

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BOY KISALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN HİPOFİZ ve
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İNCELEMELERİNDEN YAPILAN HİPOFİZ BEZİ
VOLUM VE UZUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN
NORMAL BÜYÜME ve GELİŞİME SAHİP
ÇOCUKLARIN ÖLÇÜMLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Atakan ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BOY KISALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN HİPOFİZ ve
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
İNCELEMELERİNDEN YAPILAN HİPOFİZ BEZİ
VOLUM VE UZUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN
NORMAL BÜYÜME ve GELİŞİME SAHİP
ÇOCUKLARIN ÖLÇÜMLERİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Atakan ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	III
TABLolar.....	IV
ŞEKİLLER.....	VI
RESİMLER.....	VII
ÖNSÖZ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji.....	3
2.1.1. Adenohipofizin Gelişimi.....	3
2.1.2. Nörohipofizin Gelişimi.....	4
2.2. Anatomi.....	5
2.2.1. Sellar ve Parasellar Bölge Anatomisi.....	6
2.2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi.....	9
2.3. Hipofiz Bezi Fizyolojisi.....	12
2.3.1. Ön Hipofiz Hormonları.....	13
2.3.1.1. Büyüme Hormonu.....	13
2.3.1.2. Tiroid Stimulan Hormon.....	15
2.3.1.3. Gonadotropinler.....	15
2.3.1.4. Prolaktin.....	15
2.3.1.5. Adrenokortikotropik Hormon.....	16
2.3.2. Arka Hipofiz Hormonları.....	17
2.3.2.1. Arjinin Vazopressin.....	17
2.3.2.2. Oksitosin.....	17
2.4. Boy Kısaldığı.....	17
2.4.1. Boy Kısaldığına Tanısal Yaklaşım.....	18

2.4.2. Boy Kısallığının Etiyolojisi.....	21
2.4.2.1. Konstitüsyonel Büyüme Gecikmesi.....	23
2.4.2.2. Genetik(Ailevi) Boy Kısallığı.....	23
2.4.2.3. Hipofizer Boy Kısallığı.....	24
2.5. Hipofiz Bezi Görüntüleme Yöntemleri.....	27
2.5.1. Direkt Grafi.....	29
2.5.2. Serebral Anjiyografi.....	29
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	29
2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Hasta Seçimi.....	40
3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	40
3.1.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri.....	41
3.2. Görüntüleme Protokolü.....	41
3.3. MRG İncelemesinde Kullanılan Sekanslar.....	41
3.4. Ölçümler.....	42
4. BULGULAR.....	46
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	68
6. TARTIŞMA.....	74
7. SONUÇ.....	81
8. KAYNAKLAR.....	83
9. ETİK KURUL KARAR FORMU.....	95

KISALTMALAR

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT : Bilgisayarlı Tomografi

FOV : Field of View

TSE : Turbo Spin Eko

STIR : Spectral Presaturation with Inversion Recovery

DAG : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

MTG : Manyetizasyon Transfer Görüntüleme

MTR : Manyetization Transfer Ratio

ROC : Receiver Operating Curve

BH : Büyüme Hormonu

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone (Büyüme Hormonu Salgılatan Hormon)

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

FSH : Foliküler Stimulan Hormon

LH : Lüteinizan Hormon

POMC : Proopiomelanokortin

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

CRH : Corticotropin Releasing Hormone (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)

PRL : Prolaktin

IGF : Insuline like Growth Factor

IGFBP : IGF Bağlayıcı Protein

TABLÖLAR

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo-2: Prepubertal dönem hasta grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo-3: Pubertal dönem hasta grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo-4: Prepubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo-5: Pubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo-6: Hipofiz uzunluk ve hacim ölçümlerinde araştırmacılar arası korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo-7: Tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-8: Tüm hasta grubunun ölçüm verilerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo-9: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-10: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile diğer nedenlerle boy kısalığı olan hasta grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-11: Prepubertal ve Pubertal Dönem Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Yaşa Bağlı Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Tablo-12: Prepubertal dönem tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-13: Prepubertal dönem izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-14: Pubertal dönem tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-15: Pubertal dönem izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo-16: Tüm yaş grubu çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Tablo-17: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Tablo-18: Prepubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Tablo-19: Pubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

ŞEKİLLER

Şekil-1: Hipofiz bezi embriyolojisi

Şekil-2: Kafa tabanı anatomisi

Şekil-3: Sella tursikanın sagital ve superiordan anatomisi

Şekil-4: Kavernöz sinüs anatomisi

Şekil-5: Hipofiz bezi anatomisi

Şekil-6: Hipofiz bezi kanlanması

Şekil-7: Hipofiz bezinden salgılanan hormonlar

Şekil-8: Büyüme hormonu salınımının düzenlenmesi ve etkileri

Şekil-9: Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal aks

Şekil-10: 2-18 yaş erkek çocuklarda boy persantil eğrisi

Şekil-11: Hipopituitarizm nedenleri

Şekil-12: Tüm yaş grubu çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Şekil-13: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Şekil-14: Prepubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Şekil-15: Pubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

RESİMLER

Resim-1: Normal hipofiz bezinin prekontrast (A) ve postkontrast (B) T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri

Resim-2: Hipofizer mikroadenom

Resim-3: Kontrol grubundan epilepsi tanılı 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T1A sagittal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü midsagittal kesitte adenohipofizin yükseklik (A) ve ön-arka (B) uzunluğunun ölçülmesi

Resim-4: Kontrol grubundan epilepsi tanılı 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T2A koronal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü kesitte adenohipofizin lateral uzunluğunun ölçülmesi

Resim-5: BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T1A sagittal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü midsagittal kesitte adenohipofizin yükseklik (A) ve ön-arka (B) uzunluğunun ölçülmesi

Resim-6: BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T2A koronal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü kesitte adenohipofizin lateral uzunluğunun ölçülmesi

Resim-7 ve 8: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 8 yaşındaki (prepubertal) erkek hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

Resim-9 ve 10: İdiopatik boy kısalığı tanılı 10 yaşındaki (pubertal) kız hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

Resim-11 ve 12: Çoklu hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı olan 12 yaşındaki (pubertal) kız hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

Resim-13 ve 14: Sendromik boy kısalığı tanılı 6 yaşındaki (prepubertal) erkek hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

Resim-15 ve 16: Kontrol grubundan 2 yaşındaki (prepubertal) kız olguya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

Resim-17 ve 18: Kontrol grubundan 14 yaşındaki (pubertal) kız olguya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ, Prof. Dr. Oğuz DİCLE, Prof. Dr. Emel ADA, Prof. Dr. Enis İĞCİ, Prof. Dr. Pınar BALCI, Prof. Dr. Süleyman MEN, Prof. Dr. Funda OBUZ, Prof. Dr. Mustafa SEÇİL, Prof. Dr. Ali BALCI, Doç. Dr. Aytaç GÜLCÜ, Doç. Dr. Nuri KARABAY, Doç. Dr. Canan TUNCER ALTAY, Doç. Dr. N. Sinem GEZER, Uzm. Dr. Işıl BAŞARA AKIN, Uzm. Dr. Mustafa BARIŞ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Engin deneyimi ve bilgisi ile radyoloji eğitimime büyük katkısı olan, eğitimim süresince hep desteğini esirgemeyen ve tez çalışmamın her aşamasında yardımcı olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ'e ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmam süresince bana yardımını esirgemeyen ve tezimde ikinci gözlemci olarak yer alan Uzm. Dr. Fatma Ceren SARIOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

İyi ve kötü günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca bana hep destek olan, beni "ben" yapan ve varlığına her zaman şükrettiğim, iyi ki benim olan anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin yazım aşamasında sabrını ve desteğini benden esirgemeyen, bana güç katan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Atakan ARSLAN

ÖZET

BOY KISALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN HİPOFİZ ve BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İNCELEMELERİNDEN YAPILAN HİPOFİZ BEZİ VOLUM VE UZUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN NORMAL BÜYÜME ve GELİŞİME SAHİP ÇOCUKLARIN ÖLÇÜMLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Patolojik boy kısalığı nedenleri arasında hipotalamo-hipofizer bölgedeki özellikle hipofiz bezine ait patolojiler önemli yer tutmaktadır. Tanısal süreçte bu bölgenin hipofiz MRG ile görüntülenmesi sıkça başvurulmuş bir yöntem olup bu alana ait yer kaplayıcı lezyonlar, infeksiyöz / inflamatuvar patolojiler veya hipoplazi / aplazi varlığının tespiti hem tanısal sürece hem de tedavi planlamasına yön vermektedir. BH yanında birçok hormonun sentez ve salınımında rol alan hipofiz bezinin hipoplazi veya aplazinin boy kısalığına neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; boy kısalığı nedeniyle hipofiz MRG incelemesi yapılan hastalar ile başka nedenlerle hipofiz MRG incelemesi olan çocukların adenohipofize ait yükseklik, ön – arka uzunluk ve lateral uzunlukları ile matematiksel yolla hesaplanan adenohipofiz hacimleri ve iş istasyonunda üç boyutlu veri üzerinden ölçülen adenohipofiz hacimlerini karşılaştırmak ve bu ölçüm değerlerinin tanısal sürece katkısını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Hastanemizin radyolojik görüntüleme arşivi retrospektif olarak taranarak Ocak 2008 – Mayıs 2018 tarihleri arasında, boy kısalığı ve boy kısalığı dışındaki nedenlerle Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde tetkik edilen 2-17 yaş arasındaki hastalara ait hipofiz MRG incelemeleri belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil olma kriterlerini karşılayan boy kısalığı tanılı 96 hasta (47 erkek, 49 kız) ; izole BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, idiopatik boy kısalığı, çoklu hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı ve sendromik boy kısalığı alt gruplarına ayrılmış ve 109 olgudan (59 erkek, 50 kız) oluşan kontrol grubu ile, hpofiz MRG incelemeleri üzerinden yapılan uzunluk ve hacim ölçümleri uygun istatistiksel testlerle karşılaştırılmıştır. Tüm ölçüm değerleri için adenohipofiz hipoplazisi için eşik değerler belirlenmiş ve bunlara ait duyarlılık ve seçicilik oranları belirtilmiştir.

BULGULAR: Boy kısalığı tanılı hasta grubunun hipofiz MRG incelemelerinden yapılan tüm uzunluk ve hacim ölçümlerinin ortalama değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p değeri <0,001). Tüm ölçümlerde hastanın yaşı ile zayıf derecede korelasyon saptanmıştır. Yapılan ROC analizlerinde adenohipofiz hipoplazisini ortaya koyarak tanısal sürece katkı sağlayan en önemli parametre olarak hem boy kısalığı tanılı tüm hastalarda hem de izole BH eksikliğine bağlı boy kısalığı olan hastalarda iş istasyonu üzerinde ölçülen adenohipofiz hacmi bulunmuştur. Prepubertal dönemde patolojik boy kısalığı tanısında iş istasyonu üzerinden yapılan adenohipofiz hacim ölçümünden sonra en değerli parametreler adenohipofize ait yükseklik ve ön – arka uzunluk ölçümleri iken, pubertal dönemde ise ön – arka uzunluk ölçümüdür.

SONUÇ: Çocuklarda önemli bir sorun olan boy kısalığı tanısında hipofiz MRG incelemesi sıkça başvurulmuş ve tanıya katkı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Patolojik boy kısalığı olan çocuklarda adenohipofizin uzunluk ve hacim değerleri normal büyüme ve gelişime sahip çocuklara kıyasla düşük bulunmaktadır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak adenohipofiz hacmi iş istasyonunda üç boyutlu veri üzerinden de ölçülmüş ve bu ölçümlerden patolojik boy kısalığı tanısında en faydalı parametre olarak iş istasyonu üzerinden üç boyutlu veri kullanılarak yapılan adenohipofiz hacim ölçümü bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulguların daha geniş hasta sayılı yeni çalışmalarla desteklenmesi yaş ve boy kısalığı alt gruplarıyla ilişkilerin belirlenmesi için faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, izole BH eksikliği, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme, adenohipofiz

ABSTRACT

COMPARISON OF THE VOLUME AND MEASUREMENTS OF THE PITUITARY GLAND BY USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING BETWEEN CHILDREN WITH SHORT STATURE AND CHILDREN WHO HAVE NORMAL GROWTH AND DEVELOPMENT

PURPOSE: Hypothalamo-hypophyseal disorders are common cause of the short stature in children. Magnetic resonance imaging has an important role to evaluate the mass, infectious and inflammatory disease, hypoplasia and aplasia of the hypophysis gland. Hypoplasia and aplasia should be considered carefully in children with short stature symptoms. The aim of this study is to evaluate and compare the measurements and volume of the adenohypophysis in children with short stature and healthy population.

MATERIAL and METHODS: We reviewed retrospectively in children with short stature between January 2008 and May 2018. Children who underwent hypophysis magnetic resonance imaging were included in our study. The etiology of short stature were grouped as isolated growth deficiency, multiple hormone deficiencies, idiopathic, and syndromic. The height, transverse diameter, and anteroposterior diameter and volume of adenohypophysis were calculated. All of the data were compared with sex and age-matched control group.

RESULTS: 96 patients (47 boys and 49 girls) and 109 (59 boys and 50 girls) normal children were included. All of the diameters and volume analysis were lower in patient group than in the control group, significantly ($p < 0,001$). The most significant measurement was found as volumetric analysis of adenohypophysis to determine the hypoplasia of adenohypophysis. The most significant parameters to determine the hypoplasia was the height and the anteroposterior diameter in prepubertal patients, following the volumetric analysis; while it was the anteroposterior diameter in pubertal patients.

CONCLUSION: The diameters and volume of adenohypophysis were found lower in children with short stature. Adenohypophysis volume was the most valuable

parameter in the diagnosis of pathological short stature. Further analysis should be done to reach more accurate results.

Keywords: short stature, isolated growth hormone deficiency, magnetic resonance imaging, hypophysis gland



1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Sağlıklı bir büyüme ve gelişmede çevresel, genetik ve besinsel faktörlerin uyumu ve dengesi temel belirleyicidir. Tüm bu faktörlerdeki aksaklıklar veya eksiklikler büyüme ve gelişme geriliğinin nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla büyüme ve gelişmenin normal devam etmesi bireyin sağlıklı olduğunun bir göstergesidir. Büyüme ve gelişmenin hem günlük hayatta hem de klinikte en önemli göstergesi boy uzamasıdır. Büyüme ve gelişmede en önemli endokrin faktörler büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır. Büyüme hormonu; bu etkisini karaciğerden IGF sentezini artırarak göstermektedir.

Büyüme hormonu eksikliği boy kısalığının sık rastlanan endokrin sebeplerindendir. Bu durum izole BH eksikliği şeklinde görülebileceği gibi panhipopituitarizm şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Patolojik boy kısalığı nedenleri arasında hipotalamo-hipofizer bölgedeki özellikle hipofiz bezine ait patolojiler önemli yer tutmaktadır. Tanısal süreçte bu bölgenin hipofiz manyetik rezonans görüntüleme ile görüntülenmesi sıkça başvurulmuş bir yöntem olup bu alana ait yer kaplayıcı lezyonlar, infeksiyöz / inflamatuvar patolojiler veya hipoplazi / aplazi varlığının tespiti hem tanısal süreçte hem de tedavi planlamasına yön vermektedir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda boy kısalığı olan çocuklarda hipotalamo-hipofizer bölgede birçok patoloji tariflenmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda boy kısalığı olan çocuklarda bu bölgede yer kaplayıcı lezyon olmaksızın hipofiz bezinin normal popülasyona kıyasla küçük olduğu saptanmıştır. Büyüme hormonu yanında birçok hormonun sentez ve salınımında rol alan hipofiz bezinin hipoplazi veya aplazisinin boy kısalığına neden olduğu bilinmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme hem bu bölgeye ait patolojilerin ortaya konmasında hem de hipofiz bezine ait hipoplazi veya aplazinin saptanmasında en değerli görüntüleme yöntemidir. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu yanında iyonizan radyasyon kullanılmaması ve multiplanar görüntülemeye imkan sağlaması diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla en önemli üstünlükleridir.

Son yıllarda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeledeki veriler üzerinden çeşitli organların volüm analizlerinin yapılabilmesi, çeşitli yazılımlarla mümkün olmakta ve klinisyenlere yada cerrahlara büyük kolaylık sağlamaktadır. Hipofiz bezinin iş istasyonunda volüm ölçümlerinin yapılarak hipoplaziyi ortaya koyacak sınır değerlerinin belirlenmesi uzunluk ölçümlerinde karşılaşılabilecek yanılgıları en aza indirerek tanısal süreçte klinisyenlere büyük kolaylık ve fayda sağlayacaktır.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı; boy kısalığı nedeniyle hipofiz MRG incelemesi yapılan hastalar ile başka nedenlerle hipofiz MRG incelemesi olan çocukların adenohipofize ait yükseklik, ön – arka uzunluk ve lateral uzunlukları ile matematiksel yolla hesaplanan adenohipofiz hacimleri ve iş istasyonunda üç boyutlu veri üzerinden ölçülen adenohipofiz hacimlerini karşılaştırmak ve bu ölçüm değerlerinin tanısal sürece katkısını değerlendirmektir.

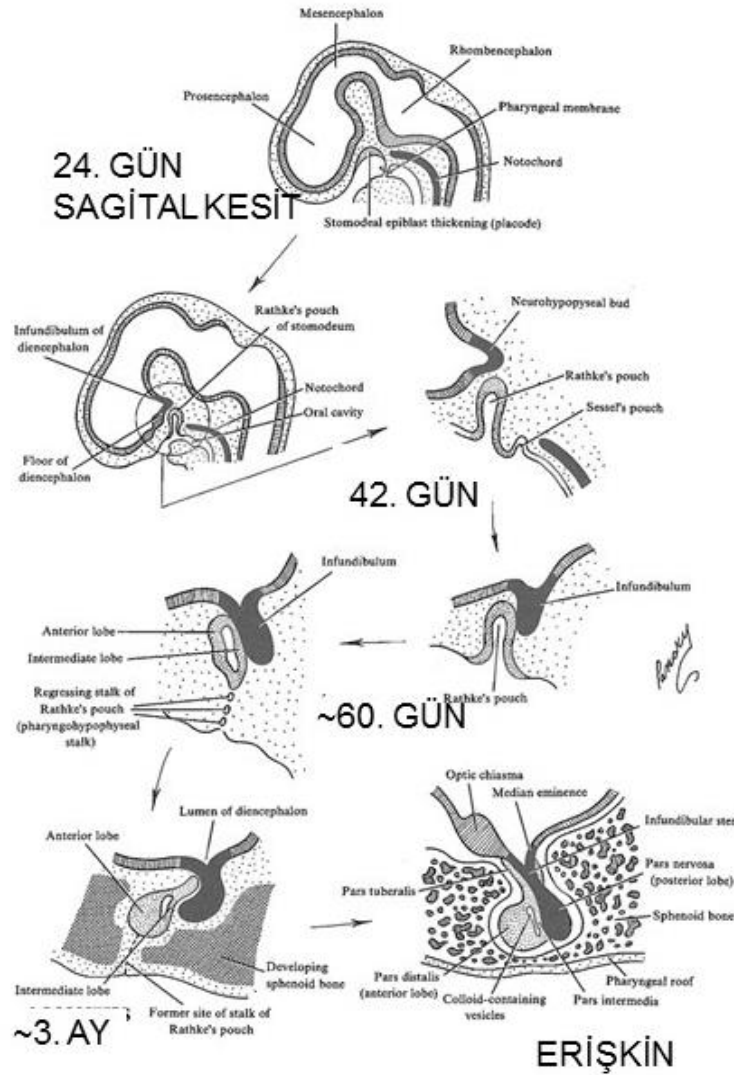
Ayrıca, yapılan ölçümlerin demografik veriler (yaş, cinsiyet, pubertal evre) ile birlikte araştırılması ve hipofizer hipoplaziyi ortaya koyacak sınır değerlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

2.1.1. Adenohipofizin gelişimi

Hipofiz bezi embriyonel hayatta, Rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) olmak üzere iki ayrı ektodermal yapı tarafından oluşmaktadır. Bu nedenle de erişkinde iki farklı doku tipi içermektedir. 8 somitli bir embriyoda hipofiz bezinin ilk taslağı intrauterin 3. haftanın sonunda belirlemekte ve 3. ile 4. aylarda son şeklini almaktadır. Adenohipofiz, Rathke kesesinden gelişmektedir. Rathke kesesi, intrauterin dönemin 4. haftalarında bukkofaringeal membranın önünde ve stomodeumun (oral ektoderm) tavanında yukarı doğru divertikül şeklinde uzamaktadır. Önde yukarı doğru uzama devam ederken arkadan da nöral ektoderm ikisi birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam etmektedir. Rathke kesesinin yukarıya göçü esnasında kenarları kıvrılarak kaynaşmakta ve çevreleyen mezoderm içerisinde kapalı bir kese halini almaktadır. Bu kese, başlangıç yerine bağlantısını sağlayan kanalın körelmesiyle onu çevreleyen ve ileride sfenoid kemik ve sfenoid sinüsü oluşturacak olan mezodermin içerisinde kalmaktadır. Rathke kesesinin başlangıç yerinde kalan tomurcuktan ise faringeal hipofizin geliştiği düşünülmektedir. Rathke kesesinin, aşağı göç eden nöral ektodermin median eminensin altında kalan parçası tarafından sarılan kranialdeki kısmına pars tüberalis denmektedir. Alt kesimdeki şişkin görünümdeki kısmı da pars distalis adını almaktadır. Rathke kesesinin yukarı göçü esnasında kenarlarının kıvrılarak kese halini alması sonucu ortada yarık şeklinde kalan lümen erişkinde pars intermedia olarak adlandırılmaktadır. Sonuç olarak gelişimini tamamlamış bir hipofiz bezi pars distalis(hipofiz ön lobunun esas kısmı), pars tüberalis(hipofiz ön lobundan yukarı uzanan kısım) ve pars intermedia olmak üzere üç parçadan oluşmaktadır (1,2,3).



Şekil-1: Hipofiz bezi embriyolojisi (128)

2.1.2. Nörohipofizin gelişimi

Nörohipofizin gelişimi adenohipofize kıyasla biraz daha geç olmaktadır. Rathke kesesinin oluşumuyla birlikte diensefalon tabanında nörohipofiz taslağının bir kalınlaşma şeklinde belirdiği görülmektedir. Bu esnada mezenkim de, Rathke kesesi ile diensefalonun arasına girmektedir. Nörohipofiz taslağından sırayla recessus infundibuli ve processus infundibuli oluşmakta ve adenohipofizin arkasında aşağı doğru gelişim göstermektedir. Erişkinde pars nervosa adını alan arka lob infundibulumdan, median eminens ise infundibuler stemden gelişmektedir.

Portal sistem intrauterin 7-8. Haftalarda gelişimine başlamaktadır. Median eminens ve ön lob 12. Haftada kanlanırken, hipotalamo-hipofizer portal sistem dolaşımı 20. Haftada oluşmaktadır (4,5,6).

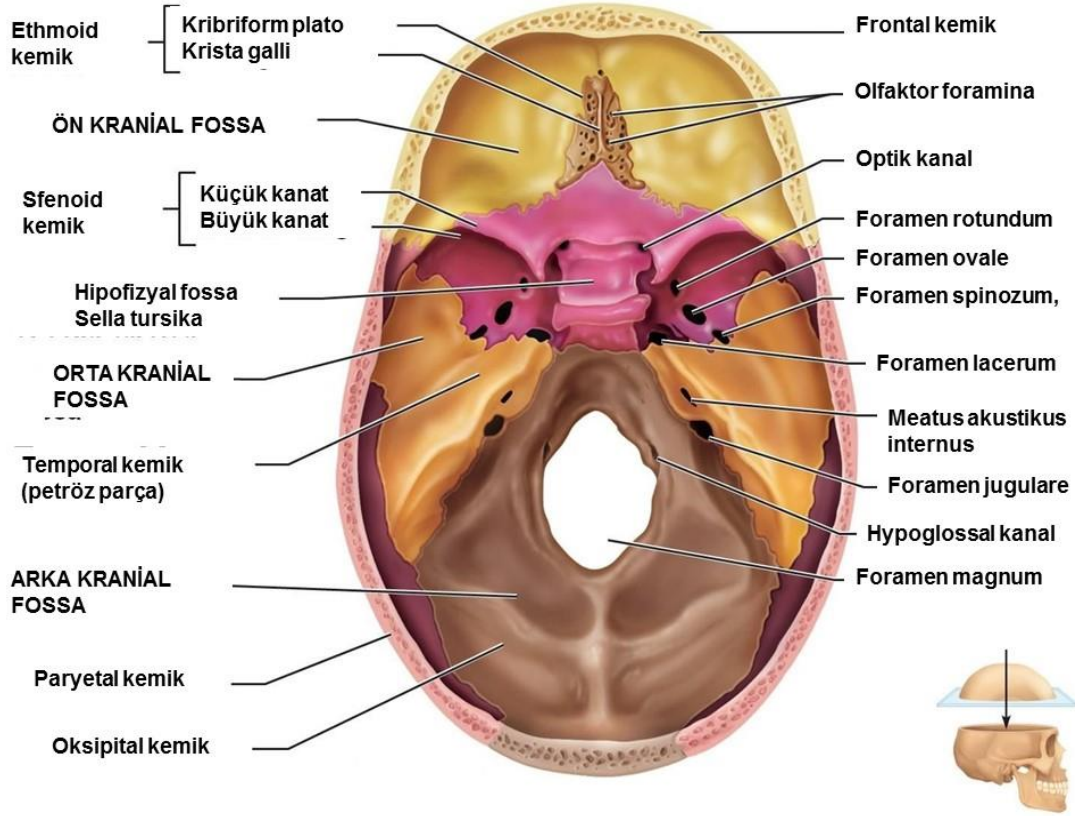
2.2. Anatomi

Kafa tabanı, kranial boşluğun tabanını yapan, boyun ve yüze ait yapılarla beyin dokusunu birbirinden ayıran kemiklerden oluşmaktadır. Önden arkaya doğru frontal kemik, ethmoid kemik, sfenoid kemik, paryetal kemik, temporal kemik ve oksipital kemik yer almaktadır. Bu kemikler arasında frontoethmoidal suture, sfenoethmoidal suture, sfenofrontal suture, sfenopetrozal suture, sfenosquamosal suture ve petrosquamosal suture yer almaktadır. İç yüz ön kranial fossa, orta kranial fossa ve arka kranial fossa olarak üçe ayrılmaktadır. Bu kemik oluşumları birbirinden önemli vasküler ve nöral elemanların geçişini sağlayan foramenler içermektedir.

Ön kranial fossanın sınırlarını önde ethmoid kemiğin kribiform platosu, frontal kemiğin orbital platosu ve sfenoid kemiğin gövdesi ve küçük kanatları; arkada ise yine sfenoid kemiğin küçük kanatları oluşturmaktadır.

Orta kranial fossanın sınırlarını önde sfenoid kemiğin küçük kanatlarının arkası, anterior klinoid çıkıntılar ve kiazmatik yarığın ön kenarı; arkada temporal kemiğin petröz parçasının ön yüzü ve dorsum sella, lateralde ise temporal kemiğin skuamoz parçası ve sfenoid kemiğin büyük kanatları oluşturmaktadır.

Arka kranial fossanın sınırlarını önde temporal kemiğin petröz parçasının arka yüzü; arkada oksipital kemik ve lateralde temporal kemiğin mastoid ve skuamoz parçaları oluşturmaktadır.



