

**T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA PATOLOJİK BOY KISALIĞI OLAN  
OLGULARDA MRG İLE HİPOFİZ YÜKSEKLİK VE VOLÜMÜNÜN  
DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman  
Prof. Dr. Mehmet Emin SAKARYA**

**Hazırlayan  
Dr.Şeyma SAKLAN**

**KONYA  
2010**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR: .....	iii
TABLolar LİSTESİ: .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ:.....	iv
RESİMLER LİSTESİ:.....	v
GİRİŞ:.....	1
BÖLÜM 1.....	2
GENEL BİLGİLER:.....	2
1.1. HİPOFİZ VE SELLAR BÖLGE ANATOMİSİ.....	2
1.1.1 SELLA VE PARASELLAR BÖLGE ANATOMİSİ.....	2
1.1.2. HİPOFİZ BEZİ ANATOMİSİ .....	4
1.2.HİPOFİZ HORMONLARI:.....	8
1.2.1.ADENOHİPOFİZ HORMONLARI:.....	8
1.2.1.1.GROWTH HORMON:.....	9
1.2.1.1.1.GH’NİN BÜYÜME ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ: .....	10
1.2.1.1.2.GH’NİN METABOLİK ETKİLERİ: .....	11
1.2.1.2. PROLAKTİN HORMONU : .....	13
1.2.1.3. TİROİD STİMÜLAN HORMON:.....	14
1.2.1.4.ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON(ACTH):.....	14
1.2.1.5.GONODOTROP HORMONLAR:.....	15
1.2.1.6. MELANOSİT STİMÜLAN HORMON: .....	16
1.2.2.NÖROHİPOFİZ HORMONLARI: .....	16
1.2.2.1.VAZOPRESSİN(ANTİDİÜRETİK HORMON): .....	17
1.2.2.2. OKSİTOSİN: .....	18
1.3. BOY KISALIĞI: .....	18
1.3.1. BOY KISALIKLARI SINIFLANDIRILMASI: .....	20
1.3.1.1.GENETİK(AİLEVİ) BOY KISALIĞI: .....	21
1.3.1.2.KONSTITÜSYONEL BÜYÜME GECİKMESİ: .....	21
1.3.1.3.İSKELET SİSTEMİ BOZUKLUKLARI: .....	22
1.3.1.4.INTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ: .....	22
1.3.1.5.HİPOTİROİDİ:.....	22
1.3.1.6.DİABETES MELLİTUS: .....	23
1.3.1.7.MALNÜTRİSYON:.....	23
1.4. HİPOFİZER BOY KISALIĞI:.....	23
1.5.HİPOFİZ BEZİNİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: .....	27
1.6.HİPOFİZ VOLÜMÜNÜN MR İLE ÖLÇÜLMESİ: .....	29
BÖLÜM 2.....	31
YÖNTEM .....	31
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu: .....	31
2.2.Hipofiz MR Görüntüleme Protokol:.....	31
2.3. Çalışma Metodu: .....	32
2.4.İstatistiksel Değerlendirme:.....	36
BÖLÜM 3.....	41
BULGULAR .....	41
3.1.Hasta Populasyonu: .....	41
3.2.Prepubertal Dönem Çocuklarda Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipofiz Boyutları ve Hacminin Karşılaştırılması: .....	41

3.3.Pubertal Dönem Çocuklarda Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipofiz Boyutları ve Hacminin Karşılaştırılması: .....	42
3.4.Prepubertal dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Boyutları ve Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve Roc Analizi:.....	43
3.5.Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Boyutları ve Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve Roc Analizi: .....	46
BÖLÜM 4.....	53
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
BÖLÜM 5.....	59
ÖZET .....	59
5.1.AMAÇ: .....	59
5.2.GEREÇ VE YÖNTEM: .....	59
5.3.BULGULAR: .....	59
5.4.SONUÇ: .....	59
BÖLÜM 6.....	61
SUMMARY .....	61
6.1.PURPOSE: .....	61
6.2.MATERIALS AND METHODS: .....	61
6.3.FINDINGS: .....	61
6.4.CONCLUSION: .....	62
KAYNAKÇA: .....	63

## **KISALTMALAR:**

- ACTH: Adrenokorikotropik hormon
- ADH: Antidiüretik hormon
- CRH: Kortikotrop serbestleştirici hormon
- FSH: Folikül stimulan hormon
- GH: Growth hormon
- GHRH: Growth hormon serbestleştirici hormon
- GHR: Growth hormon reseptörü
- GHBP: Growth hormon bağlayıcı protein
- GnRH: Gonodotrop serbestleştirici hormon
- İCA: İnternal karotid arter
- İGF: İnsülin benzeri growth faktör 1
- İGFBP: İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein
- İUBG: İntrauterin büyüme geriliği
- LCH: Langerhans cell histiozitis
- LH: Luteinizan hormon
- MIF: Melanosit inhibe edici faktör
- MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
- MSH: Melanosit stimulan hormon
- MSHRH: Melanosit stimulan hormon serbestleştirici hormon
- PIF: Prolaktin inhibe edici faktör
- PRH: Prolaktin serbestleştirici hormon
- PRL: Prolaktin
- ROC: Receiver operating characteristic
- SGA: Small gestasyonel age
- SRH: Somatotrop serbestleştirici hormon
- TRH: Tireotrop hormon
- TSH: Tiroid stimulan hormon

## TABLolar LİSTESİ:

Tablo 1:IGF-1 ve GH'nın benzer ve zıt etkileri (21).....	12
Tablo 2:Prepubertal Dönem Hasta Grubu.....	37
Tablo 3:Prepubertal Dönem Kontrol Grubu.....	38
Tablo 4:Pubertal Dönem Hasta Grubu.....	39
Tablo 5:Pubertal Dönem Kontrol Grubu.....	40
Tablo 6:Çalışma Grubunun Pubertal Dönemlere ve Cinsiyete Göre Yaş Değerleri (Ortalama±Standart sapma).....	41
Tablo 7:Prepubertal Dönem Çocuklarda Kontrol ve Hasta Grubunda Hipofiz MRI Ölçüleri ( $\bar{X} \pm S$ ).....	42
Tablo 8:Pubertal Dönem Çocuklarda Kontrol ve Hasta Grubunda Hipofiz MRI Ölçüleri ( $\bar{X} \pm S$ ).....	43
Tablo 9:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	44
Tablo 10:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Ön-Arka Çapının Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	44
Tablo 11:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Genişliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	45
Tablo 12:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Hacminin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	45
Tablo 13:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	47
Tablo 14:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Her Yaş İçin Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	48
Tablo 15:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Ön Arka Çapının Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	49
Tablo 16:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Genişliğinin Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	49
Tablo 17:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	50
Tablo 18:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Her Yaş İçin Hipofiz Hacminin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler.....	52
Tablo 19: Pubertal dönemde her yaş için hipofiz yüksekliği ve hacminin kesim noktaları (cut-off değerleri).....	58

## ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliği, Ön-Arka Çapı, Genişliği ve Hacmi Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi.....	43
Şekil 2:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliği, Ön-Arka Çapı, Genişliği ve Hacmi Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi.....	46
Şekil 3:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye Göre Hipofiz Yüksekliğinin Yaş İle Korelasyonu.....	47
Şekil 4:Pubertal dönem Çocuklara MRG'ye Göre Hipofiz Hacminin Yaş İle Korelasyonu .....	51

## RESİMLER LİSTESİ:

Resim 1:Koronal şematik kesitte sellar ve parasellar bölge ve içerdiği önemli yapılar (4) . . 4	
Resim 2:Hipofiz bezi ve stalkın sagital şematik kesite görünümü. Kıvrık ok infundibuler kökü, düz ok ise pars tuberalisi göstermektedir (15)..... 7	7
Resim 3:Hipofiz bezi ve komşuluğundaki yapıların koronal şematik kesitte görünümü (16). ..... 7	7
Resim 4:T1A koronal ve sagital post kontrast imajlarda normal hipofiz bezi görünümü (46) (Lesions within and around the Pituitary) ..... 29	29
Resim 5:Prepubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagital kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü ..... 32	32
Resim 6:Prepubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü ..... 33	33
Resim 7:Prepubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagital kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü ..... 33	33
Resim 8:Prepubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü ..... 34	34
Resim 9:Pubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagital kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü ..... 34	34
Resim 10:Pubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü ..... 35	35
Resim 11:Pubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagital kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü ..... 35	35
Resim 12:Pubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü ..... 36	36

## GİRİŞ:

Patolojik boy kısalığı çocukluk döneminde sık görülen bir patolojidir. Nedenleri arasında, iskelet displazileri, radyasyon maruziyeti, raşitizm, prenatal ve postnatal nedenler, intrauterin büyüme geriliği, kromozom anomalileri, beslenme bozukluğuna bağlı nedenler ve hipofiz kaynaklı boy kısalığı yer almaktadır.

Hipofiz bezi yetersizliği hemen her yaşta meydana gelebilir. Etyolojiden birçok faktör sorumludur. Çocukluk çağında kazanılmış hipofiz bezi yetersizliğinin en sık nedeni hipotalamohipofizer bölgedeki tümörlerdir. Hipofiz bezi yetersizliğinin çocukluk çağındaki diğer nedenleri arasında baş ve boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyasyon tedavisi, geçirilmiş kranial enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit), hipofizer bölgedeki vasküler anomaliler, hidrosefalus, tuberkuloz, sarkoidoz gibi hipofiz bezini etkileyen hastalıklar ve bilinç kaybına neden olan geçirilmiş ağır ve orta derecede kafa travmaları sayılabilir.

GH eksikliği ile ilişkili hipofizer anomaliler arasında anterior hipofiz hipoplazisi, posterior hipofiz ektopisi, hipofiz stalkın kesintili olması ve eşlik eden çeşitli kranial konjenital anomaliler yer almaktadır. Anterior hipofiz hipoplazisi, izole GH eksikliği olan çocuklarda en sık eşlik eden patolojidir. Hipofiz yüksekliğinin SD değeri IGF-1 , IGF-BP-3'ün SD değerleri ve maksimum GH stimülasyon değerleri ile koreledir. Bu nedenle patolojik boy kısalığı tanısında hipofiz bezi boyutları GH eksikliğin derecesi hakkında fikir verebilir.

Manyetik rezonans, sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde uzaysal rezolüsyonunun yüksek olması, multiplanar bir görüntüleme yöntemi olması, dinamik inceleme yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. MR görüntüleme, hipofiz bezi ve komşuluğundaki yapıların patolojileri hakkında ve hipofiz boyutları ile hacmi hakkında bilgi vermekte ve patolojik boy kısalığı tanısına katkı sağlamaktadır.

MR ile hipofiz bezi yüksekliği, ön-arka çapı ve genişliği ölçülerek elipsoid formülle ( $\text{yükseklik} \times \text{ön-arka çap} \times \text{genişlik} / 2$ ) hipofiz volümü hesaplanmaktadır.

Bu çalışmada, prepubertal ve pubertal dönemde patolojik boy kısalığı tanısında hipofiz boyutları ve volümünün tanıya katkılarını, hangi hipofiz boyutunun hangi dönemde tanıda daha değerli olduğunu göstermeyi amaçladık. Ayrıca prepubertal ve pubetal dönemde hipofiz boyutlarının yaş ile korele olup olmadığını ve hipoplazi tanısında her yaş için kesim değerleri olup olmadığını araştırdık.

## **BÖLÜM 1**

### **GENEL BİLGİLER:**

#### **1.1. HİPOFİZ VE SELLAR BÖLGE ANATOMİSİ**

##### **1.1.1 SELLA VE PARASELLAR BÖLGE ANATOMİSİ**

Kafa tabanı, ethmoid kemiğin üst yüzü ve frontal kemiğin orbital plağından oksipital kemiğe kadar olan bölge olarak tanımlanır. Kafa tabanı merkezini sfenoid kemik oluşturur. Sfenoid kemik, kanatları açılmış yarasa görünümündedir. Yarasanın ayaklarını medial ve lateral pterigoid çıkıntılar, başını sfenoid gövdesi ve kanatlarını da sfenoidin büyük ve küçük kanatları meydana getirir. Sfenoid kemik gövdesinin medial anterior yüzeyi düzdür ve “planum sfenoidale” adını alır. Planum sfenoidale, sella tursikanın anteriorunda olup sfenoidin iki küçük kanadını birbirine bağlar. Planum sfenoidalenin posterior kısmı, planum sfenoidalenin limbusu adını alır (1). Kiazmatik oluk tuberkulum sella anteriorunda ve limbus posteriorunda seyreder (2). Tuberkulum sella hemen posteriorunda ise sella tursika yer alır (1).

Optik direk anterior klinoid prosesden sfenoid kemik gövdesine uzanan bir köprüdür. Optik sinir kanallarını superior orbital fissürden ayırır. Optik kanal içerisinde optik sinir, sempatik sinirler, oftalmik arter, ve internal karotid arter kavernoöz segmentinden ayrılan bir dal bulunmaktadır. Superior orbital fissür sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatlarını birbirinden ayıran bir yarıktır. Aynı zamanda posteriorda orbita lateral duvarını orbital tavandan ayırır. Superior orbital fissür kavernoöz sinüs anteriorunda yer alır ve içinden superior oftalmik ven, III, IV, VI.kranial sinirler ve V. kranial sinirin 1. dalı geçer.İnferior orbital fissür lateral orbital duvar ve orbita çatısı arasındaki yarığa verilen isimdir. Inferior orbital fissür pterigopalatin fossa yukarısında ve kavernoöz sinüs anteriorunda yer alır. Inferior orbital fissür içinden infraorbital ven (V.2), infraorbital arter ve infraorbital sinir geçer (2).

Sellar ve parasellar bölge orta kranial fossanın merkezinde yer almaktadır (3). Sellar ve parasellar bölge kritik önemi olan bazı yapıların bulunduğu anatomisi karışık bölgelerdir. Bu yapılardan bazıları orbita, kavernoöz sinüsler, Willus poligonu, hipotalamus, hipofizer stalk, dural yapraklar olan kavernoöz sinüs duvarları ve diafragma selladır (4,5). Sellar bölge kemik yapı sella tursika, hipofiz bezi ve çevre yapılardan oluşmaktadır. (6) Sella tursika, içinde hipofiz bezinin ve infundibular stalk inferior kesiminin yer aldığı sfenoid kemikteki çöküntüye verilen isimdir (6,7). Sella tursika üç

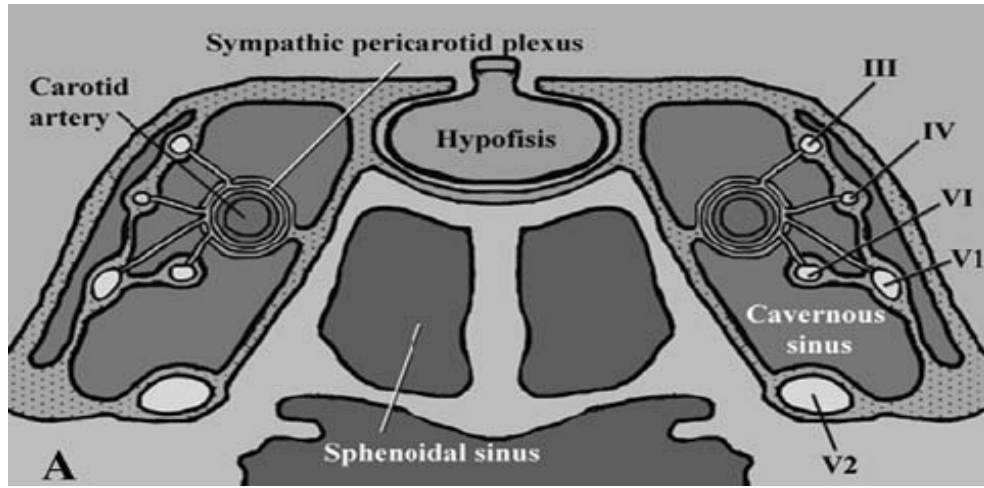


bölümden oluşmaktadır. Tuberkulum sella, hipofizyal fossa, dorsum sella (8). Sella tursika anteriorda kiazmatik oluk, tuberkulum sella ve tentorium serebellinin yapıştığı anterior klinoid çıkıntılar tarafından sınırlanır. Sellanın posterior sınırını dorsum sella ve kafa tabanı oluşturur. Tentoryumun yapıştığı posterior klinoid çıkıntılar dorsum selladan köken alır (1). Dorsum sella posteriorda posterior kranial fossanın anterior kısmını yapan klivus ile devam eder. (2). Sellanın anteroinferiorunda ise vertikal kemik septum ile asimetric olarak ayrılmış sfenoid sinüs yer almaktadır. Sella tursika lateral sınırlarını kavernöz sinüsler oluşturur (1, 7). Sella tursika üzerinde suprasellar sisterna bulunur. Bu alan birçok hayati önemi olan yapıları içinde barındırır. Bunlar arasında optik kiazma, Willus poligonu, ve hipofizer stalk yer alır. Hipofizer stalk diafragma sellanın arasından geçerek suprasellar sisternaya girer ve bu alanda infundibulum olarak devam eder. İfundibulum anterosuperiorda kiazma posteriorunda median eminensi oluşturur (7). Median eminens hipotalamik nöronlardan salınan düzenleyici faktörlerin anterior hipofiz bezine portal damarlar aracılığı ile taşındığı bölgedir (9).

Sellar bölge net olarak belirtilen anatomik sınırlarla tanımlanırken, parasellar bölge sella tursika çevresinde yer alan belirli sınırları olmayan bir kranial yapı olarak değerlendirilir (4). Parasellar bölge deyince akla kavernöz sinüs, içerisindeki yapılar, sınırları ve komşuluklar gelmektedir. Fakat parasellar bölge anatomik olarak sella tursikaya sınırı olan tüm yapıları içermektedir. Bu tanım pratikte de daha geçerli bir tanımlamadır (4).

Parasellar bölge lateralde kavernöz sinüsün dural duvarlarını içine almaktadır (4). Kavernöz sinüs, içerisinde internal karotid arter intrakavernöz parçası, III, IV, VI, V1 ve V2 kranial sinirleri barındıran trabeküler yapıda venöz bir pleksustur. Bu sinirler sinüsün lateral bölümünde yer alır (1). Kavernöz sinüs lateral duvarları iki dural yapraktan oluşur. Lateral dural yaprak (Dura propria) ve iç membranöz yaprak. III, IV, V1, V2 kranial sinirler kavernöz sinüsün lateral duvarında yer alır. VI.kranial sinir kavernöz sinüs medialinde, ancak kavernöz karotid arterin lateralinde seyrederek (7). Kavernöz sinüs medial duvarı superior ve lateral duvarından oldukça incedir ve MR kesitlerinde hipofiz bezinden oldukça zor ayırt edilir (7,10). Kavernöz sinüs anteriorda orbital fissürlere, posteriorda ise Meckel kovuğuna uzanım göstermektedir. Meckel kovuğu kavernöz sinüs posteriorunda duranın içe doğru kıvrılmasıyla oluşmuştur. Meckel kovuğunun inferolateral kesimi içerisinde trigeminal (Gasserian) ganglionu temsil eden ayrı bir yapı gözlenmiş olup burada kan sinir bariyerinin olmadığı anlaşılmaktadır. Gasserian ganglion, duysal nöral

liflerden oluşan bir ağ olup trigeminal sisternadaki BOS ile temas halindedir (1,7) . Kavernöz sinüs inferiorda basisphenoid ve sfenoid sinüsle , superiorda diafragma sella ve suprasellar subaraknoid alanlarla komşuluk yapmaktadır. Suprasellar subaraknoid alanlar içerisinde optik kiazma ve optik sinirler, Willis poligonu, hipotalamus, tuber sineryum ve anterior 3.ventrikül bulunmaktadır (4). Kavernöz sinüsler birbirlerine hipofiz bezini kuşatan interkavernöz kanallar vasıtasıyla bağlanırlar (7). En büyük interkavernöz bağlantı olan baziller venöz pleksus , klivus arkasında dura içerisinde yer alır ve iki kavernöz sinüsü ve superior ve inferior petrozal sinüsleri birbirine bağlar (1). Nazofarenks ve temporal lob medial kesimleri parasellar bölgeye oldukça yakın komşuluktur. Bu yüzden bu bölge patolojileri parasellar bölge patolojileri ile aynı klinik bulguları verebilmektedir (4).



**Resim 1:Koronal şematik kesitte sellar ve parasellar bölge ve içerdiği önemli yapılar (4).**

### **1.1.2. HİPOFİZ BEZİ ANATOMİSİ**

Hipofiz bezi kafa tabanında beyin ön yüzeyinde iyi korunmuş bir lokalizasyonda yerleşmiş olup sella tursica içerisindeki hipofizyal fossada bulunmaktadır (11). Hipofiz bezi “hipofizer diafram”adı verilen dural bir kese tarafından çevrelenmiştir ve kavernöz sinüsün medial duvarı kesenin lateral bölümünü oluşturur (1). Hipofiz bezi hipofizer stalk (infundibulum) ile hipotalamusa bağlanır (11). İnfundibulum santralinde nöral hipofizyal bağlantıları kapsayan infundibular kök bulunmaktadır ve bu tuber sineryumun median eminensi ile devam eder (12). Hipofiz bezi ufak boyutuna rağmen nöroendokrin aktivitenin

odak noktasıdır (7). Hipofizden salgılanan hormonlar birçok endokrin bezin işleyişini etkilediği için baş endokrin bez(orquestra şefi) olarak kabul edilir (13).

Hipofiz bez kıvrımlı renkte oval şekilli bir bezdir. Transvers çapı yaklaşık 12 mm, anteroposterior çapı yaklaşık 8mm'dir (12). Normal gland ağırlığı 0,5-0,9 gram kadardır (3). Hipofiz bezi orjin, yapı ve fonksiyon olarak farklı olan iki major kısımdan oluşmaktadır. Adenohipofiz ve nörohipofiz. Embriyolojik olarak anterior lob veya adenohipofiz posterior farengeal duvarın dışı doğru epitelyal çıkıntısı olan Rathke poşundan orjin alırken, posterior hipofiz lobu veya nörohipofiz ise diensefalik nöroektoderm kaynaklıdır ve hipotalamusun aşağı büyüyen nöral kısmından orjin alır (7, 12). Son embriyolojik yayınlarda Rathke poşunun aslında bukkal kavite yanında bu kaviteye bağlı olmayan ayrı bir vezikül olarak orjin aldığı ve adenohipofizin bu yapıdan gelişmediği, hipotalamus ve nörohipofiz orjini anteriorundaki prosensefalik nöral platin dış sınırından geliştiği belirtilmektedir (7).

