

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HASTALARDA BOŞ SELLA VAKALARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda BOZ ÖNCEL

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2024



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HASTALARDA BOŞ SELLA VAKALARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda BOZ ÖNCEL

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Birgül KIREL

ESKİŞEHİR  
2024

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çocuk Hastalarda Boş Sella Vakalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 03.10.2024 tarihinde, 11 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Eda BOZ ÖNCEL'e ait “Çocuk Hastalarda Boş Sella Vakalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 18.12.2024

Jüri Başkanı Prof. Dr. Birgül KIREL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Coşkun YARAR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Eylem KIRAL  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile her daim destek olan, yol gösteren ve çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Coşkun YARAR olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan, tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük destek sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Birgül KIREL'e, hayatım boyunca her daim desteklerini hissettiğim, sonsuz sevgileriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Melek BOZ ve babam Asım BOZ'a, beni her zaman teşvik eden ve cesaretlendiren sevgili eşim Mustafa ÖNCEL'e, bu süreçte hayatımı şenlendiren biricik oğlum Ömer ÖNCEL'e, canım kardeşlerim Tuğçe BOZ ve Arda Yağız BOZ'a, yoğun ve stresli uzmanlık eğitim sürecimizde iş paylaşımıyla kalmayıp sevincime, üzüntüme paydaş olan başta eş kıdemim Dr. Ezgi ÖZEL'e olmak üzere değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**Öncel, E. Çocuk Hastalarda Boş Sella Vakalarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024.** Boş sella (BS) subaraknoid boşluğun intrasellar alana genişlemesiyle sella Tursikanın beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolması ve hipofiz bezinin düzleşmesi ile sonuçlanan anatomik bir durumdur. Çalışmamızda hastanemiz görüntüleme ve raporlama sisteminden retrospektif tarama ile saptanan BS olgularının; BS anatomik yapısı, etiyojisi, sınıflaması ve klinik özellikleriyle beraber değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya BS saptanan 6 ay – 17 yaş arası 56 olgu (24 kız, 32 erkek) dahil edildi. Hastaların radyolojik görüntüleri pediatrik radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Tanı anında olguların 16'sına (%28,6) endokrinolojik nedenlerden dolayı, 35 olguya (%62,5) nörolojik semptomları olması nedeniyle, beş olguya diğer nedenlerle (lösemi tedavi sonrası, ortodontik şikayetler, travma gibi) kraniyal ve/veya hipofiz MR görüntüleme yapıldığı saptandı. %37,5 olguda izole hipofizer hormon eksikliği (büyüme hormonu eksikliği on olguda, bir olguda izole hipotiroidi, sekiz olguda hiperprolaktinemi, iki olguda hipogonadizm) mevcut idi. %19,6 olguda ise çoklu hipofiz hormon eksikliği mevcut idi. Hipofiz yüksekliği azaldıkça çoklu hipofiz hormon eksikliği görülme oranı artmaktaydı ( $r=0,654$ ;  $p=0,001$ ). Olguların 38'inde (%68) herhangi bir endokrinolojik problemi olmadan tesadüfi olarak BS saptandığı görüldü. Tesadüfi BS saptananların 20'sinde tanı anında izole veya çoklu hipofizer hormon eksiklikleri olduğu, yedisinde ise sonraki takiplerinde değişen derecede hipopituitarizm (hipotiroidi, hipogonadizm, erken ergenlik) tespit edilmiştir. Sonuç olarak hiçbir bulgusu olmayan BS olguları da dahil olmak üzere olgular tanı anında endokrinolojik açıdan değerlendirilmelidir. Ayrıca ilerleyen dönemlerde gelişebilecek yeni endokrinolojik problemleri erken tanı ve tedavi etmek amacıyla bu olguların belirli aralıklarla takip edilmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Boş sella, hipopituitarizm, çocukluk çağı

## ABSTRACT

**Öncel, E. Evaluation of Clinical Features of Empty Sella Cases in Paediatric Patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2024.** Empty sella (ES) is an anatomical condition in which the subarachnoid space expands into the intracellular space resulting in filling of the sella Turcica with cerebrospinal fluid (CSF) and flattening of the pituitary gland. In our study, ES cases determined by retrospective screening from our hospital's imaging and reporting system; it is aimed to evaluate ES with its anatomical structure, etiology, classification and clinical features. A total of 56 patients aged between 6 months - 17 years were included. Radiological images of the patients were re-evaluated by a paediatric radiologist. In 16 patients (28.6%), cranial and/or pituitary MR imaging was performed for endocrinological reasons, in 35 patients (62.5%) because of neurological symptoms, and in five patients for other reasons (after leukaemia treatment, orthodontic complaints, trauma) at the time of diagnosis. 37.5% cases had isolated pituitary hormone deficiency (growth hormone deficiency in ten cases, isolated hypothyroidism in one case, hyperprolactinaemia in eight cases, hypogonadism in two cases). 19.6% cases had multiple pituitary hormone deficiency. As the pituitary height decreased, the incidence of multiple pituitary hormone deficiency increased ( $r=0.654$ ;  $p=0.001$ ). ES was found incidentally in 38 (68%) of the patients without any endocrinological problem. Seven of them had varying degrees of hypopituitarism (hypothyroidism, hypogonadism, precocious puberty) during follow-up. Isolated or multiple pituitary hormone deficiencies were observed in 20 of the patients with incidental ES cases at the time of diagnosis. In conclusion, all ES cases, including ES cases without any symptoms, should be evaluated endocrinologically at the time of diagnosis. In addition, it is recommended that these cases should be followed up at regular intervals for early diagnosis and treatment of new endocrinological problems that may develop in the future.

**Key Words:** Empty sella, hypopituitarism, childhood

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipofiz	3
2.1.1. Hipofiz Bezi Anatomisi	3
2.1.2. Hipofiz Bezi Embriyolojisi	4
2.1.3. Hipofiz Bezi Fizyolojisi	5
2.1.4. Hipofiz Bezinin Fonksiyonları	6
2.2. Hipotalamo-Hipofizer Eksen	7
2.2.1. Büyüme Hormonu Ekseni	8
2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseni	9
2.2.3. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroit Ekseni	10
2.2.4. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseni	10
2.2.5. Prolaktin Ekseni	11
2.3. Ön Hipofiz Hormon Eksiklikleri	12
2.3.1. Büyüme Hormonu Eksikliği	12
2.3.2. Gonadotropin (LH/FSH) Eksikliği	14
2.3.3. Adrenal Yetmezlik	16
2.3.4. Santral Hipotiroidizm (TSH Eksikliği)	18
2.4. Boş Sella	19
2.4.1. Primer Boş Sella	21
2.4.2. Sekonder Boş Sella	21

2.4.3. Boş Sella Sendromu	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı	25
3.2. Etik Kurul Onayı	25
3.3. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması	25
3.4. İstatistiksel Analiz	26
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	50



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AVP	Arjinin vazopressin
BH	Büyüme hormonu
BHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BS	Boş sella
BSS	Boş sella sendromu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRH	Kortikotropin düzenleyici hormon
DA	Dopamin
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GH1	Büyüme hormonu 1
GHRHR	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptör
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein-3
İİH	İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon
LH	Lüteinize edici hormon
MR	Manyetik rezonans
PEM	Protein enerji malnutrisyonu
POMC	Pro-opiomelanocortin
PRL	Prolaktin
SS	Somatostatin
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroit stimüle edici hormon
TSHB	Tiroit stimüle edici hormon alt grup beta

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Hipofiz Bezi ve Anatomisi	4
2.2. Hipofiz Bezinin Rathke Kesesi ve İfundibulumdan Gelişiminin Şematik Çizimi	5
2.3. Hipofiz Bezi Hücrelerinin Yerleşimi ve Bu Bölgelerdeki Hücrelerden Salgılanan Hormonların Şematik Gösterimi	6
2.4. Hipotalamus-Hipofiz-Hedef Organ İlişkisi	8
2.5. Pubertede Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseni	15
2.6. Kranial MR'da Düzenli Hipofiz Bezi Kontürleri Olan Normal Sella Görüntüsü ve BS Görüntüsü	20
2.7. Boş Sellanın Gelişimi	20
2.8. Hipofiz Bezinin Midsagittal MR Görüntüsündeki Görünümü	21
4.1. Pre-pubertal ve Pubertal Olgularda Hipofiz Yükseklikleri	35

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Hipofizde Bulunan Hücre Tipleri ve Salgılanan Hormonlar	7
2.2. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri	13
2.3. BH Eksikliği Tanısı İçin Oksolojik Kriterler	14
4.1. Çalışma Grubumuzun Demografik ve Antropometrik Verileri	28
4.2. Primer BS ve Sekonder BS Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri	29
4.3. Primer-Sekonder BS Sınıflamasına Göre MR Görüntüleme Nedenleri	29
4.4. Olguların MR Tetkiki İstendiği Başvurularındaki Bulguları ve Tanıları	30
4.5. Başvurudaki Semptom Varlığı	31
4.6. Olgularımızın Başvuru Anındaki Endokrinolojik Problemleri	32
4.7. Hipofiz Yükseklik Kaybı Sınıflamasına Göre Başvuru Anı Endokrinolojik Problemleri	33
4.8. Hipofiz Yükseklik Kaybına Göre Sınıflamada Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği	33
4.9. Hipofiz Yüksekliği	34
4.10. Hipofiz Yükseklik Kaybı Sınıflamasına Göre Hipofiz Yüksekliği	35
4.11. Ek Kranial Anomalisi Olan Olgularımızdaki Hipofizer Hormon Eksiklikleri	36

## 1.GİRİŞ

Boş sella (BS) subaraknoid boşluğun intrasellar alana genişlemesiyle sella Tursikanın beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolması ve hipofiz bezinin düzleşmesi ile sonuçlanan anatomik bir durumdur (1). Sella Tursikanın yüzde ellisine kadar BOS ile dolu olması kısmi BS, yüzde ellisinden fazlasının BOS ile dolu olmasına tam BS denir (2).

Boş sella etiyojjiye göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer BS çoğunlukla baş ağrısı, görme bozuklukları gibi nörolojik semptomlar ve endokrinolojik problemlerin etiyojjik araştırması sırasında yapılan kraniyal manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri ile tesadüfi saptanan ve genellikle normal varyant kabul edilen bir durumdur (1,2). Primer BS'de altta yatan patofizyoloji belirlenememiştir; ancak daha önce tanı almış hastaların %22-77'sinde bildirilen sellar diyafram yetersizliğinin primer BS gelişmesinde en önemli etken olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca sella Tursika içerisinde bulunan hipofiz bezinin üzerini örten dura uzantısı olan sellar diyaframın konjenital yetersizliği, kafa içi basıncının stabil veya aralıklı artışı ve hipofizdeki hacimsel değişikliklere yol açan durumlar gibi çeşitli etiyojjenik hipotezler ileri sürülmektedir (1,2).

Hipofiz bezinin düzleşmesinin veya kafa içi basıncının artışının nedeni belirlenebilirse bu tabloya sekonder BS denir. Sekonder BS nedenleri içerisinde spontan nekroz oluşan hipofiz adenomları, enfektif süreçler, otoimmün hastalıklar, travma, radyoterapi, ilaçlar ve transsfenoidal cerrahi girişimler bulunur (3).

Boş sella erişkinlerde genel popülasyonun %8-35'inde bildirilmiştir (4). BS çocuklarda nadir saptanan bir durum olarak bilirse de; değişik nedenlerle tetkik edilen 1-18 yaş arası çocuklarda %1-58 gibi oranlarda görüldüğü; hipofizer yetmezliği olanlarda %10,9 olarak saptandığı bildirilmiştir. Ancak sağlıklı çocuklarda gerçek insidans belli değildir (5-7).

Boş sella saptanan hastalarda nörolojik ve endokrinolojik semptomların sık görüldüğü bildirilmiştir. Klinik bulguların olduğu bu BS olguları BS sendromu (BSS) olarak tanımlanmaktadır (8). Besci ve ark. (1) BSS olarak tanımladıkları olgularda; büyümede gerilik, pubertal gecikme, izole büyüme hormonu eksikliği gibi endokrinolojik bulguların yanı sıra baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama ve tik bozuklukları gibi nörolojik bulguların da olduğu göstermişlerdir.

Primer BS hastalarında büyüme hormonu (BH) eksikliği gibi izole hipofiz hormon eksikliklerinden panhipopituitarizme kadar değişen hipofiz disfonksiyonu bildirilmiştir (9). Çoğunluğu erişkinlerde yapılan çalışmalarda BS olgularında %19-49 oranlarında hipofizer hormon eksiklikleri bildirilmiştir (1,6,10–12).

Literatürde boş sella ve BSS'nin çocuklarda sıklığı ve kliniği ile ilgili az sayıda araştırma vardır. Bu nedenle hastanemizde tespit edilmiş olan BS olgularını retrospektif olarak tarayarak olguları; BS anatomik yapısı, etiyojisi, sınıflaması ve klinik özellikleriyle beraber değerlendirmeyi amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hipofiz

#### 2.1.1 Hipofiz Bezi Anatomisi

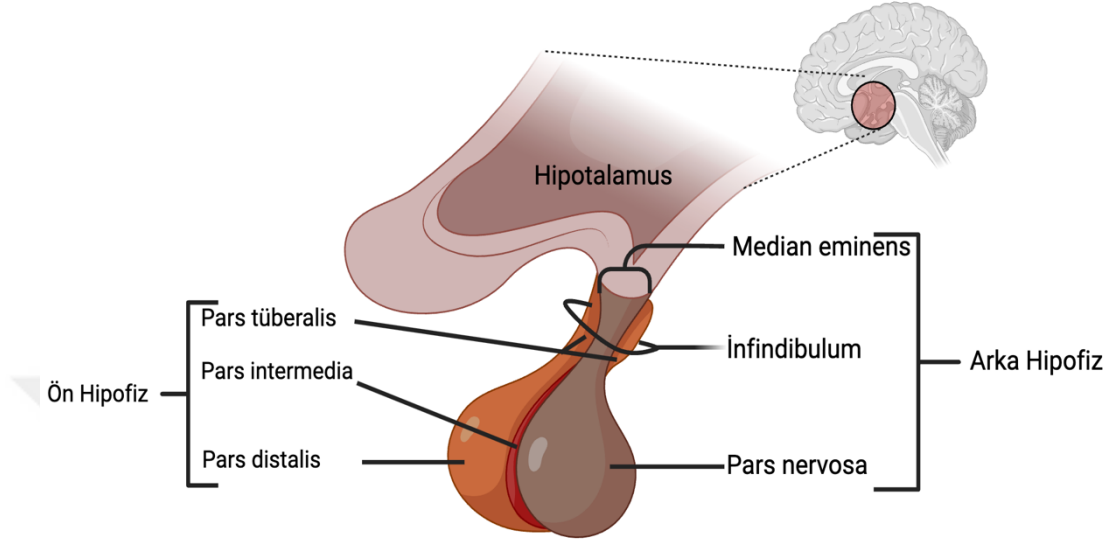
Sfenoid kemiğin intrakranyal yüzündeki hipofiz bezini barındıran çukura sella Tursika adı verilir. Hipofiz bezi sella hacminin yaklaşık %80'ini kaplar. Ancak yaşla beraber bezin volümü azalırken hormonal aktif dönemlerde (puberte, gebelik gibi) volüm artar (13). Sella bölgesi önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçlerle sınırlıdır. Yanlarda karotik sulcuslar, ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid süreçler yer alır (14,15).

Hipofiz bezi gri-kırmızı renkte, ortalama ön arka çapı 10 mm, eni 12 mm, yüksekliği 6 mm'dir. Ağırlığı ortalama 600 mg olup, oval şekillidir (16). Sella Tursikanın tavanında bulunan ortasında hipofiz sapının geçtiği oval ya da elips açıklığa sahip dural yapıya diafragma sella adı verilir. Orta kısmı daha zayıf ve ince iken kenara doğru kalınlaşır. Açıklık yaklaşık 5 mm çapındadır. Bu açıklıktaki yapısal zayıflıklar ya da açıklığın daha geniş olması araknoid zarın aşağıya sella içerisine doğru inmesine neden olabilir (17).

Hipofiz bezi ekstradural bir dokudur. Bezin BOS ile doğrudan ilişkisi yoktur. Diaphragma sellanın ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklıktan hipofiz sapı geçer. Bu yapı genellikle orta hattın değil, dorsum sellaya daha yakın olacak şekilde yatık seyrederek. Diaphragmanın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz sapı (infundibulum) aracılığı ile hipofiz bezi tuber cinerum düzeyinde hipotalamusa bağlanır (14,16,18,19).

Hipofiz bezi embriyolojik ve fonksiyonel orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofiz (arka lob) olmak üzere iki lobdan oluşur (20) (Şekil 2.1). Ön lob bezin %80'ini oluşturur (16). Ön hipofiz kendi içinde 3 alt gruba ayrılır. Bunlar: pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Pars distalis, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile arka hipofiz arasında uzanır ve hipofizial kleft ile pars distalisten ayrılır. Pars tuberalis ise infundibulumu sarar.

Hipofiz arka lobu kendi içinde üç alt gruba ayrılır. Bunlar: pars nervosa, median eminens ve infundibulumdur. Pars nervosa, arka hipofizin büyük bölümüdür (16,21).

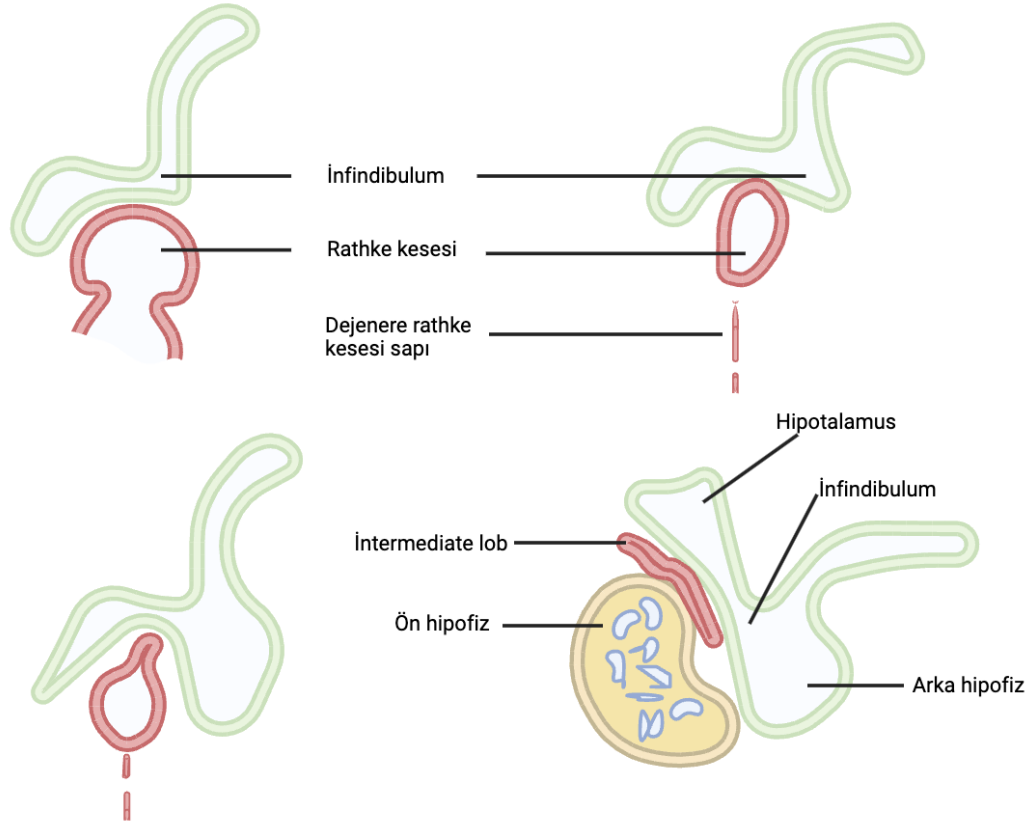


Şekil 2.1. Hipofiz Bezi ve Anatomisi (22)

### 2.1.2 Hipofiz Bezi Embriyolojisi

Hipofiz bezinin ilk taslağı sekiz somitli bir embriyoda üçüncü haftanın sonunda belirir ve dördüncü ayda son şeklini alır. Hipofiz bezi iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi ve infundibulumdan gelişir (Şekil 2.2). İki farklı yapıdan köken alarak geliştiği için iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Glandüler bir yapı olan hipofiz ön lobu oral ektodermden köken alır. Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) stomodeumun (ilkel ağız) ektodermal tavanın yukarı doğru uzamasıyla oluşur. Daha sonra Rathke kesesi pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri ile lokal büyüme faktörlerinin etkileşimiyle ön hipofize farklılaşır (23–26).