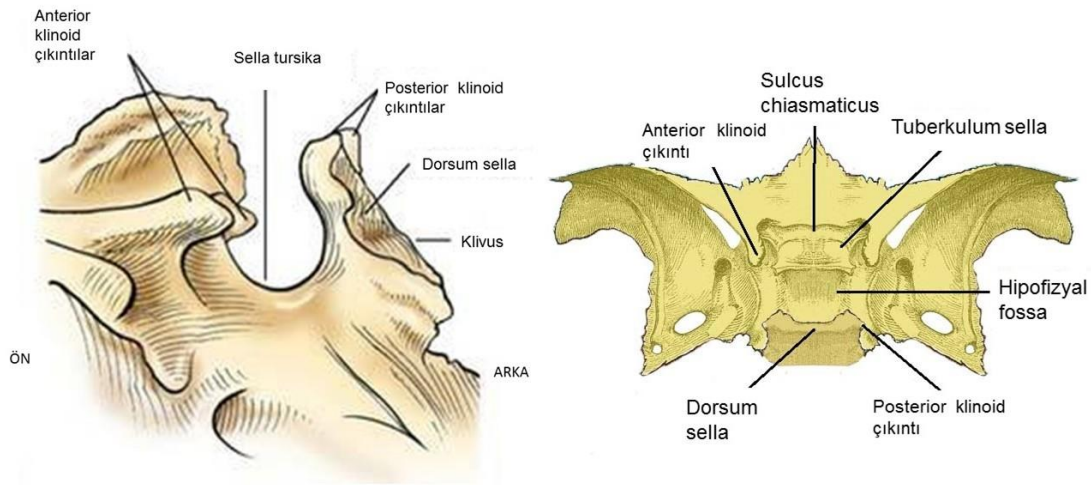
Şekil-2: Kafa tabanı anatomisi

2.2.1. Sella ve parasellar bölge anatomisi

Kafa tabanının merkezini sfenoid kemik oluşturmaktadır. Sellar ve parasellar bölge orta kranial fossanın merkezinde yer almakta ve önemli birçok anatomik oluşumu barındırmaktadır. Hipofiz bezi ve sapı, optik kiazma, hipotalamus, karotid arterler, kavernoöz sinüsler, sfenoid sinüs, beyin zarları, bazı kranial sinirler, Willis poligonu, diafragma sella bunlardan en önemlileridir.

Sella tursika önde anterior klinoid çıkıntılar ve tüberkulum sella; arkada dorsum sella; lateralde kavernoöz sinusun durası; üstte diafragma sella ve altta sella tabanı tarafından sınırlandırılmaktadır. Sella tursikanın merkezindeki boşluk pitütier fossa adını almakta ve hipofiz bezi bu boşlukta bulunmaktadır. Pitütier fossanın önünde tüberkulum sella kabarıklık halinde izlenmekte ve bunun her iki yanında anterior klinoid çıkıntılar yer almaktadır. Posterior sınırdaki dorsum sellanın ise her iki yanında

posterior klinoid çıkıntılar bulunmaktadır. Orta klinoid çıkıntılar, ön klinoid çıkıntılarının altında izlenmektedir. Sella tursikanın genişliği horizontal uzunluğudur ve erişkinde 10-16 mm arasındadır. Sella tursikanın derinliği ise tuberkulum sella ile dorsum sella arasındaki hattı dik olarak kesen ve pituitier fossanın en derinine çizilen dik çizgidir. Bu uzunluk da 5-13 mm arasında değişmektedir (7,8).

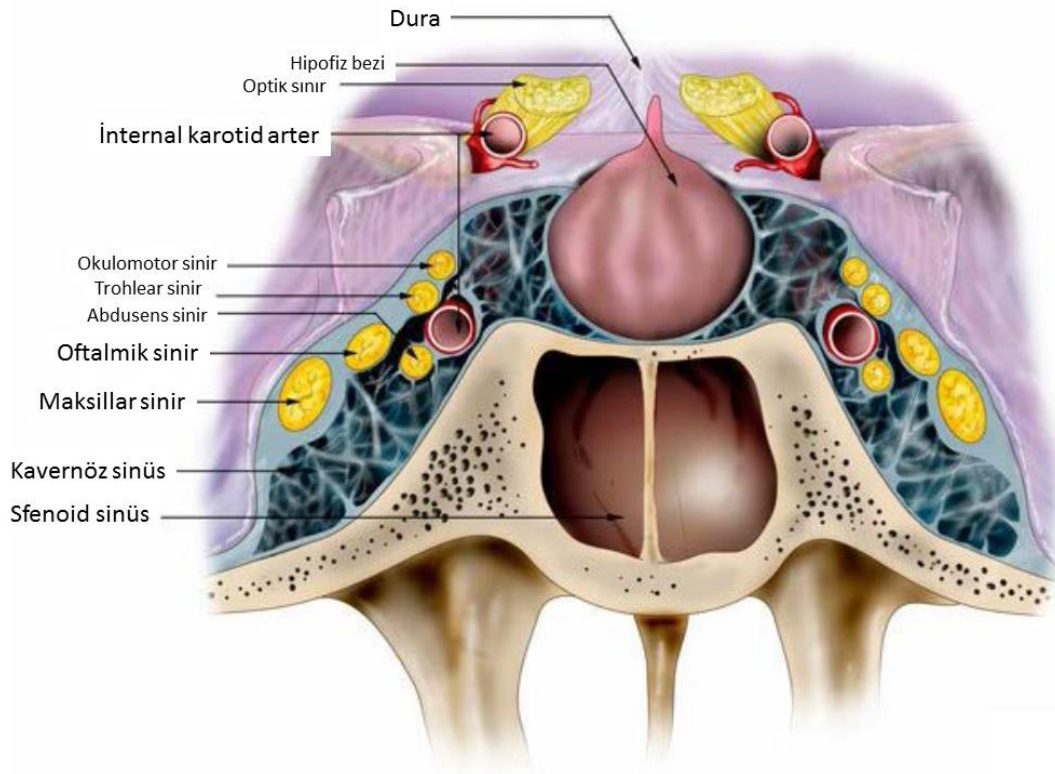


Şekil-3: Sella tursikanın sagital ve superiordan anatomisi

Sella tursikanın üzerinde optik kiazma, Willis poligonu, hipofiz sapı gibi birçok hayati organı içeren suprasellar sisterna yer almaktadır. Sella tursikanın tavanını yapan diafragma sella ise merkezinde hipofiz sapının geçişine izin veren bir açıklık barındırmaktadır. Suprasellar sisternada bulunan infundibulum anterosuperiorda kiazmanın posteriorunda median eminensi oluşturmaktadır (9).

Kavernöz sinüsler, pituitier fossanın ve sfenoid kemik gövdesinin her iki tarafında yer almaktadır. Dura materin endosteal ve meningeal yaprakları tarafından oluşturulmakta ve diğer dural venöz sinüsler aksine içerisinde multiple fibröz septalarla ayrılmış küçük boşluklar içermektedir. Çatısını orta ve anterior klinoid

çıkıntılara yapışan dura mater yaprakları; ön duvarını süperior orbital fissürün mediali; arka sınırını petröz apeks; medial duvarını sfenoid kemik gövdesini kaplayan endosteum; lateral sınırını çatıdan orta kranial fossa tabanına dek uzanan dura mater ve tabanını sfenoid kemiğin büyük kanadını kaplayan endosteum sınırlandırmaktadır. Kavernöz sinüs içerisinde 3., 4., 6. kafa çiftleri, 5.kafa çiftinin oftalmik ve maksiller divizyonları ve internal karotid arter geçmektedir. Latreal duvarda en üstte okülomotor sinir (3.KS), ortada trohlear sinir (4.KS) ve en altta trigeminal sinirin (5.KS) oftalmik ve maksiller divizyonları yer almaktadır. Kavernöz sinüsün merkezinde internal karotid arter ve bununla oftalmik sinir arasında abduşens siniri (6.KS) bulunur. İnternal karoit arter sinüsün posteroinferiorundan girip karotid sifonu yapmakta; meningohipofizyel arter ve inferolateral trunkus dallarını vermektedir. Süperior servikal gangliyon'dan gelen sempatetik pleksus internal karotid arteri sarmaktadır. Önde temel olarak fissura orbitalis süperiordan geçen oftalmik venlerle başlayan sinüs venöz akımı, arkada ana olarak süperior ve inferior petrozal sinüslere olmaktadır (10,11).

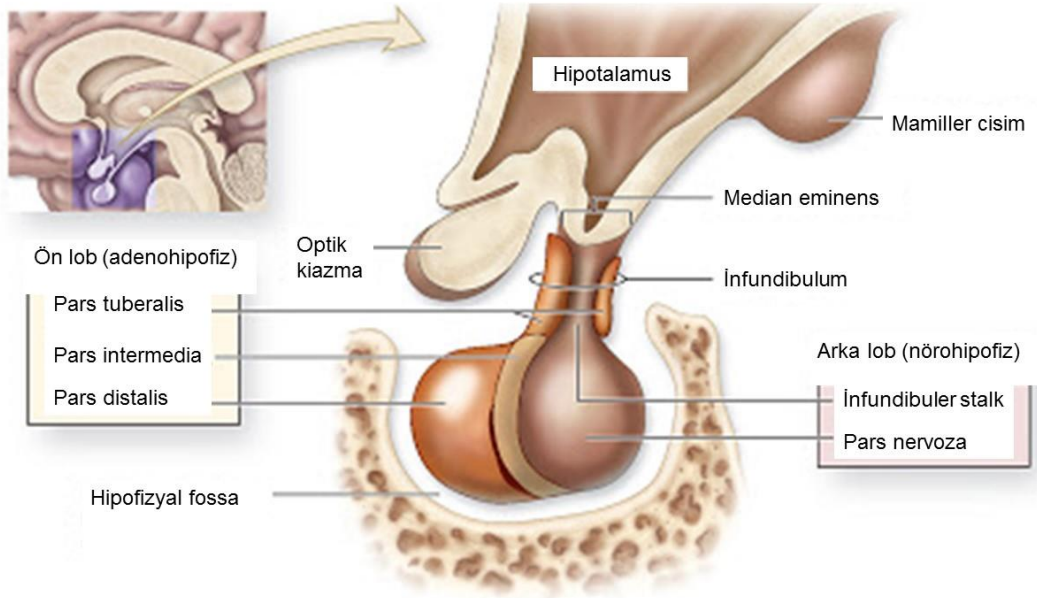


Şekil-4: Kavernöz sinüs anatomisi (129)

Diafragma sella, kavernöz sinüsün çatısını oluşturan dura mater yaprağıdır. Tüberkulum selladan arkada posterior klinoid çıkıntılara ve dorsum sellaya uzanmaktadır. Orta kesiminde infundibulumun geçişine izin veren açıklık bulunmaktadır. Üst kesimde optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır.

2.2.2. Hipofiz bezi anatomisi

Hipofiz bezi, orta kranial fossanın santralinde yer alan sella tursika içerisinde, pitüiter fossada, hipotalamus ve optik kiazmanın inferiorunda yerleşim göstermektedir. Pitüiter fossa, üst kesimde diafragma sella olarak devam eden dura materin yaprakları ile sarılmaktadır. Hipofiz bezi ile hipotalamus arasındaki bağlantıyı sağlayan yapı hipofizer stalk yani infundibulum'dur. Diafragma sellanın santralindeki açıklıktan geçen infundibulumun santralinde infundibuler kök bulunmaktadır. Bu anatomik oluşum nöral hipofizyal bağlantıları içermekte ve tüber sinereumun median eminensi ile devam etmektedir (12,13). Erişkinde hipofiz bezinin transver çapı yaklaşık 12 mm, ön-arka çapı ise yaklaşık 8 mm'dir. Ağırlığı ortalama 0,5-0,9 gram kadardır (14). Bez anterior ve posterior lob olarak ikiye ayrılır. Ön lob (adenohipofiz); pars distalis (pars anterior), pars intermedia ve pars tüberalis olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır. Arka lob ise nörohipofiz olarak da adlandırılmaktadır (15).



Şekil-5: Hipofiz bezi anatomisi

Adenohipofiz, hipofiz bezinin hacimsel olarak yaklaşık %75'ini oluşturan en büyük parçasıdır. En altta yer alan ve Rathke kesesinin anterior duvarından kaynaklanan pars distalis parçası büyük kısmını oluşturmaktadır. Pars tuberalis parçası ise infundibuler stalk (infundibulum)'ın ön tarafını çevreleyen kısımdır. Pars intermedia, Rathke kesesinin arka duvarından gelişmekte ve adenohipofizin pars distalis parçası ile nörohipofiz arasında yer almaktadır. Erişkinde rudimenterdir ve ince bir epitel tabakası tarafından oluşturulmaktadır. Bu alanda Rathke kleft kistleri veya pars intermedia kistleri gelişebilmektedir. Adenohipofizde büyüme hormonu(BH) sekrete eden somatotrop, foliküler stimulan hormon(FSH) ve luteinizan hormon(LH) sekrete eden gonadotrop, tiroid stimulan hormon(TSH) sekrete eden tirotrop, adrenokortikotropik hormon(ACTH) sekrete eden kortikotrop ve prolaktin(PRL) sekrete eden laktotrop hücreler bulunmaktadır (16).

Nörohipofiz; posterior hipofiz bezi, median eminens ve infundibulumdan meydana gelmektedir. Hipotalamusun supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleuslarında sentezlenen vazopressin(ADH) ve oksitosin, infundibulum aracılığıyla aksonal yolla posterior loba ulaşmaktadır. Burada depolanan oksitosin ve vazopressinin yanısıra pitüisit adında dendritik hücreler bulunmaktadır (17,18).

Hipofiz bezi adenohipofize olan portal dolaşım ve nörohipofize olan arteriyel dolaşımla zengin kanlanmaya sahip bir endokrin bezdir.

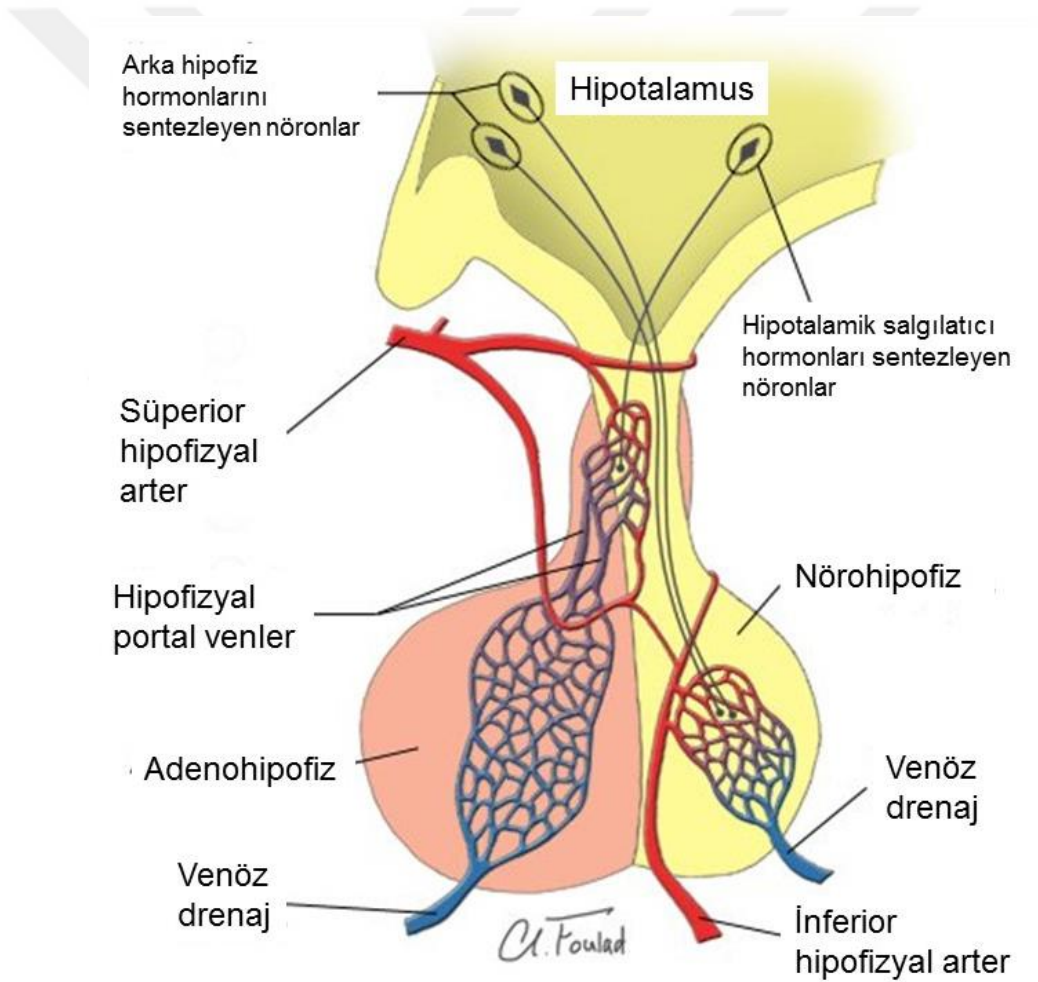
Adenohipofiz infundibulum yoluyla hipotalamustan inen portal sistem ile kanlanmaktadır. Bu portal sistem iki kapiller yatağı birleştiren venöz kanallardır ve dinamik hipofiz MRG'de tipik adenohipofiz postkontrast boyanma paternini göstermektedir. İnternal karotid arter dalları olan süperior hipofizyal arterler, bir dizi hipotalamik nükleustan aksonlarını alan infundibulumun en üst kısmını kanlandırmaktadır. Bu aksonlar hipofizyal portal venöz pleksusta infundibulumdan aşağı salınan ve adenohipofize ulaşan birçok inhibe edici ve salgılatıcı faktörlerin kaynağıdır. Böylece adenohipofizden bazı hormonların salgılanmasında rol oynamaktadır.

Küçük dallardan oluşan zengin arteriyel ağ infundibulum ve nörohipofizi beslemektedir. Bu arteriyel ağı, internal karotid arterin kavernoöz parçasına göre üçü superiorda, üçü inferiorda olan altı arteriyel yapı oluşturmaktadır. Süperiordakiler;

internal karotid arter dalı olan süperior hipofizyel arter, posterior komünikan arter dalı olan infundibuler arter ve oftalmik arter dalı olan prekiazmal arter iken inferiordakiler ise kapsüler arter, inferior kavernöz sinüs arteri ve meningohipofizyel trunkustan inferior hipofizyel arterdir. Bu arterlerin anastomozu ile karşımıza iki damar ağı çıkmaktadır:

1-)İnfundibulumu saran sirkuminfundibuler anastomozlar

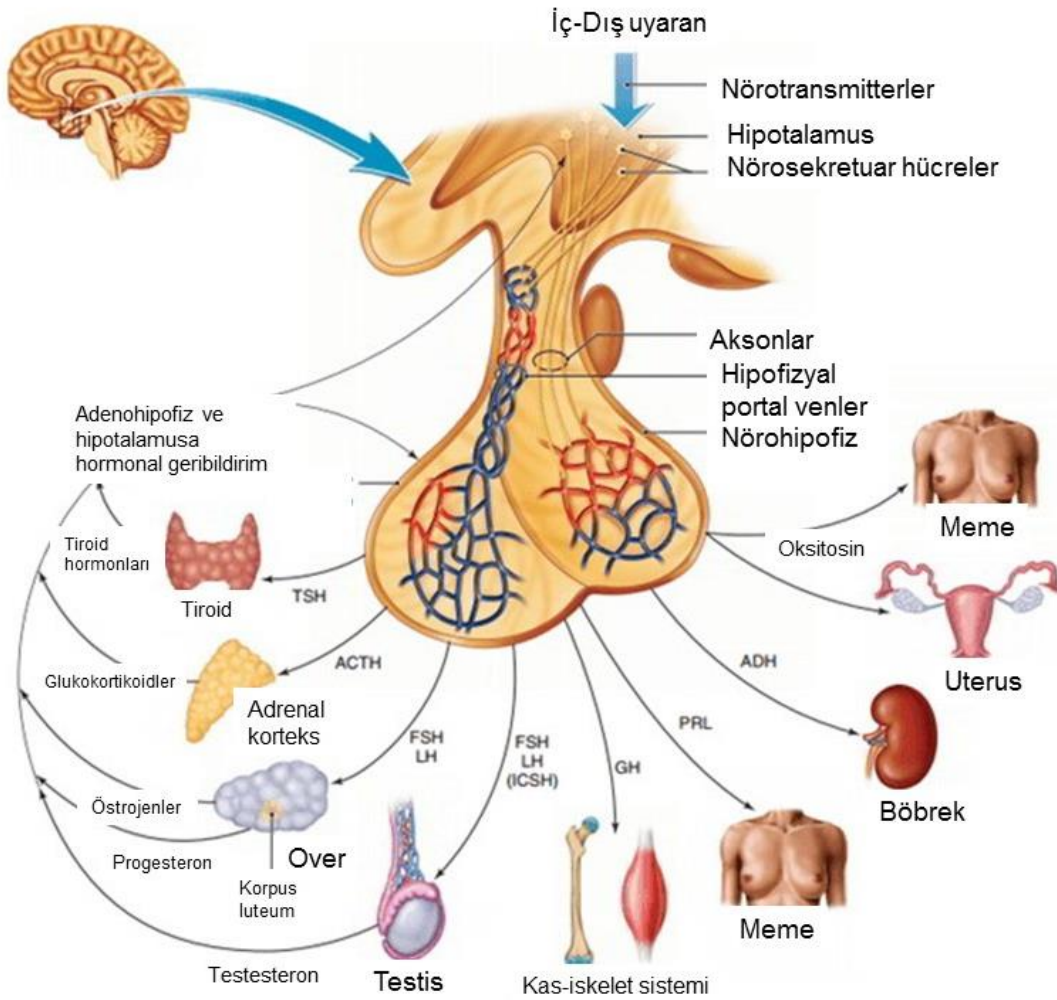
2-)Hipofiz bezinin tabanını saran inferior hipofizyal arteryel halka(inferior kapsuler arteryel rete) (19)



Şekil-6: Hipofiz bezi kanlanması (130)

2.3. Hipofiz bezi fizyolojisi

Sinir sistemi ve endokrin (hormonal) sistem vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Merkezi sinir sisteminin hormon yapımına etkisi hipotalamus ve hipofiz bezi aracılığıyla olmaktadır. Hipotalamus da hormonal veya sinirsel yollarla hipofiz bezinin neredeyse tüm sekresyonunu düzenlemektedir. Hipofiz bezi fizyolojik olarak adenohipofiz ve nörohipofiz bölümlerine ayrılır. Salgılanan hormonların bir kısmı tropik(hedef organda hormon yapımını arttıran veya azaltan) özellikle iken bazıları ise periferik yapılarda direkt etki göstermektedir.



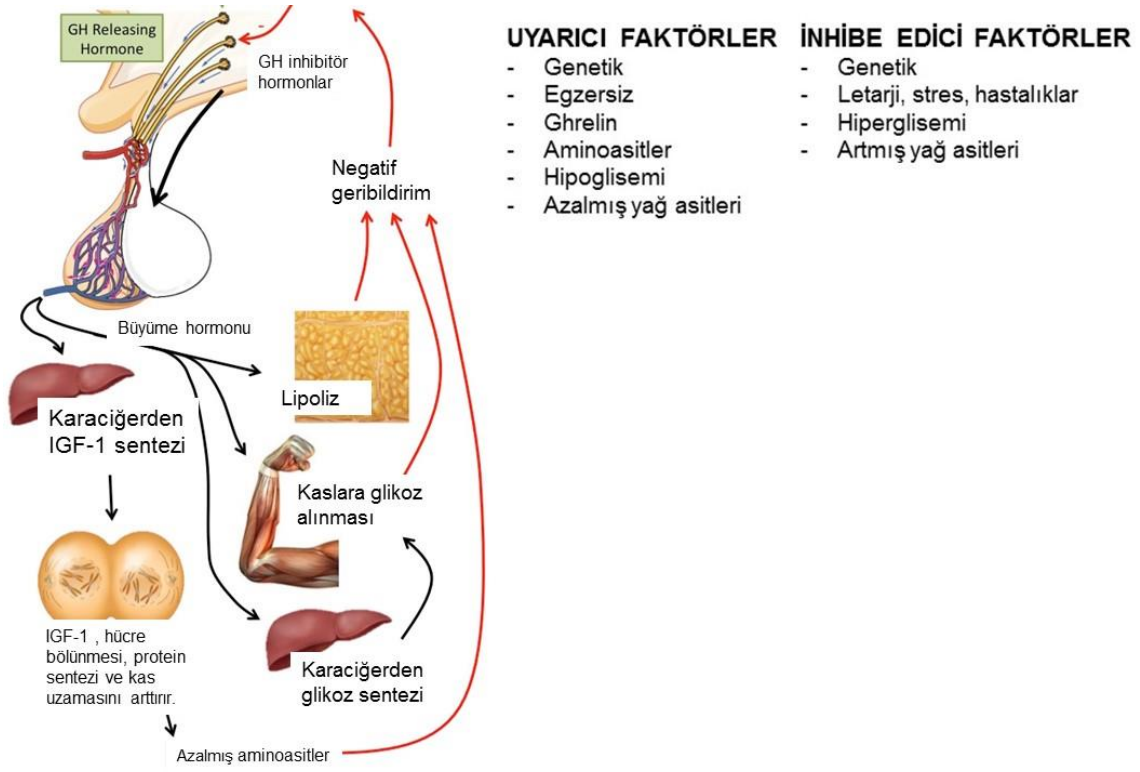
Şekil-7: Hipofiz bezinden salgılanan hormonlar (131)

2.3.1. Ön hipofiz hormonları

Büyüme hormonu(BH), tiroid stimulan hormon(TSH), luteinizan hormon(LH), folikül stimulan hormon(FSH), prolaktin(PRL) ve adrenokortikotropin hormon(ACTH) ön hipofizden salgılanan altı adet biyokimyasal olarak peptid yapıda hormonlardır. Salgılanmasının düzenlenmesinde hipotalamik nöronlar tarafından üretilen ve hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize taşınan uyarıcı, inhibitör veya nöropeptit-salgılatıcı hormonlar rol oynamaktadır.

2.3.1.1. Büyüme hormonu(BH)

Büyüme hormonu, 191 aminoasitten meydana gelmiş peptid yapısında olup ön hipofizin lateral kısımlarında yerleşim gösteren somatotrop hücreler tarafından üretilmektedir. Somatotrop hücreler, hacimsel olarak ön hipofizer hücrelerin yaklaşık %35-45'i kadardır. Bu hücreler içerisinde bulunan büyüme hormonu içeren granüller 5-15 mg arasında değişmektedir (20). Hipotalamustan salınan büyüme hormonu salgılatan hormon (growth hormone releasing hormone; GHRH) büyüme hormonunun salgılanmasını artırırken; mide, pankreas, ince barsaklardan salgılanan somatostatin (Büyüme hormonu inhibe edici hormon olarak da bilinir.) azaltmaktadır. Hiperglisemi, emosyonel stres gibi durumlarda BH salınımı azalırken; obezite, hipoglisemi, egzersiz ve fiziksel stres BH salınımını arttırmaktadır (21,22). Normalde fizyolojik BH salınımı pulsatil olarak devam etmektedir. Devamlı GHRH uyarımı, somatotrop hücreleri desensitize etmekte ve BH salgılanmasını azaltmaktadır (23). Büyüme hormonu hücre metabolizması ve büyümede son derece önemli bir hormondur. Kana salındıktan sonra hedef organlarda ve karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörlerinin (Insuline like growth factor ; IGF) yapımını sağlar ve bunlar da IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanarak hücre metabolizmasında etkili olurlar. IGF bağlayıcı proteinlerden en önemlisi IGFBP-3'tür (22,24).



Şekil-8: Büyüme hormonu salınımının düzenlenmesi ve etkileri (132)

Büyüme hormonunun büyümeye yol açan genel etkileri yanı sıra çok çeşitli metabolik etkileri de söz konusudur. Büyüme hormonu, hücre zarlarından amnoasit transportunu, ribozomlarda RNA translasyonunu ve nükleusta DNA transkripsiyonunu artırarak hücrelerde protein sentez hızını arttırmaktadır. Yağ dokudan yağ asitlerinin salınmasını ve bunların enerji için kullanılmasını sağlayarak enerji metabolizmasına önemli katkı yapmaktadır. Ayrıca hücrelerde glikojen depolanmasını ve insülin salgılanmasını arttırmakta, glikozun enerji amaçlı kullanımını ve hücrelerin insüline duyarlılığını azaltmaktadır (25). Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda görülen kemik mineral dansitesinde azalma, yağ kütlesinde artış ve vücut kütlesinde belirgin kayıp tüm bu metabolik ve büyüme üzerine olan etkilerin sonuçlarıdır.