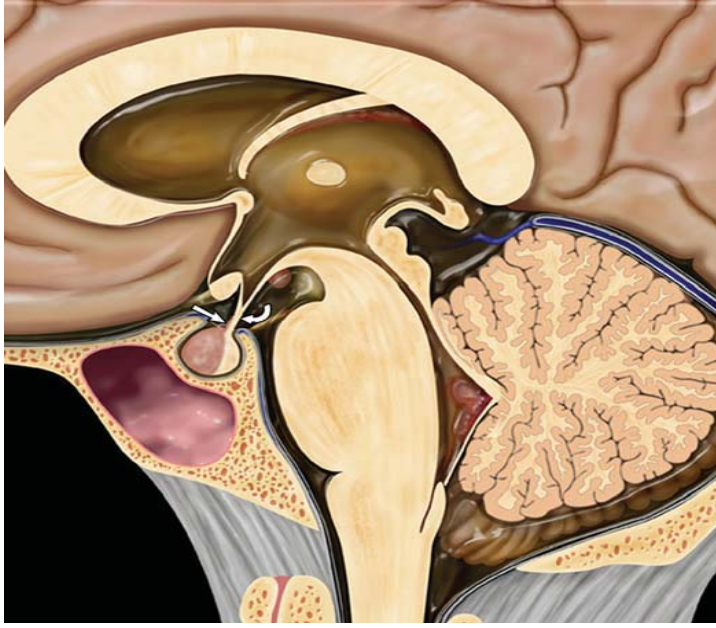
Adenohipofiz, hipofiz bezinin en geniş parçasıdır ve total volümün %75'ini oluşturur. Üç kısımdan oluşmaktadır. Pars distalis (pars anterior), pars intermedia, pars tuberalis (6). Adenohipofiz esas olarak pars anterior ve pars intermedia olmak üzere iki kısma bölünmüştür. Bu iki kısım fetal ve erken postnatal dönemde Rathke poşunun arttığı olan hipofizyal kleft ile birbirinden ayrılır. Bu yapı genellikle çocukluk çağında oblitere olmasına rağmen kistik kavite olarak persiste edebilir ve nöral lobu invaze edebilir (12). Pars intermedia adenohipofiz ve nörohipofiz arasındadır ve insanlarda rudimenterdir. Değişik araştırmacılar tarafından anterior ve posterior loblara da dahil edilebilmektedir. (12). Aynı zamanda Rathke yarığının kistik embriyolojik kalıntısının bir parçası da olabilir. Bu kistler çoğu zaman insidental olarak fark edilir, büyüdüklerinde bazı semptomlara neden olabilir (7). Pars tuberalis pars distalisin periferindeki ince bir hücre tabakasıdır. Yukarıya doğru infundibular stalkı çevreler ve median eminense kadar uzanır. Pars tuberalis anterior lob rezeksiyonlarından sonra normal endokrin fonksiyonu sürdürebilir (7). Pars distalis anterior hipofiz bezinin büyük intrasellar bölümüdür (1).

Adenohipofiz glandular epitelyal hücrelerden ve kan damarlarından oluşur. Adenohipofizin direk bir arteriyel kanlanması yoktur. Kanlanma, hipotalamus median eminensi ile anterior lob arasında bulunan portal hipofizyal sistem ile sağlanır. Hipotalamusta üretilen releasing faktörler hipofiz glanda bu portal sistem aracılığı ile ulaşmaktadır (14, 6). Adenohipofiz hormonları fonksiyonlarına göre coğrafik olarak organize bir şekilde dizilmişlerdir. Prolaktin (PRL) sekrete eden hücreler(laktotroplar) ve

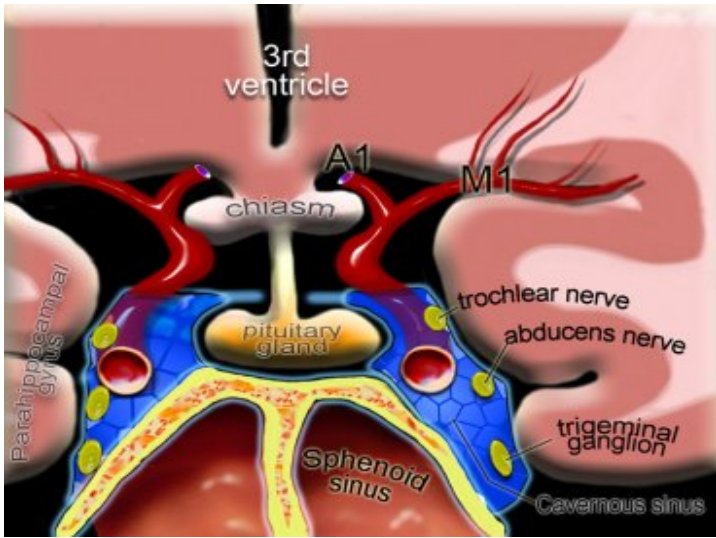
growth hormon (GH) sekrete eden hücreler (somatotroplar)bezin lateral kısmında yer almaktadır. Bu hücrelerden kaynaklanan adenomlar, genellikle hipofiz bezi lateralinde görülür. Tirotrop, kortikotrop, gonodatrop hücreler sırasıyla Tiroid Situmulan Hormon (TSH), Adrenokortikotrop hormon (ACTH), Luteinizan hormon (LH) ve Folikül stimulan hormon (FSH) salgırlar ve bezin medial kısmında yer almaktadır ve bu hücrelerden kaynaklanan adenomlar genelde bezin lateralinde yerleşmektedir. Pars distalisin medial kısmı içerdiği hormonlar glikoprotein salgıladığı için “mukoid kama” olarak adlandırılır (7).

Nörohipofiz nöral (posterior) hipofiz lob, infundibular kök, ve median eminensden oluşur. Hipotalamik nöronlardan çıkan bir grup akson nörohipofizde sonlanır. Kısa olan aksonlar median eminens ve infundibular kökte sonlanırken, uzun olan aksonlar ise nörohipofizde sonlanmaktadır. Kısa olan aksonlar adenohipofizyal fonksiyonun nöral kontrolünü sağlarken, uzun olan aksonlar ise nörosekretuar hipotalamohipofizyal traktı oluşturur (12). Posterior hipofiz lob hipotalamohipofizyal traktın terminal dalları, pituisitler ve kan damarlarından oluşmaktadır. Oksitosin ve vazopressin hipotalamusta sentezlenir, fosfolipid membranlarla kuşatılarak vezikül haline getirilip nörofizin proteinleri aracılığı ile hipotalamohipofizyal trakt yoluyla posterior loba taşınır (6). Nöral lob antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin depolamanın yanı sıra, pituisit adı verilen salgı yapmayan hücreler de içerir (1). Pituisitler değişik şekillerde olabilen dendritik hücrelerdir (12). Bu hücrelerin gerçek rolleri kesin olarak bilinmemektedir. Fakat salgı uçlarından açığa çıkan polipeptid ve fosfolipidler burada toplanıyor olabilir (1).

Pars posteriorun kanlanması inferior hipofizyal arter sağlarken, infundibular stalkın kanlanması superior hipofizyal internal karotid arter dalları ile sağlanmaktadır (6).



**Resim 2:Hipofiz bezi ve stalkın sagital şematik kesite görünümü. Kıvrık ok infundibuler kökü, düz ok ise pars tuberalisi göstermektedir (15).**



**Resim 3:Hipofiz bezi ve komşuluğundaki yapıların koronal şematik kesitte görünümü (16).**

## **1.2.HİPOFİZ HORMONLARI:**

### **1.2.1.ADENOHİPOFİZ HORMONLARI:**

Anterior hipofiz bezi vücutta altı önemli hormon üretimini üstlenmektedir. Bu hormonlar vücudun değişik bölümlerindeki endokrin sistemlerin düzenlenmesini sağlarlar. Adrenal korteks, tiroid ve gonadlar bunlar arasındadır. Bu hormonlar ACTH, GH, PRL, TSH, LH, FSH'dır (9). Anterior hipofiz bezi hücreleri arasında yaygın kapiller sinüsleri olan çok damarlı bir bezdir. Bu sinüslere gelen hemen hemen tüm kan ilk olarak aşağı hipotalamustaki diğer bir kapiller yataktan geçer, daha sonra küçük hipotalamik hipofizer portal damarlarla ön hipofiz sinüslerine akar. Küçük arterler aşağıda hipofiz sapı ile bağlanan hipotalamusun en alt bölümü olan median eminens dokusunun içine girer. Bunlar daha sonra anterior hipofiz sinüslerine kan sağlamak üzere hipofiz sapı boyunca aşağı doğru uzanırlar (17). Hipotalamusun arkuat nukleusunda ve periventriküler zon nukleuslarındaki nöronlar hipotalamusun serbestleştirici ve inhibe edici faktörlerini sentezler ve salgırlar. Bu nöronların lifleri median eminense ve hipotalamus dokusunun hipofiz sapına doğru inen bir uzantısı olan tuber sineryuma doğru uzanır. Bu liflerin sonlanmaları merkezi sinir sistemindeki sonlanmaların çoğundan farklıdır, çünkü onların işlevi bir nörondan diğerine sinyal iletilmesi değil, sadece doku sıvılarına hipotalamusun serbestleştirici ve inhibe edici hormonlarının salgılanmasıdır. Bu hormonlar hemen hipotalamik hipofizer portal sisteme alınır ve direk olarak ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır (17). Hipotalamus tarafından üretilen serbestleştirici hormonlar; GH'yı uyaran Somatotrop serbestleştirici hormon (SRH) , PRL'yi uyaran prolaktin serbestleştirici hormon (PRH), ACTH'yı uyaran kortikotrop serbestleştirici hormon (CRH), LH ve FSH'yı uyaran gonodotrop serbestleştirici hormon (GnRH), TSH'yı uyaran tiroid serbestleştirici hormon (TRH) ve melanosit stimulan hormonu (MSH)'yı uyaran melanosit stimulan hormon serbestleştirici hormon (MSHRH)'dır. Hipotalamus tarafından üretilen releasing inhibe edici faktörler ise GH'yı inhibe edip, TSH'yı uyaran somatostatin, PRL'yi inhibe eden prolaktin inhibe edici faktör (PIF), MSH'yı inhibe eden melanosit inhibe edici faktör (MIF)'dır (18). Gestasyonun çeşitli haftalarında bu sinyaller sonucu hipofiz hormonları üretilir. ACTH gestasyonun 8.haftasında, TSH 15. haftasında, GH 10-11. haftasında, PRL 12.haftasında, LH ve FSH 11. haftasında pars distalisin özelleşmiş hücreleri tarafından üretilirler (19).

Pars distalis hücreleri kromofoblar ve kromofiller şeklinde boyanmaya karşı olan ilgilerine dayanarak tanımlanırlar. Kromofoblar kuvvertli boyanmazlar. Kromofiller bazik

ya da asidik boyalarla boyanıp, bu boyalarına ilgilerine göre bazofil ve asidofil olarak isimlendirilirler (20). Bu hücrelerin %50'sini kromofoblar, %50'sini kromofiller oluşturur. (Kromofillerin de %40'ını asidofiller, kalanını ise bazofiller oluşturur.) Asidofiller GH veya PRL, bazofiller TSH, LH, FSH veya ACTH sekrete ederler. Kromofob hücrelerin rat hipofizinde ACTH ürettiği bilinmekte iken insan hipofizindeki fonksiyonu bilinmemektedir (19). Halen kullanılan başka bir sınıflamaya göre anterior hipofiz bezi hücreleri salgıladıkları hormonlara göre beş sınıfa ayrılmaktadır. Somatotroplar, kortikotropolar, tirotropolar, laktotropolar, gonadotropolar. Bu sınıflamaya göre somatotropolar GH, kortikotropolar ACTH ve MSH, tirotropolar TSH, laktotropolar PRL, gonadotropolar LH ve FSH sekrete ederler (11).

Anterior hipofiz bezi hormonları portal venöz sistemden kavernoöz sinüse drene olurlar, oradan genel sirkülasyona girerek etki edecekleri hedef organlarına ulaşırlar. PRL, meme duktuslarına direk etkisi ile laktasyon üzerinde etkilidir. ACTH, adrenal kortekste kortizol üretimini uyararak suyun renal absorpsiyonunu etkiler. TSH, tiroid glandında tiroksin üretimini uyarır. LH ve FSH hormonal siklus ve gonad maturasyonunu stimüle eder. GH, indirek büyüme etkisini insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) vasıtasıyla karaciğer ve epifiz üzerinde, direk etkisini ise primer olarak yağ dokusunda gösterir.

Pars intermedia MSH üretim yeri olarak bilinse de son yayınlarda MSH'nın pars distaliste üretildiği ve deri pigmentasyonunu etkileyen bir hormon olduğu gösterilmiştir.(19).

#### **1.2.1.1.GROWTH HORMON:**

GH, 191 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Anterior hipofiz bezinden büyüme hormonu salınımı 40-44 aminoasitten oluşan hipotalamik GHRH tarafından uyarılırken hipotalamik bir tetradeka peptid olan somatostatin tarafından inhibe edilir (19). Bu iki hormon arasındaki denge çok sayıda nörotransmitter ve nöropeptidin rol aldığı nörolojik, metabolik ve hormonal etkilerle kontrol edilir. Büyüme hormonu sekresyonunu etkileyen uyku, stres ve egzersiz gibi durumlarda, ACTH serbestleştirici hormon, TSH serbestleştirici hormon, nöropeptid Y, dopamin, serotonin, histamin, norepinefrin ve asetilkolin, GH sekresyonunu düzenlemek için görev alan nörotransmitter ve nöropeptidlerdir. Glukokortikoidler, seks steroidleri ve tiroksin de GH sekresyonunu etkiler. Growth hormon serbestleştirici hormon (GHRH) tarafından GH stimülasyonu spesifik GH reseptörleri (GHR) yoluyla sağlanır. (19). Herington, Baumann ve arkadaşları GH'a yüksek bağlanma afinitisi olan bir protein tanımlamışlardır. Bu tanımlanan bağlayıcı

protein (GHBP) GHR'nin ekstraselluler kısmının proteolitik bir ürünüdür. GHBP'nin serum konsantrasyonu yaşa göre değişmektedir. Neonatal dönemde düşük iken, erken ergenlik döneminde yüksektir. GHBP'nin serum değerleri GHR'nin ekstraselluler kısmının miktarını gösterir. GHBP'nin yokluğu GHR ekstraselluler kısmındaki defekti göstermektedir (22).

GH'nun insan vücudunda direk etkileri olduğu gibi etkilerinin çoğunu "somatomedinler" veya "insülin benzeri büyüme faktörleri" olarak da adlandırılan aracı maddeler yoluyla gerçekleştirir (20). GH, karaciğerin somatomedinler diye adlandırılan ve kemik büyümesinin tüm safhalarını hızlandırıcı güçlü bir etkiye sahip olan çeşitli küçük proteinleri oluşturmasını sağlar. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki bir çok etkisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzemektedir. Bu nedenle somatomedinler diye adlandırıldıkları gibi, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) olarak da adlandırılırlar (17).

En az dört somatomedin izole edilmiştir, ancak içlerinde en önemlisi somatomedin C (IGF-1)'dir. IGF-1'in molekül ağırlığı 7500'dür ve plazmadaki konsantrasyonu normalde büyüme hormonu salgılanma hızını yakından takip eder (17). IGF-I kanda IGF bağlayıcı proteinlere (IGF-BP) bağlanarak GH'nın birçok büyümeyi uyarıcı etkisini üstlenir. IGF-BP'ler arasında en önemli olanı IGF-BP3'dür (21).

GH'nın vücut üzerindeki etkileri büyüme üzerine olan etkileri ve metabolik etkileri olmak üzere iki bölüme ayrılmıştır.

#### **1.2.1.1.1.GH'NİN BÜYÜME ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ:**

GH vücutta büyüme yeteneğine sahip hemen tüm dokuların büyümesine neden olur. Hücrelerin boyutlarını artırır, mitozu arttırarak hücre sayısında artışa yol açar ve kemik büyüme hücreleri ve öncü kas hücreleri gibi belli tip hücrelerin özel farklılaşmasını sağlar (17).

Protein depolarının artışı ve vücutta hemen hemen tüm dokuların büyümesini uyarmasına rağmen GH'nın en belirgin etkisi iskeletin büyümesini artırmasıdır. GH, iskelet sistemi üzerindeki etkisini kemik büyümesine neden olan kondrositik ve osteojenik hücrelerde protein depolarını arttırarak, bu hücrelerin çoğalma hızını arttırarak, epifiz kıkırdaklarının büyümesini uyararak, osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivitesini stimüle ederek, osteoblast aktivitesini arttırarak ve endokondral kemik yapımı yoluyla kemik kütlelerini arttırarak gerçekleştirir (17, 22). 1960'lı yıllarda Salmon ve Daughaday, somatomedin hipotezini ortaya çıkarmışlardır. Şöyle ki; GH'nın bazı serum faktörlerini(



IGF olarak bilinmemektedir.) stimule ettiğini ve bu faktörlerin GH etkilerine aracılık ettiğini keşfetmişlerdir. 1980'li yıllarda bazı araştırmacılar bu hipotezi değiştirmişlerdir. Birçok araştırmacıya göre IGF-1'in büyümeye olan etkisinin klasik bir endokrin faktör olarak değil de GH'nın lokal stimülasyonuna cevaben otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Green ve arkadaşları, GH'nın prekursor hücrelerin diferansiyasyonunda görev aldığını, GH etkisiyle lokal salınan IGF'nin ise diferansiye olan hücrelerin klonal çoğalmasını ve maturasyonunu sağladığını ve sonuç olarak da büyüme için hem GH, hem de IGF'nin gerekli olduğunu göstermişlerdir (22).

#### **1.2.1.1.2.GH'NİN METABOLİK ETKİLERİ:**

GH'nın büyümeye neden olan genel etkilerinin yanı sıra, tüm vücut hücrelerinde protein sentez hızının artması, yağ dokusundan kana yağ asidi geçişinin artması, serbest yağ asitlerinin kanda artışı ile enerji için serbest yağ asitlerinin daha çok kullanılması ve tüm vücutta glikoz kullanım hızının azalması olmak üzere bir çok özgül metabolik etkileri vardır (17).

GH'nın protein depolarını arttırmasını sağlayan en önemli mekanizma bilinmemekle beraber protenlerin artmasına neden olan bir dizi farklı etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında hücre membranlarından aminoasit taşınması arttırması, ribozomlarda protein taşınımını sağlayan RNA translasyonunu arttırması, RNA oluşumu için çekirdekte DNA transkripsiyonunu arttırması ve protein ve aminoasit katabolizmasını azaltması yer almaktadır.

GH'nın yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini sağlayan özel bir etkisi vardır ve bu yüzden vücut sıvılarında yağ asidi konsantrasyonunun artmasına neden olur. Ayrıca tüm vücut dokularında yağ asitlerinin asetil koenzim A'ya dönüşümünü sonra da bunun enerji için kullanılmasını arttırmaktadır. Bu nedenle büyüme hormonunun etkisiyle enerji için protein ve karbonhidratların her ikisine göre öncelikle yağlar kullanılmaktadır (17).

GH'nın hücredeki glukoz metabolizması üzerinde dört temel etkisi vardır. Bunlar enerji için glukoz kullanımını azaltması, hücrelerde glikojen depolanmasını arttırması, hücreler tarafından glukoz tutulmasını azaltması ve insülin salgısını arttırması ve insülin duyarlılığını azaltmasıdır (17).

GH eksikliği görülen çocuk ve erişkinlerde vücut kitlesinde belirgin bir düşüş, yağ kitlesinde artış ve kemik mineral dansitesinde azalma görülmektedir. Bu etkilerin bazıları

IGF-1 etkileri nedeniyle görülürken, diğer bazı etkiler ise GH'nın vücut üzerindeki direkt etkisi neticesinde görülmektedir. GH ve IGF-1 etkileri zaman zaman zıtlık göstermektedir. Buna örnek, GH'nın diabetojenik etkisine karşılık IGF-1'in hipoglisemik etkisidir.(GH ve IGF1'in metabolik etkileri Tablo-1'de karşılaştırılmıştır.) GH'nın diğer direkt etkileri arasında, diafragma ve kalbe aminoasit transportu, protein sentezi, nitrojen dengesi, lipid oksidasyonu , lipolizi artırması sayılabilir (22).

	BENZER ETKİLER	ZIT ETKİLER
GH	Nitrojen dengesini artırır.	İnsülin sekresyonunu artırır.
	Protein sentezini artırır.	İnsülin duyarlılığını azaltır.
	Protein yıkımını azaltır.	Hepatik glukoz atımını artırır.
		İnsüline bağlı glikoz alımını azaltır.
		Glikojenolizi artırır.
		Glikojen sentezini azaltır.
		Lipolizi artırır.
		Lipid oksidasyonunu artırır.
		Serum kolesterol,TG, LDL'yi azaltır.
		Serum HDL'yi artırır.
IGF-1	Nitrojen dengesini artırır.	İnsülin sekresyonunu azaltır.
	Protein sentezini artırır.	İnsülin duyarlılığını artırır.
	Protein yıkımını azaltır.	Glukoz alımını azaltır.
		Hepatik glukoz atımını artırır.
		Lipolizi azaltır.

**Tablo 1:IGF-1 ve GH'nın benzer ve zıt etkileri (21)**

### 1.2.1.2. PROLAKTİN HORMONU :

Anterior hipofiz bezindeki laktotrop hücrelerde sentezlenip sekrete edilen 198 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur (21). Laktojenik hormon diye de isimlendirilir (11). Hipotalamus PRL sekresyonunun kontrolünde en önemli rolü oynar. Bu kontrol mekanizması gerçekte tüm ön hipofiz hormonları için geçerlidir. Ancak PRL kontrolünde bir ayrıcalık söz konusudur. Hipotalamus tüm diğer hormonların yapımını stimüle ederken hipotalamustan salınan dopamin PRL oluşumunu inhibe eder (17). Sonuç olarak, hipotalamus haraplanması ya da hipotalamik hipofizer portal sistemde oluşan bir blokaj PRL salgısını arttırır. Oysa bu koşullarda, ön hipofizin diğer hormonlarında azalma görülür (17). TRH ve vazoaaktif intestinal peptid PRL serbestleştirici faktörlerdir. PRL salınımı epizodiktir. Östrojen bazal ve stimüle edilmiş PRL sekresyonunu arttırırken, glukokortikoidler ve TSH TRH tarafından indüklenmiş PRL sekresyonunu azaltır (21).

