



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPOFİZ KİTLELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim BAĞCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPOFİZ KİTLELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim BAĞCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

Nisan, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. İbrahim BAĞCI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPOFİZ KİTLELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tıpta uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

İmza:

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: / / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“Çocukluk Çağında Hipofiz Kitlelerinin Değerlendirilmesi” isimli uzmanlık tezinde
Dr. İbrahim Bağcı

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2023

Dr. İbrahim BAĞCI

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ, Doç. Dr. Begümhan BAYSAL ve Uzm. Dr. Sabriye Gülçin BOZBEYOĞLU katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. İbrahim BAĞCI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İdrari Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hocalarına,

Tez sürecimde her zaman ilgili ve anlayışlı olan, sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ'e,

Yaptığımız bu çalışmada, desteklerini ve katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Begümhan BAYSAL ve Sayın Uzm. Dr. Sabriye Gülçin BOZBEYOĞLU'na

Tüm zorlukların birlikte üstesinden geldiğimiz, aynı yolda olmaktan kıvanç duyduğum eş kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma,

Bana benden fazla güvenerek, bugünlere gelmeme vesile olan annem Saadet BAĞCI ve babam Mustafa Kemal BAĞCI'ya,

En iyi dostum, müstakbel meslektaşım, kardeşim Batuhan Enes BAĞCI'ya,

Hayatın her alanında olduğu gibi, çalışma aşamasında da desteklerini hep hissettiğim canım eşim, hayat yoldaşım Banu BAĞCI'ya,

Kucağıma verilmesiyle beraber, bana verilmeyen her şeyi telafi eden, henüz ifade edememiş olsa da beni baba yapan, mutluluk kaynağım, canım kızım İpek BAĞCI'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim BAĞCI

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ	3
2.2. ANATOMİ.....	3
2.3. FİZYOLOJİ.....	4
2.4. ÖN HİPOFİZ HORMONLARI	6
2.4.1. Tirotropin (TSH)	6
2.4.2. Gonadotropinler (FSH ve LH)	6
2.4.3. Kortikotropin (ACTH)	7
2.4.4 Laktotropin (PRL)	7
2.4.5 Somatotropin (GH)	8
2.5. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI	9
2.5.1. Vazopressin (ADH).....	9
2.5.2. Oksitosin	9
2.6. HİPOFİZ ADENOMLARI.....	10
2.6.1. Epidemiyoloji.....	10
2.6.2. Sınıflandırma.....	10
2.6.2.1. Laktotrop Adenom.....	12
2.6.2.2. Kortikotrop Adenom	12

2.6.2.3. Somatotrop Adenom.....	13
2.6.2.4. Tirotrop Adenom (TSHoma)	14
2.6.2.5. Gonadotrop Adenom	15
2.6.2.6. Fonksiyonel Olmayan (nonfonksiyone) Hipofiz Adenomu	15
2.7. RATHKE KLEFT KİSTİ (RKK).....	16
2.8. HİPOFİZ RADYOLOJİSİ	17
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. HİPOFİZER HORMON BOZUKLUKLARININ TANIMLANMASI.....	21
3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER.....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	24
4.2. KONTRASTLI MRG ÇEKİM SAYILARI VE ENDİKASYONLARI	24
4.3. MRG SONUÇLARI.....	25
4.4. HİPOFİZ KİTLESİ SAPTANAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
4.5. HİPOFİZ KİTLESİ SAPTANAN HASTALARIN DAĞILIMI VE ÖZELLİKLERİ.....	26
4.6. HİPOFİZ KİTLELERİNİN KONTROL GÖRÜNTÜLEMELERİ	28
4.7. HASTALARIN LABARATUVAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	30
4.8. RATHKE KLEFT KİSTLERİNİN DENSİTELERİNİN DAĞILIMI	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
TSH.....	Tiroid Uyarıcı Hormon
PRL	Prolaktin
BH.....	Büyüme Hormonu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
LH	Luteinizan Hormon
ACTH.....	Adrenokortikotropik Hormon
POMC	Proopiomelanokortin
MSH.....	Melanosit Uyarıcı Hormon
TSHR	Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
IP3.....	İnositol Trifosfat
DAG.....	Diaçilgliserol
GnRH.....	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
ADH.....	Antidiüretik Hormon
D2.....	Dopamin
TSC	Transsfenoidal Cerrahi
RT	Radyoterapi
SSA	Somatostatin Analogu
RKK.....	Rathke Kleft Kisti
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
SHBG.....	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1:	Ön Hipofiz Bezinin Hücreleri, Hormonları ve Hormonların Fizyolojik İşlevleri	5
Tablo 2.2:	Hipofiz Adenomlarının Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Tedavisi	11
Tablo 2.3:	Hipofiz İnsidentalomalarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi İçin Akış Diyagramı.	16
Tablo 3.1:	Hipofiz MRG Uygulama Protokolü	22
Tablo 4.1:	Hipofiz Görüntüleme Endikasyonlarının Dağılımı	24
Tablo 4.2:	MRG’de Kitle Saptanan Hastaların Dağılımı.....	25
Tablo 4.3:	Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı	26
Tablo 4.4:	Hastaların MRG Sayılarının Dağılımı	26
Tablo 4.5:	Kitle Özelliklerinin ve Yerleşimlerinin Dağılımı	27
Tablo 4.6:	Mikroadenom ve Makroadenomlarda Fonksiyonların Dağılımı	27
Tablo 4.7:	Cinsiyet ve Yaşa Göre, İlk Tanıda En Büyük Kitle Çapı Ortalamalarının Değerlendirilmesi	28
Tablo 4.8:	Görme Alanı Etkilenme Durumuna Göre, En Büyük Kitle Çapı Ortalamalarının Değerlendirilmesi	28
Tablo 4.9:	Mikroadenomlar ve Rathke Kleft Kistlerinde İlk Boyuta Göre, Son Boyut Değişimlerinin Değerlendirilmesi	29
Tablo 4.10:	İlk Boyut ile Boyut Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.11:	Hipofiz Kitlesi Olan Hastalar ve Aldıkları Tedavilerin Dağılımı	31
Tablo 4.12:	Kitle Özelliği ile Hormon Replasman Tedavisi Kullanma Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	31
Tablo 4.13:	Rathke Kleft Kistlerinin, T1 ve T2 Sekans Dansite Dağılımları (n=91)	31
Tablo 4.14:	RKK’ların, T1 – T2 Dansiteleri ile Hipofizer Hormon Eksikliği Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:	Gelişmekte Olan Hipofizin 16. Haftadan Sonra Görünümü	3
Şekil 2.2:	Suprasellar Uzantılı Bir Makroadenomun Sagital Kesit Görünümü.	11
Şekil 2.3:	Farklı Rathke Kleft Kistlerinin T1 Sekansında Sagital Kesit Görünümü.	17
Şekil 2.4:	Normal Hipofiz Bezinin MRG Görüntüsü	18
Şekil 3.1:	Hasta Akış Diyagramı	20
Şekil 4.1:	Hipofiz Kitlelerinin Dağılımı	27



ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPOFİZ KİTLELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Çocuklarda ve ergenlerde hipofiz mikroadenomları ve Rathke yarık kistleri (RKK) için takip önerilerine ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu hipofiz lezyonlarını pediatrik yaşta değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu bağlamda, bu çalışmanın amacı pediatrik hipofiz kitlelerinden şüphelenilen hastaların takipleri sırasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile klinik semptomları, hormonal profilleri ve büyüme potansiyelleri hakkındaki verileri sunmaktır.

Materyal ve Metod: Ocak 2015-Şubat 2023 tarihleri arasında çekilen, 888 çocuğun hipofiz MRG'leri yeniden değerlendirildi. Bunların 116'sına radyolojik olarak hipofiz kitlesi teşhisi kondu. Lezyonun ilk ve son MRG'deki boyutu ve aradaki tüm MRG incelemeleri yeniden değerlendirildi. Klinik semptomatolojileri ve hipofiz hormonal profilleri de kaydedildi.

Bulgular: Hipofiz kitlesi olan 116 çocuğun medyan yaşı 10'du (1.1-17.8 aralığında) ve bunların 73'ü kadındı. Radyolojik olarak tanı konulan hipofiz kitlelerinin tipi 91 RKK, 18 mikroadenom (10 nonfonksiyonel, 6 laktotrop, 2 kortikotrop) 5 makroadenom (2 laktotrop, 1 tiotrop, 1 laktotrop ve kortikotrop, 1 nonfonksiyonel) ve 2 kraniofarenjioma idi. Üç makroadenom (1 tiotrop, 1 laktotrop ve kortikotrop, 1 nonfonksiyonel), 2 mikroadenom (2 kortikotrop), 2 kraniofarenjiom ve 1 RKK olmak üzere hipofiz kitlesi olan 8 çocuğa transsfenoidal cerrahi uygulandı. 23 hastaya görme alanı muayenesi yapıldı ve bunların 5'inde (2 kraniofarenjiom, 1 laktotrop ve kortikotrop makroadenom, 1 nonfonksiyonel makroadenom ve 1 RKK) görme alanı defekti saptandı ve transsfenoidal cerrahi uygulandı. Hipofiz kitlesi olan 72 çocuk ise çeşitli nedenlerle hormon replasman tedavisi aldı. Hipofiz kitlesi olan 116 çocuktan 56'sına tekrar MRG uygulandı (ortanca 2, aralık 2-8) ve ortanca 32 ay (8-96 arası) konservatif olarak izlendi. Hastaların 44'ü RKK ve 12'si mikroadenomdu. (10'u nonfonksiyonel, 2'si laktotrop). Takip süresi boyunca bu hastaların hiçbirinde kitle boyutunda anlamlı bir artış saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, fonksiyon göstermeyen mikroadenomların ve RKK'lerin takipte büyümediğini, kitle etkisi veya yeni hormon sekresyon bozukluğuna yol açmadığını saptadık. Hipofiz kitlesi olan hastalarda tanının 1. yılında çekilen MRG'lerde büyüme saptanmaz ise yeni bir hormonal bozukluk ve/veya klinik bulgu ortaya çıkması durumunda kontrol MRG planlanmasını öneriyoruz.



ABSTRACT

EVALUATION OF PITUITARY MASSES IN CHILDHOOD

Introduction: No guidelines are available on follow-up recommendations for pituitary microadenomas and Rathke cleft cysts (RCC) in children and adolescents. There is a paucity of studies assessing these pituitary lesions in pediatric ages. In this regard, the objective of this study is to present data on clinical symptoms, hormonal profile and growth potential of suspected pediatric pituitary masses by magnetic resonance imaging (MRI) during their follow-ups.

Material and Method: The MRIs of 888 children performed between January 2015 and February 2023 were reevaluated. Amongst, 116 were radiologically diagnosed with a pituitary mass. Size of the lesion at the first and latest MRI, as well as all individual MRI examinations in between, were reassessed. Their clinical symptomatology and pituitary hormonal profile were also recorded.

Results: The 116 children with a pituitary mass had a median age of 10 years (range 1.1-17.8) and 73 of them were female. The type of pituitary masses diagnosed radiologically were 91 RCC, 18 microadenoma (10 non-functional, 6 lactotrope, 2 corticotrope) 5 macroadenoma (2 lactotrope, 1 thyrotrope, 1 lactotrope and corticotrope, 1 non-functional) and 2 craniopharyngioma. Transsphenoidal surgery was performed in 8 children with pituitary masses including 3 macroadenoma (1 thyrotrope, 1 lactotrope and corticotrope, 1 non-functional), 2 microadenoma (2 corticotrope), 2 craniopharyngioma and 1 RCC. Visual field examination was performed in 23 patients, and 5 of them (2 craniopharyngioma, 1 lactotrope and corticotrope macroadenoma, 1 non-functional macroadenoma and 1 RCC) were found to have visual field defect and underwent transsphenoidal surgery. On the other hand, 72 children with a pituitary mass received hormone replacement therapy for various reasons. Of the 116 children with a pituitary mass, 56 underwent repeated MRI (median 2, range 2-8) and were followed conservatively for a median of 32 months (range 8-96). Amongst, 44 had the diagnosis of RCC and 12, microadenoma (10 non-functional, 2 lactotrope). No significant increase in mass size was detected in any of these patients during the follow-up period.

Conclusion: In our study, we found that non-functioning microadenomas and RCCs did not grow at follow-up, did not cause mass effect or new hormone secretion disorder. We suggested if no growth is detected in MRIs performed at the 1st year of diagnosis of patients with pituitary masses, further MRI should be performed after ensuing of a new hormonal disorder and/or clinical findings.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında hipofiz görüntülemesinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ve görüntüleme teknolojisinin günden güne gelişim göstermesi nedeniyle saptanan hipofiz kitlelerinin sayısı artmaktadır. Çocukluk çağında bu kitleler baş ağrısı şikayetiyle yapılan beyin görüntülemesi, erken ergenlik, büyüme hormonu eksikliği veya galaktore gibi nedenlerle yapılan hipofiz görüntülemeleri sonucu saptanırlar (1). Bu kitleler; Rathke kleft kistleri, hipofiz adenomları, kraniofaringiomalar ve araknoid kistlerden oluşur.

Hipofiz kitlelerinin birçoğu semptom göstermediği için toplumdaki sıklığını tahmin etmek oldukça zordur. Hipofiz adenomu sıklığının değerlendirildiği bir erişkin meta-analizinde (3 radyografi çalışması, 7 otopsi çalışması), otopsi çalışmalarında hipofiz adenomunun prevalansı %14,4, radyografi çalışmalarında ise %22 olarak saptanmıştır (2). Pediatrik popülasyondaki kafa içi tümörlerin %19,7'si hipofiz bölgesinden kaynaklanmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda pediatrik popülasyonda tesadüfi hipofiz lezyonları nispeten nadir olmakla beraber yaşla beraber artış göstermektedir (4).

Bu lezyonlar klinikte kitle etkisi ya da endokrin fonksiyon bozukluğu yoluyla semptom gösterirler. Semptom gösteren lezyonlar, medikal, cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilirler (5). Fonksiyon göstermeyen hipofiz kitleleri ise takibe alınır. Çocukluk çağında fonksiyonel olmayan hipofiz kitlelerinin takibiyle alakalı geniş serili çalışmalar ve bir görüş birliği (konsensüs) bulunmamaktadır. Bu durum, ilgili hastaların takibinde klinisyenler için güçlük yaratmaktadır.

Hipofiz kitlesi olan hastalar bazı erişkin kılavuzlarına göre takip edilmektedir. 2011 yılında Uluslararası Endokrin Cemiyeti (Endocrine Society) hipofiz insidentalomalarıyla ilgili bir kılavuz yayımlamıştır. Kılavuzda, hastadan kapsamlı öykü, detaylı fizik muayene, lezyon optik kiazmaya veya sinire yakınsa görme alanı muayenesi ve makroadenomlar için 6 ayda, mikroadenomlar için yıllık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) takipleri yapılması önerilmektedir (6). Galland ve arkadaşlarının yayımladığı Fransız konsensusunda ise <5mm çapında fonksiyon göstermeyen (nonfonksiyone) hipofiz adenomları için ne radyolojik ne de hormonal izlem önerilmemektedir (7). Fakat bu erişkin kılavuzlarında yapılan önerilerin çocuk hastaların takibi için uygun olup olmadığı bilinmemektedir.

Çocuklarda genellikle fonksiyon göstermeyen bu kitleler için yapılan çok sayıda görüntülemenin; MRG'nin zor uygulanışı, uygun çekim kalitesinin elde edilebilmesi için çocuklarda anestezi ihtiyacı, kontrast yükü ve yüksek maliyet nedeniyle gerekliliği düşündürücüdür.