2.3.1.2. Tiroid stimulan hormon

Tiroid stimulan hormon(TSH), tirotrop hücreler tarafından salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Alfa ve beta olarak adlandırılan iki alt birimden oluşmaktadır. Bu hücreler ön hipofizin yalaşık %5'ini meydana getirmekte ve bezin anteromedialinde yerleşmektedirler (26). TSH, hedef organı olan tiroid bezinde triiyodotrozin(T3) ve tiroksin (T4) salınımını uyarırken dolaşımda bulunan bu hormonlar tarafından da negatif geri besleme ile düzenlenmektedir. Tiroid hormonu da BH gibi hücre metabolizmasında önemli rol oynamaktadır.

2.3.1.3. Gonadotropinler

Ön hipofizin yaklaşık %10-15'ini oluşturan gonadotrop hücreler, glikoprotein yapıdaki folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) üretiminden sorumludur. Gonadotropinler ile glikoprotein yapıdaki diğer hormonlar olan TSH ve hCG yapısal benzerlik göstermektedirler. TSH gibi alfa ve beta olmak üzere iki alt birimden oluşan FSH ve LH'nin alfa alt birimi, TSH ile aynıdır. Beta alt birim ise farklı olup aktif olan kısımdır (27). Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (gonadotropin releasing hormon ; GnRH) hipofizden FSH ve LH salgılanmasını uyarmaktadır. Gonadotropinler de hedef organları olan gonadlarda (erkeklerde testis, kadınlarda over) gametogenezis ve gonadal steroidlerin üretimini düzenlemektedir. Dolaşımda var olan gonadal steroidler gonadotropinlerin salınımı üzerine negatif geri bildirim yapmaktadır (27).

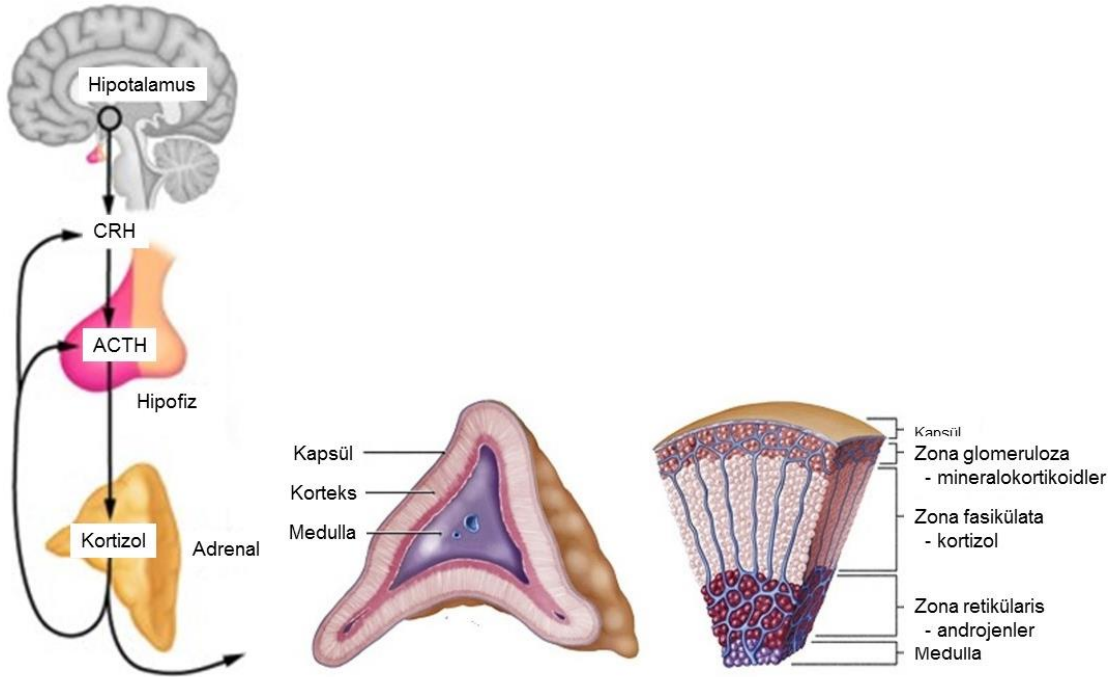
2.3.1.4. Prolaktin

Prolaktin(PRL) üretiminden sorumlu laktotrop hücreler ön hipofizin yaklaşık %15-25'ini oluşturmaktadırlar. PRL, 199 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormon olup dolaşımda monomerik, dimerik veya polimerik formdadır. En biyoaktif olanı monomerik formudur. Laktotrop hücreler genellikle somatotrop hücrelerin etrafında bulunmaktadırlar. PRL salınımında temel düzenleyici mekanizma hipotalamustan salınan ve PRL salınımını inhibe eden somatostatindir. Diğer ön hipofiz hormonlarının aksine temel düzenlenme mekanizması inhibisyon ile sağlandığından, hipotalamusu etkileyen patolojilerde veya hipotalamo-hipofizer aksta kesintiye neden olan durumlarda ön hipofiz hormonları dolaşımda azalırken PRL

miktarları artış göstermektedir (28,29) Gebelik ve laktasyonda önemli fonksiyonlara sahip olmanın yanı sıra metabolik ve üreme fizyolojisine de etkiler göstermektedir. Laktotrop hücreler gebelik ve süt verme dönemlerinde hiperplaziye uğramaktadır.

2.3.1.5. Adrenokortikotropik hormon

Kortikotrop hücreler ön hipofizin yaklaşık %20'sini oluşturan, prekürsörü proopiymelanokortin (POMC) olan adrenokortikotropin (ACTH) salgılamından sorumlu hücre grubudur. Bu hücreler intrauterin 8. haftada tespit edilebilirlik ile en erken saptanabilenleridir. ACTH sekresyonu hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (kortikotropin releasing hormon ; CRH) ile uyarılırken adrenal bezlerden salınan kortizol tarafından hipofiz ve hipotalamusun uyarımıyla negatif geri besleme ile kontrol altında tutulmaktadır. Hipotalamo-hipofizo-adrenal aks yaşamsal öneme sahip hormonların üretiminde görev almakta olup üç farklı organın denetimindedir. ACTH, adrenal bezlerde zona glomeruloza katmanına etki ederek mineralokortikoidlerin; zona retikularis katmanına etki ederek androjenlerin; zona fasikulata katmanına etki ederek kortizol salgılamına neden olmaktadır (30,31).



Şekil-9: Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal aks (133)

Hipotalamo-hipofizo-adrenal aks, travmaya verilen stres cevabında organizmanın hayatta kalabilmesi için çok önemlidir. Cerrahi, yanıklar, travma, enfeksiyon benzeri stres yaratan durumlarda kortizol salınımı artmaktadır (32,33).

2.3.2. Arka hipofiz hormonları

Nörohipofiz; arjinin vazopressin (antidiüretik hormon ; ADH) ve oksitosinin salınımında görevlidir. Hipotalamusta üretilen ve nörofizin deney taşıyıcı proteinlerle nörohipofize getirilen bu hormonlar metabolizmada farklı görevler üstlenmektedir.

2.3.2.1. Arjinin Vazopressin

Vücut su dengesinde önemli olan ve vazokonstriktör etkili Arjinin Vazopressin (antidiüretik hormon ; ADH) hipotalamusun supraoptik nükleuslarında nörosekresyon ile üretilip nörofizin 2 deney taşıyıcı proteinlerle nörohipofizdeki nörosekretuar veziküllere taşınırlar. Hedef organları olan böbreklerde toplayıcı kanallardaki V2 reseptörlerine bağlanarak suyun geri alımında; kan damarlarındaki V1 reseptörlerine bağlanarak da vazokonstrüksiyona neden olmakta ve böylece kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunun dışında da pıhtılaşma sistemi gibi farklı sistemlere etkileri söz konusudur (24,25,34).

2.3.2.2. Oksitosin

Emzirme esnasında süt bezlerindeki miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını ve doğum esnasında uterin kasların optimal konstriksiyonunu sağlayan oksitosin hormonu peptit yapıdadır. Hipotalamustaki paraventricüler nükleuslardan nörosekresyonla salgılanmakta ve nörofizin 1 proteini ile nörohipofize taşınmaktadır (35).

2.4. Boy Kısaldığı

Sağlıklı bir büyüme ve gelişmede çevresel, genetik ve besinsel faktörlerin uyumu ve dengesi temel belirleyicidir. Tüm bu faktörlerdeki aksaklıklar veya

eksiklikler büyüme ve gelişme geriliğinin nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla büyüme ve gelişmenin normal devam etmesi bireyin sağlıklı olduğunun bir göstergesidir (36).

2.4.1. Boy Kısaliğına Tanısal Yaklaşım

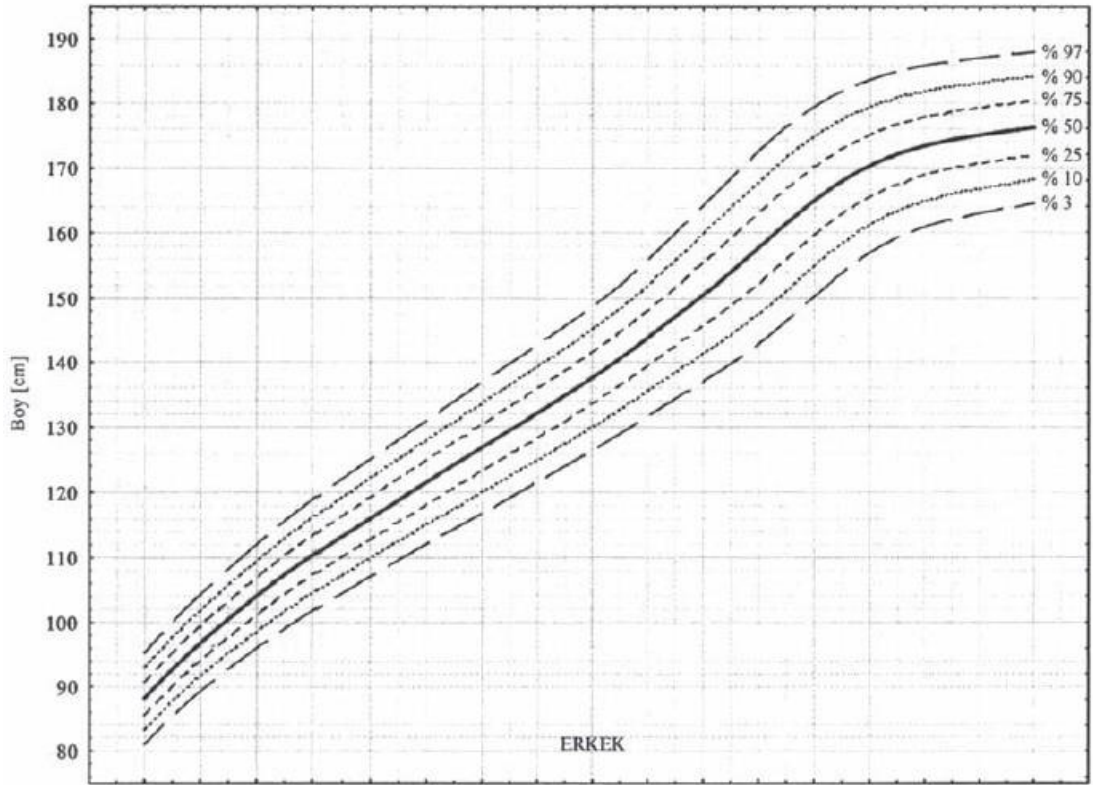
Büyüme ve gelişmenin hem günlük hayatta hem de klinikte en önemli göstergesi boy uzamasıdır. Ebeveyni tarafından boy kısaliğı kuşkusıyla kliniğe getirilen çocuklarda öncelikle bunun gerçek boy kısaliğı olup olmadığının saptanmasıdır. Gerçek boy kısaliğı tanısında şu kriterler esas alınmaktadır:

- 1-) Boy uzama hızının düşük olması (25. persantilin veya -0,8SDS'nin altında olması)
- 2-) Öngörülen boyun, hedef boydan 8,5 cm'den daha kısa olması
- 3-) Ölçülen boyun cinsiyet ve yaşa göre 3. Persantil veya -2SDS'den daha düşük olması
- 4-) Yaşa göre boy kısa olmamakla birlikte kemik yaşının kronolojik yaştan önemli ölçüde (>2SD) ileri olması (büyüme potansiyelinde azalma) (37)

Büyüme ve gelişmede en önemli endokrin faktörler BH ve tiroid hormonlarıdır. BH; bu etkisini karaciğerden IGF sentezini arttırarak göstermektedir. BH ilişkili hastalıkların değerlendirilmesinde serum IGF düzeylerinden yararlanılmaktadır. IGF doğrusal büyümede en etkili proteindir. Malnütrisyon veya BH eksikliği karaciğerden IGF-1 sentezini azaltır. Tiroid hormonları eksikliğinde de büyüme ve gelişmede gerileme görülmektedir. Ayrıca koritkosteroidler ve androjenler de büyüme ve gelişmede rol oynamaktadır (36).

Boy uzaması büyüme ve gelişmenin en önemli belirtecidir. İskelet sistemi ve dolayısıyla kemiklerin uzaması büyümeyi sağlayan ana sistemdir. Prenatal dönemde temel olarak primer kemikleşme söz konusu iken postnatal dönemde sekonder kemikleşme hakimdir. Uzun kemiklerin gelişimini tamamlaması, epifiz kıkırdaklarının kapanması boyun bundan sonra uzamayacağının, boy uzamasının tamalandığının bir göstergesidir. Bu yüzden büyüme ve gelişme geriliği olan çocukta; bunun nedenini araştırmak, büyüme potansiyelini saptamak ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kemik olgunlaşma derecesine bakılmaktadır (37).

Çocuklarda boy kısalığının tespitinde standart büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Bunlar normal büyüme ve gelişmeye sahip popülasyona göre cinsiyet ve yaşa özgün olarak elde edilmiş eğrilerdir. Normal büyümenin alt ve üst sınırları olarak bazı eğrilerde 3. ve 97. persantiller arası kullanılırken bazılarında ise 5. ve 95. persantiller arası esas alınmaktadır. Median yani ortanca değer 50. persantildir (37). Yine bu persantil eğrileri kullanılarak boy uzamasının takibi daha doğru bir şekilde yapılabilmekte, normal büyümeden sapmalar daha kolay saptanabilmektedir. Ortalamanın 2SD altında olan veya 3. persantilin altında kalan bir boy değeri büyümeden sapmaya işaret etmektedir. Normalden sapma arttıkça, bunun nedeninin patolojik olma olasılığı da artmaktadır. Fizyolojik nedene bağlı olabilen “normalin varyantı” denilen boy kısalığında ise çocuğun boy ölçüm değerleri 1. persantil (-3SDS) ile 3. persantil değerleri arasındadır.



Şekil-10: 2-18 yaş erkek çocuklarda boy persantil eğrisi

Boy kısalığı saptanan çocukta ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme bulguları eşliğinde neden olan patoloji saptanmaya çalışılmaktadır. Boy kısalığı tanı algoritması şu şekildedir:

1-) BH / IGF eksikliği bakımından risk tespiti

Oksolojik anormallikler

- Ciddi boy kısalığı ($<-3\text{SDS}$ veya 1. persantilin altında)
- Boy uzunluğu $<-2\text{SDS}$ ve yıllık büyüme hızı $<-1\text{SDS}$
- Boy uzunluğu $<-1,5\text{SDS}$ ve iki yıl boyunca büyüme hızı $<-1,5\text{SDS}$
- Büyüme hızında önemli kayıp (yıllık büyüme hızı $<-2\text{ SDS}$)
- BH eksikliği veya BH duyarsızlığına ait özellikler

Risk faktörleri

- Beyin ışınlaması, beyin tümörü veya organik hipofiz anormalliği öyküsü
- MRG'de hipofize ait anormal bulgu

Yukarıdakilerden biri varsa 2. maddeye geçilir yoksa 6 ay boyunca klinik takip yapılır ve 1. maddeye dönülmektedir.

2-)BH / IGF eksikliği ve diğer hastalıklar için araştırma

- a) Tiroid fonksiyon testleri, kemik yaşı tayini, karyotip analizi gibi bir dizi laboratuvar testi yapılmakta ve uygun tedavi verilmektedir.
- b) IGF1 ve IGFBP3 serum düzeylerinin tayini
 - Normal sınırlarda ise 6 ay klinik takip edilip 1. maddeye dönülmektedir.
 - Düşük değerlerde ise 3. Maddeye geçilir; MRG anormal ise, BH uyarı testi düşünülebilmektedir.

Boy uzunluğu $<-2,25\text{SDS}$ ise tarama testleri yapılmadan 3. maddeye geçilmektedir.

3-) BH uyarı testleri

BH eksikliği risk faktörü bariz ise veya şiddetli IGF eksikliği varsa bu basamak atlanabilmektedir.

BH uyarı testi olarak Klonidin, Arginin, İnsülin, Glukagon, Levodopa veya Propranolol testlerinden iki tanesi yapılmaktadır. Her iki uyarı testinin sonucunda da 10 ng/mL'nin altında değerler saptanırsa 4. maddeye geçilmektedir.

4-) Hipofiz bezi değerlendirmesi

Hipofiz MRG ile yapılmaktadır. Hipotalamo-hipofizer aks da değerlendirilmektedir.

5-)BH tedavisi

BH tedavisine başlanmaktadır.

Eğer tanı BH eksikliği ise tedavi sonunda BH hormonu salgılanması tekrardan test edilmelidir.

2.4.2. Boy Kısallığının Etiyolojisi

Boy kısallığına yaklaşımda ilk basamakta normalin varyantı ile patolojik boy kısallıklarını birbirinden ayırmak faydalı olacaktır. Dolayısıyla pratik yaklaşım açısından boy kısallığı nedenlerine yönelik olarak aşındaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

1-) Patolojik Olmayan Boy Kısallıkları (Normalin Varyantı)

- Konstitüsyonel Büyüme ve Gelişme Geriliği
- Genetik (Ailevi) Boy Kısallığı
- Kombine formlar

2-) Patolojik Boy Kısallıkları

- Vücut Oranını Bozanlar
 - a) Radyasyon
 - b) Raşitizm
 - c) İskelet Displazileri

- Vücut Oranını Bozmayanlar
 - a) Kromozom Anomalileri
 - b) Prenatal Nedenler
 - c) Postnatal Nedenler
 - d) Sendromik Nedenler
 - e) İntrauterin Büyüme Geriliği Tip 1
 - f) Endokrin Nedenler
 - g) Psikososyal Nedenler
 - h) Nutrisyonel Nedenler
 - i) Kronik İlaç Kullanımı
 - j) Kronik Hastalıklar (37,38)

İskelet displazileri 1/5000 sıklıkta görülen, en az 32 grup ve 350'den fazla tanımlanmış antiteden oluşan, kemik ve kıkırdığın gelişimini etkileyen jeneralize hastalıklardır. Kıkırdak ve/veya kemiğin gelişiminde rol oynayan bazı genlerin mutasyonları sonucunda meydana gelmektedirler. Çocukta orantısız boy kısalığı nedenleri arasındadırlar. Akondroplazi, en sık görülen iskelet displazisi olup rizomelik boy kısalığına neden olmaktadır. 26000 doğumda 1 görülmektedir. Fibroblast growth factor 3 (FGFR3) genindeki mutasyon bu hastalığa yol açmaktadır. Otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte hastaların %90'ında de novo mutasyon görülmektedir (39). Normal zekaya ve yaşam süresine sahiptirler.

Radyasyon ve raşitizm de çocuklarda orantısız boy kısalığına neden olan diğer faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Turner sendromu, Down sendromu ve Prader Wili sendromu gibi bazı genetik hastalıklar çocukta orantılı boy kısalığı nedenleri arasındadır. Turner sendromu 1/2000-5000 canlı doğumda bir görülen kadınlardaki en sık cinsiyet kromozom anomalisidir. Komplet monozomi (45X0), parsiyel monozomi ve mozaik olmak üzere üç ana alt tipi bulunmakta bunların başını %60 sıklıkla komplet monozomi çekmektedir. Hastaların birçok fenotipik özelliği bulunmakla birlikte boy kısalığı %95-100'ünde, gonadal yetersizlik de %96'sında görülmektedir (40-44). Boyu 3. Persantilin altında doğan kız çocuklarında mutlaka Turner sendromu dışlanmalıdır.

Down sendromu (trizomi 21) 1/800 sıklıkta görülen en sık kromozom anomalisidir. Hastalarda zeka geriliği ve birçok sistemi ilgilendiren patolojiler görülmektedir. Hastalarda başlarda büyümenin normal olmasına karşın üç yaşından sonra büyümede yavaşlama görülmekte ve boy -3SDS'nin altına inmektedir. Makroglossi, epikantus, simyan çizgisi, hipotoni, burun kemerinin basık olması, brakisefali, yüksek damak ve küçük kulaklar gibi birçok fenotipik özellik bulgulara eşlik etmektedir (45).

Russell-Silver sendromu, SHOX sendromu, Aarskog sendromu, 3M sendromu, Bloom sendromu, Seckel sendromu, Johanson-Bizzard sendromu, Cornelia de Lange sendromu ve Dubowitz sendromu boy kısalığına neden olan başlıca sendromlar olarak bilinmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar, kistik fibrozis, kontrol edilemeyen diabetes mellitus, konjenital kalp hastalıkları, HIV boy kısalığına neden olan kronik hastalıklar arasındadır.

Boy kısalığına neden olan endokrin hastalıklardan başlıcaları; hipotiroidizm, puberte prekoks, Cushing sendromu, İzole BH eksikliği, Hipopituitarizm, iatrojenik glukokortikoid alımı, diabetes mellitus ve psödohipoparatiroididir. Büyümede önemli role sahip hormonların etkisizliği, eksikliği veya yokluğu ile karakterize bu hastalıklar normal büyüme ve gelişmenin bozulması ile sonuçlanmaktadır.

2.4.2.1. Konstitüsyonel Büyüme ve Gelişme Geriliği

Bu çocuklarda doğum ağırlığı normaldir. 12. aylarda düşmeye başlayan büyüme hızları 2 yaş civarında normal hıza ulaşır fakat çocuklar 3. persantilin altındadır. Puberteden daha sonra büyüme patlamasını gerçekleştirirler kemik yaşları boy yaşlarıyla orantılı geri olmasına rağmen erişkinde normal boya ulaşmaktadırlar. Ailenin diğer bireyleri de benzer anamneze sahiptir. Normal büyümenin bir varyantı olarak kabul edilmektedir (36,37,46).

2.4.2.2. Genetik (Ailevi) Boy Kısalığı

Bu gruptaki çocuklar standart büyüme eğrilerine göre kısa boylu olarak gözükse de ebeveynlerine göre düzeltilmiş büyüme eğrileri ile birlikte değerlendirildiğinde normal sınırlar içerisinde seyretmektedirler. Puberte yaşları ve

kemik yaşları normaldir. Sabit bir hızda büyüme gösterirler. Yaşam boyu boyları kısa olmakla birlikte anne ve babaları ile orantılıdır (36,37,46).

Genetik (ailevi) boy kısalığı ve konstitüsyonel büyüme ve gelişme geriliği; idiopatik boy kısalığı altında da değerlendirilmektedir (47).

2.4.2.3. Hipofizer Boy Kısalığı

Boy kısalığının sık rastlanan bir endokrin sebebi olan büyüme hormonu eksikliği, Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda 1/3500 sıklıkta görülmektedir. BH, sağlıklı çalışan bir hipotalamohipofizer aks mevcudiyetinde optimal düzeyde dolaşımda bulunmakta, büyüme ve metabolizmada çok önemli işlevler yürütmektedir. Hipotalamus, hipofiz veya hipotalamohipofizer aksta sorunlara yol açabilecek sellar/parasellar patolojilerde olağan BH üretim ve salınımı bozulmaktadır. Bunun sonucunda BH eksikliği ortaya çıkmaktadır. BH eksikliği izole olabileceği gibi panhipopituitarizm veya hipopituitarizm olarak adlandırılan hipofiz kaynaklı diğer hormonların da eksikliğinin eşlik ettiği formlarda olabilmektedir (48,49,50).

İzole BH eksikliği 1/4000-10000 sıklıkta görülmekte ve büyük kısmını sporadik olgular oluşturmaktadır. Patofizyolojisinde intrauterin dönemde hipotalamohipofizer akstaki hasarlanmanın rol aldığı düşünülmektedir (51,52). Görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir patoloji tespit edilemeyen olgular idiopatik izole büyüme hormonu eksikliği tanısı almaktadır. Diğer olgularda yapılan çalışmalarla MRG'de anatomik anormallik veya hipofiz bez volümünde azalma gösterilmiştir (49,53). İzole BH eksikliğinde klinik bulgular arasında ön fontanel kapanmasında gecikme, bebeksi surat, uzamış yenidoğan sarılığı, hipoglisemi, tiz ses, tek ön kesici diş ve mikropenis bulunmaktadır (55,56,57).

İzole BH eksikliği tanılı hastaların büyük kısmında hipotalamustan salınan büyüme hormonu salgılatıcı hormonun (growth hormon releasing hormon ; GHRH) hipofiz bezinde bulunan reseptörünün sentezinde görevli GHRHR geninde ve GH1 geninde mutasyonlar görülmektedir (51,58). GHRHR genindeki mutasyonlarla ilgili ilk çalışma Wanjnrajch ve ark.larının tanımladığı mutasyondur (59). İzole BH eksikliğinin diğer bir nedeni olan büyüme hormonu geninin (GH1) mutasyonları tiplerine göre otozomal resesif (tip 1a-1b), otozomal dominant (tip 2) veya X'e bağlı resesif

kalıtılmaktadır. Kowarski ve ark.ları biyo-inaktif BH sendromu (Kowarski sendromu) adını alan ve çeşitli GH1 mutasyonları ile oluşan antiteyi ilk kez tanımlamışlardır (52,60).

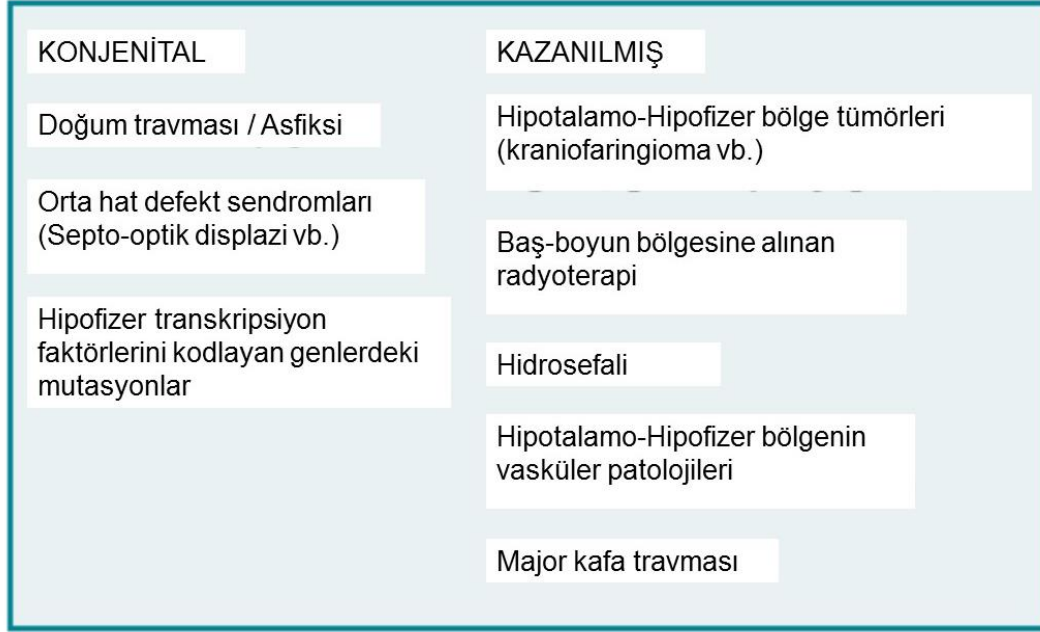
Biyo-inaktif BH sendromu veya Kowarski sendromu adı verilen oldukça nadir görülen hastalıkta dolaşımdaki BH seviyesi normaldir. Ancak GH1 genindeki mutasyona sekonder üretilen BH işlevsel olmadığından serum IGF1 düzeyleri düşüktür. Hastalar klinik olarak izole BH eksikliğine benzer bulgular göstermektedir (52,61,62).