Gebelik sürecinde, memelerin fiziksel gelişimi için östrojen ve progesteron mutlak gerekli olmakla birlikte, her iki hormonun da spesifik etkisi süt sekresyonunu inhibe etmektir. Diğer taraftan PRL hormonu tam ters bir etkiyle süt sekresyonunu sağlar. PRL hormonu gebeliğin 5. haftasından doğuma kadar giderek artan bir hızla kanda yükselir ve normal gebe olmayan kadınının 10-20 katına ulaşır. Buna ek olarak plasentadan salgılanan insan koryonik somatomammotropin de orta derecede laktojenik özelliktedir ve hipofizden salgılanan PRL'yi destekler. Doğumdan hemen sonra plasentanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir. Bu durumda anne hipofizinden salgılanan PRL, laktojenik etkisiyle doğal süt oluşum rolünü üstlenir ve 1-7 gün içinde memeler fazla miktarda süt salgılamaya başlar. Doğumdan sonra PRL'nin bazal seviyesi birkaç hafta içinde gebe olmayan kadındaki düzeye iner. Ancak annenin bebeği her emzirmesinde, meme başından hipotalamusa ulaşan sinyaller , yaklaşık bir saatlik süreler içinde PRL sekresyonunun 10-20 kat artmasına neden olur. PRL memeyi etkileyerek, meme bezlerinden alveollere süt salgılanmasını sağlar (17).

PRL hipersekresyonu, gebe olmayan kadınlarda laktasyona, menstural siklusun kesintiye uğramasına ve erkeklerde impotansa neden olur.PRL hiposekresyonunun ise emzirme dönemi dışında klinik önemi yoktur (11).

### **1.2.1.3. TİROİD STİMÜLAN HORMON:**

Tirotropin olarak da bilinen bir ön hipofiz hormonudur (17). Hipofizer tirotrop hücrelerde sentezlenir ve salgılanır. 28.000 molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. TSH sekresyonu hipotalamik tripeptid TRH tarafından stimüle edilir. Hipotalamik somatostatinin inhibitör etkisi periferik tiroid hormonlarının TSH üzerinde yaptığı negatif feed back etkiyi artırır.

TSH tiroid glandı üzerindeki reseptörlere bağlanarak adenilat siklazı aktive eder, I alımı uyarılarak tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) yapımı ve salınımını artırır (21). TSH'nın tiroid bezi üzerinde bazı özel etkileri vardır. Bunlar arasında; foliküllerde daha önce depolanmış olan tiroglobulinin proteolizinin artması sonucu tiroid hormonlarının dolaşıma çıkması, glandüler hücrelerde "iyodür tutulma" hızını arttıran iyodür pompa aktivitesinin artırılması, tirozinin iyotlanmasının artırılması, tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitelerinin artırılması, tiroid hücreleri sayısının arttırmasına ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüştürmesi ve tiroid epitelinin folikül içine çok sayıda katlantı oluşturmasını sağlaması yer almaktadır. Özet olarak TSH tiroid glanduler hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır.

### **1.2.1.4. ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON (ACTH):**

ACTH, 39 aminoasitten oluşan bir ön hipofiz hormonudur. ACTH, bir reprohormon olan propiomelanokortin hormonunun enzimatik parçalanması sonucu oluşmaktadır. Bu reprohormonun diğer alt birimleri ise, beta-lipotropin, bağlayıcı peptid ve NH<sub>2</sub> terminal peptidtir. Daha sonra ACTH, MSH ve kortikotropin benzeri faktör (ACTH) olarak ikiye bölünürken, Beta-lipotropin ise lipotropin ve beta-endorfin olarak ikiye ayrılır (21). Hipotalamik CRH ve daha az oranda ADH, ACTH sekresyonunu stimüle eder. ACTH'nın inhibisyonu ise kortizolün ACTH ve CRH üzerine olan negatif feed back etkisi ile gerçekleşir. ACTH sekresyonu pulsatildir ve sirkadiyan bir ritim gösterir (21). CRH, ACTH ve kortizol salgı hızı sabahın erken saatlerinde yüksek, akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Bu etki kortizol salgısına neden olan hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik döngüsel değişikliğinden kaynaklanır. Bir kişi günlük uyku alışkanlığını değiştirdiği zaman döngü de ona uygun olarak değişir. Bu siklus kan kortizol düzeylerinin ölçü yapılan saatlere göre değerlendirilmesi gerektiğinden dolayı önem taşır (17). ACTH, adrenal kortekste kortizol sentezi ve salınımı uyarır. Fizyolojik ve psikolojik stres ACTH ve kortizol sekresyonunu arttırırken, glukokortikoidler ACTH sekresyonunu, CRH ve ADH

sentezi ve salınımını inhibe eder. ACTH protein sentezini arttırarak adrenal boyutu arttırır (21).

#### **1.2.1.5.GONODOTROP HORMONLAR:**

FSH ve LH gonodotrop hormonlardır (11). Gonodotrop sekresyonu 10 aminoasitlik bir peptid olan hipotalamik GnRH tarafından stimüle edilir. Feed back inhibisyonu ise gonadal steroidler (östrojen ve testosteron) ve peptidler (inhibin ve aktivin) ile düzenlenir. Bazal LH ve FSH, GnRH ile uyumlu bir şekilde pulsatil bir şekilde sekrete edilir (21). Deneysel araştırmalara göre, hipotalamusun GnRH salgısı sürekli değildir. Sekresyon, her 1-3 saatte bir gerçekleşir ve birkaç dakika süreyle devam eder. Hipotalamik GnRH'nın pulsatil atılımı, hipotalamusun pulsatil elektrik uyarısına bağlıdır. İlginçtir ki, GnRH sürekli uygulandığında ön hipofiz bezinin FSH ve LH salgısı kaybolur. Buna bağlı olarak, GnRH salgılanmasında pulsatil özellik, bilinmeyen nedenlerle hormonun fonksiyonel olması açısından önemlidir. GnRH'nın hipotalamustan pulsatil salgılanması pulsatil FSH ve LH salgılanmasına neden olmaktadır. Burada önemli bir nokta, GnRH'nın FSH salgısı üzerinde etkisinin uzun süreli olmasıdır. Hormon salgısı sadece uyarılma dönemlerinde değişiklik göstermez (17). Çocukluk döneminde adenohipofiz az miktarda gonodotropin salgısı yapar. Puberteden birkaç yıl önce gonodotropin sekresyonu artmaya başlar ve sonra bir anda artarak gonadların gelişmesini ve normal fonksiyonlarına başlamasını sağlar (11).

Gonadal steroidlerin gonodotrop sekresyonu üzerinde pozitif ve negatif feed back etkileri vardır (21). Küçük miktarlardaki östrojen, FSH ve LH oluşumunda çok güçlü negatif feed back etki göstermektedir. Ayrıca progesteron varlığında, östrojenin baskılayıcı etkisi iki kat artar. Oysa progesteronun tek başına inhibisyon etkisi çok azdır. Negatif feed back etkinin yanında östrojenin gonadal steroidler üzerinde pozitif feed back etkisi de vardır. Şöyle ki; nedeni tam olarak bilinmese de , ön hipofiz bezi ovulasyondan 24-48 saat önce 1 veya 2 gün süreyle LH salgısını arttırır. FSH'nın preovulatar dönemdeki artışı LH'ya oranla çok azdır. Deneyler kadınlara ovaryal siklusun ilk yarısında , son iki-üç günlük süreç içinde kritik hızın üstünde östrojen infüzyonu yapıldığında foliküllerin hızla büyüdüğünü ve ovaryumda östrojen salgısının hızlandığını göstermiştir. Bu dönem içinde, ön hipofizden FSH ve LH sekresyonu hafifçe baskılanır. Daha sonra birden bire LH sekiz kat, FSH yaklaşık iki kat artar. LH sekresyonunun bu ani ve büyük artışı ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar. Gonodotropinlerin salgılanmasında bu ani yükselişin nedeni tam olarak bilinmese de östrojenin siklusun bu noktasında ön hipofiz bezini pozitif feed back etkiyle uyardığı düşünülmektedir (17).

Ayrıca, gonadal polipeptidlerin de LH ve FSH üzerinde uyarıcı ve inhibe edici etkileri vardır. Ovaryan granuloza hücrelerinden ve testisin sertoli hücrelerinden salınan inhibin FSH sekresyonu üzerine negatif etki gösterir. Buna karşın aktivin ise FSH sekresyonunu aktive eder (21).

FSH ve LH over ve testislerdeki reseptörlere bağlanarak seks steroid sekresyonunu (özellikle LH) ve gametogenezisi (özellikle FSH)stimüle ederler. LH gonadal steroid sekresyonunu testiküler Leydig hücreleri ve ovaryan folikülleri de stimüle eder. Kadınlarda ovulatuvar LH piki folikül rüptürü ve luteinizasyonla sonuçlanır. FSH, erkeklerde sertoli hücrelerini spermatogenez için uyarırken, kadınlarda foliküler gelişmeyi sağlar (21).

#### **1.2.1.6. MELANOSİT STİMULAN HORMON:**

Pars intermedia ve pars anteriordaki bazofilik hücrelerden sekrete edilir (11). SH derinin dermis ve epidermis tabakaları arasında yerleşen melanositlerden koyu bir pigment olan melanin oluşmasına ve epidermiste yayılmasına neden olur. MSH'ya benzerliği nedeniyle ACTH, MSH'ın melanosit stimüle edici etkisinin yaklaşık 1/30'una sahiptir. İnsanlarda salgılanan saf MSH miktarının ileri derecede az, ACTH'ın ise daha fazla olması nedeniyle normal koşullarda derinin melanin pigmentinin miktarını belirlemede MSH'dan ziyade ACTH'ın çok daha önemli olması akla yakındır (17).

#### **1.2.2.NÖROHİPOFİZ HORMONLARI:**

Nörohipofiz olarak da adlandırılan arka hipofiz bezi salgı hücresi içermeyen paraventricüler ve supraoptik nukleuslardaki sekretuar nöronların miyelinsiz aksonlarından oluşmaktadır. Her ne kadar nörohipofiz esas olarak hipotalamus nöronlarının aksonlarından oluşmuşsa da bez hacminin %25'i pituisit denilen ileri derecede dallanmış özel bir tip glia hücresinden oluşmuştur (20). Pituisitler hormon salgılamaz. Hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinden kaynaklanan sinir traktuslarının terminal sinir lifleri ve terminal sinir sonlanmaları için sadece destek dokusu olarak görev yaparlar. Bu traktuslar nörohipofize hipofiz sapı yoluyla ulaşırlar. Sinir sonlanmaları kapillerlerin yüzeyi ile temas halinde olan ve birçok salgı granülü kapsayan şişkin düğmecikler şeklindedir. Bu sonlanmalardan kapillerlere arka hipofiz hormonları; vazopressin de denilen antidiüretik hormon(ADH) ve oksitosin salgılanır. Bu hormonlar hipotalamus çekirdeklerinde sentezlendikten sonra arka hipofizdeki sinir sonlanmalarına nörofizin adı verilen taşıyıcı proteinlere bağlanarak taşınırlar (17).

### **1.2.2.1.VAZOPRESSİN(ANTİDİÜRETİK HORMON):**

ADH esas olarak hipotalamusun supraoptik çekirdeğinde sentezlenen dokuz aminoasitten oluşan siklik bir peptiddir (17). ADH vücuttaki su dengesini düzenleyen ve önemli bir vazokonstrüktör olan bir hormondur (21).

ADH, renal tubullerde bulunan reseptörlere bağlanarak toplayıcı duktusların ve tubullerin suya karşı geçirgenliğini artırır. Bu artış tubul sıvısı kanallardan geçerken suyun çoğunun geri emilmesini, böylece vücutta su geri emilimini ve çok yoğun bir idrar oluşumunu sağlar (17). Ekstraselluler sıvıların osmotik konsantrasyonunun, ADH salgılanmasını hangi yolla düzenlediği açık değildir. Ancak hipotalamusun içinde veya yakınında osmoreseptörler diye adlandırılan değişikliğe uğramış nöron reseptörleri vardır. Ekstraselluler sıvı fazla konsantre olunca sıvı osmoz ile reseptör hücrelerden dışarı çıkar, hücrenin büyüklüğü azalır ve hipotalamusta ilave ADH salgılanmasına yol açan uygun sinirsel uyarıları başlatır. Bunun tersine hücre dışı sıvısı fazla dilüe olunca , su osmoz ile ters yönde hücrenin içine girer ve bu ADH salgılanmasını sağlayan uyarıyı azaltır. Sonuç olarak konsantre vücut sıvıları supraoptik çekirdeği uyarırken, dilüe vücut sıvıları inhibe ederler. Bu nedenle, vücut sıvılarının toplam osmotik basıncını düzenlemek için çalışan bir feed back kontrol sistemi vardır. Şöyle ki; vücut sıvıları çok konsantre olunca supraoptik çekirdek uyarılır, uyarılar arka hipofize iletilir ve ADH salgılanır. Bu hormon kan yoluyla böbreklere ulaşır ve orada toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak, suyun çoğu tubul sıvısından geri emilir, buna karşılık elektrolitlerin idrarla atılımı devam eder. Bu da hücre dışı sıvısını, osmotik bileşimini hemen hemen normal sınırlara dönüştürmek üzere dilüe eder (17).

Çok küçük konsantrasyonlardaki ADH'nın böbreklerde su tutulmasını artırıcı etkisinin yanı sıra, yüksek konsantrasyonlardaki ADH'nın vücudun her yerindeki arteriollerini daraltan ve böylece arteriyal basıncı arttıran çok kuvvetli bir etkisi vardır. Bu nedenle ADH'nın diğer adı vazopressindir. Çok fazla ADH salgısına neden olan uyarılardan biri de kan hacminin azalmasıdır. Uyarı özellikle kan hacmi yüzde 15-25 kadar azaldığında kuvvetlidir. Bu durumda salgı hızı bazen normalin 50 katına kadar artar. Bunun nedeni kan hacmi-basınç feed back mekanizması ile açıklanır. Şöyle ki; atriumlarda, özellikle sağ atriumda aşırı dolma durumunda uyarılan gerim reseptörleri bulunur. Bunların uyarılması beyine, ADH salgısını durduran uyarıların iletilmesine neden olur. Tersine atrium doluşunun yetersiz olması halinde reseptörler uyarılmadığından tam aksi durum görülür ve ADH salgısı artar. Ayrıca atrium gerim reseptörlerinin yanı sıra

karotis, aort ve pulmoner bölgelerdeki baroreseptörlerin azalmış gerimi de ADH salgısının artışıında rol oynar (17).

### **1.2.2.2. OKSİTOSİN:**

Oksitosin esas olarak hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde sentezlenen dokuz aminoasitten oluşan siklik bir peptittir.

Oksitosin hormonu, cinsel ilişki esnasında ve gebeliğin sonlarına doğru uterusu çok kuvvetli bir şekilde uyarır (20). Bu nedenle bir çok doğum uzmanı bu hormonun en azından kısmen doğumdan sorumlu olduğu kanısındadır. Bunun nedeni bazı araştırmalar sonucunda elde edilen verilerden kaynaklanmaktadır. Hipofizektomili hayvanda doğum süresi çok uzar ve bu oksitosinin doğumdaki olası etkisinin bir göstergesidir. Doğum sırasında özellikle son döneminde plazma oksitosin düzeyi artar. Gebe hayvanda serviksin uyarılması hipotalamusa iletilip, oksitosin salgısını arttıran sinirsel uyarılara neden olur. Tüm bunlar oksitosinin uterus üzerindeki etkilerini açıklamaktadır (17).

Oksitosin hormonu, emzirmede de önemli bir rol oynamaktadır. Emzirme sırasında süt bezlerinin alveol ve kanallarını kuşatan miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını uyararak, sütün sıkıştırılarak alveollerden kanallara geçmesini ve dolayısıyla emmekte olan bebeğin sütü alabilmesini sağlar (17).

Oksitosin salınımı vajinanın veya serviks uterinin gerilmesi ve emzirme ile uyarılır. Bu olay hipotalamus üzerine etkili olan sinir yolları aracılığı ile gerçekleşir. Emzirme ile tetiklenen nörohüneral refleksi süt salgılatıcı refleksi denir (20).

### **1.3. BOY KISALIĞI:**

Normal büyüme hormonal, çevresel, besinsel ve genetik etkenlerin birlikte sunumudur. Bu nedenle büyümeyi etkileyen patolojilerin yelpazesi oldukça geniştir, ancak büyüme örüntüsünün normal çizgisinde sürmesi iyi bir sağlık kanıtıdır (23).

Büyümenin en önemli göstergesi boy uzamasıdır. Boy uzaması kemiklerin uzunluğuna büyümesi ve buna yumuşak dokuların eşlik etmesi sonucu ortaya çıkar. İskelet dokusu büyümeyi gerçekleştiren temel ve uç organdır. Kemik taslağının gelişim fetal dönemde başlar ve primer kemikleşme ile sürer. Kemiklerin gelişimi, doğum sonrası dönemde sekonder kemikleşme olarak büyümenin devam ettiği tüm çocukluk çağları boyunca devam eder. Uzun kemiklerin gelişiminin tamamlanması, boy uzamasının da genel anlamda tamamlandığının bir göstergesidir. Bu nedendir ki büyüme



değerlendirmesi yaparken bir çocukta geri kalan büyüme potansiyelini saptamak, büyüme geriliği nedenini belirlemek veya tedavi etkinliğini kontrol etmek amacıyla kemik olgunlaşma derecesine bakılır (24).

Büyümeyi etkileyen endokrin faktörler arasında GH ve tiroid hormonu sayılabilir. GH'nın büyüme etkilerinin çoğu salgısı GH tarafından uyarılan IGF yapımına bağlıdır. Serum IGF-1 GH salgısı ile doğrudan ilgilidir.,GH fazlalığında yükselir, GH eksikliğinde düşer. Malnutrisyon IGF-1 düzeyini düşürür. IGF-1'in parakrin, otokrin ya da endokrin bir ajan gibi işlev gördüğü düşünülür. IGF-1 doğrusal büyüme ile en yakından ilişkili ajandır. Tiroid hormonu normal postnatal büyüme için gereklidir, buna karşın tiroid hormonu eksikliği olan fetüs normal doğum boyuna ulaşır; benzer şekilde GH eksikliği olan fetüs de normal boyuna ulaşacaktır. GH'nın salgılanabilmesi için tiroid hormonu bulunması gerekir; hipotiroidili hastalar yanlış olarak GH eksikliği varmış gibi görülebilir. Androjenler ve kortikosteroidler büyümeyi etkileyen diğer hormonlar arasındadır (23).

Çocukluk çağında boy uzamasında görülen aksamalar çoğu kez önemli bir sağlık sorunu veya önemli bir sorunun habercisidir. Boy kısalıklarına ya da diğer bir deyişle boy uzama sürecinde aksamalara yaklaşımın ilk koşulu boy kısalığını doğru bir biçimde tanımlamaktır (24). Boy kısalığı cins, yaş ve etnik temeli aynı olan diğer çocuklara göre uzunluğun normalin altında olması şeklinde tanımlanır (23). Boy kısalığı tanımına uymayan, ancak anne-babanın ya da çocuğun daha uzun boy beklentisi nedeniyle boy kısalığından yakınma ile başvuru, çocuk hekimliğinde sık rastlanan bir durumdur.

Aşağıdaki durumlarda gerçek boy kısalığı tanısı söz konusudur:

1. Boy ölçümünün yaşa ve cinse göre 3.persantil (veya -2SDS)den düşük olması
2. Boy uzama hızının düşük olması
3. Öngörülen boyun, hedef boydan 8,5 cm'den daha kısa olması
4. Yaşa göre boy kısa olmamakla birlikte kemik yaşının kronolojik yaşa oranla önemli derecede (>2SD) ileri olması(büyüme potansiyelinde azalma) (24).

Boy uzamasını tespit etmenin en iyi yolu ölçülen değerlerin persantil eğrisine işlenmesidir. Böylece büyümede görülen yavaşlama göze daha iyi çarparken, büyüme geriliğinin derecesi de anlaşılır. Üçüncü persantilin veya ortalamanın 2SD altında olarak belirlenen bir boy değeri büyüme sapmasına işaret eder. Bu geriliğin patolojik olma

olasılığı eğriden uzaklaştıkça artar. Birinci persantil (-3SDS) ile 3.persantil (-2SDS) arasındaki boy kısalığı, normalin varyantı dediğimiz fizyolojik bir nedene bağlı olabilirken, yaşa göre 1.persantilden düşük bir boy kısalığı hemen daima ciddi bir büyüme sorununun habercisidir (24).

3.persantil (-2SD) altında kalan çocukların yaklaşık %20'sinde patolojik bir boy kısalığı nedeni varken, boyu 1.persantil (yaklaşık -3SD) altında kalan çocukların %80'inde boy kısalığı patolojik bir nedene bağlıdır (24).

Çocukta boy büyümesinin değerlendirilmesinde standart boy büyüme eğrileri kullanılır. Büyüme eğrilerinde genellikle 3.ve 97.persantil, bazen 5.ve 95.persantil değerler normal büyümenin alt ve üst sınırları olarak kabul edilir. 50.persantil çizgisi ortanca “median” değere uyar. Boyu yaşına uyan 3.persantil değeri altında kalan çocuk kısa boylu olarak kabul edilir (24).

### **1.3.1. BOY KISALIKLARI SINIFLANDIRILMASI:**

Boy kısalığı ile ilgili sorunların normalin varyantı ve patolojik boy kısalıkları olarak iki grup altında toplanması konuya yaklaşım açısından en uygun olanıdır.

Patolojik olmayan boy kısalıkları (Normalin varyantı):

- Genetik/Familyal boy kısalığı
- Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi
- Kombine konstitüsyonel büyüme gecikmesi ve familyal boy kısalığı

Patolojik boy kısalıkları:

Vücut oranını bozanlar:

1. İskelet displazileri(Akondroplazi, hipokondroplazi, kondrodistrofiler, )
2. Radyasyon
3. Rahitis

Vücut oranını bozmayanlar:

1. Prenatal nedenler
2. İntrauterin büyüme geriliği tip1
3. Kromozom anomalileri (Turner sendromu, Down sendromu, Prader Willi sendromu)

4. Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar (Russell-Silver sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Seckel sendromu, Dubowitz sendromu, Bloom sendromu, Johanson-Blizzard sendromu)
5. Postnatal nedenler
6. Endokrin nedenler (Hipotiroidizm, İzole GH eksikliği, hipopituitarizm, Cushing sendromu, iatrojenik glukokortikoid alımı, prekoks puberte, psödohipoparatiroidi, diabetes mellitus)
7. Psikososyal nedenler
8. Nutrisyonel nedenler (Çinko ve demir eksikliği, hipokalorik diyet, kwashiorkor, anoreksia nevroza, nutrisyonel cücelik, malabsorbsiyon)
9. Kronik hastalıklar (KBY, kronik karaciğer hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı, kistik fibrozis, bronşial astım, kötü kontrollü diabetes mellitus, HIV ve tüberküloz gibi kronik infeksiyonlar)
10. Kronik ilaç kullanımı (Glukokortikoid, yüksek doz östrojen ve androjen, metilfenidat, dekstroamfetamin) (19, 24).