Biz bu çalışmada çocuklardaki hipofiz kitlelerinin sıklığını, dağılımını, hipofizer hormon profilleri ile olan ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

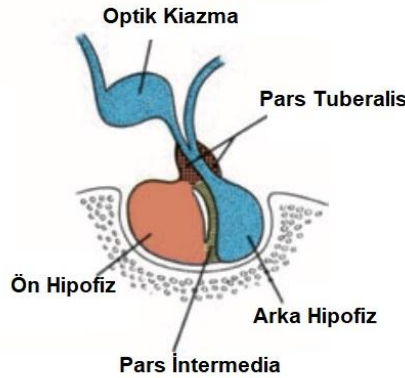


2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezi, başlangıçta iki ayrı ektodermal primordiadan gelişir. Sonradan birleşen bu yapılardan biri, Rathke kesesi olarak bilinen orofaringeal membranın hemen önünde stomodeumun (ilkel ağız boşluğu) ektodermal dış cebidir, diğeri ise diensefalonun aşağı doğru uzantısıdır. Embriyo yaklaşık 3 haftalık olduğunda, Rathke kesesi ağız boşluğunda öne doğru çıkıntı yapar ve daha sonra infundibulumu doğru dorsal yönde büyür. İkinci ayın sonunda oral kavite ile bağlantısını kaybeder ve infundibulum ile yakın temas halindedir.

Rathke kesesinin ön duvarındaki hücrelerin sayısı hızla artar ve hipofizin ön lobunu (adenohipofiz) oluşturur. Bu lobun küçük bir uzantısı olan pars tuberalis, infundibulumun sapı boyunca büyür ve sonunda onu çevreler. Rathke kesesinin arka duvarı, insanlarda çok az önemi olan pars intermediaya dönüşür. İnfundibulum, hipofizin arka lobunu (nörohipofiz) oluşturur (8,9) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Gelişmekte Olan Hipofizin 16. Haftadan Sonra Görünümü

2.2. ANATOMİ

Hipofiz bezinin ön, orta ve arka lobları, her biri farklı hücre popülasyonları, salgı ürünleri ve düzenleyici mekanizmalar ile karakterize edilen üç ayrı endokrin organ olarak işlev görür. Hipofiz bezinin doğumda ortalama ağırlığı yaklaşık 100 mg'dır. Çocuklukta hızlı büyür, sonrasında, ikinci on yılın ikinci yarısında, yetişkin ağırlığına (yaklaşık 500-

600 mg) ulaşana kadar daha yavaş büyümeye devam eder. Yetişkin hipofizi yaklaşık 10 mm uzunluğunda, 10 ila 15 mm genişliğinde ve yaklaşık 5 mm yüksekliğindedir.

Hipofiz bezi, kafatası tabanının merkezine yakın bir fibroosseoz kompartman olan hipofizer fossa içinde yer alır. Hipofizer fossa önde, arkada ve altta sella tursikanın kemik bileşenleri ile sınırlıdır. Ön duvarına tuberkulum sella, arka duvarına dorsum sella adı verilir (10). Dura, hipofiz bezini çevreler ve sella (diyafragma sella) üzerinde bir çatı oluşturur. Kavernöz sinüs, üçüncü, dördüncü, altıncı kraniyal sinirleri ve beşinci kraniyal sinirin (V1 ve V2) birinci ve ikinci dallarını içerir, medialden hipofize komşudur. Optik kiazma, diyafram sellanın yaklaşık 5 ila 10 mm üzerindedir (11).

2.3. FİZYOLOJİ

Hipofiz bezi; büyümenin, metabolizmanın, üremenin ve homeostazın merkezi düzenleyicisidir. Hipofiz salgılarından birçoğu, hipotalamustan gelen hormonal veya sinirsel sinyaller tarafından kontrol edilir. Arka hipofizden salgı, hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde son bulan sinir sinyalleri tarafından kontrol edilir. Buna karşılık, ön hipofiz tarafından salgılanan hormonlar, hipotalamusta salgılanan hipotalamik salıcı ve hipotalamik inhibe edici hormonlar (veya faktörler) tarafından kontrol edilir.

Hipofiz bezinin gelişimi, belirgin ve ardışık gelişim basamaklarıyla sağlanır ve ön hipofizi dolduran altı farklı hormon salgılayan beş farklı hücre tipini içeren karmaşık bir nöroendokrin organ meydana getirir. Bunlar; somatotroflar (büyüme hormonu; BH), tirotroflar (tirotropin veya tiroid uyarıcı hormon; TSH), laktotroflar (prolaktin; PRL), gonadotroflar (folikül uyarıcı hormon; FSH ve lüteinize edici hormon; LH) ve kortikotroplardır (kortikotropin veya adrenokortikotropik hormon; ACTH) (Tablo 2.1) (12).

Ara lob, endorfinlerin ve melanosit uyarıcı hormonun (MSH) ana öncüsü olan proopiomelanokortini (POMC) salgılayan melanotrofları içerir. Arka hipofiz veya nörohipofiz, sırasıyla arginin vazopressin ve oksitosin salgılayan hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden gelen magnoselüler nöronların aksonal terminallerinden oluşur (13).

Büyüme hormonu, protein oluşumunu, hücre çoğalmasını ve hücre farklılaşmasını etkileyerek tüm vücudun büyümesini destekler. Adrenokortikotropik hormon (kortikotropin), glukoz, protein ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan adrenal korteksten üretilen kortizol hormonunun salgılanmasını kontrol eder. Tiroid uyarıcı

hormon (tirotropin), tiroid bezi tarafından tiroksin ve triiyodotironin salgılanma hızını kontrol eder ve bu hormonlar vücuttaki hücre içi kimyasal reaksiyonların birçoğunun hızını kontrol eder. Prolaktin, meme bezi gelişimini ve süt üretimini destekler. İki ayrı gonadotropik hormon, folikül uyarıcı hormon ve lüteinize edici hormon, overlerin ve testislerin büyümesini, cinsiyet hormonlarının salgılanmasını ve üreme fonksiyonlarını kontrol eder. Antidiüretik hormon (vazopressin) idrarla su atılımını kontrol ederek vücut sıvılarındaki ozmolariteinin kararlı aralıkta kalmasını sağlar. Oksitosin, emzirme sırasında sütün meme bezlerinden meme uçlarına doğru akmasına ve gebeliğin sonunda bebeğin doğmasına yardımcı olur (12).

Hipofiz sapı hipotalamusu hipofiz bezine bağlar ve hipotalamusun aksonlarını arka loba iletir; aynı zamanda düzenleyici hormonları hipotalamustan bir portal sistem aracılığıyla ön loba iletir. Ön lob, arka lobdan daha büyüktür ve toplam hipofiz hacminin yaklaşık üçte ikisini oluşturur (11).

Tablo 2.1: Ön Hipofiz Bezinin Hücreleri, Hormonları ve Hormonların Fizyolojik İşlevleri (12).

HÜCRE	HORMON	KİMYASAL YAPI	FİZYOLOJİK ETKİ
Somatotroplar	Büyüme Hormonu (GH) (Somatotropin)	191 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Büyümeden sorumludur, insülin benzeri büyüme faktörü-1 salgılanmasını ve lipolizi uyarır; insülinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine etkisini baskılar.
Kortikotroplar	Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) (Kortikotropin)	39 aminoasit uzunluğunda tek zincir	Adrenal kortekste glukokortikoid ve androjen hormonlarının yapımını uyarır.
Tirotroplar	Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) (Tirotropin)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 amino asit) ve β (112 amino asit)	Tiroid foliküler hücrelerinde tiroid hormonunun yapımını uyarır.
Gonadotroplar	Folikül Uyarıcı Hormon (FSH)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 amino asit) ve β (112 amino asit)	Over foliküllerinin gelişimini uyarır; testislerde spermatogenezi düzenler.
	Luteinleştirici Hormon (LH)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 amino asit) ve β (115 amino asit)	Ovulasyona ve overlerde korpus luteum oluşmasına neden olur; overlerin östrojen ve progesteron, testislerin testosteron üretimini uyarır.
Laktotroplar	Prolaktin (PRL)	198 amino asit uzunluğunda tek zincir	Süt yapımını ve salgılanmasını uyarır.

2.4. ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

2.4.1. Tirotropin (TSH)

TSH, tirotrop hücreler tarafından adenohipofizde sentezlenir. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve tiroid hormon salgısını düzenler. Bir glikoprotein hormonu olan TSH, tiroid hormonunun kendisinin (negatif geri bildirim) ve hipotalamustan salıverme faktörü olan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) kontrolü altındadır(14) . İnsan TSH'sının biyolojik yarı ömrü yaklaşık 60 dakikadır. TSH, çoğunlukla böbreklerde ve daha az oranda karaciğerde yıkılır. Salgı pulsatildir ve yaklaşık 21:00'da yükselmeye başlar, gece yarısı zirve yapar ve sonra düşer (15).

Ön hipofizdeki TSH sentezi, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarılır ve klasik bir endokrin negatif geri bildirim döngüsünde tiroid hormonu tarafından inhibe edilir. TSH, tiroid foliküller hücreleri üzerindeki G proteinine bağlı TSHR (TSH reseptör) aracılığı ile tiroid fonksiyonunu kontrol eder. TSH'nın tiroid hücreleri üzerindeki TSHR'ye bağlanması, ağırlıklı olarak cAMP ve yüksek konsantrasyonlarda inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) içeren ikinci haberci yolların uyarılmasına yol açar .TSH, iyot alımı ve organizasyonu gibi farklılaşmış tiroid fonksiyonlarının uyarılmasını, bezden iyodotironinlerin üretimi ve salınmasını sağlar. TSH, ayrıca tiroid hücrelerini apoptozdan koruyan bir faktör olarak görev yapar ve ontogeneizde kritik bir rol oynar (16).

2.4.2. Gonadotropinler (FSH ve LH)

Gonadotropik hormonlar ön hipofizde gonadotrop hücreler tarafından sentezlenir. Bu hormonlar, büyüme, gelişme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette seks steroidlerinin sentezlenmesinden sorumludur. GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon), hücre gövdeleri hipotalamusun çekirdeklerinde bulunan nöronlar tarafından salgılanır. GnRH hipofizer portal kanda ön hipofiz bezine taşınır ve iki gonadotropin olan LH'nın ve FSH'nın salınımını uyarır. Puberte (ergenlik) öncesinde düşük miktarlarda olan GnRH salgısı gittikçe artar ve puberte başlangıcını tetikler.

LH'nın ön hipofiz bezi tarafından salgılanması da döngüseldir ve LH, GnRH'nın pulsatil salınımını takip eder. Tersine, FSH sekresyonu, GnRH'daki daha uzun vadeli değişikliklere yanıt olarak saatler içerisinde daha yavaş değişir. GnRH sekresyonu ile LH sekresyonu arasındaki çok daha yakın ilişki nedeniyle, GnRH yaygın olarak LH salgılatan hormon olarak da bilinir (12). LH, erkeklerde, testislerdeki Leydig hücrelerini uyararak,

buradan testosteron salgılanmasını sağlar. Salgılanan testosteron miktarı, mevcut LH miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

FSH, erkeklerde, seminifer tübüllerdeki Sertoli hücreleri üzerindeki FSH reseptörlerine bağlanarak Sertoli hücrelerinin büyümesine ve spermatogenezin uyarılmasına neden olur. Kızlarda 9 ila 12 yaşları arasında, hipofiz giderek daha fazla FSH ve LH salgılamaya başlar ve bu fizyolojik durum, 11 ila 15 yaşları arasında menstrüasyon döngülerinin başlamasına yol açar. Bu değişim dönemine puberte, ilk adet döngüsünün geliştiği döneme de menarş denir.

Erkeklerde testosteron, kadında östrodiol en önemli negatif geri bildirim son ürünleridir. Testosteron ve östrodiol, LH pulslarının sıklığını ve büyüklüğünü etkileyerek LH yapımını azaltırlar. Testislerin sertoli hücrelerinde, overlerin ise granuloza hücrelerinde yapılan inhibin, FSH yapımını, GnRH yapımını ve FSH salgılanmasını baskılar (15).

2.4.3. Kortikotropin (ACTH)

ACTH, adrenal korteks hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasından sorumludur. Steroid hormonlarının ve esas olarak bir glukokortikoid olan kortizolün sentezlenmesini sağlar. Bazal ve stresle artan glukokortikoid salgısı, ön hipofizde sentezlenen ACTH salgısına bağlıdır. ACTH salgısı, Hipotalamustan Kortikotropin Salıcı Hormon (CRH) tarafından kontrol edilir. Bu hormon, hipotalamustan hipofizer portal sisteme verilir ve bu yolla ACTH salınımını uyaracağı ön hipofiz bezine taşınır (12).

ACTH gün boyunca pulsatil salgılanır ve plazma kortizol bu salınım örüntüsüne yanıt olarak yükselme ve düşme eğilimi gösterir. İnsanlarda salınım atımları en sık sabahın erken saatlerinde görülür ve günlük kortizol üretiminin yaklaşık %75'i sabah 4:00 ile 10:00 arasında gerçekleşir. Dışardan ACTH uygulamalarında, dozun logaritması ile glukokortikoid sekresyonundaki artış arasındaki ilişki pozitif korelasyon gösterir. Serbest glukokortikoidler, ACTH sekresyonunu inhibe eder ve hipofiz inhibisyonunun derecesi dolaşımdaki glukokortikoid seviyesi ile orantılıdır. İnhibitör etki hem hipofizer hem de hipotalamik düzeydedir (15).

2.4.4 Laktotropin (PRL)

Prolaktin esas olarak ön hipofiz bezinden sentezlenen bir hormondur. Klasik olarak, prolaktin işlevi, laktogenez ve galaktopoezin stimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir, bununla birlikte, prolaktinin farklı beyin bölgelerinde çok çeşitli işlevleri uyardığı da iyi

bilinmektedir (17). Prolaktin hormonu, önceleri, sadece süt sentezini uyarma işlevi ile özdeşleştirilmiştir. Ancak yıllar geçtikçe, prolaktine atfedilen işlev yelpazesi şaşırtıcı seviyelere çıkmıştır. Hipofiz hormonları arasında sıradışı ve benzersiz özelliklere sahiptir. Birincisi, ağırlıklı olarak hipotalamus tarafından inhibe edilir ve hipotalamik inhibisyonun kesilmesi durumunda prolaktin seviyesi kanda önemli ölçüde artar. Diğer tüm hipofiz hormonları, salgılanmaları için hipotalamus uyarısı gerektirir. Benzer mekanizma üzerinden, hipofizyotrofik bir prolaktin salınan faktörün varlığı sıkça öne sürülmüştür ancak bu zamana kadar tanımlanamamıştır. İkincisi ise, prolaktinin birincil hedef organı, bir endokrin organ değildir ve bu nedenle diğer hipofiz hormonlarını kontrol eden klasik hormon aracılığı geri besleme döngüsü üzerinden salınımı kontrol edilmez. Onun yerine, prolaktinin kendi salgısını düzenlemek için hipotalamustan geri beslendiği, kısa döngülü geribildirim olarak bilinen bir sistem üzerinden salınımının kontrol edildiği düşünülmektedir (18).

2.4.5 Somatotropin (GH)

Büyüme hormonu ön hipofizde somatotrop hücrelerden sentezlenir. Diğer ön hipofiz hormonlarının aksine etkisini tek bir bez üzerinde değil, tüm vücutta hemen hemen tüm dokular üzerinde gösterir. Büyümeye neden olan genel etkisinin yanı sıra, büyüme hormonunun çok sayıda özgül metabolik etkisi vardır, bunlardan bazıları;

1. Vücut hücrelerinin birçoğunda protein sentezi artışı,
2. Adipoz dokudan yağ asitlerinin mobilizasyonunda artış, kanda serbest yağ asitlerinde artış ve yağ asitlerinin enerji için kullanımında artış,
3. Vücutta glukoz kullanımının azalması.

Bu etkileriyle büyüme hormonu vücut proteinini artırır, yağ depolarını azaltır ve organların ihtiyacı için kan karbonhidrat düzeyini korur. Büyüme hormonu bu etkilerini özellikle karaciğerden somatomedinler adı verilen proteinlerin üretimini arttırarak sağlar. Büyüme üzerindeki somatomedinlerin etkilerinin çoğu, insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzer. Bu nedenle somatomedinlere insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) de denir.