Nörosekretuar disfonksiyon, doğal olarak dolaşımda BH seviyeleri düşük iken BH salınımını uyaran durumlarda BH seviyelerinin normal olmasını tanımlamaktadır. Tanı kriterleri; yıllık büyüme hızının 5 cm/yıl'dan düşük olması, boyun 1. Persantilin altında olması, kemik yaşının kronolojik yaşa göre 2 yıl veya daha fazla geri olması, 24 saatlik kan BH ve IGF1 düzeyleri düşük iken uyarı tetlerine BH yanıtının normal olmasıdır (63,64). Bazı kaynaklara göre nörosekretuar disfonksiyon ve izole BH eksikliği, BH salınım anormallikleri grubunun iki ucunu oluşturmaktadır.

Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin bir diğer nedeni de Laron sendromu olarak da bilinen BH duyarsızlığıdır. Oldukça nadir görülen, otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Bu hastalıkta serum BH düzeyleri artmışken IGF1 düzeyleri düşük saptanmaktadır ve klinikte belirgin boy kısalığı vardır. Hastaların büyük kısmında IGFBP3 (IGF binding protein 3; IGF bağlayıcı protein 3) düzeylerinin de düşük olduğu gösterilmiştir. BH reseptör defektleri, BH sinyal transdüksiyon mekanizmalarındaki anormallikler ve IGF1 sentez veya salınımindaki primer defektler serum IGF1 düzeylerinin düşük olmasının nedenidir. Tanıda BH uyarı testlerine IGF1 ve IGFBP3 yanıtının yetersiz olduğunun da gösterilmesi gerekmektedir (65,66).

İdiopatik izole büyüme hormonu eksikliği, herhangi bir etyoljisi saptanamayan BH eksikliği olgularını içeren ve diğer nedenlerin ekartasyonu sonu tanı alan hastalıktır. Tanıda en az iki kez BH uyarı testlerinin yapılması ve hem uyarılmış hem de uyarılmamış durumda BH düzeylerinin normalden düşük olması gerekmektedir. Klinik bulguları izole BH eksikliği ile benzerlik göstermektedir.

Hipopituitarizm tanımı hipofiz bezinden salgılanan iki veya daha fazla hormonun eksikliğinde kullanılırken; panhipopituitarizm tanımı tüm hipofiz hormonlarının eksikliğinde kullanılmaktadır. Konjenital veya kazanılmış nedenler bu tabloya neden olabilmektedir.



Şekil-11: Hipopituitarizm nedenleri

Konjenital hipopituitarizm nedenleri arasında doğum travması/asfiksi, orta hattın anatomik defektleri veya hipofiz bezinin anatomik gelişiminde etkili genetik mutasyonlar bulunmaktadır. Hipopituitarizmi doğum travması ile spesifik olarak ilişkilendirmek bazen zordur. Ancak plasenta previa, ablasyo plasenta gibi durumların varlığı klinisyeni bu yönde kuşkulandırmalıdır. İnterrupted hipofizer stalk varlığının MRG ile gösterilmesi hipopituitarizmin konjenital olduğunu göstermektedir (67,68).

Orta hat sendromları arasında en sık görüleni yaklaşık 1/50000 sıklık ile septo-optik displazi (de Morsier sendromu)'dir. Bu sendrom septum pellucidum agenezisi, optik sinir hipoplazisi ve hipotalamohipofizer disfonksiyon ile karakterizedir. İntrauterin 4.-6. Haftalarda ön beyinin erken gelişim safhasındaki anormalliklere sekonder gelişmektedir. Maternal diyabet, ilaç ve alkol kullanımı, sitomegalovirüs

(CMV) infeksiyonu ve antiepileptikler risk faktörleri arasındadır. Olguların yaklaşık yarısında şizensefali izlenmektedir (69,70). Hipopituitarizm ile ilişkili diğer orta hat patolojileri arasında üst maksiller kesicilerin füzyonu, yarık damak/dudak, koanal atrezi ve ensefaloseller sayılmaktadır (71,72).

Konjenital hipopituitarizme neden olan hipofiz bezi gelişiminde etkili gen mutasyonlarından bazıları; Rpx (Rathke's pouch homeobox ; HESX1), LHX3, LHX4, PROP1, PIT1 olarak tanımlanmıştır (73,74).

Kazanılmış hipopituitarizmin en sık nedeni hipotalamohipofizer bölgenin tümöral lezyonlarıdır. Çocuklukta bu bölgenin en sık tümörü kraniofaringiomadır. Önceden sanıldığı gibi aksine kraniorafingeal kanal boyunca var olan skuamöz hücre krestlerinden değil Rathke kesesinden köken almaktadır (75). Sellar veya suprasellar yerleşim gösteren tümörler bulundukları ve uzanım gösterdikleri yapılara göre farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre evre 1 tümörler grubunda olmasına karşın yerleşimi gereği cerrahi olarak tam çıkarmaya elverişli olmadığından jeografik olarak malign tümörler olarak tanımlanmaktadır (76).

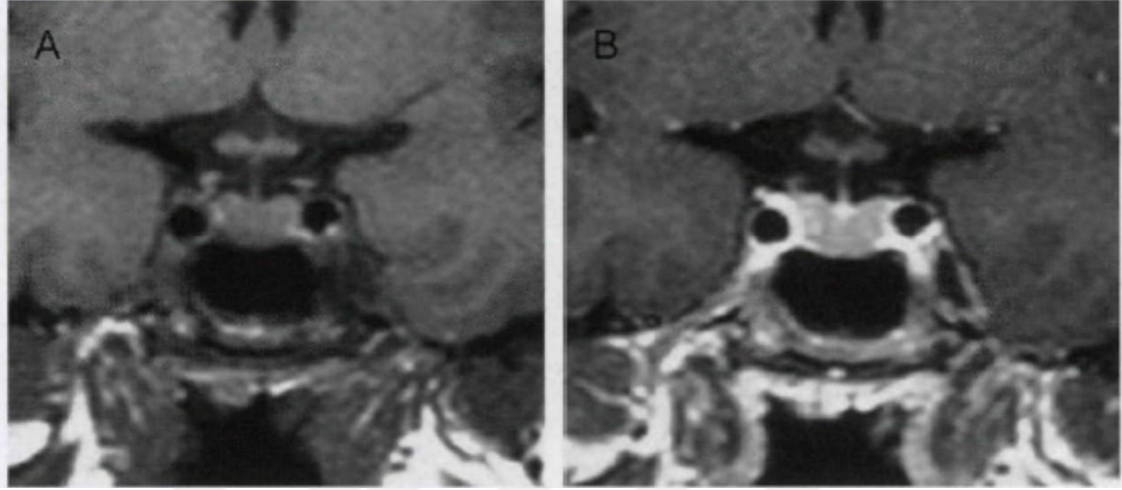
Baş veya boyuna yönelik radyoterapi bir diğer kazanılmış hipopituitarizm nedenidir. Hipotalamohipofizer bölgeyi içine alan ışınlamalarda hipotalamohipofizer aksı oluşturan farklı aksonların radyasyona olan farklı derecelerdeki duyarlılıklarına bağlı olarak çeşitli endokrin bozukluklar ortaya çıkmaktadır. 50 Gy üzerindeki dozlarda hiperprolaktinemi görülürken, 40 Gy'den yüksek dozlarda ACTH, TSH ve gonadotropinlerde eksiklikler izlenmektedir. 18 Gy gibi düşük dozlarda da BH düzeylerinde anormallikler ortaya çıkmaktadır (76).

Çocuklukta hipopituitarizmin diğer nedenleri arasında ensefalit/menanjit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonları, hidrosefali, hipotalamohipofizer bölgedeki vasküler malformasyonlar ve ciddi beyin travması sayılmaktadır (77,78).

2.5. Hipofiz Bezi Görüntüleme Yöntemleri

Karmaşık yapıdaki lokalizasyonu nedeniyle, sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde yüksek rezolüsyon ve yüksek yumuşak doku kontrastına ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle yumuşak doku kontrastının yüksek olması sebebiyle MRG bu bölgedeki yapıların ve lezyonların görüntülenmesinde temel modalitedir. Özellikle

koronal planda elde edilmiş görüntüler normalin ve patolojinin tanımlanmasında büyük fayda sağlarken sagittal plan da bunlara destek olmaktadır.



Resim-1: Normal hipofiz bezinin prekontrast (A) ve postkontrast (B) T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri. Hipofiz bezi, her iki internal karotid artere ait sinyal kaybı alanlarının arasında, beyin parankimi ile izointens görünümündedir. İnfundibulum, hipofiz bezinden yukarıya doğru uzanmaktadır. Optik kiazma hipofiz bezinin superior komşuluğundadır. Sfenoid sinüs ise sella tursikanın inferiorundadır. Postkontrast serilerde, hipofiz bezi kavernoöz sinüslere kıyasla daha az olmak üzere kontrastlanmaktadır.

İyi bir teknikle elde edilmiş BT görüntüleri ise kemik anatomisinin, kemik lezyonlarının, diğer lezyonların kemik uzanımının ve lezyona ait kalsifikasyonların gösterilmesinde daha üstün bir görüntüleme modalitesidir. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET), single-photon emission computed tomography (SPECT) ve intraoperatif MRG de sınırlı olarak kullanılmaktadır.

Hipofiz bezinin ortalama yüksekliği (kraniokaudal uzunluk) $5,4 \text{ mm} \pm 9 \text{ mm}$ 'dir (79). Ancak bu yükseklik puberte, gebelik gibi hormon üretiminin arttığı evrelerde daha yüksek değerlerde ölçülmektedir. Postpartum dönem, radyoterapi, psödotümör serebri ve pitüiter apopleksi gibi durumlarda hipofiz bezi yüksekliği azalmaktadır (79,80).

T1A MRG'de sellanın posterior kesiminde hiperintens küçük noktasal odak normal olarak görülebilmektedir. Bu "hipofizer parlak nokta"nın nörohipofizde bulunan ADH içeren sekretuar veziküllere bağlı olduğu düşünülmektedir (81). Diabetes insipidus tanılı olgularda nörohipofizdeki bu parlak nokta izlenmemektedir (82). Yenidoğan döneminde ilk 3 aya kadar hem adenohipofiz hem de nörohipofizde hiperintensite görülebilmekle birlikte adenohipofizdeki bu yüksek sinyal zamanla azalmaktadır (83,84).

2.5.1. Direkt Grafi

Direkt lateral sella grafilere ve pnömosefalografiler günümüzde kullanılmamaktadır. Direkt grafilere ile sella tursika duvarındaki patolojiler, empty sella varlığı, sfenoid sinüs içerisinde veya sella tursikada yumuşak doku dansitesi, kalsifikasyonlar, kemik yapılarda erozyon görülebilir. Sella boyutları hakkında fikir sahibi olunabilir. Ancak artık bunun yerini bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) almıştır (85).

2.5.2. Serebral Anjiyografi

Manyetik rezonans görüntüleme ile kullanımı ve önemi gittikçe azalan bu yöntemle parasellar bölgeye ait anevrizma benzeri vasküler patolojiler, bu bölgenin kitlesel lezyonlarının majör kanlanması veya olası vasküler invazyonlarının tespiti gibi değerlendirmeler yapılmaktaydı (85).

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi

Hipofiz görüntülemede bilgisayarlı tomografinin (BT) yeri sınırlıdır. MRG tetkikinin çeşitli nedenlerle yapılamadığı intraorbital veya intrakranial metalik implant varlığı, kardiak pacemaker varlığı gibi durumlarda intravenöz kontrast madde enjeksiyonu ardından koronal planda ve 1,5 mm kesit kalınlığı ile yapılmaktadır. Kontrast madde 5 ml/sn hızında verilip kontrast madde enjeksiyonu ardından 30, 45, 60 ve 90 sn sonrasında koronal planda kesitler alınmaktadır. Kontrastlı BT anjiyografide vasküler yapıları kontrast tutan lezyonlardan ayırt etmede zorluklar yaşanabilmektedir. Kemik yapılar, kemik yapılara ait lezyonlar, lezyon çerisindeki kalsifikasyonları saptamada ve cerrahi tedavi planlanan hastalarda operasyon öncesi değerlendirmede diğer görüntüleme tekniklerine üstünlük sağlamaktadır. Dental

amalgamlar benzeri metalik cisimlere bağılı artefaktlar ve yoğun kemik yapılar bağılı ışın sertleşme artefaktları görüntü kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (85,86).

2.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG; iyonizan radyasyon kullanmaması, yüksek yumuşak doku kontrastı ve multiplanar görüntüleme yapılabilmesi nedeniyle sella ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde temel görüntüleme modalitesidir. Ayrıca MRG hipofiz bezinin komşuluğundaki anatomik yapılarla ilişkisini ortaya koymada da oldukça başarılıdır. 1980'lerin sonunda kontrast madde kullanılmaksızın başlayan hipofize yönelik MRG 1990'ların ortalarına doğru da kontrastlı olarak yapılmaya devam edilmiştir. Dinamik kontrastlı hipofiz MRG'ye giriş ise ilk olarak mikroadenomların tanısına yönelik olarak yapılmıştır (87). Bugün ise birçok farklı patolojiye yönelik olarak dinamik kontrastlı hipofiz MRG rutin olarak kullanılmaktadır. Hipofiz bezinin 3 boyutlu volümetrik analizi, infundibulumu değerlendirmeye yönelik 3 Tesla MRG cihazı ile yüksek çözünürlüklü görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopi, manyetizasyon transfer görüntüleme ve intraoperatif MRG özel vakalarda yapılan ileri görüntüleme yöntemleridir (88-93).

MRG'de amaç kabul edilebilir bir sinyal/gürültü oranı ile yüksek uzaysal çözünürlüklü görüntüler elde etmektir. Lezyon ile hipofiz bezini mümkün olabildiğince ayrı gösterebilmek önemlidir. Çekimler uygun kafa sarmalı ile yapılmaktadır. 256x512 yüksek çözünürlüklü matris kullanılmaktadır. Kontrast madde verilmeden önce 15 cm boyutlarında küçük field of view (FOV) ile kesit kalınlığı 2 mm seçilerek aralarda gap bırakmaksızın sagittal planda T1 ağırlıklı(T1A) turbo spin eko (TSE) sekansında görüntüler elde edilmektedir. Buna ek olarak FOV 13 cm seçilerek yine arada gap bırakmaksızın 2 mm kesit kalınlığı ile koronal planda T1A ve T2A görüntüler oluşturulmaktadır. Bu çekimler bittikten sonra; çocuklarda 0.1 mmol/kg, erişkinde 0,2 mmol/kg dozunda intravenöz kontrast madde verilmesinin ardından 15 cm FOV ve arada 0,2 mm gap bırakılarak 3 mm kesit kalınlığı ile koronal planda T1A turbo spin eko görüntüler alınmaktadır. İntravenöz kontrast madde 2 cc/sn hızında olmak koşuluyla birinci dinamik serinin bitimi, ikinci dinamik serinin başlangıcı esnasında verilmektedir. Kontrast maddenin bitmesi ardından yine 2 cc/sn hızında 20 cc salın flaş şekilde gönderilmektedir. Dinamik seri istenilen sayıda alınmakla birlikte her bir

dinamik serinin 20 sn'yi geçmemesine dikkat edilmelidir. Dinamik serilerin elde edilmesi ardından 15 cm FOV ile arada gap bırakılmaksızın 2 mm kesit kalınlığında postkontrast yağ baskılı T1A sagittal ve aynı çekim parametrelerinde 13 cm FOV ile koronal planda görüntüler elde edilmektedir. Yağ baskılama tekniği olarak "Spectral Presaturation with Inversion Recovery (STIR)" kullanılmaktadır. Bazen kontrast madde verilmesinden 30-60 dk sonra geç görüntüleme de yapılabilmektedir (94).

Kontrastlanma ilk olarak infundibulum kısmında görülmektedir. Sonrasında infundibulum ile hipofiz bezi arası kontrastlanmakta ve son olarak da ön hipofizin sentrifugal kontrastlanması izlenmektedir. 30-60 sn içerisinde tüm hipofiz bezi homojen olarak kontrastlanmaktadır

3 Tesla MRG cihazları yüksek manyetik alan gücüne bağlı olarak daha yüksek görüntü kalitesi ve uzaysal rezolüsyon sunmaktadır. Cushing sendromu tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada 3 Tesla MRG cihazı ile mikroadenomların lokalizasyonunun daha iyi yapıldığı ve 1,5 Tesla MRG cihazında bazı mikroadenomların saptanamadığı gösterilmiştir (95). Hipofiz bezi hacmi ve infundibulumun dolayısıyla buraya ait patolojilerin değerlendirilmesinde de 3 Tesla MRG cihazları, 1,5 Tesla cihazlara kıyasla üstünlüklere sahiptir (96,97).

Hipofiz adenomları rutin hipofiz MRG ile saptanabilirken, fonksiyonel ve non-fonksiyonel adenomların ayrımı yapılamamaktadır. Ayrıca postoperatif nüks/rezidü tümör saptanmasında da başarısı kısıtlıdır. Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) hiperprolaktinemi ile karakterize mikroadenoma sahip hastaların preoperatif ve postoperatif görüntülenmesinde kullanılan son gelişmelerden biridir. MTG'de görüntü kontrastından dokudaki makromoleküllerin konsantrasyonu sorumludur ve bu magnetization transfer ratio (MTR) ile kantifiye edilmektedir. Hiperprolaktinemisi olan hastaların prolaktin sentezleyen mikroadenomlarının MTR değeri; kontrol grubundaki normal hipofiz bezinin MTR değerine kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Prolaktin sekrete eden adenomlar MTG'de hiperintens olarak izlenmektedir. Buna karşın non-fonksiyone adenomlar da normal hipofiz bezine kıyasla daha düşük MTR değerlerine sahiptir. Prolaktinomalar ile non-fonksiyone olanları ayırmak tedavi planını değiştirdiğinden önemlidir. Non-fonksiyone adenomlar cerrahi olarak tedavi edilirken; prolaktinomalar medikal olarak tedavi edilmektedir. MTG postoperatif

değerlendirmede de önemli katkılar yapmaktadır. Yüksek MTR değerleriyle karakterize persistan adenomatöz dokular nüks/rezidü tümörler açısından uyarıcı olmaktadır. MTG gelecekte hipofizer yetmezlik ve puberte prekoks gibi diğer hipofizer hastalıklar için faydalı olabilir (98).

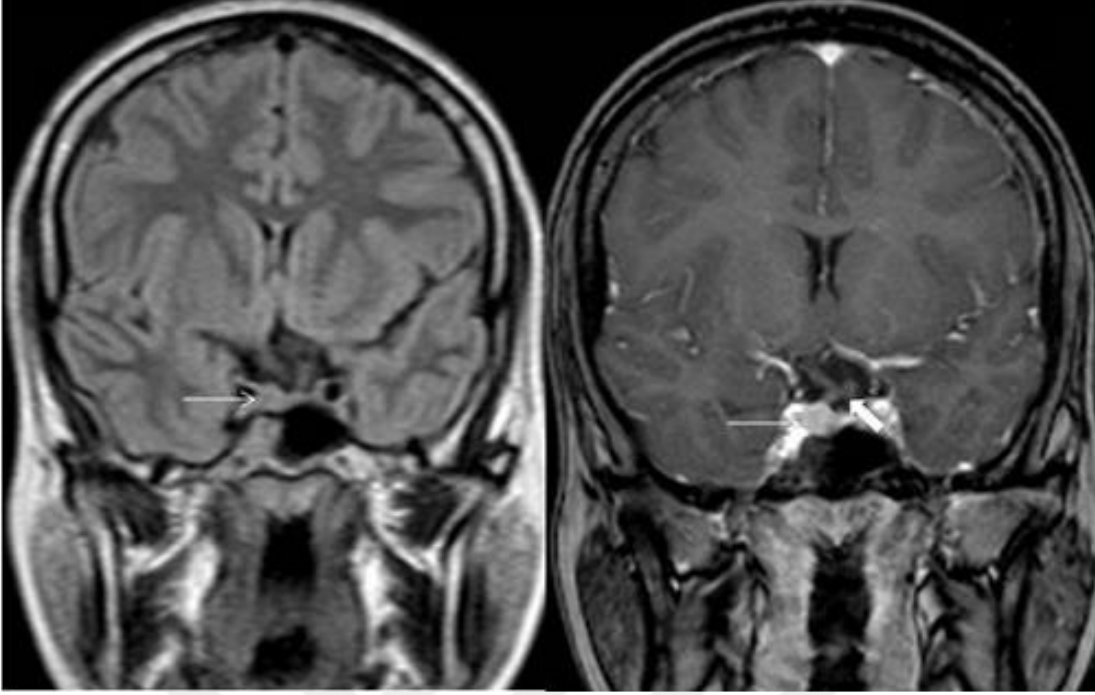
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) hipofizer infarktların erken tanısında önemlidir. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hipofizer apopleksi hipofizer infarkt veya kanamaya bağlı ortaya çıkmaktadır. DAG ile hipofizer infarktların erken tanısı, erken girişime ve böylece daha iyi bir kliniğe imkan sağlamaktadır. Hipofizer infarkt DAG'de kanama, abse veya hipofizit ile karışabilmektedir (99).

Sella ve Parasellar Bölge Lezyonları

Hipofizer Adenomlar

Hipofizer adenomlar, tüm intrakranial tümörlerin %10-15'ini oluşturan, en sık görülen sellar bölge lezyonlarıdır (81,82,100). Hipofizer adenomlar morfolojik özelliklerine göre mikroadenomlar (1 cm'den küçük olanlar) ve makroadenomlar (1 cm veya 1 cm'den büyük olanlar) olarak ikiye ayrılırlar. Bir diğer sınıflama yöntemi de hormon salgılayıp salgılamadıklarına göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak yapılmaktadır. Fonksiyonel adenomlardan en sık görüleni, tüm fonksiyonel adenomların yaklaşık %30'unu oluşturan prolaktinomlardır.

Mikroadenomlar prekontrast T1A görüntülerde normal hipofize kıyasla hipointens veya izointens görülürken; prekontrast T2A görüntülerde hiperintens veya izointens olarak izlenmektedir. Dinamik seriler adenomların tespitinde çok faydalı ve gereklidir. Kontrast madde enjeksiyonu ardından 30-60 sn içerisinde tüm hipofiz bezinin homojen olarak kontrastlanmaktadır. Mikroadenomlarla hipofiz bezi arasındaki maksimum kontrast intravenöz kontrast madde verilmesi ardından geçen bu 30-60 sn'lik süre zarfında görülmekte; mikroadenomların çoğu belirgin olarak parlayan hipofiz bezine kıyasla kontrastlanmayan alanlar olarak görülmektedir (101,102,103).



Resim-2: Hipofizer mikroadenom. Koronal planda elde edilmiş Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (sağdaki görüntü) ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde (soldaki görüntü) hipofiz bezi sağ yarımında yerleşmiş, infundibulumda (kalın beyaz ok) sağa deviasyona ve hipofiz bezi sağ yarımında yükseklik artışına neden olmuş nodüler lezyon (ince beyaz ok) izlenmektedir. FLAIR görüntüde hipofiz bezi ile izointens olup postkontrast serilerde normal hipofiz bezi ile neredeyse benzer kontrastlanma göstermektedir.

Hipofizer adenomların pik kontrastlanması, hipofiz bezinin kontrastlanmasının ardından, 60-200. sn'ler arasında olmakta ve uzun br süre devam etmektedir. Dolayısıyla kontrast enjeksiyonu ardından 30-60. dk'larda alınacak geç görüntülerde adenomlar parlak olarak izlenirken hipofiz bezi göreceli olarak düşük intensitede saptanmaktadır. Bunun nedeni, hipofiz bezinin kontrastlanması kaybolurken kontrast maddenin adenomun içerisine difüzyonudur (104,105). Yuh ve ark.ları ise tıpkı nörohipofizde olduğu gibi mikroadenomlarında direkt arteriyel beslenmeye bağlı olarak dinamik serilerde ön hipofizden önce erken arteriyel kontrastlandığını göstermişlerdir (106).

Hipofizer makroadenomların tespiti mikroadenomlara kıyasla daha kolaydır. Makroadenomlar sıklıkla sellanın dışına uzanım göstermekte ve sfenoid sinüs, kavernöz sinüs, suprasellar sisterna ve klivus invazyonuna neden olmaktadır. Yavaş büyümeleri nedeniyle sella tursikada genişleme ve kemikte remodellinge yol açmaktadırlar. Suprasellar sisterne uzanım gösterdiklerinde diafragma sellanın basısına sekonder makroadenomlarda “kum saati görünümü” ortaya çıkmaktadır (79). Makroadenomların yaklaşık %40’ında kavernöz sinüs invazyonu görülmesine karşın yavaş büyüme gösterdiklerinden kranial sinir felçleri olmamaktadır. Makroadenomlar beyin parankimi ile izodenstirler fakat kontrast madde verilmesi ardından belirgin kontrastlanma gösterirler (82). BT, sella tursika invazyonunun yanısıra cerahinin planlanmasında da önemlidir. Transsfenoidal cerrahi öncesinde kemik anatomisinin bilinmesi gerekmektedir. MRG’de T1A ve T2A serilerde beyin parankimi ile izointens izlenen makroadenomlar kontrast madde verimi ardından intratümoral nekroz ve kanamaya bağlı alanlar dışında belirgin kontrastlanma gösterirler. Dinamik seriler mikroadenomların tespiti yanında, makroadenomlarda kavernöz sinüs invazyonunun değerlendirilmesinde ve postoperatif dönemde nüks/rezidü lezyon saptanmasında da önemlidir.

Kraniofaringioma

Tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %3’ünü oluşturmaktadır. Rathke kesesinin skuamoz epitelyal kalıntılarından kaynaklanmakta ve en sık infundibuler bölgede ortaya çıkmaktadır (107). Bimodal yaş dağılım göstermektedir. İlk pik çocukluk çağında, diğeri ise 6-7. dekattadır. Klinikte çocuklarda büyüme geriliği, artmış kafa içi basıncı ve görme bozuklukları; erişkinde ise endokrin bozukluklar görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre grade 1 tümörler grubunda olmasına karşın yerleşimi gereği cerrahi olarak tam çıkarmaya elverişli olmadığından jeografik olarak malign tümörler olarak tanımlanmaktadır (76).

MRG’de kistik ve solid komponentler içeren iyi sınırlı lobule konturlu suprasellar kitle olarak izlenmektedir. Solid komponent T1A görüntülerde değişken intensitede, T2A görüntülerde hiperintens iken kistik komponenti T1A ve T2A görüntülerde hiperintestirler. Kontrast madde verim ardından solid kesimde

homojen, kistik kısımda ise periferik kontrastlanma izlenmektedir. Papiller tipte solid komponent ve homojen kontrastlanma; adamantinomatöz tipte ise kistik ve kalsifik komponentler daha sıktır (107).

Rathke Kleft Kisti

Rathke kesesinin embriyonik kalıntılarından kaynaklanan, epitel ile döşeli, sellar veya suprasellar kistlerdir. Pars intermedia kisti olarak da bilinirler. Sık görülmekte olup insidental olarak saptanırlar. Otopsi serilerinde yaklaşık %15 sıklıkta saptanmıştır (108,109). Genellikle asemptomatik olmakla birlikte büyük olduklarında optik kiazma basınına sekonder görme bozuklukları, hipofiz bezi ve infundibulum basınına sekonder hipofizer disfonksiyon ve baş ağrısı ile prezente olabilmektedirler.

Hipofiz bezinin ön ve arka lobları arasında sella içerisinde iyi sınırlı, kontrastlanmayan orta hat kisti olarak izlenmektedirler. Hastaların yaklaşık %60'ında suprasellar sisterne uzanım görülmektedir. BT'de düşük dansiteli, nonkalsifiye kitle şeklinde olup duvarlarında körvilinear kalsifikasyonlar içerebilirler. Postkontrast serilerde kontrastlanmazlar. MRG'de yüksek protein içeriğine sekonder hastaların yarısında T1A görüntülerde hiperintens izlenmektedir. T2A görüntülerde yaklaşık %70'i hiperintensdir. Postkontrast T1A görüntülerde kontrastlanma göstermemekle birlikte çevresindeki komprese hipofizer dokuya bağlı ince kontrastlanan halka görülebilmektedir (79). Hastaların %75'inde Rathke kleft kistleri için patognomonik olan küçük, kontrastlanmayan intrakistik nodul izlenmektedir.