#### **1.3.1.1.GENETİK(AİLEVİ) BOY KISALIĞI:**

Genetik boy kısalığı, boy kısalıklarının sık rastlanan bir şeklidir. Bu nedenle bir çocuğun yaşına göre kısa olduğunu söylemeden önce, ebeveyn boylarına göre düzeltilmiş büyüme eğrilerinde incelenmesi gerekir. Böylece standart büyüme eğrisinde geri gözüken çocuk düzeltilmiş büyüme eğrisinde normal sınırlar içinde bulunabilir (24).

Familyal boy kısalığı olan çocuklar yaşamları boyu kısadır. Bu hastalar sabit bir hızla fakat düşük bir persantille büyürler. Kemik yaşları kronolojik yaşları ile uyumludur ve puberteye de normal vakitte girerler. Erişkin olduklarında kısadırlar, fakat boyları ebeveynleriyle orantılıdır. Çok etkilenen ailelerde hipotalamik hipofizer akstaki defektler göz önünde bulundurulmalıdır (22).

#### **1.3.1.2.KONSTITÜSYONEL BÜYÜME GECİKMESİ:**

Normal büyümenin bir varyantı olarak kabul edilir. Bu hastaların doğum ağırlıkları normaldir. Büyüme 4-12 aylarda düşmeye başlar. 2 yaş civarında büyüme normal hıza ulaşır, fakat 3.persantil veya altında seyretmektedir. Bu hastaların tipik olarak dental maturasyonları gecikmiştir. Kemik yaşları da boy yaşına uygun bir şekilde geri kalır. Hastalar beklenen pubertal büyüme zamanından daha sonra büyüme patlamasını

yakalarlar. Bu nedenle büyüme zamanları uzar ve geç olarak erişkin boyları normal değerlere erişir (22). Dikkatle soruşturulursa ailenin diğer bireylerinde de benzer büyüme gecikmesi hemen daima saptanabilir (24).

#### **1.3.1.3.İSKELET SİSTEMİ BOZUKLUKLARI:**

İskelet displazileri iskelet sistemindeki gelişimsel defektler sonucu orantısız boy kısalığına neden olan bir grup hastalıktır. Yüzden fazla çeşidi olmasına rağmen en sık görülen iki tipi akondroplazi ve hipokondroplazidir. Akondroplazi en sık görülen iskelet displazisidir. Erişkin boyları genellikle 124 cm 131 cm arasındadır. Klinik bulguları arasında, kısa boy, bodur görünüm, kısa ve kalın ekstermite kemikleri, lomber lordoz artışı, rizomeli ve makrosefali sayılabilir. Hipokondroplazi de bazı benzer özelliklere sahiptir. Kısa boy, rizomeli, fenotipik ve genetik heterojenite hipokondroplazinin özellikleri arasındadır. İki durumda da boy kısalığı iki yaşına kadar aşikar değildir (20). Hipokondroplazinin akondroplaziden en önemli farkı baş ve yüz görünüşünün normal olmasıdır (24). Hipokondroplazik hastalar akondroplazik hastalardan daha uzun boyludurlar (24).

#### **1.3.1.4.INTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ:**

IUBG (SGA), vücut ağırlığı gestasyon yaşına göre -2SD'den düşük doğan çocuklar için kullanılan bir terimdir (24). Birçok SGA doğan bebek 2 veya 3 yaşında normal persantil değerlerini yakalarlar. SGA'lı bebeklerin %7-10'unda persistan büyüme geriliği ve boy kısalığı vardır. GH tedavisi bu çocuklar için erişkin boylarına ulaşmada son derece etkilidir (20).

#### **1.3.1.5.HİPOTİROİDİ:**

Boy büyümesinde yavaşlama, hipotiroidinin sabit bir bulgusudur. Geç tanı konulan ve geç tedaviye başlanan doğumsal tiroid eksikliği, ağır boy kısalığına, zeka geriliğine, birçok metabolik ve morfolojik bozukluğa neden olur. Büyüme hızının azalmasının yanı sıra kemik yaşı belirgin bir biçimde geridir. Diş çıkışı gecikmiştir. Tanı klinik bulgular yanında kemik yaşı ve kanda tiroid hormon düzeylerine bakılarak konur. Tedavi tiroid hormonlarının düzenli olarak verilmesidir (24).

#### **1.3.1.6.DİABETES MELLİTUS:**

İnsüline bağımlı diabet çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. Diabette büyüme geriliği kötü kontrollü diabetlilerde ve küçük yaşta başlayan diyabetlilerde daha belirgindir (24).

#### **1.3.1.7.MALNÜTRİSYON:**

Malnütrisyon özellikle gelişmekte olan ülkelerin çocuk yaş gruplarını etkileyen yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle klinik belirtilerin belirgin olmadığı hafif malnutrisyon ve buna bağlı boy kısalığı ülkemizde sık karşılaştığımız büyüme geriliği tipidir. Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli elemanların, özellikle protein ve kalorinin yeterli alınmamasıdır. Bu hastalarda açlıkta büyüme hormonu düzeyi çok yüksektir. Buna karşın malnürisyonda IGF-1 yapımı bozulmuştur. Bu çocukların boyları ve kemik yaşları kronolojik yaşlarından geridir, ancak genellikle boy kısalığı kemik olgunlaşmasındaki gerilikten daha belirgindir. Besin eksikliği kısa süreli ise diyetin düzeltilmesi ile büyüme yakalanabilir. Besin eksikliği erken ve kronik olduğu ölçüde boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez (24).

#### **1.4. HİPOFİZER BOY KISALIĞI:**

GH eksikliği boy kısalığının sık rastlanan endokrinolojik bir nedenidir. USA'da 3500 çocukta 1 görülmektedir (25). GH eksikliği idyopatik veya hipofiz, hipotalamik veya parasellar bölgedeki organik patolojilere sekonder gelişmektedir (26, 27). İdyopatik GH eksikliğinin familial formları tanımlanmasına rağmen büyük bir bölümü sporadiktir. İdyopatik GH eksikliği izole GH eksikliği şeklinde olabileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile de kombine olabilir. Bu durum hipopituitarizm veya panhipopituitarizm diye adlandırılır (28).

Hipopituitarizm hemen her yaşta meydana gelebilir (29). Etyolojisi multifaktördür. Çocukluk çağında kazanılmış hipopituitarizmin en sık nedeni hipotalamohipfizer bölgedeki tümörlerdir. Çocukluk çağında bu bölgede en sık görülen tümör kraniofarenjiomadır. Kraniofarenjioma Rathke poşunun epitelyal kalıntılarında köken almasına rağmen, hipofiz bezi içerisinde görülmez, suprasellar alanda veya suprasellar ve intrasellar lokalizasyonda görülür. Semptomlar hem tümörün esas lokalizasyonuna hem de tümörün büyüdüğü alanlardaki yapıların etkilenmesine bağlıdır. Örneğin, tümör aşağı doğru büyüdüğünde, anterior ve posterior klinoid kemiklerde

değişikliğe yol açarken, sella tursikaya doğru büyüdüğünde ise hipofiz bezini komprese eder. Tümör yukarıya doğru büyüdüğünde ise optik sinirlere bası yaparak görme bozukluklarına neden olabilir. Klasik kitaplarda kraniofarenjiomanın neden olduğu en sık görme bozukluğu “bitemporal hemianopsi” olarak belirtilse de bu nadir bir durumdur. Daha sık ve muhtemel gelişebilen görme bozukluğu ise “quadrianopsi” ‘dir. Tümör görme yolları yukarı kesimine doğru büyüdüğünde ise 3.ventrikül akımına engel olarak hidrosefaliye neden olabilir. Bu durum ise hastada baş ağrısı, kusma ve şuur bulanıklığı gibi semptomların gelişmesine neden olur. Kraniofarenjioma, histolojik olarak benign bir tümör olmasına rağmen “coğrafik olarak” bulunduğu lokalizyon ve büyüyerek bazı hayati organları kuşattığı ve operasyonu engellediği için malign olarak tanımlanır. Çocukluk çağında nadiren de olsa hipotalamohipofizer bölgedeki tümör operasyonlarından sonra hipopituitarizm gelişebilmektedir (30).

Hipopituitarizmin çocukluk çağındaki diğer bir nedeni ise baş ve boyun bölgesi tümörlerine uygulanan radyasyon tedavisidir. Radyasyon tümörlü dokuyu tedavi etse bile etki ettiği normal dokuda hasara neden olmaktadır. Eğer radyasyon tedavisi alan bir çocukta hipopituitarizm geliyorsa bu hipofiz bezine olan hasara değil de hipotalamusa olan hasara bağlıdır. Çünkü hipofiz bezi radyasyona dayanıklı bir dokudur. Farklı radyasyon dozları hipotalamohipofizer aksın farklı hormonlarını etkiler. 18 Gy GH eksikliğine, 40 Gy ve üstü TSH, ACTH ve gonodatropin eksikliğine, 50 Gy üstü ise genç kadınlarda hiperprolaktinemiye neden olabilir (30).

Hipopituitarizmin diğer nedenleri arasında; geçirilmiş kranial enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit), hipofizer bölgedeki vasküler anomaliler, hidrasefalus, tuberkuloz, sarkoidoz gibi hipofiz bezini infiltre eden hastalıklar ve bilinç kaybına neden olan geçirilmiş ağır ve orta derecede kafa travmaları sayılabilir (29, 30). Bilinmesi gereken kafa travmalarından yıllar sonra bile hipopituitarizm bulgularının ortaya çıkabileceğidir. Bu hastalarda GH ve gonodotropin eksiklikleri en sık görülen hormonal eksiklikler arasındadır (31).

İzole GH eksikliği; klasik GH eksikliği, nörosekretuar GH eksikliği ve GH insensitivitesi olmak üzere üçe ayrılmaktadır (17). Klasik GH eksikliği, GHRH reseptörü ve GH genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X’e bağlı resesif geçen üç tipi bulunmaktadır. GH sekresyonunun nöroreguluar kontrolü oldukça karışıktır. Nörohormonlar (GHRH ve somatostatin), beyin ve hipotalamustan salgılanan nörotransmitterler GH sekresyonu kontrolünde görev almaktadır (32). Büyüme

geriliği olan hastalarda GH stimülasyon testleri normal iken 12-24 saatlik alınan spontan GH sekresyonu anormal ise bu hastalarda nörosekretuar GH eksikliği söz konusudur (22). GH insensitivitesi ise GH reseptör gen defekti sonucu gelişen Laron sendromu ve IGF-1 ve IGF-1 reseptör eksikliklerini içermektedir (19).

Konjenital GH eksikliği hipofiz bezi, hipotalamus veya ikisini birden tutan bazı konjenital anomalilerle ilişkilidir. Bu anomaliler kranial bölgeye yönelik MR inceleme ile tespit edilebilir (19).

GH eksikliği ile ilişkili hipofizer anomaliler arasında anterior hipofizer hipoplazi, posterior hipofiz ektopisi, hipofiz stalkın kesintili olması ve eşlik eden çeşitli kranial konjenital anomaliler yer almaktadır (33).

Anterior hipofiz hipoplazisi, izole GH eksikliği olan çocuklarda en sık eşlik eden patolojidir. Hipofiz yükseliğinin SD değeri IGF-1 , IGF-BP-3'ün SD değerleri ve maksimum GH stimülasyon değerleri ile koreledir. Bu nedenle GH eksikliğinin derecesi hakkında fikir verebilir (33). Anterior hipofiz hipoplazisi parsiyel veya izole GH eksikliği ve multipl hipofiz hormon eksikliklerinde ayrı bir bulgu olarak görülse de daha sıklıkla ağır GH eksikliği ve diğer konjenital kranial anomalilerin kombinasyonunda görülür (33).

Posterior hipofiz bezi T1 ağırlıklı MR görüntülerinde yüksek sinyal intensitesinde yuvarlak bir nokta olarak görülmektedir. Bu parlak nokta tüm çocuklarda ve adolesanlarda posterior sella tursikada seçilmektedir ve nörohipofizin normal gelişimini göstermektedir. Nörohipofize ait bu parlaklık bazı GH eksikliklerinde normal lokalizasyonunda değil de median eminensde veya hipofizer stalk boyunca görülmektedir. Bu durum nörohipofizin muhtemelen iskemiye bağlı olarak nöranal migrasyonundaki bir defekt sonucu ektopik yerleşimi olarak ifade edilmektedir (33). İzole posterior hipofiz ektopisi olan birçok hastada DI'a ait bulgular görülmemektedir (34). Posterior hipofiz disfonksiyonu olmadan anterior hipofiz yetmezliği gelişmesinin patogenezi açıklığa kavuşmamıştır (33). Ancak hipopituitarizm riski ektopik posterior hipofiz bezi varlığında 27 kat daha fazladır (35). Ektopik posterior hipofizi olan çocuklardaki hormon eksikliklerinin derecesi ve ağırlığı eşlik eden diğer hipofizer anomalilere bağlıdır. Bunlar arasında en çok görüleni stalkın kesintili olmasıdır (33).

Yapılan çalışmalarda ektopik posterior hipofiz bezi olan ve GH eksikliği tespit edilen hastalarda IV gadolinyum enjeksiyonu sonrasında multipl hipofiz hormon eksikliği

olan ağır seyreden formlarda hipofizer stalkın vizualize olmadığı, izole GH eksikliğinde ise hipofizer stalkın izlendiği tespit edilmiştir (36).

Hipofizer stalk nöral ve vasküler komponentlerden oluşmaktadır. Nöral komponent nörohipofize vazopressin ve oksitosin sekrete ederken, vasküler komponent stalk ve anterior hipofiz bezine kan akımını sağlamaktadır. Anterior hipofiz bezinin direk bir kanlanması olmayıp kanlanması hipofizer stalk vasıtasıyla olurken, posterior hipofiz bezinin ayrı direk bir arteriyel kanlanması vardır. Bu nedendir ki; normal hipofizer stalk gelişiminde bir bozukluk olduğunda, stalkın hipoplazisi veya aplazisine, posterior ve anterior hipofiz bezi fonksiyonlarında bozukluğa ve “hipofiz stalk interruption sendromu”na neden olabilmektedir (33). Hipofiz stalk interruption izole GH eksikliğine veya kombine hipofiz hormon eksikliğine eşlik edebilmektedir (37). MR incelemelerde anterior hipofiz bezi ve/veya stalkın izlenmemesi multipl hipofiz hormon eksikliklerini düşündürürken, kesintili veya ince stalkın varlığı izole GH eksikliğini düşündürebilir (38).

Hipofizer bölge dışında bazı konjenital kranial anomaliler de GH eksikliği ile birliktelik göstermektedir. Anensefalide ektopik, hipoplastik veya malforme hipofiz bezi görülebilirken, holoprosensefalide hipotalamik defektler görülmektedir. Şizensefali de hipotalamik hipofizer malformasyonla birliktelik gösterebilmektedir (19). Korpus kallozum ve septum pellucidum displazisi de GH eksikliğine neden olan orta hat defektleri arasındadır (33). Eşlik eden diğer anomaliler arasında siklopi, hipertelorizm, yarık damak ve dudak, nazal septal aplazi yer almaktadır (19). Optik sinir hipoplazisi hipotalamik hipofizer disfonksiyonla birliktelik gösteren optik disk anomalilerinden biridir. Konjenital hipopituitarizmi olan çocukların %15-%60’da optik sinir hipoplazisi ile birliktelik tespit edilmiştir (39). Optik sinir hipoplazisi olan hastalarda diabetes insipidus gelişme riski ve ACTH ve tirotropin eksiklikleri daha sık görülmektedir (35).

Hipopituitarizmde, tüm anterior hipofiz bezi hormonları arasında en çok eksikliği teşhis edilen hormon GH’dır. GH, postnatal büyümeyi daha çok etkiler. Bu nedenle konjenital GH eksikliği olan çocuklar doğumda normal kilodadır (40). GH eksikliği, 2 yaşına kadar boy kısalığı veya büyüme hızında azalma bulgularına neden olmaz. Yeni doğanda, hipoglisemi, elektrolit bozuklukları, konjuge hiperbilirubinemi ve hipotermi görülebilir. Bu dönemde, serum GH, kortizol, ACTH, TSH ve T4 değerlerine bakılmalıdır. GHD ve/veya ACTH eksiklikleri önemli morbitide ve mortaliteye neden olmaktadır. GH ve gonodotropin eksikliği olan erkek çocuklarda mikropenis görülebilmektedir. Holoprosensefali, yarık damak/dudak, radyolojik olarak tespit edilen korpus kallozum veya



septum pellucidum yokluğu gibi orta hat defektlerinde de hipofiz bezi hormonları mutlaka değerlendirilmelidir (41).

Çocukluk çağında hipopituitarizm genel olarak çeşitli hormon eksikliklerine neden olabilir. Fakat genellikle GH eksikliği çok belirgindir (42). Çocukluk döneminde GH eksikliği boy kısalığı veya büyüme hızında yavaşlamaya neden olmaktadır. Ağır GH eksikliğinde, diş çıkarmada gecikme, alın çıkıklığı, gibi semptomlar da gelişebilmektedir. Geç çocukluk döneminde ve aynı zamanda erişkinlerde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklara sekonder santral obezite ve kemik mineral dansitesinde azalma görülebilir (41). Hipopituitarizmi olan bir çocukta boy 3.persantilin altında, büyüme hızı 4-8 yaşlar arasında 5cm/yıl altında, puberteden önce 4cm/yıl altında, kemik yaşı kronolojik yaşdan 2 yıl geridedir. Hipopituitarizimli bir çocuk, kısa boylu olmasına rağmen alt ve üst beden segmentleri arasındaki oran korunmuştur (42). Tanıda büyüme kartlarının değerlendirilmesi, serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerindeki düşüş anlamlıdır (41). Adolesan dönemde ise gonodotropin eksikliğine bağlı bulgular görülmeye başlar. Kız çocuklarında, meme gelişiminde gecikme ve primer amenore görülürken, erkeklerde testis volümünde artış olmaması tipiktir. Testosteron(erkeklerde), östrojen (kızlarda), LH, FSH ve gonodotropin serbestleştirici hormon değerlerine bakılmalıdır. TSH hormon eksikliği de primer hipotiroidizm gibi bulgu vermektedir. Bulgular arasında, büyüme geriliği, kemik yaşının geri kalması, kabızlık, derinin kurulaşması, halsizlik, soğuk intoleransı sayılabilir. Tanı, düşük T4, TSH hormonunda uyumsuzluk ve gerekirse TRH testi ile konur. ACTH eksikliği çocuklarda ve adölesanlarda halsizlik, letarji, karın ağrısı, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlara neden olur. ACTH stimülasyon testinden sonra kortizol hormonuna bakılarak tanı konur (41).

Tanıda ayrıca hipofiz bezi ve sella tursikanın MR ile değerlendirilmesi kalsifiye bir tümöral kitlenin dışlanması için oldukça önemlidir. %10-%20 hastada sella tursika normalden küçük olarak izlenmektedir (42).

### **1.5.HİPOFİZ BEZİNİN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Manyetik rezonansın çocuklardaki endokrinolojik ve nörolojik patolojilerdeki kullanımını son 10 yılda dramatik bir şekilde artış göstermiştir. MR teknolojisindeki hızlı gelişim küçük yapıların bile görüntülenmesine izin vermektedir (43). Bu yapılardan biri de hipofiz bezidir. Manyetik rezonans, sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde uzaysal rezolüsyonunun yüksek olması, multiplanar bir görüntüleme yöntemi olması,

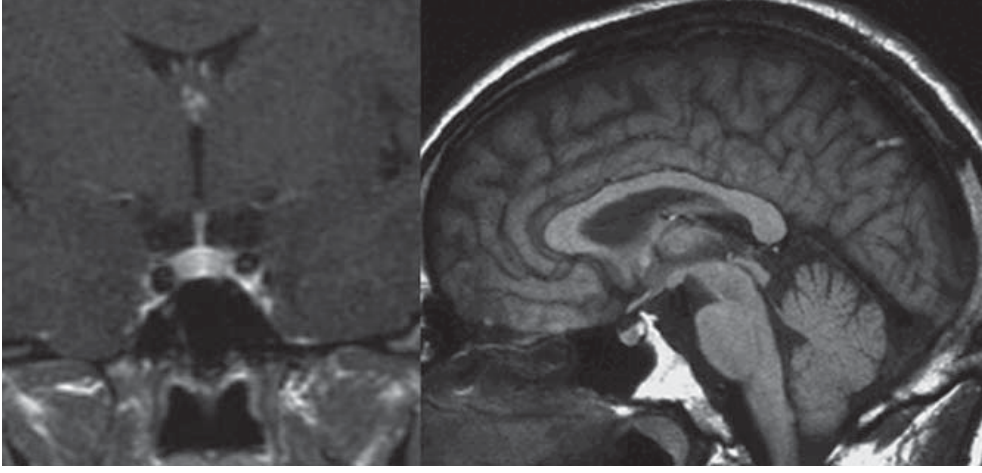
dinamik inceleme yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (7).

Hipofiz bezi anatomik konumundan dolayı etrafındaki yapılardan kolaylıkla ayrılabilen bir organdır (44). Hipofiz bezinin incelenmesinde , MR görüntüleme parametreleri, maksimum sinyal/gürültü oranını, maksimum uzaysal çözünürlüğü ve görüntünün en kısa sürede elde edilebileceği şekilde seçilmelidir (7). MR'ın uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması, klinoidlerin, klivusun ve hipofiz bezinin iki komponentinin de görüntülenmesinde oldukça fayda sağlamaktadır (45). Sagittal T1 ağırlıklı görüntüler, orta hat yapılarını değerlendirmek için kullanılır. Sella içeriğini görüntülemek için en ideal plan koronal plandır. Bu plan aksiyal planlarda esas olan karotid arter, sfenoid sinüs ve suprasellar sisternadan kaynaklanan parsiyel volüm efekti artefaktlarını azaltan bir plandır (7). Yüksek uzaysal detay elde edebilmek için ince kesitler (2-3mm), iyi bir matriks değeri (256x256 - 512x256 arasında değişen) küçük bir FOV (10-15cm) kullanılmalıdır. İyi bir sinyal/gürültü oranı 2-4 arasında verilen uyarı ile elde edilebilir. 4'den fazla verilen uyarı görüntüleme süresini uzatarak hastanın hareket artefaktlarına neden olabilir (7).