En az dört somatomedin izole edilmiştir, ancak bunlardan en önemlisi somatomedin C'dir (insülin benzeri büyüme faktörü-1 veya IGF-I olarak da adlandırılır)(12). Büyüme hormonunun salgılanma düzeyi yaşamın evrelerine göre değişir. Ergenler, dolaşımdaki en yüksek büyüme hormonu seviyelerine sahiptir, bunu çocuklar ve son olarak yetişkinler

takip eder. Büyüme hormonu gün boyu bazal bir seviyede bulunur. Uyku sırasında, büyüme hormonu salgılanmasında büyük pulsatil atımlar meydana gelir. Hipotalamus, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve büyüme hormonu salınımını engelleyen somatostatin hormonunu salgılayarak büyüme hormonu üretimini ve salınımını kontrol eder. Büyüme hormonu düzenleyicilerinden birisi de mideden salınan Ghrelin'dir. IGF-I, hipofizden büyüme hormonu salgılanması üzerinde doğrudan inhibitör etkiye sahiptir (15).

2.5. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

2.5.1. Vazopressin (ADH)

ADH, paraventricüler çekirdeğin parvoselüler nöronlarında yapılan peptit yapılı bir hormondur. ADH plazma osmolaritesi ve volümünü böbrekler ve damarlar üzerine etki ederek korur(19). Vücudun ozmotik dengesinin, kan basıncı düzenlemesinin, sodyum homeostazının ve böbrek fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynar. Hiperozmolar durumlar, salınımını en güçlü şekilde tetikler. ADH, hipotalamustaki nöronlarda depolanır. Bu nöronlar, kan ozmolaritesine son derece duyarlı olan ve 2 mOsm/L kadar küçük değişikliklere yanıt veren ozmoreseptörlerdir. Bu nedenle, ozmolaritedeki hafif yükselmeler ADH salgılanmasına neden olur. ADH daha sonra suyun geri emilimini artırmak için öncelikle böbreklerde etki eder, böylece ozmolariteyi normal aralığa döndürür. ADH salgılanması ayrıca hipovolemi veya hacim kaybı durumlarında da meydana gelir. Bu durumlarda, sol atriyum, karotid arter ve aortik arkadaki baroreseptörler arteriyel kan hacmini algılar. Bu reseptörler tarafından algılanan düşük kan basıncı ile ilgili bilgi, doğrudan ADH salınımını uyaran vagus sinirine iletilir. ADH daha sonra böbreklerde suyun geri emilimini artırır ve yüksek konsantrasyonlarda ayrıca vazokonstriksiyona neden olur. Bu iki mekanizma etkili arteriyel kan hacmini ve doku perfüzyonunu sürdürmek için kan basıncını arttırmaya hizmet eder (12,20).

2.5.2. Oksitosin

Oksitosin, üreme de dahil olmak üzere çok sayıda insan sosyal davranışını etkileyen bir hormondur ve aynı zamanda nöromodülatör işlevine de sahiptir. Doğum sırasında ve doğum sonrası dönemde, güvenli bir doğum ile anne ve çocuğun sağlığını güvence altına alan süreçlerin düzenlenmesinde ve kontrolünde kilit rol oynar. Özellikle doğumun başlaması, doğumun ilerlemesi ve ilk emzirmeye oksitosin aracılık eder. Anne beyinde, anne-bebek bağının başlatılmasını ve annenin çocuğuna karşı duygusal tepkilerinin oluşmasını sağlar (21). Oksitosin, hipotalamusta, özellikle paraventricüler ve supraoptik

çekirdeklerdeki nöronlarda sentezlenir. Oksitosin, çok daha küçük miktarlarda beynin hipotalamus dışındaki diğer bölgelerinde de üretilir. Doğum eylemi ve bebeğin emzirilmesi, oksitosin salgılanması için bilinen fizyolojik rolleriyle tutarlı iki iyi uyarıcıdır (15,21).

2.6. HIPOFİZ ADENOMLARI

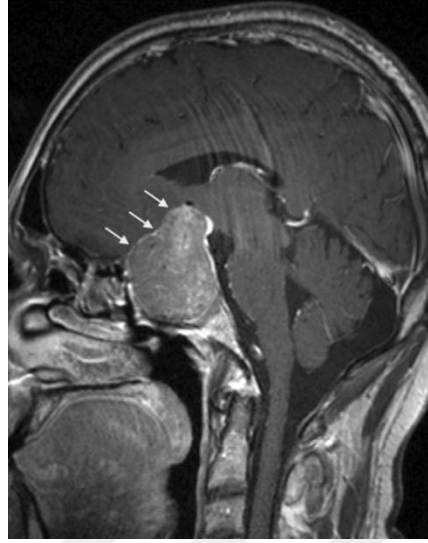
2.6.1. Epidemiyoloji

MRG'nin yaygın kullanılmaya başlanması ve teknolojinin günden güne gelişme kaydetmesi nedeniyle, tanımlanan hipofiz lezyonlarının sayısı artış göstermektedir. Fakat yine de hipofiz tümörlerinin önemli bir kısmının semptomsuz ya da özgül olmayan semptomlar nedeniyle tanı alamadığını göz önüne aldığımızda popülasyonda hipofiz adenomlarının prevalansını doğru bir şekilde saptamak zordur. Hipofiz adenom prevalansı ile ilgili 10 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, otopsi çalışmalarında hipofiz adenomunun prevalansı %14,4, radyografi çalışmalarında ise %22 olarak saptanmıştır (2). Yine yapılan başka bir otopsi çalışmasında 3048 kişiden 316'sında (%10,4) hipofiz adenomu saptanmıştır (22). Pediatrik çağda hipofiz adenomları erişkinlere göre daha nadir gelişmesine rağmen saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Boy kısalığı nedeni araştırılırken saptanan büyüme hormonu eksikliği ya da erken ergenlik bulgularının varlığı hipofiz görüntülenmesine ve bu görüntülemelerde semptomatik ya da asemptomatik lezyonların saptanmasına neden olmaktadır. Çocukluk çağında teşhis edilen intrakranyal tümörlerin yaklaşık %3'ü hipofiz adenomlarıdır (23). İnsidentalomaların prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada prevalans yılda 257/100.000 olarak saptanmıştır (24). 1428 hastanın MRG bulgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada 31'i insidentaloma olmak üzere 40 hipofiz lezyonu tanımlanmıştır (4).

2.6.2. Sınıflandırma

Hipofiz adenomları, boyutlarına göre, mikroadenom (<10 mm), makroadenom (>10 mm) ve dev adenom (>40 mm) olarak sınıflandırılır (Şekil 2.2). Fonksiyonlarına göre hormon salınımı gösteren (sekretuar) ve hormon salınımı göstermeyen (non-sekretuar) olarak sınıflandırılır. Fonksiyonel adenomlar da kendi içerisinde, Prolaktinoma (Prolaktin salgılayan), Kortikotrop adenom (Kortikotropin salgılayan), Somatotrop adenom (Somatotropin salgılayan), Tirotrop adenom (Tirotropin salgılayan), Gonadotrop adenom (Gonadotropin salgılayan) olarak 5 gruba ayrılır (25) (Tablo 2.2). Çocukluk çağında en sık görülen fonksiyonel adenom tipleri Laktotrop ve Kortikotrop adenomlardır (26). Bunlardan

kortikotrop adenom puberte öncesi en sık görülürken, puberte sonrası en sık görülen adenom laktotrop adenomlardır (27).



Şekil 2.2: Suprasellar Uzantılı Bir Makroadenomun Sagital Kesit Görünümü (25).

Tablo 2.2: Hipofiz Adenomlarının Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Tedavisi (25)

Adenom Tipi (Salgısı)	Epidemiyoloji	Adenom Özelliği	Klinik Bulgular	Tedavi
Prolaktinoma (PRL)	%37	Mikroadenom kızlarda, makroadenom erkeklerde	Oligo-amenore, gecikmiş puberte, jinekomasti, galaktore, nöro-oftalmik belirtiler	I. D2 Agonist II. TSC III. Kombinasyon (D2, TTC, RT)
Kortikotrop adenom (ACTH)	%43	Mikroadenom	Cushing hastalığı; tipik yüz bulguları, stria, kilo alma, büyüme geriliği, virilizasyon, akne, baş ağrısı, emosyonel bozukluk	I. TSC II. TSC/RT III. Bilateral Adrenalektomi
Somatrop Adenom (BH)	%12	%90 makroadenom, %30-60 invazif, %50 PRL salgısı	Epifiz açıkken; hızlı ve belirgin büyüme artışı, boy sds >+2, Epifiz kapandıktan sonra akromegali, nöro-oftalmik belirtiler, hiperprolaktinemi belirtileri	I. TSC II. SSA±D2 Agonist III. TSC, RT, SSA/pegvisomat
Tirotrop Adenom (TSH)	%0,5-2,8	%90 makroadenom	Hipertrioidi kliniği, nöro-oftalmik belirtiler	I. TSC II. SSA III. TSC/RT
Gonadotrop Adenom (LH/FSH)	%3-6	Makroadenom, başlıca FSH salınımı	Nöro-oftalmik belirtiler, parsiyel komplek hipopituitarizm, puberte prekoks, overyan kistler, makroorşi	I. TSC±SSA II. SSA±D2 agonist III. TSC/RT
Nonfonksiyone Hipofiz Adenomu	%4-7	Makroadenom, mikroadenom	Nörooftalmik belirtiler, parsiyel/komplet hipopituitarizm, hiperprolaktinemi	Mikroadenom: takip Makroadenom: TSC TSC/RT D2 Agonist

BH: Büyüme hormonu, **LH:** Luteinizan hormon, **FSH:** Folikül stimulan hormon, **TSH:** Tiroid stimulan hormon, **PRL:** Prolaktin, **ACTH:** Adrenokortikotropin hormon, **TSC:** Transsfenoidal Cerrahi, **SSA:** Somatostatin analogu, **RT:** Radyoterapi, **D2:** Dopamin

2.6.2.1. Laktotrop Adenom

Adölesan ve erişkin dönemde en sık hormon salınımı yapan hipofiz adenomu olan prolaktinomalar çocukluk çağında görülen intrakraniyal tümörlerin %2'sini oluşturur (25). Erkeklerde daha sık makroadenom şeklinde gelişirken, kızlarda sıklıkla mikroadenomdur. Bu nedenle, kız çocuklarında sıklıkla hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili bulgular verirken, erkek çocuklarda bası etkisi nedeniyle nöro-oftalmolojik belirtiler gelişebilir (28). Hiperprolaktinemi, hipotalamus-hipofiz dopaminerjik yollarının farmakolojik veya patolojik olarak kesintiye uğraması nedeniyle gelişebilir bazen de idiyopatiktir. Prolaktinomalar asemptomatik olabileceği gibi, hiperprolaktinemi etkisiyle kızlarda menstrüel fonksiyon bozuklukları ve galaktore, erkeklerde pubertal gelişimde gecikme ve hipogonadizm gibi semptomlara yol açabilir (29).

Farklı kaynaklar, normal prolaktin seviyesi ile ilgili farklı referans aralıkları vermektedir. Erkek çocuklarında 18 ng/ml, kız çocuklarında 24 ng/ml altındaki değerler normal kabul edilir (25). Prolaktin düzeyi; fiziksel efor, stres ve meme ucunun uyarılması gibi fizyolojik durumlarda yükselebilir fakat bu yükseklik genellikle 40ng/ml'yi aşmaz. Fizyolojik olmayan prolaktin yüksekliğinin ana nedeni farmakolojikken, patolojik nedenler arasında en sık prolaktinomalar görülür(30). Prolaktinomalarda, prolaktin seviyeleri genellikle tümör boyutuyla doğru orantılıdır. Mikroadenomlarda 200ng/ml'nin altında, 1 cm ile 2 cm arasındaki kitlelerde 200ng/ml ile 1000ng/ml arasında ve 2 cm'den büyük kitlelerde 1000ng/ml'nin üzerinde prolaktin seviyeleri görülür (31).

Hiperprolaktinemi durumunda MRG ilk tercihtir. Godolinium kullanılarak çekilen kontrastlı MRG, adenom varlığını göstermekte yeterli olacaktır. Prolaktinoma tedavisinde dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Farmakoterapiye yanıt vermeyen ya da görme kaybı, hidrosefali gibi nörolojik bulgulara neden olan adenom cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilir (25). Cerrahi rezeksiyon sonrası hastalar diğer hormon eksiklikleri ve nüks açısından takipte olmalıdır.

2.6.2.2. Kortikotrop Adenom

Kortikotrop hipofiz hücrelerinden kaynaklanan adenomlardır. ACTH salınımında artışa ve buna sekonder kortizol yüksekliğine sebep olurlar. Kortizolün dolaşımında yüksek seviyeye ulaşmasıyla Cushing Sendromu ortaya çıkar. Cushing Hastalığı, Cushing sendromunun endojen en sık nedenidir ve bir hipofizer adenomdan kaynaklanır (32). Cushing sendromlu çocuk ve ergenlerin yaklaşık %75'inde adenokortikotropik hormon

salgılayan bir hipofiz adenomu mevcuttur. Cushing Hastalığı tanısı alan hastalarda; kilo alımı, prepubertal büyüme gecikmesi, yuvarlak yüz, hirsutizm, akne, stria, amenore, hipertansiyon, akantozis görülebilir (33). Cushing sendromu tanısında kullanılabilecek 3 adet ilk basamak tanı testi vardır. Gece yarısı tükürük kortizol ölçümü, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi ölçümü ve düşük doz deksametazon baskılama testidir (25).

Cushing Hastalığı ile ektopik ACTH sentezini ayırt etmek için yüksek doz deksametazon baskılama testi yapılmalıdır. Yüksek doz deksametazon uygulandıktan sonra eğer hastanın plazma ACTH düzeyi baskılanıyorsa, Cushing Hastalığı lehine yorumlanır(34). Kontrastlı hipofizer MRG, Cushing hastalığı düşünülen durumlarda en önemli görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte, kontrast madde kullanılsa bile, hipofizer MRG ACTH üreten hipofiz tümörlerinin yaklaşık yalnızca %50'sini saptayabilir (35). Pediatrik hastalarda kortizol seviyelerinin normalleştirilmesi, kortizol yüksekliği ile ilişkili belirti ve semptomların ortadan kaldırılmasını amaçlanmaktadır. Aşırı ACTH sekresyonunun birincil kaynağının uzaklaştırılması açısından, cerrahi birinci basamak tedavi yöntemidir. Trans sfenoidal yaklaşımla selektif mikroadenomektomi en uygun cerrahi seçenektir. Pediatrik hastaların az bir kısmında remisyon görülmeyecek ve hiperkortizolizmi önlemek için ikinci bir tedaviye ihtiyaç duyulacaktır. Eksternal hipofiz radyoterapisi bu hastalarda bir seçenektir (36). Bilateral adrenalectomi, yaşamı tehdit eden durumlarda veya cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda Cushing Hastalığı için terapötik bir seçenek olmaya devam etmektedir.

2.6.2.3. Somatotrop Adenom

Somatotrop hücrelerden köken alan adenomlardır. Çocuklarda devlik, erişkinlerde ise akromegaliye yol açar. Laktotrop adenom ve kortikotrop adenomlardan sonra çocukluk çağında 3. sıklıkta görülürler. Cerrahi olarak tedavi edilen hipofiz adenomlarının %10'unu oluşturur (37). Somatotrop adenomda klinik semptomlar iki farklı grupta incelenebilir. Tümörün fiziksel basısına bağlı olarak, baş ağrısı, görme bozukluğu, hidrocefali ve diğer hormon hiposekresyonları görülebilir. Diğer grup semptomlar ise büyüme hormonunun artmış sekresyonuna bağlı semptomlardır. Bunlar da klinik bulgular epifiz plaklarının kapanmış ya da kapanmamış olmasına göre değişir. Bu hastalar epifizler kapanmamış ise uzun boy ve/veya hızlı boy uzaması, plaklar kapandıktan sonra ise akromegali ile bulgu verirler. Nadiren de olsa puberte duraksaması ya da primer amenore ile de semptom verebilirler (38,39). Klinik olarak şüphelenilen hastalarda büyüme hormonu düzeyi bakılabilir. BH düzeyi vakaların %90'dan fazlasında 10 ng/ml'nin üzerindedir. BH artışı,

kan düzeyi daha kararlı olduğu bilinen IGF-1 ölçümü ile de belirlenebilir. Bu düzey yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmelidir (40). BH ve/veya IGF-1 düzeyleri referans aralıklarının üzerinde saptanan hastalara, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılır. OGTT sonrası serum IGF-1 ve BH düzeylerinde bir baskılanma görülmemesi ile tanı biyokimyasal olarak doğrulanmış olur (41). Hastalara kontrastlı hipofiz MRG yapılır, tanı kesinleştirilir ve tedavi planı yapılır.