Menenjioma

Sellar bölge menenjiomları, intrakranial menenjiomların %10-30'unu oluşturmaktadır. Yaşamın 4-7. Dekatlarında görülür. Kaynaklandıkları yerler; diafragma sella, tuberculum sella, planum sfenoidale, sfenoid kemiğin küçük kanadı, anterior klinoid çıkıntı, klivus, kavernöz sinüs ve optik sinir kılıfıdır (82).

T1A ve T2A MRG'de genellikle izointens veya hafif hipointensitirler. Kontrast madde verimi ardından homojen boyanmaktadır. "Dural tail" bulgusu ayırıcı tanıda

önemlidir. Hastaların yaklaşık %20'sinde kalsifikasyon görülürken bunu ve komşu kemikteki hiperosteoza göstermede BT faydalıdır. Kavernöz sinüs invazyonu ve buna bağlı kranial sinir felçleri parasellar bölge menenjiomlarında oldukça sıktır (81).

Araknoid Kist

Tüm intrakranial kitlelerin yaklaşık %1'ini oluşturmakta ve sıklıkla orta kranial fossada görülmektedir. %15'i sella ve parasellar bölge kaynaklıdır. Yavaş büyürler ve kemik remodellingi ve/veya kitle etkisine neden olabilirler. İyi sınırlı lezyonlar olup MRG'de tüm sekanslarda beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile eş intensitededir. DAG'de difüzyon artışına bağlı hipointens, apparent diffusion coefficient (ADC) haritada hiperintensiteler. Kalsifikasyon içermezler ve kontrastlanma göstermezler (79,81).

Dermoid ve Epidermoid Tümörler

Dermoid ve epidermoid tümörler keratin, kolesterol ve debris gibi deskuamatif epitel içeren konjenital epitelyal inklüzyon kistleridir. Bu bileşenlere ek olarak dermoid kistlerde kıl, sebace gland, ter bezleri ve deri ekleri bulunabilmektedir. Her ikisi de yavaş büyüyen tümörler olup çevre yapılarda kitle etkisi oluşturabilmektedir (79,81,100).

Dermoid tümörler tipik olarak çocuklukta tanı almakta ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Karakteristik olarak iyi sınırlı kistik orta hat kitleleri şeklindedir. MRG'de heterojen iç yapıda olmakla birlikte genel olarak T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde ise hiperintens olarak izlenmektedir. Tümör içerisinde kalsifikasyon görülebilmektedir.

Epidermoid tümörler en sık serebellopontin köşede görülmekle birlikte parasellar bölge lezyonları olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Dermoid tümörlere kıyasla epidermoid tümörlerin orta hattan gelişme olasılığı daha yüksektir. Bazen kalsifiye rime sahip olabilmektedirler ve bu görünüm BT ile daha kolay saptanmaktadır. MRG'de T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde ise hiperintens izlenirken kontrast madde verimi sonrasında kontrastlanma göstermezler.

DAG, epidermoid tümör tanısında çok işe yaramaktadır. Belirgin difüzyon kısıtlanması gösterirler. Epidermoid tümör rüptürü komşu dokularda hipofizit, menejit veya nörolojik defisit gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır (107).

Germ Hücreli Tümörler

En sık görülen intrakranial germ hücreli tümör tipi germinomdur. Embriyonal karsinoma, yolk sac tümörleri, teratomlar ve koryokarsinomlar daha nadir görülen diğer germ hücreli tümörlerdir. Germinomlar pineal bölgede daha sık olmakla birlikte suprasellar bölgede de görülmektedir. Tipik olarak orta hat yerleşimli olup sıklıkla infundibuler bölgeden kaynaklanmaktadır. Hızlı büyüyen tümörler olup tanı anında büyük boyutlardadır ve kitle etkisine neden olabilirler.

Tipik olarak iyi sınırlanan, homojen iç yapıda lezyonlardır. BT'de hafif hiperdens olup MRG'de T1A görüntülerde izointens, T2A görüntülerde ise izointens veya hafif hiperintens izlenmekte kontrast madde verimi ardından homojen kontrastlanmaktadır.

Metastazlar

Otopsi serilerinde malignite tanılı hastaların %26'sında hipofiz bezinde metastaz gösterilmiştir (110). Hipofiz bezine metastaz yapan en sık kanserler sırasıyla meme kanseri, akciğer kanseri ve tiroid kanseridir (79,111). Metastazlar hızlı büyüyen tümörler olup kitle etkisine bağlı bulgular veya hipopituitarizm kliniği ile prezente olurlar. Nörohipofizin direkt arteriyel beslenmesinden dolayı metastazlar öncelikle sellanın posteriorundan çıkmakta ve ön hipofize doğru yayılmaktadır. Bu nedenle sık olarak Diabetes insipidus ile klinik verirler.

MRG'de T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde değişken intensitede olup kontrast madde enjeksiyonu sonrasında belirgin kontrastlanma göstermektedirler. İnfundibulumda kalınlaşma ve sella tursikada destrüksiyona neden olabilmektedirler (112).

Hipofizer Apopleksi

Hipofiz bezinin hemorajik veya non-hemorajik nekrozu sonucu gelişen akut bir klinik sendromdur. Hastalarda baş ağrısı, görme bozuklukları, oftalmopleji ve değişken mental durum görülmektedir. Genellikle (%60-90) hipofizer makroadenom bulunmakla birlikte tamamen normal hipofiz bezlerinde de sınırlı vaka şeklinde bildirilmiştir.

Predispozan faktörlerden en sık görüleni hipofizer makroadenomlar olmakla birlikte bunun dışında prolaktinoma tedavisi (özellikle bromokriptin ile), kitleye yönelik radyoterapi, hamilelik (Sheehan sendromu), serebral anjiyografi, travma, cerrahi, antikoagülasyon ve kafa içi basıncında değişiklikler sayılabilir (113).

Görüntüleme bulguları olarak eşlik eden kanama ile birlikte veya kanama olmaksızın hipofiz bezi hacminde artış mevcuttur. Hastaların yaklaşık %85'inde makroskopik kanama vardır. İnfarkta uğramış merkesin etrafında periferik kontrastlanma şeklinde izlenmektedir. Optik traktuslarda veya optik kiazmada ödem eşlik edebilmektedir. Belirgin intrakranial kanama olmadıkça BT tanıda yararsızdır. Sıvı-debris seviyelenmesi görülebilir. T1A ve T2A MRG'de kanamanın evresine göre değişken intensidete olup postkontrast serilerde genellikle periferik kontrastlanma gösterirler ve solid, infarkta uğramış kesimlerde DAG'de difüzyon kısıtlanması izlenir (114).

Lenfositik Hipofizit

Paraneoplastik sendromun bir parçası olarak veya peripartum dönemdeki kadınlarda görülen, nadir, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Histolojik olarak hipofiz bezine lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonunun hipofiz bezi antijenlerine karşı olan otoimmün sürece bağlı olduğu düşünülmektedir (81). Kitle etkisine bağlı bulgular olabilmekte birlikte sıklıkla hipoptuitarizm ile ilişkilidir. Steroid tedavisi bez hacminin azaltmakla birlikte, görme sorunlarına yol açan refrakter hastalarda cerrahi gerekebilmektedir. MRG'de büyük sellar kitle, kalınlaşmış infundibulum ve kontrast madde enjeksiyonu ardından belirgin homojen kontrastlanma görülmektedir.

Empty Sella Sendromu

Genellikle insidental olarak saptanmaktadır. Diafragma sellanın tam veya parsiyel yokluğuna bağlı sella tursika içerisine araknoidal herniasyon sonucu gelişmektedir. Hipofiz bezi basık ve aşağıda düzleşmiş olarak izlenmektedir. Sella kavitesi genişlemiştir. Nadir vakalarda optik kiazmanın sella içerisine prolapsusu görülebilmektedir (81). Primer empty sella sendromu, psödotümör serebri gibi artmış kafa içi basıncında görülürken; sekonder empty sella sendromu hipofizer atrofide görülmektedir.

Ayrıca kavernöz sinüs trombozu, şıvannomlar, anevrizmalar, klival lezyonlar ve hipofizer abseler diğer sella ve parasellar bölge lezyonları olarak karşımıza çıkabilmektedir.

3. GEREÇ – YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji görüntüleme arşivi (Sectra IDS7)'nde bulunan hipofiz MRG'leri üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesinde DEÜ Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Ocak 2008 – Mayıs 2018 tarihleri arasında, boy kısalığı ve boy kısalığı dışındaki nedenlerle hastanemizde tetkik edilen, bölümümüzde bulunan PACS ortamında arşivlenmiş hipofiz MRG incelemeleri olan 2-17 yaş arasındaki çocuk hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı tutulma kriterlerini karşılayan 96 hasta (47 erkek, 49 kız) ve kontrol grubunu oluşturan 109 kişi (59 erkek, 50 kız) vardır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıları, klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları Dokuz Eylül Üniversitesi Hastane Bilgi Sistemi (HBS)'nden elde edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamıza, hastanemize boy kısalığı nedeniyle başvuran ve gerekli incelemeler sonucunda BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, sendromik boy kısalığı, idiopatik boy kısalığı ve çoklu hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı tanısı alan 2-17 yaş arasındaki çocuk hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tanıları DEÜ Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda görevli yeterli deneyime sahip hekim tarafından tekrardan kontrol edilmiştir. Hastalar muayene verilerine bağlı olarak ve pubertal olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda ise boy kısalığı dışı nedenlerle (epilepsi, kafa içi yer kaplayan lezyon şüphesi, demyelinizan hastalık, baş ağrısı, konuşma-görme-duyma bozuklukları, mental retardasyon, vertigo ve diğer) hipofiz MRG incelemeleri olan 2-17 yaş arası çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil olma kriterlerini taşıyan hastalar ve kontrol grubu içerisinde hipofiz MRG incelemeleri optimal olanlar değerlendirmeye alınmıştır.

3.1.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

Hipofiz MRG incelemeleri optimal kalitede olmayan, hipofiz bezinde veya beyinde yer kaplayıcı lezyon tanısı alan, herhangi bir nedenle hormon replasman tedavisi almış olan, klinik verileri geriye dönük incelendiğinde tanıları şüpheli olan hastalar ve kontrol grubundan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Hipofiz volümlerini etkileyebileceğinden puberte bozuklukları olan veya şüphesi ile incelemesi yapılan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Görüntüleme Protokolü

Hastalara ait MRG incelemeleri Philips MR Systems Achieva dStream 1,5 Tesla MRG cihazında elde olunmuştur (Philips Healthcare / Philips Medical Systems B.V, The Netherlands).

3.2.1. MRG İncelemesinde Kullanılan Sekanslar

MRG incelemelerinde tüm hastalara rutin hipofiz MRG protokolü uygulanmıştır. Sinyal toplanması için Philips marka SENSE-head-8 koil kullanılmıştır. Hipofiz MRG inceleme için prekontrast T1 ağırlıklı (T1A) sagittal ve koronal, prekontrast T2A koronal, postkontrast T1A sagittal ve koronal seriler ve T1A koronal planda dinamik seriler alınmıştır.

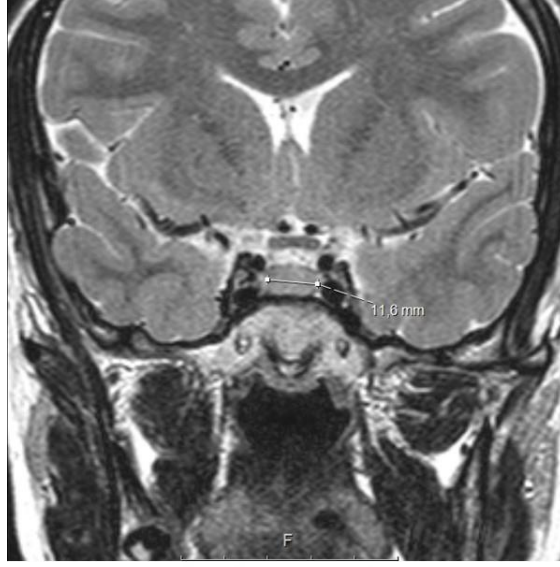
Prekontrast ve postkontrast T1A seriler için kesit kalınlığı 2 mm, kesit aralığı 2,2 mm olup TR süresi 550 ms, TE süresi 10 ms, FOV 120 mm olarak belirlenmiştir. Prekontrast T2A seriler için kesit kalınlığı 2 mm, kesit aralığı 2,2 mm olup TR süresi 3000 ms, TE süresi 120 ms, FOV 120 mm'dir. Dinamik seriler için kesit kalınlığı 3 mm, kesit aralığı 3,3 mm olup TR süresi 518 ms, TE süresi 10 ms, FOV 200 mm olarak belirlenmiştir. Birbirini takip eden 15 adet dinamik seri elde edilmiştir. Kontrast madde olarak gadolinyum içeren kontrast ajanlar 0.2 mL/kg (0.1 mmol/kg) dozunda intravenöz yolla 2 ml/sn hızda ve maksimum 20 ml olacak şekilde kullanılmıştır.

3.3. Ölçümler

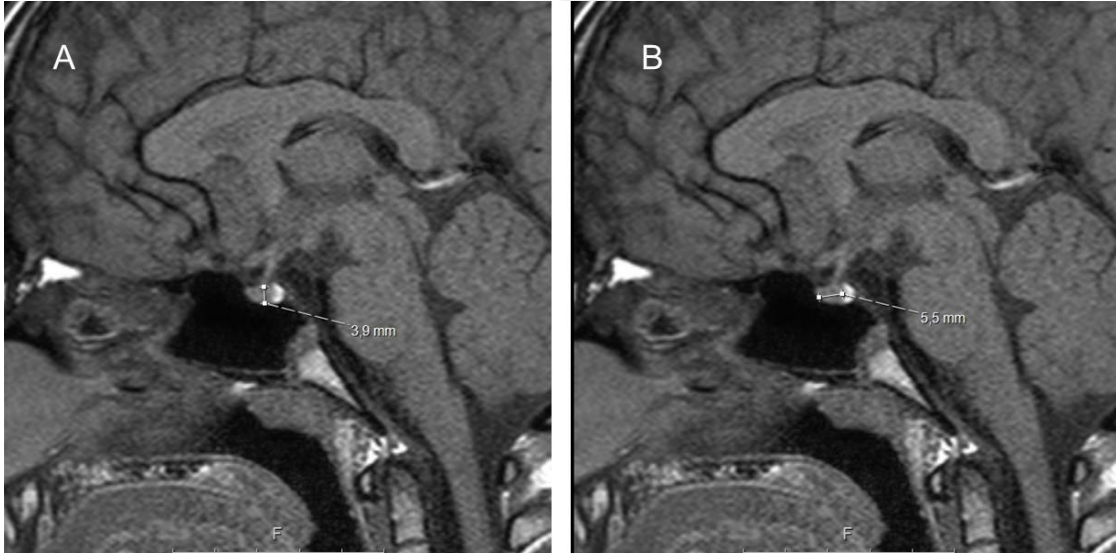
Çalışmamızda hipofiz bezinin ön lobu (adenohipofiz) değerlendirilmiştir. Adenohipofize ait yükseklik ve ön-arka uzunluk ölçümleri prekontrast T1A sagittal seriler üzerinden, lateral mesafe ölçümü ise prekontrast T2A koronal seriler üzerinden yapılmıştır. Adenohipofiz yükseklik ve ön-arka uzunluk ölçümlerinde hipofiz infundibulumunun kesite girdiği midsagittal planda en büyük yükseklik ve ön-arka uzunluk değerleri esas alınmıştır. Yine adenohipofiz lateral uzunluk ölçümünde de hipofiz infundibulumunun kesite girdiği planda en büyük sağ-sol uzunluk değeri kullanılmıştır (Resim 3,4,5,6). Matematiksel hipofiz volümü hesabında bu üç ölçüm esas alınarak elipsoid formül (hipofiz yüksekliği x hipofiz ön-arka uzunluğu x hipofiz lateral uzunluğu x 0,52) kullanılmıştır. Ölçülen hipofiz volüm değerleri ise DEÜ Radyoloji Anabilim Dalı'mızda bulunan iş istasyonu (Sectra Myrian, Expert 2.0/0502) üzerinden hastaya ait hipofiz MRG verileri kullanılarak çalışmayı yürüten iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak elde edilmiştir.



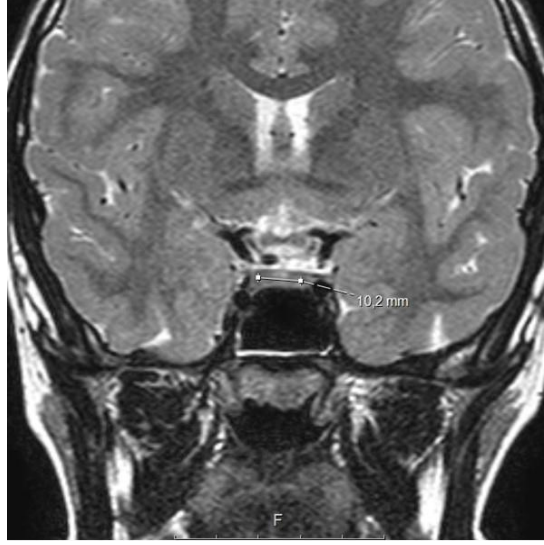
Resim-3: Kontrol grubundan epilepsi tanılı 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T1A sagittal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü midsagittal kesitte adenohipofizin yükseklik (A) ve ön-arka (B) uzunluğunun ölçülmesi



Resim-4: Kontrol grubundan epilepsi tanılı 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T2A koronal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü kesitte adenohipofizin lateral uzunluğunun ölçülmesi



Resim-5: BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T1A sagittal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü midsagittal kesitte adenohipofizin yükseklik (A) ve ön-arka (B) uzunluğunun ölçülmesi



Resim-6: BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 13 yaşındaki erkek hastada prekontrast T2A koronal planda hipofiz infundibulumunun görüldüğü kesitte adenohipofizin lateral uzunluğunun ölçülmesi

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS programı (IBM SPSS Statistics 24) kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında ve prepubertal ve pubertal gruplara ait adenohipofiz yüksekliği, adenohipofiz ön-arka çapı, adenohipofiz lateral uzunluğu, matematiksel olarak hesaplanan adenohipofiz volümü ve iş istasyonu üzerinden ölçülen adenohipofiz volümüne ait ortalamalar karşılaştırılmadan önce veri setinin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Verinin normal dağıldığı sonucuna varılmıştır ($p < 0,001$) ve ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar t-testine başvurulmuştur.

Yapılan ölçümlerde araştırmacılar arasındaki korelasyon (Intraclass Correlation Coefficient - ICC) Spearman's rho testi ile değerlendirilmiştir.

Adenohipofize ait mesafe ölçümlerinin, matematiksel olarak hesaplanan volüm değerinin ve iş istasyonunda ölçülen hacim değerlerinin hastanın yaşı ile korelasyonu araştırılmıştır.

Hipofiz MRG incelemesinde yapılan mesafe ve hacim ölçümlerinin hipofiz hipoplazisi ön tanısını koydurmadaki duyarlılıklarını belirlemek için ROC eğrisi analizleri yapılmıştır. Bu eğrilerde duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu değerler

kesim noktası olarak alınmış ve bu sınır değerler üzerinden veri yeniden kodlanarak bunlara ait duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk değerleri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Bu değerlendirmeler hem tüm hastalar göz önüne alınarak hem de BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalar göz önüne alınarak ayrı ayrı yapılmıştır. Tüm hasta grubunda bu sonuçlara pubertenin etkisi, veriler prepubertal (2-9 yaş) ve pubertal (10-17 yaş) olarak ikiye ayrılarak araştırılmıştır. Puberteye göre ayırma bağlı değerlendirme BH eksikliği tanılı hasta grubunda nispeten hasta sayılarının az olması nedeniyle yapılmamıştır.



4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubu Popülasyonu

Çalışmaya uygun kriterleri karşılayan 47'si erkek, 49'u kız olmak üzere toplamda 96 hasta dahil edilmiştir. Boy kısalığı olan bu hastalar tanılarına göre 4 ana gruba ayrıldıklarında en büyük grubu 53 hasta ile izole BH eksikliği tanılı hastalar oluşturmaktadır. Öte yandan idiopatik boy kısalığı tanılı 25 hasta, çoklu hormon eksikliği tanılı 11 hasta ve sendromik boy kısalığı tanılı 7 hasta bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde 5 hasta (2 erkek, 3 kız) ektopik nörohipofiz tanısı almıştır.

Kontrol grubu ise farklı nedenlerle MRG incelemeleri yapılan 59'u erkek, 50'si kız toplamda 109 kişiden oluşmaktadır. Kontrol ve hasta grubunun demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

		n (hasta sayısı)	Erkek/Kız	yaş ortalaması
HASTA		96 (%46,8)	47/49	10,29 ± 3,07
	İzole BH eksikliği	53 (%25,9)	25/28	9,79 ± 2,98
	İdiopatik boy kısalığı	25 (%12,2)	14/11	11,44 ± 2,11
	Çoklu hormon eksikliği	11 (%5,3)	4/7	10,91 ± 3,89
	Sendromik boy kısalığı	7 (%3,4)	4/3	9 ± 3,54
KONTROL		109 (%53,2)	59/50	9,28±4,41

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p değeri 0,057). Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda yaş değerleri 2 ile 18 arasında değişmektedir.

Kontrol grubunu oluşturan kişilerin tanıları ve inceleme istemleri; epilepsi (20 kişi), kafa içi yer kaplayan lezyon şüphesi (16 kişi), demyelinizan hastalık (9 kişi), baş ağrısı (11 kişi), konuşma-görme-duyma bozuklukları (9 kişi), mental retardasyon (6 kişi), vertigo (5 kişi) ve diğer (33 kişi) olarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan kişilerden izole BH eksikliği tanılı 4 hastada ve çoklu hormon eksikliği tanılı 1 hastada ek bulgu olarak ektopik nörohipofiz saptanmıştır. Ancak ölçümlerin adenohipofiz üzerinden yapılması nedeniyle bu hastalar çalışma dışı bırakılmamıştır.

Hasta grubu hem ayırım yapılmaksızın hem de bulgulara pubertenin olası etkileri düşünülerek prepubertal ve pubertal dönem olarak ikiye ayrılarak incelenmiştir. Tablo 2’de prepubertal dönem ve Tablo 3’te pubertal dönem hasta gruplarının ayrıntılı demografik verileri sunulmuştur.

		n (hasta sayısı)	yaş ortalaması
PREPUBERTAL DÖNEM HASTA		35	7,14 ± 1,77
	İzole BH eksikliği	23	7,04 ± 1,68
	İdiopatik boy kısalığı	4	8,25 ± 0,83
	Çoklu hormon eksikliği	3	6,33 ± 3,09
	Sendromik boy kısalığı	5	7,20 ± 1,16

Tablo-2: Prepubertal dönem hasta grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Prepubertal dönem hasta grubunun yaş değerleri 2 ile 9 arasında değişmektedir. Toplam 35 hastanın 15'i erkek ; 20'si kızdır.

		n (hasta sayısı)	yaş ortalaması
PUBERTAL DÖNEM HASTA		61	12,09 ± 1,99
	İzole BH eksikliği	30	11,90 ± 1,81
	İdiopatik boy kısalığı	21	12,04 ± 1,67
	Çoklu hormon eksikliği	8	12,62 ± 2,54
	Sendromik boy kısalığı	2	13,51 ± 3,51

Tablo-3: Pubertal dönem hasta grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Pubertal dönem hasta grubunun yaş değerleri 10 ile 17 arasında değişmektedir. Toplam 61 hastanın 32'si erkek ; 29'u kızdır.

Hasta grubunun önemli kısmını oluşturan izole BH eksikliği tanılı hastalar ayrıca değerlendirilmiş olup bu hastalara ait demografik veriler prepubertal dönem (Tablo 4) ve pubertal dönem (Tablo 5) hastalar ve kontrol grubu için aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

		n (hasta sayısı)	yaş ortalaması
PREPUBERTAL İZOLE BH EKSİKLİĞİ		23	7,04 ± 1,68
	ERKEK	10	6,40 ± 1,56
	KIZ	13	7,54 ± 1,59
PREPUBERTAL KONTROL GRUBU		55	5,56 ± 2,34
	ERKEK	30	6,06 ± 2,22
	KIZ	25	4,96 ± 2,34

Tablo-4: Prepubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Prepubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş değerleri 2 ile 9 arasında değişmektedir.

		n (hasta sayısı)	yaş ortalaması
PUBERTAL İZOLE BH EKSİKLİĞİ		30	11,90 ± 1,81
	ERKEK	15	12,06 ± 1,84
	KIZ	15	11,73 ± 1,77
PUBERTAL KONTROL GRUBU		54	13,07 ± 2,16
	ERKEK	29	12,89 ± 2,11
	KIZ	25	13,28 ± 2,20

Tablo-5: Pubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun sayıları ve yaş ortalamaları

Pubertal dönem izole BH eksikliği tanılı hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş değerleri 10 ile 17 arasında değişmektedir.

4.2. Yapılan Hipofiz Uzunluk ve Hacim Ölümlerinde İki Araştırmacı Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Her iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı hipofiz yükseklik, ön-arka uzunluk, lateral uzunluk, matematiksel olarak hesaplanan hipofiz hacim ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hipofiz hacim değerleri birbirinden bağımsız şekilde yapılmıştır. Araştırmacılar arasında 5 parametrede de istatistiksel olarak anlamlı, oldukça yüksek düzeyde fikir birliğinin olduğu belirlenmiştir. Bunlara ait istatistiksel veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Spearman's rho	KORELASYON KATSAYISI	p DEĞERİ
YÜKSEKLİK (mm)	0,895	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	0,884	<0,001
LATERAL (mm)	0,914	<0,001
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	0,871	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	0,894	<0,001

Tablo-6: Hipofiz uzunluk ve hacim ölçümlerinde araştırmacılar arası korelasyonun değerlendirilmesi

4.3. Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Tüm yaş grupları ele alınarak boy kısalığı tanılı hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 7’de sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Hasta	96	3,75	1,21	<0,001
	Kontrol	109	5,09	1,22	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	Hasta	96	5,07	1,27	<0,001
	Kontrol	109	6,29	1,48	<0,001
LATERAL (mm)	Hasta	96	9,89	2,63	<0,001
	Kontrol	109	11,35	1,94	<0,001
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Hasta	96	107,03	60,88	<0,001
	Kontrol	109	201,83	109,17	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Hasta	96	245,35	103,42	<0,001
	Kontrol	109	425,48	147,48	<0,001

Tablo-7: Tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.4. Tüm Hasta Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Hasta grubu kendi içinde cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise tüm ölçüm değerlerinde de erkek ve kız cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p değerleri >0,05). Bu değerlendirmeye ait veriler Tablo 8’de sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Erkek	47	3,64	1,21	0,389
	Kız	49	3,86	1,20	0,389
ÖN – ARKA (mm)	Erkek	47	4,97	1,41	0,502
	Kız	49	5,15	1,14	0,504
LATERAL (mm)	Erkek	47	9,81	2,37	0,790
	Kız	49	9,95	2,89	0,789
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Erkek	47	100,35	54,22	0,295
	Kız	49	113,43	66,58	0,293
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Erkek	47	234,17	90,44	0,302
	Kız	49	256,08	114,41	0,300

Tablo-8: Tüm hasta grubunun ölçüm verilerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

4.5. İzole BH Eksikliği Tanılı Boy Kısallığı Olan Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Tüm yaş grupları ele alınarak izole BH eksikliği tanılı boy kısallığı olan hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri ayrıca karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde izole BH eksikliği tanılı boy kısallığı olan hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 9'da sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	İzole BH	53	3,56	1,14	<0,001
	Kontrol	109	5,09	1,22	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	İzole BH	53	5,16	1,35	<0,001
	Kontrol	109	6,29	1,48	<0,001
LATERAL (mm)	İzole BH	53	9,79	2,83	<0,001
	Kontrol	109	11,35	1,94	<0,001
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	İzole BH	53	103,46	63,42	<0,001
	Kontrol	109	201,83	109,17	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	İzole BH	53	242,56	116,57	<0,001
	Kontrol	109	425,48	147,48	<0,001

Tablo-9: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.6. İzole BH Eksikliği Tanılı Boy Kısalığı Olan Hasta Grubu ile Diğer Nedenlerle Boy Kısalığı Olan Hasta Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Boy kısalığı tanısı almış hastalar içerisinde en büyük grubu oluşturan izole BH eksikliği tanılı grup ile diğer (idiopatik boy kısalığı, sendromik boy kısalığı ve çoklu hormon eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalar) nedenlerle boy kısalığı olan hastalar karşılaştırıldığında bu iki grup arasında MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık hiçbir ölçümde saptanmamıştır (p değerleri >0,05). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	İzole BH	53	3,56	1,14	0,092
	Diğer hasta	43	3,99	1,26	0,088
ÖN – ARKA (mm)	İzole BH	53	5,16	1,35	0,395
	Diğer hasta	43	4,94	1,18	0,401
LATERAL (mm)	İzole BH	53	9,79	2,83	0,696
	Diğer hasta	43	10,00	2,40	0,701
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	İzole BH	53	103,46	63,42	0,523
	Diğer hasta	43	111,43	58,03	0,526
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	İzole BH	53	242,56	116,57	0,764
	Diğer hasta	43	248,79	85,70	0,771

Tablo-10: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile diğer nedenlerle boy kısalığı olan hasta grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.7. Prepubertal ve Pubertal Dönem Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Yaşa Bağlı Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Tüm hasta grubu ele alınarak yapılan değerlendirmede hipofiz bezi ölçümlerinin yaşa bağlı korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak hasta sayılarının nispeten az olması nedeniyle hasta grubu prepubertal dönem (2-9 yaş) ve pubertal dönem (10-17 yaş) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise yaşla hipofiz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadığından prepubertal ve pubertal dönem olarak ayırma gerek duyulmamıştır. Prepubertal dönem hasta grubunda yaş ile tüm hipofiz ölçüm ve hacim değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Pubertal dönem hasta grubunda ise yine tüm ölçümler ve hacim değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcut iken bu korelasyon zayıf düzeyde bulunmuştur (Tablo 11).