Sinir dokusu yapısında olan hipofiz arka lobu ise nöroektodermden köken alır. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulumdan ise arka hipofiz oluşur (26).



Şekil 2.2. Hipofiz Bezinin Rathke Kesesi ve İnfundibulumdan Gelişiminin Şematik Çizimi (27)

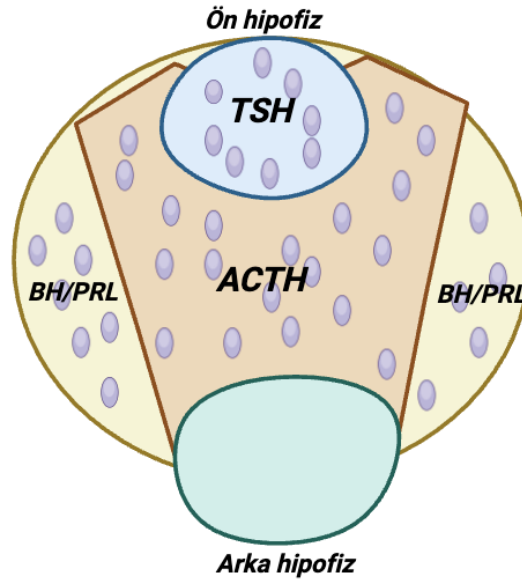
Hipofiz organogenezini yaklaşık embriyonel beşinci haftada başlar. Hipotalamik-hipofizer portal sistem dolaşımı ise 20. haftada oluşur. İmmunohistokimyasal tekniklerle adrenokortikotropik hormon (ACTH) üreten hücreler embriyonel sekizinci haftada; tiroit stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) üreten hücreler ise 12. haftada gösterilebilir. İmmünopozitif prolaktin (PRL) hücreler ise 13 ve 16. haftalar arasında saptanmaya başlar. Hipofizer portal vasküler sistemin maturasyonu ve fonksiyone olması ise 30-35. haftaları bulur (28–31).

### 2.1.3 Hipofiz Bezi Fizyolojisi

Hipofiz bezi, salgıladığı sekiz adet peptid yapıdaki hormonla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlar. Ön hipofizde beş farklı hücreden (somatotrop, mammotrop, kortikotrop, tirotrop ve gonadotrop) altı farklı hormon salgılanır. Bu hormonlar vücudun tüm metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar. Salgılanan hormonların bir kısmı hedef yapılara

direkt olarak etki eder, bir kısmı ise tropik hormonlar olup bazı endokrin organlarda hormon yapımını kontrol ederler (32).

Hipofizde hormon salgılayıcı hücrelerin hipofiz bezi içerisindeki dağılımı belli bir düzendedir. Ön hipofiz bezin %80'ini oluşturmaktadır olup, hücrelerinin yaklaşık %30-40'ı büyüme hormonu (BH) salgılayan somatotroplar ve %20 kadarı ACTH salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca %3-5'i kadardır. BH salgılayan hücreler lateralde ve bezin ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. PRL salgılayan hücreler, bezin her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen arka loba komşu olan bölgede bulunurlar. Kortikotroplar, ön hipofizin santral bölgesinde, arka lobun hemen önünde bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak ön hipofizin ön kısmında çok küçük bir alanı işgal ederler. Gonadotrop hücreler, ön lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır (33) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Hipofiz Bezi Hücrelerinin Yerleşimi ve Bu Bölgelerdeki Hücrelerden Salgılanan Hormonların Şematik Gösterimi (34)

#### 2.1.4 Hipofiz Bezinin Fonksiyonları

Hipofiz bezi, nöroendokrin sistemin önemli bir parçasıdır ve tüm vertebralı canlılarda bulunur. Homeostazisin sağlanması, metabolizma, üreme, büyüme ve laktasyon için esansiyel öneme sahiptir. Hipofiz bezinde bulunan özelleşmiş hücre tiplerinden tropik hormonların sentez ve sekresyonu, hipotalamustan salgılanan

nöropeptidler ve periferik organlardan geri-bildirim mekanizmaları ile kontrol edilir. Hipotalamus, hipofizer sistem ile bağlantılı olarak endokrin sistemin düzenlenmesinde etkin rol alırken, otonom sinir sisteminin kontrolü ve emosyonel davranışların düzenlenmesi gibi birçok kompleks fonksiyona da sahiptir (31).

Ön hipofizde bulunan somatotrop, gonadotrop, kortikotrop, tirotrop ve laktotrop hücrelerden sırasıyla BH, LH/FSH, ACTH, TSH ve PRL salgılanır. Bu hormonların sentez ve salınımı, hipofizden salınan kontrol edici faktörler, periferik geri-bildirim mekanizmaları, otokrin-parakrin etkiler gibi birçok mekanizma aracılığıyla dengede tutulur (Tablo 2.1) (31).

Tablo 2.1. Hipofizde Bulunan Hücre Tipleri ve Salgılanan Hormonlar (31)

Hücre Tipi	Hipofiz Hormonu	Kontrol eden temel hipotalamik hormonlar
Gonadotrop	LH/FSH	GnRH (+)
Somatotrop	BH	BHRH (+), SS (-)
Kortikotrop	ACTH	CRH (+), AVP (+)
Tirotrop	TSH	TRH (+), SS(-)
Mammatrop	PRL	TRH(+), DA (-)

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, BHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, SS: Somatostatin, CRH: Kortikotropin düzenleyici hormon, AVP: Arjinin vazopressin, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon, DA: Dopamin

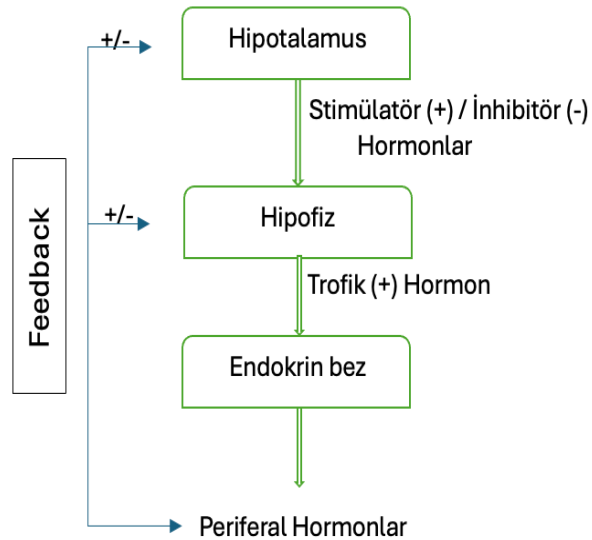
## 2.2 Hipotalamo-Hipofizer Eksen

Sinir sistemi ve endokrin sistem oldukça sıkı bir ilişki içerisinde. Bu iki sistemin fizyolojik ve patolojik hallerdeki durumu nöroendokrin sistem adı altında değerlendirilir. Her iki sistem de temel olarak bir bilgiyi vücudun bir bölgesinden başka bir bölgesine iletmektedir. Bu şekilde fizyolojik ve fonksiyonel bütünlüğe önemli bir katkı sağlanmaktadır. Nöral ve endokrin sistemin en üst düzeyde ilişkide bulunduğu bölge hipotalamik bölgedir (35).

Hormon salgılayan bir organ olarak hipotalamus, nörosekretuar fonksiyonlarını median eminensin spesifik anatomik yapısı ve hipofizyal portal kan akışı aracılığıyla yerine getirir. Portal sistem, ön hipofizin hipotalamik kontrolü için esansiyeldir (31).

Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu ve salgılama fonksiyonu

hipotalamustan, hipotalamo-hipofizer portal sistem adı verilen damar sistemi aracılığıyla ön hipofize ulaşan salgılatıcı (stimülatör) ve/veya baskılayıcı (inhibitör) hormonların kontrolündedir. Bu sistem hipotalamus-hipofiz-hedef organ aksı olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.4) (36,37).



Şekil 2.4. Hipotalamus-Hipofiz-Hedef Organ İlişkisi (36)

### 2.2.1 Büyüme Hormonu Ekseni

Somatotrop hücrelerden pulsatil olarak salgılanan BH karaciğerde hepatositleri uyarak somatomedin salgılatır. Somatomedinler uzun kemiklerin epifizyal plaklarını etkileyerek boyca uzamayı sağlarlar. Bu hormon salınımının pulsatil olması temel olarak hipotalamus tarafından kontrol edilir. Ancak santral sinir sistemi, hipofiz ve periferel dokulardan salgılanan çeşitli faktörler de bu salınımda etkilidir. Hipotalamustan salınan iki ayrı peptid ile BH salınımı düzenlenir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH), somatotropin salınımını uyarırken somatostatin (SS) salınımını baskılar (31).

Büyüme hormonunun mitojenik etkisi insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) artışı ile kontrol edilir. IGF-1 başlıca karaciğerde yapılır ve etkisini parakrin ve otokrin mekanizmalarla gösterir. Özellikle çocukların büyüme plaklarındaki mezodermal ve ektodermal hücrelerde lokal olarak etki eder. Kandaki IGF-1 düzeyi büyük oranda fetal ve yenidoğan dönemi haricinde, BH düzeyi ile uyumludur. IGF-1 kanda birkaç farklı proteine bağlanarak dolaşır ve bu proteinlerin en önemlisi insülin

benzeri growth faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'tür. IGFBP-3 düzeyi BH eksikliği olan çocuklarda düşük, diğer nedenli boy kısalıklarında normaldir (38).

Yenidoğan döneminde BH sekresyonu belirgin yüksektir. Prepubertal dönemde daha stabil ve ılımlı bir BH sekresyonu olur. Pubertede ise günlük BH salınımı ve plazma IGF-1 düzeyleri tekrar yükselir. Pubertede her bir sekreteruar atım sırasında salınan BH miktarı artar. Ancak salınım sıklığı değişmez. Genç erişkinlerde BH salınım düzeyi tekrar prepubertal düzeye iner (39).

Büyüme hormonu salınımına BHRH, GnRH, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), östrojen, testosteron, ghrelin, opioidler, alfa adrenerjik agonistler, beta adrenerjik antagonistler, egzersiz, stres, açlık ve uyku gibi faktörler uyarıcı yönde etki yaparlar. Glukoz infüzyonu, somatostatin, kalsitonin, alfa adrenerjik antagonistler, beta adrenerjik antagonistler, tokluk, artmış büyüme hormonu ve artmış IGF-1 düzeyleri iste büyüme hormonu salınımını inhibe edici etki yaparlar.

### **2.2.2 Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseni**

Üreme fonksiyonlarını düzenleyen temel hormon olan GnRH, hipotalamustan salgılanır ve hipotalamo-hipofizyal portal sistem aracılığıyla anteriör hipofize ulaşarak gonadotropinlerin (LH/FSH) salgılanmasını ve dolayısıyla gonadal steroidogenez ve gametogenezi başlatır. Kızlarda over granüloza hücreleri üzerindeki FSH reseptörleri overdeki foliküler gelişimi kontrol eder. Erkeklerde testiküler sertoli hücreleri üzerindeki FSH reseptörleri testislerdeki gametogenezi kontrol eder. Kızlarda overde teka hücresi reseptörlerine bağlanan LH overin lüteinizasyonunu sağlar. LH erkeklerde testislerde leydig hücresini testosteron yapımını uyarır. Östrojen ve progesteron, hem GnRH hem FSH üzerine negatif geri-bildirim etki, LH üzerine ise stimülasyon yaparlar. Testosteron, LH ve GnRH üzerine zayıf negatif geri-bildirim etki yapar (31,40).

GnRH ve LH salınımı pulsatildir. Bu salınım genellikle birbiri ile korele olup üreme fonksiyonlarının kazanılması için büyük önem taşır. Normal koşullarda LH pulsaları ovulasyonun foliküler fazında yaklaşık olarak saatte bir, luteal fazda ise 2-3 saatte bir gerçekleşir. Pulsatil GnRH salınımı hipofizer gonadotropin sentez ve salınımını regüle eder. Sabit GnRH reseptör aktivasyonu ise hipofiz-gonad aksını suprese eder (41-43).

### 2.2.3 Hipotalamus-Hipofiz-Tiroit Ekseni

Hipotalamus-hipofiz-tiroit ekseni büyüme, gelişme, metabolizma ve termogenezin düzenlenmesinde öneme sahiptir. TRH, bu aksın düzenlenmesinden sorumlu anahtar peptid hormondur (31).

Tirotropin salgılatıcı hormon, daha büyük ve inaktif bir prekürsör olan proTRH'dan, posttranslasyonel modifikasyonlar ve prohormon konvertazlar aracılığıyla oluşturulur. TRH son prekürsörü olan TRH-gly, karboksi terminalinden enzimatik olarak amidasyona uğrar ve TRH nöronlarından salgılandıktan sonra median eminens aracılığıyla hipofizyal-portal sisteme ulaşarak TSH salgılanmasını sağlar. TRH ayrıca prolaktin salınımını güçlü bir şekilde uyarır ve hipotiroidisi olan hastalarda hiperprolaktinemiye yol açabilir (44–47).

Hipofiz bezindeki tirotrop hücrelerden salgılanan TSH tiroit bezine etki ederek iyodun tiroit dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyot klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroit bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır. TSH, TRH ile uyarılırken, dolaşımdaki T4 ile inhibe edilir. TSH salgısı sirkadiyen olarak ve psikojenik sinyallerle de kontrol edilir (31). TRH, tiroit hormonlarının negatif geri-bildirim mekanizması ile düzenlenmekte, SS tarafından antagonize edilmekte, ayrıca nöropeptit Y, leptin, katekolaminler, melanosit uyarıcı hormon ve *agouti-related* peptid gibi düzenleyiciler tarafından da sıkı olarak denetlenmektedir. Böylece nutrisyonel ya da ısı ile ilgili değişiklikler varlığında tiroit ekseni için hassas ve net bir düzen sağlanmaktadır (45,47–50).

### 2.2.4 Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Ekseni

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, homeostazisi tehdit eden durumlarla başa çıkmakta görevli nöroendokrin sistemin humoral parçası olarak tanımlanmaktadır. Stres yanıtının temel unsuru olan glukokortikoidlerin yeterli düzeyde salgılanması; enerji temini, besin metabolizması, immünite ve kardiyovasküler fonksiyonların devam etmesinde görev alır. Stres, CRH-ACTH-kortizol aksında hızla yükselmeye yol açar. Bu durum, fizyolojik stres durumlarında yaşamsal bir uyum sağlama mekanizması olan “savaş ya da kaç yanıtı” ile ilişkilendirilmiştir (31).

Hipofiz bezindeki kortikotrop hücreler, insan fetüs hipofizinde yaklaşık 8. haftada belirir. Fonksiyonel ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve ağırlıklı olarak hipofiz bezinin orta kısımlarında bulunur (39). Bu hücrelerden pro-opiomelanocortin (POMC) aracılığıyla ACTH,  $\beta$ -lipotropin ve endorfinler üretilir (31).

Kortikotropin salgılatıcı hormon hipofizden ACTH sentezini uyarır. Her iki hormon da ışık/karanlık döngüsünden etkilenen bir diüurnal ritme sahiptir (31). En düşük düzeylerine 22.00- 02.00 saatleri arasında, pik düzeylerine ise saat 08.00 dolaylarında ulaşırlar (40).

ACTH'nın primer etkisi adrenal bez büyüklüğünü arttırmak ve fonksiyonlarını sürdürmektir. Adrenal steroidogenezi adrenal korteksde bulunan melanokortin 2 reseptörü aracılığıyla artırır (51,52).

Glukokortikoidler hipofizde ACTH salınımını ve POMC mRNA sentezini, hipotalamusta ise CRH ve AVP sentez ve salınımını inhibe etmektedir (53–57). Hipofizer ACTH sekresyonu, primer olarak CRH ve daha az oranda AVP ve dopamin tarafından stimüle edilmektedir. Ön hipofizde bulunan kortikotrop hücrelerin membranlarında CRH reseptörleri ve hücre içinde CRH bağlayıcı proteinleri vardır. Bu bağlayıcı proteinlerin membrana bağlanmış olan CRH etkisini sonlandırdığı düşünülmektedir (39,58–60).

### 2.2.5 Prolaktin Ekseni

Mammotrop hücrelerin salgı granüllerinin içeriği PRL'dir. Salınımı diğer hipofizer hormonlardan farklı olarak, hipotalamusun inhibitör kontrolü altındadır. Başlıca hipotalamustan salınan dopamin tarafından inhibe edilir (31). Gaba aminobütirik asit, SS ve kalsitonin, PRL salınımını inhibe ettiği düşünülen diğer faktörlerdir (61–64). Prolaktin salınımı uyku sırasında artar. Salınımı uyaran diğer faktörler ise TRH, oksitosin, vasopressin, anjiotensin II, GnRH, galanin, *substance P*, bombesin benzeri peptidler ve nörotensin olarak sayılabilir (64,65).

PRL, meme bezlerinin gelişmesini ve süt yapımını sağlar. Gebelik döneminde, östrojen ve progesteron hormonunun yüksek olması, sütün salınımını engeller. Doğumdan sonra bu hormonların kandaki seviyelerinin düşmesi sonucu PRL salgılanır. Bu da mammotrop hücrelerin sayısını ve hacmini fazlalaştırır (40).

### 2.3 Ön Hipofiz Hormon Eksiklikleri

Hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak tanımlanır. Sadece bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopitüitarizm adı verilir (40).

En sık rastlanılan durum BH eksikliği olup sıklığı 1/4000 ile 1/10000 arasında bildirilir (66). Konjenital sekonder hipotiroidizm insidansı 1/3000'dir (67). İzole hipogonadotropik hipogonadizm insidansı 1/10000'in altında ve genellikle anozmi/hipozmi ile birlikte (Kallman sendromu) görülür (68,69). İzole ACTH eksikliği insidansı ise tam olarak bilinmemektedir (70).

#### 2.3.1 Büyüme Hormonu Eksikliği

Konjenital izole BH eksikliği 1/4.000-1/10.000 sıklıkla en sık görülen hipofizer hormon eksikliğidir. Çoğu vaka sporadiktir. İlgili genler sıklıkla büyüme hormonu 1 (GH1) ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptör (GHRHR) genidir. Ön hipofizin ve somatotrop hücrelerin gelişiminden erken dönemde sorumlu olan transkripsiyon faktörlerinin (HESX1, OTX2, SOX3, SOX2 vb) mutasyonlarında görülen BH eksikliği, çoklu hipofizer hormon eksikliğinin ilk bulgusu olabilir (31).

Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların %25'inde neden organik (travma, radyasyon, tümör, anatomik kusur vb.) kökenlidir. Geriye kalan %75 hastada neden idiopattiktir.

Büyümeyi değerlendirirken ilk yapılacak şey, çocuğun büyüme eğrisinde yerinin belirlenmesi ve büyüme eğrisi ile büyüme hızının değerlendirilmesidir. Büyüme grafiklerinde boyları 3-97. persantiller arasında kalan çocuklar normal büyüme gösteren çocuklardır. Boyu 3. persantil ve altında kalanlar kısa boylu olarak tanımlanır. Büyüme hızı yaşa göre değişen bir tempo gösterir. Büyüme aynı tempoda devam etmez. Epizodik büyüme atakları olabilir. Büyüme hızını doğru değerlendirebilmek için en az 6 ay arayla doğru yapılmış iki ölçüm gereklidir (71).