Transsfenoidal mikro cerrahi somatotrop adenomların tedavisinde ilk seçenektir (42). Cerrahi sonrası BH ve IGF-1 düzeylerinin azalması beklenir, cerrahi yanıt bu sonuca göre değerlendirilir (43). Daha büyük ve invaziv tümörleri olan hastalar genellikle ameliyat sonrası remisyonda değildir. Somatostatin analogları, kabergolin ve pegvisomant gibi medikal tedaviler, cerrahi sonrası hastalığı devam eden hastalara önerilebilir. Seçilmiş hastalar ayrıca ameliyat öncesi medikal tedavi için aday olabilir. Ek olarak, birincil medikal tedavinin, optik kiazma üzerinde kitle etkisi olmayan ve ameliyatla iyileşme olasılığı düşük olan hastalar için de kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (44). Radyoterapi (RT), hipopitüitarizmin sık görülmesi ve çevre dokularda radyasyona bağlı hasar oluşması nedeniyle bu yaş grubunda tedavi yöntemi olarak tercih edilmemektedir (45). Günümüzde cerrahi ve ilaç tedavisiyle kontrol alınamayan vakalarda bir seçenek olarak düşünülmektedir.

2.6.2.4. Tirotrop Adenom (TSHoma)

Tirotrop hücrelerden kaynaklanan tirotrop adenomlar, TSHoma olarak da adlandırılırlar. Literatürde çocukluk çağında tanımlanmış tirotrop adenomların çoğu makroadenomdur. Geç tanı konulan bu hastalar klinikte karşımıza hipertiroidi kliniğinin yanı sıra, çevre dokulara basıya bağlı baş ağrısı, görme alanı kaybı gibi bulgularla gelebilirler. Tiroid bezi hiperplaziktir. Serbest T3 ve T4 yüksek iken TSH normal veya yüksek saptanır (25,46). Bu durumda Tirotrop adenom ile tiroid hormon direncinin ayırıcı tanısının yapılması gerekir. İlk basamakta karboksi terminal-1-telopeptid (ICTP) ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) bakılabilir. Düzeyleri TSHoma'larda artış gösterirken, tiroid hormon direncinde normal bulunur. İkinci basamakta; TRH uyarı testi yapılabilir. Tanıya gidebilmek için daha ileri tetkikler de planlanabilir (47). Klinikten şüphelenilen durumlarda kontrastlı hipofiz MRG çekilmesi adenom tespitinde en uygun yaklaşımdır.

Tedavide birinci seçenek transsfenoidal cerrahi ile adenoidektomidir. Cerrahi olarak çıkarılması güç vakalarda radyoterapi uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyonun başarısız olduğu durumlarda somatostatin analogları kullanılır. Bu ajanlar ile tedavinin 3. ayında

hastaların %90'nda TSH sekresyonunun normalleştiği ve tümör boyutlarının anlamlı ölçüde küçüldüğü görülmüştür (48).

2.6.2.5. Gonadotrop Adenom

Çocukluk çağında nadir görülen bu hipofiz adenomları gonadotropinleri (FSH ve/veya LH) salgırlar. Ergen kızlarda adet düzensizliğine, ergen erkeklerde testis büyümesine yol açabilirler. İzoseksüel puberte prekoksya neden olabilir (49). Fonksiyonel olmayan birçok hipofiz adenomu, gonadotrop hücrelerden gelişir ve patolojik analizde FSH- veya LH- üreten olarak yanlış tanımlanırlar. 213 klinik olarak fonksiyonel olmayan hipofizer adenomun histopatolojisinin incelendiği bir seride, hastaların %64'ü sessiz gonadotrop adenom tanısı almışlardır (50). Fonksiyonel olanlarda en sık FSH sekrete eden adenomlar görülür. Tanıyı, klinik bulgular ile beraber, FSH ve inhibin düzeylerinin ikisinin birden artışı yüksek oranda düşündürür (51). Tedavi ilk planda cerrahidir. Medikal tedavi ve radyoterapi etkinliği eldeki kısıtlı veri nedeniyle tam olarak bilinmemektedir.

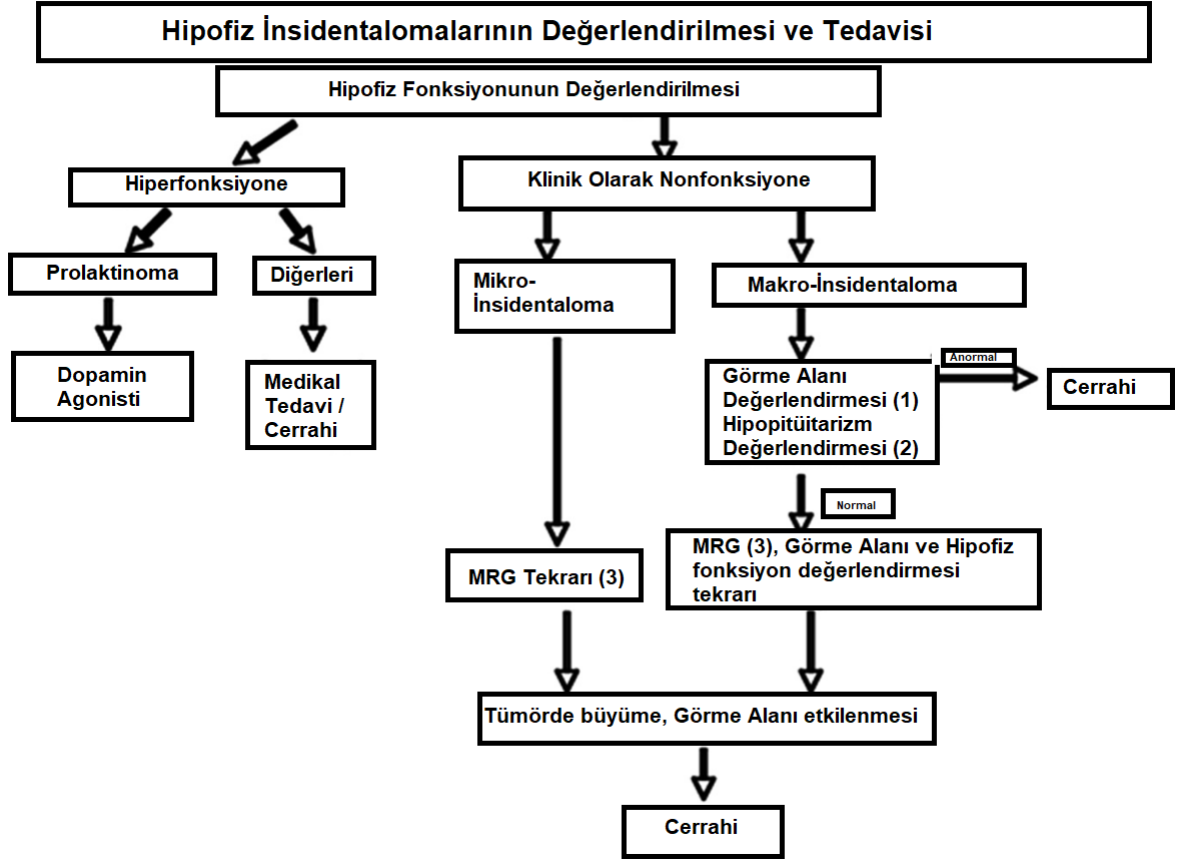
2.6.2.6. Fonksiyonel Olmayan (nonfonksiyone) Hipofiz Adenomu

Klinik olarak işlev görmeyen, hormonal salgısı olmayan, adenohipofiz hücrelerinden köken alan adenomlardır. Hormonal salgısı olmaması nedeniyle klinikte karşımıza baş ağrısı, görme kusuru ve basıya bağlı hormon hiposekresyonlarıyla gelebilirler (52). Bu hastalar genellikle herhangi bir nedenle yapılan hipofiz görüntülemeleri nedeniyle tanımlanırlar. Bu hastalarda asıl olan takiptir. Bu hastaların erişkinlerde nasıl takip edileceğiyle ilişkili bazı erişkin kılavuzları mevcuttur. Klinik olarak işlev görmeyen bu adenomların çocuklarda uzun dönemde takibi ile ilgili veriler yetersizdir. Ayrıca, yetişkin kılavuzlarının pediatrik popülasyonda takip için uygun bir çerçeve sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

Bası semptomları olan hastalar için cerrahi tedavi birinci seçenektir. Cerrahi tedavi gerektirmeyen lezyonların takibinde kullanılacak kılavuzlarla ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Uluslararası Endokrin Cemiyeti (Endocrine Society), makroadenomlarda 6. ayda, mikroadenomlarda 1. yılda MRG takibi önermektedir. Progresif olmayan adenomlar için periyodik aralıklarla yapılan klinik ve biyokimyasal testlerin istemi, semptomların varlığına ve tümör boyutunun ilerleme hızına göre değerlendirilebilir. Optik sinir ve kiazmaya bitişik lezyonu olan tüm hastalarda görme alanı muayenesi önerilir (6) (Tablo 2.3). Öte yandan, Fransız kılavuzları 5 mm boyutunun

altında fonksiyonel olmayan adenom vakalarında ne radyolojik ne de hormonal izlem önermemektedir (7).

Tablo 2.3: Hipofiz İnsidentalomalarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi İçin Akış Diyagramı.



1, İlk değerlendirmede ve takip sırasında optik sinirlere veya kiazmaya bitişik lezyonları olan hastalarda görme alanı testi önerilir. 2, Temel değerlendirme ve takip değerlendirmeleri sırasında hipopitüitarizm değerlendirmesi önerilir. Bu, makrolezyonlar ve daha büyük mikrolezyonlar için mutlak tavsiye edilir. 3, Mikroadenomlar için MRG 1 yıl içinde, 3 yıl boyunca yılda bir kez tekrarlanır ve daha sonra lezyon boyutunda değişiklik olmazsa daha az sıklıkla yapılabilir. Makroadenomlar için ise MRG 6 ayda bir, 3 yıl boyunca yılda bir ve ardından lezyon boyutunda değişiklik yoksa daha seyrek olarak tekrarlanır (6).

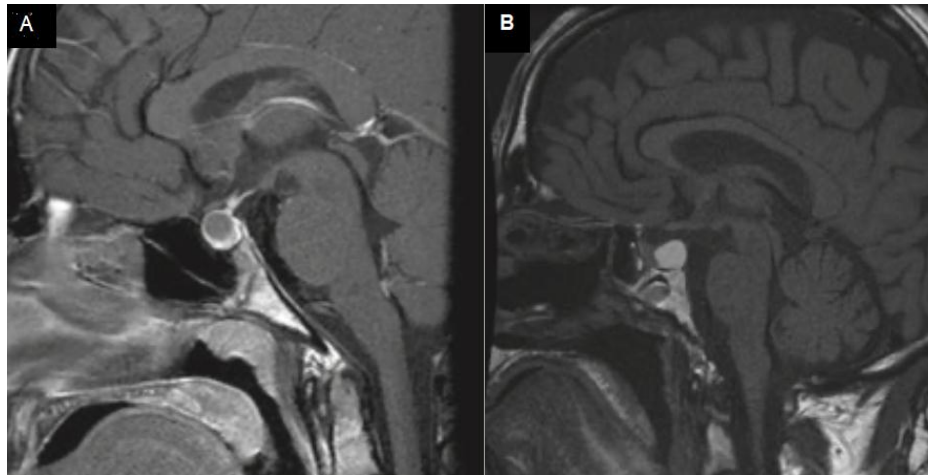
2.7. RATHKE KLEFT KİSTİ (RKK)

Rathke kleft (yarık) kistleri ya da diğer bilinen ismiyle pars intermedia kistleri embriyogenez sırasında ön hipofizin bir parçası olan rathke kesesinin iyi huylu kalıntılarıdır (Şekil 2.3). Oldukça yaygın olup, otopsi serilerinde %13-33 oranında gösterilmiştir (53). Genellikle rutin görüntülemelerde tesadüfen saptanırlar. Erişkinlerde RKK genellikle asemptomatik seyreder. Semptomatik ise, semptomlar RKK'nın bası

bulgularına bağılı gelişir. Bu semptomlar; baş ağrısı, endokrin fonksiyon bozukluğu ve görme kaybıdır. Endokrin bozukluklardan hiperprolaktinemi ve büyüme hormonu eksikliği yaygın görülür, bunları hipokortizolemi ve hipogonadizm izler (54).

Genellikle semptomatik olmayan bu kitlelerin doğal seyri tam olarak bilinmediğı için nasıl takip edileceğıyle ilgili klinisyenler genellikle kendi insiyatifleriyle karar verirler. Japonya’da yapılan geniş serili bir erişkin çalışmasında ön hipofiz disfonksiyonu olmayan 94 RKK tanılı hasta değerlendirmeye alınmış ve bu hastalardaki RKK’nın %75’inin boyutunda anlamlı bir değışiklik olmadığı gözlemlenmişken, %5,3’ünün boyutunda büyüme saptanmıştır (55).

Bası semptomları ön planda olan hastalarda ilk seçenek tedavi cerrahidir. Fakat cerrahi RKK’nın olumsuz etkilerinin tümünü tedavi etmede eşit oranda etkili değildir. RKK’larına bağılı görme bozukluğu olan hastaların %90’dan fazlasında iyileşme görülürken, anterior hipofiz fonksiyonu genellikle vakaların %30’dan azında düzelir. Baş ağrısı subjektif bir semptomdur ve RKK ile ilişkisini kanıtlamak oldukça zordur. Fakat ilginç bir şekilde baş ağrısı olan hastalarda cerrahi sonrası sıklıkla iyileşme bildirilmektedir (56). RKK’lı hastaların nasıl takip edileceğıyle ilgili görüş birliğı yoktur. Ancak yılda bir ya da iki yılda bir kontrol görüntüleme yapmanın ve her yıl poliklinik takiplerini gerçekleştirmenin uygun bir takip planı olacağı düşünülmektedir (57,58).



Şekil 2.3: Farklı Rathke Kleft Kistlerinin T1 Sekansında Sagital Kesit Görünümü (57).

A-Hipointens RKK **B-** Hiperintens RKK

2.8. HİPOFİZ RADYOLOJİSİ

Hipofiz görüntülemesi klasik olarak manyetik rezonans yöntemi ile yapılır. MRG bilgisayarlı tomografiden (BT) daha iyi yumuşak doku çözünürlüğüne sahiptir ve

çevredeki kemik yapılarından kaynaklanan artefaklardan daha az etkilenir. Normal erişkinlerde ön hipofiz, T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı sekanslarda gri madde ile izointenstir. Öte yandan arka hipofiz tipik olarak T1'de hiperintenstir; bu hiperintensitenin, arka hipofizde bulunan antidiüretik hormondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 2.4). 2 aya kadar bebeklerde ve hamile kadınlarda, ön hipofiz T1'de arka hipofiz kadar veya daha fazla hiperintens olabilir (59). Bir örnek görüntüleme protokolü, sagittal ve koronal T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı sekansların yanı sıra gadolinyumla güçlendirilmiş sagittal ve koronal T1 ağırlıklı dizileri içerebilir. İntravenöz kontrast madde kullanımı, farklı kontrastlanma oranları sayesinde tümör ile normal doku ayrımının yapılmasına olanak sağlar. Bu nedenle, tümör endişesi veya potansiyeli varsa, hipofiz incelemelerine kontrastlı MRG sekansları dahil edilir (60).

Adenomların çoğu T1 ağırlıklı sekanslarda normal glanda göre hipointens özellik gösterirler. Normal glanddan kontrast öncesi net olarak ayırt edilemeyen mikroadenomlar, tipik olarak kontrast sonrası serilerde normal bezden daha az kontrast tutmaları ile tanınırlar (61). Özellikle pars intermedia bölgesinde görülen; ovoid şekilli, küçük kitle hacmine sahip, kistik özellikler gösteren ve kist duvarında çok az kontrastlanan veya hiç kontrastlanma göstermeyen lezyonlar RKK'yı düşündürür (57). Kraniyofarinjiomalar, rathke kleft kistleriyle benzer lokasyonlarda görülürler. Bu lezyonlar tipik olarak T2 sekanslarda hiperintens görünümde olup, T1 sekanslarda değişken olabilmekle beraber genellikle hipointenstirler. Kraniyofarinjiomaların tipik kalsifikasyonlarını MRG'de görmek zordur, fakat görüldükleri takdirde tanıya yardımcı olabilirler (62).

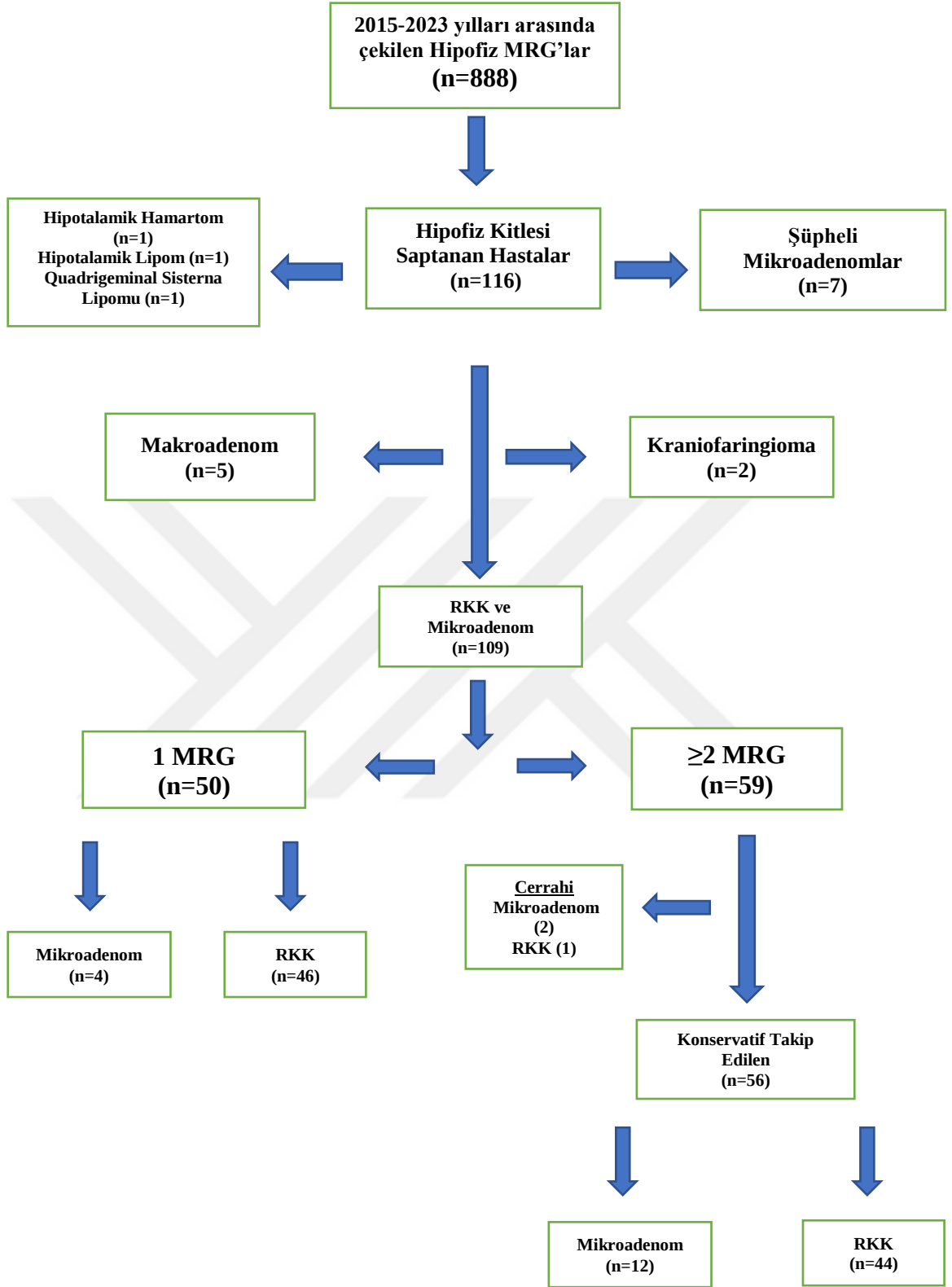


Şekil 2.4: Normal Hipofiz Bezinin MRG Görüntüsü (1).

KK: Korpus Kallosum, **P:** Pons, **SS:** Sfenoid Sinüs

3. MATERYAL VE METOD

2015-2023 yılları arasında herhangi bir sebeple hastanemiz İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme yapılan toplam 888 çocuk hastanın MRG'leri, her ikisi de alanlarında 10 yılı aşkın tecrübeye sahip, biri nöroradyolog, diğeri çocuk radyolojisi ile ilgilenen iki radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Her iki uzmanın da kitle varlığı ve yerleşimi konusunda hemfikir olduğu 122 hasta tespit edildi. Görüş birliğine varılamayan 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların cinsiyeti, tanı konma yaşı, ilk görüntüleme endikasyonları, kitle türü, boyutu, ön hipofiz hormonları, bu hormonların takip süresince seyirleri, tanıda kullanılan radyolojik görüntülemeler, görüntüleme sayıları, takip süreleri, tedavi şekilleri, hastaların çocuk endokrinoloji poliklinik dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Hasta Akış Diyagramı

3.1. HİPOFİZER HORMON BOZUKLUKLARININ TANIMLANMASI

Hastaların pediatrik endokrinoloji poliklinik başvurularında bakılan TSH, FT4, GH, IGF-1, IGFBP-3, FSH, LH, estradiol, testosteron, prolaktin, ACTH, kortizol düzeyleri incelendi. Bu düzeyler alındıkları yaşların referans aralıklarına göre değerlendirildi.

Büyüme hormonu fazlalığının teşhisi; klinik bulgulara, oksolojiye ve biyokimyasal kanıtlara göre konuldu. Yaşa göre boyu ve/veya boy uzama hızı, GH ve/veya IGF-1 düzeyleri yüksek saptanan hastalara yapılan OGTT’de, GH’si baskılanmayan hastalar, büyüme hormonu fazlalığı olarak tanımlandı.

Boy kısalığı ve/veya yaşa göre yetersiz büyüme hızı olan, kemik yaşı geri olan, diğer boy kısalığı nedenleri dışlandıktan sonra IGF-1 ve/veya IGFBP-3 düzeyleri yaşa göre düşük saptanan ve yapılan en az iki büyüme hormonu uyarı testinde (L-dopayla ve klonidinle), büyüme hormonu düzeyi < 10 ng/ml’nin altında kalan hastalar büyüme hormonu eksikliği olarak tanımlandı.

Hipertiroidi kliniği (sıcak intoleransı, titreme, çarpıntı, anksiyete, iştah artışına rağmen kilo kaybı, barsak aktivitesinde artış, hipertansiyon gibi) olan hastalarda Serbest T3 ve T4 yüksek iken TSH’nın normal veya yüksek saptanması, SHBG düzeyinin yüksek bulunması ve tanıyı desteklemek bakımından gönderilen α -subünitede artışın görülmesi santral hipertiroidi olarak tanımlandı.

Hipotiroidi kliniği (halsizlik, soğuk intoleransı, depresyon, kabızlık, ödem gibi) olan hastalarda Serbest T4 düzeyi düşük iken, TSH düzeyinin düşük veya uyumsuz olarak normal olması santral hipotiroidi olarak tanımlandı.

Cushing kliniği (trunkal obezite, mor stria, aydede yüz, pletora, akantozis, buffalo hörgücü, hipertansiyon gibi) olan ve sabah 08:00’da bakılan bazal serum ACTH ve kortizol seviyeleri yüksek saptanan hastalara birinci basamak 3 tanı testi (gece tükürük kortizölü, 24 saat idrarda kortizol atılımı ve 1 mg deksametazon supresyon testi) uygulandı. Testler kendi içinde değerlendirildiğinde; tükürük kortizölünün en az iki kez üst sınırın üstünde olması, idrar kortizölünün en az iki kez üst sınırın üç kat üstünde olması ve 1 mg deksametazon supresyon testinde sabah 08:00 serum kortizölünün $> 1,8$ mcg/dl olması pozitif olarak değerlendirildi. Bu 3 testten en az iki tanesi pozitif olan hastalar ACTH-bağımlı Cushing sendromu tanısı aldı. ACTH-bağımlı Cushing sendromunda ACTH kaynağının ektopik mi yoksa hipofizer kaynaklı mı olduğunun ortaya konması bakımından hastalara yüksek doz deksametazon supresyon testi yapıldı. Bu testte toplamda

8 mg deksametazon 48 saat boyunca 6 saatte bir 2 mg dozunda verildi. Test sonrası bakılan plazma ve/veya idrar serbest kortizol düzeylerinde test öncesi bakılan bazal düzeylere göre %50'den fazla baskılanma saptanması hipofizer hiperkortizolemi (Cushing hastalığı) olarak tanımlandı.

Santral adrenal yetmezlik kliniği (halsizlik, baş dönmesi, kilo alamama, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal gibi) olan ve sabah 08:00'da bakılan bazal serum ACTH ve kortizol düzeyleri düşük saptanan hastalara, dinamik doğrulama testi olan düşük doz (1 mcg) ACTH uyarı testi yapıldı. Bu testte zirve kortizol düzeyinin 20 mcg/dl'nin altında olması santral hipokortizolemi (santral adrenal yetmezlik) olarak tanımlandı.

Prolaktinemi kliniği (Adet olamama, adet düzensizliği, galaktore ya da erkekler için jinekomasti gibi) olan, serum prolaktin düzeyi >100 ng/mL ölçülen hastalar hipofizer hiperprolaktinemi olarak tanımlandılar.

Gonadotropinleri cinsiyet hormonları ve cinsel gelişim evresi yaşına göre beklenenden sapma gösterenler erken ve ya geç ergenlik olarak değerlendirildi.

3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Ocak 2015 ile Şubat 2023 arasında kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntüleme yapılmış olan hastalar değerlendirmeye alındı. Değerlendirilen MRG'lerin çekim protokolü Tablo 3.1'de anlatılmıştır. Çekim esnasında gadolinyum içerikli kontrast madde kullanılmıştır.

Tablo 3.1: Hipofiz MRG Uygulama Protokolü

	T1 Ağırlıklı	T2 Ağırlıklı – Hızlı Spin Eko	Dinamik – Gradyent Eko
Düzlem	Sagital + Koronal	Sagital + Koronal	Koronal
Yağ Baskısı	-	-	-
Tekrarlama Zamanı (ms)	380	4,334	365
Eko Zamanı (ms)	Minimum	102	Minimum
Çevirme Açısı (°)	160	160	160
Kesit Kalınlığı (mm)	3	2	3
Pencere Alanı (mm)	160x160	160x160	160x160
Bant Genişliği (Hz)	20.83	23.82	23.82
Matris (mm x mm)	288x288	288x288	288x160
Görüntüleme Zamanı (ms)	139	178	320
Kontrast sonrası geçen zaman (sn)	-	-	0, 30, 45, 75, 120, 180, 240, 300

Görüntüler 1,5 Tesla GE Optima MR450w cihaz ile çekilmiştir. (General Electric, Chicago, Illinois, USA)

Uygum çekim kalitesinde ve kesit kalınlığında kontrastlı hipofiz MRG'si olan hastalar her ikisi de alanlarında 10 yılı aşkın tecrübeye sahip, biri nöroradyolog, diğeri çocuk radyolojisi ile ilgilenen iki radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Her iki uzmanın da kitle varlığı ve yerleşimi konusunda hemfikir olduğu 122 hasta tespit edildi. Bu hastalardan 116 tanesinin hipofiz kitlesi mevcuttu (rathke kleft kistleri, adenomlar, kraniofaringiomalar). Bu hastalardan 67 tanesinin iki ya da daha fazla MRG çekimi mevcuttu. Hastaların kontrol görüntülemeleri değerlendirildi, boyut değişiklikleri not edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, en büyük kitle boyutunda 2 mm'lik farklılık anlamlı olarak kabul edildi (63,64). Üç boyut verileri (yükseklik, genişlik, derinlik) sunulan kitleler için, boyutların birbiriyle çarpımının 2'ye bölünmesi ile hacim hesaplamaları yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin ilk boyut-son boyut karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamızda 2015-2023 yılları arasında hastanemizde herhangi bir nedenle kontrastlı hipofiz MRG çekilen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada yaşları 1 yıl ile 17,75 yıl arasında değişmekte olan, 333'ü (%37,5) erkek, 555'i (%62,5) kız olmak üzere toplam 888 çocuğun kontrastlı hipofiz MRG'leri değerlendirilmiştir. Çocukların yaş ortalaması $9,63 \pm 3,33$ yıldır.

4.2. KONTRASTLI MRG ÇEKİM SAYILARI VE ENDİKASYONLARI

Retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 888 hastaya toplam 1051 MRG çekimi yapılmıştır. Hastalara yapılan çekim sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,18 \pm 0,55$, medyan sayı 1'dir. Çocukların %86,1'ine 1 çekim yapılmıştır.

Çekim endikasyonları tablo 4.1'de özetlenmiş olup, en sık çekim endikasyonları sırasıyla; boy kısalığı ve puberte prekoksstur.

Tablo 4.1: Hipofiz Görüntüleme Endikasyonlarının Dağılımı

Çekim endikasyonu	n	%
Boy Kısalığı	365	41,1
Puberte Prekoks	339	38,2
Santral Hipotiroidi	46	5,2
Baş Ağrısı	33	3,7
Prolaktin Yüksekliği	22	2,5
Adrenal Yetmezlik	20	2,3
Uzun Boy	18	2,0
Diabetes İnsipidus	7	0,8
Panhipopituarizm	7	0,8
Epilepsi	5	0,6
Nöromotor Retardasyon	5	0,6
Cushing	4	0,5
Puberte Gecikmesi	3	0,3
Baş Dönmesi	3	0,3
Amenore	3	0,3
Santral Hipertiroidi	2	0,2
Travma	2	0,2
Galaktore	1	0,1
Hipoglisemi	1	0,1
Senkop	1	0,1
Tinnitus	1	0,1

4.3. MRG SONUÇLARI

Hipofiz MRG'lerinin değerlendirme sonrası %86,3'ünde kitle tespit edilmemiştir. Hastaların %10,2'sinde Rathke Kleft Kisti, %1,9'unda mikroadenom, %0,6'sında makroadenom, %0,3'ünde araknoid kist, %0,2'sinde kraniyofarinjioma, birer hastada hipotalamik hamartom, hipotalamik lipom ve quadrigeminal sisterna lipomu saptanmıştır. Aynı zamanda 1 hastada mikroadenom ve RKK birlikteliği saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: MRG'de Kitle Saptanan Hastaların Dağılımı

Kitleler	n	%
Kitle Saptanmayan	766	86,3
Rathke Kleft Kisti	91	10,2
Mikroadenom	17	1,9
Makroadenom	5	0,6
Araknoid Kist	3	0,3
Kraniyofaringioma	2	0,2
Hipotalamik Hamartom	1	0,1
Hipotalamik Lipom	1	0,1
Mikroadenom + Rathke Kleft Kisti	1	0,1
Quadrigeminal Sisterna Lipomu	1	0,1

4.4. HİPOFİZ KİTLESİ SAPTANAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların MRG'leri değerlendirildiğinde, 116 çocukta hipofiz kitlesi saptanmıştır. Kitle saptanan hastaların yaşları 1,08 yıl ile 17,75 yıl arasında değişmekte olup, 73'ü (%62,9) kız ve 43'ü (37,1) erkektir. Çocukların yaş ortalaması 10,01±3.84 yıldır. %55,2'si (n=64) 1-9 yaş arasında iken, %44,8'i (n=52) 10-18 yaş arasındadır. Takip süreleri 8 ila 96 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 37,26±24,10 ay, medyan süre 32 aydır.

Hipofiz kitlesi saptanan hastalarda en sık rastlanan başvuru şikayetleri sırasıyla, boy kısalığı (%34,5), meme gelişimi (%20,7), pubik/aksiller kıllanma (%13,8), baş ağrısı (%9,5), adet düzensizliği (%4,3), global gelişim geriliği (%2,6), sık idrara çıkma (%2,6), galaktore (%1,7), halsizlik (%1,7), sekonder amenore (%1,7), uzun boy (%1,7), çarpıntı (%0,9), nöbet (%0,9), obezite (%0,9), okul taraması (%0,9), tinnitus (%0,9) ve travmadır (%0,9) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Başvuru şikayeti	n	%
Boy Kısalığı	40	34,5
Meme Gelişimi	24	20,7
Aksillar/Pubik Tüylenme	16	13,8
Baş Ağrısı	11	9,5
Adet Düzensizliği	5	4,3
Global Gelişim Geriliği	3	2,6
Sık İdrara Çıkma	3	2,6
Galaktore	2	1,7
Halsizlik	2	1,7
Sekonder Amenore	2	1,7
Uzun Boy	2	1,7
Çarpıntı	1	0,9
Nöbet	1	0,9
Obezite	1	0,9
Okul Taraması	1	0,9
Tinnitus	1	0,9
Travma	1	0,9

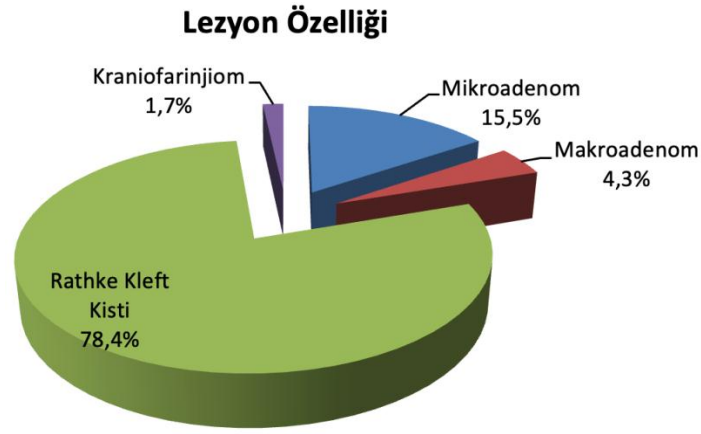
Hipofiz kitlesi saptanan çocuklarda yapılan MRG çekim sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,90 \pm 1,29$, medyan sayı 2'dir. Çocukların %43,1'ine 1 çekim, %44,8'ine 2 çekim yapılmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların MRG Sayılarının Dağılımı

Çekim sayısı	n	%
1	50	43,1
2	52	44,8
3	4	3,4
4	2	1,7
5	5	4,3
7	2	1,7
8	1	0,9

4.5. HİPOFİZ KİTLESİ SAPTANAN HASTALARIN DAĞILIMI VE ÖZELLİKLERİ

Hipofiz kitlesi saptanan hastaların %78,4'ünde RKK, %15,5'inde mikroadenom, %4,3'ünde makroadenom ve %1,7'sinde kraniofaringioma tespit edilmiştir (Şekil 4.1). Lezyonların %75'i santral yerleşim gösterirken, %17,2'si sol lateral ve %7,8'i sağ lateral yerleşimli olarak saptanmıştır (Tablo 4.5).



Şekil 4.1: Hipofiz Kitlelerinin Dağılımı

Tablo 4.5: Kitle Özelliklerinin ve Yerleşimlerinin Dağılımı

		n	%
Kitle Özelliği	Mikroadenom	18	15,5
	Makroadenom	5	4,3
	Rathke Kleft Kisti	91	78,4
	Kraniofarinjiom	2	1,7
Yerleşim	Santral	87	75
	Sağ lateral	9	7,8
	Sol lateral	20	17,2

Adenomlardan 15'i (%65) sol lateral yerleşim gösterirken, 8'i (%35) sağ lateral yerleşim göstermiştir. Rathke Kleft kistlerinden ise, 1'i sağ lateral (%1), 5'i sol lateral (%5,5) ve 85'i santral (%93,5) yerleşim göstermektedir.

Mikroadenom tespit edilen 18 olgunun %55,6'sında nonfonksiyonel adenom, %33,3'ünde laktotrop adenom ve %11,1'inde kortikotrop adenom tespit edilmiştir.

Makroadenom tespit edilen 5 olgunun %40'ında laktotrop adenom, %20'sinde laktotrop adenom ve Kortikotrop adenom, %20'sinde nonfonksiyonel adenom ve %20'sinde tiotrop adenom tespit edilmiştir.

Mikroadenom ve makroadenomlar arasında fonksiyonel olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Mikroadenom ve Makroadenomlarda Fonksiyonların Dağılımı

Fonksiyon	Mikroadenom	Makroadenom	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kortikotrop Adenom	2 (%11,1)	0 (%0)	2 (%8,7)	0,069
Laktotrop Adenom	6 (%33,3)	2 (%40)	8 (%34,8)	
Laktotrop Adenom + Kortikotrop Adenom	0 (%0)	1 (%20)	1 (%4,3)	
Nonfonksiyonel Adenom	10 (%55,6)	1 (%20)	11 (%47,8)	
Tiotrop Adenom	0 (%0)	1 (%20)	1 (%4,3)	
Toplam	18 (%100)	5 (%100)	23 (%100)	

Fisher Freeman Halton Exact test

Kızlar ve erkekler arasında ilk tanıda en büyük çap ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

10-18 yaş grubu arasındaki çocukların ilk tanıda hipofizer kitlelerindeki en büyük çap ortalamaları, 1-9 yaş arası çocukların en büyük çap ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0.017$; $p<0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Cinsiyet ve Yaşa Göre, İlk Tanıda En Büyük Kitle Çapı Ortalamalarının Değerlendirilmesi

			İlk en büyük boyut	
n			Ort±SS (medyan)	p
Cinsiyet	Kız	73	5,50±4,94 (4,4)	0,723
	Erkek	43	5,47±3,73 (4,1)	
Yaş	1-9 yaş	64	4,49±1,99 (4,1)	0,017*
	10-18 yaş	52	6,71±6,18 (4,75)	

Mann Whitney U Test

Hastaların 23'üne (%19,8) görme alanı muayenesi yapılmış, 93'üne (%80,2) görme alanı muayenesi yapılmamıştır. Görme alanı muayenesi yapılan 23 hastadan, 18'inin muayenesi normal saptanmış. Hastaların 5 tanesinde görme alanı etkilenmesi saptanmıştır.

Görme alanı etkilenmiş olan çocukların, en büyük kitle çapı ortalamaları, görme alanı muayenesi normal saptanan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.014$; $p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Görme Alanı Etkilenme Durumuna Göre, En Büyük Kitle Çapı Ortalamalarının Değerlendirilmesi

Görme Alanı Yapılmış	n	En büyük kitle çapı	p
		Ort±SS (medyan)	
Doğal	18	8,39±4,46 (7,6)	0,014*
Etkilenmiş	5	19,36±12,01 (17)	

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

4.6. HIPOFİZ KİTLELERİNİN KONTROL GÖRÜNTÜLEMELERİ

Takipte 8 hasta ameliyat oldu. Ameliyat olan hastalardan 3'ü makroadenom, 2'si mikroadenom, 1'i RKK ve 2'si kraniyofaringiomaydı. Ameliyat olan hastalardan; 2 mikroadenom kortikotrop adenom olarak tanı aldı, 1 makroadenom nonfonksiyone adenom, 1 makroadenom tirotrop adenom, 1 makroadenom ise hem prolaktinoma hem de kortikotrop adenom tanısı aldı. Kortikotrop mikroadenomu olan hastalardan birisinin operasyon sonrası yapılan kontrol kontrastlı hipofiz MRG'sinde rezidü kitle görülmesi üzerine hasta 2. kez opere edildi.

Mikroadenomlarda;

İlk yüksekliğe göre, son yükseklikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). İlk genişliğe göre, son genişlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). İlk en büyük boyuta göre, son en büyük boyutta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.9) .

Rathke Kleft Kistlerinde;

İlk yüksekliğe göre son yükseklikte ve ilk derinliğe göre son derinlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). İlk genişliğe göre, son genişlikte görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p:0.043$; $p<0.05$). İlk en büyük boyuta göre son en büyük boyutta görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.005$; $p<0.05$). Hesaplanan kitle hacimlerinde ilk hacime göre, son hacimde istatistiksel olarak anlamlı bir küçülme saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Mikroadenomlar ve Rathke Kleft Kistlerinde İlk Boyuta Göre, Son Boyut Değişimlerinin Değerlendirilmesi

		İlk Boyut		Son Boyut		p
		Min-Maks	Ort±SS (medyan)	Min-Maks	Ort±SS (medyan)	
Mikroadenomlar (n=12)	Yükseklik (mm)	3-9,5	4,82±2,42 (4)	2,5-9,2	4,93±2,26 (4,5)	0,865
	Genişlik (mm)	3,5-8	4,82±1,44 (4,2)	2-8	4,6±2,02 (4,1)	0,483
	En büyük boyut (mm)	3,5-9,5	5,47±2,11 (5,5)	2,5-9,2	5,32±2,34 (4,6)	0,667
Rathke Kleft Kistleri (n=44)	Yükseklik (mm)	2-14	4,80±2,50 (4,3)	0-15	4,30±2,49 (4)	0,060
	Genişlik (mm)	1-11	2,91±2,34 (2,1)	0-14	2,50±2,35 (1,9)	0,043*
	Derinlik (mm)	1-13,2	4,25±2,70 (3,3)	0-13	4,01±2,93 (3,2)	0,144
	Hacim (mm ³)	1,5-943,8	66,28±174,11 (14)	0-1365	63,07±215,82 (13,3)	0,026*
	En büyük boyut (mm)	2-14	5,53±2,602 (4,8)	0-13	4,92±2,59 (4,6)	0,005*

Wilcoxon sign test

* $p<0.05$

Kontrol görüntülemelerde 9 hastanın kitlesinin boyutu 2 mm'den fazla küçülmüştür. 47 hastanın kitle boyutunda anlamlı değişiklik izlenmemiştir. İlk boyutu 5 mm'nin altında olan çocukların %11,1'inde, 5 mm ve üzerinde olan çocukların %25'inde ilk boyuta göre son boyutta 2 mm ve üzerinde değişiklik görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: İlk Boyut ile Boyut Değişimi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

İlk Boyut-Son Boyut Değişimi	İlk Boyut		p
	<5mm n (%)	≥5mm n (%)	
Küçülmüş	4 (%11,1)	5 (%25)	0,256
Değişmemiş	32 (%88,9)	15 (%75)	

Fisher's Exact Test

4.7. HASTALARIN LABARATUVAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan değerlendirmeler sonucu 5 hastada makroadenom saptandı. Bunlardan 4'ü fonksiyone, 1'i nonfonksiyone adenomdu. Bu hastalardan birisi santral hipertiroidi kliniğindeydi, opere olduktan sonra santral hipotiroidi nedeniyle tiroksin tedavisi başlandı. 2 hastaya prolaktinoma tanısıyla kabergolin tedavisi uygulandı, tedavisi sonrası prolaktin düzeylerinin referans aralıklarına gerilediği gözlemlendi. 1 hastanın labaratuvar bulguları ise hem kortikotrop adenom hem prolaktinoma ile uyumluydu.

Mikroadenom saptanan 18 hastadan; 8'i fonksiyonel adenom, 10'u nonfonksiyone adenom olarak sınıflandırıldı. Fonksiyonel adenomlardan 6'sı prolaktinoma olarak değerlendirildi, kabergolin tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası prolaktin düzeylerinin referans aralığına gerilediği gözlemlendi. 2 hasta cushing hastalığı kliniğiyle opere edildi, kortikotrop adenom tanısı aldı. Hastaların ikisi de takiplerinde santral adrenal yetmezlik bulguları gösterdikleri için hidrokortizon tedavisi almaya başladılar. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarından 8'i herhangi bir hipofizer hormon bozukluğu göstermezken, 1 hastada büyüme hormonu eksikliği, 1 hastada puberte prekoks kliğini saptandı. Hastalar leuprolide ve somatostatin ile tedavi edildiler.

Rathke kleft kisti saptanan 91 hasta vardı. Hastalardan 35'inde herhangi bir hipofizer hormon bozukluğu izlenmedi. Hormon bozukluğu olan hastalardan, 27'sinde puberte prekoks kliniği, 20'sinde büyüme hormonu eksikliği, 3'ünde santral hipotiroidi, 3'ünde diabetes insipidus, 2'sinde adrenal yetmezlik saptandı. Hastalar sırasıyla, leuprolide / triptorelin, somatotropin, tiroksin, desmopressin, hidrokortizon ile tedavi edildiler. Bir hastada panhipopituitarizm tespit edildi ve hasta somatotropin, tiroksin ve hidrokortizon ile tedavi edildi.

Kraniofaringioma tanısı alan 2 hasta opere edildi. Hastalardan bir tanesi operasyon sonrası diabetes insipidus nedeniyle desmopressin tedavisi aldı. Diğer hasta ise büyüme

hormonu eksikliği, hipotiroidi ve diabetes insipidus nedeniyle somatotropin, tiroksin ve desmopressin ile tedavi edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Hipofiz Kitlesi Olan Hastalar ve Aldıkları Tedavilerin Dağılımı

	RKK	Makroadenom	Mikroadenom	Kraniofaringioma
Triptorelin / Leuprolide	27	-	1	-
Somatostatin	20	-	1	-
Kabergolin	-	3	6	-
Hidrokortizon	2	-	2	-
Desmopressin	3	-	-	1
Tiroksin	3	1	-	-
Kombine	1*	-	-	1**
Kullanmayan	35	1	8	-
	91	5	18	2

* Somatotropin + Hidrokortizon + Tiroksin kullanıyor. ** Somatotropin + Tiroksin + Desmopressin kullanıyor.

Mikroadenomlar ile Rathke kleft kistleri arasında hormon replasman tedavisi kullanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Mikroadenomu olan çocukların hormon replasman tedavisi alma oranları %44,4, Rathke kleft kisti olan çocukların ise %61,5'tir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Kitle Özelliği ile Hormon Replasman Tedavisi Kullanma Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Hormon replasman tedavisi	Lezyon Özelliği		p
	Mikroadenom	Rathke Kleft Kisti	
	n (%)	n (%)	
Var	8 (%44,4)	56 (%61,5)	0,278
Yok	10 (%55,6)	35 (%38,5)	

Continuity (yates) düzeltmesi

4.8. RATHKE KLEFT KİSTLERİNİN DANSİTELERİNİN DAĞILIMI

T1 sekans sonucu olguların %50,5'inde hipointens, %45,1'inde izointens ve %4,4'ünde hiperintensdir. T2 sekans sonucu olguların %91,2'sinde hipointens ve %8,8'inde hiperintensdir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Rathke Kleft Kistlerinin, T1 ve T2 Sekans Dansite Dağılımları (n=91)

		n	%
T1 sekans	İzointens	41	45,1
	Hipointens	46	50,5
	Hiperintens	4	4,4
T2 sekans	Hipointens	83	91,2
	Hiperintens	8	8,8
	Toplam	91	100

Rathke kleft kisti olan hastaların T1 ve T2 sekanslarındaki dansiteleriyle, hipofizer hormon eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: RKK'ların, T1 – T2 Dansiteleri ile Hipofizer Hormon Eksikliği Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

T1- T2 Dansiteleri	Hipofizer Hormon Eksikliği		p
	Eksiklik Var	Eksiklik Yok	
	n (%)	n (%)	
İzointens – Hipointens	11 (%26,8)	30 (%40,9)	0,484
Hipointens – Hipointens	13 (%33,3)	26 (%59,1)	
Diğerleri	5 (%45,5)	6 (%68,1)	

Ki-kare test

1- 7 Hasta Hipointens-Hiperintens, 3 Hasta Hiperintens-Hipointens, 1 Hasta Hiperintens-Hiperintens

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında hipofiz görüntülemesinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ve görüntüleme teknolojisinin günden güne gelişim göstermesi nedeniyle saptanan hipofiz kitlelerinin sayısı artmaktadır. Klinikte çok kez karşımıza çıkan bu kitlelerin sıklığı, dağılımı, hipofizer hormon profilleriyle olan ilişkileri ve izlemleri hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Çocukluk yaş grubunda, bu kitlelerin yönetimiyle ilgili de herhangi bir konsensüs mevcut değildir. Çalışmamızın amacı bu konularda literatüre katkı sağlamaktır.

Çocukluk çağında bu kitleler baş ağrısı şikayetiyle yapılan beyin görüntülemesi, erken ergenlik, büyüme hormonu eksikliği veya galaktore gibi nedenlerle yapılan hipofiz görüntülemeleri sonucu saptanırlar (1). Güneş ve ark. 2019 yılında Ankara’da yapmış oldukları çalışmalarında, hipofiz MRG endikasyonlarını; büyüme hormonu eksikliği (%38,1), puberte prekoks (%32,3), çoklu hipofiz hormonu eksiklikleri (%19,3) ve aşırı prolaktin salgılanması (%5,5) olarak vermişlerdir (65). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, hipofiz görüntüleme endikasyonları dağılımı; boy kısalığı (%41,1), puberte prekoks (%38,2), santral hipotiroidi (%5,2), baş ağrısı (%3,7), prolaktin yüksekliği (%2,5) olarak saptandı. Hipofiz MRG, genellikle tekli ya da çoklu hipofizer hormon salgılanma bozukluğu saptanmasıyla yapılmaktadır.

Hipofiz bölgesinde gördüğümüz kitleler; rathke kleft kistleri, hipofiz adenomları, kraniofaringiomalar ve araknoid kistlerdir. Michali-Stolarska ve ark.nın 2021 yılında 567 pediatrik hasta ile yaptığı çalışmada rathke kleft kisti sıklığı %11,6 olarak bildirilmiştir (66). Güneş ve ark.nın yaptığı çalışmada da RKK sıklığı %13,5 olarak saptanmıştır (65). Shareef ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise hipofiz insidentaloma insidansı diğer çalışmalardan farklı olarak %2,2 ve kitle saptanan hastalar arasında en sık görülen kitle %67,7 ile RKK olmuştur (4). Bizim çalışmamızda ise toplam hipofiz kitlesi görülme sıklığı %12,9 olarak bulundu. Bu kitleler de en sık olarak RKK (%78,4), adenom (%19,8) ve kraniofaringiom (%1,7) oldu. Shareef ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada insidentaloma oranını düşük bulmalarının sebebi, sella bölgesini içine alan tüm MRG’leri değerlendirmeye almış olmaları olabilir. Hipofiz MRG protokolüne uygun olarak yapılmayan görüntülemelerde, tüm kitleleri saptayamamış olmaları olasıdır. Bizim

çalışmamızdaki kitle oranını yüksek bulmamızın sebebi, hastalarımızın genel olarak endokrin bozukluğu olan hastalardan oluşması olabilir. Çalışmamız bu yönüyle Güneş ve ark.nın ve Michali-Stolarska ve ark.nın çalışmasına benzerlik göstermektedir. Bu yüzden yaptığımız çalışma, hipofiz kitle insidansı ile ilgili verimizin doğruluğunu kısıtlayabilir.

Hipofiz kitleleri, erken çocukluk çağında puberte prekoks ve boy kısalığı nedeniyle, adolesan çağında ise gecikmiş puberte, amenore, prolaktin yüksekliği nedeniyle yapılan MRG görüntülemesi sonrası saptanmaktadır (67). Shareef ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı $10,9 \pm 5,7$, ve hastaların %64,5'i kız olarak bulunmuştur (4). Borghammar ve ark.nın İsveç'te yapmış olduğu çalışmada ise hastaların medyan yaşı 12 ve hastaların %58'i kız olarak saptanmıştır (64). Çalışmamızda kitle saptanan hastaların yaşları 1,08 ile 17,75 arasında değişmekte olup, 73'ü (%62,9) kız ve 43'ü (%37,1) erkektir. Hastaların ortalama tanı yaşı $10,01 \pm 3,84$ yıldır. Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşlarının daha küçük olmasının nedeni, ülkemizde ücretsiz sağlık hizmeti sunulması ve sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin kolay olması ile ilişkili olabilir. Kızlarda daha fazla görüntüleme yapılmasının sebebi santral puberte prekoksun kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi olabilir(68).

Hastaların %55,2'si (n=64) 1-9 yaş arasında iken, %44,8'i (n=52) 10-18 yaş arasındadır. 10-18 yaş aralığındaki hastaların tanı anında en büyük kitle çapı ortalamaları, 1-9 yaş arası hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyüktür ($p:0.017$; $p<0,05$). Bu durumun nedeni çocuklarda hipofiz bezinin de yaşla beraber büyüme göstermesi olabilir.

Thaker ve ark 2019 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, nonfonksiyone hipofiz adenomları olan hastalarda en sık görülen semptomları; baş ağrısı, puberte prekoks, gecikmiş puberte ve adet düzensizlikleri olarak saptamışlardır (67). Borghammar ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada ise en sık puberte prekoks semptomları (%36) ve büyüme bozukluğu semptomları (%30) tespit edilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak, en sık görülen semptomlar; boy kısalığı (%34,5), meme gelişimi (%20,7), pubik/aksiller kıllanma (%13,8), baş ağrısı (%9,5), adet düzensizliği (%4,3) olarak bulundu.

Teramoto ve ark.nın Japonya'da 1994 yılında yapmış olduğu, tüm yaş gruplarını içeren bir otopsi çalışmasında tespit edilen 37 RKK'lı hastadan, 33'ünün kitlesi santral yerleşimli, 4'ünün ise lateral yerleşimli saptanmıştır. Aynı çalışmada saptanan 20 adenomun, 17'si lateral yerleşimli, 3'ü merkezi yerleşimli saptanmıştır (69). Çalışmamızda

hipofiz adenomu saptanan hastalardan 15'inin kitlesi sol lateral yerleşim gösterirken, 8'i sağ lateral yerleşim göstermiştir. RKK saptanan hastaların ise 1'i sağ lateral (%1), 5'i sol lateral (%5,5) ve 85'i santral (%93,5) yerleşim göstermektedir. Çalışmamızda bu bulgular literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir. RKK'lar genellikle santral yerleşim gösterirken, adenomlar lateral bölgeden köken alırlar.

Pediyatrik hastalarla yapılan bazı çalışmalarda fonksiyone hipofiz adenomları, nonfonksiyone olanlardan daha sık bildirilmiştir (37). Torres-Garcia ve ark'nın 2019 yılında Meksika'da yapmış oldukları çalışmada, hipofiz adenomları nedeniyle takip edilen hastalardan, %63'ü prolaktinoma, %21 ile nonfonksiyone adenom tanısı almıştır (70). Tjörnstrand ve ark'nın 2014 yılında İsveç'te erişkin popülasyonda yapmış oldukları çalışmalarında, hipofizer adenomu olan 592 hastadan %54,1'i nonfonksiyone, %31,6'sı prolaktinoma olarak saptanmıştır (71). Bizim çalışmamızda ise adenomların dağılımı, %47,8 nonfonksiyone adenom, %34,8 laktotrop adenom, %8,7 kortikotrop adenom, %4,3 tirotrop adenom olarak bulundu. Çalışmamızda makroadenomların %80'i, mikroadenomların %44,4'ü fonksiyone adenomlardır. Makroadenom ve mikroadenomlar arasında fonksiyonel olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,069$, $p>0,05$). Bu zamana kadar yapılmış olan çalışmalarda, nonfonksiyone adenomlar farklı sıklıkta saptanmasına rağmen, adenomların büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Nonfonksiyone adenomların çocukluk çağındaki seyri, literatürde yeterli çalışma olmaması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Fernández-Balsells ve ark. 2011 yılında, nonfonksiyone hipofiz adenomlarının doğal seyrini aydınlatabilmek için 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz yayımlamışlardır. Bu meta-analize göre, çapı >10 mm olan hipofiz kitlelerinin, daha küçük kitlelere göre endokrin fonksiyon bozukluğu ve görme alanı kusuruna neden olma oranları daha fazladır (72). Bizim çalışmamızda da 23 hastaya görme alanı muayenesi yapılmıştır. Hastalardan 5'inde görme alanı etkilenmiştir. Görme alanı etkilenmesi olan hastalardan kitlesi en küçük olanın, kitle çapı 11 mm'dir. Görme alanı etkilenmiş hastaların kitle çapları, görme alanı doğal saptanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük bulunmuştur ($p:0.014$; $p<0,05$). Hipofiz bezinin, optik kiazmaya uzaklığı yaklaşık olarak 5-10 mm'dir. Kitle çapı büyüdükçe, optik kiazmaya bası yapması ve bu duruma sekonder, görme alanı kusuruna neden olması beklenen bir durumdur. Uluslararası Endokrin Cemiyeti görme alanı değerlendirmesini makroadenomu olan hastalar için önermektedir, bizim çalışmamızın sonuçları da bu öneriyi destekler niteliktedir.

Çocukluk çağında hipofiz kitlelerinin nasıl takip edileceği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Kontrol görüntülemelerin ne zaman yapılacağı klinisyen için önemini koruyan bir sorudur. Han ve ark. 2021 yılında, hipofiz adenomu olan 347 erişkin hastanın incelendiği bir çalışma yayımlamışlardır. Bu çalışmada, medyan görüntüleme takip süresi 29 ay olan 271 hastanın tümör boyutları kontrol MRG'ler ile değerlendirilmiştir. Buna göre hastalardan %8,1'inin tümör boyutu artmış, %56,1'i sabit kalmış, %10'u küçülmüş ve %25,8'i kontrol görüntülemelerde izlenmemiştir. Çalışma ekibi, lezyon optik kiazmaya yakın değilse, endişe verici bir kitle etkisi ya da hormon salgılama bozukluğu olmadıkça, kontrol görüntülemelerin süresinin 3 yıla kadar uzatılabileceğini önermiştir (63). Çocukluk çağında hipofiz kitlelerinin takibiyle ilişkili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan ilki Souteiro ve ark.nın 2019 yılında yayımlamış oldukları çalışmadır. Hipofiz insidentaloması olan 23 hastanın, medyan 24,6 aylık takip süresinde hiçbirisinin kitle boyutunda artış saptanmamıştır (24). Güneş ve ark.nın yayımlamış olduğu çalışmada, 84 RKK'lı çocuk hastanın ortalama kontrol görüntüleme süreleri 1,5 yıldır. Bu süreçte hastaların 10'unun ortalama kitle boyutu artmış, 6'sının azalmış ve 5 hastanın kitlesi kontrol görüntülemelerde görülmemiştir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (65). Thaker ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise mikroadenomu olan 40 çocuk hasta ortalama 4,5 yıl takip edilmiştir. Bu süreçte hastalardan 30'unun tümör boyutu sabit kalmış, 9'unun küçülmüş ve 1 hastanın ise büyümüştür (67). Borghammer ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise hipofizer kitleleri olan 55 hastanın takip MRG'leri bulunmaktadır. Hastaların medyan takip süreleri 37 aydır. Kontrol görüntüleriyle değerlendirildiklerinde, hastaların yalnızca 1 tanesinin kistik kitlesinde anlamlı büyüme (>2 mm) izlenmiştir. Geri kalan 54 hastanın kitlesinde anlamlı bir büyüme saptanmamıştır (64). Bizim çalışmamızda ise, hipofizer kitle nedeniyle konservatif olarak takip edilen 56 hastanın, medyan 32 aylık takibi süresince hiçbir hastada anlamlı bir çap artışı (>2 mm) izlenmedi. Hastalardan 9 tanesinin (%16) kitlesi anlamlı olarak (>2 mm) küçüldü. Kitlesi 5 mm'den büyük olanlarla, küçük olanlar arasında kitle çapının değişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Galland ve ark. hazırlamış oldukları, hipofiz insidentalomalarının erişkin çağındaki yönetimiyle ilgili rehberde, < 5 mm olan kitleler ile, > 5 mm ile olan kitlelerinin yönetimi için farklı öneriler sunmaktadırlar (7). Biz yaptığımız çalışmada bu kitlelerin boyut artışları arasında farklılık izlemedik.

Hipofiz kitlesi tanısı alan hastalarımızdan, 70'i (%60) çeşitli nedenlerle hormon tedavisi almaktadır. Bunlardan, 28'i puberte prekoks nedeniyle GnRH analogu, 21'i büyüme hormonu eksikliği nedeniyle somatotropin, 9'u prolaktinoma nedeniyle

kabergolin, 3'ü santral hipotiroidi nedeniyle tiroksin, 5'i diabetes insipidus nedeniyle desmopressin, 2'si adrenal yetmezlik nedeniyle hidrokortizon kullanmaktadır.

Santral puberte prekoks nedeniyle GnRH analogu tedavisi alan hastalardan 3'ü erkek 25'i kızdır. Hastalarımızdan 27'sinde RKK, 1'inde mikroadenom saptandı. Kızlarda gelişen puberte prekoks sıklıkla idiyopatikdir (73). Gonadotropin salgılayan adenomlar oldukça nadir görülürler (26). Yapılan çalışmalarda Gonadotropin salgılayan adenomların genellikle FSH salgıladığını, çok küçük kısmının LH da salgıladığını göstermiştir (74). Kızlarda östrojen sentezinin dolayısıyla ergenlik bulgularının başlayabilmesi için, hem LH hem FSH hormon düzeylerinin pubertal seviyede artışı gerekmektedir. Tüm bunlara bakıldığında puberte prekoks nedeniyle takip edip, medikal tedavi verdiğimiz hastaların idiyopatik puberte prekoks olması daha olasıdır.

Büyüme hormonu eksikliği nedeniyle tedavi alan hastalarımızdan 1'inde mikroadenom, 20'sinde RKK saptadık. Santral hipotiroidi nedeniyle tiroksin kullanan hastalardan 2'si RKK, 1'i opere olmuş tirotrop adenomdu. Diabetes insipidus nedeniyle desmopressin kullanan hastaların 2'sinde RKK saptandı. Hastalardan 2'si opere kraniofaringioma, 1'i opere RKK hastasıydı. Santral adrenal yetmezlik nedeniyle hidrokortizon kullanan hastaların 2'si de RKK tanısı aldılar. Yapılan diğer çalışmalarda da hipofiz kitlelerinin çeşitli oranlarda hormon sekresyon bozukluklarına neden olabildiği gösterilmiştir (24,64,67). Çalışmalarda RKK'lı hastaların cerrahi sonrası tüm semptomların aynı oranda düzelmediği görülmüştür. Baş ağrısı ve görme alanı kısıtlılıkları yüksek oranda düzelirken, hastada mevcut olan hormon salgılanma bozukluklarının düzelme oranı daha düşüktür. Ayrıca hastalarda cerrahi sonrası geçici ya da kalıcı yeni hormon salgılanma bozuklukları meydana gelebilir (75,76). Çalışmamızın sonuçlarına göre, hormon salgılanma bozukluğu olan hastaların konservatif olarak takip edilmesini, cerrahi tedaviyi ise kitle etkisi ya da yeni hormon bozukluklarına yol açması durumunda önermekteyiz.

Rathke kleft kistleri T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda farklı dansitelerde izlenebilirler (57,77). Güneş ve ark.nın çocukluk çağında yapmış oldukları çalışmada, T1 ağırlıklı sekansta rathke kleft kistlerinin %89,4'ü izointens, %7,9'u hipointens, sadece %2,6'sı hiperintens saptanmıştır. T2 ağırlıklı sekansta ise, %89,4'ü hipointens, %10,6'sı hiperintens dansite göstermiştir (65). Bizim çalışmamızda T1 ağırlıklı sekansta rathke kleft kistlerinin %50,5'i hipointens, %45,1'i izointens, %4,4'ü hiperintens bulundu. T2 ağırlıklı sekansta ise %91,2'si hipointens ve %8,8'i, hiperintens dansite gösterdi. Rathke kleft kistlerinin gösterdiği bu farklı dansitelerin, içerdikleri farklı sıvı bileşenleriyle ilgili olduğu

düşünülmektedir. T1 sekanslarda hiperintens, T2 sekanslarda hipointens dansite imajları olan RKK'nın protein içeriğinin yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Fakat bu verilerin, çocuk hastalarla uyumlu olup olmadığı bilinmemektedir. Çocuk hastaların daha az cerrahiye gittiği bilinmektedir bu yüzden kist içerikleriyle ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Nishioka ve ark. yapmış oldukları çalışmada, T1 sekansında hiperintens ya da izointens dansite gösteren rathke kleft kistlerinin, kist içeriklerinin genellikle mukoid içerikli olduğunu, T1 sekansında hipointens olanların ise ksantokromik ya da bos benzeri sıvı içerikli olduklarını saptamışlardır (79). Bizim RKK'lı hastalarımızdan sadece 1'i opere edildiği için benzer bir karşılaştırma yapma imkanımız bulunmamaktadır.

Wajima ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada, RKK tanısıyla takip edilen 52 hastayı dansitelerine göre 3 farklı gruba ayırmışlar. Birinci grup, T1 sekansta hipointens, T2 sekansta hiperintens dansite gösteren rathke kleft kistlerini kapsamaktadır. İkinci grup, T1 sekansta hiperintens, T2 sekansta hiperintens dansite gösteren rathke kleft kistlerini kapsamaktadır. Üçüncü grup ise, T2 sekansta hipointensite gösterenleri içermektedir. Ön hipofiz disfonksiyonu, ikinci ve üçüncü grup olan hastalarda, birinci grup olan hastalara göre daha sık gözlemlendi (80). Bizim çalışmamızda ise hasta MRG dansiteleriyle, hipofiz hormonu eksikliği arasında bir ilişki bulunmadı. Wajima'dan farklı olarak, hastalarımızın genellikle çocukluk yaş grubundaki hastalardan olması bu duruma sebebiyet vermiş olabilir. Sinyal dansiteleri ile RKK kliniği arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, nonfonksiyone hipofiz mikroadenomunun ya da kistin takipte büyüme göstermediğini, kitle etkisine ya da yeni hormon sekresyon bozukluğuna sebep olmadığını saptadık. MRG'nin yüksek maliyeti, çocukluk yaş grubunda çekiminin güçlüğü, çekimde kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerin toksik etki potansiyoneli (sistemik nefrojenik fibrozis ve beyin dokusunda birikim) bu görüntüleme yönteminin handikaplarıdır (81,82).

Tüm bu veriler ışığında, hipofiz kitlesi nedeniyle takip edilen hastaların, senelik MRG ile takip edilmesine gerek olmadığı kanaatindeyiz. Çalışmamızda, fonksiyon göstermeyen mikroadenomların ve RKK'lerin takipte büyümediğini, kitle etkisi veya yeni hormon sekresyon bozukluğuna yol açmadığını saptadık. Hipofiz kitlesi olan hastalarda tanının 1. yılında çekilen MRG'lerde büyüme saptanmaz ise yeni bir hormonal bozukluk ve/veya klinik bulgu ortaya çıkması durumunda kontrol MRG planlanmasını öneriyoruz.

6. SONUÇLAR

- Hipofiz MRG çekilme nedenleri en sık puberte prekoks ve boy kısalığıdır.
- Hipofiz kitlelerinin görüle sıklığını %12,9 olarak saptadık.
- En sık görülen hipofiz kitleleri RKK'lar ve mikroadenomlardır.
- Hipofiz adenomları genellikle lateral yerleşim (%100) gösterirken, RKK'lar sıklıkla santral yerleşimlidir (%93,5).
- Mikroadenomlarla, makroadenomlar arasında fonksiyonel olma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.
- Görme alanı etkilenmiş hastaların kitle çapları, görme alanında etkilenme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyüktür.
- Hipofiz kitlesi nedeniyle konservatif olarak takip edilen hastaların kitleleri, kontrol görüntülemelerinde anlamlı olarak büyüme göstermedi.
- RKK'lar MRG'de farklı sekanslarda, farklı dansitelerde görülebilirler.
- MRG'de farklı dansiteler gösteren hastalar arasında, hipofiz fonksiyon bozukluğuna sebebiyet verme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Alter CA, Shekdar KV, Cohen LE. Pituitary Tumors in Children. *Adv Pediatr*. 2021 Aug;68:211-225. doi: 10.1016/j.yapd.2021.05.007.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004 Aug 1;101(3):613-9. doi: 10.1002/cncr.20412.
3. Castellanos LE, Misra M, Smith TR, Laws ER, Iorgulescu JB. The epidemiology and management patterns of pediatric pituitary tumors in the United States. *Pituitary*. 2021 Jun;24(3):412-419. doi: 10.1007/s11102-020-01120-5.
4. Shareef M, Nasrallah MP, AlArab N, Atweh LA, Zadeh C, Hourani R. Pituitary incidentalomas in paediatric population: Incidence and characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Feb;94(2):269-276. doi: 10.1111/cen.14353.
5. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):151-71, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011.
6. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
7. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Jul;76(3):239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002.
8. Sadler TW. Central nervous system. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. Wolters Kluwer Health; 2012. p.
9. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5th ed. Philadelphia:Elsevier; 2014. p.259-60.
10. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Jan;14(1):11-23, v. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00017-7.
11. Hong GK, Payne SC, Jane JA Jr. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Feb;49(1):21-32. doi: 10.1016/j.otc.2015.09.002.
12. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. John E. Hall, editor. 2016.
13. Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the Pituitary Gland. *Compr Physiol*. 2020 Mar 12;10(2):389-413. doi: 10.1002/cphy.c150043.
14. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit Rev Toxicol*. 2007 Jan-Feb;37(1-2):11-53. doi: 10.1080/10408440601123446.
15. Barrett Kim E., Barman Susan M., Brooks Heddwen L., Yuan Jason. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 2019.

16. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev.* 2002 Apr;82(2):473-502. doi: 10.1152/physrev.00031.2001.
17. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine.* 2017 Aug;57(2):199-213. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x.
18. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008 Jun;20(6):752-63. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01736.x.
19. Richmond CA. The role of arginine vasopressin in thermoregulation during fever. *J Neurosci Nurs.* 2003 Oct;35(5):281-6. doi: 10.1097/01376517-200310000-00007.
20. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30252325.
21. Walter MH, Abele H, Plappert CF. The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 27;12:742236. doi: 10.3389/fendo.2021.742236.
22. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol.* 2006 May;154(5):753-8. doi: 10.1530/eje.1.02107.
23. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother.* 2008 Apr;8(4):563-74. doi: 10.1586/14737175.8.4.563.
24. Souteiro P, Maia R, Santos-Silva R, et. al., Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. *Pituitary.* 2019 Apr;22(2):124-128. doi: 10.1007/s11102-019-00940-4.
25. Parlak M. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1st ed. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editors. 2021. 458–497 p.
26. Colao, A., & Pirchio, R. (2021). Pituitary Tumors in Childhood. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc. PMID: 25905285.
27. Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1995 Feb;36(2):259-68; discussion 269. doi: 10.1227/00006123-199502000-00004.
28. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res.* 2009;72(4):197-205. doi: 10.1159/000236081.
29. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
30. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. *Presse Med.* 2021 Dec;50(4):104080. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104080.
31. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. 2022 Aug 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083585.
32. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017 Feb;126(2):404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
33. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr, Sheehan JP, Asthagiri AR, Oskoui RJ, Okonkwo DO, Sansur CA, Vance ML, Rogol AD, Laws ER Jr. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2005 Nov;103(5 Suppl):413-20. doi: 10.3171/ped.2005.103.5.0413.

34. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et. al., Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
35. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Dec;41(4):793-803. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002.
36. Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzotta P, Storr HL, Isidori AM, Grossman AB, De Martino MC, Savage MO. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Dec;22(4):817-835. doi: 10.1007/s11154-021-09626-4.
37. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4385-9. doi: 10.1210/jcem.84.12.6240.
38. Perry A, Graffeo CS, Marcellino C, Pollock BE, Wetjen NM, Meyer FB. Pediatric Pituitary Adenoma: Case Series, Review of the Literature, and a Skull Base Treatment Paradigm. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018 Feb;79(1):91-114. doi: 10.1055/s-0038-1625984.
39. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016 Oct-Dec;30-31:37-41. doi: 10.1016/j.ghir.2016.08.002.
40. Singh SK, Aggarwal R. Pituitary adenomas in childhood. *Indian J Pediatr.* 2005 Jul;72(7):583-91. doi: 10.1007/BF02724183.
41. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Mar 21;5(1):20. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.
42. Liu JK, Weiss MH, Couldwell WT. Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2003 Jan;14(1):93-107. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00033-5.
43. Fernández Mateos C, García-Uría M, Morante TL, García-Uría J. Acromegaly: surgical results in 548 patients. *Pituitary.* 2017 Oct;20(5):522-528. doi: 10.1007/s11102-017-0813-y.
44. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc.* 2022 Feb;97(2):333-346. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007.
45. Bhansali A, Upreti V, Dutta P, Mukherjee KK, Nahar U, Santosh R, Das S, Walia R, Pathak A. Adolescent acromegaly: clinical parameters and treatment outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Oct;23(10):1047-54. doi: 10.1515/jpem.2010.166.
46. Kessler M, David R, Pawelczak M, Hanono A, Shah B. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma in an adolescent boy: challenges in management. *Pediatrics.* 2010 Aug;126(2):e474-8. doi: 10.1542/peds.2009-2354.
47. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017 Oct;177(4):R183-R197. doi: 10.1530/EJE-16-1029.
48. De Herdt C, Philipse E, De Block C. Endocrine Tumours: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol.* 2021 Jul 12;185(2):R65-R74. doi: 10.1530/EJE-21-0162.
49. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4423-33. doi: 10.1210/jc.2014-2362.
50. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, Sano T. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2007 Sep;61(3):580-4; discussion 584-5. doi: 10.1227/01.NEU.0000290906.53685.79.

51. Clemente M, Caracseghi F, Gussinyer M, Yeste D, Albisu M, Vázquez E, Ortega A, Carrascosa A. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(3):225-30. doi: 10.1159/000322211.
52. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011 Mar;102(1):129-38. doi: 10.1007/s11060-010-0302-x.
53. Kanter AS, Sansur CA, Jane JAJ Jr, Laws ERJ Jr. Rathke's cleft cysts. *Front Horm Res*. 2006;34:127-157. doi: 10.1159/000091579.
54. Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus*. 2011 Jul;31(1):E1. doi: 10.3171/2011.5.FOCUS1183.
55. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2003 Aug;149(2):123-7. doi: 10.1530/eje.0.1490123.
56. Culver SA, Grober Y, Ornan DA, Patrie JT, Oldfield EH, Jane JA Jr, Thorner MO. A Case for Conservative Management: Characterizing the Natural History of Radiographically Diagnosed Rathke Cleft Cysts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3943-8. doi: 10.1210/jc.2015-2604.
57. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb;76(2):151-60. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04235.x.
58. Shepard MJ, Elzoghby MA, Kiehna EN, Payne SC, Jane JA. Presentation and outcomes in surgically and conservatively managed pediatric Rathke cleft cysts. *J Neurosurg Pediatr*. 2018 Mar;21(3):308-314. doi: 10.3171/2017.9.PEDS17400.
59. Ouyang T, Rothfus WE, Ng JM, Challinor SM. Imaging of the Pituitary. *Radiol Clin North Am*. 2011 May;49(3):549-71.
60. Bou-Ayache JM, Delman BN. Advances in Imaging of the Pediatric Pituitary Gland. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):443-52. doi: 10.1016/j.ecl.2016.02.004.
61. Bashari WA, Senanayake R, Fernández-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, Matys T, Scoffings D, Cheow H, Mendichovszky I, Gurnell M. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr;33(2):101278. doi: 10.1016/j.beem.2019.05.002.
62. Drapeau A, Walz PC, Eide JG, et.al., Pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2019 Nov;35(11):2133-2145. doi: 10.1007/s00381-019-04300-2.
63. Han AJ, Varlamov EV, Fleseriu M. Nonfunctioning Pituitary Microadenomas: Should Imaging Interval be Extended? A Large Single-center Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):e1231-e1241. doi: 10.1210/clinem/dgab748.
64. Borghammar C, Tamaddon A, Erfurth EM, Sundgren PC, Siesjö P, Elfving M, Nilsson M. Non-functioning pituitary microadenoma in children and adolescents: Is follow-up with diagnostic imaging necessary? *Endocrine*. 2023 Jan;79(1):152-160. doi: 10.1007/s12020-022-03212-7.
65. Güneş A, Özbal Güneş S. The neuroimaging features of Rathke's cleft cysts in children with endocrine-related diseases. *Diagn Interv Radiol*. 2020 Jan;26(1):61-67. doi: 10.5152/dir.2019.19352.
66. Michali-Stolarska M, Tukiendorf A, Zacharzewska-Gondek A, Jacków-Nowicka J, Chrzanowska J, Trybek G, Bładowska J. MRI Protocol for Pituitary Assessment in Children with Growth or Puberty Disorders-Is Gadolinium Contrast Administration Actually Needed? *J Clin Med*. 2021 Oct 6;10(19):4598. doi: 10.3390/jcm10194598.
67. Thaker VV, Lage AE, Kumari G, Silvera VM, Cohen LE. Clinical Course of Nonfunctional Pituitary Microadenoma in Children: A Single-Center Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5906-5912. doi: 10.1210/jc.2019-01252.

68. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
69. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994 Oct;193(1):161-4. doi: 10.1148/radiology.193.1.8090885.
70. Torres-García L, Cerda-Flores RM, Márquez M. Pediatric pituitary adenomas in Northeast Mexico. A follow-up study. *Endocrine*. 2018 Nov;62(2):361-370. doi: 10.1007/s12020-018-1687-0.
71. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):519-26. doi: 10.1530/EJE-14-0144.
72. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):905-12. doi: 10.1210/jc.2010-1054.
73. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et.al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Jul;13 Suppl 1:695-701. doi: 10.1515/jpem.2000.13.s1.695.
74. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*. 2008 Sep;130(3):495-507. doi: 10.1007/s00418-008-0472-1.
75. Aho CJ, Liu C, Zelman V, Couldwell WT, Weiss MH. Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J Neurosurg*. 2005 Feb;102(2):189-93. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0189.
76. Madhok R, Prevedello DM, Gardner P, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB. Endoscopic endonasal resection of Rathke cleft cysts: clinical outcomes and surgical nuances. *J Neurosurg*. 2010 Jun;112(6):1333-9. doi: 10.3171/2009.10.JNS09348.
77. Mahdi ES, Webb RL, Whitehead MT. Prevalence of pituitary cysts in children using modern magnetic resonance imaging techniques. *Pediatr Radiol*. 2019 Dec;49(13):1781-1787. doi: 10.1007/s00247-019-04479-1.
78. Hayashi Y, Tachibana O, Muramatsu N, et.al. Rathke cleft cyst: MR and biomedical analysis of cyst content. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 Jan-Feb;23(1):34-8. doi: 10.1097/00004728-199901000-00008.
79. Nishioka H, Haraoka J, Izawa H, Ikeda Y. Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Feb;64(2):184-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02446.x.
80. Wajima D, Yonezawa T, Masui K, Aketa S. Relationship Between Clinical Features and T2-Weighted Magnetic Resonance Images in Symptomatic Rathke Cleft Cysts. *World Neurosurg*. 2016 Apr;88:421-427. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.018.
81. Roberts, D. R., & Holden, K. R. (2016). Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain & development*, 38(3), 331–336. doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.009.
82. Blomqvist, L., Nordberg, G. F., Nurchi, V. M., & Aaseth, J. O. (2022). Gadolinium in Medical Imaging-Usefulness, Toxic Reactions and Possible Countermeasures-A Review. *Biomolecules*, 12(6), 742. doi: 10.3390/biom12060742.