Spearman's rho		YÜKSEKLİK	ÖN - ARKA	LATERAL	MATEMATİKSEL HACİM	ÖLÇÜLEN HACİM
PREPUBERTAL HASTA YAŞ						
	Kor.Kats	0,475	0,396	0,436	0,529	0,526
	P değeri	0,004	0,019	0,009	0,001	0,001
	n	35	35	35	35	35
PUBERTAL HASTA YAŞ						
	Kor.Kats	0,257	0,369	0,319	0,461	0,311
	P değeri	0,045	0,003	0,012	<0,001	0,015
	n	61	61	61	61	61
KONTROL YAŞ						
	Kor.Kats	0,103	0,221	0,066	0,110	0,062
	P değeri	0,288	0,056	0,499	0,255	0,523
	n	109	109	109	109	109

Tablo-11: Prepubertal ve Pubertal Dönem Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Yaşa Bağlı Korelasyonunun Değerlendirilmesi

4.8. Prepubertal Dönem Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Sadece prepubertal dönem (2-9 yaş) ele alınarak boy kısalığı tanılı hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 12’de sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Prepubertal Hasta	35	3,32	1,12	<0,001
	Kontrol	55	4,96	1,13	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	Prepubertal Hasta	35	4,35	1,20	<0,001
	Kontrol	55	5,89	1,42	<0,001
LATERAL (mm)	Prepubertal Hasta	35	8,21	2,88	<0,001
	Kontrol	55	11,37	2,05	<0,001
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Prepubertal Hasta	35	73,38	51,53	<0,001
	Kontrol	55	185,16	101,77	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Prepubertal Hasta	35	183,05	88,10	<0,001
	Kontrol	55	414,10	141,99	<0,001

Tablo-12: Prepubertal dönem tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.9. Prepubertal Dönem İzole BH Eksikliği Tanılı Boy Kısılığı Olan Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Sadece prepubertal dönem (2-9 yaş) ele alınarak izole BH eksikliği tanılı boy kısılığı olan hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Tüm verilerde hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 13'te sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Prepubertal İzole BH eks	23	3,18	1,06	<0,001
	Kontrol	55	4,96	1,13	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	Prepubertal İzole BH eks	23	4,53	1,28	<0,001
	Kontrol	55	5,89	1,42	<0,001
LATERAL (mm)	Prepubertal İzole BH eks	23	7,93	2,55	<0,001
	Kontrol	55	11,37	2,05	<0,001
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Prepubertal İzole BH eks	23	70,96	49,30	<0,001
	Kontrol	55	185,16	101,77	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Prepubertal İzole BH eks	23	183,69	91,44	<0,001
	Kontrol	55	414,10	141,99	<0,001

Tablo-13: Prepubertal dönem izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.10. Pubertal Dönem Tüm Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Sadece pubertal dönem (10-17 yaş) ele alınarak boy kısalığı tanılı hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Adenohipofiz lateral uzunluk ölçümlerinin pubertal dönemde tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği anlaşılmıştır (p değeri 0,174). Bunun dışında tüm verilerde hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere

sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 14'te sunulmuştur.

		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Pubertal Hasta	61	4,01	1,19	<0,001
	Kontrol	54	5,21	1,31	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	Pubertal Hasta	61	5,47	1,13	<0,001
	Kontrol	54	6,69	1,45	<0,001
LATERAL (mm)	Pubertal Hasta	61	10,84	1,92	0,174
	Kontrol	54	11,32	1,85	0,174
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Pubertal Hasta	61	126,33	57,66	<0,001
	Kontrol	54	218,81	114,67	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Pubertal Hasta	61	281,09	94,73	<0,001
	Kontrol	54	437,05	153,32	<0,001

Tablo-14: Pubertal dönem tüm hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.11. Pubertal Dönem İzole BH Eksikliği Tanılı Boy Kısallığı Olan Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Hipofiz Ölçümlerinin ve Hacim Verilerinin Karşılaştırılması

Sadece pubertal dönem (10-17 yaş) ele alınarak izole BH eksikliği tanılı boy kısallığı olan hastalar ile kontrol grubunun MRG incelemeleri üzerinden yükseklik, ön-arka çap ve lateral uzunluk verileri ile bunlar üzerinden elipsoid formülle hesaplanan matematiksel hacim verileri ve iş istasyonu kullanılarak uygun program ile yapılan hipofiz hacim ölçümleri karşılaştırılmıştır. Adenohipofiz lateral uzunluk ölçümlerinin pubertal dönemde izole BH eksikliği tanılı boy kısallığı olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği anlaşılmıştır (p değeri

0,812). Bunun dışında tüm verilerde hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur (p değerleri <0,001). Bunlara ait ayrıntılı veriler Tablo 15'te sunulmuştur.

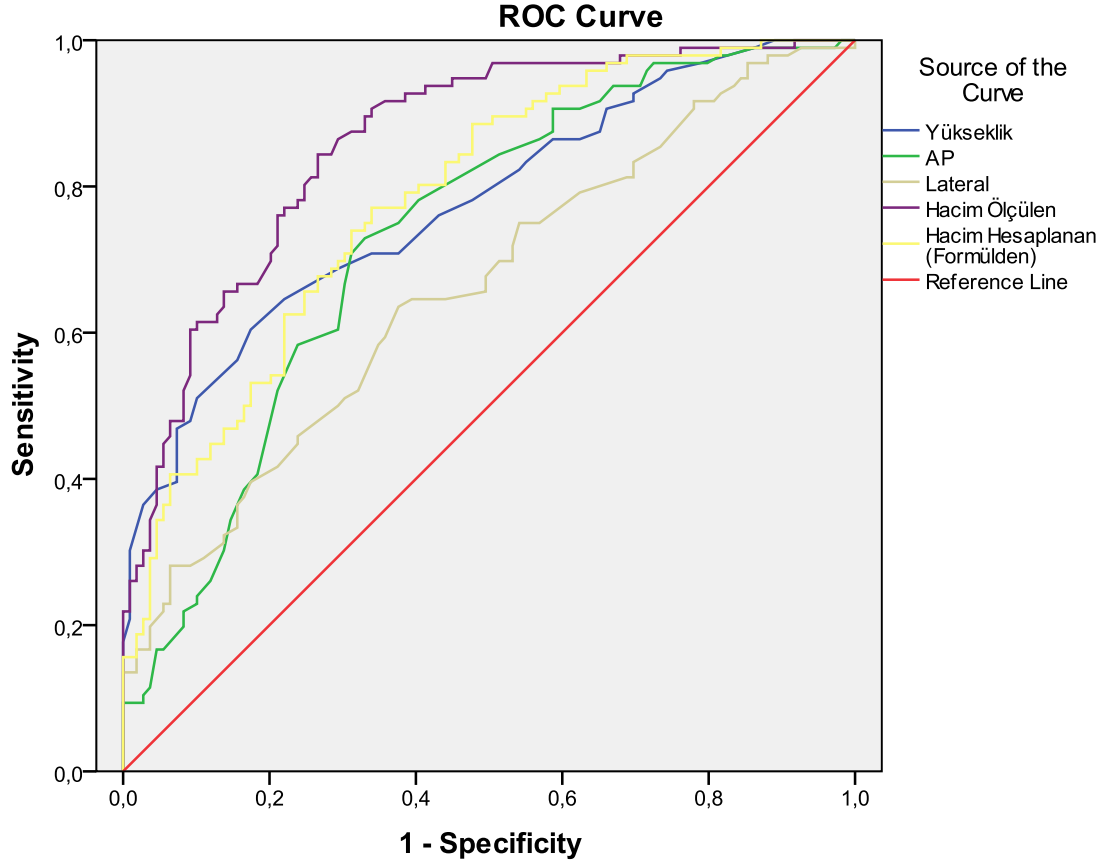
		n	ortalama	std sapma	p değeri
YÜKSEKLİK (mm)	Pubertal İzole BH eks	30	3,86	1,12	<0,001
	Kontrol	54	5,21	1,31	<0,001
ÖN – ARKA (mm)	Pubertal İzole BH eks	30	5,65	1,21	<0,001
	Kontrol	54	6,69	1,45	<0,001
LATERAL (mm)	Pubertal İzole BH eks	30	11,21	2,14	0,812
	Kontrol	54	11,32	1,85	0,804
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	Pubertal İzole BH eks	30	128,37	62,36	<0,001
	Kontrol	54	218,81	114,67	<0,001
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	Pubertal İzole BH eks	30	287,70	114,75	<0,001
	Kontrol	54	437,05	153,32	<0,001

Tablo-15: Pubertal dönem izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubunun ölçüm verilerinin karşılaştırılması

4.12. Tüm Yaş Grubu Çocuklarda MRG'deki Hipofiz Boyutlarının ve Hacim Verilerinin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve ROC Analizi

Tüm yaş grubundaki çocuklar ele alınarak MRG ile ölçülen hipofiz bezi uzunluklarının ve hacim değerlerinin hipoplazik tanısı koydurma sınır değerlerini

belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmeye ait sonuçlar Şekil-12’de sunulmuştur.



Şekil-12: Tüm yaş grubu çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Bu analiz üzerinden yapılan değerlendirmede hipoplazik ön tanı koydurmada en başarılı yöntem olarak eğri altında kalan alanın en fazla ve güven aralığının en dar olması nedeniyle iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Yine bu ROC analizi üzerinden hipofiz yüksekliği, ön-arka çapı, lateral uzunluğu, matematiksel olarak hesaplanan hacim ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değerleri için en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik değerleri için kesim noktaları belirlenmiştir. Yine bu değerlere ait negatif öngörü değeri, pozitif öngörü değeri ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Hipofiz yükseklik sınırı için 4,45 mm, ön-arka uzunluğu için 5,55 mm, lateral uzunluğu için 11 mm, matematiksel olarak hesaplanan hacim değeri için 130,7 mm³ ve iş istasyonu üzerinden ölçülen

hacim değeri için 320 mm³ belirlenmiştir. Bu sınır değerlere ait veriler Tablo 16'da sunulmuştur.

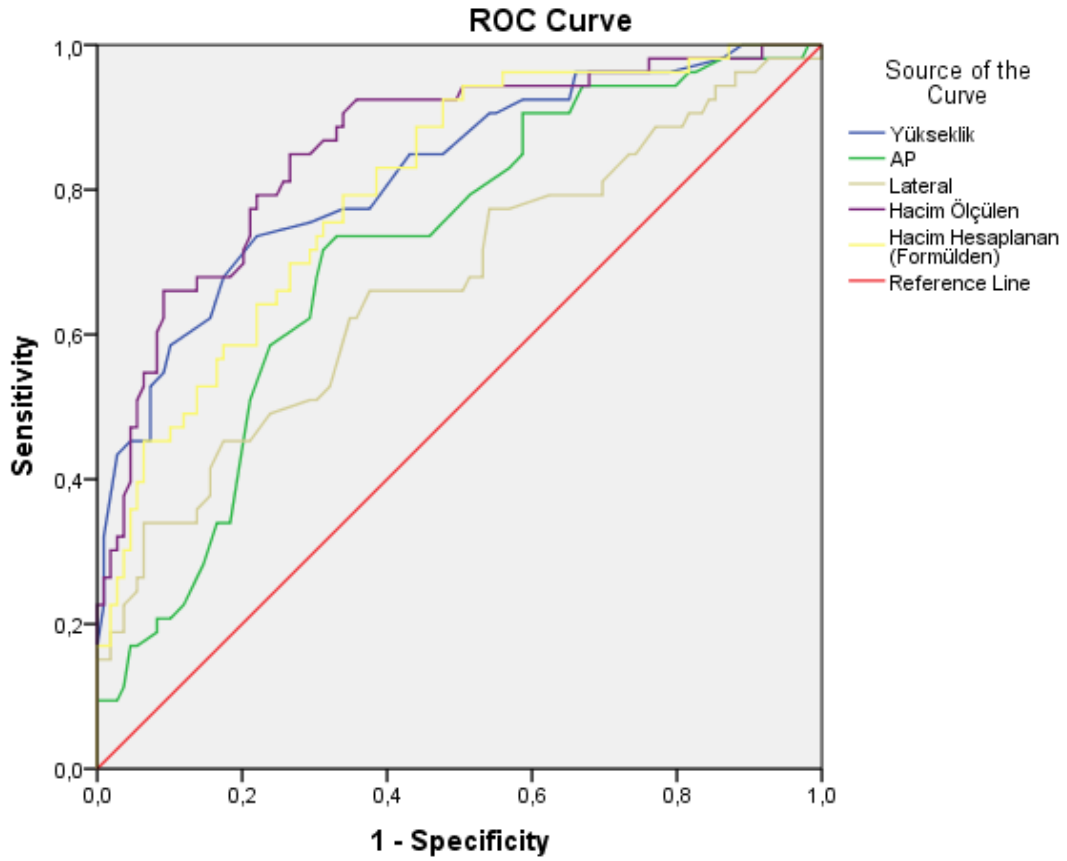
	SINIR DEĞER	DUYARLILIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	PÖD	NÖD	DOĞRULUK
YÜKSEKLİK (mm)	4,45	70,8	66,1	64,8	72	68,2
ÖN – ARKA (mm)	5,55	70,8	68,8	66,7	72,8	69,8
LATERAL (mm)	11	65,6	50,5	53,8	62,5	57,6
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	320	79,2	75,2	73,8	80,4	77,1
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	130,7	74	68,8	67,6	75	71,2

Tablo-16: Tüm yaş grubu çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Bu tablodan da anlaşılacağı üzere hipofiz bezi hipoplazik ön tanı koymada en yüksek duyarlılık (%79,2) ve en yüksek seçicilik (%75,2) değerlerine 320 mm³ sınır değeri ile iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçüm değeri sahiptir.

4.13. İzole BH Eksikliği Tanılı Boy Kısaldığı Olan Çocuklarda MRG'deki Hipofiz Boyutlarının ve Hacim Verilerinin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve ROC Analizi

İzole BH eksikliği tanılı boy kısaldığı olan çocuklar ele alınarak MRG ile ölçülen hipofiz bezi uzunluklarının ve hacim değerlerinin hipoplazik tanısı koydurma sınır değerlerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmeye ait sonuçlar Şekil-13'te sunulmuştur.



Şekil-13: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Bu analiz üzerinden yapılan değerlendirmede hipoplazik ön tanı koydurmada en başarılı yöntem olarak eğri altında kalan alanın en fazla ve güven aralığının en dar olması nedeniyle iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Yine bu ROC analizi üzerinden hipofiz yüksekliği, ön-arka çapı, lateral uzunluğu, matematiksel olarak hesaplanan hacim ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değerleri için en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik değerleri için kesim noktaları belirlenmiştir. Yine bu değerlere ait negatif öngörü değeri, pozitif öngörü değeri ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Hipofiz yükseklik sınırı için 4,45 mm, ön-arka uzunluğu için 5,55 mm, lateral uzunluğu için 10,65 mm, matematiksel olarak hesaplanan hacim değeri için 130,6 mm³ ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri için 334,5 mm³ belirlenmiştir. Bu sınır değerlere ait veriler Tablo 17’de sunulmuştur.

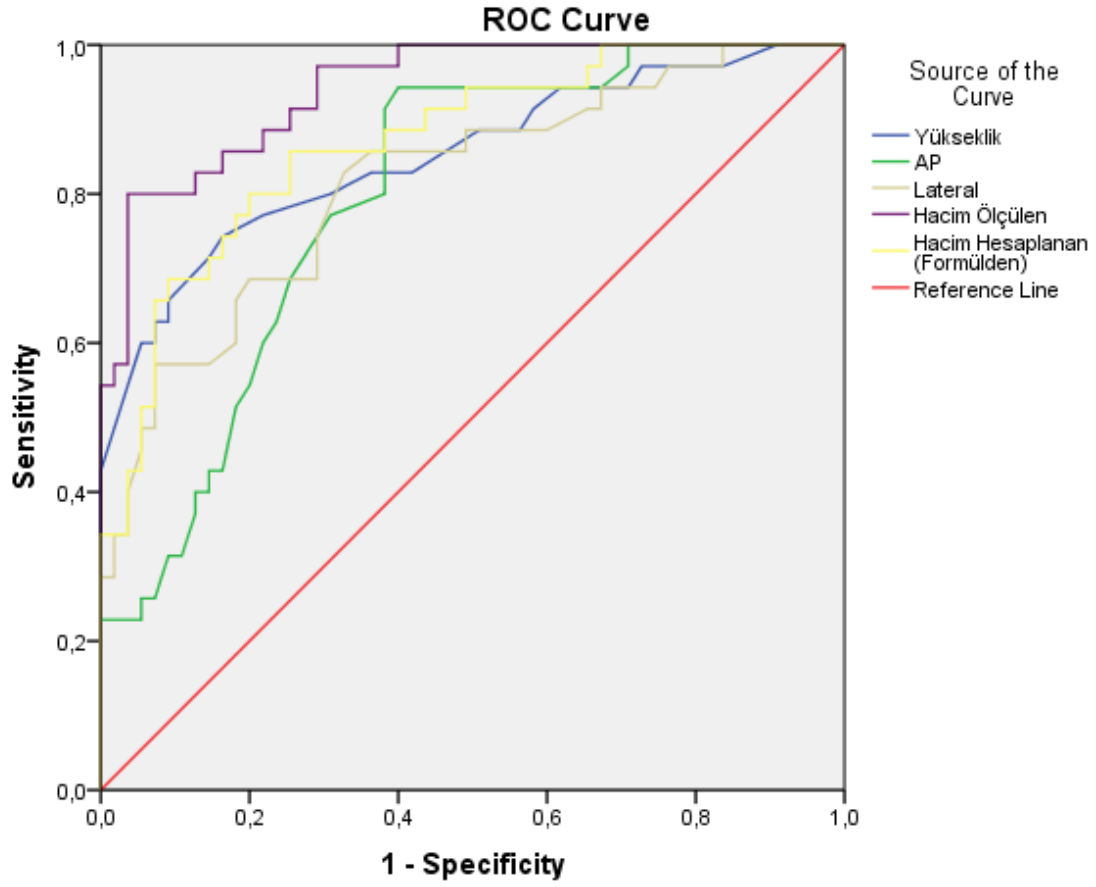
	SINIR DEĞER	DUYARLILIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	PÖD	NÖD	DOĞRULUK
YÜKSEKLİK (mm)	4,45	77,4	66,1	52,6	85,7	69,8
ÖN – ARKA (mm)	5,55	71,7	68,8	52,8	83,3	69,8
LATERAL (mm)	10,65	66,0	62,4	46,1	79,1	64
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	334,5	84,9	73,4	60,8	90,8	77,1
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	130,6	75,5	68,8	54,1	85,2	71

Tablo-17: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Bu tablodan da anlaşılacağı üzere hipofiz bezi hipoplazik ön tanı koymada en yüksek duyarlılık (%84,9) ve en yüksek seçicilik (%73,4) değerlerine 320 mm³ sınır değeri ile iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçüm değeri sahiptir.

4.14. Prepubertal Dönem Boy Kısalığı Tanılı Tüm Çocuklarda MRG'deki Hipofiz Boyutlarının ve Hacim Verilerinin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve ROC Analizi

Prepubertal dönem (2-9 yaş) boy kısalığı tanılı tüm çocuklar ele alınarak MRG ile ölçülen hipofiz bezi uzunluklarının ve hacim değerlerinin hipoplazik tanısı koydurma sınır değerlerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmeye ait sonuçlar Şekil-14'te sunulmuştur.



Şekil-14: Prepubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Bu analiz üzerinden yapılan değerlendirmede hipoplazik ön tanı koydurmada en başarılı yöntem olarak eğri altında kalan alanın en fazla ve güven aralığının en dar olması nedeniyle iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Yine bu ROC analizi üzerinden hipofiz yüksekliği, ön-arka çapı, lateral uzunluğu, matematiksel olarak hesaplanan hacim ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değerleri için en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik değerleri için kesim noktaları belirlenmiştir. Yine bu değerlere ait negatif öngörü değeri, pozitif öngörü değeri ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Hipofiz yükseklik sınırı için 4,25 mm, ön-arka uzunluğu için 5,45 mm, lateral uzunluğu için 10,65 mm, matematiksel olarak hesaplanan hacim değeri için 110,5 mm³ ve iş istasyonu üzerinden ölçülen

hacim değeri için 228 mm³ belirlenmiştir. Bu sınır değerlere ait veriler Tablo 18’de sunulmuştur.

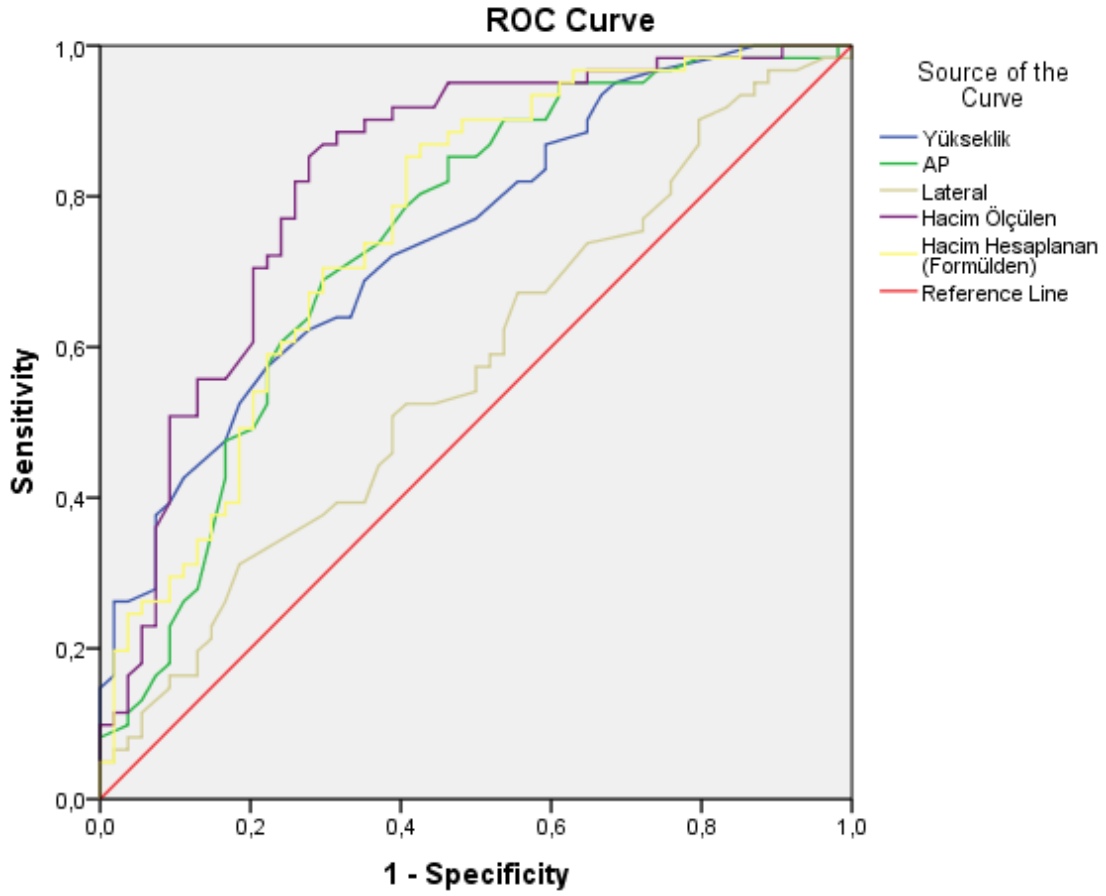
	SINIR DEĞER	DUYARLILIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	PÖD	NÖD	DOĞRULUK
YÜKSEKLİK (mm)	4,25	77,1	69,2	64,8	84,3	77,7
ÖN – ARKA (mm)	5,45	91,4	61,8	60,4	91,9	73,3
LATERAL (mm)	10,65	85,7	63,6	60,0	87,5	72,2
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	228	80,0	96,4	93,3	88,3	90,0
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	110,5	80,0	80,0	71,8	86,3	80,0

Tablo-18: Prepubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Bu tablodan da anlaşılacağı üzere hipofiz bezi hipoplazik ön tanı koymada en yüksek duyarlılık (%80) ve en yüksek seçicilik (%96,4) değerlerine 228 mm³ sınır değeri ile iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçüm değeri sahiptir.

4.15. Pubertal Dönem Boy Kısalığı Tanılı Tüm Çocuklarda MRG’deki Hipofiz Boyutlarının ve Hacim Verilerinin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve ROC Analizi

Prepubertal dönem (9-17 yaş) boy kısalığı tanılı tüm çocuklar ele alınarak MRG ile ölçülen hipofiz bezi uzunluklarının ve hacim değerlerinin hipoplazik tanısı koydurma sınır değerlerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Bu değerlendirmeye ait sonuçlar Şekil-15’te sunulmuştur.



Şekil-15: Pubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz ölçümlerinin ve hacim değerlerinin ön tanı koydurucu ROC eğrisi

Bu analiz üzerinden yapılan değerlendirmede hipoplazik ön tanı koydurmada en başarılı yöntem olarak eğri altında kalan alanın en fazla ve güven aralığının en dar olması nedeniyle iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Yine bu ROC analizi üzerinden hipofiz yüksekliği, ön-arka çapı, lateral uzunluğu, matematiksel olarak hesaplanan hacim ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değerleri için en yüksek duyarlılık ve en yüksek seçicilik değerleri için kesim noktaları belirlenmiştir. Yine bu değerlere ait negatif öngörü değeri, pozitif öngörü değeri ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Hipofiz yükseklik sınırı için 4,65 mm, ön-arka uzunluğu için 5,85 mm, matematiksel olarak hesaplanan hacim değeri için 165,1 mm³ ve iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri için 347,5 mm³ belirlenmiştir. Bu sınır değerlere ait veriler Tablo 19'da sunulmuştur. Adenohipofize

ait lateral uzunluk ölçümü pubertal dönemdeki hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğinden kesim noktası belirlenmemiştir.