En fazla kullanılan puls sekansı koronal planda alınan konvansiyonel spin-eko T1A (kısa TR ve TE değerlerine sahip) sekansıdır (7). (Resim 4). Zor durumlarda fast spin-eko T2A sekansı ilave edilebilir. Konvansiyonel spin-eko T1A imajlarla mukayese etmek için 3D imajlar kullanılabilir. 3D imajların avantajları arasında, ince kesitlere bağlı daha iyi bir uzaysal rezolüsyon, aralıksız görüntüleme ve izotropik voksel boyutu sayılabilir. Hareket ve trunkasyon artefaktları da dezavantajları arasındadır (7).

Paramanyetik kontrast ajanlar sellar ve parasellar patolojileri tanımlamada oldukça yararlıdır. Kontrastlanma, kan-beyin bariyerinin olmadığı veya henüz gelişmediği yerlerde daha iyi belli olmaktadır. Bu alanlar hipofiz bezi, infundibulum, median eminens, tuber sineryum, kavernoöz sinüs ve nazofarengeal mukozadır (7).

Dinamik görüntüler kontrast maddenin hızlı enjeksiyonu sonrasında alınır ve küçük hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde yararlıdır. Bunun için TE değeri 4ms, TR değeri 52ms, kesit kalınlığı 3mm, matriks değeri 128x192 olan flip angle 45 derece kullanılarak ve iki uyarı verilerek selladan geçen dört lokalizasyonda koronal fast multiplanar GRE sekansı elde edilir (7).



**Resim 4:T1A koronal ve sagittal post kontrast imajlarda normal hipofiz bezi görünümü (46).**

### **1.6.HİPOFİZ VOLÜMÜNÜN MR İLE ÖLÇÜLMESİ:**

Manyetik rezonans, hipofiz bezi görüntülenmesinde yüksek kontrast rezolüsyonu ve uzaysal rezolüsyonu nedeniyle faydalı bir yöntemdir. Ayrıca T1 ağırlıklı sekanslar aracılığı ile posterior hipofiz bezine ait hiperintens sinyal görüntülenebilmektedir. Birçok araştırmacı 2 boyutlu görüntülerden faydalanarak ve çeşitli formüller kullanarak indirekt yollarla hipofiz volümünün hesaplandığını rapor etmektedir (47). Bazı araştırmacılar 2 boyutlu MR incelemelerinde matematik formülleriyle hipofiz volümünün hesaplandığını ortaya koyarken, bazıları ise MR incelemelerinde hipofiz yüksekliğinin ölçümünün bezin boyutlarını değerlendirmede güvenilir bir kriter olduğunu iddia etmektedir (48). Ancak hipofiz bezinin normal ve patolojik durumlardaki morfolojik yapısının farklılığı nedeniyle bu metodların güvenilirliği azalmıştır. Bu nedenle anterior hipofiz bezinin kesin volümünün ölçülmesinde 3 boyutlu koronal MR kesitleri tercih edilmektedir (48).

Murray ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, GHRH reseptör geninde mutasyon tespit edilen dört hastanın hipofiz volümlerini hesaplamışlardır. Sagittal imajlarda anterior hipofiz yüksekliğinin en fazla olduğu imaj tespit edilerek, superior ve inferior sınırları arasındaki en geniş yer ölçülmüştür. Lateral ve anteroposterior uzunluklar da koronal ve sagittal imajlardaki en geniş mesafe alınarak benzer şekilde ölçülmüştür. Bu ölçümler kullanılarak kubik (uzunlukxgenişlikxyükseklik) ve elipsoid ((uzunlukxgenişlikxyükseklik)/2) formülle hipofiz volümü hesaplanmıştır. Kubik formül hipofiz volümünü olduğundan daha fazla gösterirken, elipsoid formül ise hipofiz volümünü olduğundan daha az göstermektedir. Bu nedenle, iki ölçümün ortalama değerleri alınarak

en yakın hipofiz volüm değerleri elde edilmiştir. Elde olunan değerler yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle karşılaştırılmıştır (49).

## **BÖLÜM 2**

### **YÖNTEM**

Bu bölümde araştırma kapsamı, hipofiz MR görüntüleme protokolü, çalışma metodu ve istatistiksel değerlendirme açıklandı.

#### **2.1. Hasta ve Kontrol Grubu:**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F.) Radyoloji Anabilim dalı MR ünitesinde 2008 ve 2009 yıllarında patolojik boy kısalığı ve diğer ön tanılar nedeniyle hipofiz MR incelemesi yapılan 161 çocuk hasta çalışmaya alındı. Bunların 101'i hasta, 60'ı ise kontrol grubu olarak retrospektif değerlendirildi. Hasta grubunu S.Ü.M.T.F. Pediatri Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı yakınması ile başvuran boya göre SDS değeri -2SDS altında olup patolojik boy kısalığı tanısı konulan prepubertal dönemden 50( 24 kız, 26 erkek, yaşları 1 ile 9 arasında değişen) ve pubertal dönemden 51 (27 kız, 24 erkek, yaşları 8 ile 15 arasında değişen) çocuk hasta oluşturdu. Hasta grubu oluşturulurken hipofiz MR'da empty sella ve adenom bulgusu olan hastalar dahil edilmedi.

Kontrol grubunu oluşturmak için S.Ü.M.T.F pediatri kliniğine obezite, çok su içme, bulantı kusma, baş ağrısı gibi boy kısalığı haricindeki ön tanılarla başvuran ve hipofiz MR bulguları normal olan prepubertal dönemden 30 ( 19 kız, 11 erkek, yaşları 1 ile 9 arasında değişen), pubertal dönemden 30 (16 kız, 14 erkek, yaşları 8 ile 15 arasında değişen) çocuk hasta alındı. Prepubertal dönem kontrol grubu oluşturulurken erken puberte ön tanısıyla başvuran hastalar pubertenin hipofiz boyutları üzerine olan etkileri nedeniyle dahil edilmedi.

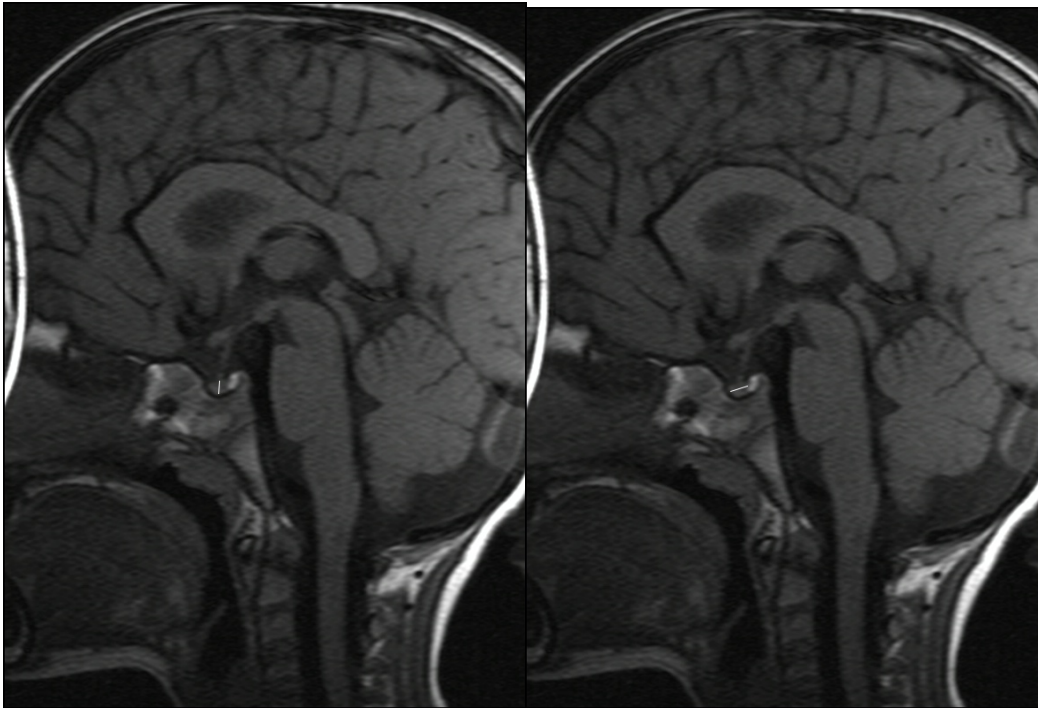
#### **2.2.Hipofiz MR Görüntüleme Protokol:**

Tüm hipofiz MR tetkikleri S.Ü.M.T.F. Radyoloji Anabilim Dalı MR Ünitesinde 1,5 Tesla MR cihazında ( Magnetom Symphony 2004A; Siemens Medical Systems) değerlendirildi.

Hastalar supin pozisyonunda tarandı. Sinyal toplanması için head coil kullanıldı. Hipofiz MR görüntüleme için T2 Koronal (TR/TE: 4000/97, matriks: 179x256, FOV: 120, flip angle: 150, kesit kalınlığı: 2,5 mm, kesit aralığı: 0.3 mm), IV Gadolinium enjeksiyonu ( 0,2mg/kg) öncesi ve sonrası T1 Koronal ve T1 Sagittal( TR/TE: 418:13, matriks: 123x256, FOV: 120, flip angle: 150, kesit kalınlığı: 2.5 mm, kesit aralığı: 0.3 mm) turbo spin eko sekansları alındı.

### 2.3. Çalışma Metodu:

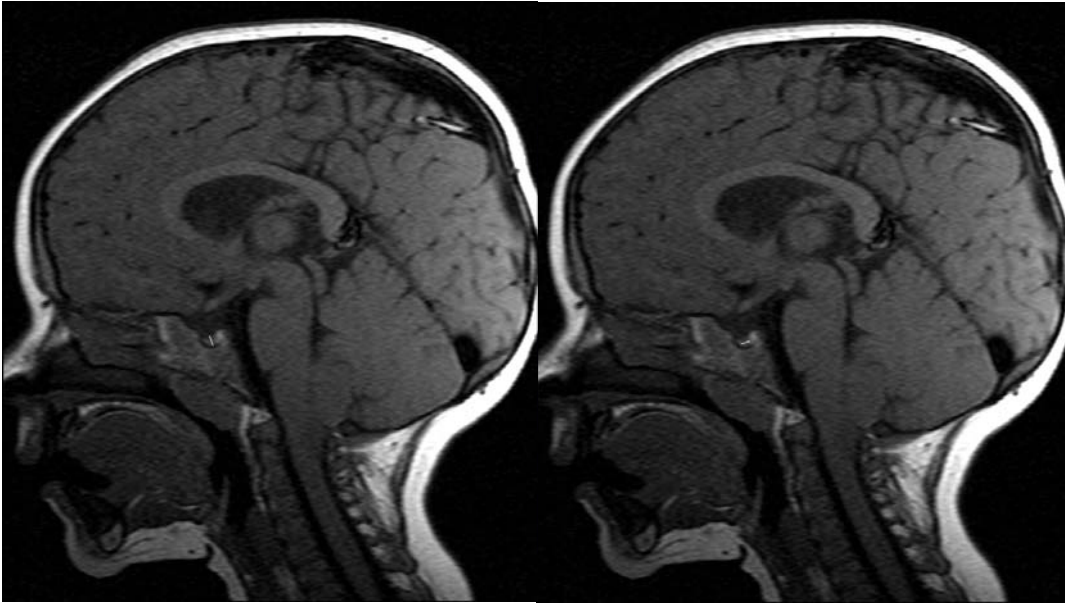
Hasta ve kontrol grubundaki hastaların hipofiz MR görüntülerinden hipofiz yüksekliği, hipofiz ön-arka çapı ve hipofiz genişliği ölçülerek, bu ölçümler kullanılıp hipofiz hacmi hesaplandı. Hipofiz yüksekliğinin ölçülmesinde sagittal T1A görüntüler içerisinde stalkın kesite girdiği midsagittal görüntüde hipofizin süperior – inferior mesafesinin en büyük ölçüldüğü değer alındı. Hipofiz ön-arka çapının ölçülmesinde de sagittal T1A görüntüler içerisinde stalkın kesite girdiği midsagittal görüntüde hipofizin anterior – posterior mesafesinin en büyük ölçüldüğü değer alındı. Hipofiz genişliğinin ölçülmesinde koronal T2A sekanslarda yine stalkın kesite girdiği görüntüde hipofiz sağ-sol çapının en büyük ölçüldüğü değer alındı. Hipofiz hacmi; hipofiz yüksekliği, hipofiz ön-arka çapı ve hipofiz genişliği değerleri kullanılarak elipsoid formülle (hipofiz yüksekliği x hipofiz ön-arka çapı x hipofiz genişliği / 2) hesaplandı. (Resim 5,6,7,8)



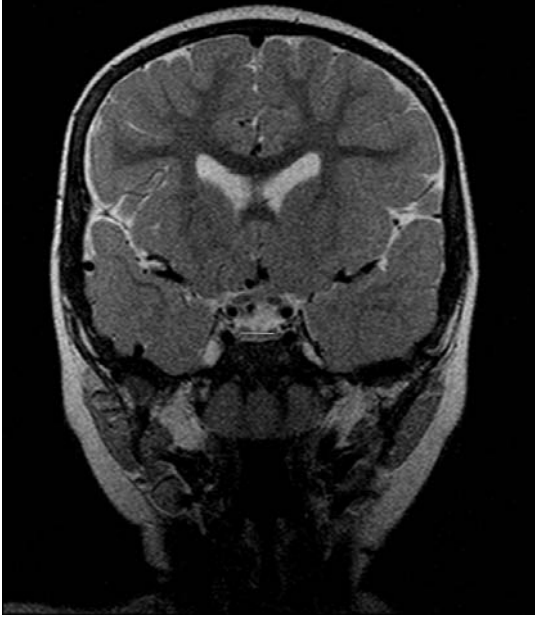
**Resim 5: Prepubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagittal kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü**



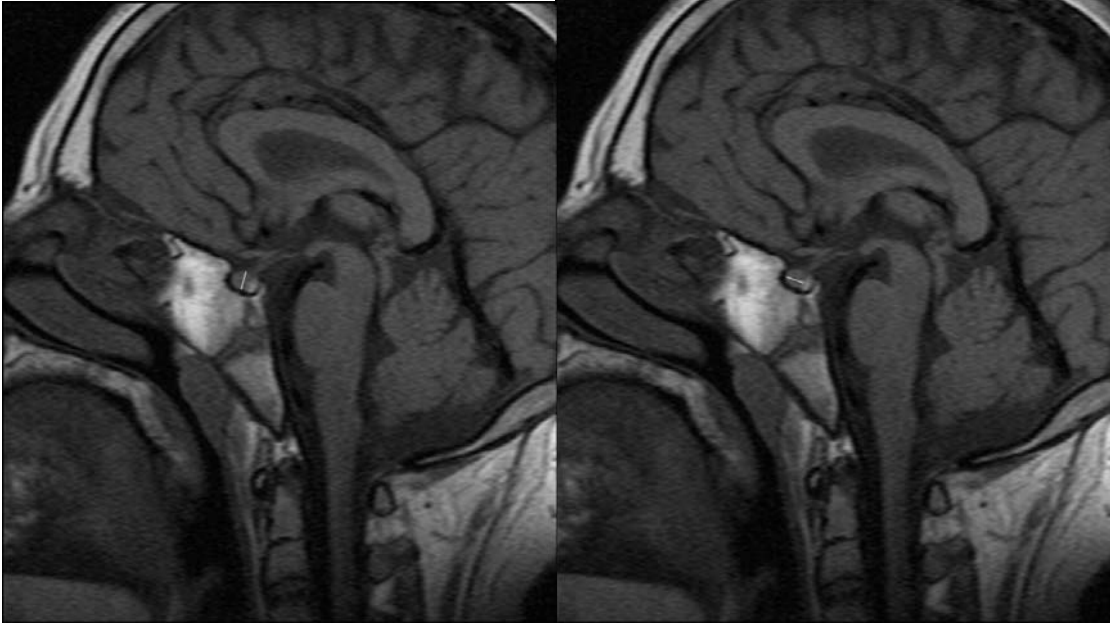
**Resim 6:Prepubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü**



**Resim 7:Prepubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagittal kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü**



**Resim 8:Prepubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü**

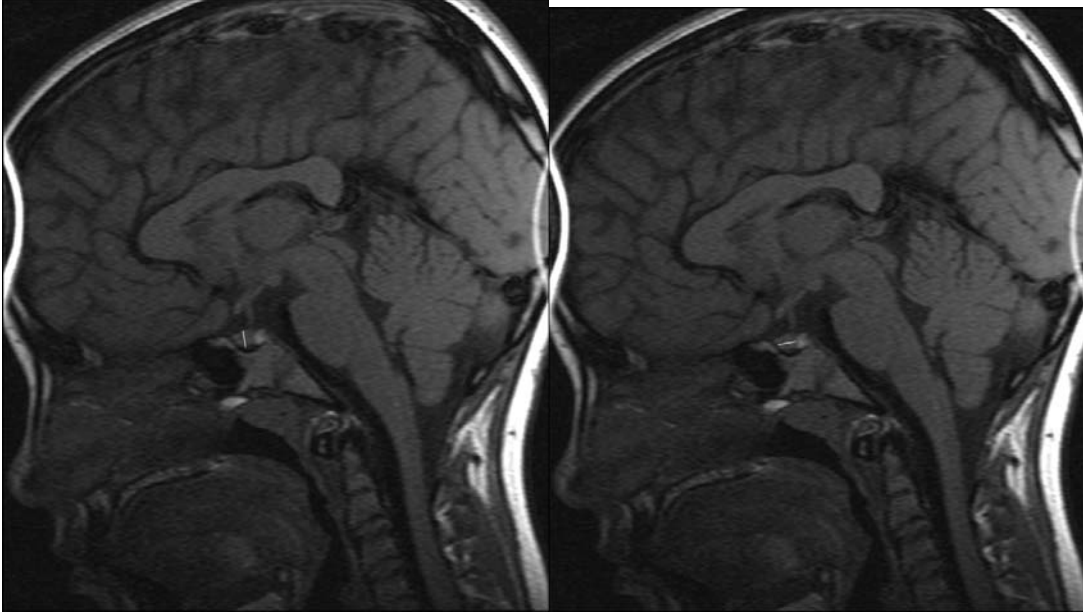


**Resim 9:Pubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagittal kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü**

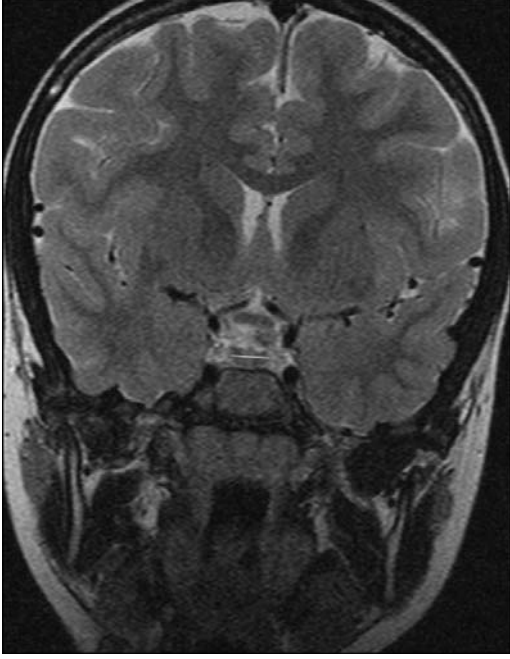




**Resim 10:Pubertal dönem kontrol grubu hastasında adenohipofizin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü**



**Resim 11:Pubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizin T1A stalkın görüntülediği midsagittal kesitte yükseklik ve ön-arka çapının ölçümü**



**Resim 12: Pubertal dönem patolojik boy kısalığı tanısı olan hastada adenohipofizinin T2A imajda stalkın görüntülediği midkoronal kesitte genişliğinin ölçümü**

#### **2.4. İstatistiksel Değerlendirme:**

Prepubertal ve pubertal gruplara ait hipofiz yüksekliği, hipofiz ön-arka çapı, hipofiz genişliği ve hipofiz hacmine ait ortalamalar karşılaştırılmadan önce veri setinin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Simonov testi ile araştırıldı. Verinin normal dağıldığı sonucuna varıldı ( $p < 0,001$ ) ve ikili karşılaştırmada bağımsız gruplar t-testine başvuruldu.

Hipofize dayalı olarak yapılan ölçümlerin tanı koymada duyarlılıklarını belirlemede ROC eğrisinden yararlanıldı. ROC eğrisinde, duyarlılık ve özgüllüğünün en yüksek olduğu değer kesim noktası olarak alınmıştır. Bu kesim noktası (cut-off) değeri dikkate alınarak veri yeniden kodlandı ve PPV, NPV ve AR değerleri hesaplandı. Bu değerlere ait güven aralıkları SPSS programında syntax sistemi ile elde edildi. Hipofiz yüksekliği, hipofiz ön-arka çapı, hipofiz genişliği ve hipofiz hacmi değerlerinin yaş ile korelasyonlarına bakıldı. Yaş düzeyi ile yüksek korelasyon veren ölçümlerde her yaş düzeyi için yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerin hesaplanmasında SPSS 15.00 programı kullanıldı.