Büyüme hormonu salınımı aralıklı salgılanma şeklinde olup çoklukla gece uykuda salınır. Bu nedenle yenidoğan dönemi haricinde herhangi bir anda ölçülen düzey BH eksikliğinin tanısı için fikir vermemektedir. BH'ye karaciğer yanıtını

gösteren IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri birlikte BH eksikliği taramasında yararlı olabilmektedir. Bu faktörlerin yarılanma süresi BH'den daha uzundur. Ancak üç yaş altı IGFBP-3 düzeyi IGF-1 düzeyine göre daha güvenilirdir. IGF-1 düzeyi yalnızca düşük bulunabilir, yanlış büyüme hormonu eksikliği tanısı konmasına neden olabilir. IGF-1 düzeyleri beslenme bozukluğunda, hipotiroidi, kronik hastalıklar, böbrek yetersizliği ve diyabette düşük bulunur. IGFBP-3 beslenme durumundan daha az etkilenir (72). Büyüme hormonu eksikliğinin tanısı endokrin veriler ile BH uyarı testlerine verilen cevabın birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (Tablo 2.2). Uygulanan bu uyarı testlerinde %10-20 yalancı negatif cevap alınması nedeniyle (BH yeterli olduğu halde) tek test yeterli olmamakta en az iki uyarı testinin uygulanması gerekmektedir (73).

Tablo 2.2. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri (74)

Test uyarısı	Etki mekanizması
Levodopa	Dopaminerjik ve $\alpha$ -adrenerjik yolak uyarısı ile BH salgısında artış
Klonidin	$\alpha$ -adrenerjik reseptörleri uyararak, BHRH salınımı ve sonrasında BH sekresyonunda artış
Arjinin HCl	SS inhibe ederek BH salgısını artırır
İnsülin	SS inhibe eder, $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri uyararak BH salınımında artış
Glukagon	Direkt olarak BH salgısını uyarır. İndirekt olarak hiperglisemi sonrası <i>rebound</i> hipoglisemiye yol açarak BH salgısını artırır.

Boy kısalığı açısından tetkik edilen bir hastada diğer nedenler dışlandıktan sonra, uygun klinik ve oksolojik bulgular varlığında, büyüme hızının düşük olması, kemik yaşının geri olması ve serum IGF-1 düzeylerinin yaşa göre düşük (<-2 SDS) olması BH eksikliği açısından yol göstericidir ve ileri değerlendirme gerekir. BH eksikliği tanısı için oksolojik kriterler Tablo 2.3'te gösterilmiştir (75). BH eksikliği için yeterli klinik endikasyonların varlığında, düşük normal aralıktaki serum IGF-1 düzeyleri de (-2 ila 0 SDS arasında) BH uyarı testi yapmak için yeterlidir. BH eksikliği düşünülen olgularda bazal BH düzeyi bakmanın bir yararı yoktur. Mutlaka insulin hipoglisemisi, L-dopa, klonidin gibi BH uyarıcılarını verip, uyarılı BH düzeylerine

bakmak gerekir (Bkz: Tablo 2.2). En az iki uyarılı BH testinde BH düzeyinin 7 ng/mL'nin altında olması BH eksikliği (BHE) tanısını koydurur (76).

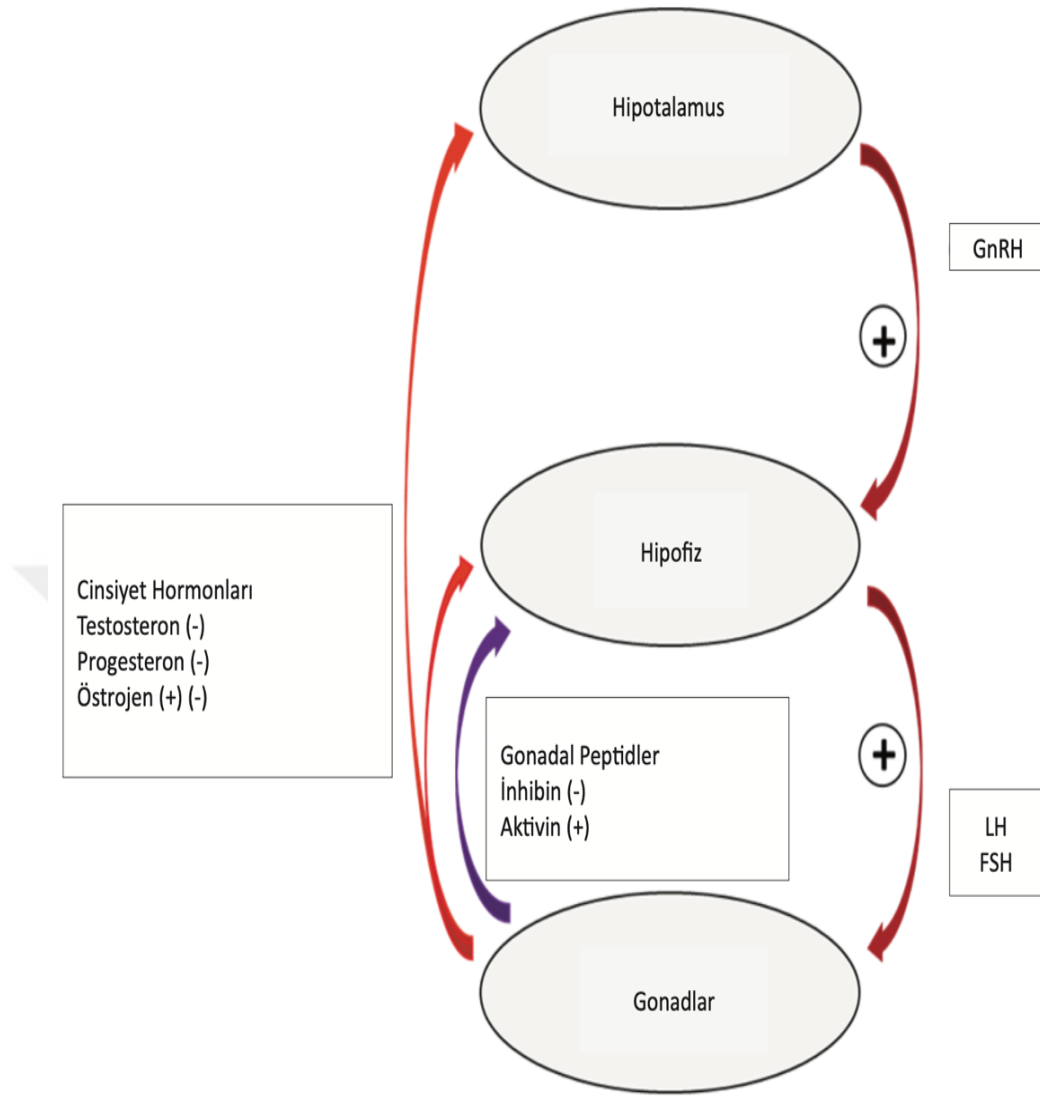
Tablo 2.3. BH Eksikliği Tanısı İçin Oksolojik Kriterler (77)

Ağır boy kısalığı (boy < -3 SDS)
Orta derecede boy kısalığı varlığında (boy -2 SDS ile -3 SDS arası) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 yılda büyüme hızının 1 SDS'den düşük olması</li> <li>• 2 yaş sonrası, 1 yılda boy SDS'sinde 0,5'ten fazla düşme</li> </ul>
Boyun hedef boydan 1,5 SDS'den (~ 8-10 cm) daha kısa olması boy kısalığı olmaksızın <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 yılda büyüme hızının 2 SDS'den düşük olması</li> <li>• 2 yılda büyüme hızının 1,5 SD'den düşük olması</li> </ul>

### 2.3.2 Gonadotropin (LH/FSH) Eksikliği

Gonadotropinler, puberte başlangıcı, cinsel farklılaşma, erişkin düzeyde cinsiyet hormonu üretimi ve fertilité gibi önemli işlevlerden sorumludur. Puberte, her iki cinsiyette üreme sisteminin olgunlaştığı ve çarpıcı fiziksel değişimlerin görüldüğü bedensel gelişim evresidir. Pubertede, sekonder cinsiyet karakterleri gelişir, vücut yağ dağılımı değişir, pubertal büyüme gerçekleşir, kemik mineral yoğunluğu artar, iskelet olgunlaşması hızlanır, kemik epifiz hatları kapanır ve erişkin boya ulaşılır (78,79).

Pubertede, artan GnRH, hipofizden LH ve FSH salınımını uyarır. Hipotalomo-hipofiz-gonad eksenini aktifleştirir. Cinsiyet hormonları, hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde, negatif ya da negatif-pozitif (östrojen) geri bildirim mekanizmaları ile bu salınımı denetler (79) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Pubertede Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Ekseni (79)

Gonadotropin eksikliğinde cinsiyete göre bulgular değişmektedir. Erkeklerde son trimesterde relatif androjen eksikliğine bağlı olarak mikropenis, tek ya da çift taraflı inmemiş testis belirlenir. Adolesan dönemde ise hem kız hem erkeklerde puberte başlayamaz ya da normal olarak gelişimini sürdüremez. Geç puberte, klinik olarak, toplum için normal sınırların ötesinde puberte (gonadarş) gelişimi belirtilerinin yokluğu olarak tanımlanmaktadır. Daha farklı bir deyişle pubertenin toplum ortalamasının 2-2,5 SDS'den daha geç bir zamanda başlamasıdır. Klasik olarak, kızlarda 13 yaşına ulaşmış olduğu halde Tanner evre 1 meme, erkeklerde 14 yaşına ulaşmış olduğu halde testis hacminin 4 mL'nin veya testis uzun ekseninin 2,5 cm'nin

altında olması gecikmiş puberte olarak tanımlanır. Erkek çocuklarda testisler küçük kalır, 4 ml ve üzerine çıkamaz. Pubik kıllanma adrenal veya testiküler androjenler etkisi ile başlayabilir. Kızlarda puberte evresinde meme gelişimi başlamaz veya gecikir ve primer amenore mevcuttur. Menarşın 16 yaşına kadar gelişmemesine primer amenore, düzenli adet gören kızlarda 3 aydır, düzensiz adet gören kızlarda 6 aydır menstrüel aktivitenin olmamasına ise sekonder amenore denir. Gonadotropin eksikliği izole olduğunda büyüme normal ilerlerken puberte zamanında büyüme sıçraması yeterli olmaz. Ancak epifizler açık olduğu için uzun kemiklerden büyüme devam eder, uzun boy ve öniokoid bir yapı ortaya çıkar (68,69,80–87).

Edinsel gonadotropin eksikliğinde; boy normal ve orantılı vücut yapısı vardır. Sekonder cins karakterleri gelişmiş, ancak testisler yumuşak ve boyutları küçülmüştür. FSH eksikliği seminifer tubuluslarda atrofiye neden olur. Sakalların uzaması azalır, traş olma zaman aralığı uzar. Hipogonadizm süresi uzar ise vücut kıllarında azalma, incelme ve seyrekleşme gözlenir. Libido kaybı ve ereksiyonda bozulma ortaya çıkabilir. Testosteron eksikliği, yorgunluk, kas kütlelerinde ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi özgün olmayan belirtilere neden olabilir. Kemik mineral yapısında azalma olduğunda osteopeni veya osteoporoz ortaya çıkar ve kırık riskinde artma beklenir. Uzamış hipogonadizme genellikle bazı özel durumlar dışında azospermi eşlik eder. Erkeklerde hipogonadizmin bulguları genellikle nonspesifik olup, özellikle fertilitate söz konusu değil ise uzun yıllar belirgin bir klinik olmayabilir. Kızlarda ise sekonder gonadotropin eksikliği oligomenore veya amenoreye yol açtığından hızlı tanı konabilmektedir (68,69,80).

Mini puberte (erkeklerde altı aylığa, kızlarda iki yaşına kadar kadar) ve puberte döneminde bazal LH, FSH ve cins steroidlerine bakılması tanı için değer taşır. Hipogonadotropik hipogonadizmde bazal LH ve FSH düzeyleri, cins steroidleri (kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron) düşük bulunur. LH/FSH düzeyleri 1 mIU/ml'nin altındadır. Bu dönemler dışında GnRH uyarı testi ile LH, FSH düzeyleri, zirve değerler kontrol edilebilir. Pubertal erkeklerde fertilitateyi değerlendirmek için spermiyogram yapılır. Oligospermi veya azospermi varlığı kontrol edilir (80,88).

### 2.3.3 Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetersizlik (AY), adrenal korteks hormonlarının yetersiz sentez ve salgısından kaynaklanan ve zamanında tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve

mortalitesi olan nadir bir durumdur (89,90). Etiyolojinin adrenal bez, hipofiz ya da hipotalamus kaynaklı olmasına göre primer veya sekonder (santral) AY olarak sınıflandırılmaktadır. Primer adrenal yetmezlik, adrenal beze ait patolojilerde görülür (91). Sekonder adrenal yetmezlik ise, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) sistemde adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını etkileyen durumlarda ortaya çıkar. Diğer hipofiz hormonları ile kıyaslandığında ACTH genellikle çoklu hipofizer hormon eksikliği ve kraniyal radyasyon sonrası gibi durumlarda en son etkilenen hormondur. İzole ACTH eksikliği sekonder AY'nin nadir bir nedenidir (90,91)

ACTH eksikliğinde bu hormona bağlı gelişen sekonder AY ortaya çıkar. Eğer zamanında tanısı konulup, tedavi edilemez ise hasta kaybedilebilir. Primer AY ile karşılaştırıldığında ACTH eksikliğinde ağır ve akut adrenal yetersizliğin gelişme olasılığı düşük ve anjiyotensin-aldosteron aksı sağlamdır. Genellikle hastalık veya cerrahi girişimler gibi vücudun strese maruz kaldığı durumlarda akut AY ve şok tablosu gelişir. AY ile özellikle yenidoğanlarda hipoglisemi, konvülsiyon, letarji gelişebilir. Büyük çocuklarda ise halsizlik, karın ağrısı, kusma, kilo kaybı gibi özgül olmayan bulgular ortaya çıkar. Hipoglisemi bulgusu olarak açlık hissi, terleme, çarpıntı gibi belirtiler ve hipotansiyon eşlik edebilir. ACTH eksikliğinde melanosit uyarıcı hormon artmadığı için primer AY'deki gibi pigmentasyon artışı gelişmez (80,92).

ACTH'nın eksikliği sonucu glukokortikoid eksikliğine bağlı hipoglisemi, uzamış sarılık, kollaps ortaya çıkmaktadır. Aldosteron yapımı ve anjiotensin II etkilenmediğinden tuz kaybı oldukça nadirdir.

Beynin çeşitli doğumsal malformasyonları (özellikle orta hat kusurları, septooptik displazi, anensefali, holoproensefali vb.), hipofiz bezinin doğumsal malformasyonları, hipoplazisi ve doğum travmaları sonucu hipotalamo-hipofizer eksende meydana gelen kanamalar da izole sekonder AY veya ACTH eksikliği ile birlikte diğer hipofiz hormon eksikliklerine neden olabilmektedir. Gonadotropin eksikliğinin de bulunması halinde erkek çocuklarda mikropenis ve inmemiş testis klinik bulgular arasında yer alır (80,93,94).

Konjenital izole ACTH eksikliği çok nadir olup, hipofizde kortikop hücrelerden POMC ve ACTH salınımını kontrol eden TBX19 (TPIT, T-box factor) geninde otozomal resesif kalıtılan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bi-allelilik

TBX19 patojenik varyantı taşıyan yenidoğan bebekte ağır hipoglisemi, konvülsiyon ve uzamış kolestatik sarılık gözlenmiştir. Yenidoğan döneminde ölüme de yol açabilmektedir. Olgularda serum ACTH ve kortizol düzeyi çok düşük bulunur ve CRH'ya ACTH yanıtı alınmaz (95,96).

Santral AY düşünülen hastalarda tanıda kortizol salınımı diurnal ritm gösterdiği için altı aylıktan sonra sabah 08:00 civarında kortizol, ACTH düzeyi bakılır. Sekonder AY'de kortizol ve ACTH düzeyleri düşük bulunur. Sabah kortizol düzeyi  $<3 \mu\text{g/dl}$  ( $83 \text{ nmol/L}$ ) ise adrenal yetersizliğe, eğer  $>13 \mu\text{g/dl}$  ( $365 \text{ nmol/L}$ ) ise hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal işlev gördüğüne işaret eder. Kortizol düzeyleri ara değerlerde bulunursa, uyarı testlerine ihtiyaç duyulur. En sık ACTH kortikotropin (sentetik ACTH) uyarı testi yapılır. Kronik endojen ACTH eksikliğinde ACTH uyarısına zona fasikülatanın yanıtı azalmış ve kortizol yanıtı düşük olur. ACTH eksikliği uzun süreli ve ağır ise sekonder adrenal atrofiye bağlı yeterli yanıt alınamayabilir. Ayrıca orta veya yeni ortaya çıkmış ACTH testinde de testin duyarlılığı adrenal atrofi olmasa bile düşebilmektedir. Düşük doz ( $1 \mu\text{g}$ ) veya standart doz ( $250 \mu\text{g}$ ) ACTH uyarısına kortizol yanıtı  $>22 \mu\text{g/dL}$  ( $600 \text{ nmol/L}$ ) ise adrenal fonksiyon normal kabul edilir (70,97–99). Son yıllarda bir meta analiz çalışmasında düşük doz ve standart doz ACTH testlerinin tanı değeri benzer bulunmuştur (100).

#### **2.3.4 Santral Hipotiroidizm (TSH Eksikliği)**

Tiroit bezi, hipotalamus ve hipofiz birlikte klasik geri bildirim döngüsüne katılmakta ve tiroit hormonlarının salınımı bu şekilde kontrol edilmektedir.

Erişkinlerde normal serum TSH düzeyi  $0,4-4,2 \text{ mU/L}$  arasındadır. Çocuklarda ise serum TSH düzeyi yaşlara göre değişiklik gösterir. Santral hipotiroidi TSH eksikliğinden kaynaklanan tiroit hormon yetersizliğidir. TSH eksikliğine bağlı olarak tiroit hormonları düşüktür. Prevalansı canlı doğumda  $1/16\ 000-1/60\ 000$  olarak bildirilmektedir. Ailevi ya da sporadik olarak ortaya çıkabilir (101).

İzole TSH eksikliği tiroit stimüle edici hormon alt grup beta (TSHB) veya TRH reseptör (TRHR) geninde fonksiyon kaybına yol açan ve otozomal resesif kalıtılan mutasyonlar ile ortaya çıkabilmektedir. TSHB mutasyonlarında TSH düşük veya normal, TRH testinde TSH yanıtı olmaz, PRL yanıtı normaldir. Klinik bulgular daha ağırdır. Tanı gecikirse psikomotor gerilik ortaya çıkar. TRHR mutasyonlarında TSH

eksikliği daha hafiftir. Nörolojik gelişim normaldir. TSHB eksikliğine göre T4 düzeyi daha iyi düzeylerde dir. TRH'ye TSH ve PRL yanıtı bozuktur (102,103).

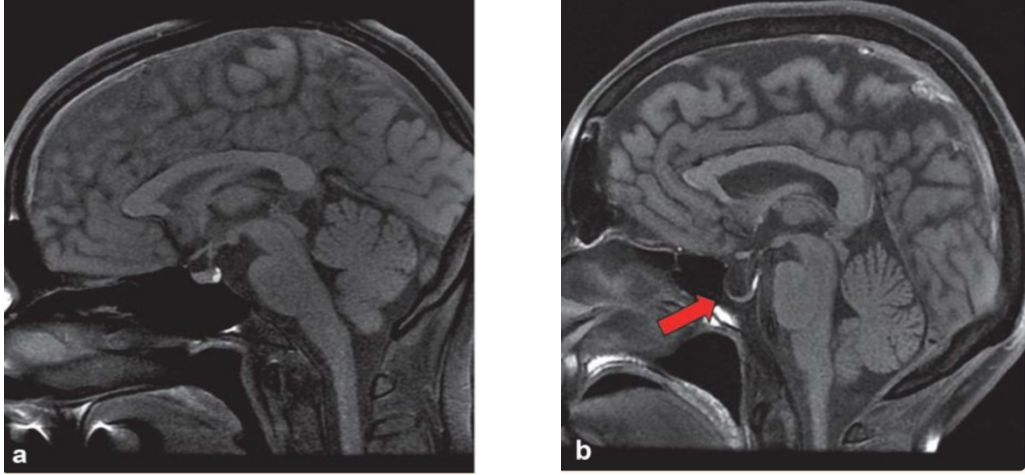
Santral hipotiroidi tanısı biyokimyasal bulgularla birlikte serbest T4 düzeyinin düşük ve TSH düzeyinin de uyumsuz olarak normal ya da düşük saptanması ile konur. Bazı olgularda hipotalamik yetmezlik olduğunda, serum immunoreaktif TSH yüksek bulunur, fakat biyolojik aktivitesi yoktur. Subklinik veya hafif primer hipotiroidi ile karışabilir. Serbest T3 düzeyi genellikle hasta tiroit sendromu veya deiyodinaz bozuklukları tanısında gerekli olup, santral hipotiroidi tanısı için çok gerekli değildir. Aşık ar olmayan veya hafif hipotiroidide serbest T4 düzeyi alt sınırd a veya çok hafif düşük olabilir. Günümüzde pek kullanılmamakla birlikte TRH'ya TSH yanıtının körelmesi santral hipotiroidi lehinedir (80,104,105).

#### **2.4. Boş Sella**

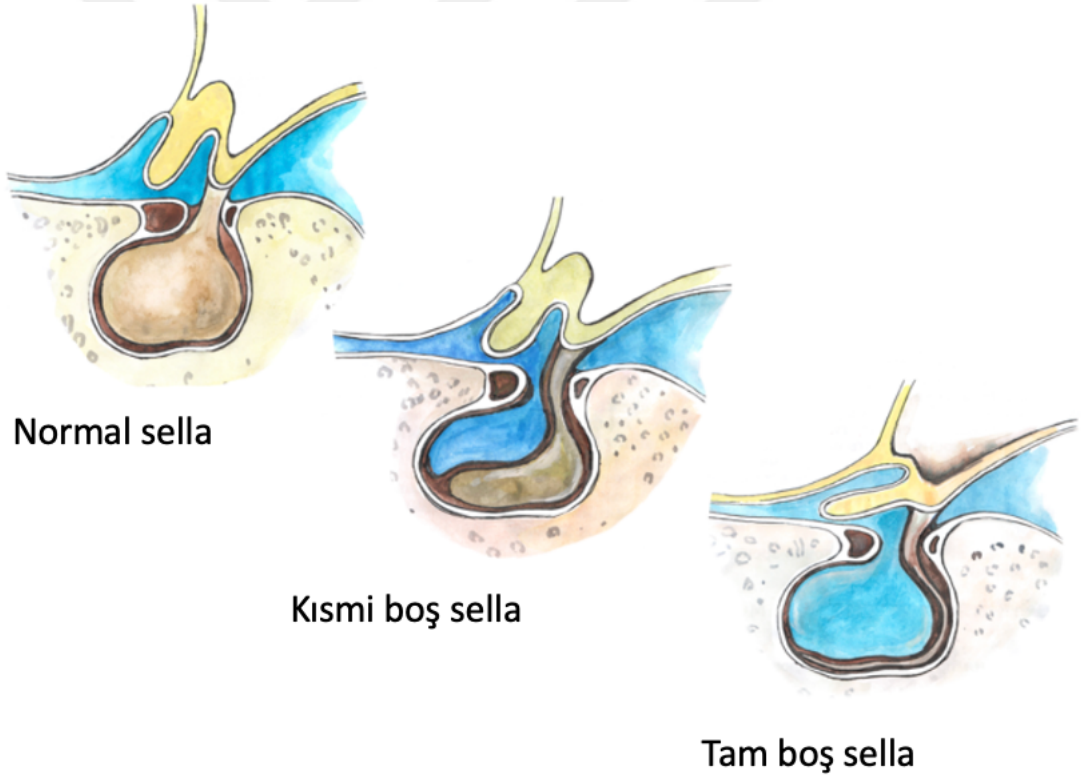
Boş sella subaraknoid boşluğun sella Tursikaya fıtıklaşması ve buna bağı lı olarak hipofiz bezinde düzleşme görülen nöroradyolojik ve anatomik bir durumdur (Şekil 2.6) (9). İlk kez 1951'de Busch tarafından tanımlanan bu durum genel popülasyonda %5,5 ila %35'lik bir prevalansa sahip olup sıklıkla rastlantısal bir bulgu olarak kabul edilmektedir (9,106–108).

Birçok çalışmayla, BS anatomik olarak sella Tursikanın yüzde ellisine kadar BOS ile dolu olması halinde kısmi BS, sella Tursikanın yüzde ellisinden fazlasının BOS ile dolu olması halinde tam BS olarak sınıflandırılır (2) (Şekil 2.7). Altta yatan etiyo lojiye göre BS primer ve sekonder olarak sınıflandırılır (107).

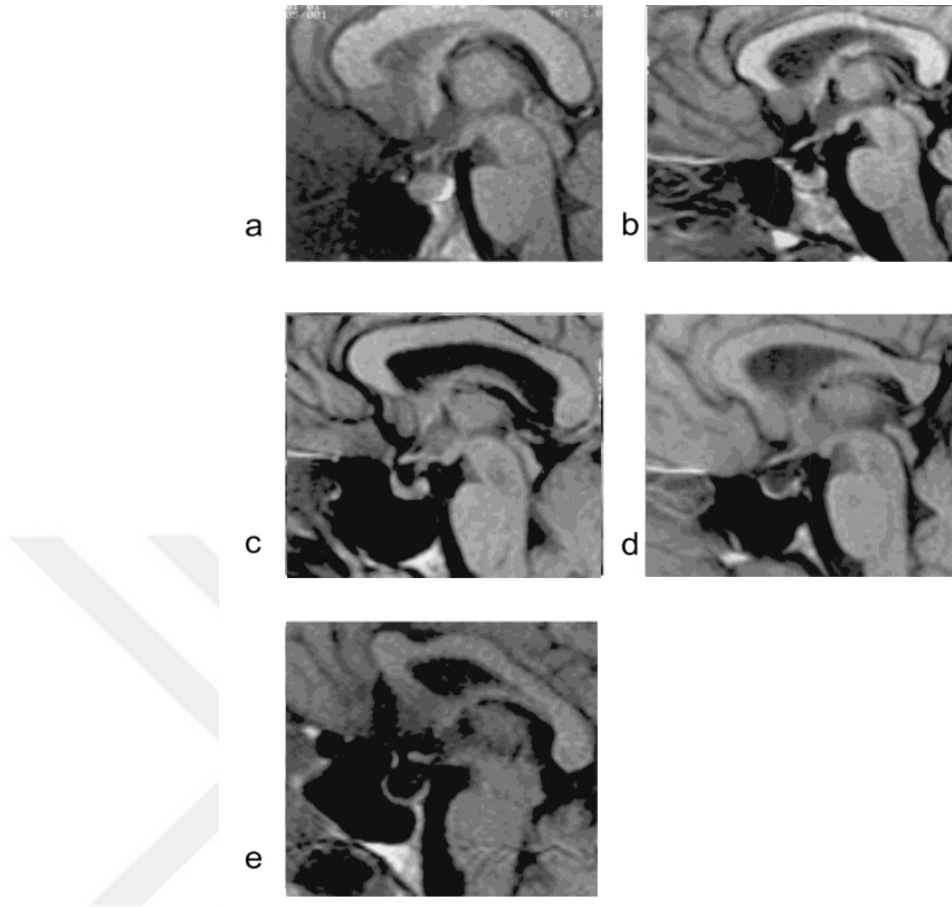
Aynı zamanda Yuh ve ark. (109) BS'yi kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla hipofiz yükseklik kaybını oranlayarak hipofiz morfolojisini beş kategoride değerlendirmişlerdir. Buna göre hipofiz mid-sagittal ölçümü sella Tursika ön-arka çap ölçümüne oranlanmıştır. Normal hipofiz grup 1, hafif derece yükseklik kaybı grup 2, orta derece yükseklik kaybı grup 3, şiddetli yükseklik kaybı grup 4 ve hipofiz yüksekliği ölçülememesi grup 5 (Şekil 2.8) olarak kategorize edilmiştir.



Şekil 2.6. Kranial MR’da Düzenli Hipofiz Bezi Kontürleri Olan Normal Sella Görüntüsü (A) ve BS Görüntüsü (b) (9)



Şekil 2.7. Boş Sellanın Gelişimi (110)



Şekil 2.8. Hipofiz Bezinin Midsagittal MR Görüntüsündeki Görünümü; a: Normal birey. Çocuklarda ve genç yetişkinlerde hipofiz bezinin üst sınırı genellikle dış bükeydir veya bu hastadaki gibi düzdür. b-e: Bozulmuş hipofiz morfolojisi olan hastalar. Hafif konkavite (b), orta konkavite (c), hipofiz bezinin üst tarafında şiddetli konkavite (d) ve boş sella (e) (109)

#### 2.4.1 Primer Boş Sella

Primer BS, altta yatan patofizyolojinin belirlenemediği bir durumdur. Ancak daha önce tanı alan hastaların %22-77'sinde sellar diyaframdaki yetersizliğin primer BS gelişimindeki en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir (106,107). Ayrıca hipofiz veya üst selladaki kusurlar, kafa içi basıncındaki kronik artışlar veya beyin omurilik sıvısı (BOS) dinamiklerindeki bozukluklar diğer olası nedenlerdir (106).

#### 2.4.2 Sekonder Boş Sella

Sekonder BS hipofiz düzleşmesinin ve kafa içi basıncının artışının nedenlerinin belirlenebildiği durumları kapsamaktadır (3). Bu tablodan sorumlu mekanizmalar intrakraniyal tümörler, spontan nekroza neden olabilen hipofiz adenomları,

hidrosefali, transsfenoidal cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, travma, otoimmünite, enfeksiyöz süreçler ve genetik hastalıklardır (3,4,111).

### 2.4.3 Boş Sella Sendromu

Boş sella genellikle herhangi bir belirti veya semptomla ilişkili değildir; ancak baş ağrısı, obezite, adet düzensizlikleri ve galaktore gibi belirti ve bulgular görülebilir (9,107,112–114). Primer BS hastalarında büyüme hormonu (BH) eksikliği gibi izole hipofiz hormon eksikliklerinden panhipopituitarizme kadar değişen hipofiz disfonksiyonu bildirilmiştir (9). Çoğunlukla yetişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarla primer BS hastalarındaki hormonal eksen değerlendirilmiş ve farklı hipofiz eksiklikleri bildirilmiştir (1).

Boş sella saptanan hastalarda hipofiz hormon disfonksiyonu ve/veya idiyopatik intrakraniyal hipertansiyona bağlı olarak ya da olmayarak nörolojik semptomların görülmesi halinde bu durum BSS olarak tanımlanmaktadır. BSS hem klinik belirtilerde hem de hormonal değişikliklerde heterojenlik ile karakterize edilen, bazen ciddi uç noktalara ulaşan tuhaf bir klinik tabloyu temsil eder. BSS'nin doğru tanısı, tedavisi ve takibi için endokrin, nöroloji ve oftalmoloji uzmanlarının katılımıyla multidisipliner bir yaklaşım gerektiği savunulmaktadır (115). BS başlangıçta klinik olarak önemsiz rastlantısal bulgu olarak kabul edilirken hastaların bir alt kümesinde BSS tanısını koyan endokrin veya nörooftalmolojik belirtiler görülmektedir (116).

Boş sella tarihsel olarak nadir kabul edilmekteyken radyografik çalışmalar giderek daha erişilebilir ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla insidansı son yıllarda artmıştır (116,117). Yine de bildirilen insidans otopsi vakalarının %6 ila %20'sinde mevcuttur. Yapılan nörolojik görüntülemeler ile hastaların yaklaşık %38'inde BS olduğu tahmin edilmektedir. İlişkili hormonal anormalliklerle birlikte BSS insidansının hastaların %40'ında olduğu tahmin edilmektedir (118).

Primer BS olan hastalarda %19 oranında endokrin anormallikler olduğu belirtilmiştir (4). Endokrin düzensizlik için risk faktörleri kadın cinsiyet, hipertansiyon ve yüksek beden kitle indeksi (BKİ) olarak tanımlanmıştır (106). Hipofiz yetmezliği hipofiz sapının arkaya doğru gerilmesi ve ince rezidüel hipofize doğru çekilmesiyle hipofiz parankiminin sellar kavite duvarlarına doğru sıkışması ile yetersiz glandüler sekresyon sonucu ortaya çıkabilir (9). Bu yetersizlik, PRL eksikliği ile birlikte

panhipopitüitarizmden, hiper veya normal PRL değeri ile birlikte çoklu hipofiz hormon eksikliği veya izole hormonal eksikliğe kadar değişen derecelerde olabilir (9).

Son 20 yılda yayınlanan makalelerin (4,112,119–122) meta analizine göre büyüme hormonu eksikliği hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda BSS vakalarının %4 ile %57,1'i arasında en sık görülen hipofiz hormon eksikliği bulgusudur. BSS'den etkilenen hastaların %7-10'unda hiperprolaktinemi gösterilmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik, hipotiroidizm ve hipogonadizm BSS vakalarının %2,3 ile %32'sinde görüldüğü bildirilmiştir.

Maira ve ark. (111) 13-64 yaş aralığında primer BS olan 142 hastada sırasıyla %73 ve %14 oranında fazla kiloluluk ve obezite olduğunu göstermişlerdir, fazla kiloluluk ve obezite özellikle kadınlarda sıktır ve aslında, primer BS'si olan kadınların yaklaşık %50'sinde obezite görülmektedir. Primer BS olan hastaların düzensiz adet kanamaları hastaların %40'ında, galaktore %26'sında ve hipertrikoz %18'inde görülmüştür.

Besci ve ark. (1) pediatrik popülasyonda rastlantısal saptanan ve primer BS saptanan 17 hastanın MR görüntülemesinin yapılma nedenlerini, başvuru anındaki şikayetlerini, hastalara yapılan stimülasyon testlerini kaydetmişlerdir. Bu çalışmada dokuz hastada tam BS olduğunu saptamışlardır. Büyümede gerilik, pubertal gecikme, izole BH eksikliği gibi endokrinolojik bulguların yanı sıra baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama ve tik bozuklukları gibi nörolojik bulguların da olduğunu gözlemişlerdir. Primer BS'si olan bu hastalardan beş hastada kısa boy, iki hastada hem pubertede gecikme hem kısa boy olduğunu, beş hastada ise sadece BHE olduğunu saptamışlardır. Hiçbir hastada diabetes insipitus, hipo ya da hiperprolaktinemi, adrenal yetmezlik veya hipotiroidizm saptamamışlardır. Bu araştırmada hipopitüitarizmin ağırlığı ile hipofiz bezi boyutu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Cacciari ve ark. (6) yaşları ortalama 12,7 yıl olan ve olası hipotalomo-hipofizer eksikliği olan 339 olgunun %10,9'unda (37 olgu) boş sella sendromu saptamışlardır. İzole büyüme hormonu eksikliği olan 193 olgunun %8,8'inde, çoklu hipofizer hormon eksikliği olan 43 olgunun % 34,9'unda, hipogonadotropik hipogonadizmlili 17 olgunun % 5,9'unda, idiopatik puberte gecikmesi düşünülen beş olgunun % 40'ında, erken puberte tanısı alan 47 olgunun % 4,2'sinde boş sella sendromu saptanmıştır. Böylece yazarlar hipotalomik-hipofizer eksikliği olan çocuk ve adolesan yaş grubunda ve

özellikle de çoklu hipofizer hormon eksikliği olan grupta boş sella sendromunun çok da nadir olmadığını vurgulamıştır.

Hipofiz yetmezliğinin tam BS olan hastalarda kısmi BS olanlara göre daha yaygın olduğu sonucu Zuhur ve ark. (11) tarafından bildirilmiştir. 81 primer BS hastası üzerinde yaptıkları bu kohort çalışmasında kısmi BS olan hastalarda %14,9 tam BS olan hastalarda %67,4 oranında hipopituitarizm bildirilmiştir.

Lupi ve ark. (10) bildirdiği 85 hastayı kapsayan vaka-kontrol çalışmasında hastaların %49'unda hipopituitarizm olduğu gösterilmiştir. %31'inde iki veya daha fazla hormon ekseni etkilendiği bildirilmiştir. %16'sında izole BHE vardı. Kısmi ve tam BS olan hastalar arasında klinik semptomlar ve hipofiz yetmezliği prevalansı anlamlı farklılık görülmediği bildirilmiştir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın Türü ve Amacı

Bu çalışmada retrospektif olarak BS saptanan olgularının; BS anatomik yapısı, etiyojisi, sınıflaması, klinik özellikleri ve hipotalamo-hipofizer eksen ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

#### 3.2 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.10.2024 tarih ve 11 sayılı karar ile onay alındı.

#### 3.3 Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması

Ocak 2014 – Ocak 2024 tarihlerinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinden istem yapılan kraniyal MR ve hipofiz MR raporlarından BS saptanan 56 olgu çalışmaya alındı. Olgular hastane görüntüleme ve raporlama sisteminden 'empty', 'parsiyel empty sella' anahtar kelimeleri kullanılarak retrospektif olarak kraniyal ve hipofiz MR raporları taranarak belirlendi.

Olguların kayıtlarından hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak tarandı. Hastaların kayıtlarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tanı anında ve son başvurularındaki antropometrik ölçümleri olan vücut ağırlığı, boy, BKİ, boya göre vücut ağırlığı (BGVA), pubertal durumları kaydedildi. Antropometrik ölçümlerin Türk çocuklara özgü büyüme eğrilerinde persantilleri ve standart deviasyon skorları (SDS) hesaplanarak büyüme durumları saptandı (123).

Boy uzunluğunun ortalama  $\pm 2$  SDS olması veya boy persantil eğrilerinde boyun 3. persantilin altında olması boy kısalığı olarak tanımlandı.

BGVA %90'ın altında saptanan olgular protein enerji malnütrisyonu (PEM) olarak belirtildi. BKİ persantili 95. persantil çizgisi ve üzerinde olan hastalar obez olarak tanımlandı (124).

Kayıtlardan olguların tanı anındaki semptom ve bulgu durumları, pubertal durumları, hormonal analiz sonuçları ve manyetik rezonans (MR) görüntülemenin ne için yapıldığı, anamnezleri, takip süresi, takipte ortaya çıkan klinik durumları değerlendirildi.

Hipotalamo-hipofizer aks değerlendirilmesi için bazal serum kortizol, serbest T4, serbest T3, TSH, PRL, ACTH, BH, FSH, LH düzeyleri tarandı. Olgular bu sonuçlarıyla ve anamnezlerindeki bulgularla hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipogonadizm, diyabetes insipidus (Dİ), büyüme-gelişme geriliği, boy kısalığı, ergenlik bozuklukları gibi hipofiz hormon eksiklikleri açısından yetmezlik varlıkları saptanarak gruplandı.

Hastanemizde MR görüntülemeleri 1,5 ve 3 tesla MR sistemleri ile yapılmaktadır. Tüm görüntüler pediatrik radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Karakteristik olarak sella Tursika ve hipofiz bezi koronal, aksiyel, sagittal T2 sekans ve koronal sagittal T1 sekans görüntülerden değerlendirilmektedir. Sella Tursikanın en uzun ön-arka çapı sagittal T1 sekans görüntülerinden ölçüldü. Hipofiz bezi yükseklik ölçümleri kraniyal MR incelemede sagittal T2A veya koronal flair görüntülerde; hipofiz MR görüntülerinde sagittal T1A görüntülerinde ölçüldü. Çalışmamızda Yuh ve ark. (109) tarafından yapılan BS sınıflamasını kullanarak hipofiz yükseklik kaybına göre (hipofiz yüksekliği/sella ön-arka uzunluk oranı) BS olgularını sınıfladık. Buna göre hipofiz yüksekliğinin sella Tursika ön-arka uzunluğuna oranına göre BS üç gruba ayrıldı: 0-1/3: grup 2 BS, 1/3-2/3: grup 3 BS, >2/3: ise grup 4 BS, hipofiz yüksekliği ölçülemiyorsa: grup 5 BS. Olgular BS etiyojisine göre primer ve sekonder BS olarak sınıflandı. Raporlarda geçen ve görüntüler incelenirken tespit edilen ek kraniyal anomaliler kaydedildi ve görüntüleme bulguları ile BS'nin etiyojisi ve hastanın klinik bulgu ve laboratuvar bulguları beraber değerlendirildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada toplanan verilerin analiz edilebilmesi için, IBM SPSS 28 paket programı kullanıldı. Olgular ve klinik parametreler hakkında genel bilgileri öğrenebilmek amacıyla, frekans analizi ve tanımlayıcı analizler yapıldı. Kategorik parametreler için sayı ve oran, sayısal parametreler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerden faydalanıldı. Araştırmadaki sayısal parametrelerin normallik varsayımları, “Shapiro Wilk testi” veya “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirildi. İki grup arasındaki karşılaştırma analizlerinde; “Bağımsız Örneklem T testi” veya “Mann Whitney-U testi” kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla “Ki-Kare testi” ve “Fisher Exact testi” kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki ilişki varlığının tespit edilebilmesi

amacıyla, “Pearson korelasyon analizi” veya “Spearman korelasyon analizi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak,  $p < 0,05$  kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza BS saptanan toplam 56 olgu dahil edildi. Olguların %43'ü (n=24) kız iken, %57'si (n=32) erkek idi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı 6 ay ile 17 yıl arası değişmekte olup ortalama:  $123 \pm 50$  ay idi. Olguların ortalama vücut ağırlığı: 33,5 (23-49) kg, boy ortalaması:  $134,73 \pm 25,27$  cm, BKİ:  $19,2 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>, BGVA:  $107 \pm 21,89$  idi. On beş olguda obezite, 13 olguda ise PEM olduğu saptandı. PEM saptanan olguların hepsi hafif PEM idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma Grubumuzun Demografik ve Antropometrik Verileri

	<b>Olgu (n=56)</b>
<b>Cinsiyet (kız/erkek)</b>	24 (%43) / 32 (%57)
<b>Yaş (ay)</b>	$123 \pm 50$
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	33,5 (23-49)
<b>Vücut ağırlığı (persantil)</b>	42,5 (7,25-93)
<b>Vücut ağırlığı (SDS)</b>	-0,15 [(-1,4)-1,53]
<b>Boy (cm)</b>	$134,73 \pm 25,27$
<b>Boy (persantil)</b>	44 (3-77,7)
<b>Boy (SDS)</b>	-0,23 [(-1,85)-0,67]
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$19,2 \pm 5,2$
<b>BKİ (persantili)</b>	54 (19-83)
<b>BKİ (SDS)</b>	-0,2 [(-0,75)-1,46]
<b>BGVA (%)</b>	$107 \pm 21,89$
<b>Obezite (n)</b>	15 (%27)
<b>Hafif PEM (n)</b>	13 (%23,2)
<b>Puberte durumu</b>	
<b>Prepubertal</b>	32
<b>Pubertal</b>	24
<b>Takip süresi (ay)</b>	$28 (10,5-50,5)$
Parametreler sayı (n/%), ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir.	

Olguların 47'si (%83,9) primer BS grubunda, 9'u (%16,1) sekonder BS grubunda yer aldı. Bu iki grup arasında olguların demografik ve antropometrik

özellikleri açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Primer BS Ve Sekonder BS Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

	Primer BS		Sekonder BS		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	21 (44,7)	3 (33,3)		0,718
	Erkek	26 (55,3)	6 (66,7)		
		<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
Yaş (ay)		128 ± 49	97 ± 56		0,094
Vücut Ağırlığı (kg)		40 ± 22	30 ± 14		0,180
Boy (cm)		137 ± 26	123 ± 21		0,130
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		19,34 ± 5,55	18,44 ± 3,05		0,964
BGVA (%)		106 ± 23	111 ± 17		0,527

Tanı anında olguların 16'sına (%28,6) endokrinolojik nedenlerden dolayı, 35 olguya (%62,5) nörolojik semptomları olması nedeniyle kraniyal ve/veya hipofiz MR tetkiki istendiği saptandı. Lösemi nedeniyle KT tedavisi alan iki olguya idame dönemde kontrol amacıyla kraniyal MR çekildiği görüldü. Lösemi kemoterapisi sonrası BS saptanan olguların; tedavi öncesi kraniyal MR görüntülerinde BS olmadığı görüldü. İki olguya ortodontik nedenlerle, bir olguya travma nedeniyle MR çekilmişti (Tablo 4.3). Çok sayıda *cafe-au-lait* lekeleri olması nedeniyle nörofibromatozis ön tanısıyla kraniyal MR görüntülemesi yapılan bir olgunun endokrinolojik ve/veya nörolojik bir semptom ve bulgusu olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.3. Primer-Sekonder BS Sınıflamasına Göre MR Görüntüleme Nedenleri

	Primer BS Grubu		Sekonder BS Grubu		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Endokrinolojik Nedenler	15 (32)	1 (11)			0,263
Nörolojik Nedenler	30 (64)	5 (56)			0,715
Ortodontik Nedenler	2 (4)	0 (0)			0,702
Kemoterapi Sonrası	0 (0)	2 (22)			0,023
Kafa Travması	0 (0)	1 (11)			0,161

Çalışma grubumuz Yuh ve ark. (109) hipofiz yükseklik kaybına göre belirledikleri BS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde bir olgu grup 2 BS, 20 (%35,7) olgu grup 3 BS, 35 (%62,5) olgu grup 4 BS olarak gruplandı. Grup 4 BS olan olguların 6'sına (%17,1) grup 3 BS olgularının 9'una (%45) ve grup 2 BS grubundaki olguya endokrinolojik nedenler ile MR çekildiği saptandı. Grup 4 BS olan olguların 26'sına grup 3 BS olan olguların 9'una nörolojik nedenler ile MR çekildiği saptandı.

Olguların 44'ünde (%78,6) başvuru anında endokrinolojik ve/veya nörolojik bir semptom mevcut idi. En sık başvuru şikayeti boy kısalığı idi (n=15, %26,8). Boy kısalığı olan olguların birinde ek olarak epilepsi, birinde ise primer amenore vardı. Bir olgunun poliüri, polidipsi ve nöromotor gelişme geriliği şikayetiyle başvurduğu saptandı. Diğer başvuru şikayetleri arasında baş ağrısı, tinnitus, nöbet, nöromotor gelişme geriliği, kafatası şekil bozuklukları (hidrosefali, skafosefali, makrosefali) baş dönmesi, senkop, çift görme, konuşma güçlüğü, otizm şüphesi, ayaklarda titreme olduğu saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların MR Tetkiki İstendiği Başvurularındaki Bulguları ve Tanıları

	<b>n</b>
Boy kısalığı	13
Baş ağrısı	11
Epilepsi	8
Kafatası şekil bozuklukları	5
Nöromotor gelişme geriliği	3
Çift görme	2
Baş dönmesi	2
Boy kısalığı, epilepsi	1
Poliüri-polidipsi, büyüme gelişme geriliği	1
Boy kısalığı, primer amenore	1
Baş ağrısı, sekonder amenore	1
Senkop	1
Konuşma güçlüğü	1
Otizm spektrum bozukluğu	1

Primer BS tanılı olguların 41'inde (%87,2), sekonder BS tanılı olguların 3'ünde (%33,3) başvuruda semptom vardı ve bu fark anlamlıydı ( $p=0,002$ ). Primer ve sekonder BS tanılı çocuklarda, başvuruda görülen semptomların benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Grup 4 BS olan olguların 26'sında (%74,3) grup 3 BS olan olguların 17'sinde (%85) ve grup 2 BS olan bir (%100) olguda başvuruda semptom vardı ve bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hipofiz yükseklik kaybına göre yapılan gruplar içinde başvuruda görülen semptomların benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Başvurudaki Semptom Varlığı

	Primer BS	Sekonder BS	p	
	n (%)	n (%)		
Başvuruda Semptom Varlığı	41 (87,2)	3 (33,3)	<b>0,002</b>	
	Grup 2 BS	Grup 3 BS	Grup 4 BS	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Başvuruda Semptom Varlığı	1 (100)	17 (85)	26 (74,3)	0,605

Nörolojik semptomlarla başvuran olguların 16'sında (%46); endokrinolojik semptomlarla başvuran olguların 12'sinde (%75) hipofiz hormon yetmezliği saptandı.

Olgularımızın ilk başvurularında saptanan endokrinolojik problemler sıralandığında; 10'unda (%18) izole BHE, birinde izole hipotiroidi, iki olguda izole hipogonadotropik hipogonadizm, sekizinde izole hiperprolaktinemi saptandığı tespit edildi. Hiçbir olguda izole AY saptanmadı. Hipotiroidi (n=11) saptanan tüm olgular santral hipotiroidi idi. BHE (n=15) saptanan 11 olgunun boy kısalığı ile başvurduğu görüldü. BHE saptanan olguların dördünün ise nörolojik semptomlarla MR görüntülemelerinin yapıldığı (nöromotor gelişme geriliği, epilepsi, senkop gibi) ve başvurularında boy kısalığı saptanması üzerine tetkik edildikleri görüldü. Hipogonadizm (n=4) saptanan olguların ikisinin başvuru şikayeti boy kısalığı iken birinin baş ağrısı nedeniyle MR görüntüleme yapıldığı saptandı. Boy kısalığı olan bu olgulardan birinde ayrıca BHE saptandığı görüldü. Hipotiroidi saptanan olguların birinde sekonder amenore ve baş ağrısı şikayeti olduğu, birinin boy kısalığı ile tetkik edilerek BHE saptandığı; bir olgunun nöromotor gelişme geriliği ile birlikte poliüri-

polidipsi şikayeti olduğu ve diğer sekiz olgunun nörolojik semptomlarının (baş ağrısı, epilepsi, nöromotor gelişme geriliği) olduğu saptandı.

Olguların 11'inde (%19,6) çoklu hipofiz hormon eksikliği olduğu görüldü. Hipotiroidi saptanan olguların birinin aynı zamanda BHE saptanması nedeniyle tetkik edildiği ayrıca bu olgunun takibinde primer amenore şikayeti geliştiği ve puberte tarda tanısı aldığı saptandı. Bir olgunun poliüri, polidipsi, nöromotor gelişme geriliği şikayetleri ile tetkik edildiği ve hipotiroidiye ek olarak adrenal yetmezlik ve santral Dİ olduğu saptandı. Baş ağrısı ile başvurusu olan bir olgunun hipogonadizm ve hipotiroidisi mevcut idi. İki olguda BHE, hipotiroidi, adrenal yetmezlik ve hiperprolaktinemi saptandı ve bu olguların ikisinin de başvuru anında nörolojik semptomları mevcut idi. İki olguda adrenal yetmezlik ve hipotiroidi saptandığı bu olguların ilk başvuru şikayetinin nörolojik (nöromotor gelişme geriliği, baş ağrısı) olduğu görüldü. Epilepsi sebebiyle MR görüntülemesi yapılarak takibe alınan boy kısalığı olan bir olguda BHE ile beraber hipotiroidi saptandı. Boy kısalığı ile başvuran ve BHE saptanan bir olguda aynı zamanda hipogonadizm mevcut idi. Baş ağrısı ile başvuran iki olguda hipotiroidi ile beraber hiperprolaktinemi saptandı ve bu olgulardan birinde ek olarak sekonder amenore şikayeti mevcut idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olgularımızın Başvuru Anındaki Endokrinolojik Problemleri

	n
İzole Büyüme Hormonu Eksikliği	10
İzole Hipogonadizm	2
İzole Hipotiroidi	1
İzole Hiperprolaktinemi	8
Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik	2
BHE + Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik + Hiperprolaktinemi	2
Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi	2
BHE + Hipotiroidi	1
Hipotiroidi + Hipogonadizm	1
BHE + Hipogonadizm + Hiperprolaktinemi	1
BHE + Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi	1
Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik + Dİ	1

Hipofiz yükseklik kaybına göre yapılan gruplamada olguların endokrinolojik problemleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hipofiz Yükseklik Kaybı Sınıflamasına Göre Başvuru Anı Endokrinolojik Problemleri

	Grup 2 BS	Grup 3 BS	Grup 4 BS
	n	n	n
İzole Büyüme Hormonu Eksikliği	1	5	4
İzole Hipogonadizm		1	1
İzole Hipotiroidi		1	
Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik		1	1
BHE + Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik + Hiperprolaktinemi			2
Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi		1	1
BHE + Hipotiroidi			1
Hipotiroidi + Hipogonadizm			1
BHE + Hipogonadizm + Hiperprolaktinemi			1
BHE + Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi			1
Hipotiroidi + Adrenal Yetmezlik + Dİ			1

Olgular hipofiz yükseklik kaybına göre sınıflandığında çoklu hipofizer hormon eksikliği görülmesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut idi ( $p=0.039$ ). Grup 2 BS olan olguda çoklu hipofizer hormon yetmezliği görülmedi. Grup 3 BS olan iki (%18,2) olguda, grup 4 BS olan dokuz (%81,8) olguda çoklu hipofizer hormon eksikliği vardı. Hipofiz yükseklik kaybı derecesi arttıkça çoklu hipofizer hormon eksikliği görülme oranının arttığı saptandı ( $p=0,039$ ) ( $r=0,22$ ) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hipofiz Yükseklik Kaybına Göre Sınıflamada Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği

	Grup 2 BS	Grup 3 BS	Grup 4 BS	p	r
	n (%)	n (%)	n (%)		
Çoklu hipofizer hormon eksikliği	0 (0)	2 (18,2)	9 (81,8)	<b>0,039*</b>	<b>0,22*</b>

Olguların 44'ünün (%78,6) klinik takiplerine devam ettiği saptandı. Olguların 3-6 aylık periyotlarda ortalama 28 (10,5-50,5) ay takip edildikleri saptandı. Takibe devam eden olguların beşinde sonradan hipotiroidi geliştiği ve tedavi başlandığı saptandı. Hipotiroidi gelişen bu olguların birinde ek olarak erken ergenlik geliştiği saptandı. Bu olgunun MR tetkiki yapıldığı esnada semptom ve bulgusu yoktu. Takiplerde iki olguda puberte tarda geliştiği saptandı. Puberte tarda gelişen bir olgunun ilk başvurusunda herhangi bir endokrinolojik problem saptanmadığı görüldü. Diğer puberte tarda gelişen olgunun ise başvuru anında BHE ve hipotiroidi saptanmıştı. Takiplerinde hipofizer yetmezlik gelişen bu yedi olgunun MR görüntülemelerinin nörolojik semptom ve bulgular sonucu (epilepsi, baş dönmesi, çift görme, baş ağrısı, nöromotor gelişme geriliği) yapılmış olduğu saptandı.

Primer BS tanılı olguların altısında (%12,8), sekonder BS tanılı olguların birinde takipte endokrinolojik problem gelişimi vardı, bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Primer ve sekonder BS tanılı olgularda, takipte gelişen problemlerin benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).

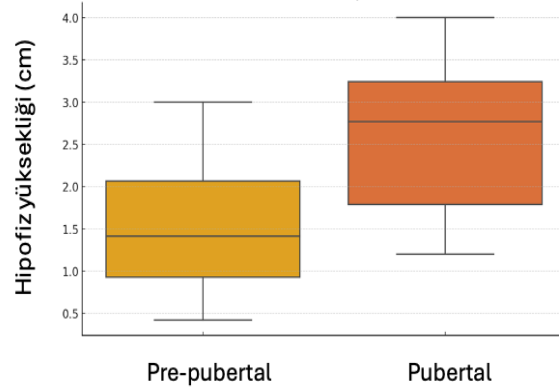
Grup 4 BS olan olguların beşinde ve grup 3 BS olan olguların ikisinde takipte semptom gelişimi vardı ve bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hipofiz yükseklik kaybı gruplarına göre, takipte gelişen problemlerin gruplar arasında benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).

Olguların hipofiz yüksekliği ölçümlerinin cinsiyetler arasında benzer olduğu, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, adrenal yetmezliği, BH eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ). Hipofiz yüksekliği ile yaş arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki vardı ( $r=0,654$ ;  $p=0,001$ )(Tablo 4.9). BKİ ile hipofiz yüksekliği arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.9. Hipofiz Yüksekliği

		Hipofiz Yüksekliği		
		Ort ± SS	p	r
Cinsiyet	Kız	2,10 ± 0,98	0,494	
	Erkek	1,93 ± 0,90		
Yaş			<b>0,001</b>	<b>0,654</b>

Pubertal olgu grubunda ( $2,59 \pm 0,8$  cm) hipofiz yüksekliğinin puberte öncesi olgulara ( $1,56 \pm 0,53$  cm) göre daha yüksek olduğu görüldü. Pubertal olgularda hipofiz yüksekliğinin arttığı saptandı ( $r=0,55$ ) ( $p=0,001$ ).



Şekil 4.1. Pre-Pubertal ve Pubertal Olgularda Hipofiz Yükseklikleri

Grup 3 BS olan olguların hipofiz yüksekliği ( $2,96 \pm 0,21$ ), grup 4 BS olan olgulardan ( $1,53 \pm 0,85$ ) daha yüksek olduğu saptandı ve bu farklar anlamlıydı ( $p=0,002$ ) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hipofiz Yükseklik Kaybı Sınıflamasına Göre Hipofiz Yüksekliği

	Grup 2 BS	Grup 3 BS	Grup 4 BS	p
		Ort ± SS	Ort ± SS	
Hipofiz Yüksekliği	3,23	2,96 ± 0,21	1,53 ± 0,85	<b>0,002*</b>

Olguların MR görüntülemeleri incelendiğinde 28 olguda BS ve bir ve/veya birkaç ek patolojik bulguları olduğu saptandı. Ek kranial patolojiler incelendiğinde 10 olguda periferik BOS mesafelerinde genişleme olduğu görüldü. Bunların üçünde ek başka bir bulgu yok iken; birinde ventrikülomegali, mega sisterna magna ve sol temporal araknoid kisti mevcut idi. İki olguda aynı zamanda bulbus posteriorunda düzleşme, bir olguda mikroftalmi ve hipertelorizm, bir olguda sellar bölge genişlemesi, bir olguda ventrikülomegali, bir olguda ise sağ temporal bölgede araknoid kist saptandı. Bir olguda sol globus pallidusta yedi mm boyutunda non-spesifik nodüler lezyon, bir olguda Arnold-Chiari tip iki malformasyon bulguları, iki olguda serebral serebellar atrofi, iki olguda kraniosinostoz tespit edildi. Toplam beş olguda izole veya başka bulgularla birlikte olmak üzere araknoid kist mevcut idi. Toplam dört olguda izole veya başka bulgularla birlikte ventrikülomegali saptandı.

Diğer anormallikler ise; skalp ödemi, geniş Meckel mağaraları, Knobloch sendromu bulguları, nörofibromatozis bulguları, hipomiyelinizasyon, bazal ganglia atrofisi, j-tipi sella ve bilateral optik sinir atrofisi idi.

Ek kranial anomalisi saptanan olguların 11'inde hipofizer hormon eksikliği, bunların dördünde çoklu hipofizer hormon eksikliği mevcut idi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ek kranial anomalisi olan olgularımızdaki hipofizer hormon eksiklikleri

Perioptik BOS mesafelerinde genişlik	BHE
	2 olguda hiperprolaktinemi
	Hipogonadizm
	BHE + Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi
Kraniyosinostoz	Hiperprolaktinemi
Sol globus pallidusta nodüler lezyon	BHE
Sol temporalde araknoid kist	BHE
Bazal ganglia atrofisi ve Hipomiyelinizasyon	BHE + AY + Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi
Bilateral optik sinir atrofisi	Hipotiroidi + AY
Skalp ödemi	Hipotiroidi + Hiperprolaktinemi

## 5.TARTIŞMA

Boş sella subaraknoid boşluğun intrasellar alana genişlemesiyle sella Tursikanın BOS ile dolması ve hipofiz bezinin düzleşmesi ile sonuçlanan anatomik bir durumdur (1). Boş sella ilk olarak özellikle otopsi serilerinde vakaların yaklaşık %5,5-12'sinde tesadüfen saptanan normalin varyantı bir bulgu olarak tanımlanmıştır (108,125). Sıklıkla tesadüfi ve normalin varyantı bir bulgu olarak kabul edilmesine rağmen birçok çalışmada farklı önemli nörolojik ve endokrin sorunlarla da ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (1,6,7,12,126). Nöro-görüntüleme yaygınlaştıkça, farklı serilere göre, BS genel popülasyonun yaklaşık %8-35'inde olduğu bildirilmektedir (4,111,127,128). Çalışmamızda genel popülasyonda BS sıklığı ile ilgili araştırma yapılmamıştır. Retrospektif olarak BS tespit edilmiş 56 olguyu, BS anatomik yapısı, sınıflaması ve klinik özellikleriyle beraber değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda olguların %42,9'u kız iken, %57,1'i erkek idi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması  $123 \pm 50$  ay idi. Erişkin çalışmalarında BS kadın-erkek oranı 5:1 olarak bildirilmiştir (4,111,127,128). Cacciari ve ark. (6) bilinen hipotalamus-hipofizer yetmezliği olan 339 hastanın 37'sinde (%10,9) BS saptamışlardır. Bu hastaların dokuzunun kız, 26'sının erkek olduğunu, ortalama yaşlarının 12,7 yıl (1,3-27 yıl) olduğunu tespit edilmiştir. Zucchini ve ark. (12) BS saptanan 43 hastayı incelediklerinde hastaların 14'ünün kadın, 29'unun erkek olduğunu ve ortalama yaşlarının 13,6 yıl (4,1-27 yıl) olduğunu saptamışlardı. Besci ve ark. (1) 17 BS olgusunda yaptıkları çalışmalarında olguların dokuzunun kız olduğu; ortalama yaşlarını 12,4 yıl olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde erkek hasta (%57,1) sayısı daha fazla olarak saptanmıştır. Maira ve ark. (111) ise primer BSS'si olan 142 erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama yaşlarının 43 yıl olduğunu; bu hastaların %88'inin kadın olduğunu saptamışlardır. De Marinis ve ark. (4) ortalama yaşları 51,8 yıl olan primer BS hastalarında yaptıkları çalışmada olguların %80'inin kadın olduğunu tespit etmişlerdir. Çok merkezli bir kohort çalışmasında; olguların %63'ünün kadın olduğunu ortalama tanı yaşlarının ise 51,5 yıl olduğunu saptamışlardır (117). Erişkin çalışmalarında kadınlarda BS sıklığının fazla olması; gebelik, adet düzensizlikleri gibi bulgular nedeniyle daha çok tetkik edilmiş olmalarına bağlanmıştır (4,111,119).

Obezite BS'nin patofizyolojik mekanizmasında da rol oynar. Obezlerde, intrakraniyal basıncın aralıklı veya kalıcı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Obezitenin karın içi basıncı yükselterek hem plevral hem kardiyak dolum basınçlarını arttırdığı; böylece beyin venöz dönüşünün engellenmesiyle intrakraniyal venöz basınç ve intrakraniyal basınçta artışa yol açtığı öne sürülmüştür. Bu aralıklı veya kalıcı olarak oluşan basınç artışının BS'nin oluşması ve devam etmesinde rol oynadığı düşünülmüştür (9). Çalışmamızdaki olguların %27'sinde obezite, %23,2'sinde ise PEM mevcut idi. Özellikle kadınlarda BS obezite ile ilişkili bulunmuştur (4). Lubrano ve ark. (129) obezlerde yaptıkları çalışmada %37,5 BS tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise BS'si olan hastaların %49,5 oranında obezitesi olduğu gösterilmiştir (130). De Marinis ve ark. (4) 213 BS olgusunun %73'ünde fazla kiloluluk, %15'inin obez olduğunu tespit etmişlerdir. Carosi ve ark. (118) yaptıkları çalışmada yine çalışmamıza benzer şekilde %30 olguda obezite saptamışlardır.

Primer BS saptanan 402 olgunun 166'sının ortalama 58 ay süreyle takip edildiği; bunların beşinde yeni hormonal eksiklikler geliştiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 98 olgunun ikincil bir kraniyal MR ile değerlendirildiğinde altı olgunun kısmi BS'den tam BS'ye ilerlediği ve bunun yeni gelişen hormonal eksiklik ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu saptamışlardır (118). Çalışmamızda olguların %78,6'sı takiplerine devam ettiği, 3-6 aylık periyotlarda ortalama 28 (10,5-50,5) ay takip edildiklerini tespit edilmiştir. Takibe devam eden olguların beşinde daha sonra hipotiroidi geliştiği, hipotiroidisi olan bir olguda ek olarak erken ergenlik geliştiği saptanmıştır. Takiplerinde puberte tarda gelişen iki olgu saptanmıştır. Bu olgulardan birinin ilk başvurusunda herhangi bir endokrinolojik problemi olmayan bir olgu olduğu görülmüştür. Puberte tarda gelişen diğer olgunun ise başlangıçta BHE ve hipotiroidisi saptanan bir olgu olduğu tespit edilmiştir. Takiplerinde hipofizer yetmezlik gelişen bu yedi olgunun MR görüntülemelerinin nörolojik semptom ve bulgular sonucu (epilepsi, baş dönmesi, çift görme, baş ağrısı, nöromotor gelişme geriliği) yapılmış olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların %62,5'unda nörolojik nedenlerle kraniyal MR çekilerek BS saptandığı tespit edilmiştir. Guitelman ve ark. (130) 175 BS olgusunu içeren çalışmalarında kraniyal radyolojik görüntüleme yapılmı nedenlerini; baş ağrısı (%33), hipopituitarizm (%17), nörolojik semptomlar (%13), görme bozuklukları (%9),

oligoamenore (%8) hiperprolaktinemi (%3), diğer nedenler (%17) olarak saptanmışlardır. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda hastalarımızın nörolojik semptomları çoğunlukla baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet gibi semptom ve bulguları içeriyordu (9,107). Diğer nedenler daha nadir olmakla beraber nöromotor gelişme geriliği, çift görme, senkop, konuşma güçlüğü ve otizm spektrum bozukluğu gibi semptom ve bulguları içeriyordu. Başka bir çalışmada BS olgularında bu gibi nörolojik semptomlar %52 oranında saptanmıştır (1). Erişkin çalışmalarında da BS saptanan hastalarda benzer şekilde %47-88 oranında nörolojik bulgular tespit edilmiştir (4,111). BS olgularının endokrinolojik problemleri ve hastane başvuruları sırasındaki şikayetlerini inceleyen diğer bir erişkin çalışmada hastaların daha sık olarak nörolojik semptomlarla başvurduğunu saptanmıştır (11). Olgularımızın %16'sında başvuru ve MR görüntüleme yapılma sebebi epilepsi idi. Epilepsi ve BS arasındaki ilişkiye yönelik az sayıda çalışma bulunmasına karşılık Urbach ve ark. (131) temporal lob epilepsisi olan 22 olguda yaptıkları bir çalışmada 10 olguda (%45) kısmi veya tam BS saptanmışlardır.

Erişkinlerde yapılan çoğu çalışmada BS'li hastalarda %60-80 oranla en sık semptom olarak baş ağrısı gösterilmiştir (11,114,130,132). Çalışmamızda BS saptanan olguların en sık şikayetinin %27 oranda boy kısalığı olduğu görüldü. Çalışmamızda ikinci sık semptom ise baş ağrısı olup %21 olguda görülmüştür. Erişkin çalışmalarıyla olan bu farklılığın çalışmamızdaki hasta grubunun çocuk (iki yaş altında beş olgu) olmasından ve baş ağrısı tariflemelerinin kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Boş sella oluşumunda intrakraniyal hipertansiyonun rolü birçok yazar tarafından öne sürülmüştür (5,6,133,134). Beyin omurilik sıvısı basıncını artıran çeşitli hidrosefali, tromboz, menenjit, beyin tümörleri ve Arnold-Chiari malformasyonları gibi durumlar BS ile ilişkilendirilmiştir (135). Çalışmamızda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) tanısı olan ve bu yönde tedavi alan iki hastanın obezitesi olduğu, ancak hiçbir hipofizer eksikliği olmadığı görüldü. Hidrosefalisi olan diğer iki olguda da herhangi bir hipofizer eksiklik olmadığı tespit edildi. Skafosefalisi olan iki olgunun birinde hiperprolaktinemi olduğu saptandı. De Marinis ve ark. (4) erişkin hasta grubunda yaptıkları 213 BS olgusunun olduğu bir çalışmada %10 oranında idiyopatik

intrakraniyal hipertansiyon hastası saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada İİH olan hastaların %94'ünde BS saptanmıştır (111).

Boş sellası olan hastalarda endokrinolojik değerlendirme sonuçları normal olabilir; ancak hiperprolaktinemi (%4-37,5), BHE (%4-57), ACTH, TSH veya gonadotropinlerde eksiklikler (%2,3-32), izole veya çoklu hipofiz hormon eksiklikleri (%28-53) gibi çeşitli derece ve formlarda hipofiz hormon eksiklikleri bildirilmiştir (4,9,119,120,136). 81 primer BS olgusunun incelendiği çalışmada 34'ünde tam BS, 47'sinde kısmi BS saptanmıştır. Tam BS olanların %67,4'ünde, kısmi BS olanların %14,9'unda değişen derecelerde hipopituitarizm olduğu gösterilmiştir (137). BS olgularının tanı anında ve uzun dönem takiplerini inceleyen çok merkezli bir kohort çalışmasında 402 olgu incelenmiştir. Bu hastaların 163'ünde (%40,5) bir veya daha fazla hipofiz hormonu eksikliği (118 vakada izole, 46 olguda çoklu) tespit edilmiştir. Bu 163 olgunun 59'unda (%14,7) santral adrenal yetmezlik, 41'inde (%10,2) hipotiroidizm, 82'sinde (%20,4) hipogonadizm, 59'unda (%14,7) BHE ve 6'sında (%1,5) Dİ olduğu gösterilmiştir. Yirmi beş (%6,5) olguda ise hiperprolaktinemi bildirilmiştir. Çalışmamızda 21 (%38) olguda izole hormon eksikliği (BHE on olguda, bir olguda izole hipotiroidi, sekiz olguda hiperprolaktinemi, iki olguda hipogonadizm); 11 (%20) olguda ise çoklu hipofiz hormon eksikliği saptanmıştır.

Çalışmamızda en sık endokrinolojik problemin BHE (%27) olduğu gösterilmiştir. Bu olguların beşinde (%9) BHE diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile beraber görülmekteydi. Çalışmamıza benzer şekilde Besci ve ark. (1) yaptığı 17 BS olgusunun dahil edildiği çalışmada; beş olgunun (%29) boy kısalığı ile başvurduğu ve BHE tanısı aldığı görülmüştür. Cacciari ve ark. (6) çalışmalarında BS saptanan hastalarda izole BHE diğer hormon eksikliklerine göre %46 oranla en fazla görülen hipofizer hormon eksikliği olduğu tespit edilmiştir. BHE ile başvuran tüm hastaların kısa boy ile başvurularında tetkik edilerek tespit edildiğini belirtmişlerdir. Hipotalamus-hipofiz hormon eksikliği olan ve olmayan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada izole BHE olanların %45'inde, çoklu hipofizer hormon eksikliği olanların %80'inde normal hipotalamus-hipofiz fonksiyonu olan olguların ise %10'unda BS saptanmıştır (138). Zucchini ve ark. (12) 43 BS olgusunu inceledikleri çalışmalarında ise 20 (%46,5) olguda izole BHE saptamışlardır. Zuhur ve ark.'nın (11) seksen bir BS olgusunda yaptıkları çalışmada da BHE diğer hipofizer hormon eksikliklerine göre

daha yüksek oranda görülmüştür. Somatotrop hücrelerin hipofiz bezi içindeki yerleşimleri nedeniyle artan basınca daha erken yanıt vererek BHE oluşabileceği birçok yazar tarafından öne sürülmüştür (4,120,122,139).

Çalışmamızda 11 olguda hipotiroidi olduğu saptanmıştır. Bunların yalnızca bir tanesi izole hipotiroidi iken diğer on olgu başka hipofiz hormon yetmezlikleriyle beraberlik gösteriyordu. Zuhur ve ark.'nın (11) erişkin çalışmasında hipotirodizm %22 oranında saptanmıştır. Besci ve ark.'nın (1) yaptıkları BS saptanan 17 çocuk hastayı içeren çalışmada hiçbir hastada hipotirodizm saptamamışlardır.

Çalışmamızda olguların %9'unda AY saptanmıştır. Zuhur ve ark. (11) erişkin çalışmalarında %9 olguda AY saptamışlardır. Carosi ve ark. (118) erişkinlerde yaptıkları çalışmada %14,7 olguda AY tespit etmişlerdir. Besci ve ark. (1) BS'si olan çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada hiçbir hastada AY saptanmamıştır.

Çalışmamızda olguların %7'sinde hipogonadizm saptanmıştır. Besci ve ark. (1) BS'si olan çocuklarda %18 olguda hipogonadizm saptamışlardır. Zucchini ve ark. (12) BS olan çocuklarda yaptıkları çalışmalarında %14 oranında hipogonadizm saptamışlardır. Çocuklarda yapılan diğer bir seride BS tespit edilen %8 olguda hipogonadizm olduğu tespit edilmiştir. Zuhur ve ark. (11) erişkinlerde yaptıkları çalışmada %30 olguda; Carosi ve ark. (118) yine erişkinlerde yaptıkları çalışmada %20 olguda hipogonadizm saptamışlardır.

Primer ve sekonder amenore gibi adet düzensizlikleri, hirsutizm ve jinekomasti de BS ile ilişkilidir (9). Çalışmamızda dört hastada primer/sekonder amenore olduğu görülmüştür. Bir olgunun ise takibinde primer amenore gelişerek puberte tarda tanısı ile izlendiği saptanmıştır. Benzer şekilde BS'li çocuk olgularda yapılan bir çalışmada altı olguda ergenlik bozukluğu (erken ergenlik, puberte tarda) saptanmıştır (12). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada %12 oranında jinekomasti bildirilmiştir (111). Aynı çalışmada erişkin kadın hasta grubunda %40 adet düzensizlikleri, %26 galaktore ve %18 hipertrikoz bildirilmiştir. Çalışmamızda jinekomasti, hipertrikoz, hirsutizm ve galaktore bulgusu olan olgu yoktu. Bu hasta grubumuzun takip süresinin kısıtlı olmasından ve çocuk hasta grubu olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Özellikle primer BS'de, hiperprolaktinemi sıklıkla bildirilmiştir (140). Bunun, hipotalamo-hipofiz bölgesinin yeniden şekillenmesi ve değişen BOS dinamikleri sonucu hipofiz sapının sıkışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (141,142).

Ancak, bazı hastalarda yüksek prolaktin düzeyi ile primer BS arasındaki ilişkinin, yüksek prolaktin düzeyleri olan hastaların hipofiz görüntülemeye gönderilmesinin bir sonucu olabileceği de çalışmalarda tartışılmıştır (4). Çocuklarda yapılan bir çalışmada hiçbir olguda hiperprolaktinemi saptanmamıştır (1). Çalışmamızda olguların %23'ünde hiperprolaktinemi saptanmıştır. İzole hiperprolaktinemi ise %14 olguda görülmüştür. Bu olgulardan sadece birinde hiperprolaktinemiye ait bulgular olduğu (sekonder amenore) gözlenmiştir.

Çalışmamızda bir olguda santral Dİ olduğu gösterilmiştir. Bu olgunun aynı zamanda hipotiroidi ve AY'si olduğu saptanmıştır. Zucchini ve ark. (12) BS'li 43 çocukta yaptıkları çalışmalarında iki olguda Dİ saptamışlardır. Marinis ve ark.'nın (4) yaptıkları erişkin çalışmasında bir olguda santral Dİ gösterilmiştir. Besci ve ark. (1) ise çalışmalarında hiçbir olguda Dİ saptamamışlardır.

Çalışmamızda 11 (%20) olguda çoklu hipofiz hormon eksikliği (iki olguda hipotiroidi ve AY; iki olguda BHE, hipotiroidi, AY ve hiperprolaktinemi; iki olguda hipotiroidi ve hiperprolaktinemi; bir olguda BHE ve hipotiroidi; bir olguda hipotiroidi ve hipogonadizm; bir olguda BHE, hipogonadizm ve hiperprolaktinemi; bir olguda BHE, hipotiroidi ve hiperprolaktinemi; bir olguda hipotiroidi, AY ve Dİ) gösterilmiştir. Cacciari ve ark. (6) hipofizer hormon eksikliği bulguları olan 339 hastayı inceledikleri çalışmalarında 37 hastada BS saptamışlardır. Çoklu hipofizer hormon eksikliği görülen hastalarda daha yüksek oranda BS görüldüğünü tespit etmişlerdir. Zucchini ve ark. (12) yaptıkları çalışmada 17 (%39) olguda çoklu hipofizer hormonu eksikliği saptamışlardır. Aynı çalışmada çoklu hipofizer hormon eksikliği olan grupta hipofiz yüksekliği anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Zuhur ve ark. (11) hipopituitarizmin derecesi arttıkça bu olguların tam BS olma oranının arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde hipofiz yükseklik kaybı en fazla olan (grup 4 BS) olgularda çoklu hipofizer hormon eksikliğinin daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır.

Akkuş ve ark. (139) 67 BS olgusunu içeren çalışmada 12 olguda hipopituitarizm tespit etmişlerdir. Dokuz olguda tam BS, üç olguda kısmi BS saptamışlardır. AY ve hipogonadizmi olan hastaların çoğunlukla tam BS grubunda olduğunu tespit etmişlerdir. Zuhur ve ark. (119) BHE, hipotiroidizm, hipogonadizm ve AY görülmesinin tam BS olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla olduğunu

tespit etmişlerdir. Hiperprolaktinemi görülen hastalarda ise tam ve kısmi BS olma durumu açısından anlamlı fark saptanmamışlardır. Çalışmamızda kısmi ve tam BS ayrımı yapıldığında hiçbir olgunun tam BS olmadığı tespit edilmiştir. Kısmi BS olan olgularımızı ise Yuh ve ark.'nın (109) belirttiği hipofiz yükseklik kaybına göre üç grupta incelediğimizde gruplar arasında endokrinolojik problem görülme oranı arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda %68 olguda endokrinolojik bir semptom/bulgu olmadan tesadüfi olarak BS saptandığı görülmüştür. Bu tesadüfi BS saptanan olguların 20'sinde (%52) değişen derecelerde hipopituitarizm saptanmış olup bu bulgu BS saptanan hastaların tanı anında endokrinolojik olarak tetkik edilmesini gerekliliğini desteklemektedir. Ayrıca takiplerinde hipotiroidi, erken ergenlik ve puberte tarda gibi endokrinolojik problemler gelişen olguların; başlangıçta endokrinolojik problemi olmayan ve tesadüfi BS saptanan olgular olduğu görülmüştür. Hipotiroidi gelişen olguların hiçbirisi herhangi bir antiepileptik ilaç kullanmıyordu. Çalışmamıza benzer şekilde, BS olan 402 olgunun incelendiği bir çalışmada 289 (%71,9) olguda tesadüfi olarak BS saptandığı bu olguların 121'inde (%41,9) hipopituitarizm olduğu tespit edilmiştir (118).

Lösemi tedavi sonrası idame dönem kontrollerinde BS tespit edilen iki hasta incelendiğinde ikisinde de ilk başvuruda herhangi bir endokrinolojik problem saptanmamıştır. Bu hastalardan birinde BS saptandıktan sonra takiplerinde hipotiroidi ve erken ergenlik geliştiği gözlenmiştir. Bu hastanın idame tedavi bitiminden 19 ay sonra kraniyal MR görüntülemesi yapılmıştır. Diğer hastanın idame tedavisi bitiminden üç ay sonra kraniyal görüntülemesinin yapıldığı sonra takiplerine devam etmediği görülmüştür. Nishi ve ark. (143) herhangi bir endokrinolojik problemleri olmayan; lösemi idame döneminden sonra tetkik edilen hastaları inceledikleri çalışmalarında olgulardan dördünde hipogonadizm ve birinde hipotiroidizm geliştiğini saptamışlardır. Bu olguların ortalama olarak tedavi bitimlerinden ortalama 10,5 yıl sonra kraniyal görüntüleme ve endokrinolojik tetkiklerinin yapıldığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle BS hastalarının düzenli olarak takip edilmeleri gerektiğini önermişlerdir.

Çalışmamızda olguların hipofiz yükseklik ölçümlerinin cinsiyetler arasında benzer olduğunu, herhangi bir endokrinolojik problem varlığı ile hipofiz yüksekliği

arasında anlamlı bir ilişki olmadığı; beklendiği gibi yaşla birlikte hipofiz yüksekliğinin arttığı ( $r=0,654$ ), puberte döneminde yine hipofiz yüksekliğinin arttığı saptanmıştır. Daha önceki diğer çalışmalarda, sellar bölgeye BOS herniasyonu, hipofiz büyüklüğü ile hipofiz işlev bozuklukları arasında çeşitli çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (11,136). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada; BS saptanan hastaların hipofiz yükseklikleri, hipofiz volümleri ve endokrinolojik problemleri değerlendirilmiş olup bu çalışmada yaşla hipofiz yükseklik ve volümünün arttığı fakat bu parametrelerin endokrinolojik problem durumunu etkilemediğini tespit edilmiştir (144). Besci ve ark. (1) yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hipofiz yüksekliğinin yaşla beraber arttığı ve hipopituitarizm şiddeti ile hipofiz yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Uzun dönem takipleri yapılan 402 BS olgusunun incelendiği bir çalışmada 166 olgu takip devam etmiştir ve bu olguların %16'sında yeni bir hormonal yetmezlik saptanmıştır. Bu 166 olgu takipte yeni bir kraniyal MR ile BS açısından tekrar değerlendirildiğinde altı olgunun kısmi BS'den tam BS'ye ilerlediği ve bunların ikisinin yeni bir hormonal yetmezlik geliştiren olgular olduğu tespit edilmiştir. Yeni gelişen hormonal yetmezlikler iki olguda BHE, bir hastada hipotiroidi ile beraber AY, bir olguda hipotiroidizm, bir olguda AY olarak görülmüştür. Çalışmamızda olgularımızın %9'unda yeni bir hormonal yetmezlik geliştiği saptanmıştır. Olgularımızın birinde hipotiroidi ile beraber erken ergenlik, ikisinde puberte tarda, dördünde hipotiroidi tablosu gelişmiştir.

Zucchini ve ark. (12) BS olgularında yaptıkları çalışmada; ek kraniyal radyolojik anomali olarak iki olguda Arnold-Chiari malformasyonu, bir olguda hipoplastik serebellar vermis, iki olguda korpus kallozum hipoplazisi, bir olguda septum pellucidum agenezisi saptamışlardır. Cacciari ve ark. (6) adölesan ve çocuk yaş grubunda BS'nin hipofizer bölge anomalileriyle ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında çoklu hipofizer hormon eksikliği olan 15 hastanın 13'ünde hipofiz sap anomalileri, intasellar anomalileri başta olmak üzere çeşitli ek hipofiz anomalileri olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar hipoplazik bir hipofiz bezi olsa bile bunun çoklu hipofizer hormon eksikliği sebebi olmayacağını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ek kraniyal bulgusu olan 28 hastanın 11'inde hipofizer hormon eksikliği, bunların dördünde çoklu hipofiz hormon eksikliği (BHE, hipotiroidi ve hiperprolaktinemi;

BHE, AY, hipotiroidi ve hiperprolaktinemi; hipotiroidi ve AY; hipotiroidi ve hiperprolaktinemi) mevcut olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hipofizer hormon eksikliği bulguları nedeniyle kraniyal görüntüleme yapılarak saptanan BSS olguları yanında; hiçbir endokrinolojik bulgu olmadan nörolojik ve ortodontik nedenler, travma ve lösemi kemoterapisi sonrası çekilen kraniyal görüntülemeyle tesadüfi olarak tespit edilen BS olgularının da olduğu gözlenmiştir. Tesadüfen BS saptanan hastalarımızın yaklaşık yarısında tanı anında izole veya çoklu hipofizer hormon eksikliği olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda tesadüfi olarak BS saptanan bu hastaların takiplerinde; %13'ünde zamanla hipotiroidi veya puberte tarda geliştiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; literatürde bildirildiği gibi BS her ne kadar tesadüfi saptansa da tanı anında olguların bir kısmında endokrinolojik problemler bulunmaktadır. BS'si olan hastaların hepsi tanı anında endokrinolojik problemler açısından değerlendirilmelidir (4,9,107,118). Ayrıca ilerleyen dönemlerde gelişebilecek yeni endokrinolojik problemleri erken tanı ve tedavi etmek amacıyla olguların hepsi belirli aralıklarla takip edilmesi önerilir (4,9,107,118).

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 2014-2024 tarih aralığında hastanemizde tespit edilen BS olguları dahil edildi. 56 olgunun %43'ü (n=24) kız iken, %57'si (n=32) erkek idi.
2. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması  $123 \pm 50$  ay idi.
3. Olguların 47'si (%83,9) primer BS grubunda, 9'u (%16,1) sekonder BS grubunda idi. Primer ve sekonder BS grubundaki olguların demografik ve antropometrik özelliklerinin benzer olduğu saptandı ( $p>005$ ).
4. Olguların ortalama BKİ  $19,2 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>, BGVA  $107 \pm 21,89$  idi. On beş olguda obezite, 13 olguda ise PEM vardı. PEM saptanan olguların hepsi hafif PEM idi.
5. Boş sella saptanan ve takipleri planlanan olguların 44'ünün (%78,6) takibe devam ettiği saptandı. Olguların 3-6 aylık periyotlarda ortalama 28 (10,5-50,5) ay takip edildikleri saptandı.
6. Tanı anında olguların 16'sına (%28,6) endokrinolojik nedenlerle, 35 olguya (%62,5) nörolojik nedenlerle, iki olguya lösemi kemoterapisi sonrası kontrol nedeniyle, iki olguya ortodontik işlem öncesi, bir olguya ise travma nedeniyle kraniyal ve/veya hipofiz MR çekildiği BS saptandığı görüldü.
7. Olgular hipofiz yükseklik kaybına göre gruplandığında bir olguda grup 2 BS, 20 (%35,7) olguda grup 3 BS, 35 (%62,5) olguda grup 4 BS saptandı.
8. Grup 4 BS olan çocukların 6'sında (%17,1) grup 3 BS olan çocukların 9'unda (%45) ve grup 2 BS olan bir (%100) çocukta endokrinolojik nedenler ile MR çekildiği saptandı.
9. Grup 4 BS olan çocukların 26'sına grup 3 BS olan çocukların 9'una nörolojik nedenler ile MR çekildiği saptandı.
10. Olguların %78,6'sında (n=44) başvuru anında endokrinolojik ve/veya nörolojik bir semptom mevcut idi.
11. En sık başvuru şikayeti boy kısalığı idi (n=15, %26,8). Diğer başvuru semptom ve bulguları; baş ağrısı, epilepsi, kafatası şekil bozuklukları, nöromotor gelişme geriliği, çift görme, senkop, baş dönmesi, poliüri-polidipsi, amenore, konuşma güçlüğü, otizm spektrum bozukluğu idi.
12. Primer BS tanılı çocukların 41'inde (%87,2), sekonder BS tanılı çocukların 3'ünde (%33,3) başvuruda semptom vardı ve bu fark anlamlıydı ( $p=0,002$ ). Primer ve

sekonder BS tanılı çocuklarda, başvuruda görülen semptomların ise benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).

13. Grup 4 BS olan çocukların 26'sında (%74,3) grup 3 BS grubundaki çocukların 17'sinde (%85) ve grup 2 BS olan bir çocukta başvuruda semptom vardı ve bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hipofiz yükseklik kaybına göre yapılan gruplamada; başvuruda görülen semptomların benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).
14. Nörolojik semptomlarla başvuran olguların 16'sında (%46); endokrinolojik semptomlarla başvuran olguların 12'sinde (%75) hipofizer hormon eksikliği saptandı.
15. Çalışmamızda 21 (%37,5) olguda izole hormon eksikliği (BHE on olguda, bir olguda izole hipotiroidi, sekiz olguda hiperprolaktinemi, iki olguda hipogonadizm) mevcut idi. İzole AY saptanan hasta yok idi. 11 (%19,6) olguda ise çoklu hipofiz hormon eksikliği mevcut idi.
16. Primer ve sekonder BS gruplarında başvuru anındaki endokrinolojik problemlerin benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ). Hipofiz yükseklik kaybı sınıflamasına göre başvuru anı endokrinolojik problemleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
17. Büyüme hormonu eksikliği saptanan 11 olgunun boy kısalığı ile başvurduğu görüldü. BHE saptanan olguların dördünde nörolojik semptomlarla MR görüntülemelerinin yapıldığı (nöromotor gelişme geriliği, epilepsi, senkop gibi) ve başvurularında boy kısalığı saptanması üzerine tetkik edildikleri görüldü.
18. Olgular hipofiz yükseklik kaybında göre sınıflandığında çoklu hipofiz hormon eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut idi ( $p=0,039$ ). Grup 2 BS olan olguda çoklu hipofizer homon eksikliği görülmedi. Grup 3 BS olan iki (%18,2) olguda, grup 4 BS olan dokuz (%81,8) olguda çoklu hipofizer hormon eksikliği vardı. Hipofiz yükseklik kaybı derecesi arttıkça diğer iki gruba göre çoklu hipofizer hormon eksikliği görülme oranının arttığı saptandı ( $p=0,039$ ).
19. Takiplerine devam eden olguların beşinde (%9) daha sonra hipotiroidi geliştiği görüldü. Hipotiroidi gelişen bu olguların birinde ek olarak erken ergenlik geliştiği saptandı. Bu olgunun MR tetkiki yapıldığı esnada semptom ve bulgusu yoktu.

20. Takiplerde puberte tarda gelişen iki olgu vardı. Biri başlangıçta endokrinolojik problemi olmayan bir olgu idi. Puberte tarda gelişen diğer olgu ise başvuru anında BHE ve hipotirodisi saptanan bir olgu idi.
21. Takiplerinde hipofizer hormon eksikliği, gelişen bu yedi olgunun MR görüntülemelerinin nörolojik semptom ve bulgular sonucu (epilepsi, baş dönmesi, çift görme, baş ağrısı, nöromotor gelişme geriliği) yapılmış olduğu ve tesadüfen BS saptandığı görüldü.
22. Primer BS tanılı çocukların altısında (%12,8), sekonder BS tanılı olguların birinde takiplerinde semptom gelişimi vardı; bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).
23. Grup 4 BS grubundaki çocukların 5'inde (%14,3) ve grup 3 BS grubundaki çocukların 2'sinde (%10) takiplerinde endokrinolojik problem gelişimi vardı ve bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hipofiz yükseklik kaybı gruplamasına göre, takiplerde gelişen endokrinolojik problemlerin benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ).
24. Olguların hipofiz yüksekliği ölçümlerinin cinsiyetler arasında benzer olduğu, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, adrenal yetmezliği, BH eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ). Hipofiz yüksekliği ile yaş arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki vardı ( $r=0,654$ ;  $p<0,05$ ). Yaş arttıkça, hipofiz yüksekliği ortalaması da artmaktaydı.
25. Olguların görüntülemeleri ek kraniyal anomaliler açısından incelendiğinde; 28 olguda ek başka bir patolojik bulgu saptandı. Ek kraniyal anomalisi saptanan olguların 11'inde hipofizer hormon eksikliği, bunların dördünde çoklu hipofiz hormon eksikliği mevcut idi.
26. Çalışmamızda hipofizer hormon eksikliği bulguları nedeniyle kraniyal görüntüleme yapılarak saptanan BSS olguları yanında; hiçbir endokrinolojik bulgu olmadan nörolojik ve ortodontik nedenler, travma ve lösemi kemoterapisi sonrası çekilen kraniyal görüntülemeyle tesadüfi olarak tespit edilen BS olgularının da olduğu gözlenmiştir. Tesadüfen BS saptanan hastalarımızın yaklaşık yarısında tanı anında izole veya çoklu hipofizer hormon eksikliği olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu hastaların takiplerinde; %13'ünde zamanla hipotiroidi veya puberte tarda geliştiği gözlenmiştir.
27. Sonuç olarak; literatürde bildirildiği gibi BS her ne kadar tesadüfi saptansa da tanı anında olguların bir kısmında endokrinolojik problemler bulunmaktadır. BS'si

olan hastaların hepsi tanı anında endokrinolojik problemler açısından değerlendirilmelidir (4,9,107,118). Ayrıca ilerleyen dönemlerde gelişebilecek yeni endokrinolojik problemleri erken tanı ve tedavi etmek amacıyla olguların hepsi belirli aralıklarla takip edilmesi önerilir (4,9,107,118).



## KAYNAKLAR

1. Besci Ö, Yaşar E, Erbaş İM, Acımlı KY, Demir K, Böber E, vd. Clinical course of primary empty sella in children: a singlecenter experience. *Turk J Pediatr.* 2022;64(5):900.
2. Miljic D, Pekic S, Popovic V. Empty Sella. *Endotext* [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 31 Ocak 2024];
3. Ghatnatti V, Sarma D, Saikia U. Empty sella syndrome – beyond being an incidental finding. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [a.yer 25 Şubat 2024];16(Suppl 2):S321.
4. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Eylül 2005 [a.yer 07 Şubat 2024];90(9):5471-7.
5. Takanashi JI, Suzuki H, Nagasawa K, Kobayashi K, Saeki N, Kohno Y. Empty sella in children as a key for diagnosis. *Brain Dev* [Internet]. 2001 [a.yer 31 Ocak 2024];23(6):422-3.
6. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carlà G, Cicognani A, vd. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1994 [a.yer 31 Ocak 2024];78(3):767-71.
7. Shulman DI, Martinez CR, Bercu BB, Root AW. Hypothalamic-pituitary dysfunction in primary empty sella syndrome in childhood. *J Pediatr.* Nisan 1986;108(4):540-4.
8. Ucciferro P, Anastasopoulou C. Empty Sella Syndrome. *MRI of the Pituitary Gland* [Internet]. 26 Ekim 2023 [a.yer 31 Ocak 2024];307-13.
9. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Capobianco A, Anile C, vd. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Primary empty sella: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 07 Şubat 2024];177(6):R275-85.
10. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, Grasso L, Sardella C, Cosottini M, vd. Pituitary autoimmunity is associated with hypopituitarism in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* [Internet]. Eylül 2011 [a.yer 03 Haziran 2024];34(8).
11. Zuhur SS, Kuzu I, Ozturk FY, Uysal E, Altuntas Y. Anterior pituitary hormone deficiency in subjects with total and partial primary empty sella: do all cases

- need endocrinological evaluation? Turk Neurosurg [Internet]. 2014 [a.yer 03 Haziran 2024];24(3):374-9.
12. Zucchini S, Ambrosetto P, Carla' G, Tani G, Franzoni E, Cacciari E. Primary empty sella: differences and similarities between children and adults. *Acta Paediatr.* 21 Aralık 1995;84(12):1382-5.
  13. eLLA Hacettepe Üniversitesi A, Fakültesi T, Anabilim Dalı R. Hipofiz Adenomiarında Radyoloji. 2006.
  14. Taşçıoğlu B. Sellar Bölge Anatomisi [Internet]. 2006.
  15. eLLA Hacettepe Üniversitesi A, Fakültesi T, Anabilim Dalı R. Hipofiz Adenomiarında Radyoloji. 2006.
  16. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. Ankara: Güneş Kitapevi; 2013. 194-8 p.
  17. Rhoton, Albert L Jr. "The sellar region." *Neurosurgery* vol. 51,4 Suppl (2002): S335-74.
  18. Koos WT, Spetzler RF, Pendl G, Fehring I, Spitzer G. *Color atlas of microneurosurgery*: Georg Thieme Verlag; 1985. İçinde.
  19. Lyons AS PR. *Medicine: an illustrated history*. New York: Harry N. Abrams. Inc; 1978. İçinde.
  20. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, vd. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. Şubat 2013 [a.yer 13 Nisan 2024];78(2):278-84.
  21. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. *American Journal of Neuroradiology.* 2005;26(10):2703.
  22. Standring S: *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39.th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone. pp.381-383, 2005.
  23. Mullis PE. Transcription factors in pituitary development. *Molecular and cellular endocrinology.* 2001;185(1):1-16. İçinde.
  24. Fauci A, Kasper D, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine Vol 1*. 2008. İçinde.
  25. Moore. KL PT. The nervous system. In: Saunders, editor. *The developing human, clinically oriented embryology*. 7 ed 2003. p. 445-8.

26. Sadler T. Central nervous system. In: Wilkins. LW, editor. Langman's Medical Embryology. 10 ed 2006. p. 301.
27. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology; 1993, 5. Baskı.
28. Bloom and Fawcett. Textbook of Histology. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1986; 479-499.
29. Garthner L.P, Hiatt J.L. Color Textbook of Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. Tıbbi Fizyoloji 7. baskı (cilt 2) \_istanbul Merk yayıncılık; 1998; 1275-1291.
30. Newll-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19: 647-672, 1998 .
31. Sangün Ö. Hipotalamohipofizer sistem ve hormonları. İç: Darendeliler F, editör. Temel çocuk endokrinolojisi ve diyabet. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2023. s. 137-144.
32. Durmaz M. Hipofiz Adenomlarının Retrospektif Karşılaştırılması. Nöroşirürji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2014.
33. Yörükkan S. Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri. In: Guyton A, Hall J, editors. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 10 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001, pp. 846-848.
34. Holt EH, Lupsa B, Lee GS, Bassyouni H, Peery HE. Hormonal control of growth. Goodman's Basic Medical Endocrinology. 2022; 335-79.
35. Ünlühızcı K, Tanrıverdi F. Hipotalamus-Hipofiz Aks Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(37): 1-4.
36. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9 ed: W.B. Saunders Company; 2006. p. 918-28.
37. Molitch M. Anterior Pituitary Anatomy and Embryology. In: D GLVA, editor. Cecil Medicine. 23 ed 2011. p. 1674-91.
38. Parks JS, Felner EI. Hormones of the hypothalamus and pituitary. In: Kliegman R, Berhman R, Jenson H, Stanton B (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2007. p. 2291-3.

39. Williams Textbook of Endocrinology,Chapter 7-Neuroendocrinology,pg122-48.
40. Çınar, T. Acil servise kafa travması ile getirilen hastalarda başvurudan bir gün sonra ve 6. ayda hipofiz fonksiyon testlerinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018.
41. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalmic gonadotropin-releasing hormone. Science [Internet]. 1978 [a.yer 16 Nisan 2024];202(4368):631-3.
42. Thompson IR, Kaiser UB. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 25 Mart 2014 [a.yer 16 Nisan 2024];385(1-2):28-35.
43. Herbison AE. The Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator. Endocrinology [Internet]. 2018 [a.yer 16 Nisan 2024];159(11):3723-36.
44. Hall R, Amos J, Garry R, Buxton RL. Thyroid-stimulating Hormone Response to Synthetic Thyrotrophin-releasing Hormone in Man. Br Med J [Internet]. 05 Mayıs 1970 [a.yer 16 Nisan 2024];2(5704):274.
45. Perello M, Nillni EA. The biosynthesis and processing of neuropeptides: lessons from prothyrotropin releasing hormone (proTRH). Front Biosci [Internet]. 01 Mayıs 2007 [a.yer 16 Nisan 2024];12(9):3554-65.
46. Nillni EA, Luo LG, Jackson IMD, Mcmillan P. Identification of the thyrotropin-releasing hormone precursor, its processing products, and its coexpression with convertase 1 in primary cultures of hypothalamic neurons: anatomic distribution of PC1 and PC2. Endocrinology [Internet]. 1996 [a.yer 16 Nisan 2024];137(12):5651-61.
47. Nillni EA. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. Front Neuroendocrinol [Internet]. Nisan 2010 [a.yer 16 Nisan 2024];31(2):134-56. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074584/>
48. Perello M, Stuart RC, Nillni EA. The role of intracerebroventricular administration of leptin in the stimulation of prothyrotropin releasing hormone

- neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* [Internet]. 2006 [a.yer 29 Mayıs 2024];147(7):3296-306. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627588/>
49. Sun Y, Lu X, Gershengorn MC. Thyrotropin-releasing hormone receptors -- similarities and differences. *J Mol Endocrinol* [Internet]. Nisan 2003 [a.yer 29 Mayıs 2024];30(2):87-97. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12683933/>
50. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Aralık 2009 [a.yer 29 Mayıs 2024];23(6):793-800. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942154/>
51. Ilvesmäki V, Voutilainen R. Interaction of phorbol ester and adrenocorticotropin in the regulation of steroidogenic P450 genes in human fetal and adult adrenal cell cultures. *Endocrinology* [Internet]. 1991 [a.yer 29 Mayıs 2024];128(3):1450-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1847859/>
52. Keeney DS, Waterman MR. Regulation of steroid hydroxylase gene expression: importance to physiology and disease. *Pharmacol Ther* [Internet]. 1993 [a.yer 29 Mayıs 2024];58(3):301-17. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8248284/>
53. Koning ASCAM, Buurstede JC, Van Weert LTCM, Meijer OC. Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Brain: A Transcriptional Perspective. *J Endocr Soc* [Internet]. 10 Ekim 2019 [a.yer 29 Mayıs 2024];3(10):1917. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34877400/>
54. Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology* [Internet]. 1998 [a.yer 29 Mayıs 2024];139(6):2718-26. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9607777/>
55. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* [Internet]. 1986

- [a.yer 29 Mayıs 2024];7(3):284-301. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3527687/>
56. Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM. The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron* [Internet]. 1988 [a.yer 29 Mayıs 2024];1(9):887-900. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856104/>
  57. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. Ağustos 1993 [a.yer 29 Mayıs 2024];13(4):433-55. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8252612/>
  58. Vandael D, Gounko N V. Corticotropin releasing factor-binding protein (CRF-BP) as a potential new therapeutic target in Alzheimer's disease and stress disorders. *Transl Psychiatry* [Internet]. 01 Aralık 2019 [a.yer 29 Mayıs 2024];9(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641098/>
  59. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2004 [a.yer 29 Mayıs 2024];44:525-57. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744257/>
  60. Kelly EA, Fudge JL. The neuroanatomic complexity of the CRF and DA systems and their interface: What we still don't know. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 01 Temmuz 2018 [a.yer 29 Mayıs 2024];90:247-59. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704516/>
  61. Judd AM, Kubota T, Kuan SI, Jarvis WD, Spangelo BL, Macleod RM. Calcitonin decreases thyrotropin-releasing hormone-stimulated prolactin release through a mechanism that involves inhibition of inositol phosphate production. *Endocrinology* [Internet]. 1990 [a.yer 29 Mayıs 2024];127(1):191-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163310/>
  62. Chronwall BM, Davis TD, Severidt MW, Wolfe SE, McCarson KE, Beatty DM, vd. Constitutive expression of functional GABA(B) receptors in mIL-tsA58 cells requires both GABA(B(1)) and GABA(B(2)) genes. *J Neurochem* [Internet]. 2001 [a.yer 29 Mayıs 2024];77(5):1237-47. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11389174/>

63. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* [Internet]. 2001 [a.yer 29 Mayıs 2024];22(6):724-63. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11739329/>
64. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* [Internet]. 2000 [a.yer 29 Mayıs 2024];80(4):1523-631. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015620/>
65. Veldman RG, Frölich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Basal, pulsatile, entropic, and 24-hour rhythmic features of secondary hyperprolactinemia due to functional pituitary stalk disconnection mimic tumoral (primary) hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 [a.yer 29 Mayıs 2024];86(4):1562-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297584/>
66. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* [Internet]. Kasım 2009 [a.yer 18 Nisan 2024];85(11):705-12. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762173/>
67. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* [Internet]. Nisan 2011 [a.yer 18 Nisan 2024];96(4):374-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242230/>
68. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley J. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 1998 [a.yer 18 Nisan 2024];27(4):739-63. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9922906/>
69. Seminara SB, Oliveira LMB, Beranova M, Hayes FJ, Crowley J. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2000 [a.yer 18 Nisan 2024];23(9):560-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079449/>
70. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, vd. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 18 Nisan 2024];32(4):425-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086867/>

71. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediyatrik Endokrinoloji*. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I; 2003.s.76-8. .
72. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2001 [a.yer 18 Nisan 2024];11(3):137-65. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11735230/>
73. McLennan K, Jeske Y, Cotterill A, Cowley D, Penfold J, Jones T, vd. Combined pituitary hormone deficiency in Australian children: clinical and genetic correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 02 Haziran 2003;58(6):785-94.
74. Baş F, Toksoy G, Uyguner ZO. Hipopituitarizm. İçinde: Darendeliler F, editör. *Temel çocuk endokrinolojisi ve diyabet*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2023. s. 367-424.
75. Society GR. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Kasım 2000 [a.yer 03 Haziran 2024];85(11):3990-3. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095419/>
76. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, vd. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 01 Aralık 2019 [a.yer 03 Haziran 2024];92(1):1-14. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514194/>
77. Yıldız M, Darendeliler F. Boy Kısalıklarına Yaklaşım. İçinde: Darendeliler F, editör. *Temel Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2023. s. 159-74.
78. Emeksiz C. H., Bideci A., Puberte fizyolojisi.İç:Darendeliler F,editör.Temel çocuk endokrinolojisi ve diyabet.İstanbul:İstanbul Tıp Kitapevleri;2023.s.657-687.

79. Howard SR, Roux N, Leger J, Carel J, Dunkel L. Puberty and Its Disorders. In: Dattani MT, Brook CGD, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 7th edition, Oxford: Wiley-Blackwell; 2020: 235– 287.
80. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Mart 2008 [a.yer 24 Nisan 2024];37(1):235-61. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226739/>
81. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* [Internet]. 02 Şubat 2012 [a.yer 30 Mayıs 2024];366(5):443-53. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296078/>
82. Kaplowitz PB. Delayed puberty. *Pediatr Rev* [Internet]. Mayıs 2010 [a.yer 30 Mayıs 2024];31(5):189-95. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435710/>
83. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 30 Aralık 2017 [a.yer 30 Mayıs 2024];9(Suppl 2):113-22. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280744/>
84. Palmert RM, Dunkel L, Witchel SF. Puberty and Its Disorders in the Male. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* 4th edition, Philadelphia: Elsevier; 2014: 697–733.
85. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and Its Disorders in the Female. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* 4th edition, Philadelphia: Elsevier; 2014: 569–663.
86. Witchel SF, Topaloğlu AK, Puberty: Gonadarche and Adrenarche. In Strauss JF, Barbieri RL, eds. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 8th edition, Philadelphia: Elsevier; 2019: 394-446.
87. Dennis M. Styne. Physiology and Disorders of Puberty. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 14th edition, Philadelphia: Elsevier; 2020: 1013–1164.
88. Pierce M, Madison L. Evaluation and Initial Management of Hypopituitarism. *Pediatr Rev* [Internet]. 01 Eylül 2016 [a.yer 24 Nisan 2024];37(9):370-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587639/>

89. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Haziran 2005 [a.yer 03 Haziran 2024];90(6):3243-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811934/>
90. Miller WL, Flück CE. Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology 4th edition*, Philadelphia: Saunders ;2014:471- 532.
91. Hughes CR, Man E, Achermann J. Adrenal cortex and its disorders. In: Dattani MT, Brook CG, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 7th edition*, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;2020:335-407.
92. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* [Internet]. 31 Mayıs 2003 [a.yer 07 Mayıs 2024];361(9372):1881-93. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788587/>
93. Gan HW, Alatzoglou KS, Dattani MT. Disorders of hypothalamo-pituitary axis. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* [Internet]. 01 Ocak 2019 [a.yer 07 Mayıs 2024];133-98. Erişim adresi: [https://www.researchgate.net/publication/335507356\\_Disorders\\_of\\_Hypothalamo-Pituitary\\_Axis](https://www.researchgate.net/publication/335507356_Disorders_of_Hypothalamo-Pituitary_Axis)
94. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, vd. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 07 Mayıs 2024];32(4):425-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086867/>
95. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, Gueydan M, Barlier A, David M, vd. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 [a.yer 07 Mayıs 2024];90(3):1323-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613420/>
96. Metherell LA, Savage MO, Dattani M, Walker J, Clayton PE, Farooqi IS, vd. TPIT mutations are associated with early-onset, but not late-onset isolated ACTH deficiency. *Eur J Endocrinol* [Internet]. Ekim 2004 [a.yer 07 Mayıs

- 2024];151(4):463-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476446/>
97. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res* [Internet]. 1999 [a.yer 24 Nisan 2024];52(2):73-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10681636/>
98. Gonc EG, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res* [Internet]. 2003 [a.yer 24 Nisan 2024];60(4):191-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530608/>
99. Maghnie M, Uga E, Temporini F, di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, vd. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* [Internet]. Mayıs 2005 [a.yer 24 Nisan 2024];152(5):735-41. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879359/>
100. Ospina NS, Nofal A Al, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, vd. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Şubat 2016 [a.yer 24 Nisan 2024];101(2):427-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649617/>
101. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 01 Ekim 2017 [a.yer 24 Nisan 2024];13(10):588-98. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549061/>
102. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 [a.yer 24 Nisan 2024];179(6):R297-317. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324792/>

103. Tajima T, Nakamura A, Oguma M, Yamazaki M. Recent advances in research on isolated congenital central hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2019 [a.yer 24 Nisan 2024];28(3):69-79. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384098/>
104. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, vd. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 01 Ekim 2018 [a.yer 24 Nisan 2024];7(5):225-37. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374425/>
105. Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs* [Internet]. 01 Ağustos 2017 [a.yer 24 Nisan 2024];19(4):291-301. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534114/>
106. Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary Empty Sella Syndrome and the Prevalence of Hormonal Dysregulation: A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 16 Şubat 2018 [a.yer 07 Şubat 2024];115(7):99. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5842341/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374425/)
107. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, vd. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 27 Mart 2010 [a.yer 27 Mayıs 2024];33(5):343-6. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03346597>
108. Busch W. Die Morphologie der Sella turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. Eylül 1951;320(5):437-58.
109. Yuh WTC, Zhu M, Taoka T, Quets JP, Maley JE, Muhonen MG, vd. MR Imaging of Pituitary Morphology in Idiopathic Intracranial Hypertension. 2000 [a.yer 17 Eylül 2024]; Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
110. Debnath J, Avikumar R, Sharma V, Senger KPS, Maurya V, Singh G, vd. Empty sella on routine MRI studies: An incidental finding or otherwise? *Med J Armed Forces India*. Ocak 2016;72:33-7.

111. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. *J Neurosurg* [Internet]. Kasım 2005 [a.yer 07 Şubat 2024];103(5):831-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304986/>
112. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, vd. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary* [Internet]. Haziran 2013 [a.yer 07 Şubat 2024];16(2):270-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875743/>
113. Kuo M, Maya MM, Bonert V, Melmed S. Prospective Evaluation of Incidental Pituitary Imaging Findings in the Sella Turcica. *J Endocr Soc* [Internet]. 01 Şubat 2021 [a.yer 27 Mayıs 2024];5(2):1-8. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvaa186>
114. Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, vd. The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 01 Aralık 1992 [a.yer 27 Mayıs 2024];37(6):529-33. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1992.tb01484.x>
115. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, De Marinis L. Empty sella syndrome: Multiple endocrine disorders. *Handb Clin Neurol*. 01 Ocak 2021;181:29-40.
116. Lundholm MD, Yogi-Morren D. A Comprehensive Review of Empty Sella and Empty Sella Syndrome. *Endocrine Practice*. 01 Mayıs 2024;30(5):497-502.
117. Chen T, Li G, Wu D, Xie B, Feng Y, Xiao S, vd. Primary empty sella: The risk factors and associations with the cerebral small vessel diseases-An observational study. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 01 Nisan 2021 [a.yer 27 Mayıs 2024];203. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730618/>
118. Carosi G, Brunetti A, Mangone A, Baldelli R, Tresoldi A, Del Sindaco G, vd. A Multicenter Cohort Study in Patients With Primary Empty Sella: Hormonal and Neuroradiological Features Over a Long Follow-Up. 2022;13:1. Erişim adresi: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
119. Cannavò S, Curtò L, Venturino M, Squadrito S, Almoto B, Narbone MC, vd. Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2002 [a.yer 07 Şubat 2024];25(3):236-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936465/>

120. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, vd. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2002 [a.yer 07 Şubat 2024];25(4):329-33. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12030603/>
121. Bianconcini G, Bragagni G, Bianconcini M. [Primary empty sella syndrome. Observations on 71 cases]. *Recenti Prog Med*. Şubat 1999;90(2):73-80.
122. Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, Marugo A, Bernasconi D. Primary “Empty Sella” in Adults: Endocrine Findings. *Endocr J*. 2006;53(6):803-9.
123. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51.
124. Akıncı A, Kitapçı AU, Bilir P, Taşçılar E, Ercan O, Ergür AT, et al. Obezite. In: Saka HN, Akçay T, editors. *Çocuk endokrinolojisinde uzlaş*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2015. p. 171-81.
125. Kaufman B. The “Empty” Sella Turcica—A Manifestation of the Intracellular Subarachnoid Space1. <https://doi.org/10.1148/905931> [Internet]. 01 Mayıs 1968 [a.yer 20 Eylül 2024];90(5):931-41. Erişim adresi: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/90.5.931>
126. Rapaport R, Logrono R. Primary empty sella syndrome in childhood: association with precocious puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. Ağustos 1991;30(8):466-71.
127. Degli Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, Tamarozzi R, Margutti A, Bianconi M, vd. [The empty sella syndrome. Clinical, radiological and endocrinologic analysis in 20 cases]. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 01 Ocak 1989 [a.yer 20 Eylül 2024];14(1):1-18. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/2659952>
128. Foresti M, Guidali, A, Susanna P. Primary empty sella. Incidence in 500 asymptomatic subjects examined with magnetic resonance. *Radiologia Medica* 1991 81: 803-7.
129. Lubrano C, Tenuta M, Costantini D, Specchia P, Barbaro G, Basciani S, vd. Severe growth hormone deficiency and empty sella in obesity: a cross-sectional

- study. *Endocrine* [Internet]. 28 Haziran 2015 [a.yer 20 Eylül 2024];49(2):503-11. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614038/>
130. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, vd. Primary empty sella (PES): A review of 175 cases. *Pituitary* [Internet]. 09 Haziran 2013 [a.yer 20 Eylül 2024];16(2):270-4. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-012-0416-6>
131. Urbach H, Jamneala G, Mader I, Egger K, Yang S, Altenmüller D. Temporal lobe epilepsy due to meningoencephalocoeles into the greater sphenoid wing: a consequence of idiopathic intracranial hypertension? *Neuroradiology* [Internet]. 01 Ocak 2018 [a.yer 17 Eylül 2024];60(1):51-60. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00234-017-1929-5>
132. Guinto G, Mercado M, Abdo M, Nishimura E, Aréchiga N, Nettel B. Primary Empty Sella Syndrome. *Contemp Neurosurg* [Internet]. 01 Haziran 2007 [a.yer 20 Eylül 2024];29(11):1-6. Erişim adresi: [https://journals.lww.com/contempneurosurg/fulltext/2007/06010/primary\\_empty\\_sella\\_syndrome.1.aspx](https://journals.lww.com/contempneurosurg/fulltext/2007/06010/primary_empty_sella_syndrome.1.aspx)
133. Suzuki H, Takanashi J, Nagasawa K, Kobayashi K, Tomita M, Tamai K, vd. Clinical and MRI findings in childhood idiopathic intracranial hypertension. *No To Hattatsu*. 2001;
134. Suzuki H, Takanashi JI, Kobayashi K, Nagasawa K, Tashima K, Kohno Y. MR imaging of idiopathic intracranial hypertension. *American Journal of Neuroradiology*. 2001;
135. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* [Internet]. 26 Kasım 2002 [a.yer 28 Eylül 2024];59(10):1492-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12455560/>
136. Brismar K, Efendic S. Pituitary Function in the Empty Sella Syndrome. *Neuroendocrinology* [Internet]. 01 Şubat 1981 [a.yer 17 Eylül 2024];32(2):70-7. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1159/000123133>
137. Zuhur SS, Kuzu I, Ozturk FY, Uysal E, Altuntas Y. Anterior Pituitary Hormone Deficiency in Subjects with Total and Partial Primary Empty Sella: Do All Cases Need Endocrinological Evaluation? *Turk Neurosurg* [Internet]. 2014

- [a.yer 28 Ekim 2024];24(3):374-9. Erişim adresi: <https://turkishneurosurgery.org.tr/abstract.php?lang=en&id=1334>
138. Soliman AT, Darwish A, Asfour MG. Empty sella in short children with and without hypothalamic-pituitary abnormalities. *Indian J Pediatr* [Internet]. Eylül 1995 [a.yer 17 Eylül 2024];62(5):597-603. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10829929/>
139. Poggi M, Monti S, Lauri C, Pascucci C, Bisogni V, Toscano V. Primary empty sella and GH deficiency: Prevalence and clinical implications. *Ann Ist Super Sanita*. 2012;48:91-6.
140. Brismar K. Prolactin secretion in the empty sella syndrome, in prolactinomas and in acromegaly. *Acta Med Scand* [Internet]. 1981 [a.yer 18 Eylül 2024];209(5):397-405. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6787839/>
141. Ekblom M, Ketonen L, Kuuliala I, Pelkonen R. Pituitary function in patients with enlarged sella turcica and primary empty sella syndrome. *Acta Med Scand* [Internet]. 1981 [a.yer 18 Eylül 2024];209(1-2):31-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7211487/>
142. Maira G, Anile C, Cioni B, Menini E, Mancini A, Marinis L De, vd. Relationships between intracranial pressure and diurnal prolactin secretion in primary empty sella. *Neuroendocrinology* [Internet]. 1984 [a.yer 18 Eylül 2024];38(2):102-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6425707/>
143. Nishi Y, Hamamoto K, Fujita N, Okada S. Empty sella/pituitary atrophy and endocrine impairments as a consequence of radiation and chemotherapy in long-term survivors of childhood leukemia. *Int J Hematol*. 2011;
144. Akkus G, Sözütok S, Odabaş F, Onan B, Evran M, Karagun B, vd. Pituitary Volume in Patients with Primary Empty Sella and Clinical Relevance to Pituitary Hormone Secretion: A Retrospective Single Center Study. *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews*. 2021;