	SINIR DEĞER	DUYARLILIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	PÖD	NÖD	DOĞRULUK
YÜKSEKLİK (mm)	4,65	68,9	64,8	68,9	64,8	67,0
ÖN – ARKA (mm)	5,85	68,9	70,4	72,4	66,7	70,0
ÖLÇÜLEN HACİM (mm ³)	347,5	86,9	70,4	76,8	82,6	79,1
MATEMATİKSEL HACİM (mm ³)	165,1	78,7	61,1	69,6	71,7	70,4

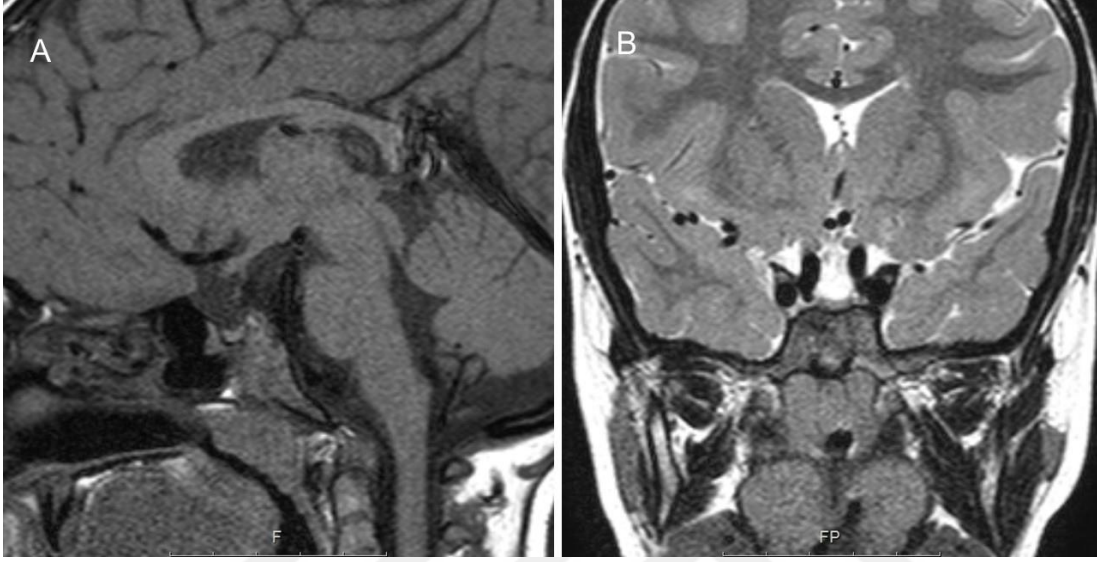
Tablo-19: Pubertal dönem boy kısalığı tanılı tüm çocuklarda hipofiz bezi için hipoplazik ön tanı koydurucu sınır değerleri ve bunlara ait veriler

Bu tablodan da anlaşılacağı üzere hipofiz bezi hipoplazik ön tanı koymada en yüksek duyarlılık (%86,9) ve en yüksek seçicilik (%70,4) değerlerine 347,5 mm³ sınır değeri ile iş istasyonu üzerinden yapılan hipofiz hacim ölçüm değeri sahiptir.

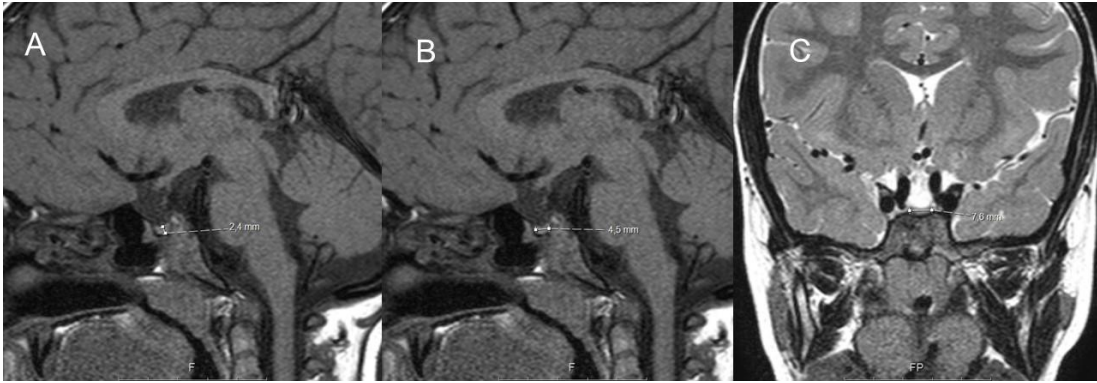
İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan çocuklarda prepubertal dönem ve pubertal dönem için ayrı ayrı analiz, hasta sayılarının nispeten az olmasına bağlı istatistiksel güç azaldığı için yapılmamıştır.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1: İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 8 yaşındaki (prepubertal) erkek hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

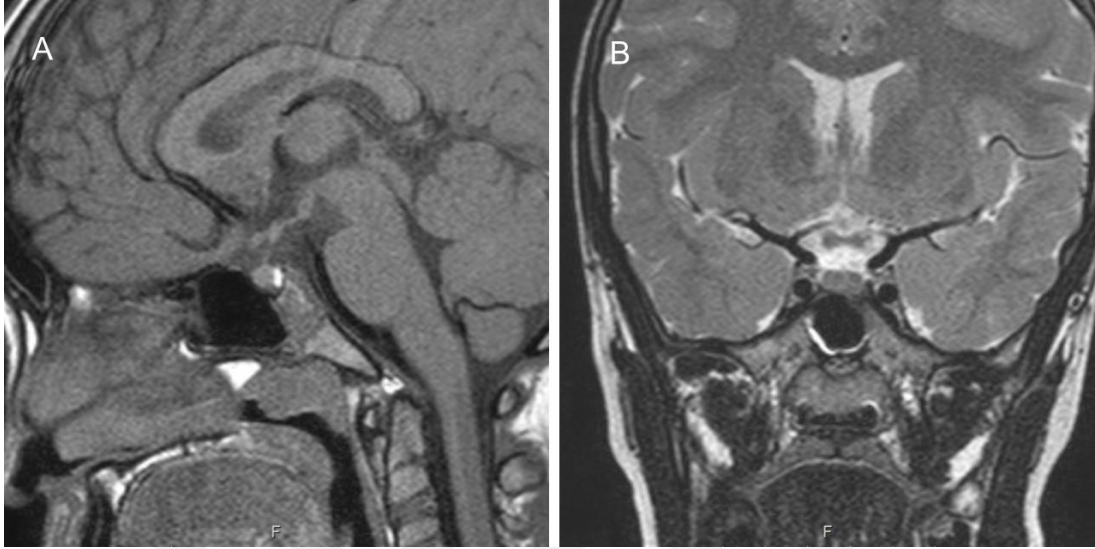


Resim-7: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ancak normalden küçük boyutlarda olduğu görülmektedir.

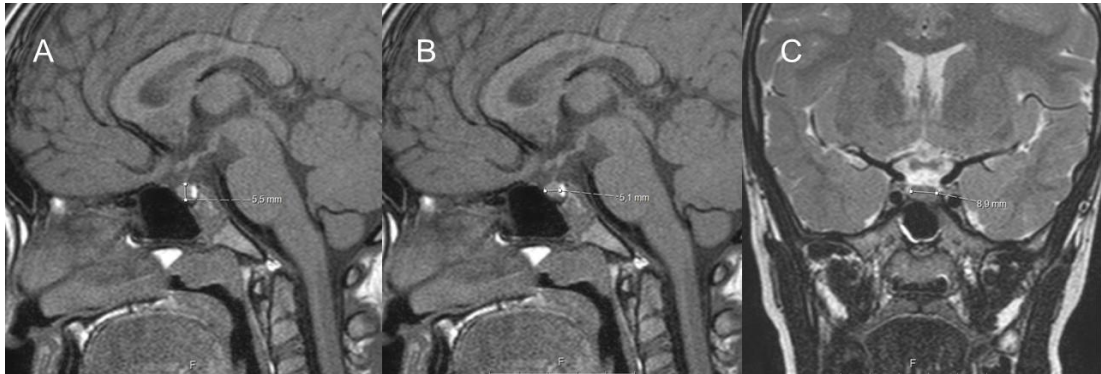


Resim-8: Aynı olguda prekontrast T1A sagial kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 2,4 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 4,5 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 7,6 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 42,7 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 105 mm³ bulunmuştur.

Olgu 2: İdiopatik boy kısalığı tanılı 10 yaşındaki (pubertal) kız hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

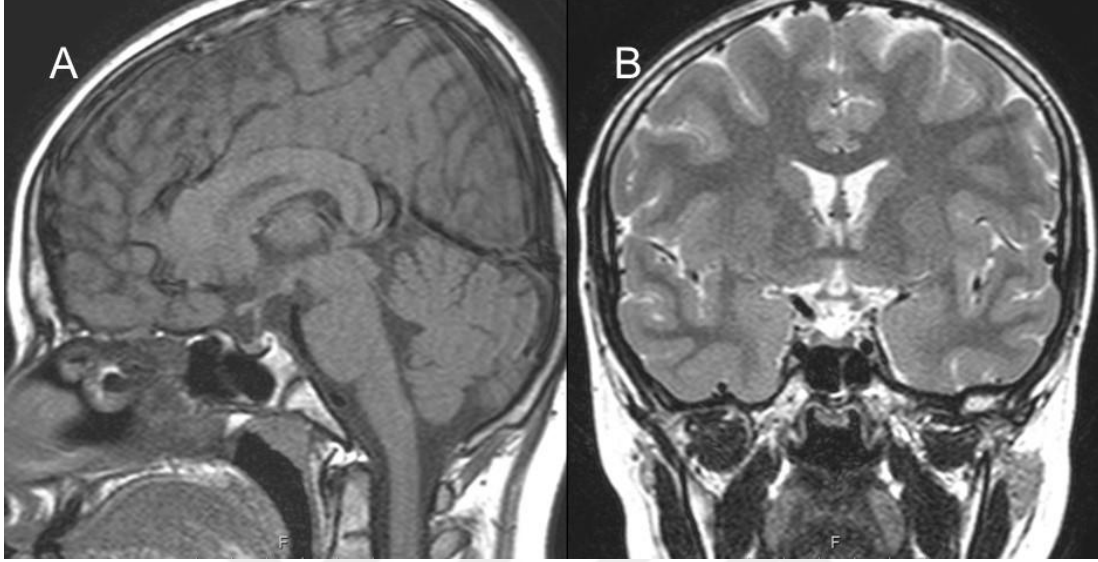


Resim-9: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ancak normalden küçük boyutlarda olduğu görülmektedir.

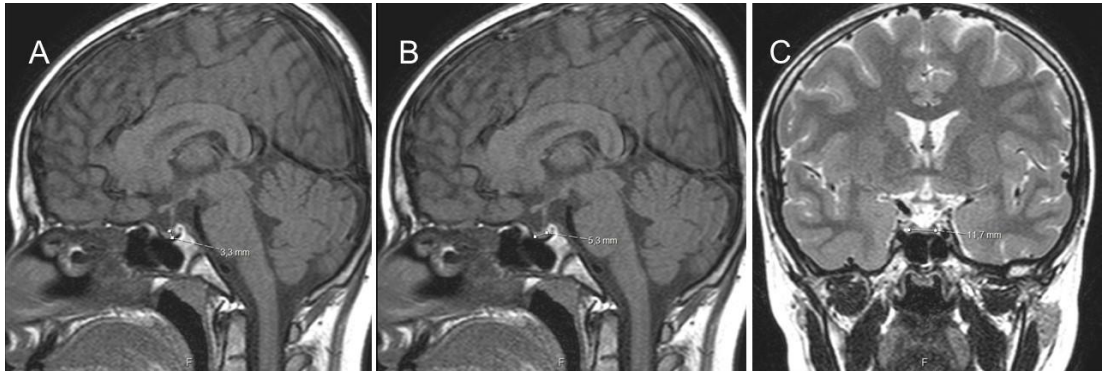


Resim-10: Aynı olguda prekontrast T1A sagital kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 5,5 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 5,1 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 8,9 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 129,8 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 296 mm³ bulunmuştur.

Olgu 3: Çoklu hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı olan 12 yaşındaki (pubertal) kız hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

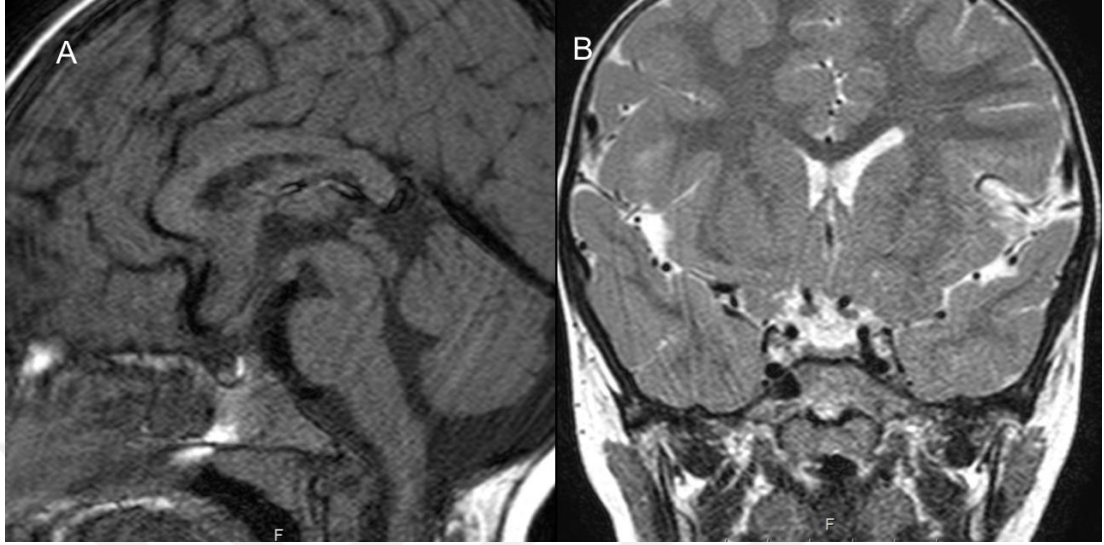


Resim-11: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ancak normalden küçük boyutlarda olduğu görülmektedir.

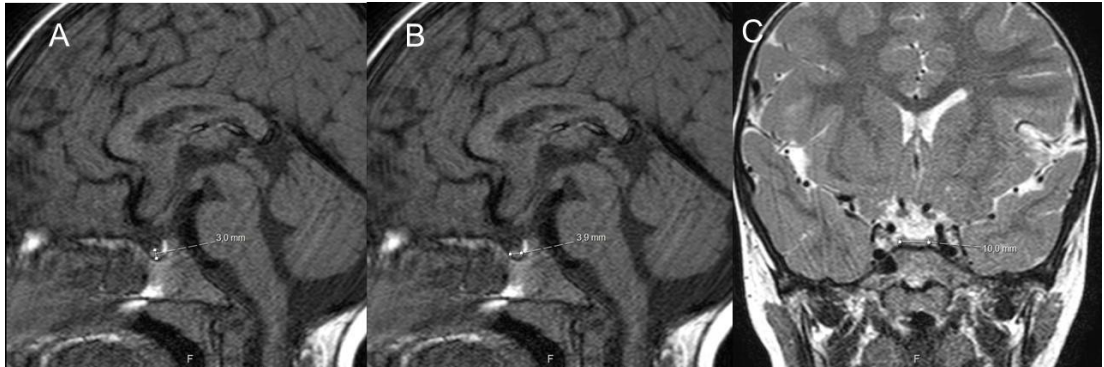


Resim-12: Aynı olguda prekontrast T1A sagital kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 3,3 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 5,3 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 11,7 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 106,4 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 254 mm³ bulunmuştur.

Olgu 4: Sendromik boy kısalığı tanılı 6 yaşındaki (prepubertal) erkek hastaya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler

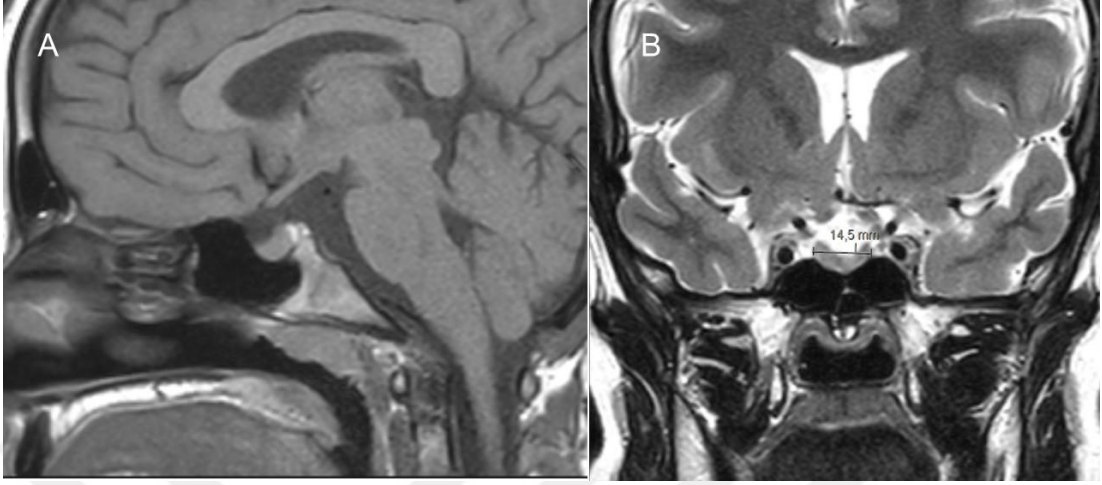


Resim-13: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ancak normalden küçük boyutlarda olduğu görülmektedir.



Resim-14: Aynı olguda prekontrast T1A sagial kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 3 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 3,9 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 10 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 60,8 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 167 mm³ bulunmuştur.

Olgu 5: Kontrol grubundan 2 yaşındaki (prepubertal) kız olguya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler



Resim-15: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ve normal boyutlarda olduğu görülmektedir.



Resim-16: Aynı olguda prekontrast T1A sagital kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 5,5 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 9,1 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 14,4 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 374,7 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 702 mm³ bulunmuştur.

Olgu 6: Kontrol grubundan 14 yaşındaki (pubertal) kız olguya ait hipofiz MRG incelemesine ait görüntüler ve bu inceleme üzerinden yapılan ölçümler



Resim-17: Olguya ait prekontrast T1A sagital (A) ve T2A koronal (B) kesitlerde hipofiz bezinin normal sinyal intensitesinde ve normal boyutlarda olduğu görülmektedir.



Resim-18: Aynı olguda prekontrast T1A sagital kesitten yapılan ölçümlerde adenohipofiz yüksekliğinin (A) 5,9 mm, ön – arka uzunluğunun (B) 7,9 mm ve T2A koronal kesitten yapılan ölçümde adenohipofiz lateral uzunluğunun (C) 11,8 mm olduğu görülmektedir. Adenohipofizin matematiksel olarak hesaplanan hacmi 286 mm³ iken iş istasyonu üzerinden ölçülen hacmi 573 mm³ bulunmuştur.

6. TARTIŞMA

Patolojik boy kısalığı tanısında anamnez, fizik muayene ve uygun laboratuvar testleri sonrasında hipofiz MRG incelemesine başvurulmaktadır. Hipotalamo-hipofizer sistemin normal büyüme ve gelişmede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle hipofiz MRG incelemesi ile bu alanın ayrıntılı değerlendirilmesi hastanın hem tanısı hem de tedavisinde yol gösterici ve belirleyici olmaktadır. Hipofiz MRG incelemesi hipotalamo-hipofizer alandaki yer kaplayıcı lezyonların saptanmasının yanında hipofiz bezine ait tümör dışı patolojiler ve hipofizer hipoplazi / aplazi konusunda da önemli bilgiler vermektedir. Normal büyüme ve gelişme için gerekli diğer birçok hormonun yanında en önemli role sahip BH hipofiz bezinde üretilip salgılanmaktadır. BH'nun sentez ve salınımında bozulmaya yol açan her türlü patoloji çocuklarda boy kısalığına neden olmaktadır.

Yer kaplayıcı lezyonlar, infeksiyöz / inflamatuvar patolojiler dışında hipofiz bezinin normal boyut ve görünümüne sahip olup olmaması da patolojik boy kısalığında hipofizer nedenleri dışlamak açısından önemlidir. Patolojik boy kısalığı olan çocuklarda şimdiye kadar yapılmış birçok çalışmada hipofiz bezi boyutlarının ve hacminin normal büyüme ve gelişime sahip çocuklara kıyasla küçük olduğu gösterilmiştir. Fujisawa ve ark.larının, Kikuchi ve ark.larının, Pellini ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda hipopituitarizm tanılı boy kısalığı olan çocukların yapılan hipofiz MRG incelemelerinde hipotalamo-hipofizer alanda birçok patoloji tespit etmişlerdir. Bunlardan en sık görülenleri; ektopik nörohipofiz, hipofiz stalkının hipoplazisi, hipofizer stalk interruption sendromu ve adenohipofiz hipoplazisi olarak tanımlanmıştır (115,116,117). Argyropoulou ve ark.ları ile Ochi ve ark.ları ise yaptıkları çalışmalarda önceki incelemelerde de tariflenen benzer hipotalamo-hipofizer patolojilerin izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalara kıyasla multiple hormon eksikline bağlı boy kısalığı olan hastalarda daha fazla oranda bulunduğunu saptamışlardır (118,119). Xu ve ark.ları ise BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan 577 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 354 (%61,3) 'ünün adenohipofiz displazisi (adenohipofiz boyutu küçük ancak yerleşimi ve MRG incelemesinde sinyal özellikleri normal), 68 (%11,8) 'inin empty sella sendromu, 45 (%7,8) 'inin hipofizer stalk interruption sendromu, 39 (%6,8) 'unun kraniofaringioma, 38 (%6,6) 'inin Rathke kleft kisti, 16 (%2,8) 'sının Langerhans Hücreli Histiositozis'e bağlı hipofizer tutulum, 15 (%2,6) 'inin hipofizer hiperplazi ve 2 (%0,3) 'sinin de sellar

araknoid kist tanısı aldığını bildirmişlerdir (120). Tsai ve ark.ları BH eksikliği tanısı olan 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ektopik nörohipofiz, adenohipofiz hipoplazisi veya aplazisi, hipofizer stalk interruption sendromu gibi hipotalamo-hipofizer patolojilerin multiple hormon eksikliği olan 15 hastanın 14'ünde görülürken; izole BH eksikliği tanılı 37 hastanın sadece 12'sinde görüldüğünü belirtmişlerdir (121). Bizim çalışmamızda MRG incelemelerinde yer kaplayıcı lezyonu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldığından bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde sadece 5 hasta (2 erkek, 3 kız) ektopik nörohipofiz tanısı almıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna ait tüm uzunluk ve hacim ölçümleri birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından yapılmıştır. Araştırmacıların verileri analiz edildiğinde tüm ölçümlerde araştırmacılar arasında 5 parametrede de istatistiksel olarak anlamlı, oldukça yüksek düzeyde fikir birliğinin olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen, boy kısalığı olan tüm hastalar yaş özellikleri ve tanısal alt grupları gözönüne alınmaksızın değerlendirildiğinde adenohipofize ait yükseklik, ön – arka uzunluk, lateral genişlik, matematiksel fomülle hesaplanan adenohipofiz hacmi ve iş istasyonunda ölçülen adenohipofiz hacmi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p değeri $<0,001$). Dolayısıyla bu sonuçlardan yola çıkarak hipofizer hipoplazinin boy kısalığı olan çocuklarda tanısal süreçte anlamlı rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Nagel ve ark.larının boy kısalığı tanılı 91 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ve Arends ve ark.larının boy kısalığı tanılı 66 hasta ve 13 kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada BH eksikliği ile azalmış hipofiz yüksekliği arasında korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (122,123). Arends ve ark.ları çalışmalarındaki bulgulardan yola çıkarak hipofiz boyutunun BH salgılanmasında rol oynadığı sonucuna varmışlardır (123). Maghnie ve ark.larının izole BH eksikliği, multiple hormon eksikliği ve idiopatik boy kısalığı tanılı 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise 33 hastada hipotalamo-hipofizer patoloji saptanırken bu hastaların hipofiz volüm ve yükseklik değerlerinin normalden küçük olduğunu bildirmişlerdir (124). Garel ve ark.larının ve Kornreich ve ark.larının yaptıkları çalışmalarda izole BH eksikliği ve multiple hormon eksikliği tanılı boy

kısalığı olan hastalarda adenohipofiz boyutlarının küçük olduğu belirtilmiştir (125,126). Bu bulgular bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Matematiksel formülle ölçülen hipofiz hacimleri ile iş istasyonunda ölçülen hipofiz hacimleri arasında belirgin farklılık mevcuttur. Matematiksel yolla hesaplanan hipofiz hacimleri iş istasyonunda yapılan ölçümlere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Matematiksel yöntem elipsoid formüle dayalı olup hacmi hesaplanan maddeyi küresel şekilli varsaymaktadır. Oysa çalışmamızda hasta grubunu oluşturan boy kısalığı olan çocukların önemli kısmında hipofiz şeklinin küresel formdan uzak olduğu gözlemlenmiştir. İki parametre arasındaki farkın buna bağlı olduğunu, iş istasyonu üzerinden piksel piksel ve kesit kesit yapılan ölçümün daha doğru ve daha değerli olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde iş istasyonu üzerinden hipofiz hacim ölçümüne ait çalışmalar oldukça kısıtlı sayıda olup bulguların yeni çalışmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.

Hasta grubundan sadece izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalar yaş özellikleri göz önüne alınmaksızın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da yine hipofize ait tüm ölçüm değerlerinin ve hacim değerlerinin izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olanlarda düşük olduğu bulunmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında da p değerleri 0,001'den küçüktür. Dolayısıyla izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubunun tanısında da hipofizer hipoplazi anlamlı rol oynayabilir.

Çalışmamızda ayrıca izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalar ile diğer nedenlerle boy kısalığı olan hastalar karşılaştırılmış olup bu iki grup arasında hipofiz ölçümleri arasında hiçbir parametrede anlamlı farklılık yoktur. Böylece hipofiz ölçümlerinin izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı hastalarını diğer nedenlerle boy kısalığı olan hastalardan ayırt etmede işe yaramayacağı sonucuna varılmıştır. Kornreich ve ark.ları yaptığı çalışmada, izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalarda hipofiz MRG incelemesinde normal bulguları multiple hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı olan hastalara kıyasla iki kat daha fazla saptamışlardır (125).