**Tablo 2:Prepubertal Dönem Hasta Grubu**

Hasta adı	Dosya no	Doğum tarihi	Hip yük (mm)	Hip ön-arka çap(mm)	Hip gen(mm)	Hip vol(mm3)	SD
B.G.	6493798	2003	3,7	3,9	9,7	69,9	-2
P.F.Ç.	6436323	2002	2,5	4,6	8,5	48,8	-3,9
İ.D.	302207	2002	1,9	3,1	7,2	21,2	-5
S.U.	178114	2003	2,3	2,4	8,3	22,9	-6,2
D.A.	6616100	2001	3,4	4,1	10,5	73,1	-2,4
V.A.	6427734	2001	3,6	5,4	8,5	82,6	-2,1
C.Ç.	325077	2001	2,7	4,3	9,3	53,9	-2,2
H.C.	344471	2004	3,6	3,4	7,5	45,9	-2,8
B.Z.	6559992	2004	1,7	3,3	7	19,6	-2,6
Y.E.G.	6570176	2007	2,8	2,5	7,7	26,9	-4,8
D.S.	6636361	2002	3,9	3,7	6,6	47,6	-2,56
Y.G.	6374929	2007	1,8	3,2	7	20,1	-2,3
A.R.Ö.	6565757	2002	2,2	3,1	11,2	38,1	-2,3
H.C.S.	6555623	2003	1,8	2,8	11	27,7	-2,1
B.C.K.	6580810	2003	1,8	3,6	8,9	28,8	-2,3
M.M.B.	6555591	2002	3,6	3,3	8,5	50,4	-2,1
G.K.	6548192	2005	3,5	4	7,8	54,6	-4,1
H.H.K.	313158	2005	4	3,8	9	68,4	-4,8
M.A.	6472999	2002	4,1	2,6	8,7	46,3	-2,4
İ.G.	6546676	2004	2,7	4,5	9,5	57,7	-3,3
S.R.G.	6540007	2004	3,3	4,2	9,7	67,2	-2,7
H.B.	6517339	2004	2,7	2,9	7,8	30,5	-3,35
M.D.	6493475	2004	4,1	3,2	7	45,9	-2,3
N.H.A.	6417997	2004	3,9	3,6	8	56,1	-2,4
M.K.	245739	2006	3	3,2	8,9	42,7	-4,45
A.K.	6561472	2006	2,7	4	6,7	36,1	-2,5
S.B.	6604246	2004	3,1	3,2	9	44,6	-2,4
B.A.E.	136759	2004	2,3	3	9,3	32	-2,8
H.S.A.	6638367	2003	4,1	3,9	9,2	73,5	-2,1
Ş.K.	6509278	2002	3,7	3,3	10,6	64,7	-2,7
R.T.	6475059	2002	2,6	4,6	9,3	55,6	-2,1
A.K.	6623644	2002	3,8	5,2	8,3	82	-3
E.S.D	6470506	2007	2,4	3,2	8,5	32,6	-6,6
İ.Ş.	6620777	2004	2,3	2,6	6,5	19,4	-3,5
A.N.B.	6477610	2001	3,9	4	10,5	81,9	-2,5
F.E.K	6620461	2002	2,4	4	10,2	48,9	-2
G.D.K	207527	2002	3,6	4,7	9	76	-2,4
R.G.A	143886	2005	2,7	3,4	9,3	42,6	-2,2
R.A.	6485993	2007	1,5	3,4	6,7	17	-6,1
A.O.Ü.	6380901	2007	3,8	4,7	10	89,3	-2,2
N.T.	6567373	2004	2,2	1,8	8,5	16,8	-2

M.K.	6502643	2004	2,7	2,3	9	27,9	-2,5
Ş.K.	6458873	2007	2,6	4,5	7,4	43,2	-2,9
G.Ç.	6546614	2003	3,2	4	9	57,6	<-2
R.B.	6654592	2002	3,8	3,4	8,5	54,9	<-2
H.K.S.	6423590	2000	2,5	4	8,3	41,5	-3,3
Y.T.	6542808	2000	3	4,2	11,5	72,4	-3,2
H.H.Ş.	6504090	2000	3,8	5,6	8	85,1	-2,6
S.C.	244148	2000	2,6	4,2	8,1	44,2	-3,2
M.K.D.	6518181	2000	4,5	4,3	10,6	102,5	-4

**Tablo 3:Prepubertal Dönem Kontrol Grubu**

Hasta adı	Dosya no	Doğum tarihi	Hip yük(mm)	Hip ön-arka çap(mm)	Hip gen(mm)	Hip vol(mm3)	Ön tam
K.Y	6552501	2004	3,1	4,5	9,9	69	Çok su içme
Y.N.Y.	6440405	2007	4,8	3,8	8	72,9	Obezite
Ş.D	6538341	2002	3,4	3,6	9,2	56,3	Büyüme geriliği
İ.D.	6570472	2002	4,7	5	11	129,2	Obezite
A.O.K.	6532339	2002	3,8	5,8	11,2	123,2	Büyüme geriliği
A.Y.	6470936	2002	4,3	4,5	8,7	84,1	Tüyenme
F.A.	6541191	2005	4	5,8	11,2	129,9	Obezite
H.C.	6435239	2002	4,5	5,5	10,5	129,9	Genital tüyenme
A.İ.S.	6540546	2002	4,2	4,8	10,8	108,8	Obezite
A.A.	6450409	2008	4	5	11	110	Bacaklarda eğrilik
N.Y.	6582115	2003	3,4	5,9	9	90,2	Obezite
Y.A.G.	6544584	2006	5	5,7	8,7	123,9	LCH
A.E.	6577613	2002	4,7	6,1	10	143,3	Memede akıntı
H.E.S.	6643317	2007	3,4	4,4	9,4	70,3	Kronik baş ağrısı
H.B.T.	6648925	2007	4,5	5,2	9,9	115,8	Hızlı kilo alma
A.E.	6638515	2005	4,4	4,8	12,4	130,9	Obezite
B.B.	250368	2004	4,2	6,2	11,2	145,8	Fankoni anemisi
S.A.	6578236	2004	4	4,8	8,9	85,4	Çok su içme
Ş.T.	6549625	2008	2,7	3,4	8,1	37,1	Hipotiroidi
Z.B.Y.	6450919	2008	3,4	5,3	10	90,1	Aşırı yorgunluk
Ö.F.G.	6499599	2008	3,5	3,4	7,8	46,4	Adrenogenital sendrom
Ö.E.	6520770	2008	2,8	4	8	44,8	Küçük penis
Y.T.	6465253	2002	4,2	4,9	11	113,1	Hipertiroidi
A.A.	6379092	2007	3,6	3	8,5	45,9	Hipertiroidi
M.A.M.	240253	2006	3,1	4	7,2	44,6	Penis küçüklüğü
S.A.	6529559	2001	4,7	4,4	10	103,4	Bulantı-Kusma
A.G.	266598	2001	3,7	4,9	10	90,6	Obezite
H.A.Z.	258150	2001	4,3	5	11,9	127,9	Boy uzunluğu
N.K.	6552090	2001	4,3	4,2	11	99,3	Göğüste büyüme
N.Ö.	6366382	2001	4,5	5	11,7	131,6	Sık boğaz enf

**Tablo 4:Pubertal Dönem Hasta Grubu**

Hasta adı	Dosya no	Doğum tarihi	Hip yük(mm)	Hip ön-arka çap(mm)	Hip gen(mm)	Hip vol(mm3)	SD
R.M.	185279	1994	4,7	7	12	197,4	-2,4
F.K.	6598993	1997	5	5,3	11,7	155	-2,6
K.B.	6597765	1995	4,2	6	13,3	167,5	-3,2
B.G.	6540511	1999	4,2	5,2	9,2	98,2	-3,5
F.O.	167579	1998	4,8	4,7	10,7	120,6	-2,7
F.Ç.	6421237	1997	4,2	5	10,2	107	-3,1
S.Ç.	6499307	1997	4,4	4,6	11,9	120,4	-2,3
M.S.	194181	1994	4,6	4,3	11,4	112,7	-2,7
D.G.E.	6487031	1997	4,5	4,8	10	108	-3,6
O.Ö.	6542212	1996	4,6	4,4	11,2	113,3	-2,1
E.Ç.	6569902	1996	6,7	7,2	12,5	301	-3,1
A.R.U.	6610858	2000	3,6	5,4	9,3	92,3	-2,8
M.Ş.	6466393	1998	1,5	3,2	8	19,2	-4,8
H.K.	273619	1994	4,1	6,4	13,4	175,8	-4
M.A.	6486102	1997	4	3,7	10	74	-2,8
S.Y.	6523139	1999	2,7	3,4	8,7	39,9	-3,3
H.P.	192080	1995	5,6	6,5	11,7	212,9	-2,3
H.Ş.D.	6540003	1996	4,2	5	7,3	76,6	-3
A.S.	6531431	1994	4,2	4,9	10,5	108	-3,2
S.B.	152476	1996	3,7	5,8	11,6	124	-3,2
K.Ç.	6601359	1999	5,5	6,5	11,3	201,9	-3
M.A.	125309	1997	3,9	5	10,4	101,4	-2,5
M.K.	6578874	1996	4	5,1	11,2	114,2	-3
S.B.Ö.	209756	1996	4,3	5,5	10,7	126,5	-2
H.K.	115918	1996	5,5	4,6	10,9	137,8	-2,5
O.G.	137533	1996	4	4,8	11	105,6	-3,3
G.Ş.	6609851	1997	5	4,9	10,4	127,7	-2,1
R.D.	6529599	1999	3,6	5	8,3	74,7	-3,2
S.R.B.	6372780	1996	3,4	5,9	11,9	119,3	-2,1
A.D.	6471179	1996	4	4,3	11	94,6	-2,3
B.Ö.	6428791	1997	3	4,5	12	81	-2,5
H.U.	6493861	1995	5,3	5,5	10,7	155,9	-3,4
S.T.	6480868	1996	5	6,3	10,4	163,8	-2,6
M.Ü.	6506016	1998	4	4,7	10	94	-5,1
M.E.	6463599	1995	4,9	5,8	12	170,5	-3,3
E.U.	6417468	1999	4,5	4,5	8,9	90,1	-2,3
H.E.	6458428	1996	4,7	5	8,5	99,8	-4
M.A.U.	6439589	1996	2,5	4	11,5	57,5	-2,8
A.I.	6434357	1994	5	6,9	11	189,7	-3,8
B.U.	6412329	1996	4	4,9	11,5	112,7	-3,8
H.M.	376281	1996	4,3	6,9	8,7	129	-3,3

S.K.	6528530	1997	4,6	5,8	9,2	122,7	-3
Ü.H.Ö.	6558078	1997	3	6,5	9,1	88,7	-2,9
S.B.	6500699	1998	5,4	5,8	9,1	142,5	-2,4
E.E.Y.	6599344	1999	3,6	6,3	13	147,4	-3,2
M.N.	6625767	1999	1,8	4	12	4,32	-3,2
H.Ş.	6477595	1995	4,5	6,5	9,7	141,8	-3,6
E.Ç.	197357	1997	4,1	5	9,5	97,3	-3,1
R.D.	363487	1997	5,1	5,1	7,6	98,8	-2,6
İ.S.	6498042	2000	2,3	3,7	9	38,2	-2,5
F.Ö.	6606068	1995	4,2	6,7	10,2	143,5	-2,1

**Tablo 5:Pubertal Dönem Kontrol Grubu**

Hasta adı	Dosya no	Doğum tarihi	Hip yük(mm)	Hip ön-arka çap(mm)	Hip gen(mm)	Hip vol(mm <sup>3</sup> )	Ön tanı
O.T.	6409570	1999	4,4	6,5	10	143	Obezite
E.C.E.	6522815	1996	5,4	4,5	11,6	140,9	Obezite
R.K.	6402138	1998	4,3	4	10,7	92,2	Astım
N.C.	6515785	1998	5	5,1	11	140,2	Obezite
K.T.	6544390	1995	7,9	7,8	9,1	280,3	Obezite
K.G.	330227	1996	7,1	7,5	12,2	329,4	Çok su içme
H.A.F.	6373080	1998	5,5	4,9	11,6	156,3	Tüülenme
H.H.U.	6433772	1995	7,2	8,3	11,6	346,6	Solunum sıkıntısı
A.Y.Ç.	6526532	1995	4,8	6,4	11,4	175,1	Aşırı kilo, karın ağrısı
F.Ü.	6400946	1998	6	5,8	10,9	189,6	Tiroid patolojisi
M.K.	333556	1999	5,1	5,6	11	157	Penis küçüklüğü
B.K.	6542304	1995	7,5	7,9	9,7	287,3	Obezite
H.N.T.	245683	1996	4,7	6,9	11,6	188	Obezite
H.A.	115919	1996	5,5	7,3	10,5	210,7	ALL
A.E.	6623852	1995	5,5	5,4	12,7	188,5	Diabet
M.D.	220120	1995	7,3	7,5	11	301,1	İşitme azlığı
İ.Ç.	6410562	1996	4,2	6	12,3	154,9	Adenom
M.A.	6532939	1994	7,8	6,3	10,5	257,9	Obezite
G.B.	202159	1994	7,2	6,2	13,5	301,3	Tüülenme
M.T.	6577430	1994	8	8,4	13,8	463,6	Akciğer hastalığı
S.A.	230337	1994	7	7,6	13,8	367	Obezite
E.B.	6657299	1994	6,5	6,9	12,6	282,5	Hızlı boy uzaması
R.P.	6608067	1995	4,2	6,1	14	179,3	Obezite
B.Ş.	6656125	1995	7,9	7,7	12,1	339,3	Obezite
H.S.	6655997	1997	5	6,5	12,7	206,3	Jinekomiasti
Y.M.K.	6656216	1997	5,5	5,3	10	145,7	Mikropenis
I.Z.G.	6483061	1999	7	7	14,6	357,7	-
A.B.	137787	2000	5,5	7,5	12	247,5	Meme büyümesi
G.E.	6649382	1996	6,4	7,9	14	353,9	Obezite
C.K.	6534144	2001	4,5	5,7	10,8	138,5	Obezite

## BÖLÜM 3

### BULGULAR

Bu bölümde, toplanan verinin analiz sonuçlarına yer verilmiştir.

#### 3.1.Hasta Populasyonu:

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

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

		<b>Kontrol</b>	<b>Hasta</b>
Prepubertal	Erkek	3,6±2,66	5,6±2,15
	Kadın	5,5±2,46	5,9±2,01
Pubertal	Erkek	13±2,17	12,5±1,75
	Kadın	12,8±1,81	12,2±1,44

#### 3.2.Prepubertal Dönem Çocuklarda Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipofiz Boyutları ve Hacminin Karşılaştırılması:

Prepubertal dönemde (1-9 yaş) patolojik boy kısalığı olan ve olmayan çocuklarda hipofiz MRI ölçümleri değerlendirildi. Buna göre; hipofize yönelik yapılan ölçümlerin tümünde; hasta grubunda, kontrol grubuna göre elde edilen değerler anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Örneğin; hipofiz yüksekliği kontrol grubunda  $3,97\pm0,61$  mm iken hasta grupta bu değer  $3,01\pm0,77$ 'ye düştüğü belirlendi ( $p<0,001$ ). Elde edilen sonuçlar Tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo 7:Prepubertal Dönem Çocuklarda Kontrol ve Hasta Grubunda Hipofiz MRI Ölçüleri ( $\bar{X} \pm S$ )**

	Hasta (N=50)		Kontrol (N=30)		t	P
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S		
Hipofiz Yüksekliği	3,01	0,77	3,97	0,61	5,80	<0,001
Hipofiz Ön-Arka Çapı	3,68	0,80	4,76	0,83	5,71	<0,001
Hipofiz Genişliği	8,71	1,26	9,87	1,36	3,85	<0,001
Hipofiz Hacmi	49,7	21,45	96,45	33,11	7,65	<0,001

### **3.3.Pubertal Dönem Çocuklarda Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipofiz Boyutları ve Hacminin Karşılaştırılması:**

Pubertal dönemde patolojik boy kısalığı olan ve olmayan çocuklarda (8-15 yaş) hipofiz MRI ölçümleri değerlendirildi. Buna göre; hipofize yönelik yapılan ölçümlerim tümünde hasta grubunda kontrol grubuna göre elde edilen değerler anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Örneğin; hipofiz yüksekliğinin kontrol grubunda  $5,99 \pm 1,26$  mm iken hasta grupta  $4,20 \pm 0,96$ 'ya düştüğü belirlendi ( $p<0,001$ ). Elde edilen sonuçlar Tablo 8'de sunulmuştur.



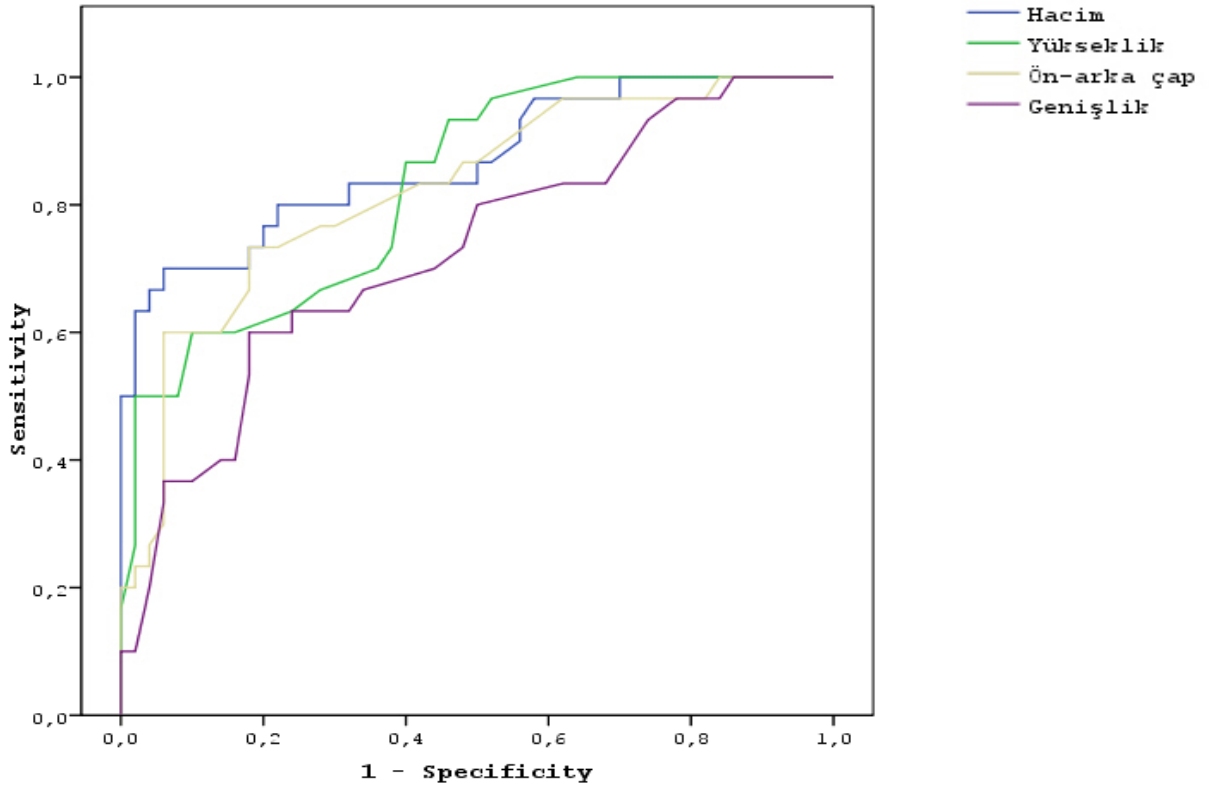
**Tablo 8: Pubertal Dönem Çocuklarda Kontrol ve Hasta Grubunda Hipofiz MRI Ölçüleri ( $\bar{X} \pm S$ )**

	Hasta (N=50)		Kontrol (N=30)		t	P
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S		
Hipofiz Yüksekliği	4,20	0,96	5,99	1,26	7,15	<0,001
Hipofiz Ön-Arka Çapı	5,27	0,98	5,99	1,26	5,28	<0,001
Hipofiz Genişliği	10,49	1,45	11,77	1,41	3,87	<0,001
Hipofiz Hacmi	119,54	50,83	237,39	91,85	7,45	<0,001

### 3.4. Prepubertal dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Boyutları ve Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve Roc Analizi:

Prepubertal dönemde MRG'ye göre yapılan hipofiz ölçümlerinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc (Receiver operating characteristic) analizi yapıldı. Analiz sonuçları Şekil 1'de verildi. Ayrıca; hipofiz ölçümlerinin yaşla korelasyonu hesaplandı ve hiçbir hipofiz ölçümünün yaşa bağlı olarak değişmediği görüldü.

#### Şekil 1: Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliği, Ön-Arka Çapı, Genişliği ve Hacmi Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi



Hipofiz yüksekliği en yüksek duyarlılık ve özgülük değeri için kesim noktası (cut off) 3,65 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %72 ve özgülük %61 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 9'da verildi.

**Tablo 9:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

<b>Geçerlik Ölçüleri</b>		<b>Güven Aralıkları(%95)</b>
Duyarlılık	0,72	0,59-0,83
Özgülük	0,61	0,49-0,81
PPV	0,78	0,65-0,88
NPV	0,59	0,42-0,74
AR	0,70	0,59-0,79

Hipofiz ön-arka çapının en yüksek duyarlılık ve özgülük değeri için kesim noktası (cut off) 4,35 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %82 ve özgülük %73 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 10'da verildi.

**Tablo 10:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Ön-Arka Çapının Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

<b>Geçerlik Ölçüleri</b>		<b>Güven Aralıkları(%95)</b>
Duyarlılık	0,82	0,70-0,91
Özgülük	0,73	0,56-0,87
PPV	0,84	0,72-0,92
NPV	0,71	0,54-0,85
AR	0,79	0,69-0,87

Hipofiz genişliği en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 9,35 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %76 ve özgüllük %63 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 11’de verildi.

**Tablo 11:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG’ye göre Hipofiz Genişliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

Geçerlik Ölçüleri		Güven Aralıkları(%95)
Duyarlılık	0,76	0,63-0,86
Özgüllük	0,63	0,46-0,79
PPV	0,78	0,65-0,87
NPV	0,61	0,44-0,77
AR	0,71	0,61-0,80

Hipofiz hacmi en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 70,1 mm<sup>3</sup> olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %80 ve özgüllük %77 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 12’de verildi.

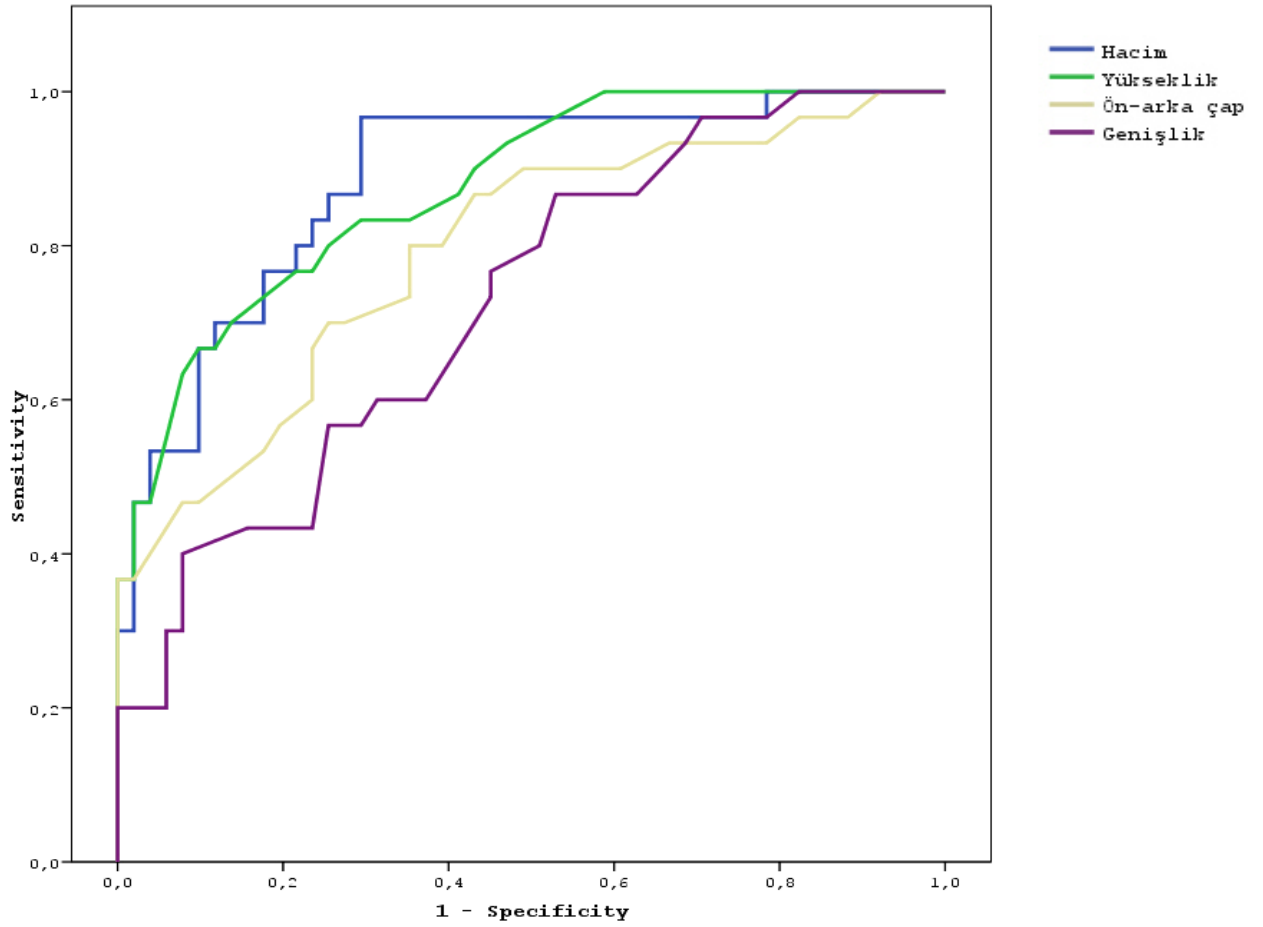
**Tablo 12:Prepubertal Dönem Çocuklarda MRG’ye göre Hipofiz Hacminin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

Geçerlik Ölçüleri		Güven Aralıkları(%95)
Duyarlılık	0,80	0,67-0,89
Özgüllük	0,77	0,60-0,89
PPV	0,85	0,73-0,93
NPV	0,70	0,53-0,83
AR	0,79	0,69-0,87

### 3.5. Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Boyutları ve Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerleri ve Roc Analizi:

Pubertal dönemde MRG'ye göre yapılan hipofiz ölçümlerinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Analiz Sonuçları Şekil 2'de verildi. Ayrıca; hipofiz ölçümlerinin yaşla korelasyonu hesaplandı. Hipofiz ölçümlerinden sadece hipofiz yüksekliği ve hipofiz hacminin yaşa bağlı olarak değiştiği görüldü.

Şekil 2: Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliği, Ön-Arka Çapı, Genişliği ve Hacmi Ön Tanı Koydurucu Roc Eğrisi



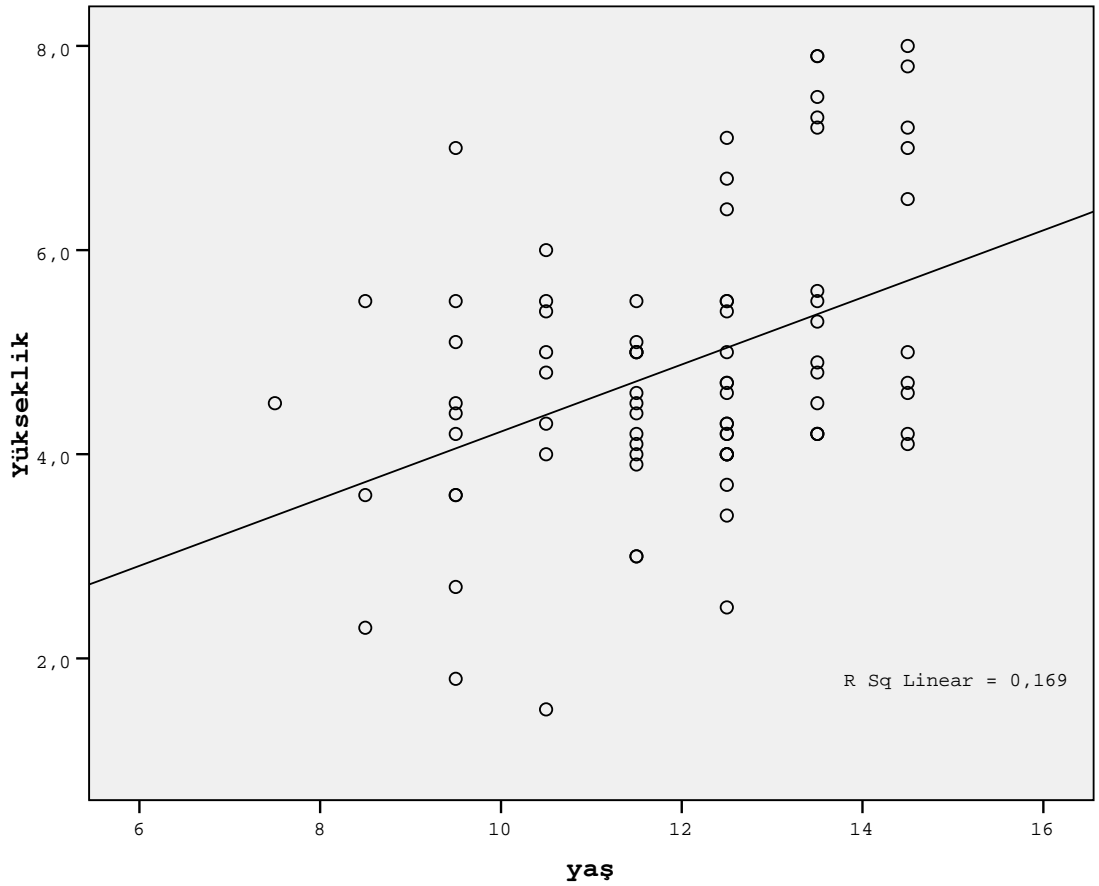
Hipofiz yüksekliğine ait roc eğrisi sonucuna göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 5,00 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %86 ve özgüllük %70 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 13'de verildi.

**Tablo 13:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

Geçerlik Ölçüleri		Güven Aralıkları(%95)
Duyarlılık	0,86	0,75-0,94
Özgüllük	0,70	0,52-0,84
PPV	0,83	0,71-0,91
NPV	0,75	0,57-0,88
AR	0,80	0,71-0,88

Pubertal dönemde hipofiz yükseklik değerlerinin yaşla birlikte anlamlı bir şekilde arttığı bulundu ( $r= 0,41$ ;  $p<0,001$ ). Analiz sonucu Şekil 3'de verildi.

**Şekil 3:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye Göre Hipofiz Yüksekliğinin Yaş İle Korelasyonu**



Hipofiz için hipoplazik denebilecek sınırın belirlenmesinde tek bir kesim noktası(cut off) değeri belirlemek yerine her yaş için (9-15) duyarlılık ve özgüllüğünün toplamda en yüksek olduğu kesim noktaları belirlenerek; bu değerlerin altındaki ölçüler için MRG'ye göre hipoplazik demek suretiyle bu tanı düzeyinin klinik tanı karşısındaki geçerliliği incelendi.

Her yaş için kesim noktaları dikkate alınarak hipoplazik - hipoplazik değil şeklindeki kodlamalardan sonra, bu ön tanının klinik tanı karşısındaki geçerlik ölçüleri Tablo 14'de gösterildi. Yeni durumda, özgüllük, PPV ve AR'de artış görüldü.

**Tablo 14:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Her Yaş İçin Hipofiz Yüksekliğinin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

<b>Geçerlik Ölçüleri</b>		<b>Güven Aralıkları(%95)</b>
Duyarlılık	0,84	0,73-0,92
Özgüllük	0,80	0,63-0,91
PPV	0,88	0,76-0,95
NPV	0,75	0,58-0,87
AR	0,83	0,73-0,90

Hipofiz ön-arka çapının hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Buna göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 6,05 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %74 ve özgüllük %67 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 15'de verildi.

**Tablo 15:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Ön Arka Çapının Ön Tanı Koydurucu Değerler**

Geçerlik Ölçüleri		Güven Aralıkları (%95)
Duyarlılık	74	0,64-0,86
Özgüllük	67	0,49-0,81
PPV	0,80	0,67-0,89
NPV	0,63	0,45-0,78
AR	0,73	0,62-0,82

Hipofiz genişliğinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Buna göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 11,35 mm olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre duyarlılık %69 ve özgüllük %60 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 16'da verildi.

**Tablo 16:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Hipofiz Genişliğinin Ön Tanı Koydurucu Değerler**

Geçerlik Ölçüleri		Güven Aralıkları(%95)
Duyarlılık	69	0,55-0,80
Özgüllük	60	0,42-0,76
PPV	0,74	0,61-0,85
NPV	0,53	0,37-0,69
AR	0,65	0,55-0,75

Hipofiz hacminin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Buna göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut off) 173 mm<sup>3</sup> olarak belirlendi. Bu ölçüm düzeyiyle patolojik boy kısalığı tanısının klinik tanıya göre

duyarlılık %88 ve özgüllük %70 olarak hesaplandı. Hesaplanan değerler Tablo 17’de verildi.

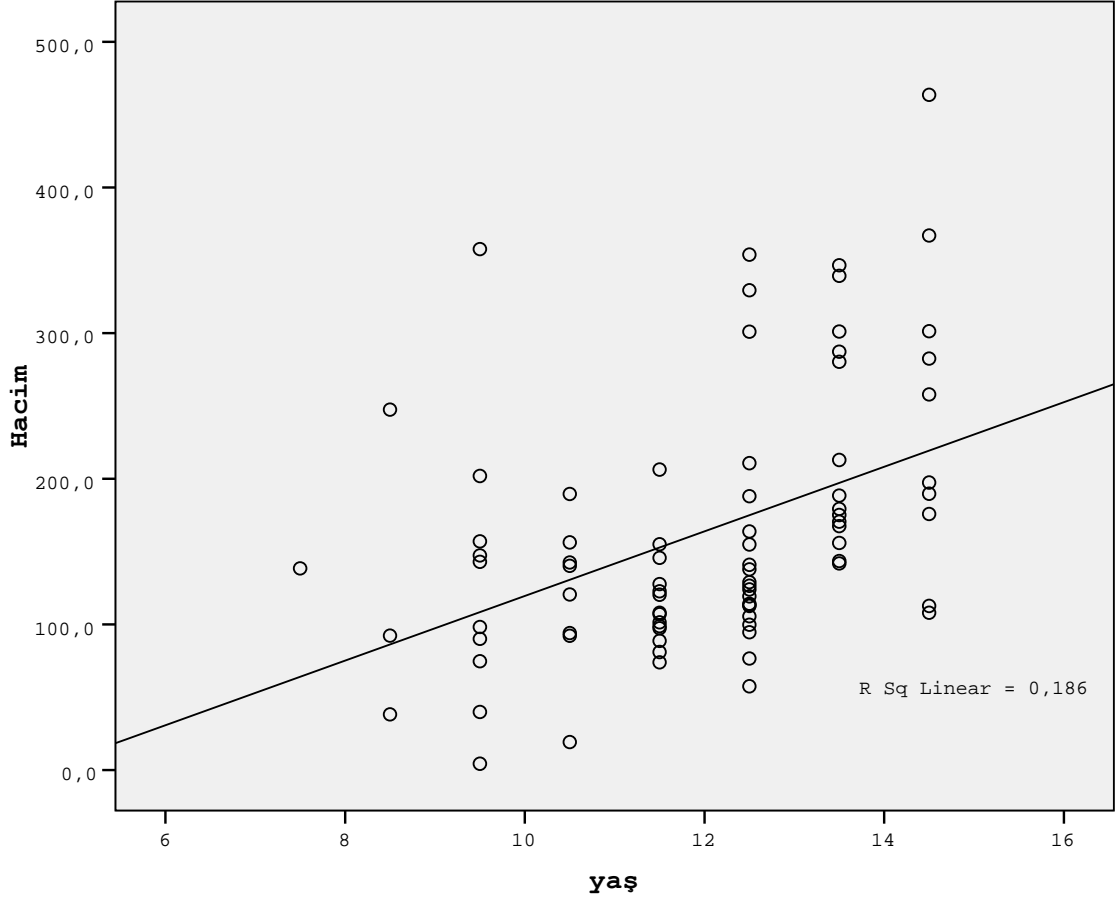
**Tablo 17:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG’ye göre Hipofiz Hacminin Ön Tanı Koydurucu Değerler**

<b>Geçerlik Ölçüleri</b>		<b>Güven Aralıkları(%95)</b>
Duyarlılık	0,88	0,77-0,95
Özgüllük	0,70	0,52-0,84
PPV	0,83	0,72-0,91
NPV	0,78	0,60-0,90
AR	0,81	0,72-0,89

Pubertal dönemde hacim değerlerinin yaşla birlikte anlamlı bir şekilde arttığı bulundu ( $r= 0,43$ ;  $p<0,001$ ). Analiz sonucu Şekil 4’de verildi.



**Şekil 4: Pubertal dönem Çocuklara MRG'ye Göre Hipofiz Hacminin Yaş İle Korelasyonu**



Hipofiz hacmi için hipoplazik denebilecek sınırın belirlenmesinde tek bir kesim noktası (cut off) değeri belirlemek yerine her yaş için (9-15) duyarlılık ve özgüllüğünün toplamda en yüksek olduğu kesim noktaları belirlenerek; bu değerlerin altındaki ölçüler için MRG'ye göre hipoplazik demek suretiyle bu tanı düzeyinin klinik tanı karşısındaki geçerliliği incelendi.

Her yaş için kesim noktaları dikkate alınarak hipoplazik - hipoplazik değil şeklindeki kodlamalardan sonra, bu ön tanının klinik tanı karşısındaki geçerlik ölçüleri Tablo 18'de gösterildi.

**Tablo 18:Pubertal Dönem Çocuklarda MRG'ye göre Her Yaş İçin Hipofiz Hacminin Hipoplazik Ön Tanı Koydurucu Değerler**

<b>Geçerlik Ölçüleri</b>		<b>Güven Aralıkları(%95)</b>
Duyarlılık	0,88	0,77-0,95
Özgüllük	0,90	0,76-0,97
PPV	0,94	0,84-0,98
NPV	0,82	0,66-0,92
AR	0,89	0,81-0,94

## BÖLÜM 4

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Patolojik boy kısalığı tanısını koymada başvurulan yöntemlerden biri de MRG ile hipofiz bezinin görüntülenmesidir. Patolojik boy kısalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalarda MRG ile hipofizer bölgede çeşitli anamoliler tespit edilmiştir. Bu anomaliler arasında ektojik nörohipofiz, hipofizer stalkın hipoplazik veya ayrıık olması ve adenohipofiz hipoplazisi sayılabilir (50). Adenohipofizin hipoplazik olup olmadığını tespit etmek için MRG ile hipofiz yüksekliği, ön-arka çapı ve genişliği ölçülerek hipofiz hacmi hesaplanabilir. Hamilton ve ark (1998) idyopatik GH eksikliğinde MR inceleme konulu araştırmasında hipofiz volumünün elipsoid formülle ( $0,5 \times \text{hipofiz yüksekliği} \times \text{hipofiz genişliği} \times \text{hipofiz ön-arka çapı}$ ) hesaplanabileceğini belirtmişlerdir (27)

Patolojik boy kısalığı tanısında biyokimyasal olarak birtakım hormonların ölçümü de tanıya katkı sağlamaktadır. Arends ve ark (2002), yaptıkları bir çalışmada, hipofiz yüksekliği ile büyüme hormonu değerleri (maksimum GH piki, IGF-I ve IGFBP-3 değerleri) arasında önemli ölçüde pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum, düşük maksimum GH piki, düşük serum IGF-I ve düşük serum IGFBP-3 değerleri olan çocuklarda hipofiz bezinin küçük olabileceğini göstermiştir (50).

Bu çalışmada, prepubertal dönem çocuklarda hipofiz boyutları ve hacim değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında; hipofize yönelik ölçümlerin tümü hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). Bu durum, prepubertal dönemde patolojik boy kısalığı tanısı koymada hipofize dayalı ölçümlerin etkili olduğunu ve hipofiz hipoplazisi görüldüğünde hastanın patolojik boy kısalığına sahip olup olmadığına karar verilebileceğini ortaya koymuştur. Pubertal dönem çocuklarda da hipofiz boyutları ve hacim değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında da yine hipofize yönelik ölçümlerin tümü hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). Bu durum, pubertal dönemde de prepubertal dönemde olduğu gibi patolojik boy kısalığı tanısı koymada hipofize dayalı ölçümlerin etkili olduğunu ve hipofiz hipoplazisi görüldüğünde hastanın patolojik boy kısalığına sahip olup olmadığına karar verilebileceğini ortaya koymuştur. Elde edilen bu sonuçlar, Garel ve ark (2007)'nin çocuklarda non-tümoral hipopituitarizme MRG'nin katkısını araştırdıkları çalışmalarında izole büyüme hormonu eksikliğine ve multipl büyüme hormonu eksikliğine bağlı patolojik boy kısalığında da hipofizer hipoplazi olduğu bulgusuyla örtüşmektedir (51). Kornreich ve

ark (1998) yaptıkları bir çalışmada da büyüme hormonu eksikliğine bağlı patolojik boy kısalığı olan hastalarda adenohipofizin boyutlarının normale göre küçük olduğu sonucunu elde etmişlerdir (38).

Çalışmamızda ayrıca MRG'ye göre yapılan hipofiz ölçümlerinin hipoplazik tanı koyma sınırını belirlemek için Roc analizi yapıldı. Prepubertal dönem çocuklarda hipofiz ölçümlerinin yaşa bağlı olarak değişip değişmediğine bakıldığında hipofiz ölçümleri ile yaş arasında korelasyonel ilişki olmadığı görüldü. Tien ve ark (1991) yaptıkları araştırmada, benzer şekilde prepubertal dönemde hipofiz yüksekliği ile yaş arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır (52).

Yapılan Roc analizine göre elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; prepubertal dönemde MRG'ye göre yapılan hipofiz ölçümlerinden hipofiz ön-arka çapının ve hipofiz hacminin hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve AR değerlerinin %95 güven aralığında hipofiz yüksekliği ve hipofiz genişliğine göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Yani, prepubertal dönem çocuklarda hipofiz ön-arka çapı ve hacmi, hipoplazik ön tanı koymada hipofiz yüksekliği ve genişliğinden daha belirleyicidir. Cox ve ark (1991)'nin yaptıkları bir çalışmada yaşamın birinci yılında hipofiz bezinin yüksekliğindeki artıştan ziyade ön-arka çaptaki artışın daha belirgin olduğu sonucunu ortaya koymuşlardır (53). Dietrich ve ark (1995)'nin yaptıkları çalışmada hipofiz bezinin doğum esnasında daha yuvarlak bir şekle sahipken, yaşamın ilk iki yılında şeklinin daha yassılaşılarak boyutunun arttığı dolayısıyla bu dönemde hipofiz bezindeki yüksekliğinin yanı sıra ön-arka çapının ve genişliğinin büyüdüğünü ortaya koymuşlardır (54). Bu çalışmalar prepubertal dönemde hipofiz bezinin boyutlarındaki artışın adenohipofiz yüksekliğinden ziyade daha çok ön-arka doğrultuda olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla prepubertal dönemde patolojik boy kısalığı tanısında adenohipofiz ön-arka çapındaki azalmanın tanıda değerli olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu duruma paralel olarak prepubertal dönem patolojik boy kısalığı olan çocuklarda adenohipofizin ön-arka çapında diğer hipofiz boyutlarına göre daha belirgin bir azalma olduğu dikkati çekmektedir.

Pubertal dönem çocuklarda hipofiz ölçümlerinin yaşa bağlı olarak değişip değişmediğine bakıldığında ise hipofiz ölçümlerinden hipofiz yüksekliği ve hacminin yaş ile korelasyonel ilişki gösterdiği görüldü. Nagel ve ark (1997) yaptıkları araştırmada pubertal dönemde hipofiz bezi yüksekliğinin yaşa bağlı arttığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuç elde edilen araştırma bulgularıyla benzeşmektedir (55).

Yapılan Roc analizine göre pubertal dönem çocuklarda hipofiz yüksekliğinin hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılığı %86, özgüllüğü %70, PPV'si %83, NPV'si %75, AR'si %80 olarak hesaplandı. Hipofiz yüksekliği ön tanı koydurucu değerlerinin yaşa bağlı olarak hesaplanması sonucunda ise, duyarlılığı %84, özgüllüğü %80, PPV'si %88, NPV'si %75, AR'si %83 olarak elde edilmiştir. Yaş dikkate alınarak yapılan ölçümlerde özgüllük, PPV ve AR'de artış olduğu görülmüştür. Bu durum, patolojik boy kısalığı tanısında her yaş için ayrı kesim noktalarının dikkate alınması halinde daha hassas sonuçlar elde edileceğini ortaya koymaktadır.

Pubertal dönem çocuklarda, hipofiz ön-arka çapının hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılığı %74, özgüllük %67 olarak hesaplanırken, PPV'si %80, NPV'si %63, AR'si %73 olarak hesaplanmıştır. Hipofiz genişliğinin hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık değeri %69, özgüllük değeri %60 olarak hesaplanırken, PPV'si %74, NPV'si %53, AR'si %65 olarak hesaplanmıştır.

Pubertal dönem çocuklarda hipofiz hacminin hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık değeri %88, özgüllük değeri %70, PPV değeri %83, NPV değeri %78, AR değeri %81 olarak hesaplanmıştır. Hipofiz hacmi ön tanı koydurucu değerlerinin yaşa bağlı olarak hesaplanması sonucunda ise duyarlılığı %88, özgüllüğü %90, PPV'si %94, NPV'si %82, AR'si %89 olarak elde edilmiştir. Yaş dikkate alınarak yapılan ölçümlerde duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve AR değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Bu durum, hipofiz hacminin ön tanı koydurucu değerlerinin her yaşa ait kesim noktaları dikkate alınarak yapılan hesaplamalarda daha hassas ve belirleyici sonuçlar elde edileceğini göstermiştir.

Pubertal döneme ait sonuçlar değerlendirildiğinde; MRG'ye göre yapılan hipofiz ölçümlerinden hipofiz yüksekliğinin ve hipofiz hacminin hipoplazi ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve AR değerlerinin %95 güven aralığında hipofiz ön-arka çapı ve hipofiz genişliğine göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Yani, pubertal dönem çocuklarda hipofiz yüksekliği ve hacmi, hipoplazi ön tanısını koymada hipofiz ön-arka çapı ve genişliğinden daha belirleyicidir. Castillo (2005)'nin hipofiz bezinin gelişimine yönelik bir araştırmasında, çocukluk çağında hipofiz bezinin lineer ve sabit bir hızla büyüme gösterirken; puberteyle birlikte bezin genişlediği ve yüksekliğinin arttığını belirtmiştir (56).

Nagel ve ark (1997) yaptıkları çalışmada pubertal dönemde pitüiter yüksekliğin yaşa bağlı artışı nedeniyle hipofiz boyutunu belirlemede uzunluk ve genişliğe göre

kullanışlı ve basit bir ölçüm parametresi olduğu sonucuna varmışlardır (55). Bu sonuçlar; puberteyle birlikte hipofiz bezi yüksekliğinde bir artışın olduğunu ve dolayısıyla bu dönemdeki patolojik boy kısalığı tanısında hipofiz bezinin yüksekliğindeki azalmanın dikkate alınması gerektiğini göstermiştir. Bu durum araştırmamız bulgularıyla örtüşmektedir.

Bu çalışmada, prepubertal ve pubertal dönemde patolojik boy kısalığı tanısı koymada hipofiz bezine dayalı olarak yapılan ölçümler incelendi. Prepubertal dönemde hipofiz ön-arka çapının, pubertal dönemde hipofiz yüksekliğinin hipofiz hacmine yakın değerlerde duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları görüldü. Şöyle ki; bulgular kısmında Tablo 8’de hipofiz yüksekliğinin ön tanı koydurucu duyarlılık değeri %86, özgüllük değeri %70 olarak belirtilmiş, Tablo 12’de hipofiz hacminin ön tanı koydurucu duyarlılık değeri %88, özgüllük değeri %70 olarak belirtilmiştir. Bu sonuç, pubertal dönemde hipofiz hacminin hesaplanmadan da sadece yükseklik ölçülerek hipofizer kökenli patolojik boy kısalığı tanısı koymada yardımcı olacağını göstermiştir.

Prepubertal dönemde ise hipofiz ön-arka çapının patolojik boy kısalığı tanısı koymada en yüksek özgüllük ve duyarlılık değerine sahip olduğu bulundu. Şöyle ki çalışmanın bulgular kısmında Tablo 5’de görüldüğü gibi hipofiz ön-arka çapının hipoplazik ön tanı koydurucu duyarlılık değeri % 82, özgüllük değeri ise %73 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, prepubertal dönemde diğer hipofiz ölçümlerinden daha çok hipofiz ön-arka çapının dikkate alınması gerektiğini göstermiştir.

Yapılan araştırmada ayrıca, hipofiz bezine dayalı ölçümlerde yaşın etkisi de incelenmiştir. Bunun için prepubertal ve pubertal dönemde hipofiz ölçümlerinin yaşla korelasyonunun olup olmadığı hesaplanmıştır. Buna göre; prepubertal dönemde hiçbir hipofiz ölçümünün yaşa bağlı olarak değişmediği görüldü. Pubertal dönemde ise hipofiz ölçümlerinden hipofiz yüksekliği ve hacminin yaşla korelasyonu olduğu bulundu. Buna göre; pubertal dönemde her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığı takdirde hipofiz yüksekliği ve hacminin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin tek kesim noktası alındığı duruma göre artışı görüldü.

Hipofiz yüksekliğine ait Roc eğrisi sonucuna göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut-off) değeri 5,00 mm olarak belirlenmiştir. Bu ölçüm düzeyiyle hipoplazi ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık değeri %86, özgüllük değeri %70, PPV değeri %83, NPV değeri %75, AR değeri %80 olarak hesaplanmıştır.

Hipofiz için hipoplazik denebilecek sınırın belirlenmesinde tek bir kesim noktası belirlemek yerine her yaş için (9-15) duyarlılık ve özgüllüğünün toplamda en yüksek olduğu kesim noktaları belirlenerek; bu değerlerin altındaki ölçümler için MRG'ye göre hipoplazik demek suretiyle bu tanı düzeyinin klinik tanı karşısındaki geçerliliği incelenmiştir. Hipofiz yüksekliğinin her yaş için ayrı ayrı alınan en yüksek özgüllük ve duyarlılık değerlerinde kesim noktaları 9 yaş için, 4,5 mm, 10 yaş için 4,8 mm, 11 yaş için 4,9 mm, 12 yaş için 5 mm, 13 yaş için 5,2 mm, 14 yaş için 5,4 mm, 15 yaş için 5,8 mm olarak belirlenmiştir. Duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 9 yaş için %100-%100, 10 yaş için %86-%67, 11 yaş için %75-%75, 12 yaş için %92-%50, 13 yaş için %87-%67, 14 yaş için %83-%75, 15 yaş için %100-%100'dür. Buna göre; her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığı takdirde hipofiz yüksekliğinin duyarlılık değeri %84, özgüllük değeri %80, PPV değeri %88, NPV değeri %75, AR değeri %83 olarak hesaplanmıştır. Pubertal dönem için hipoplazik tanı koydurucu tek kesim noktası alındığı zaman elde edilen değerler ile her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığında elde edilen değerler karşılaştırıldığında her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığında özgüllük, PPV ve AR değerlerinde artış olduğu, duyarlılık değerinde ise çok önemli bir fark olmadığı, NPV değerinin ise her iki durumda da eşit olduğu tespit edilmiştir.

Hipofiz hacminin hipoplazi tanı koyma sınırını belirlemek için yapılan Roc analizine göre en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri için kesim noktası (cut-off) değeri 173 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir. Bu ölçüm düzeyiyle hipoplazik ön tanısının klinik tanıya göre duyarlılık değeri %88, özgüllük değeri %70, PPV değeri %83, NPV değeri %78, AR değeri %81 olarak hesaplanmıştır. Hipofiz hacmi için hipoplazik denebilecek sınırın belirlenmesinde tek bir cut-off değeri belirlemek yerine her yaş için duyarlılık ve özgüllüğünün toplamda en yüksek olduğu kesim noktaları belirlenerek; bu değerlerin altındaki ölçümler için MRG'ye göre hipoplazik demek suretiyle bu tanı düzeyinin klinik tanı karşısındaki geçerliliği incelenmiştir. Hipofiz hacminin her yaş için ayrı ayrı alınan en yüksek özgüllük ve duyarlılık değerlerinde kesim noktaları 9 yaş için 169,9 mm<sup>3</sup>, 10 yaş için 152 mm<sup>3</sup>, 11 yaş için 130,4 mm<sup>3</sup>, 12 yaş için 136,7 mm<sup>3</sup>, 13 yaş için 139,3 mm<sup>3</sup>, 14 yaş için 172,8 mm<sup>3</sup>, 15 yaş için 227,6 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir. Duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla 9 yaş için %100-%100, 10 yaş için %86-%67, 11 yaş için %75-%75, 12 yaş için %99-%100, 13 yaş için %87-%100, 14 yaş için %84-%100, 15 yaş için %100-%100'dür. Buna göre; her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığı takdirde hipofiz hacminin duyarlılık değeri %88, özgüllük değeri %90, PPV değeri %94, NPV değeri %82,

AR değeri %89 olarak hesaplanmıştır. Pubertal dönem için hipoplazik tanı koydurucu tek kesim noktası alındığı zaman elde edilen değerler ile her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığında elde edilen değerler karşılaştırıldığında zgllk, PPV,NPV, AR değerlerinin her yaş için ayrı ayrı kesim noktaları alındığında arttığı, duyarlılık değerinin ise her iki durumda eşit olduğu tespit edilmiştir.

Yaş	Hipofiz Yüksekliği	Hipofiz Hacmi
9	4,5 mm	169,9 mm <sup>3</sup>
10	4,8 mm	152 mm <sup>3</sup>
11	4,9 mm	130,4 mm <sup>3</sup>
12	5 mm	136,7 mm <sup>3</sup>
13	5,2 mm	139,3 mm <sup>3</sup>
14	5,4 mm	172,8 mm <sup>3</sup>
15	5,8 m	227,6 mm <sup>3</sup>

**Tablo 19: Pubertal dönemde her yaş için hipofiz yüksekliği ve hacminin kesim noktaları (cut-off değerleri)**

Elde edilen bu sonuçlar özellikle pubertal dönemde hipofiz hacmi ve yüksekliğinin yaşla korelasyon gösterdiğinin ve buna bağlı olarak hipofizer boy kısalığı tanısında hipoplazi denilebilecek sınırın belirlenmesinde tek bir kesim noktası yerine her yaş için ayrı ayrı kesim noktalarının alınmasının tanı konulabilirlik değerlerini ykselttiğinin hatırlanması gerektiğini ve klinisyenin bu dönemde yaşı dikkate alması gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.



## **BÖLÜM 5**

### **ÖZET**

#### **5.1.AMAÇ:**

Patolojik boy kısalığı çocukluk yaş grubunda sık rastlanan bir durumdur. Patolojik boy kısalığı olan hastalarda hipofize yönelik MR incelemede hipofiz bezi boyutları ölçülmesi tanıya katkı sağlamaktadır.

Biz bu çalışmamızda patolojik boy kısalığı olan prepubertal ve pubertal dönem çocuklarda hipofiz bezi boyutları ve hacmini hesaplayarak sadece boyut ölçümünün tanıya katkısını, prepubertal ve pubertal dönemde hangi hipofiz boyutunun tanıda daha değerli olduğunu ve prepubertal ve pubertal dönemde hipofiz boyutlarının yaşa bağlı olarak değişimini araştırmayı amaçladık.

#### **5.2.GEREÇ VE YÖNTEM:**

Çalışmamıza hasta grubundan 101, kontrol grubundan 60 hasta olmak üzere 161 hasta dahil edildi. Bunlardan 81 hasta pubertal, 80 hasta prepubertal dönemden idi. Bu hastaların çekilen hipofiz MR'ları retrospektif olarak incelendi ve hipofiz yüksekliği, hipofiz ön-arka çapı, hipofiz genişliği ölçülerek hipofiz volumü hesaplandı.

#### **5.3.BULGULAR:**

Çalışmamızda prepubertal ve pubertal dönemde hipofiz ölçümlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu.

Prepubertal dönemde hipofiz ön-arka çapının ve hipofiz hacminin pubertal dönemde ise hipofiz yüksekliğinin ve hipofiz hacminin patolojik boy kısalığı tanısında daha değerli olduğu görüldü.

Çalışmamızda ayrıca pubertal dönemde hipofiz yüksekliği ve hipofiz hacminin yaşa bağlı olarak değiştiği ve her yaş için kesim noktaları dikkate alınarak yapılan ölçümlerde hipofiz yüksekliği ve hacminin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin tek kesim noktası alındığı duruma göre arttığı görüldü.

#### **5.4.SONUÇ:**

Patolojik boy kısalığı tanısında , prepubertal dönemde hipofiz ölçümlerinden hipofiz ön-arka çapı, pubertal dönemde ise hipofiz yüksekliği ölçülerek hipofiz hacmi hesaplanmadan da tanıya katkı sağlanabilir. Ayrıca pubertal dönemde hipofiz hacmi ve

yüksekliğinin yaşla korelasyon göstermesi klinisyenin bu dönemde yaşı dikkate alması gerektiğini vurgulamaktadır.

## **BÖLÜM 6**

### **SUMMARY**

#### **6.1.PURPOSE:**

Pathological short stature in childhood is a common case. In patients with pathological short stature, the measurement of pituitary gland sizes during magnetic resonance imaging intended for pituitary contributes to the diagnosis.

In this study, we aimed to research the pathologic short stature among the children in pre-pubertal and pubertal period the contribution of only pituitary gland size and volume calculations to the diagnosis, which pituitary size is more valuable during diagnosis in the pre-pubertal and pubertal period and the variation of pituitary sizes according to the age during pre-pubertal and pubertal period.

#### **6.2.MATERIALS AND METHODS:**

For our study, 101 people from ‘‘patient group’’ and 60 patients from ‘‘control group’’, total of 161 patients were included. 81 of those patients were from pubertal and 80 of them were from the pre-pubertal period. The pituitary magnetic resonance imaging of those patients was examined retrospectively and their pituitary level, pituitary anterior-posterior diameter, pituitary width was calculated and in the end pituitary volume was calculated.

#### **6.3.FINDINGS:**

In our study, according to the pituitary measurements among the patients in pre-pubertal and pubertal period, the amount of measurements in ‘‘patients group’’ was significantly lower than the ‘‘control group’’.

In Pre-pubertal period, pituitary anterior-posterior diameter and volume of pituitary, In Pubertal period, high level of pituitary and pituitary volume was more valuable in pathological short stature diagnosis.

In our study, we have also seen that the pituitary level and pituitary volume in pubertal period is changing according to the age and in the measurements made for all ages according to the cutting points, sensitive and spesitive values for pituitary level and volume increases according to the single cutting point.

#### **6.4.CONCLUSION:**

In pathological short stature diagnosis, pituitary anterior –posterior diameter during pituitary measurement in pre-pubertal period, pituitary level measurement in pubertal period may contribute to the diagnosis without calculating the pituitary volume. Also, the correlation of pituitary volume and level with the age emphasizes that the clinician should take the age into consideration.

## **KAYNAKÇA:**

1. Grossman RI., Yousem DM *Neuroradiology: The Requisites*. 2nd ed. Boston: Mosby, 2003; 518-528
2. Pisaneschi M., Kapoor G. *Imaging the Sella and Parasellar Region*. *Neuroimag Clin North Am* 2005;15: 203 – 219
3. Manelfe C. *Normal Imaging Of The Sella And Parasellar Region*, (<http://www.star-program.com/resource.ashx/abstract/649>)
4. Ruscellada J. *Imaging of parasellar region*. *Eur Radiol* 2004;15:549-559
5. Tang YC , Zhao ZM, Lin XT, Sun B, Fan LZ, Hou ZY, Qi HT, Li ZP, Liu SW *The thin sectional anatomy of the sellar region with MRI correlation*. *Surg Radiol Anat* 2008
6. Osborn AG., *Diagnostic Neuroradiology*: 1st ed. St. Louis: Mosby 1994;461-4
7. Hald J.K., Brunberg J.A., Chong B.W. *Pituitary gland and parasellar region* in: Edelman R. R., Hesselink R.J. Zlatkin B.M., Crues V.J. *Clinical magnetik resonance imaging*. Vol 2. 3rd ed. Philedelphia: Saunders, 2006; 1181-1186
8. Moore KL., Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams-Wilkins.1999; 843-845
9. Blumendfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases* Sunderland: Sinauer Associates Inc, 2002; 737-746
10. Knappe UJ., Konerding MA., Schoenmayr R. *Medial wall of the cavernous sinus: microanatomical diaphanosopic and episcopic investigation*. *Acta Neurochir* 2009;151:961–967
11. Thibodeau GA., Patton KT., *Anatomy-Physiology*. 4th ed. St Louis Missouri: Mosby. 1999;492-498
12. Dyson M. *Endocrine System* in: Williams PC, Bannister LH, Berry MH. *Gray’s anatomy* 38th ed. Newyork: Churchill Livingstone 1995;1882-1891
13. Snell RS, *Clinic Anatomy*.Çev ed: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi1998;695

14. Hesselink JR, FACR Sella And Parasellar Region, (<http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/Text/br-370.htm>)
15. Hamilton EB, Salzman KL, Osborn AG. Anatomic and Pathologic Spectrum of Pituitary Infundibulum Lesions. AJR 2007; 188:W223–W232
16. Smithus,R.Brain,Anatomy,2008,(<http://www.radiologyassistant.nl/en/48f4c4ccd9682>)
17. Guyton A.C., Hall J.E., Textbook Of Medical Physiology.Çev.ed.Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel tıp kitabevi.1996; 933-1045
18. Patestas MA. Gartner LP. Neuroanatomy. United Kingdom:Blackwell Science Ltd. 2006;376-381
19. Lifshitz F Pediatric Endocrinology fifth edition New York:İnforma Healthcare USA.2007;1-135
20. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. Çev.ed.Aytekin Y.İstanbul: Barış kitapçılık Ltd. Şti. 1998; 380-385
21. Carpenter CJ., Griggs RC., Loscalzo J. Cecil Essentials Of Medicine 5th Ed.Philadelphia:The Curtis Center. 2001;545-550
22. Pescovitz OH., Eugster EA., Pediatric endocrinology : Mechanisms, Manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins.2004;63-224
23. Nelson, Behrman E.R., Kliegmen R.M., Essentials Of Pediatrics. 3rd ed.Çev.ed. Tuzcu M. İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 2001; 648-655
24. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2001; 120-131
25. Walvoord EC,. Rosenman MB, Eugster EA. Prevalence of Adrenocorticotropin Deficiency in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency. The J Clin Endocrinol & Metabolism 2004;89(10):5030–5034
26. Shimatsu A. Hypopituitarism: Oddities Horm Res 2007 ;68(suppl 5):137
27. Hamilton J, Blaser S, Daneman D.MR Imaging in Idiopathic Growth Hormone Deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1609–1615
28. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP, Multiple Pituitary Hormone Deficiency (Mphd).İn: Pediatr Endocrinol Chapter 1a. Growth And Growth Disorders. 2010

29. Ferry,R.,Hypopituitarism in Children.2007,  
([http://www.emedicinehealth.com/hypopituitarism\\_in\\_children/article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/hypopituitarism_in_children/article_em.htm))
30. Geffner M.E., Hypopituitarism in Childhood. 2002  
<http://www.medscape.com/viewarticle/438527>
31. Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ, Savage MO. Childhood Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury. GGH journal 2009
32. Spiliotis BE., August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB, Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction. J American Med Assoc 1984;vol : 251.no:1.
33. Frindik JP, Pituitary Morphologic Anomalies and Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Growth Hormone Deficiency. The Endocrinologist 2001;11: 289–295
34. Bordallo MAN, Tellerman LD, Bosignoli R, Oliveira FRM, Gazolla FM, Madeira IR, Zanier JFC, Henriques JLM. Neuroradiological investigation in patients with idiopathic growth hormone deficiency. J de Pediatr 2004;0021-7557
35. Douglas D Neuroradiology Useful for Classifying Hypopituitarism Clin Endocrinol 2009;71:376-382
36. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P Growth Hormone Deficiency with Ectopic Neurohypophysis: Anatomical Variations and Relationship between the Visibility of the Pituitary Stalk Asserted by Magnetic Resonance Imaging and Anterior Pituitary Function J Clin Endocrinol & Metabol. 1999; Vol. 84, No. 7
37. Osorio MGF, Marui S, Jorge AL, Latronico AC , Lo LS, Leite CC, Estefan V, Mendonca BB, Arnhold IP Pituitary Magnetic Resonance Imaging and Function in Patients with Growth Hormone Deficiency with and without Mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 Genes J Clinical Endocrinol & Metabol 2002; 87(11):5076–5084
38. 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
39. Phillips PH, Spear C, Brodsky MC. Magnetic resonance diagnosis of congenital hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. J AAPOS. 2001 Oct;5(5):275-80.

40. Sperling MA, The Pathophysiology of Growth Hormone Deficiency 2006 (<http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5b/neuroendoframe5b.htm>)
41. Radovick S, Cohen LE., Wondisford FE. The Molecular Basis of Hypopituitarism *Horm Res* 1998; 49:30-36
42. Chapman I.M. Hypopituitarism in Children Resulting in Short Stature (Pituitary Dwarfism). 2007,<http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch151/ch151e.html>
43. Fink A. M., Vidmar S., Kumbla S., Pedreira C. C., Kanumakala S., Williams C., Carlin J. B., Cameron F. J. Age-Related Pituitary Volumes in Prepubertal Children with Normal Endocrine Function: Volumetric Magnetic Resonance Data. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2005;90(6):3274–3278
44. MacMaster FP, Keshavan M, Mirza Y, Carrey N, Upadhyaya AR, El-Sheikh R, Buhagiar CJ, Taormina SP, Boyd C, Lynch M, Rose M, Ivey J, Moore GJ, Rosenberg DR. Development and sexual dimorphism of the pituitary gland. *Life Sci.* 2007 February 13; 80(10): 940–944
45. Gudinchet F, Brunelle F, Barth MO, Taviere V, Brauner R, Rappaport R, Lallemand D. MR imaging of the posterior hypophysis in children. *AJR* 1998;153:351-354
46. Doerfler A, Richter G. Lesions within and around the Pituitary. *Clin Neuroradiol* 2008;18:5–18
47. Takano K, Utsunomiya H, Ono H, Ohfu M, Okazaki M. Normal Development of the Pituitary Gland: Assessment with Three-dimensional MR Volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:312–315
48. Marziali S, Gaudiello F, Bozzao A, Scire` G, Ferone E, Colangelo V, Simonetti A, Boscherini B, Floris R, Simonetti G Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI. *Pediatr Radiol* 2004;34: 547–551
49. Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, Baumann G Pituitary Hypoplasia in Patients with a Mutation in the Growth hormone–releasing Hormone Receptor Gene *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:685–689
50. Arends NJT, Lip Wvd, Robben SGF, Hokken-Koelega ACS MRI MRI findings of the pituitary gland in short children born small for gestational age (SGA) in



comparison with growth hormone-deficient (GHD) children and children with normal stature *Clinical Endocrinol* 2002;57: 719-724

51. Garel C, Leger J Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non-Tumoral Hypopituitarism in Children *Horm Res* 2007; 67: 194-202

52. Tien RD, Kurharczyk J, Bessette J, Middleton M MR Imaging of the Pituitary Gland in Infants and Children: Changes in Size, Shape, and MR Signal with Growth and Development *AJR* 1992;158:1151-1154

53. Cox DT, Elster AD Normal pituitary gland : Changes, in shape, size, and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging *Radiology* 1991;179:721-724

54. 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;16:1413-1419

55. Nagel BHP, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion *Eur J Pediatr* 1997; 156: 758-763

56. Castillo M Pituitary Gland: Development, Normal Appearances, and Magnetic Resonance Imaging Protocols *Magn Reson Imaging* 2005; 16: 259-268