371	0,002
	gheksik	60	2,2867	,20623	
	kontrol	19	2,4632	,10651	
	Total	93	2,3194	,20813	

Tablo16: Boy kısalığı olan pubertal dönem çocuklarda GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocukların kontrol grubuna göre optik sinir ve kiyazma yüksekliklerinin MRG ile ölçümü ve standard sapması

		sayı	ortalama	ss	p
Sağ optik sinir	idiyopatik	30	2,4300	,25617	0,107
	gheksik	59	2,4542	,22153	
	kontrol	82	2,5098	,16148	
	Total	171	2,4766	,20359	
Sol optik sinir	idiyopatik	30	2,4133	,25962	0,127
	gheksik	59	2,4424	,22758	
	kontrol	82	2,4927	,15378	
	Total	171	2,4614	,20357	
Kiyazma	idiyopatik	30	2,3600	,28357	0,434
	gheksik	59	2,4153	,21720	
	kontrol	82	2,3793	,16832	
	Total	171	2,3883	,20915	

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır(1,2).GH eksikliği boy kısalığının sık rastlanan endokrinolojik bir nedenidir(24,25).

GHE eksikliği izole olabileceği gibi sporadik ya da idiyoptaik şekilde de ortaya çıkabilir. İzole gh eksikliği için GH gen kümesinde oluşabilecek mutasyonlar ve delesyonlar olabileceği gibi somatotropik hücreler tarafından salınan GH peptid salınımındaki kodlama hatalarından da ortaya çıkabilir. Kombine hipofiz hormon eksikliğinde de GH ile birlikte en az bir adenohipofiz hormonunun da birlikte yokluğuda seyrek görülmekle beraber tariflenmiştir.

Kombine hipofiz hormon eksikliği ilgili mutasyonlar genetik kökenli olabilir. Özellikle (HESX1 ,LHX3 , LHX4 , prop1 ve PIT - 1) gibi transkripsiyon faktörlerindeki gen mutasyonları hipofizer disemriyogeneziste suçlanmıştır(64).

İnsanlarda ve farelerde hipotalamo-hipofiz eksenin gelişiminde sayısız genin aktivitesi tanımlanmıştır. Bu genler POUF1, netrin-1, Prop1 SF- 1, PITX2, Neuro D1, GATA -2 LHX3 , TPIT , SOX3 , Sox2 ve HESX1'dir. Büyüme ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen gen mutasyonları optik sinir üzerinde de bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle HESX1 geninde oluşacak gen mutasyonunda ön hipofiz bezi oluşumu ve optik sinirin birlikte etkilendiği bildirilmektedir(65).

Aron ve arkadaşları ön beyin, optik sinir ve adenohipofiz gelişiminde HESX1 geninin rol oynadığını bildirmişlerdir(59).

Deiner ve arkadaşları; Optik sinir hipoplazisi patogeneğinde retina ganglion hücre aksonlarını normalin altında olduğunu göstermişlerdir ve netrin -1 geninin fonksiyon kaybı olduğunu savunmuşlardır. Bu beyin orta hat disembriyogenezis nedenleri tam belirtilmemekle beraber en sık öngörülen nedeni embriyonik vasküler hareket sırasındaki kanamadır (56).

GHE bağılı boy kısalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalarda MRG ile hipofizer bölgede çeşitli anamoliler tespit edilmiştir. Bu anomaliler arasında ektopik nörohipofiz, hipofizer stalkın hipoplazik veya ayırık olması ve adenohipofiz hipoplazisi sayılabilir(66).

Oliver ve ark(2015)'nin prepubertal dönem çocuklarda yaptıkları araştırmada ONH olan çocukların büyük bir kısmında endokrin fonksiyon bozukluğu ve pubertal rahatsızlıkların olduğu ve en fazla görülen hormon eksikliğinin büyüme hormonu olduğunu tespit etmişlerdir(67).

Brodsky ve arkadaşlarının hipopituitarizm olan çocuklarda yaptığı araştırmada hipotaloma hipofizer disfonksiyonun %15-%60 oranla optik sinir hipoplazisi ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir(44). De morsierin optik sinir hipoplazisini tanımlamasından bu yana yapılan çalışmalarda optik sinir hipoplazisini orta hat defektleri ile birlikte olsun veya olmasın hipotalomo-hipozer enokrinopatiler ile sık birliktelik gösterdiği ve endokrinopatiler arasında da en sık görülen hormon bozukluğunun büyüme hormonu eksikliği olduğu tespit edilmiştir(68).

R Stanhope ve ark(1984) boy kısalığı olan (<3p) 14 çocukta yaptıkları araştırmada ONH tanısı alan prepubertal çağıdaki 14 çocuk boy kısalığı ile başvurmuş ve yapılan tomografide septum pellucidum varlığı ile endokrinopati dışlanmıştır. Final boylarının düşük olması nedeniyle yapılan ikincil bakıda çoğu hastada büyüme hormonu eksikliği saptanmıştır. Septum pellucidum varlığı olsun veya olmasın optik sinir hipoplazisi varlığında endokrin bozukluğun sık olabileceğini ve pediatristlerin bunu dikkate alması gerektiğini yaptıkları araştırma ile bildirmişlerdir(69).

MRG multiplanar kesit alma yeteneği, lense radyasyon vermemesi osseöz orbita içinde lakrimal gland, göz küresi, lens, kas, yağ, nöral doku ve bunlar arasında potansiyel boşluklar olması nedeniyle yumuşak doku kontrastı ayırım yeteneği yüksek, yağ baskılama gibi parametreleri bulunan MRG morfolojik detaylandırma ve eşlik eden intrakraniyal patolojileri gösterme bakımından en seçkin ve çok tercih edilen yöntem durumundadır (70).

Birkabaek ve arkadaşları optik sinirin intrakraniyal segmentinin gösterilmesinde MRG görüntülemenin funduskopi, USG ve BT ye çok üstün

olduğunu ve ONH tanısı konmada sagital ve koronal planda yapılan ölçümler optik sinir yükseklik ve genişliklerini ölçmüştür(4).

Karim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik ölçümler ile MRG ölçümleri arasında 0,066 mm fark olduğunu ölçümler ile kanıtlamışlardır(62).

Birkebaek ve ark. büyüme hormonu eksikliği, idiyopatik boy kısalığı, multiple hormon eksikliği olan çocuklarda optik sinir hipoplazisi için en uygun ölçüm yerinin intrakraniyal prekiyazmatik segment olduğunu, intraorbital segmentin meninks ile çevrili olduğu için ölçüme uygun olmadığını, prekiyazmatik bölgeden yapılan ölçümün BOS ile çevrili olmasından dolayı objektif ölçüme en elverişli yer olduğunu belirtmişlerdir(4). Çalışmamızda da prekiyazmatik ölçümler kullanılmıştır.

Phoebe ve ark (2014) yaptıkları ONH sendromuda MRG' nin rolü konulu araştırmada prekiyazmatik düzeyden yaptıkları ölçümler sunulmuş olup literatürdeki çalışmalarla örtüşmektedir(49).

Çalışmamızda prepubertal ve pubertal dönem boy kısalığı olan çocuklar ile benzer yaş grubunda normal boya sahip çocuklar arasında optik sinir ve kiyazma yükseklikleri arasında farklılık olup olmadığı varsa boy kısalığı olan çocuklarda büyüme hormon profiline göre değişkenlik gösterip göstermediğini değerlendirdik.

MRG ölçümleri boy kısalığı olan; hasta grubunda, kontrol grubuna göre elde edilen değerler anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,005$). Örneğin; sağ optik sinir yüksekliği kontrol grubunda $2,5\pm0,13$ mm iken hasta grupta bu değer $2,2\pm0,19$ 'ye düştüğü belirlendi ($p<0,005$)

Boy kısalığı olan çocuklarda yapılan MRG ölçümlerinde GHE bağlı boy kısalığı ve idiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda benzer ölçümler bulunmuş olup farklılık saptanmamıştır. Optik sinir ve kiyazma yükseklikleri bu iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Örneğin; sağ optik sinir yüksekliği kontrol grubunda $2,5\pm0,13$ mm iken GHE bağlı boy kısalığı olan grupta bu değer $2,2\pm0,18$ 'e idiyopatik boy kısalığı olan grupta $2,2\pm0,22$ 'e düştüğü belirlendi ($p<0,005$)

Çalışmamızda boy kısalığı olan çocuklar ile normal pediatrik yaş grubun karşılaştırılması için MRG'ye göre yapılan optik sinir ve kiyazma ölçümlerinin prepubertal ve pubertal dönmem çocuklarda hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre prepubertal dönemde optik sinir yüksekliği için en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cutoff) 2,45 mm kiyazma için 2,35 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre prepubertal dönem çocuklarda sağ optik sinir için duyarlılık %86, özgüllük %78, pozitif prediktif değer %94 ve negatif prediktif değer 60.0 olarak hesaplandı. Sol optik sinir için duyarlılık %75 özgüllük %73, pozitif prediktif değer %91 ve negatif prediktif değer 43,.0 olarak hesaplandı. Kiyazma için duyarlılık %60 ve özgüllük %78 pozitif prediktifdeğer %91 ve negatif prediktif değer 34.0 olarak hesaplandı. Bu sonuç, Bir çok çalışmada bildirildiği gibi bizim çalışmamızda da prepubertal dönemde opik sinir ve kiyazma yükseklikleri ölçülerek boy kısalığı tanısı koymada yardımcı olacağını göstermiştir.

Çalışmamızda pubertal dönem boy kısalığı olan çocuklar ile normal pediatrik yaş grubun karşılaştırılması için MRG'ye göre yapılan optik sinir ve kiyazma ölçümlerinin pubertal dönem çocuklarda hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre pubertal dönemde GHE bağlı boy kısalığı olan çocukta ortalama sağ optik sinir yüksekliği GHE bağlı boy kısalığı olan çocuklarda $2,45 \pm 0,22$, idiyoPATİK boy kısalığı olan çocuklarda $2,43 \pm 0,25$ iken kontrol grubunda $2,50 \pm 0,16$ mm ölçülmüş olup kontrol gruba göre ortalama yükseklikleri düşük bulunmakla beraber üç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,005$).

Hellström ve ark,40 çocukla yapıkları araştırmada boy kısalığı ile başvuran çocukların yapılan fundoskopik bakılarında 6 çocukta optik sinir hipoplazisi saptanmış olup MRG ile yapılan ölçümlerde bu 6 çocukta optik sinir alanın diğer çocuklara göre düşük olduğu($< 2,01 \text{ mm}^2$) nin altında olduğunu bildirmişlerdir(53). Bu literatür de çalışmamızı desteklemektedir.

Phoebe ve ark(2014) yılında yaptıkları araştırmada (yaş aralığı 1-5,5 arsında değişen 57 çocukta)optik sinir yüksekliği için her yaş için 0,05 mm büyüme öngörüldüğünü söylemişlerdir. ONH tanısı konan çocuklarda yaptıkları

araştırmada MRG' de koronal planda prekiyazmatik düzeyden yapılan optik sinir yükseklik ölçümlerinde ONH konan çocuklarda ($2,24 + 0.052 \times [\text{age in years}]$) bir formülle optik sinir hipoplazisi için yardımcı bir formül olacağını bildirmişlerdir(49).Çalışmamızda da boy kısalığı olan çocuklarda ortalama optik sinir yüksekliklik ölçümleri yaş grubuna göre düşük olup Phoebe ve ark yaptıkları çalışmayla örtüşmektedir

6.SONUÇ:

Sonuç olarak, boy kısalığı olan çocuklarda yapılan hipofiz-kraniyal MRG görüntülenmesi eşlik eden kraniyal patolojileri görüntülemeye çok üstün olup, özellikle prepubertal dönemde ölçülen optik sinir ve kiyazma ölçümünde hipoplazi saptanması durumunda septum pelisidum varlığı olsun veya olmasın, optik sinir ve kiyazma hipoplazisine, endokrin bozukluğun eşlik edebileceğini, erken teşhis ile pediatristlere yardımcı olacağını ve klinik tanıyı doğrulamak için etkin bir veri sağlayacağı kanısına varmış bulunmaktayız.

7.KAYNAKLAR

1. Bundak R, Neyzi O. Buyume. İcinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (yazarlar). Pediatri 1.Ucuncu baskı. İstanbul: Nobel, 2002: 79-99
2. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In : Lifshitz F. (ed). Pediatric Endocrinology. 4th edition. Newyork: Marcel-Dekker; 2004: 1-18.
3. Hamilton J, Blaser S, Daneman D.MR Imaging in Idiopathic GrowthHormone Deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1609–1615
4. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, Grigg JR, Sinha S, Hall CM, Price DA, Lloyd IC, Clayton PE. J Pediatr. 2004 Oct;145(4):536-41.
Optic nerve size evaluated by magnetic resonance imaging in children with optic nerve hypoplasia, multiplepituitary hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency, and idiopathic short stature
5. Hald J.K., Brunberg J.A., Chong B.W. Pituitary gland and parasellar regionin: Edelman R. R., Hesselink R.J. Zlatkin B.M., Crues V.J. Clinical magnetik resonance imaging. Vol 2. 3rd ed. Philedelphia: Saunders, 2006; 1181-1186
6. Phillips PH, Spear C, Brodsky MC. Magnetic resonance diagnosis ofcongenital hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. J AAPOS. 2001Oct;5(5):275-80
7. Ahmad T, Garcia-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M.Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. J Pediatr. 2006;148: 78–84.
8. Nelson, Behrman E.R., Kliegmen R.M., Essentials Of Pediatrics. 3rded.Çev.ed. Tuzcu M. İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 2001; 648-655
9. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2001;120-131
10. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. Pediatrik Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar,.İkinci baskı, Nobel,2007: 1103- 1119

11. Lifshitz F and Botero D. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 4.ed. Newyork: Marcel Dekker Inc;2003.p.10-1.
- 12.. Styne DM: Puberty and its disorders in boys. Endocrinol metab Clin North Am 20 (1):43-50,1991
13. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI: Growth deceleration patterns in children with constutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 62: 529-532.
14. Albanese A, Stanfore R: Investigation of delayed puberty. Clin Endocrinol 43: 106-108,1995
15. Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Boy kısalığının etiyolojik dağılımı: 1013 vakanıncelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42: 205-213
16. Demirbilek H. Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006, 2(10): 1-6
17. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes. TEM2000; 11 (6): 227-230
18. Grigelioniene G, Eklof O, Ivarsson SA, Westphal O, Neumeyer L, Kedra D,Dumanski J, Hagenas L. Mutations in short stature homeobox containing gene(SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. Hum Genet 2000; 107:145-149.
19. Zinn AR, Wei F, Zhang L, et al. Complete SHOX deficiency causes langermesomelic dysplasia. Am J Med Genet 2002;110: 158-163
20. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turnersyndrome. Nat Genet 1997; 16: 54-63
21. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. Çev. ed. Aytekin Y.İstanbul: Barış kitapçılık Ltd. Şti. 1998; 380-385
22. Van Tıp Dergisi, Boy Kısalıkları, Cilt 13, Sayı:2, Nisan 2006: 67

23. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al (1994) Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 125: 29–35
24. Shimatsu A. Hypopituitarism: Oddities Horm Res 2007; 68(suppl 5):137
25. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR Imaging in Idiopathic Growth Hormone Deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1609–1615
26. Walvoord EC, Rosenman MB, Eugster EA. Prevalence of Adrenocorticotropin Deficiency in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency. The J Clin Endocrinol & Metabolism 2004;89(10):5030–5034
27. Wit J.M., Clayton P.E., Rogol A.D., Savage M.O., Saenger P.H., Cohen P. (2008) Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation, Growth Horm & IGF Res, 18, pp 89-110
28. Darendeliler F, Bundak R, Guncel Pediatri Dergisi, Boy Kısaliğına Yaklaşım, Cilt: 3, Sayı: 1, Mart: 2005
29. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP, Multiple Pituitary Hormone Deficiency (Mphd). In: Pediatr Endocrinol Chapter 1a. Growth And Growth Disorders. 2010
30. Guyton A.C., Hall J.E., Textbook Of Medical Physiology. Çev.ed. Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 1996; 933-1045
31. Spiliotis BE., August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB, Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction. J American Med Assoc 1984;vol :251.no:1.
32. Pescovitz OH. Eugster EA., Pediatric endocrinology : Mechanisms, Manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins. 2004;63-224
33. Geffner M.E. Hypopituitarism in Childhood. 2002 <http://www.medscape.com/viewarticle/438527>
34. Ferry, R. Hypopituitarism in Children. 2007,

(http://www.emedicinehealth.com/hypopituitarism_in_children/article_em.htm)

35. Geffner M.E., Hypopituitarism in Childhood. 2002

36. Ferry,R.,Hypopituitarism in Children.2007

37. Frindik JP, Pituitary Morphologic Anomalies and Magnetic Resonancemaging in Pediatric Growth Hormone Deficiency. The Endocrinologist 2001;11: 289–295

38. Bordallo MAN, Tellerman LD, Bosignoli R, Oliveira FRM, Gazolla FM, Madeira IR, Zanier JFC, Henriques JLM. Neuroradiological investigation in patients with idiopathic growth hormone deficiency. J de Pediatr 2004;0021-7557

39. Douglas D Neuroradiology Useful for Classifying Hypopituitarism ClinEndocrinol 2009;71: 376-382

40. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P Growth HormoneDeficiency with Ectopic Neurohypophysis: Anatomical Variations and Relationshipbetween the Visibility of the Pituitary Stalk Asserted by Magnetic Resonance Imaging andAnterior Pituitary Function J Clin Endocrinol & Metabol. 1999; Vol. 84, No. 7

41. Osorio MGF, Marui S, Jorge AL, Latronico AC, Lo LS, Leite CC, EstefanV, Mendonca BB, Arnhold IP. Pituitary Magnetic Resonance Imaging and Function in Patients with Growth Hormone Deficiency with and without Mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 Genes J Clinical Endocrinol & Metabol 2002; 87(11): 5076–5084

42. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzalan A. MRFindings in Growth Hormone Deficiency: Correlation with Severity of Hypopituitarism AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1495–1499

43. Lifshitz F Pediatric Endocrinology fifth edition New York: Informa Healthcare USA.2007;1-135

44. Phillips PH, Spear C, Brodsky MC. Magnetic resonance diagnosis of congenital hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. J AAPOS. 2001 Oct;5(5):275-80.
45. Chapman I.M. Hypopituitarism in Children Resulting in Short Stature (Pituitary Dwarfism). 2007, <http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch151/ch151e.html>
46. Fink A. M. Vidmar S. Kumbla S. Pedreira C. C, Kanumakala S., Williams C., Carlin J. B., Cameron F. J. Age-Related Pituitary Volumes in Prepubertal Children with Normal Endocrine Function: Volumetric Magnetic Resonance Data. J Clin Endocrinol & Metabol 2005;90(6):3274–3278
47. Hald J.K. Brunberg J.A., Chong B.W. Pituitary gland and parasellar region in: Edelman R. R., Hesselink R.J. Zlatkin B.M., Cruess V.J. Clinical magnetic resonance imaging. Vol 2. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 1181-1186
48. MacMaster FP, Keshavan M, Mirza Y, Carrey N, Upadhyaya AR, El-Sheikh R, Buhagiar CJ, Taormina SP, Boyd C, Lynch M, Rose M, Ivey J, Moore GJ, Rosenberg DR. Development and sexual dimorphism of the pituitary gland. Life Sci. 2007 February 13; 80(10): 940–944
49. The Role of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Optic Nerve Hypoplasia Phoebe D, Lenhart, Nilesh K, Desai, Beau B, Bruce, Amy K, Hutchinson, and Scott R, Lambert
50. Easty DL Sparrow JM. Developmental Abnormalities Of The Posterior Segment. Oxford Textbook Of Ophthalmology. Volume 2. Oxford Medical Publications; 999-1001:1999
51. Başaklar C; Sadler TW. Göz. Langman's Medikal Embriyoloji. 6. Baskı. Palme Yayıncılık. 321-9:1993
52. Miller NR, Newman NJ, Bioussé V, Kerrison JB. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th Ed, Philadelphia, Pennsylvania, Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

53. Optic Nerve Structure and Pathologies Reference Module in Biomedical Sciences, from Pathobiology of Human Disease, 2014, Pages 2115-2125 Current as of 1 September 2014 T.H.Khanh Vu, R Zhu, L Yang, D.F. Chen,
54. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970;1: 893–4.
55. 2014 Mar 28;7: 191. doi: 10.1186/1756-0500-7-191.
Septo-optic dysplasia plus: a case report. Zoric L, Nikolic S, Stojcic M, Zoric D, Jakovljevic S.
56. Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. Deiner MS, Kennedy TE, Fazeli A, Serafini T, Tessier-Lavigne M, Sretavan DW
57. Zoric et al.: Septo-optic dysplasia plus: a case. *BMC Research Notes* 2014 7:191. (Garcia-Filion P, Borchert M: Optic nerve hypoplasia syndrome: a review of the epidemiology and clinical associations. *Curr Treat Options Neurol* 2013,15:78–89.
58. Kelberman D, Dattani MT: Septo-optic dysplasia - novel insights into the aetiology. *Horm Res* 2008, 69:257–265.)
59. Aron D.C, Findling W.F., Tyrell J.B. (2007): Hypothalamus & Pituitary Gland .In: Gardner G.D., Shoback D. (eds), Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8 ed, The McGraw-Hill Companies, pp 101-156
60. Johnson MC, Policeni BA, Lee AG, Smoker WRK. Neuroimaging in Ophthalmology. Third edition. 2011 New York Oxford University Press, 1-112
61. Huseyin AKAN, Emel ADA. Baş Boyun Radyolojisi 2008 Sayfa 3-80
62. Karim S, Clark RA, Poukens V, Demer JL. Demonstration of systematic variation in human intraorbital optic nerve size by quantitative magnetic resonance imaging and histology *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(4):1047–1051)

63. Ali BH, Logani S, Kozlov KL, Arnold AC, Bateman B. Progression of retinal nerve fiber myelination in childhood. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):515–517
64. Maria I. Argyropoulou, Æ Dimitrios Nikiforos Kiortsis. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. Received: 5 April 2005 / Accepted: 26 April 2005 / Published online: 1 June 2005 Springer-Verlag 2005)
65. Oman J. *Ophthalmol.* 2013 May;6(2):77-82. doi: 10.4103/0974-620X.116622. Optic nerve hypoplasia. Kaur S, Jain S, Sodhi HB, Rastogi A, Kamlesh.
66. Arends NJT, Lip Wvd, Robben SGF, Hokken-Koelega ACS. MRI findings of the pituitary gland in short children born small for gestational age (SGA) in comparison with growth hormone-deficient (GHD) children and children with normal stature. *Clinical Endocrinol* 2002;57: 719-724
67. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy to adolescence. Oliver J Oatman, Donald R McClellan, Micah L Olson and Pamela Garcia-Filion
68. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, Grigg JR, Sinha S, Hall CM, et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 5281-6.
69. Hypoplastic optic nerves and pituitary dysfunction: A spectrum of anatomical and endocrine abnormalities. Stanhope, M A Preece, and RC G D Brook. Department of Paediatrics, The Middlesex Hospital and The Institute of Child Health, Guilford Street, London
70. Optic Nerve Hypoplasia: Identification by Magnetic Resonance Imaging. Michael C. Brodsky, MD; Charles M. Glasier, MD; Stephen C. Pollock, MD; Edgardo J. C. Angtuago, MD
71. Hellstrom A, Wiklund L, Svensson E. Diagnostic value of magnetic resonance imaging and planimetric measurement of optic disc size in confirming optic nerve hypoplasia. *J AAPOS* 1999;3(2):104–108.