Çalışmamızda elde edilen verilerin yaşa bağlı değişiklik gösterip göstermediği değerlendirildiğinde; kontrol grubunda hipofiz ölçümlerinin yaş ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Öte yandan Dietrich ve ark.ları 0-2 yaş arasındaki 84 çocuğa ait 100 hipofiz MRG incelemesi üzerinden yaptıkları çalışmada hipofiz bezinin

doğumda daha küresel bir formda iken yaşla birlikte daha düzleşmiş bir hal aldığını; hipofiz yüksekliğinin azalırken, hipofiz genişliğinin ve ön – arka çapının arttığını saptamışlardır (83). Bizim çalışmamızda hastalar ikili yaş gruplarına ayrıldıklarında nispeten hasta sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varılamadığından böyle bir değerlendirme yapılamamıştır. Hasta grubunda ise prepubertal dönem ve pubertal dönem ayrı ayrı değerlendirilerek yapılan korelayon analizinde her iki grupta da hastanın yaşı ile tüm hipofiz ölçümlerinde korelasyon saptanmıştır. Ancak bu korelasyon zayıf düzeyde bulunmuştur. Tien ve ark.larının 4 yaşından küçük 76 hasta (46 erkek, 30 kız) üzerinde yaptıkları çalışmada ise hipofiz genişliği ile yaş arasında korelasyon saptanmış iken hipofiz yüksekliği ile yaş arasında korelasyon bulunmamıştır (127). Castillo ve ark.ları normal hipofiz bezi gelişimi ve MRG protokolleri üzerine yazdıkları makalede ise hipofiz bezi boyutlarının puberte ile birlikte arttığını belirtmişlerdir (54). Daha fazla hasta sayılı çalışmalarda daha dar yaş aralıklarında farklı veya benzer sonuçlara varılabilir. Bulgularımızın yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastalar prepubertal ve pubertal dönem olarak ikiye ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prepubertal dönemdeki tüm hastalarda kontrol grubuna kıyasla adenohipofize ait yükseklik, ön – arka uzunluk, lateral genişlik, matematiksel fomülle hesaplanan adenohipofiz hacmi ve iş istasyonunda ölçülen adenohipofiz hacmi daha düşük bulunmuştur. Tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p değeri $<0,001$). Dolayısıyla bu sonuçlardan yola çıkarak hipofizer hipoplazinin prepubertal dönemde boy kısalığı olan çocuklarda tanısal süreçte anlamlı rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Yine prepubertal dönemde sadece izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastalar ele alındığında da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Pubertal dönemde ise tüm hastalar ile kontrol grubuna ait ölçümler karşılaştırıldığında adenohipofize ait lateral ölçümler dışında tüm ölçümlerin kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla diğer tüm ölçümler pubertal dönemde boy kısalığı olan çocuklarda tanısal süreçte rol oynayabilecekken adenohipofize ait lateral uzunluk ölçümleri faydalı olmayacaktır. Yine buna benzer şekilde pubertal dönemdeki izole

BH eksikliği tanılı hasta grubunda lateral uzunluk ölçümlerinde kontrol grubu ile anlamlı farklılık yokken diğer tüm ölçümlerde daha düşük değerler bulunmuştur.

Yaşa göre ayırım yapılmaksızın tüm hasta grubu ile kontrol grubuna ait ölçüm değerleri üzerinden yapılan ROC analizinde hipofizer hipoplaziyi ortaya koyarak hasta ile normali ayırmada en değerli parametrenin iş istasyonu üzerinden yapılan adenohipofiz hacim ölçümü olduğu bulunmuştur. Diğer parametrelere kıyasla bu hacim parametresinde eğri altında kalan alan en fazla ve güven aralığı en dardır. Dolayısıyla bu ölçüm üzerinden yapılacak değerlendirmeler tanıya en fazla ve en doğru katkıyı sağlayacaktır. İş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri için kesim noktası 320 mm³ olarak belirlenmiştir. Bu değer esas alındığında en değerli parametre olan iş istasyonunda ölçülen hacim değerinde duyarlılık %79,2 ve seçicilik %75,2'dir. Diğer ölçümler değerlendirildiğinde adenohipofiz ön-arka uzunluk ve yükseklik ölçümlerinde yaklaşık olarak %71 duyarlılık ve %69 seçicilik değerleri ile benzer sonuçlarla karşılaşmakla birlikte adenohipofize ait lateral uzunluk ölçümlerinin %65,6 duyarlılık ve %50,5 seçicilik ile tanısal anlamda fayda sağlamaktan uzak olduğu görülmüştür.

Yine yaşa göre ayırım yapılmaksızın izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubu ile kontrol grubuna ait ölçüm değerleri üzerinden yapılan ROC analizinde de hipofizer hipoplaziyi ortaya koyarak hasta ile normali ayırmada en değerli parametre olarak iş istasyonu üzerinden yapılan adenohipofiz hacim ölçümü karşımıza çıkmaktadır. Bu ölçüm üzerinden yapılacak değerlendirmeler tanıya en fazla ve en doğru katkıyı sağlayacaktır. Kesim noktası için iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri 334,5 mm³ olarak belirlenmiştir. Bu değer esas alındığında en değerli parametre olan iş istasyonunda ölçülen hacim değerinde duyarlılık %84,9 ve seçicilik %73,4'tür. Diğer ölçümler değerlendirildiğinde bu parametreye en yakın olanı hipofize ait yükseklik ölçümüdür. 4,45 mm kesim noktası için %77,4 duyarlılık ve %66,1 seçicilik değerlerine sahiptir. İş istasyonu üzerinden yapılacak hacim ölçümüne kıyasla daha pratik bir yöntem olduğundan tanısal süreçlerde bu parametrenin de faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu grupta da lateral uzunluk ölçümlerinin tanısal anlamda en zayıf parametre olduğu saptanmıştır.

Anlaşılabacağı üzere hem tüm hasta grubunda hem de izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubunda kontrol grubu ile yapılan ROC analizinde kesim noktalarının birbirine oldukça yakın olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla izole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hastaların boy kısalığı olan hasta grubundan bağımsız olarak değerlendirilmesine gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Sadece prepubertal dönemdeki hasta grubu ile kontrol grubuna ait ölçüm değerleri üzerinden yapılan ROC analizinde hipofizer hipoplaziyi ortaya koyarak hasta ile normali ayırmada en değerli parametrenin yine iş istasyonu üzerinden yapılan adenohipofiz hacim ölçümü olduğu bulunmuştur. İş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri için kesim noktası 228 mm^3 olarak belirlenmiştir. Bu değer esas alındığında en değerli parametre olan iş istasyonunda ölçülen hacim değerinde duyarlılık %80 ve seçicilik %96,4'dir. Diğer ölçümler değerlendirildiğinde en yakın değerler adenohipofiz yüksekliği ve ön - arka uzunluğundadır. Hipofiz yüksekliğine ait kesim noktası için duyarlılık %77,1 ve seçicilik %69,7 iken ön – arka uzunluğuna ait kesim noktası için duyarlılık %91,4 ve seçicilik %61,8'dir.

Pubertal dönemdeki hasta grubu ile kontrol grubuna ait ölçüm değerleri üzerinden yapılan ROC analizinde ise hipofizer hipoplaziyi ortaya koyarak hasta ile normali ayırmada en değerli parametrenin yine iş istasyonu üzerinden yapılan adenohipofiz hacim ölçümü olduğu bulunmuştur. Kesim noktası için iş istasyonu üzerinden ölçülen hacim değeri $347,5 \text{ mm}^3$ olarak belirlenmiştir. Bu değer esas alındığında en değerli parametre olan iş istasyonunda ölçülen hacim değerinde duyarlılık %86,9 ve seçicilik %70,4'dir. Diğer ölçümler değerlendirildiğinde en yakın değerler adenohipofiz ön - arka uzunluğundadır. Hipofiz ön – arka uzunluğuna ait kesim noktası için duyarlılık %68,9 ve seçicilik %70,4'tür. Hipofiz bezine ait lateral uzunluk ölçümleri pubertal dönemdeki hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediğinden ROC eğrisinden kesim noktası belirlemede ve tanısal süreçte kullanılamamaktadır.

Yapılan tüm sınıflandırmalarda en değerli parametre olarak iş istasyonunda ölçülen hipofiz hacmi karşımıza çıkmaktadır. Biz bundan sonraki değerlendirmelerde daha yüksek duyarlılık ve seçicilik değerleri ile hipofizer hipoplazi tespitinde iş

istasyonunda ölçülen hipofiz hacminin kullanılmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

İzole BH eksikliği tanılı boy kısalığı olan hasta grubunda ise prepubertal ve pubertal döneme ait ayırım yapıldığında hasta sayısının nispeten az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı ve faydalı sonuçlar elde edilmediğinden sonuçları bu çalışmada paylaşılmamıştır. Bunun için daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hasta grubunda yaş ile tüm ölçüm değerlerinde zayıf da olsa korelasyon saptandığından geniş serili yeni çalışmalarla yaş aralıklarına göre uygun kesim noktalarının belirlenmesinin ve bunlara ait değerlendirme yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Adenohipofize ait uzunluk ve hacim ölçümlerinin yaşa bağlı zayıf korelasyonu olduğunu gösterdiğimiz çalışmamızda hasta sayılarının nispeten az olmasından dolayı adenohipofize ait ölçümlerin dar yaş aralıklarında istatistiksel değerlendirme ve karşılaştırmalarının yapılamamış olması çalışmamızın dezavantajları arasındadır. Ayrıca idiopatik boy kısalığı, sendromik boy kısalığı ve multiple hormon eksikliğine bağlı boy kısalığı olan gruplarda da hasta sayılarımızın az olması nedeniyle ayrı ayrı değerlendirme yapılmamış olması çalışmamızın diğer bir dezavantajıdır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda boy kısalığı nedeniyle hipofiz MRG incelemeleri yapılan çocukların adenohipofize ait uzunluk ve hacim ölçümleri, boy kısalığı dışındaki nedenlerle hipofiz MRG incelemesi yapılan çocukları ile karşılaştırılmış ve patolojik boy kısalığı tanısını koymada hipofiz MRG incelemesinin ne derecede katkı sağlayabileceği araştırılmıştır.

Boy kısalığı nedeniyle tetkik edilen çocuklarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ardından hipotalamo-hipofizer bölgeyi değerlendirmek için hipofiz MRG incelemesine başvurulmaktadır. Hipofiz MRG hipotalamo-hipofizer bölgeye ait infektif/inflamatuvar lezyonlar, kitlesel lezyonlar, hipoplazi / aplazi gibi birçok patolojiyi saptamada temel görüntüleme yöntemidir. Literatürde patolojik boy kısalığı tanıları çocuklarda önemli oranda hipofizer patoloji saptandığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürde belirtildiği şekilde hem patolojik boy kısalığı olan çocuklarda hem de izole BH eksikliğine bağlı boy kısalığı olan çocuklarda adenohipofiz uzunluk ve hacim ölçümlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastanemize başvuran hasta ve kontrol popülasyonuna ait ortalama değerlerin saptanmasının yanında, hipofizer hipoplazi tespiti üzerinden boy kısalığı olan çocukların tanısal sürecine katkıda bulunacak eşik değerler belirlenmiştir. Literatürden farklı olarak adenohipofize ait hacim ölçümleri hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda iş istasyonu üzerinden üç boyutlu verilerden yapılmış, hem buna ait ortalama ve eşik değerler hem de literatürde başvurulmuş elipsoid formülle matematiksel olarak hesaplanan adenohipofiz hacim ölçümlerine ait değerler verilmiştir. İş istasyonu üzerinden yapılan hacim ölçümlerinin hem prepubertal hem de pubertal dönemde boy kısalığı olan çocuklarda daha doğru ve tanısal süreçte daha güvenilir sonuçlar verdiği bulunmuştur. İzole BH eksikliği tanıları alt grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hipofiz bezinin özellikle hipofizer patoloji olan olgularda elipsoid şeklinin daha fazla bozulmasının buna neden olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle şimdiye dek yapılmış elipsoid formül üzerinden matematiksel olarak hesaplanan adenohipofiz hacminin aksine bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak üç boyutlu veri üzerinden ölçülen adenohipofiz hacminin

daha doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır. Bu araştırmamızın yeni çalışmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.



8. KAYNAKLAR

1. Dere F: Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji. Cukurova Universitesi Tıp.Fak. Yay. Kurulu Adana 1996
2. Kayalı H, Satiroğlu G, Taşyurekli M: İnsan Embriyolojisi. 7. Basım Alfa Basım – yayın Sayfa 167-169, 1992
3. Tindall GT, Borrow LD: Tumors of the sellar and parasellar area in aduty in youmans Jr (ed): Neurological surgery USA: WB Sanders S Company pp 3347-3504, 1997
4. Bloom and Fawcett. Textbook of Histology.11th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1986;479-499
5. GarthnerL. P, HiattJL. ColorTextbookof Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. Tıbbi Fizyoloji 7.baskı (cilt 2) İstanbul Merk yayıncılık; 1998;1275-1291
6. Newll-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19: 647-672, 1998
7. Netter F: The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume I, Part I. Anatomy and Physiology. Commissioned and printed by Ciba, 1983, p.97
8. Standring S: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39.th ed.Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone, 2005, pp.381-383
9. Hald J.K., Brunberg J.A., Chong B.W. Pituitary gland and parasellar region in: Edelman R. R., Hessellink R.J. Zlatkin B.M., Crues V.J. Clinical magnetik resonance imaging. Vol 2. 3rd
10. Renn HW, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. J.Neurosurgery Vol:43, September 1975
11. Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relation ships of the sphenoid sinus. J. Neurosurg 50: 31-39, 1979

12. Thibodeau GA., Patton KT., Anatomy-Physiology. 4th ed. St Louis Missouri: Mosby. 1999;492-498
13. Dyson M. Endocrine System in: Williams PC, Bannister LH, Berry MH. Gray's anatomy 38th ed. Newyork: Churchill Livingstone 1995;1882-1891
14. Manelfe C. Normal Imaging Of The Sella And Parasellar Region, (<http://www.star-program.com/resource.ashx/abstract/649>)
15. Williams PL, Warwick R, Dayson M, Bannister LH. The hypophysis cerebri. In Gray H; Warwick R, Williams PL, eds. Anatomy of the human body. 37th ed. New york, NY: Churchill-Livingstone, 1989;1451-1456.
16. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GS, eds. Basic and Clinical Endocrinology, 5th ed. Stamford: Appleton and Lange; 1997:95Y156.
17. Dorton AM. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. Neonatal Netw. 2000;19(2):9Y17.
18. Mark LP, Haughton VM. The posterior sella bright spot: progress and unanswered questions. MRI Decis. May/June 1991:19Y21.
19. Gibo H, Hokama M, Kyoshima K et-al. [Arteries to the pituitary]. Nippon Rinsho. 1993;51 (10): 2550-4.)(Gray H, Standring S. Gray's anatomy, the anatomical basis of clinical practice. Churchill Livingstone. (2005) ISBN:0443071683.)(Fritsch H, Kühnel W. Color Atlas of Human Anatomy, Internal organs. Thieme Medical Publishers. (2008) ISBN:3135334058.)
20. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. Endocrinology 1972; 91: 262-269.
21. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V et al. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. Diabetes 1976; 25: 167-172.

22. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation in: Griffin JE and Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Press, 2002: 1001-1008.
23. Bilezikjian LM, Seifert H, Vale W. Desensitization to growth hormone-releasing factor (GRF) is associated with down-regulation of GRF-binding sites. Endocrinology 1986; 118: 2045-2052.
24. Carpenter CJ., Griggs RC., Loscalzo J. Cecil Essentials Of Medicine 5th Ed.Philadelphia:The Curtis Center. 2001;545-550
25. Guyton A.C., Hall J.E., Textbook Of Medical Physiology.Çev.ed.Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel tıp kitabevi.1996; 933-1045
26. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. Annu Rev Biochem 1981; 50: 465-495.
27. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. Endocr Rev 1990; 11: 177-199.
28. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. Endocrinology 1985; 116: 359-363.
29. Liu JW, Ben-Jonathan N. Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. Endocrinology 1994; 134: 114-118.
30. Fenger M, Johnsen AH. Alpha-amidated peptides derived from proopiomelanocortin in normal human pituitary. Biochem J 1988; 250: 781-788.
31. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. Williams textbook of endocrinology 2003; 10: 177-279.
32. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3725-3745.
33. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. J Intensive Care Med 2007; 22: 348-362.

34. Sofroniew MV. Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections. *Prog Brain Res* 1983; 60: 101-114.
35. Junqueira LC, Carneiro J., Kelley RO Basic Histology. Çev.ed.Aytekin Y.İstanbul: Barış kitapçılık Ltd. Şti. 1998; 380-385.
36. Nelson, Behrman E.R., Kliegmen R.M., Essentials Of Pediatrics. 3rd ed.Çev.ed. Tuzcu M. İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 2001; 648-655
37. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2001; 120-131
38. Lifshitz F Pediatric Endocrinology fifth edition New York:Informa Healthcare USA.2007;1-135
39. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78(2):335–342.
- 40.Sybert VP, Mc Cauley E. Turner’s syndrome. *NEJM*. 2004; 351: 1227-1238.
41. Rosenfeld RG, Turner Syndrome: A Guide for Physician (Second Edition). Turner’s Syndrome Society. 1992: 1-24.
42. Davenport MI, Calikoglu AS. Turner syndrome. In: Pediatric Endocrinology. (eds; Pescovitz OH, Eugster EA) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004: 203-19.
44. Lyon AJ. Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 932- 8.
45. Kriss VM. Down syndrome: imaging of multiorgan involvement. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38 (8): 441-9.)
46. Pescovitz OH., Eugster EA., Pediatric endocrinology : Mechanisms, Manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins.2004;63-224
47. Lee, M. M. (2006). Clinical practice. Idiopathic short stature. *N Engl J Med*, 354, 2576–2582.)

48. Shimatsu A. Hypopituitarism: Oddities Horm Res 2007 ;68(suppl 5):137
49. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR Imaging in Idiopathic Growth Hormone Deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1609–1615
50. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP, Multiple Pituitary Hormone Deficiency (Mphd). In: Pediatr Endocrinol Chapter 1a. Growth And Growth Disorders. 2010
51. Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. Eur J Endocrinol 2004; 151 Suppl 1: S3-9.
52. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hubner C. Isolated growth hormone deficiency. Pituitary 2007; 10(4): 351-7.
53. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M et al. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: a study with magnetic resonance. Arch Dis Child 1990; 65(11): 1199-202.
54. Castillo M Pituitary Gland: Development, Normal Appearances, and Magnetic Resonance Imaging Protocols Magn Reson Imaging 2005; 16: 259-268.
55. Van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:4.
56. Mac Donald WB, Fitch KD, Lewis IC. Cockayne's syndrome: an heredo-familial disorder of growth and development. Pediatrics 1960; 25: 997-1007.
57. Brondon-Nielsen K. The genetic basis for Prader Willi Syndrome: the importance of imprinted genes. Acta Pediatr 1997; Suppl 86:55-57.
58. Procter AM, Phillips JA 3rd, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. Hum Genet 1998; 103: 255–72.
59. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet 1996; 12: 88-90.
60. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin

restoration and growth acceleration after exogenous GH. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 461-4.

61. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J ve ark. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. J Clin Invest 1997; 100(5): 1159-65.

62. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz JM, Eble A, Bidlingmaier M ve ark. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2493-9.

63. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, et al. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. Clin Endocrinol (Oxf) 1983; 19: 405-413.

64. Hwa V, Hausler G, Prath KL, et al. Total absence of functional acit labile subunit subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1826-1831.

65. Fang P, Girgis R, Little BM, Pratt KL, GuevaraAguirre J, Hwa V, et al. Growth hormone (GH) insensitivity and insulin-like growth factor-I deficiency in Inuit subjects and an Ecuadorian cohort: functional studies of two codon 180 GH receptor gene mutations. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(3):1030-7.

66. Blum WF, Ranke MB, Savage MO, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria. The Kabi Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. Acta Paediatr Suppl 1992;383: 125-6.

67. Craft WH, Underwood LE, Van Wyk JJ. High incidence of perinatal insult in children with idiopathic hypopituitarism. J Pediatr. 1980;96:397-402.

68. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3450-3454.

69. Castillo M. *Neuroradiology companion, methods, guidelines, and imaging fundamentals*. Lippincott Williams & Wilkins. (2006) ISBN:0781779499.
70. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009;18 (4): 393-7.
71. Kjellin IB, Kaiserman KB, Curran JG, et al. Aplasia of right internal carotid artery and congenital hypopituitarism. *Pediatr Radiol.* 1999;29:586-588.
72. Koral K, Geffner ME, Curran JG. Trans-sphenoidal and sphenoethmoidal encephalocele: report of two cases and review of the literature. *J Australas Radiol.* 2000;44:220-224.
73. DiMeglio LA, Hofman PL, Pescovitz OH. Molecular defects of the growth hormone axis. In: Smith RG, Thorner MO, eds. *Human Growth Hormone: Basic and Clinical Research*. Humana Press, Inc: Totowa, NJ; 2000:169-189.
74. Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:39-49.
75. Bernstein M. *Neuro-oncology, the essentials*. Thieme. (2007) ISBN:1588904970.
76. Geffner M.E., *Hypopituitarism in Childhood*. 2002
<http://www.medscape.com/viewarticle/438527>.
77. Martin NA, Macagba-Crain CL, Geffner ME, et al. Isolated growth hormone deficiency associated with a giant arteriovenous varix. *Neurosurgery.* 1990;27:295-298.
78. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, et al. Clinical review 113: hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1353-1361.
79. Pisaneschi M, Kapoor GK. Imaging the sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15(1):203-219
80. Tsunoda A, Okuda O, Sato K. MR height of the pituitary gland as a function of age and sex: especially physiological hypertrophy in adolescence and inclimacterium. *AjNR Amj Neuroradiol* 1997;18 (3):551-554

81. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. Radiol Clin North Am 1999;37(1):101-121, x
82. Zee CS, Go JL, Kim PE, Mitchell D, Ahmadi J. Imaging of the pituitary and parasellar region. Neurosurg Clin N Am 2003;14(1):55-80, vi
83. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, Pitt D. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16(7):1413-1419
84. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. Radiology 1993;187 (1):1-14
85. Grossman IR, Yousem DM. Bilinmesi Gerekenler, Nöroradyoloji (Çev:Gelal F, Yünter N). S.517-563, 3.cilt, 2.Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009.
86. Erden İ. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları . s.150-156, 3. Basım, Türk Manyetik Rezonans Derneği, Ankara, 2008.
87. Cheemum L, Walter K, Walter JM, Laurence EB. The sella turcica and parasellar region. In Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Vol 2. Philadelphia: WW Lippincott Co; 2002. p. 1283-362.
88. Scotti G, Yu CY, Dillon WP, et al. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. AJR Am J Roentgenol 1988;151(4):799-806
89. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 1993;33(4):610-617, discussion 617-618
90. Tena-Suck ML, Salinas-Lara C, Arce-Arellano RI, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics associated to recurrence/regrowth of craniopharyngiomas. Clin Neurol Neurosurg 2006;108(7):661-669
91. Eldevik OP, Blaivas M, Gabrielsen TO, Hald JK, Chandler WF. Craniopharyngioma: radiologic and histologic findings and recurrence. AJNR Am J Neuroradiol 1996;17(8):1427-1439

92. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, et al. Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach. *Am J Surg Pathol* 2006;30(12): 1595-1603
93. Choi SH, Kwon BJ, Na DG, Kim JH, Han MH, Chang KH. Pituitary adenoma, craniopharyngioma, and Rathke cleft cyst involving both intrasellar and suprasellar regions: differentiation using MRI. *Clin Radiol* 2007;62(5):453-462
94. <http://www.ohsu.edu/xd/education/schools/school-of-medicine/departments/clinical-departments/diagnostic-radiology/administration/mri-protocols/mr-dynamic-pituitary-www.cfm>.
95. Louis JK, Gregory PL, William LW, John K. Preliminary experience with 3-Tesla MRI and Cushing's disease. *Skull Base* 2007;17:273-7.
96. Satogami N, Miki Y, Koyama T, Kataoka M, Togashi K. Normal pituitary stalk: High resolution MR imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:355-9.
97. Ikram MF, Sajjad Z, Shokh IS, Omair A. Pituitary gland volume on magnetic resonance imaging: Normative observations. *Pak J Neurol Sci* 2007;2:141-4.
98. Maria IA, Dimitrios NK. Magnetization transfer imaging of the pituitary gland. *Hormones* 2003;2:98-102.
99. Alberto P, Francesca C, Carlo F, Emanuele T, Amalia P, Alessia BC, et al. Pituitary macroadenomas: Preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging-initial experience. *Radiology* 2006;239:223-31.
100. Rennert J, Doerfler A. Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(2):ni-124
101. Elster AD. Imaging of the sella: Anatomy and pathology. *Semin Ultrasound CT MR* 1993;14:182-94.
102. Carpenter MC. Core text of neuroanatomy. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1978. p. 216-35.
103. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, Cera PJ, Funkhouser GR, Coleman LL. MR imaging of the sellar and juxtasellar regions. *Radiographics* 1991;11:727-58.

104. Sakamoto Y, Takahashi M, Korogi Y, Bussakhi H, Ushio Y. Normal and abnormal pituitary glands: Gadopentate dimeglumine enhanced MR imaging. *Radiology* 1997;178:441-5.
105. Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, Oldfield EH, Hickey AM, Cutler GB, et al. Pituitary adenomas in patients with cushing disease: Initial experience with GD-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1987;163:421-6.
106. Yuh WT, Fisher DJ, Nguyen HD, Tali ET, Gao F, Simonson TM, et al. Sequential MR enhancement patterns in normal pituitary gland and in pituitary adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:101-8.
107. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus* 2010;28(4):E4
108. Swearingen B, Biller BM. Diagnosis and management of pituitary disorders. Humana Pr Inc. (2008) ISBN:1588299228.
109. Sumida M, Uozumi T, Mukada K et-al. Rathke cleft cysts: correlation of enhanced MR and surgical findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15 (3): 525-32.
110. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary métastases. *j Neurosurg* 1998;89(l):69-73
111. Abrams HL. Spiro R, Goldstein N. Métastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3(l):74-85
112. Schubiger O, Haller D. Métastases to the pituitary-hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology* 1992;34(2):131-134
113. Kim JP, Park BJ, Kim SB et-al. Pituitary Apoplexy due to Pituitary Adenoma Infarction. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43 (5): 246-9.
114. Rogg JM, Tung GA, Anderson G et-al. Pituitary apoplexy: early detection with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23 (7): 1240-5.
115. Pellini, C., di Natale, B., De Angelis, R., Bressani, N., Scotti, G., Triulzi, F. & Chiumello, G. (1990) Growth hormone deficiency in children: role of magnetic

resonance imaging in assessing aetiopathogenesis and prognosis in idiopathic hypopituitarism. *European Journal of Pediatrics*, 149, 536–541.

116. Fujisawa, Ichiro, et al. "Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging." *Radiology* 165.2 (1987): 487-489.

117. Kikuchi, Kiyoshi, et al. "Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 67.4 (1988): 817-823.

118. Argyropoulou, M., et al. "Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency." *The Journal of pediatrics* 120.6 (1992): 886-891.

119. Ochi, M., Morikawa, M., Yoshimoto, M., Kinoshita, E. & Hayashi, K. (1992) Growth retardation due to idiopathic growth hormone deficiencies: MR findings in 24 patients. *Pediatric Radiology*, 22, 477–480.

120. Xu, Chao, et al. "MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions." *Experimental and therapeutic medicine* 13.6 (2017): 3474-3478.

121. Tsai, Sarah L., Eoghan Laffan, and Sarah Lawrence. "A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy." *Pediatric radiology* 42.7 (2012): 799-804.

122. Nagel, B.H., Palmbach, M., Petersen, D. & Ranke, M.B. (1997) Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *European Journal of Pediatrics*, 156, 758–763.

123. Arends, N. J. T., et al. "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 endocrinology* 57.6 (2002): 719-724.

124. Maghnie, Mohamad, et al. "Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 73.1 (1991): 79-83.

125. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzalan A. MR Findings in Growth Hormone Deficiency: Correlation with Severity of Hypopituitarism AJNR Am J Neuroradiol 1998 ; 19:1495–1499.
126. Garel C, Leger J Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non- Tumoral Hypopituitarism in Children Horm Res 2007; 67: 194-202.
127. Tien, R. D., et al. "MR imaging of the pituitary gland in infants and children: changes in size, shape, and MR signal with growth and development." AJR. American journal of roentgenology 158.5 (1992): 1151-1154.
128. Embryology, Human. I. Title. [DNLM: 1. Embryology. QS 604 P196R] QM601.P17 1982 612.64 82-12748.
129. https://en.wikipedia.org/wiki/Cavernous_sinus
130. <http://msk-anatomy.blogspot.com/2012/06/pituitary-gland-anatomy-functions.html>
131. https://en.wikipedia.org/wiki/Anterior_pituitary
132. Eur J Neurol. 2016 Dec 16. doi: 10.1111/ene.13207.
133. https://en.wikipedia.org/wiki/Adrenal_gland

9. ETİK KURUL KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/22-21	Tarih:13.09.2018	Prof.Dr.Handan GÜLERYÜZ'ün sorumlusu olduğu "Boy Kısaldığı Olan Çocukların Hipofiz ve Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme İncelemelerinden Yapılan Hipofiz Bezi Volüm ve Uzunluk Ölçümlerinin Normal Büyüme ve Gelişimine Sahip Çocukların Ölçümleriyle Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Arşimur</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müge Kıray</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>S. Özkardeşler</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ahmet Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mehmet Erhan Özkul</i>

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu