



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KAOLİN İLE OLUŞTURULMUŞ HİDROSEFALİ MODELİNDE
AKUT VE KRONİK DÖNEM HİPOFİZER ENDOKRİNOPATİ
SÜRECİNİN IŞIK MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. R. Handan NURHAT

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hakan SABUNCUOĞLU**

ANKARA – 2014

KABUL VE ONAY

Bu çalışma jürimiz tarafından Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan SABUNCUOĞLU

İmza

Üye: Prof. Dr. Hamit Ziya GÖKALP

İmza

Üye Prof.Dr.Ersin ERDOĞAN

İmza

TEŞEKKÜR

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne adım attığım ilk günden beri beni hep destekleyen anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hamit Ziya GÖKALP'e; uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleriyle katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Erdener TİMURKAYNAK Prof.Dr. Ersin ERDOĞAN'a, nöroşirurjinin farklı bir açısını öğrenmeme neden olan hocam Prof.Dr. Ali SAVAŞ'a, tez danışmanım ve tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Hakan SABUNCUOĞLU'na, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım abilerim Yrd.Doç.Dr. Burak KAZANCI ve Op.Dr. Selçuk ÖZDOĞAN'a, tezimin histolojik değerlendirmelerini yapan ve bunun için çok emek harcayan Yrd.Doç. Ferda TOPAL ve hocam Prof.Dr. Bizden SABUNCUOĞLU'na, çalışmamızdaki teknik yardımlarından dolayı Doç.Dr. Sibel PEHLİVAN'a, istatistik çalışmalarındaki desteğinden dolayı Yrd.Doç. Dr.Aslıhan ALHAN'a yürekten teşekkür ediyorum.

Anabilim Dalımızın poliklinik, servis, yoğun bakım ve ameliyathanesinde görev yapan tüm mesai arkadaşlarıma, gösterdikleri uyum, anlayış ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve her daim desteklerini yanımda hissettiğim AİLEME sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Raziye Handan NURHAT

ÖZET

KAOLİN İLE OLUŞTURULMUŞ HİDROSEFALİ MODELİNDE AKUT VE KRONİK DÖNEM HİPOFİZER ENDOKRİNOPATİ SÜRECİNİN IŞIK MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Hidrosefali; beyin omurilik sıvısının (BOS) üretim ve emilimi arasındaki dengesizlik veya BOS dolaşım yollarında herhangi bir yerde tıkanma sonucu ventriküllerde aşırı BOS birikimi ve bunlara bağlı olarak sıklıkla intrakranial basınç yükselmeleri ile karakterizedir. Hidrosefalide etkilenmiş çocuk ve yetişkinlerde motor, bilişsel ve endokrin bozukluklar olabilmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modelinde akut ve kronik dönem endokrinopati süreci ışık mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Biz çalışmamızda 48 adet erkek-erişkin Spraque-Dawley cinsi sıçan kullandık. 16 ratta hidrosefali intrasisternal 0.1 ml %25'lik kaolin enjeksiyonu ile oluşturuldu. Akut ve kronik sham grupları olan 16 ratta ise aynı dozda %0.09 SF enjeksiyonu yapıldı. Akut kontrol, sham ve kaolin grupları enjeksiyondan 4 hafta sonra, kronik kontrol, sham ve kaolin grupları ise 8 hafta sonra sakrifiye edildi. Sıçanların beyin ve hipofiz bezleri çıkarılıp %10'luk formaldehitte fixe edildi. Ardından alınan kesitler ışık mikroskopik incelemeler için Mallory Azan (MA), Periodic asit schiff- Orange G- Light Green (PAS-OG-LG) ve Aldehit Fuksin-Trikrom (AF-TK) boya ile boyandı; anti-ACTH ve anti-GH antikorları uygulandı.

Bulgular: Çalışmadaki akut kaolin grubu, akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ve kronik kaolin grubu, kronik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında somatotroplarda azalma saptandı. Akut kaolin grubu ile kronik kaolin grubu arasında somatotrop hücre sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu. Akut kaolin ve sham grubu, akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kortikotroplarda artış saptandı. Akut kaolin grubundaki kortikotroplardaki artış, akut sham grubundaki artıştan daha belirgindi. Kronik kontrol, kronik sham ve kronik kaolin gruplarında kortikotroplar normal

dağılımda gözlemlendi. Tirotroplarda akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, akut sham ve akut kaolin grubunda bir miktar artış görüldü. Akut kaolin grubundaki artış, akut sham grubundakinden biraz daha fazlaydı. Işık mikroskopik değerlendirmede kronik kaolin ve kronik sham gruplarındaki artışın kronik kontrol grubuna göre kısmen fazla olması, istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Mamotrop ve gonadotrop hücre gruplarında akut ve kronik grupta kontrol, sham ve kaolin grupları arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Hidrosefalinin hipofiz işlev bozukluğuna yol açan en önemli etkisinin somatotrop hücre grubunda olduğuna ve bu etkinin hem akut hem kronik dönemde baskın olarak görüldüğüne, kortikotrop hücre grubunda ise yanıtın literatürdeki gibi değişken olabileceği, bizim çalışmamızdaki akut dönem sham ve kronik kaolin gruplarındaki kortikotrop hücre sayısının artımının sırasıyla intrakranial basınç dalgalanması ve artışına bağlı strese yanıt olarak görüldüğü kanısına varıldı. Klinik açıdan bakıldığında hidrosefalili hasta varlığında, özellikle cerrahiden önce hipofizer işlevlerin değerlendirilmesi gerektiği ve cerrahi düzeltme sonrasında da bu işlevlerin takibinin yapılmasının uygun olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: hidrosefali, endokrinopati, kaolin, hipofiz işlev bozukluğu

ABSTRACT

LIGHT MICROSCOPICAL EVALUATION OF ACUTE AND CHRONIC HYPOPHYSEAL ENDOCRINOPATHY PROCESS IN KAOLIN INDUCED HYDROCEPHALY MODEL

Introduction and Objective: Hydrocephalus is characterized by enlargement of the cerebral ventricles due to imbalance between production and absorption of cerebrospinal fluid (CSF) or due to obstructed of cerebrospinal fluid somewhere along its path, as a result of these process intracranial pressure was usually increased. As a consequence of hydrocephalus, affected children and adults may suffer motor, cognitive, and endocrine disturbances. In this study, we demonstrated acute and chronic endocrinopathy progress in kaolin-induced hydrocephalus by using a light microscope in Spraque-Dawley rats.

Material and Method: Forty eight adult, male Spraque-Dawley rats were used in this study. Hydrocephalus was induced by intracisternal injection of 0.1 ml volume of 25%kaolin solution in acute and kaolin groups in 16 rats. The same volume of steril saline was injected into 16 rats in acute and chronic sham groups. The acute control, sham and kaolin groups were sacrificed at 4 weeks and the chronic control, sham and kaolin groups were sacrificed at 8 weeks after injection.

Findings: In this study, when acute and chronic kaolin groups were compared with acute and chronic controle groups, the number of somatotropic cells were decreased. There was no difference of somatotropic cells between acute and chronic kaolin groups. The number of corticotropic cells were increased in acute kaolin ve sham groups which were compared with acute control. The rising in corticotropic cells in acute kaolin group was significantly different from acute sham group. The number of corticotropic cells in chronic control, sham and kaolin groups were in normal. When acute sham and kaolin groups were compared with acute control group, a little raising in tirotopic cells were determined. Although the number of tirotopic

cells' rising in acute kaolin group was slightly more found than acute sham group in light microscopic evaluation, the rising of tirotropic cells in chronic kaolin and sham groups were not significantly different from chronic control group in statistical analysis. There was no difference between acute and chronic term control, sham and kaolin groups in mammotrophic and gonadototropic cells' count.

Conclusion: The most effect of hydrocephalus that causes pituitary dysfunction was seen in somatotropic cells in this study. Although this effect was found significantly more in acute and chronic term, the response of corticotropic cells to hydrocephalus were variable which were referred in other literatures. We reached a conclusion that the rising in corticotropic cells in acute sham and chronic kaolin groups was associated with intracranial pressure fluctuations and stress respectively which was occurred by elevated intracranial pressure. Clinically it would seem appropriate that the pituitary hormone levels must be evaluated before surgery and followed after surgery correction.

Key Words: hydrocephalus, endocrinopathy, kaolin, hypophyseal dysfunction

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
GRAFİK LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
RESİM LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi.....	2
2.1.1. Hipofiz	3
2.2. Ventriküler Sistem Anatomisi.....	5
2.2.1. Ventriculus Lateralis (Lateral Ventriküller).....	5
2.2.2. Pars Centralis.....	7
2.2.3. Cornu Frontale	7
2.2.4. Cornu Occipitale.....	7
2.2.5. Cornu Temporale	7
2.2.6. Foramen İnterventriculare (Foramen Monro).....	8
2.2.7. Septum Pellucidum	8
2.2.8. Plexus Choroideus Ventriculi Lateralis	9
2.2.9. Ventriculus Tertius (3. ventrikül).....	10
2.2.10. Ventricularis Quartus (4. ventrikül).....	13
2.2.11. Hipotalamus Anatomisi	15
2.2.12. Hipofiz Anatomisi	17
2.2.12.1. Hipofiz Bezinin Damarları ve Portal Sistem.....	18
2.2.13. Hipofiz Bezinin Sitolojisi	18
2.2.14. Sella Anatomisi	19
2.2.15. Sella Turcica	20
2.2.16. Diaphragma Sellae	21

2.2.17. Kavernoöz Sinüs Anatomisi	21
2.2.18. İnterkavernoöz Sinüsler	22
2.3. Beyin Omurilik Sıvısının İşlevi	23
2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi ve Dolaşımı	24
2.4. Hidrosefali	27
2.4.1. Hidrosefalinin Tarihçesi	27
2.4.2. Beyin Omurilik Sıvısı Dolaşım Patofizyolojisi.....	29
2.4.3. Hidrosefalide Epidemiyoloji	30
2.4.4. Hidrosefali Tipleri.....	31
2.4.4.1. Kommünike Hidrosefali	31
2.4.4.2. Nonkommünike Hidrosefali	32
2.4.4.3. Konjenital Hidrosefali.....	32
2.4.4.4. Akkiz Hidrosefali.....	32
2.4.4.5. İnternal Hidrosefali.....	32
2.4.4.6. Eksternal Hidrosefali	33
2.4.4.7. Ex vacuo Hidrosefali.....	33
2.4.4.8. Normal Basıncılı Hidrosefali.....	33
2.4.4.9. Kompanse Hidrosefali.....	33
2.4.4.10. Arrest hidrosefali	34
2.5. Hipotalamus ve Hipofizde Hormonal Mekanizmalar	34
2.5.1. Anterior Hipofiz Hormonları	34
2.5.1.1. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH).....	34
2.5.1.2. Büyüme Hormonu (GH)	34
2.5.1.3. Luteinize Edici Hormon (LH) ve Folikül-Stimulan Hormon (FSH)	35
2.5.1.4. Tiroid Stimulan Hormon (TSH)	35
2.5.1.5. Prolaktin (PRL).....	35
2.5.2. Posterior Hipofiz Hormonları	35
2.5.2.1. Arginin ve Vazopresin	36
2.5.2.2. Oksitosin.....	36
2.5.3. Hipotalamik Hormonlar ve Portal Venöz Sistem	37
2.5.3.1. TSH Salgılayıcı Hormon (TSHRH).....	37
2.5.3.2. Kortikotropin Salgılayıcı Hormon (CRH)	37
2.5.3.3. Gonadotropin Salgılayıcı Hormon (GnRH).....	37
2.5.3.4. GH Salgılayıcı Hormon (GHRH).....	37

2.5.3.5.	Somatostatin (SRIF, Somatotropin release inhibiting factor).....	38
2.5.3.6.	Dopamin	38
2.5.4.	Hipofiz Hormonları Yetersizliği	38
2.5.4.1.	GH Yetersizliği.....	38
2.5.4.2.	Gonadotropin Yetersizliği	39
2.5.4.3.	TSH Yetersizliği.....	40
2.5.4.4.	ACTH Yetersizliği.....	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1.	Gruplar	41
3.2.	Cerrahi Uygulama	41
3.3.	Sakrifikasyon	42
3.3.	Histolojik Ölçüm ve Boyama İşlemleri.....	45
3.3.1.	Ventriküler Genişleme Ölçümleri	45
3.3.2.	Konvansiyonel Boyama	46
3.3.3.	İmmün Boyama	47
4.	BULGULAR.....	48
4.1.	Akut Hidrosefali Grubu Işık Mikroskopik Bulguları	48
4.2.	Kronik Hidrosefali Grubu Işık Mikroskopik Bulguları	49
4.3.	İstatistik Bulgular	51
4.3.1.	Somatotrop Hücre Grubu (Grafik 1)	52
4.3.2.	Kortikotrop Hücre Grubu (Grafik 2).....	53
4.3.3.	Tirotrop Hücre Grubu (Grafik 3).....	53
5.	TARTIŞMA.....	55
6.	KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

AA	: Aminoasit
ACTH	: Adrenocortikotropik Hormone
ADH	: Antidiuretic Hormone
BMP-2	: Bone Morphogenic Protein-2
BMP-4	: Bone Morphogenic Protein-4
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
C1	: Cervical 1
CCK	: Cholecystokinin
CGRP	: Calcitonin Gene-Related Peptide
cm	: Centimeter
CMV	: Citomegalovirus
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
CSF	: Cerebrospinal fluid
dk	: Dakika
FSH	: Follicle-Stimulating Hormone
GH	: Growth Hormone
GHD	: Growth Hormone Deficiency
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormone
GNRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
gr	: Gram
IGF-1	: Insulin like Growth Factor-1
KİB	: Kafa İçi Basıncı
LDL	: Low density lipoprotein
LH	: Luteinizing Hormone
LPH	: Lipotropic hormone
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmH₂O	: Milimetre su
mmHg	: Milimetre civa
MSH	: Melanocyte-Stimulating Hormone
PBS	: Phosphate buffer saline
PIH	: Prolactin Inhibiting Hormone
POMC	: Pro-opiomelanocortin
PRL	: Prolactin
PV	: Paraventricular
SO	: Supraoptic
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TSH	: Thyroid-Stimulating Hormone
VA	: Ventrikuloatrial
VP	: Ventrikuloperitoneal

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hipofiz hücre grupları sayımının çalışma gruplarına dağılımı	51
--	----

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1.	Somatotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı	52
Grafik 2.	Kortikotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı	53
Grafik 3.	Tirotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı	54
Grafik 4a.	Hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı	54
Grafik 4b.	Hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı	55

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1. Sinir sistemi embriyolojik gelişimi.....	3
Şekil 2. Hipofiz bezi bölümleri.....	17
Şekil 3. Cella turcica (koronal kesit) ve komşulukları.....	21
Şekil 4. Kavernöz sinüs anatomisi ve hipofiz bezi ilişkisi (koronal kesit)	22
Şekil 5. İnterkavernöz sinüs ve hipofiz ilişkisi (koronal kesit).....	23
Şekil 6. Beyin omurilik sıvısı dolanım yolları	26
Şekil 7. Hipofizde dokusunda hormon salgılayan hücrelerin topografik dağılımı	36

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No:
Resim 1. Lateral ventrikül anatomisi (sagittal kesit)	6
Resim 2. Lateral ventrikül anatomisi (transvers kesit)	6
Resim 3. Ventriculus lateralislerde yerleşik plexus choroideus ve vasküler yapılar	10
Resim 4. Ventriculus quartus'da yerleşimli plexus choroideus ve ventriculus quartus anatomisi	10
Resim 5. Ventriculus tertius (sagittal kesit)	12
Resim 6. Ventriculus tertius (koronal kesit)	12
Resim 7. Ventriculus quartus	15
Resim 8. Dekapitalize edilmiş sıçanda, kranium ekziyonu sonrası serebrum, serebellum ve üst spinal kord	43
Resim 9. Sıçanda ekziyon yapılmış serebrum, serebellum ve üst spinal kord (üstten)	43
Resim 10. Sıçanda ekziyon yapılmış serebrum, serebellum ve üst spinal kord (alttan)	44
Resim 11. Dekapitalize edilmiş sıçanda, serebrum, serebellum ve spinal kord ekziyonu sonrası hipofiz bezi (siyah ok)	44
Resim 12. Eksize edilmiş sıçan hipofiz bezi	45
Resim 13. Sıçan serebrumundan chiasma opticum düzeyinde alınan koronal kesitlerde normal ve orta-ileri derecede hidrosefali görünümü örnekleri	45
Resim 14a. Hidrosefali varlığı ölçümlenmesinde kullanılan akut grup koronal kesitlerinden örnekler	46
Resim 14b. Hidrosefali varlığı ölçümlenmesinde kullanılan kronik grup koronal kesitlerinden örnekler	46
Resim 15. Akut kontrol, sham ve kaolin grubunda somatotrop, tirotrop, kortikotrop hücreler	48
Resim 16. Akut kontrol, sham ve kaolin grubunda somatotrop ve mammotrop hücreler	49
Resim 17: Akut kontrol, sham ve kaolin grubunda somatotrop, tirotrop ve gonadotrop hücreler	49
Resim 18. Kronik kontrol, sham ve kaolin grubunda somatotrop, tirotrop ve kortikotrop hücreler	50
Resim 19. Kronik kontrol, sham ve kaolin grubunda somatotrop ve mammotrop hücreler	50

Resim 20. Kronik kontrol, sham ve kontrol grubunda somatotrop hücreler, tirotrop ve gonadotrop hücreler	50
Resim 21. İmmun boyama: anti-ACTH	50
Resim 22. İmmun boyama: anti-GH	51

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hidrosefali tek bir patolojik tablo ya da iyi tanımlanmış bir hastalık süreci olmaktan çok ortak özelliği beyin omurilik sıvısı (BOS) salınımı ve emilimindeki dengesizlik sonucu gelişen, geniş ventriküller ve artmış kafa içi basıncı (KİB) olan bir grup klinik tabloya verilen isimdir. Bununla birlikte geniş ventriküllerin varlığı dışında bu tanıma tam olarak oturmayan ve etyopatogenezi tartışmalı bir grup klinik tablo da hidrosefali başlığı altında tanımlanabilmektedir (1). Bu grubu dışarıda tutarsak, klasik hidrosefali BOS dolanım yollarında tıkanıklığa ya da BOS yapımı ve emilimi arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişen, ventriküllerde genişleme ve artmış KİB ile seyreden bir klinik tablo olarak tanımlanabilir. Konjenital hidrosefali 1000 canlı doğumda 3-4 olgu olarak görülmektedir (2).

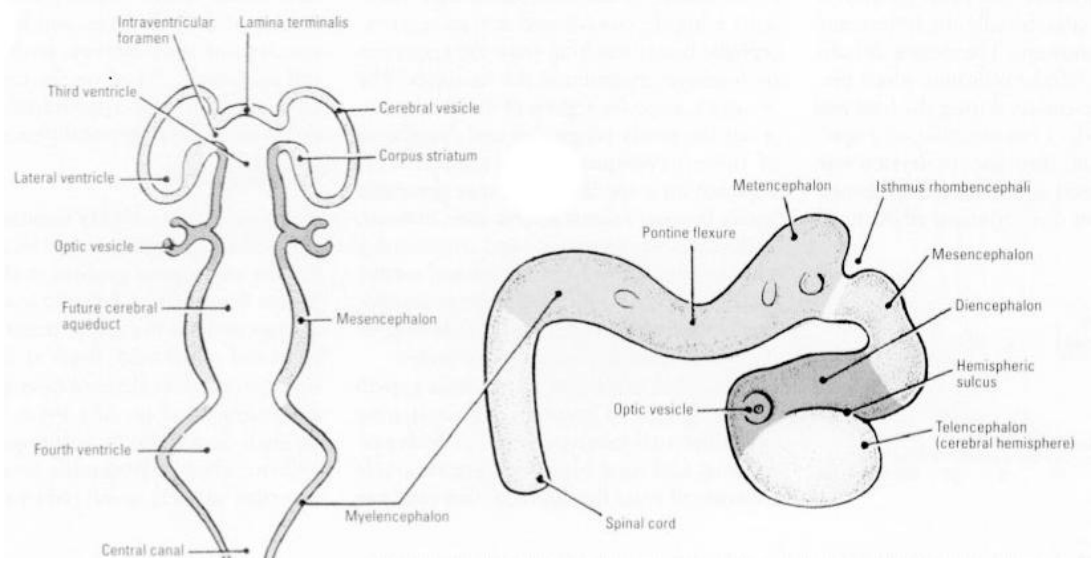
Hidrosefali çeşitli endokrin sorunlarla beraber görülebilmektedir. Bunlar arasında amenore, prekoks puberte, gelişme geriliği, değişik düzeylerde adrenal steroid salınımı, hipopituitarizm, diabetes mellitus ve diabetes insipidus yer almaktadır. Bu sorunlar hipotalamik ve/veya hipofiz anterior bölümünün işlev bozukluğuna bağlıdır. Ayrıca hidrosefalide bu sorunlara ek olarak nöromuskuler bozukluklar ve öğrenme sorunları da görülebilmektedir. Hidrosefalinin oluşturduğu endokrin bozukluklarına yönelik en çok kabul gören mekanizma, artmış intrakranial basınç yüksekliği ve buna bağlı olarak üçüncü ventrikülün gerilerek komşu yapılar olan hipotalamus ve hipofize bası oluşturmasıdır (3). Bu tez çalışmasında sıçanlarda kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modelinde akut ve kronik dönem endokrinopati süreci ışık mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

Döllenmeden sonraki 3.haftanın sonunda insan embriyosu oval bir plak şeklinde olup, dıştan içe doğru 3 tabakadır: Ektoderm, mesoderm, endoderm. Embriyonun middorsal hattında bulunan ektoderm hücreleri çoğalarak önden arkaya uzanan nöral plağı oluştururlar. Merkezi sinir sistemi bu nöral plaktan gelişmektedir. Birkaç gün içinde nöral plağın ortasından önden arkaya doğru sulcus neuralis denilen bir çöküntü oluşur. Ektoderm hücreleri çoğaldıkça sulcus derinleşmeye ve nöral plikalar birbirine yaklaştırmaya başlar. Nöral katlantılar birleşerek nöral tüpü oluştururlar. Bu tüp kapanırken plikaların birleşmesi 1/3 orta kısımdan başlar. Ön ve arka uçları delik olarak kalır, bunlara neuroporus anterior ve neuroporus posterior adı verilir. Neuroporus anterior daha önce kapanır, neuroporus posterior ise 25 somitli evreye gelinceye kadar açık kalır. Bu seyir sırasında nöral tüp yüzeyel vücut ektoderminden ayrılır, bütün sinir elemanları bu nöral tüpten gelişir (4,5).

Dört haftalık bir embriyoda nöral tüpün ön ucunda 3 primer vezikül belirir. Beşinci haftada nöral tüp ön ucunda üç vezikül içeren bir tüp halindedir. Bu veziküller prosencephalon (ön), mesencephalon (orta) ve rhombencephalon (arka) sırasıyla dizilmişlerdir. Altıncı haftada prosencephalon; diencephalon ve telencephalon olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Telencephalon içindeki nöral kanal bölümü de bu gelişmeye uyarak genişler, sağ ve sol iki odacığa ayrılır, foramen interventriculare yoluyla bu odacıklar birbirleri ile bağlantıda kalır. Bu odacıklara ventriculus lateralis denir. Prosencephalon'un ön duvarları sağ ve sol hemisferleri birleştirir (Şekil 1). Lamina terminalis denilen bu kısımdan daha sonra commissura anterior, fornix ve corpus callosum denen 2 hemisferi birbirine bağlayan yollar gelişir (4,5).



Şekil 1. Sinir sistemi embriyolojik gelişimi

Diencephalon hemisferlerin gelişmesiyle yanlardan ve üstten sarılarak onların arasında kalır. Diencephalonun içinde kalan boşluk ventriculus tertius'u (3.ventrikül) oluşturur ve bu ventrikül foramen Monro yoluyla ventriculus lateralis'lerle bağlantıda kalır. Bu ventrikülün tavanı olan tela choroidea ikinci ayın yarısında ventriculus tertius içine invajine olan plexus choroideus'u meydana getirir (4,5).

Altıncı haftadan itibaren gelişen ventriculus tertius'un lateral duvarında talamus, epitalamus ve hipotalamusa farklanacak olan üç kabartı gelişir. Ventrikül duvarının her iki yanından ventrikül boşluğuna doğru uzanan kabartı talamusa farklanır. Diencephalon'un lateral duvarının tavanından ve dorsal kısmından ise epitalamusa farklılaşırken, diencephalon duvarında ara zondaki nöroblastların çoğalmalarıyla hipotalamusa farklanır. Diencephalon tavanının kaudal parçasından bir uzantı olarak da pineal bez farklanır.

2.1.1. Hipofiz

Hipofiz, iki ayrı ektodermal yapıdan Rathke kesesi (hipofiz diverticulum) ve neurohipofiz diverticulum'dan (infundibulum) gelişir. Adenohipofiz oral ektodermden köken alır. Nörohipofiz nöroektodermden köken alır ve sinir dokusu yapısındadır. Hipofiz diverticulum, stomodeumun

ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklanır. İnfundibulum ise diencephalon'un nöroektodermin aşağı doğru bir uzantısıdır, nörohipofize farklanır. Çoğalan hipofiziyal divertikulum hücreleri pars distalis oluştururlar. Pars distalisin oluşmasından sonra çoğalmaya devam eden hücreler, infundibular stemin çevresine doğru uzayarak pars tuberalis'i oluştururlar. Hipofiz divertikülü arka duvarında çoğalmayan hücreler, pars intermedia'yı oluştururlar. Nörohipofiz nöroektodermden (infundibulum) oluşur. İnfundibulumdan median eminens, infundibular stem ve pars nervosa meydana gelir. Nöroepitelyal hücreler çoğalarak pituisitlere farklanırlar. İnfundibular stemin bağlı olduğu hipotalamik alandan gelen sinir fibrilleri nörohipofiz içine doğru uzanırlar. Bone morphogenic protein-4 (BMP-4) Rathke kesesi farklanmasında önemli rol oynarken, organ gelişimi ve yapılanmasında intrinsik BMP-2 ve Wnt-4 sinyalleri önemli rol oynar, BMP-2 sinyalinin gerilemesiyle son farklanma gerçekleşir.

Mesencephalon ayrışmaz, basal laminanın kalınlaşır ve gelişmesi ile önde pedunculus cerebri oluşur. Alar laminadan ise arkada corpora quadrigemina gelişir. Canalis nöröalis burada dar olarak kalır ve ventriculus tertius ile ventriculus quartus'u (4.ventrikül) birleştiren aqueductus Sylvius'u meydana getirir.

Pontin fleksuradaki alar ve basal laminaların her ikisi de kalınlaşarak ponsu oluştururlar. Bu kısımda nöral kanal yanlara doğru iki çıkmaz yaparak rhomboid bir şekil alır. Tavan plağı bu rhomboid çukuru arkadan ince bir membran halinde örter (velum medullare). Velum medullare ile örtülünce bir odacık halini alan bu kısım ventriculus quartus olarak bilinir. Fossa rhomboidea'nın yan ucundaki iki adet foramen Luschka ve velum medullare'nin ortasında bulunan foramen Magendi, beyin boşluklarını subaraknoid aralığa birleştiren delikler olarak açık kalırlar. Ventriküllerin beyin yüzeyine çok yakın kısımlarının duvarlarını ince bir pia mater yapar. Pia mater içindeki damarlar, bu kısımlarda ventrikül lümenine doğru salkım şeklinde invajinasyonlar göstererek plexus choroideus'ları oluştururlar (4,5).

2.2. Ventriküler Sistem Anatomisi

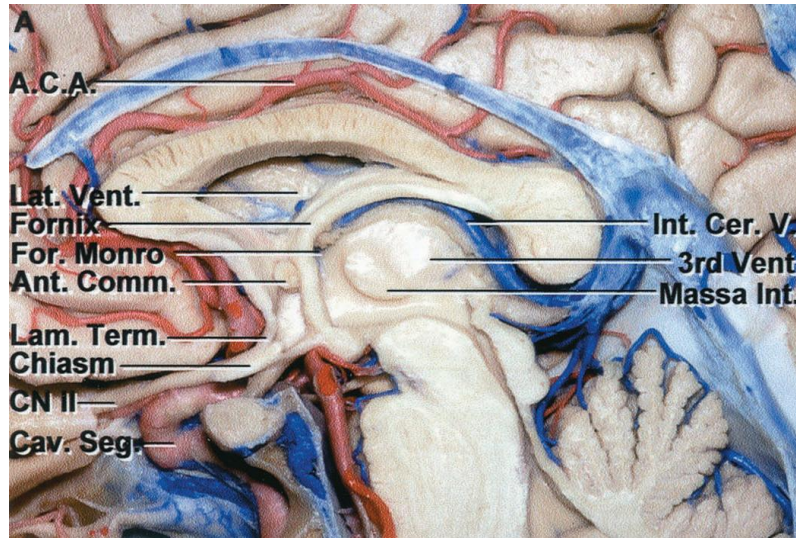
Beyin ve beyin sakı içerisinde yer alan, birbirleri ile bağlantılı, içleri BOS ile dolu boşluklara ventriculus (ventrikül) adı verilir. Her bir beyin hemisferi içerisinde yerleşmiş olan sağ ve sol ventriculus lateralis, her iki talamus ve hipotalamusun ortasında yer alan ventriculus tertius ve beyin sakının arka tarafında bulunan ventriculus quartus olmak üzere dört ventrikül bulunur. Ventriculus lateralis'ler foramen interventriculare (foramen of Monro) adı verilen birer delik aracılığı ile ventriculus tertius'a açılır. Ventriculus tertius ise aqueductus mesencephali (aqueductus cerebri, aqueduct of Sylvius) adı verilen bir kanal aracılığı ile ventriculus quartus ile bağlantılıdır. Kaudalde medulla spinalis içerisinde uzanan canalis centralis ile bağlantılı olan ventriculus quartus, arka tarafta yer alan apertura mediana (foramen of Magendie) ve her iki yan tarafta yer alan apertura lateralis (foramen of Luschka) adı verilen delikler aracılığı ile subaraknoid aralığa açılır (6-8).

Ventriküllerin iç yüzünü döşeyen hücrelere ependymocytus (ependim hücreleri) adı verilir. Gelişim sırasında, ventriküllerin duvarında iki pia mater tabakası bir araya gelerek damardan zengin bir yapı olan tela choroidea'yı oluşturur. Tela choroidea ve bu yapının ventrikül boşluğuna bakan yüzünü örten ependim hücrelerinin birlikte oluşturdukları yapıya plexus choroideus denir. Ventrikül boşluğuna doğru uzanan ve BOS'un salgılanmasından sorumlu olan plexus choroideus, bütün ventriküllerde bulunur(6).

2.2.1. Ventriculus Lateralis (Lateral Ventriküller)

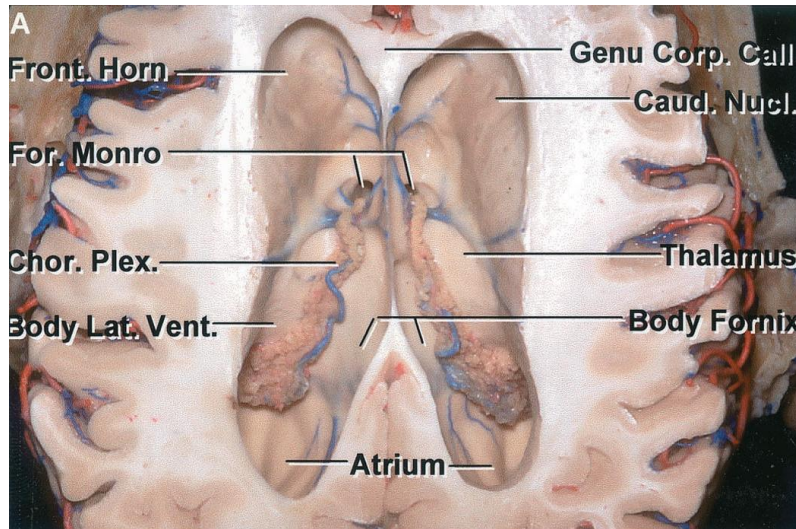
Her bir serebral hemisfer içinde, corpus callosum'un aşağısında ve hemisferin iç tarafına doğru yerleşmiş olan boşluklardır. Hacmi ortalama 7-10 cc kadardır. Sağ serebral hemisfer içindeki boşluk için ventriculus 1, sol serebral hemisfer içindeki boşluk için ventriculus 2 diyen anatomistler de vardır. Her iki tarafın ventriculus lateralis'leri ortada septum pellucidum denilen bir bölme ile ayrılmıştır. İç yüzü ependim hücreleri ile döşeli olup içerisinde BOS bulunur. Her bir ventriculus lateralis, foramen Monro aracılığı ile 3. ventriküle bağlanır (Resim 1) (9).

Ventriculus lateralis'lerin foramen Monro'dan corpus callosum'un spleniumuna kadar uzanan kısmına pars centralis, lobus frontalis (frontal lob) içerisinde öne, dışa ve aşağı doğru uzanan kısmına cornu frontale (anterior), arkaya doğru lobus occipitalis (okspital lob) içerisinde uzanan kısmına cornu occipitale (posterior), aşağı ve öne doğru lobus temporalis (temporal lob) içerisinde uzanan kısmına cornu temporale (inferius) adı verilir (Resim 2) (6).



Resim 1. Lateral ventrikül anatomisi (sagittal kesit)

(Rhoton AL: The Lateral and Third Ventricles Neurosurgery 51[Suppl 1]:207-271, 2002.)



Resim 2. Lateral ventrikül anatomisi (transvers kesit)

(Rhoton AL: The Lateral and Third Ventricles Neurosurgery 51[Suppl 1]:207-271, 2002)

2.2.2. Pars Centralis

Ventriculus lateralis'in foramen interventriculare'den corpus callosum'un splenium'una kadar uzanan kısmına pars centralis denir. Tavanında corpus callosum'un alt yüzü, iç duvarında septum pellucidum, alt duvarında ise talamus, nucleus caudatus, stria terminalis, v.thalamostriata, plexus choroideus, lamina affixa ve fornix'in corpus'u bulunur (10).

2.2.3. Cornu Frontale

Foramen interventriculare hizasında pars centralis ile arkaya doğru devam eder; üst ve ön duvarını corpus callosum'un ön kısmı, alt ve dış duvarını nucleus caudatus'un caput kısmı, iç duvarını septum pellucidum oluşturur (10).

2.2.4. Cornu Occipitale

Ventriculus lateralis'lerin oksipital lob içerisine uzanan dar ve uzun arka bölümüdür. Tavanını, corpus callosum'un oksipital lob ve temporal loblara giden arka bölümü oluşturur. İç duvarında calcar avis denilen uzunlamasına bir kabartı görülür. Bu kabartı, oksipital lobun iç yüzündeki kortikal görme merkezi olan sulcus calcarinus'un, ventrikül boşluğuna doğru kabarmasıyla oluşmuştur. Corpus callosum'un forceps occipitalis major'u, calcar avis'in üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur. Buna bulbus cornus occipitalis (posterius) denilir. Oksipital lobun alt yüzündeki sulcus collateralis bu boşluğa doğru bir çıkıntı yapar. Üçgen şeklindeki bu yere trigonum collaterale, çıkıntısına ise eminentia collateralis denir (10).

2.2.5. Cornu Temporale

Ventriculus lateralis'lerin temporal lob içerisine giren bölümüdür. 2.5 cm uzunluğunda olan bu parça, talamusun arka kısmından dolanır ve cauda nuclei caudati'yi takip ederek temporal lob içerisinde öne doğru uzanır. Üst

duvarını corpus callosum'a ait olan tapetum oluşturur. Bunun yanı sıra cauda nuclei caudati ve stria terminalis de üst duvarda ön uca doğru uzanır. Alt duvarında hippocampus, fimbria, hippocampi, eminentia collateralis ve plexus choroideus'un bir uzantısı bulunur (10).

2.2.6. Foramen İnterventriculare (Foramen Monro)

Lateral ventriküllerle 3.ventrikülü birbirine bağlayan bir çift deliktir. Thalamus'un ön ucu ile columna fornicis arasında bulunur (10).

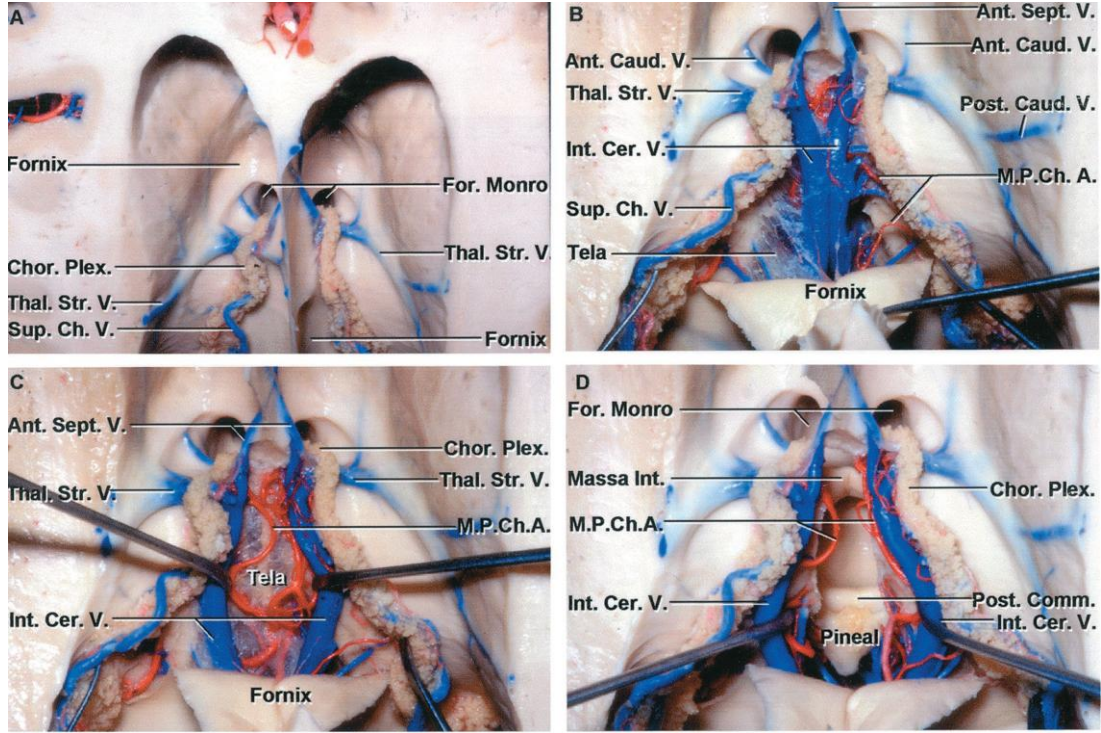
2.2.7. Septum Pellucidum

Her iki yüzü ependim ile kaplı, beyaz ve gri cevherden yapılmış vertikal ince bir bölmedir. Yukarıda corpus callosum'a aşağıda ise fornix'e tutunur. Ön tarafta rostrum ve truncus corporis callosi arasında yer alır. Aslında lamina septi pellucidi denilen iki yaprak şeklindedir. Bazen tek tabaka şeklinde birbirleriyle kaynaşır, bazen de aralarında cavum septi pellucidi denilen dar bir aralık bulunur. Bu boşluğun ventrikül boşluğu ile bağlantısı yoktur. Cavum septi pellucidi, yenidoğanda bulunmasına rağmen, erişkinlerde kapanır ve seyrek olarak da kapanmayabilir. Limbik sistemde oluşan ve limbik sistemden inen bilgilerin dağılımından sorumlu bir merkez olarak görev yapar. Septum pellucidum'un hasarında bazı klinik tablolar ortaya çıkar (10).

Septum pellicidum'un yokluğu olan septooptik displazide optik diskin anormal gelişimi ve hipofizer yetmezlik söz konusudur ve nadir görülen gelişimsel bir bozukluktur. Septooptik displazi belirtileri oldukça değişkendir ve görme defektleri, düşük kas tonusu, hormonal ve entellektüel sorunlar, nöbetler, doğumda sarılık gibi belirtileri içerebilir (11).

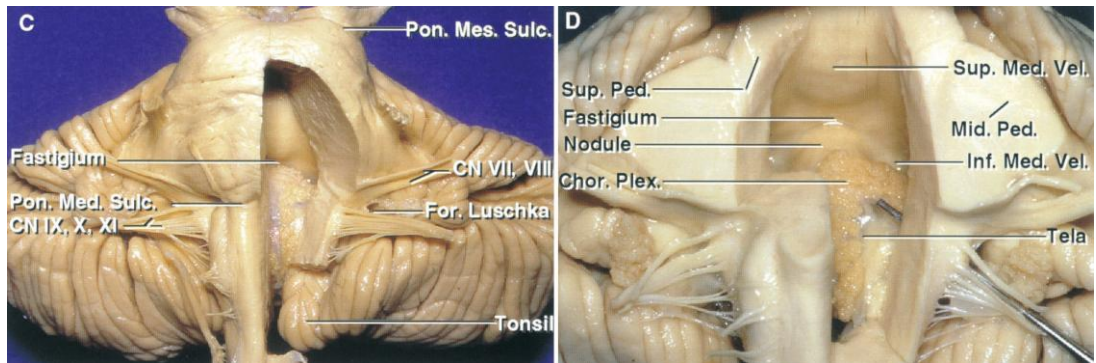
2.2.8. Plexus Choroideus Ventriculi Lateralis

Ventriculus tertium'da bulunan plexus choroideus ventriculi tertii, foramen Monro'dan geçerek lateral ventriküllerin pars centralis ve cornu temporale'sinde ilerler. Yüzeyi ortalama 40 cm²'dir. İki tabaka pia mater ve ventrikül yüzeyini döşeyen ependim hücrelerinden oluşan plexus choroideus ventriculi lateralis, sonradan gelişen cornu frontale ve cornu occipitale'de bulunmaz. Yukarıda fornix'in alt yüzü, aşağıda ise ventriculus tertius'un tavanı ile talamusun üst yüzünü örten iki pia mater yaprağı, tela choroidea ventriculi tertii adı altında fissura choroidea'dan geçerek pars centralis'in dış duvarına doğru bir cep şeklinde uzanır. Bu arada ventrikül boşluğunu döşeyen ependim tabakasını da beraberinde götürür. Bu iki pia mater yaprağı arasında kalan ve laterale doğru yönelmiş çıkmaza fissura choroidea ve bunun da lateral ucundaki damardan zengin yapıya plexus choroideus ventriculi lateralis denir. Buna göre plexus choroideus ventriculi lateralis, iki kat pia mater ve ependim hücrelerinden oluşan damardan zengin karnibahar görünümlü bir yapıdır. Pleksusu besleyen damarlar buraya iki pia mater yaprağı arasından girer. A.carotis interna'nın bir dalı olan a. choroidea anterior, pleksusa cornu inferius'un uç kısmından sokulur. A.cerebri posterior'un dalı olan a.choroidea posterior, pleksusa splenium corporis callosi'nin altından geçerek girer. Venleri (v.choroidea), kıvrıntılı bir seyir gösterir. Ön tarafa doğru uzanarak foramen Monro yakınında v. thalamostriata ile birleşerek v.cerebri interna'yı (Galen veni) oluşturur. Her iki tarafın v.cerebri interna'sı orta hatta birleşerek v.magna serebri'yi (Galen'in büyük veni) oluşturur. Bu da sinus sagittalis inferior'un sinus rectus ile birleşim yerine açılır (Resim 3) (10).



Resim 3. Ventriculus lateralislerde yerleşik plexus choroideus ve vasküler yapılar

(Rhoton A L: The Cerebral Veins. Neurosurgery 51[Suppl 1]:159–205, 2002)



Resim 4. Ventriculus quartus'da yerleşimli plexus choroideus ve ventriculus quartus anatomisi

(Rhoton A L: Cerebellum and Fourth Ventricle, Neurosurgery, Vol. 47, No. 3, (Suppl 16, 2000)

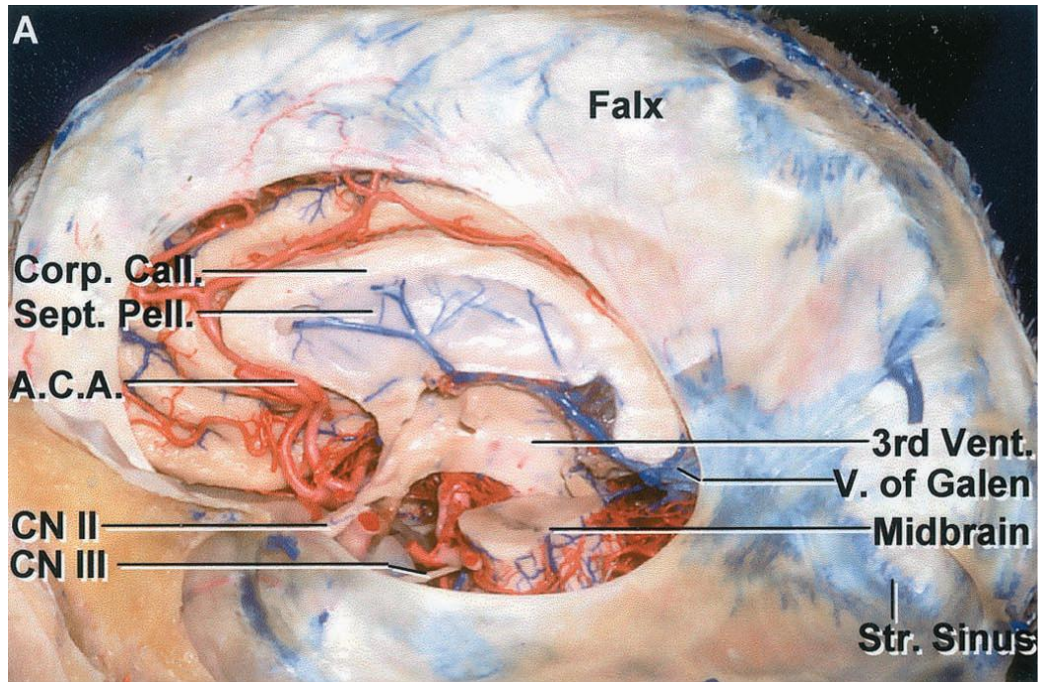
2.2.9. Ventriculus Tertius (3. ventrikül)

Ventriküler sistemin diencephalon'dan kalan bölümüdür. Her iki talamus ve hipotalamusun arasında, orta hatta yer alan yassı bir boşluktur.

Bu boşluk, önde sağ-sol foramen Monro'larla ventriculus lateralis'lere, arka orta hattaki aqueductus Sylvius ile de ventriculus quartus'a bağlanır.

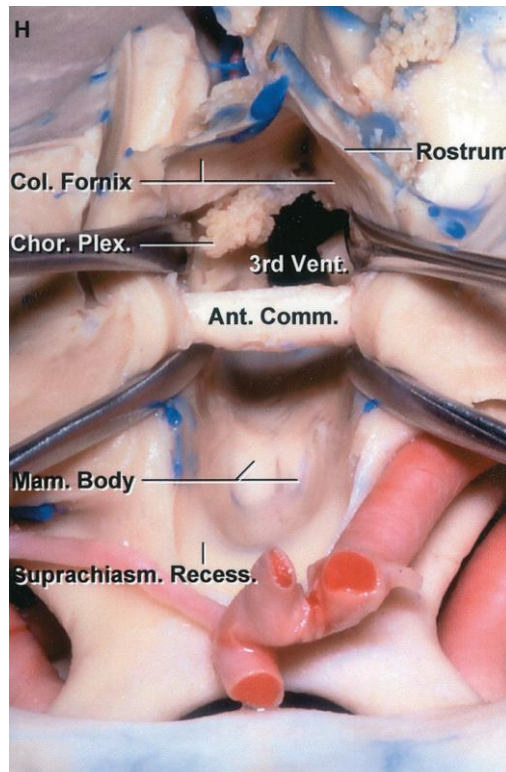
Ön, arka, dış (sağ ve sol), üst ve alt olmak üzere 6 duvarı vardır. Ön duvarında ince bir gri cevher tabakası olan lamina terminalis ile commissural liflerden oluşan commissura anterior bulunur. Arka duvarında aqueductus Sylvius, bunun hemen üzerinde commissura posterior (epithalamica), recessus pinealis ve trigonum habenulae bulunur. Recessus pinealis, ventriculus tertius'un corpus pineale'nin sapına doğru yaptığı uzantıdır (6,9,10,12).

Her iki tarafta bulunan yan duvarlarını, yukarıda talamusun, aşağıda ise hipotalamusun iç yüzleri oluşturur. İki bölüm arasında ise sulcus hypothalamicus yer alır. Üst sınırını stria medullaris thalamica oluşturur. İki tarafı birbirine adhesio interthalamica bağlar. Massa intermedia da denilen bu yapı, bazen bulunmayabilir ve işlevsel bir özelliği de yoktur (10). Üst duvarında, ventrikül boşluğunu döşeyen ependim hücrelerinden oluşan ince bir tabaka bulunur. Bunun da üzerinde tela choroidea venticuli tertii denilen ve iki kat pia mater'den oluşan bir tabaka vardır. Damardan zengin olan tela choroidea, üst duvarın ortasından ependim hücrelerinden oluşan tabakayı iki taraflı ventrikül boşluğuna doğru itererek plexus choroideus venticuli tertii'yi oluşturur. Bu yapı içerisinde v.cerebri interna bulunur. Üst duvarın da üzerinde fornix ve corpus callosum yer alır (10,13). Alt duvarında önden arkaya chiasma opticum, infundibulum, tuber cinereum ve corpus mamillare'ler bulunur. Bu yapıların arkasında pedunculus cerebri tegmentum bölümü yer alır. Midsagittal düzlemden geçen kesitlerde ventriculus tertius içerisinde üç tane recessus görülür. Ventriculus tertius'un infundibulum'a doğru uzanan kısmına recessus infundibularis, chiasma opticum ile lamina terminalis arasındakine recessus opticus, glandula pinealis'in iki laminası arasına doğru uzanan kısmına ise recessus suprapinealis adı verilir. Commissura posterior'un üzerinde columna fornicis'lerin arasındaki dar aralığa ise vulva cerebri veya recessus triangularis denir (Resim 5, 6) (6,10).



Resim 5. Ventriculus tertius (sagittal kesit)

(Rhoton A L: The Supratentorial Arteries. Neurosurgery 51 [Suppl 1]: 53–120, 2002)



Resim 6. Ventriculus tertius (koronal kesit)

(Rhoton AL: The Lateral And Third Ventricles Neurosurgery 51 [Suppl 1]: 207–271, 2002)

2.2.10. Ventricularis Quartus (4. ventrikül)

Cerebellum'un ön tarafında, medulla oblongata'nın üst yarısı ile pons'un arka tarafında yer alan ventriculus quartus, kaudalde canalis centralis ile devam eder. Cerebellum çıkarıldığında, ventriculus quartus'un tabanı eşkenar dörtgen şeklinde görülür; buraya fossa rhomboidea adı verilir. Fossa rhomboidea'yı aşağıda bulbus'un üst yarısının, yukarıda ise pons'un tamamının arka yüzleri oluşturur. Tavanını ise; cerebellum'un çentik şeklindeki ön yüzüne sokulan tegmen ventriculi quarti oluşturur. Fossa rhomboidea'yı orta hatta, longitudinal olarak uzanan sulcus medianus sağ-sol iki yarıma ayırır. Her bir yarım ise sulcus limitans ile medial (motor) ve lateral (duyusal) bölümlere ayırır. Medial bölümde, sulcus medianus ile sulcus limitans arasında yer alan ve longitudinal şekilde uzanan eminentia medialis bir çok motor çekirdek tarafından oluşturulur. Sulcus limitans'ın dış yanında bulunan area vestibularis'in derinliğinde vestibular çekirdekler konumlanmıştır. Bunlar dil hareketleri, yutma, solunum, kalp atım hızı, kan basıncının ayarlanması ile ilgili önemli yaşamsal merkezlerdir (9,12).

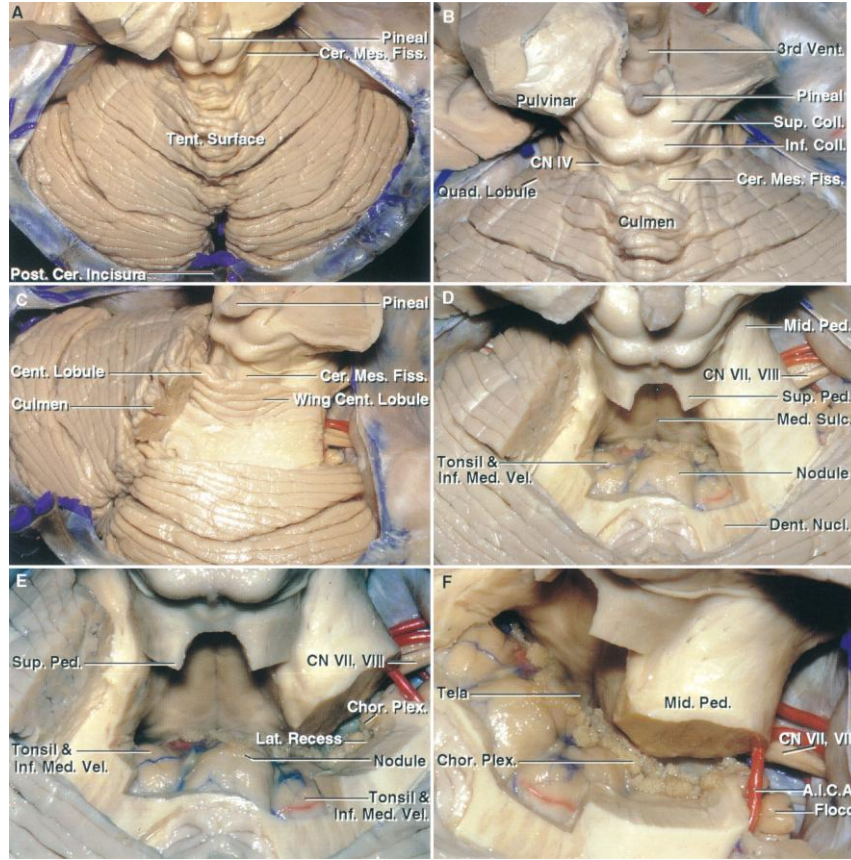
Ventriculus quartus'un iç yüzü ependim hücreleriyle kaplı olup, yukarıda mesencephalon'daki aqueductus Sylvius aracılığıyla ventriculus tertius ile birleşir. Aşağıda ise medulla oblongata ve daha aşağıda da medulla spinalis'deki canalis centralis ile devam eder. Ventriculus quartus'un dar olan lateral duvarlarını yukarıda pedunculus cerebellaris superior'lar, aşağıda ise pedunculus cerebellaris inferior'lar oluşturur.

Tegmen ventriculi quarti'nin üst yarısını, pedunculus cerebellaris superior'un medial kenarları ile bu kenarlar arasında girilen ve ince beyaz cevherden oluşan velum medullare superius oluşturur. Velum medullare superius'un dış yüzüne ise vermis'in lingula'sı yapışır. Frenulum veli medullaris superius, her iki tarafın colliculus inferior'ları arasından çıkarak velum medullare superius ile birleşir. Bu birleşme yerinden ise 4. kafa çifti olan n.trochlearis çıkar. Tegmen ventriculi quarti'nin alt yarısını ise, velum medullare inferius ve tela choroidea ventriculi quarti oluşturur. Velum medullare inferius sinir lifi içermeyen ince bir yapıdır, bu ince yaprağın iç

yüzünü ependim hücreleri, dış yüzünü ise pia mater oluşturur. Tegmen ventriculi quarti'nin en alt bölümünü ise iki pia mater'den oluşan tela choroidea oluşturur. Pia mater'in damarları zengin bir kapiller ağ oluşturur ve tela choroidea'yı delerek ventriculus quartus boşluğuna girer. Karnıbahar manzarasındaki bu oluşuma, plexus choroideus ventriculi quarti denilir. L harfi şeklinde olan plexus choroideus'un birer kolları orta hatta birbirine yakın olarak bulunur (Resim 4). Diğer kolları ise yan taraflardaki, recessus lateralis'lere doğru uzanır. Velum medullare inferius, velum medullare superius'un serebellum'a tutunduğu yerin arka ucundan başlayarak aşağıya obex'e kadar daralarak uzanır. Yan taraflarda pedunculus cerebellaris inferior'a tutunduğu yere ise taenia ventriculi quarti denilir. Buna göre ventriculus quartus'un tavanını oluşturan yapılar önden arkaya sırasıyla velum medullare superius, velum medullare inferius ve tela choroidea ventriculi quarti'dir. Taenia'ların alt uçlarını transvers yönde birbirine bağlayan yapıya obex denilir (10).

Ventriculus quartus'un her iki tarafta, üst dış kenarını pedunculus cerebellaris superior, alt dış kenarını tuberculum gracile ve tuberculum cuneatum ile pedunculus cerebellaris inferior; tavanını (arka duvarını) üst tarafta velum medullare superior, alt tarafta plexus choroideus ventriculi quarti; tabanını (ön duvarını) ise fossa rhomboidea oluşturur. Ventriculus quartus'un sağ ve sol tarafta, üst-dış ve alt-dış kenarlarının birleştiği yerde oluşan çıkmazlara recessus lateralis adı verilir (Resim 7) (6,12).

Ventriculus quartus'un arka duvarının alt yarısında üç tane delik bulunur. Bunlardan tek ve orta hatta olanı foramen Magendi adını alır. Bu delik velum medullare inferius'un alt-orta kısmında obex'e yakın olarak bulunur. Çift olan ve recessus lateralis'lerin uçlarında yer alana ise foramen Luschka denir. Bu delikler ventriculus quartus'u subaraknoid aralığa bağlar. İçlerinden BOS geçer (6,9,10,12).



Resim 7. Ventriculus quartus

(Rhoton A L: Cerebellum and Fourth Ventricle, Neurosurgery, Vol. 47, No. 3, (Suppl 10, 2000)

2.2.11. Hipotalamus Anatomisi

Hipotalamus, ventriculus tertius'un her iki duvarının sulcus hypothalamicus'un altında kalan kısmı ile ventriculus tertius'un tabanında yer alır. Hipotalamus önde, aşağıdan yukarıya doğru chiasma opticum, lamina terminalis ve commissura anterior; lateralde subthalmusun ön kısmı, capsula interna'nın crus anterior'u ve tractus opticus; arkada aşağıdan yukarıya doğru corpus mamillare, mesencephalon'un tegmentum kısmı ve talamus ile sınırlanmıştır. Corpus mamillare'ler, fossa interpedicularis'in hemen ön tarafında bulunan bir çift oval yapıdır.

Ventriculus tertius'un tabanında önde chiasma opticum, arkada corpus mamillare arasında yer alan hipotalamus kısmına tuber cinereum, bu oluşumun ortasındaki aşağıya doğru kabarık kısma eminentia mediana adı

verilir. Eminentia mediana'dan aşağıya doğru uzanan infundibular kısım nörohipofiz ile devam eder (14).

Hipotalamus merkezi sinir sisteminin endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki entegrasyonunu sağlayan bölümdür. Tüm beyin bölgelerinden direkt veya indirekt sinir lifleri alır ve aktivitesi kısmen de olsa üst merkezler tarafından kontrol edilir. Öte yandan hipotalamusta yer alan peptiderjik nöronlar otonom olarak işlevlerini sürdürebilir. Bu otonom işleyişin üzerine gerek hipotalamus içi ve gerekse diğer beyin bölümlerinden gelen nöral girdiler eklenir.

Hipotalamus, farklı kaynaklardan gelen sinyalleri toplayıp entegre ederek ve bunları hipofize yönlendirerek, hipofiz işlevinin düzenlenmesinde anahtar rolü oynar. Hipotalamik nöronlar, çevresel, nöral ve hormonal kontrol altındadır. Hipotalamus, vücuda su alımının düzenlenmesi, açlık-tokluk, öfke, korku gibi korunma reaksiyonları vücut sıcaklığının düzenlenmesi, cinsel davranışlar ve hipofiz hormon salgılanmasının düzenlenmesi gibi işlevlerle ilgili çekirdeklerden oluşur. Bu çekirdeklerden nöroendokrin işlevlerle ilgili olanlar 2 grupta toplanır. Supraoptic (SO) ve paraventricular (PV) çekirdekler.

Hipotalamusun ön bölgesinde yer alan bu çekirdeklerin nöronları aksonları arka hipofizdeki kılcal damarlar üzerinde sonlanan magnoselluler nöronlardır. Bu nöronlarda sentezlenen hormonlar nörofizin proteini ile birlikte büyük sitoplazmik salgı granüllerinde depolanır ve nöronlar uyarıldığında ekzositozla salıverilerek kılcal damarlara diffüze olur. Vasopressin ve oksitosin içeren granüller, hem SO hem de PV nöronlarda bulunur.

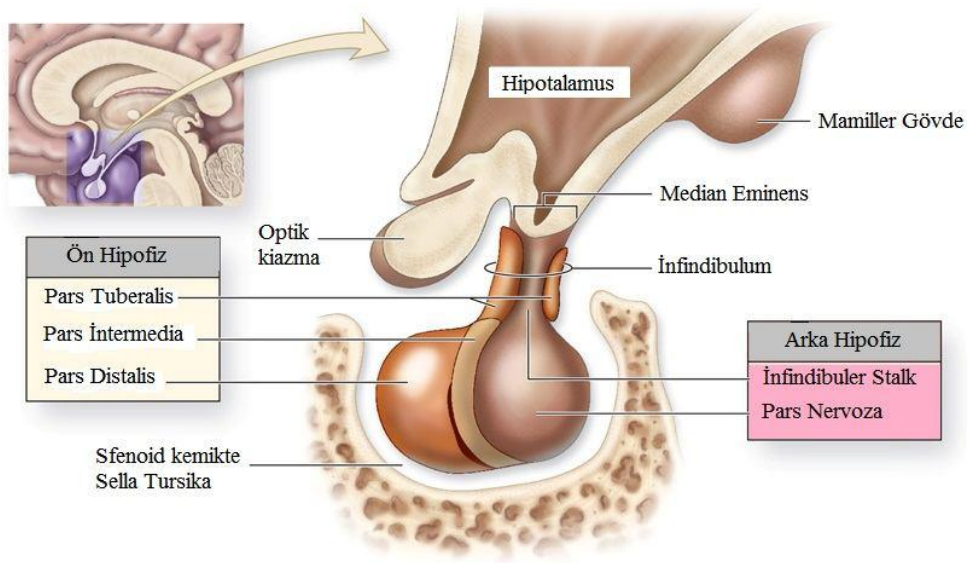
Nöronlar, nörohipofize ek olarak vasopressin salgılayan lifler median eminens'in dış tabakalarına da gider. Hipotalamik-hipofizotropik çekirdekler; ventriculus tertius'un lateral duvarında yerleşmiştir. Morfolojik olarak birbirinden ayırt edilebilir, ancak işlevsel olarak bütünlük gösterirler. Küçük parvo-cellular nöronların aksonları median eminens'in dış tabakasında primer kılcal damar ağının yakınında sonlanır. Sinir sonlanmalarında ön hipofiz hormonlarını kontrol eden serbestleştirici hormonları depolayan yoğun veziküller vardır. Ekzositozla salıverilen bu hormonlar primer kılcal damar

ağına diffüze olarak adenohipofize taşınır. Adenohipofizden hormon salgılanması üç düzeyde kontrol edilir. Bu kontrol, geri bildirim mekanizması ile gerçekleşir ve genellikle negatiftir (15).

2.2.12. Hipofiz Anatomisi

Hipofiz bezi, yaklaşık 1 cm büyüklüğünde fasülye şeklinde bir yapıdır ve beyin tabanında sfenoid kemiğın üst yüzeyindeki sella turcica'da bulunur. Hipofiz bezi, hipofizyel stalk ya da infundibulum olarak bilinen pitüiter stalk ile hipotalamusa bağlıdır (Şekil 2). Bu bez dura tabakasıyla örtülüdür ve sella turcica'nın üst kısmında dura tabakası, pitüiter stalk için süngerimsi diyafram sellayı oluşturur (16).

Hipofiz bezi, küçük damarsız bir bölge olan pars intermedia ile ayrılan 2 loba sahiptir. Anterior lob; hipofiz bezinin %80'ini oluşturur. Embriyolojik olarak farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden meydana gelmiştir. Bu lob; ACTH, TSH, gonadotropinler (FSH, LSH ve bunların alfa alt grupları), GH ile prolaktini salgılar. Posterior lob, nöral bir doku olup hipotalamusun uzantısıdır. Hipotalamustaki hücrelerden elde edilen arginin-vazopresin ve oksitosini depolar (17).



Şekil 2. Hipofiz bezi bölümleri

2.2.12.1. Hipofiz Bezinin Damarları ve Portal Sistem

Hipofiz bezinin arterleri a.carotis interna'nın dalları olan a. hypophysialis superior ve a.hypophysialis inferior, direkt olarak a.carotis interna'nın intrakavernöz dallarından ve a.communicans posterior'dan gelir. A.hypophysialis inferior sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir; a.hypophysialis superior ise her iki tarafta birkaç adetten oluşur. A.hypophysialis inferior, a.carotis interna'dan kavernöz sinüs içinden çıkar, a.hypophysialis superior ise a.carotis interna'nın supraklinoid segmentinden çıkar (18,19).

Nörohipofizin venöz drenajı üç olası yolla gerçekleşir:

1. Uzun ve kısa portal damarlar vasıtasıyla adenohipofize,
2. Geniş inferior hipofizeal venler vasıtasıyla duranın venöz sinüslerine,
3. Median eminens'ten gelen kapillerler vasıtasıyla hipotalamusa drene olurlar. Adenohipofizin venöz drenajı oldukça kısıtlıdır ve onu direkt olarak sistemik dolaşıma bağlayan damarların sayısı azdır. Kanın hangi yolla bu kısmı terk ettiği çok belli değildir (18,19).

2.2.13. Hipofiz Bezinin Sitolojisi

Anterior hipofiz bez hücreleri; önceleri çeşitli boya tipleri temel alınarak asidofil, bazofil ya da kromofob olarak sınıflandırılırlardı. Ancak günümüzde bu hücreler, salgıladıkları hormonlara göre sınıflandırılırlar (20).

Somatotroplar: Anterior hipofizer hücrelerin yaklaşık %50'sine karşılık gelen GH salgılayıcı granüler, asidofilik hücrelerdir. Bu hücreler, hipofiz bezinin daha çok lateral kısmında bulunurlar.

Laktotroplar: Yaşa, cinsiyete ve doğuma göre anterior hipofiz hücrelerin %10 ile %25'ini oluşturan prolaktin salgılayıcı, asidofilik hücrelerdir. Bu hücreler, hipofiz bezinin içine gelişmiş güzel bir biçimde dağılmıştır.

Kortikotroplar: ACTH salgılayan, bazofilik hücrelerdir. Genellikle hipofiz

bezinin anteromedial bölümünde (mukoid yapıda) yer alırlar ve anterior hipofiz hücrelerin %15-20'sini oluştururlar.

Gonadotropolar: LH, FSH ve glikoprotein hormonlarının hormonal açıdan etkisiz alfa subünitelerini salgırlar. Bezin her tarafında bulunan bu hücreler, çoğu kez bazofiliktir ve anterior hipofiz hücrelerinin %10-15'ini oluştururlar.

Tirotroplar: Anterior hipofiz hücrelerin %10'dan azını oluştururlar ve TSH salgırlar. Bu hücreler, hipofiz bezinin anteromedial bölümlerinde bulunurlar.

Mamosomatotropolar: GH ve prolaktin salgırlar (20). Normal bir anterior hipofiz bezinde null (etkisiz) hücre olarak adlandırılan diğer kromofobik hücreler de yer alır. Bu hücreler, hormonal açıdan etkisizdir ve bunların işlevsel rolü bilinmemektedir (20). Posterior hipofiz hormonları salgılayan hücreler, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeğinde bulunan magnoselüler nöronlardır. Bu hormonlar hipotalamusta üretilir, aksonlar yoluyla posterior hipofize gönderilir ve sirkülasyona karışana kadar burada depolanırlar (22).

2.2.14. Sella Anatomisi

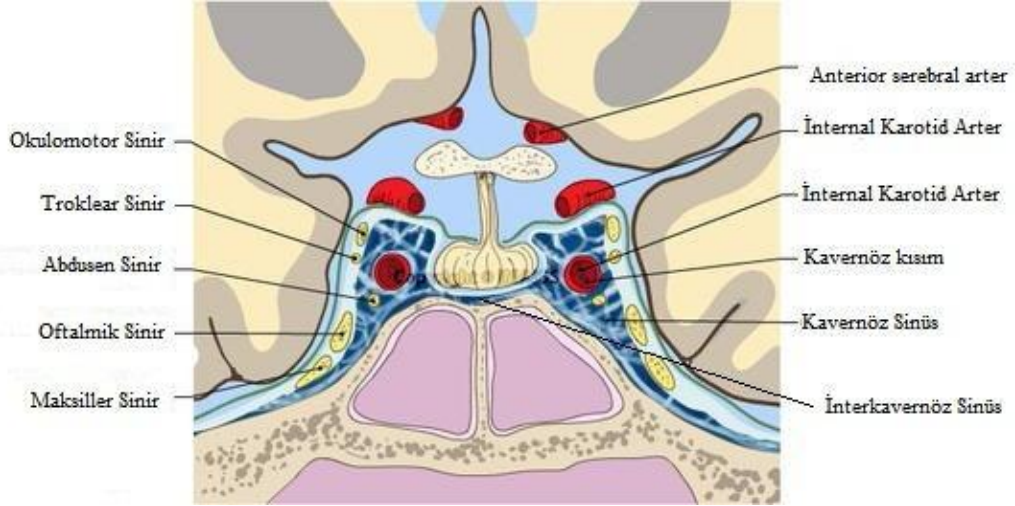
Sella bölgesi, kafa tabanında, aşağı yukarı orta hatta yerleşmiş, sfenoid kemiğin ve ona ait yapıların oluşturduğu bir alandır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberculum sella ve processus clinoideus medius'lar, arkada dorsum sella ve processus clinoideus posteriorlar vardır. Bu iki yapı önden ve arkadan fossa hypophysialis'i sınırlar. Yanlarda sulcus caroticuslar, daha ön yanlarda canalis opticuslar ve processus clinoideus anteriorlar yer alır. İskelet yapının içerisine yerleşmiş yumuşak dokular incelendiğinde, orta fossa hipofiz içerisinde hipofiz bezi görülür. Hipofizin en yakın komşuluğunu üstte diaphragma sellae ve çevresindeki sinüs intercavernosus meydana getirir. Daha üstte chiasma opticum, yanlarda sinüs cavernosuslar ve altta sfenoid sinüs bulunur. Arkada ve arka yanlarda a.cerebralis posterior, a.communicans posterior ve kavernöz sinüse girmek üzere olan

n.oculomotorius ile komşuluk yapar. Önde ise a.hypophysialis superior, kiazmatik dallar ve daha yanlarda n.opticus'lar yer alır. Foramen diaphragma sellae'dan geçen hipofizin stalkı, tam ortadan değil, daima dorsuma yakın olarak seyreder (23).

2.2.15. Sella Turcica

Sella turcica, sfenoid kemik üst yüzey posteriorunda ve orta hatta bulunan 'U' şeklindeki çukurdur. Sella turcica'nın orta kesiminde bulunan çukurluk pituiter fossa adını alır. Pituiter fossanın anterior kesimindeki enine geniş kabartı tuberculum sella adını alır ve bu yapının her iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior clinoid process denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior clinoid process'in hemen altında iki küçük çıkıntı halinde middle clinoid process'ler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum sella'dır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior clinoid process adını alır. Sella turcica'nın genişliği, tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sella turcica'nın derinliği tuberculum sella ile dorsum sella'yı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir.

Sella turcica'nın lateralinde bulunan kavernöz sinüs lateral duvarında okulomotor, trochlear, trigeminal sinirin oftalmik, maksiller ve mandibular dalları ve kavernöz internal karotid arter (a.carotis interna C3 segmenti) bulunmaktadır. Sellanın tabanında ise hipofizi anterior ve posteriordan sarmalayan interkavernöz sinüs bulunmaktadır (Şekil 3) (23).



Şekil 3. Cella turcica (koronal kesit) ve komşulukları

2.2.16. Diaphragma Sellae

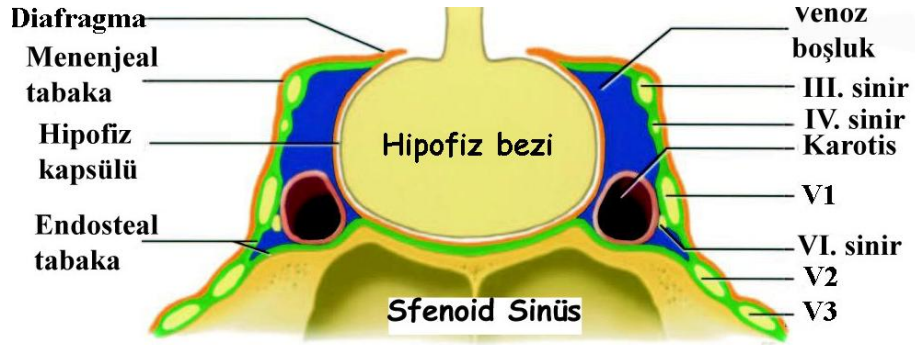
Diaphragma sellae, sella turcica'nın tavanını yapar ve hipofiz bezini çevreler. Sadece pitüiter stalk'ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diaphragma sellae sirkülerden çok köşeli ve düzden çok konveks ya da konkav olma eğilimindedir. İnfundibulum etrafında inceyken periferde biraz daha kalındır. Diafragmanın merkezindeki açıklık, pitüiter stalktan daha büyük boyuttadır. Diafragmanın açıklığı vakaların %56'sında 5 mm veya daha fazla bulunmuştur (23). Araknoid, diafragmanın açıklığından sella turcica'ya, yaklaşık hastaların yarısında protrüde olur. Cerrahi sırasında açılırsa postoperatif BOS kaçağının olası nedenidir (23).

2.2.17. Kavernöz Sinüs Anatomisi

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı da iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve n.oculomotorius, n.trochlearis, n.trigeminus'un kılıfları tarafından oluşturulur. N.trigeminus'un 2. dalı kavernöz sinüsün bu dura tabakasının arasından geçer, daha sonra foramen

rotundumdan geçerek orta fossadan çıkar. N.trigeminus'un 3. dalı alttan durayı delerek çıkar ve foramen ovale ile kemikten çıkar.

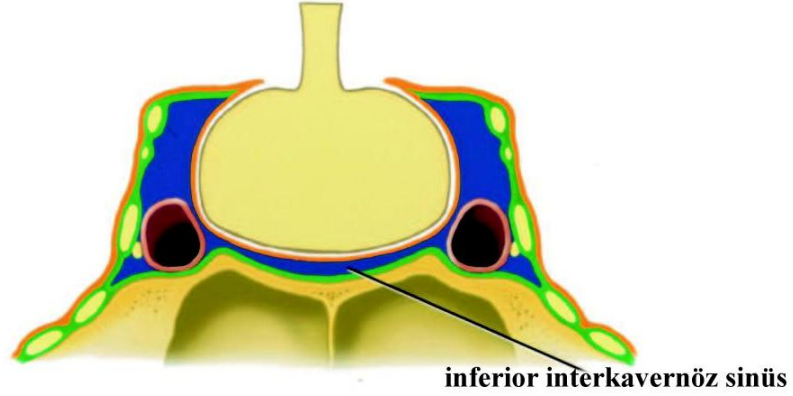
A.carotis interna ve n.abducens kavernöz sinüs içerisinde bulunur. Sinüs önde fissura orbitalis superior'dan giren oftalmik venlerle başlar. Arkada sinüs petrosus superior ve inferiorlara açılır (Şekil 4) (23).



Şekil 4. Kavernöz sinüs anatomisi ve hipofiz bezi ilişkisi (koronal kesit)

2.2.18. İnterkavernöz Sinüsler

Sella içindeki interkavernöz bağlantılar genellikle hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre adlandırılır. Hipofizin anteriorundan geçenlere anterior intercavernous sinüs, hipofizin posteriorundan geçenlere de posterior intercavernous sinüs adı verilir. Anterior sinüs, posteriordan daha büyüktür, biri ya da ikisi birden bulunmayabilir. İnterkavernöz bağlantılar %76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında, %32 oranında da inferior veya posteriorunda görülmüştür. Anterior intercavernous sinusler sıklıkla diaphragma sellae ile bezin anterior yüzü arasındaki açıda yerleşiktir, %10'u aşağı ulaşır, anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirküler sinüsler adı da verilir (Şekil 5) (23).



Şekil 5. İnterkavernöz sinüs ve hipofiz ilişkisi (koronal kesit)

2.3. Beyin Omurilik Sıvısının İşlevi

Plexus choroideus tarafından salgılanan ve subaraknoid aralık içerisinde bulunan BOS, santral sinir sistemi ile bunu çevreleyen kemikler arasında mekanik travmalara karşı koruyucu bir yastık işlevi görür. BOS'un bundan başka, santral sinir sisteminde beslenme, metabolitlerin uzaklaştırılması ve hipotalamustan salgılanan bazı hormonların hipofize ulaştırılması gibi işlevleri de vardır. Toplam hacmi yaklaşık 125 ml olan BOS'un 1/5'i ventriküller içerisinde, geriye kalanı ise subaraknoid aralıkta bulunur. BOS'un basıncı, yatan bir şahısta 60-150 mm H₂O civarındadır. İnsanda BOS yapım hızı 0.37 ml/dk ya da 20 ml/saat'tir, yenidoğan döneminde bu oran daha düşüktür (0.20 ml/dk) (24). Bir diğer hesaplama erişkinlerde günlük BOS üretimi yaklaşık 450-500 cc olarak ifade edilebilir. Üretilen BOS'un büyük kısmı (%70'i) ventriculus lateralis'lerden salgılanır (25). BOS renksiz ve berrak, alkalen bir sıvı olup, normalde içerisinde hücre bulunmaz. Ancak sitolojik tetkikinde 0-6 mononükleer hücre bulunması normal kabul edilir. İçerdiği maddeler açısından seruma benzemekle birlikte, BOS içerisindeki protein, glukoz ve iyon miktarları serumdakinden farklıdır. Plazmayla izotoniktir; ancak daha az protein ihtiva eder. Dansitesi 1003-1008, pH'u 7.4-7.6'dır. %15-45 mg protein, %45-75 mg glukoz bulunur. Dışarıda 1500 gr gelen beyin, BOS içerisinde 50 gr kadar gelir, bu da beynin korunmasında önemli rol üstlenir (24).

2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Fizyolojisi ve Dolaşımı

Büyük bölümü ventriculus lateralis'lerden salgılanan BOS, foramen Monro yoluyla ventriculus tertius'a gelir. Burada salgılanan BOS'la birlikte Sylvius kanalından geçerek ventriculus quartus'a gelir. Buranın tavanında bulunan foramen Magendi ve foramen Luschka yoluyla subaraknoid aralığa geçer. Buradan granulationes arachnoidales (Paccihioni korpuskülleri) tarafından emilerek venöz sisteme geçer. BOS, medulla spinalis'in canalis centralis'ini döşeyen ependim hücrelerinden de biraz salgılanarak ventriculus quartus'a gelir. BOS, kranial ve spinal sinirlerin perinöral aralıklarındaki kapiller lenf damarları tarafından da bir miktar emilir. Ayrıca spatium subarachnoideum'da bulunan venlere de direkt olarak açıldığı sanılmaktadır (Şekil 6). Çocuklarda BOS aqueductus cochlea (canaliculus cochleae) aracılığı ile iç kulağın perilemfası ile bağlantı kurar. Erişkinlerde bu bağlantı kapanır (10).

BOS üretim ve emilimi normal fizyolojik şartlarda dinamik dengededir. Üretim ve emilimdeki değişiklikler intrinsik kompensatuar mekanizmalarla düzenlenir. Bu mekanizmalar bloke olursa BOS miktarı patolojik düzeye ulaşır. Gestasyonun 35. gününde mezenşim, invajinasyon ile ventriculus lateralisler, ventriculus tertius ve quartus'un tavanından girerek plexus choroideus'u oluşturmaya başlar. İntrauterin yaşamın 50. gününde BOS yapımı başlar (4).

Plexus choroideus'lar villuslardan oluşan bir yapıdır. Her villus üzerinde siliolar bulunan tek tabakalı kübik epitelyum ile kaplıdır. Bu hücreler kollagen, fibroblast ve sinir liflerinden oluşan bir bazal membran üzerine otururlar. Her villusun ortasında, endotel hücreleri arasında sıkı bağlantıları olmayan, gevşek duvar yapısı bulunan bir kapiller bulunmaktadır. Plexus choroideus'taki kan-beyin bariyeri, parankimin aksine kapillerdeki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarla değil, villus üzerindeki hücreler arasında bulunan sıkı bağlantılarla oluşmaktadır. Bazal membranın üzerindeki epitelin apikal yüzeyi sıkı olarak dizilmiştir ve apikal sıkı bağlantı kan-BOS bariyerini oluşturur (4).

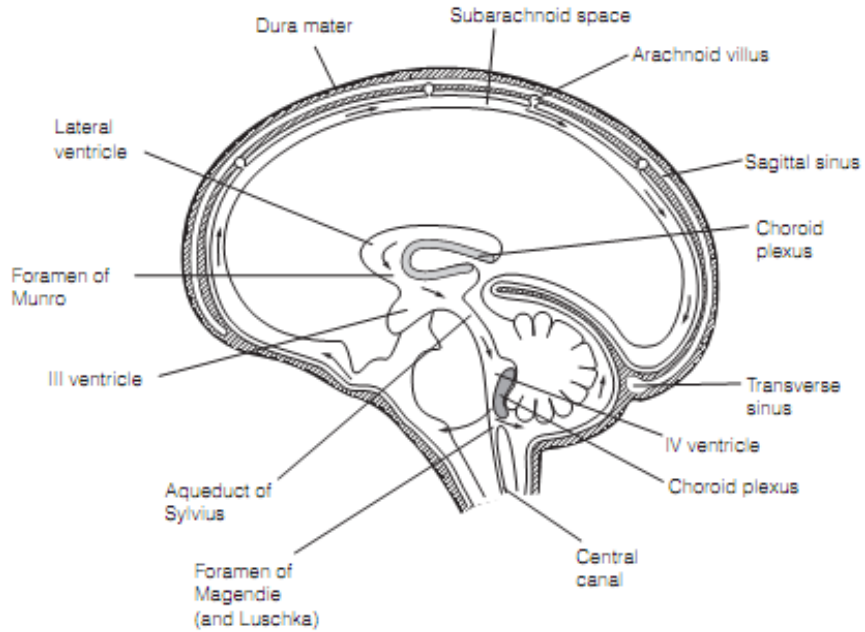
BOS'un yapım yeri olarak plexus choroideus, endim tabakası ve parankim düşünölmektedir. İzole edilmiş plexus choroideus preparatlarının incelenmesi BOS'un %80'e yakın kısmının yapımından plexus choroideus'un sorumlu olduğunu göstermiştir (4). Plexus choroideus hariç tutulduğunda ise koroid dışı kaynaklardan üretilen BOS, toplam BOS'un yaklaşık olarak %20'sidir. Bu da progresif hidrosefalinin koroid pleksektomiye rağmen yeterince kontrol edilememesinin nedenini açıklar.

Çeşitli grupların çalışmalarının gösterdiği bulguları özetleyen Welch, beyin hacminin %15'nin ekstraselöler boşluktan ibaret olduğunu belirtmiştir. Ekstraselöler bölgenin bilinen varlığı, ekstraselöler sıvı ile BOS arasındaki alışverişi engellenemeyen bir endimal tabakanın olması ve her iki sıvının benzer kompozisyonları, BOS oluşumunda koroid dışı ana kaynağın beyin parankiminin kendisi olabileceğini belirtmiştir. Yani BOS'un ekstrakoroidal kaynağı esas olarak beyindeki serebral metabolizma yan ürünü olan ekstraselöler sıvının transependimal yolla ventriköl içine geçişiyle olur.

BOS'un üretim aşamalarından ilki villusun ortasındaki kapillerden, endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar olması nedeni ile hidrostatik basınç sonucu damar dışına sızan ultrafiltratın villus ortasında birikmesidir. Bu birikinti plexus choroideus hücresi tarafından BOS adı verilen sıvıya dönüştürölerek salgılanmaktadır. Bazal membran tarafında biriken ultrafiltrat Na^+-K^+ ATP'azın sodyumu aktif olarak hücre içine pompalamasıyla hücre içine sodyum geçişini sağlamakta, su da sodyum ile birlikte pasif olarak hücre içine girmektedir. Klor da bu pompadan bağımsız olarak hücre içine girmektedir. Hücre içinde BOS özelliklerini alan sıvı yine aynı pompanın yardımıyla ventriköl içine bakan hücre duvarı tarafından aktif olarak ventriköler boşluğa salgılanmaktadır. Bu olay bir denge içerisinde sürdürölmektedir. Normal fizyolojik durumlarda BOS üretimi intrakranial basınçtan etkilenmez, ancak yeteri kadar yüksek intrakranial basınç, BOS yapımının birinci aşaması olan ultrafiltrat yapımını etkileyeceğinden BOS yapımında azalma görölabilir.

Serum osmolaritesindeki değişikliklerin veya vücut ısısının BOS yapımında etkili olmadığı gözlenmiştir. BOS yapımını etkileyen maddelerden furosemid'in karbonik anhidraza etkiden çok, hücre içine giren klorürü durdurması ile BOS yapımında azalmaya neden olduğu sanılmaktadır. Asetazolamid ise, hücre içinde bikarbonat yapımında ve BOS oluşumunda önemli rolü olan karbonik anhidraz enzim blokajı ile insanlarda ve deneysel modellerde BOS yapımında azalmaya neden olmaktadır.

BOS emilimi daha çok sinus sagittalis superior boyunca yerleşmiş olan araknoid granülasyonlar ile olur. Subaraknoid bölgeden araknoid granülasyonlardaki venöz gölcüklere gelen BOS, buradan emilir. BOS emiliminde alternatif yol olarak n.olfactorius kılıfı gösterilebilir. Özellikle intrakranial basınç artışı sırasında bu yolların daha fazla çalıştığı sanılmaktadır (4). BOS üretimi enerji bağımlı bir süreç olup karbonik anhidraz enzimi varlığına bağlıdır. BOS emilimi ise enerji gerektirmeyen bir süreçtir. Bir teoriye göre plexus choroideus'lardan araknoid vililere doğru olan BOS akımı kardiyak pulsasyonun intrakranial yansıması ile birlikte oluşan "bulk-flow" şeklinde olur. Bu teori giderek artan oranda sorgulanmakta ve doğruluğu tartışmalı bulunmakta ise de halen yaygın olarak kullanılan bir teori konumunu sürdürmektedir (1).



Şekil 6. Beyin omurilik sıvısı dolanım yolları

BOS yapımı KİB'dan bağımsızken, BOS emilimi KİB'na bağımlıdır. Araknoid vililerdeki "valv"lerin açılması için gereken basınç farkı (KİB ve sagittal sinüs basınçları arasındaki fark) 70 mmH₂O'dur (5 mmHg) ve KİB ancak bu eşiği aştığında vililerden BOS geçişi ve emilimi mümkün olur. Bu düzeyin üzerinde olacak BOS emilimi doğrudan KİB artışı ile orantılıdır. Eğer KİB artarsa BOS emilimi de artar, KİB azalırsa BOS emilimi de azalarak normal KİB korunmaya çalışılır. Bir baz değerinin altında absorpsiyon azalır. Cutler ve arkadaşları tarafından grafiksel olarak ifade edilmiş olan bu değer 68 mm H₂O'dur. Normalde yatar pozisyonda ve istirahatte KİB erişkinlerde 120±20 mmH₂O (tam olarak bilinmese de, kimi yayınlarda küçük çocuklarda 30-70 mmH₂O ve yenidoğanda da 20-40 mmH₂O olduğu ifade edilmektedir) düzeyinde, sagittal sinüs basıncı ise 3-8 mmHg düzeyinde iken ayakta bu basınç -10 mmHg düzeyine kadar düşebilir. Bu durumda hidrosefalinin, BOS üretiminde artma, BOS emiliminde azalma, BOS akımında blok ve venöz sinüs basıncında artma nedeniyle gelişebileceği kolayca anlaşılabilir (1).

2.4. Hidrosefali

2.4.1. Hidrosefalinin Tarihçesi

Pediyatrik nöroşirürjinin kurucusu sayılan Donald Matson hidrosefaliyi şöyle tanımlamıştır: "Hidrosefali bir hastalık değildir. BOS'un, hayatın herhangi bir döneminde basınç değişikliği sonucu (genellikle artan basınç ile) ortaya çıkan bir patolojik durumdur." Aradan 35 yıl geçmiş olmasına rağmen hidrosefalinin tanımlanmasında çok fazla bir değişiklik olmamıştır.

Hidrosefali ile ilgili ilk kayıtlar Mısır ve Mezopotamya'dan başlar. M.Ö. 1500'lerde Ebers papirüslerinde hidrosefaliye ait bilgilere rastlanmıştır (4). Tıbbın babası olarak bilinen Hipocrates, hidrosefalinin tedavisindeki bilgi ve girişimlerde bulunan ilk hekimdir. Hipocrates ilk defa ventriküler ponksiyondan söz etmiştir (26).

Galen (M.S.130-200) "Water on the brain" tanımlamasını, Vesalius (1514-1564), hidrosefalinin anatomik ve patolojik özelliklerini ortaya koymuş, BOS'un ventriküllerde biriktiğini göstererek, ilk kez internal hidrosefalinin

tanımını yapmıştır. 1664'de Thomas Willis, plexus choroideus'un BOS salınımını yaptığını ve BOS'un venöz sisteme drenajını ortaya koymuştur. Franciscus Sylvius (1614-1672) aquaduktus stenozu, 1701'de Pachionib, araknoid granüler cisimleri, 1774'de Cotugno serebral ventriküllerden BOS aspirasyonunu, Monro (1733-1817) intraventriküler foramenleri, 1786'da Robert Whytt ilk kez internal ve eksternal hidrosefaliyi tanımlamışlardır (4,26).

Hidrosefali antik Yunanda ventriküler ponksiyon ile tedavi edilmeye çalışılmıştır. Denenen diğer yöntemler arasında kusturma, diüretikler ve başı elastik bandajlarla sarma sayılabilir. Yine 19. yy da cam, gümüş, lastik gibi materyallerle ventrikül içi sıvı cilt altı ya da subdural mesafeye drene edilmeye çalışılır ama başarılı olunamamıştır (1).

Hidrosefalinin modern anlamda anlaşılmasında ve tedavisinde ilk önemli adımı 1825 yılında 4.ventrikülü tanımlayarak Magendie atmıştır. Daha sonraki en önemli gelişme Dandy ve Blackfan'ın hidrosefali oluşum mekanizmaları üzerinde yaptıkları çalışmalarla obstrüktif (nonkommunike) ve non-obstrüktif (kommunike) hidrosefali tiplerini tanımlamalarıdır. Hidrosefalinin tedavisinde önemli gelişmeler ise 1918'de plexus choroideus'un önce rezeke edilmesi ve ardından endoskopik olarak koterizasyonu ile başlamıştır. Daha sonra 1925 yılında Heile BOS'u sırasıyla üretere, subgaleal mesafeye, plevra ve peritoneal kaviteye yönlendirmeyi denemiştir. Tüm bunlara rağmen 1940'li yıllara kadar çoğu hidrosefali vakası umutsuz kabul edilmiş ve nadiren tedavi edilmiştir. Sonuç olarak da hidrosefali tedavisi mümkün olmayan ve doğal seyri ölümlle sonlanan bir hastalık olarak değerlendirilmiştir (1).

Tedavi edilmemiş olgularda hidrosefalinin doğal seyri ile ilgili ilk ciddi çalışma 1962'de Laurance ve Coates tarafından yapılmış ve mortalite oranı %49 olarak tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada da 1985 yılında Jensen, takip süresi 21-35 yıl arasında değişen tedavi edilmemiş 219 hidrosefali hastasında mortalite oranını %45 olarak bildirmiştir. Doğal seyri bu denli kötü olan hidrosefalinin tedavisinde yüz güldürücü gelişmeler Matson'ın 1945'de

nonobstruktif hidrosefalide polietilen bir tüple lumboperitoneal şant yerleştirerek olumlu sonuçlar almasıyla başlamıştır. İlk modern şant ise 1955'de John Holter adlı bir teknisyen tarafından hidrosefalik olarak doğan kendi çocuğunun tedavisi için geliştirilmiştir. Daha sonra 1960'da Pudenz ventriküloatrial (VA) şant tekniğini geliştirmiş, 1970'lerde ise silikon tüplerin kullanıma girmesiyle birlikte ventriküloperitoneal (VP) şantlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Endoskopik üçüncü ventrikülostomi de son yıllarda giderek yaygınlaşan bir diğer tedavi yöntemi olarak hidrosefali tedavisindeki bugünkü yerini almıştır (1).

2.4.2. Beyin Omurilik Sıvısı Dolaşım Patofizyolojisi

Moleküler biyolojide olan gelişmeler hidrosefalinin patofizyolojisini anlamada önemli pencereler açmaktadır. Sitoarkitektürel değişikliklerin çoğu artmış KİB'na bağlıdır ama bunun genetik bir defektten mi yoksa doğrudan artmış basınca bağlı bir patolojik değişimden mi kaynaklandığı net değildir. Hücre membranlarındaki Ca^{+2} kanallarının da ventrikül genişlemesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. BOS ayrıca trofik faktörleri de taşımaktadır. Dolanımın blokajından kısa bir süre sonra BOS'da proliferasyon sinyallerinin arttığı ve subependimal zonda hücre migrasyon ve proliferasyonunun gerçekleştiği öne sürülmektedir. Metabolizmada bozulma ve hücre membranlarında hasar BOS dengesini iyice bozmaktadır. Son çalışmalar oksidatif stresin plexus choroideus'larda $Na^{+}-K^{+}$ adenosin trifosfatı inhibe etmek yoluyla hidrosefali sürecine katıldığını göstermiştir. X'e bağlı konjenital hidrosefali erkeklerde primer idiyopatik epilepsilerin %8-15'inden sorumludur ve L1 hücre adezyon moleküllerindeki eksiklikle birlikte görülür. Patogenez ne olursa olsun hidrosefalide mikroskopik değişiklikler ve parankimal hasar ortak özellikler gösterir. Mikrovasküler yapıların sayısı ve çaplarında azalma sonucu periventriküler beyaz maddede kan akımında azalma ve doku kaybı gelişir (1).

Hidrosefalide oluşan patolojik değişikliklerin çoğu artmış intrakranial basınca bağlı gelişen mekanik distorsiyon, iskemi ve ekstraselüler ortamda

olan metabolik değişikliklere bağlıdır. Hidrosefalinin tipi ya da patogenezinin bağımsız olarak çoğu hastada mikroskopik değişiklikler ve parankimal hasar görülür (1).

Akut hidrosefali artmış KİB, serebral kan akımında azalma ve iskemik hasara neden olur. Bu dönemde periventriküler beyaz maddede ödem dikkat çekici bulgudur. Subakut ve kronik hidrosefalide ise patolojik değişiklikler, daha geçici ama daha belirgindir. Fibrozis, aksonal dejenerasyon ve fokal nöronal doku kaybı bu döneme özgü patolojik değişikliklerdir. Hidrosefali tedavi edilmeden bırakılırsa mikrodamarların sayısı ve çapında azalmaya ve periventriküler beyaz maddede kan akımının azalmasına ve hasara, ependimal hücre kaybı, subependimal gliosis ve korpus kallozumda incelmeye neden olur. Myelin, sinaps ve nöronlarda oluşan sekonder değişiklikler özellikle önemlidir. Patolojik değişiklikler ventriküler dilatasyonun derecesi, hızı, söz konusu alanın ventriküle yakınlığı, hastanın yaşı ve gelişimsel aşamasına bağlıdır. Hastaya cerrahi olarak şant takılması beyinde olan morfolojik değişiklikleri, kan akımını, ekstraselüler akım ve işlevini onarabilir ama hidrosefali derecesi ve süresi arttıkça aksonal hasar, nöronal ve reaktif glial değişikliklerin geri dönmesi mümkün olmayabilir. Bu nedenle şant sonrası ventrikül boyutunun küçülmesi her zaman için klinik düzelme anlamına gelmemektedir (1).

2.4.3. Hidrosefalide Epidemiyoloji

Tek ve izole olarak konjenital hidrosefali insidansı 1000 canlı doğumda 1-1.5 olarak kabul edilir. Bununla birlikte spina bifida, meningosel, meningomyelosel gibi diğer konjenital nörolojik hastalıklarla hidrosefali insidansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1.3 ile 2.9 olarak varsayılmaktadır. Birçok intrakranial patolojiye bağlı olarak da hidrosefali gelişebilir. Tüm bu gruplar göz önüne alındığında insidans her 1000 canlı doğumda 3-4 oranına ulaşmaktadır (1).

Hidrosefalilerin etyolojisinde, oranı %40'lara varan bir grubu konjenital hidrosefaliler oluşturur. Konjenital hidrosefali insidansı her 1000 canlı

doğumda 1-1.5 olarak kabul edilir. Konjenital hidrosefali sıklıkla çok sayıda tanınmış malformasyon ve nörolojik sendromla birlikte. Bu grup içinde aquaduct stenozu tek başına hidrosefalilerin %10'unu oluşturur. İkinci sıklıkta eşlik ettiği patoloji meningomyeloseldir. Diğer sık karşılaşılan nedenler arasında perinatal kanama, travma, subaraknoid kanama, tümör, geçirilmiş enfeksiyonlar, Arnold-Chiari malformasyonu, korpus kallosum agenezisi, serebellum hipoplazisi gibi kortikal malformasyonlar sayılabilir. Konjenital hidrosefali, akkiz hidrosefali ile karşılaştırıldığında hala pek çok etyolojik faktörün belirsiz olduğu görülmektedir (1).

Genetik geçişli konjenital hidrosefali etyolojisinde trizomi 13, trizomi 18, otozomal resesif geçebilen Dandy-Walker malformasyonu gibi sendromlar mevcuttur. Genetik bozukluk sonucu oluşan hidrosefaliler diğer sistem anomalileri ile birlikte görülmektedir (1).

2.4.4. Hidrosefali Tipleri

Hidrosefali bir çok farklı kategorilerde sınıflandırılmaktadır. En yaygın sınıflandırması obstrüktif (nonkommunike) ve nonobstrüktif (kommunike) şeklindedir ve burada sözü edilen ilişki ventriküler sistemle subaraknoid aralığın ilişkisidir. Ancak bazen bir hidrosefali nonobstrüktif olabilir ancak tıkanma yeri BOS'un başlıca emilim yeri olan superior sagittal sinüs civarındaki araknoid villuslarda bir tıkanma ise yine obstrüktif de olabilir (27).

2.4.4.1. Kommunike Hidrosefali

BOS emiliminin yeterli olmadığı durumlarda ortaya çıkar. İntraventriküler veya subaraknoid kanama, eritrosit tıkaçları ile araknoid villuslardan BOS emilimini yetersiz ya da kalıcı veya geçici olarak olanaksız hale getirir. Menenjit gibi enfeksiyonlar, toksinler veya skar dokusu meydana getirerek araknoid villusların işlevlerini bozarlar. Kommunike hidrosefali aynı zamanda BOS aşırı yapımında da ortaya çıkar. Bu nadir görülen durum çoğunlukla plexus choroideus papillomu veya karsinomu ile birlikte (27).

2.4.4.2. Nonkommünike Hidrosefali

BOS dolanım yollarının herhangi bir yerinde tıkanıklığa bağlı olarak BOS'un ventriküler sistemden subaraknoid aralığa ulaşamadığı durumlarda ortaya çıkar. Bu tıkanıklık BOS dolanım yolları tümör, enfeksiyon veya sinir sisteminin konjenital malformasyonları veya bu dolanım yollarını etkileyen herhangi bir olay sonucunda oluşabilir (27).

2.4.4.3. Konjenital Hidrosefali

Doğum öncesi oluşan durumlar sonucunda ortaya çıkar. Hidrosefali doğum esnasında mevcuttur veya sonradan ilerleyebilir. Örnekler arasında aqueduct stenozu, Dandy-Walker sendromu, X geçişli hidrosefali sayılabilir. Ayrıca myelomeningosel, Chiari malformasyonları, ansefalosel, CMV ve maternal Rubella enfeksiyonları sonucu da oluşabilir (27).

2.4.4.4. Akkiz Hidrosefali

Hastada daha önce olmayan bir durum sonucunda ortaya çıkar. Bu durumlar BOS dolanım yollarını tıkayarak BOS aşırı yapımı yaratarak veya emilmesini engelleyerek sonradan hidrosefaliye yol açabilirler. Örnek olarak konjenital olmayan yer kaplayıcı oluşumlar, enfeksiyonlar, BOS aşırı yapımına neden olan plexus choroideus papillomları sayılabilir. BOS emilimine engel olan intraventriküler kanama ve subaraknoid kanamalar da bu grupta yer alırlar (27).

2.4.4.5. Internal Hidrosefali

Ventriküler genişleme ve eşlik eden patofizyolojiyi ifade eder. Hidrosefali deyimini genellikle internal hidrosefaliyi ifade eder. (27).

2.4.4.6. Eksternal Hidrosefali

Subaraknoid ve subdural mesafede BOS birikimini tanımlar. Bebeklik çağında subaraknoid aralıkta BOS toplanması ve benign subdural effüzyon olarak ifade edilir. Subdural mesafede kanla karışık BOS birikimi genellikle travma sonucu ortaya çıkar. Baş büyümesini hızlandırır veya beyne bası yaparsa cerrahi olarak tedavisi gerekir (27).

2.4.4.7. Ex vacuo Hidrosefali

Beyin dokusu kaybını ifade eder. Bu durum doğum esnasında bulunabilir. Şizensefali veya hidranansefali sonucu beynin gelişmesindeki eksiklik sonucunda ventriküler sistem dilate olarak kalır. Keza beynin yıkıcı hasarları veya enfeksiyona bağlı atrofi, beslenme bozukluğu ve bilinmeyen bazı durumlar sonucu ventriküller beyin dokusu olmayan boşluğu doldurmak üzere genişlerler. Burada BOS basıncında herhangi bir artış ya da BOS üretimi-emilimi arasında denge bozukluğu yoktur (27).

2.4.4.8. Normal Basıncılı Hidrosefali

Kranium içi basıncı belirgin şekilde artmadan ortaya çıkar. Beyin dokusunda bası yapan bir ventriküler genişleme mevcut olup genellikle basınç normaldir. Hastalarda zaman içinde yavaş yavaş klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Klasik semptomlar yürüme bozukluğu, demans ve idrar kaçırmadır. Başlıca yaşlılıkta ortaya çıkmakla beraber çocukluk çağında da görülür (27).

2.4.4.9. Kompanse Hidrosefali

Tedavi edilmediği halde klinik ve radyolojik olarak ilerleme göstermeyen ve stabil bir ventriküler dilatasyondur (27).

2.4.4.10. Arrest hidrosefali

BOS üretim ve absorpsiyonunun bir dengeye gelip tedaviyle veya tedavisiz olarak hidrosefalinin durduğu ilerlemediği bir durumu ifade etmektedir (27).

2.5. Hipotalamus ve Hipofizde Hormonal Mekanizmalar

2.5.1. Anterior Hipofiz Hormonları

2.5.1.1. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Çoğunlukla adrenal korteksten glikokortikoid (kortizol) salınımını stimüle eder. Ayrıca androjen ve mineralokortikoid (aldosteron) salınımı üzerinde az bir etkiye sahiptir. Aynı türden polipeptid ve blipoprotein ürünler, cilt pigmentasyonunun kontrolünde rol alırlar. ACTH kortikotrop hücrelerde proopiomelanocortin (POMC)'in parçalanması ile oluşur.

POMC → ACTH+β LPH+β endodorfine +αMSH

ACTH 39 amino asitli bir polipeptiddir. Salgılanması CRH ile gerçekleştirilir. Salgılanma sirkadiyen ritm gösterir. ACTH etkilerini adenilatsiklaz aracılığıyla gerçekleştirir. Özellikle kortizol ve diğer glukokortikoidlerin sentez ve salgılanmalarını stimüle eder. Aldosteron üzerindeki etkisi çok azdır. Glukokortikoid sentez basamaklarının pek çoğunu aktive eder. ACTH glukokortikoid sentezi sırasında hücre içinde serbest kolesterol oluşumunu artırır, Etkili olduğu en önemli basamak kolesterolün pregnenolon'a dönüşüm basamağıdır (17,20).

2.5.1.2. Büyüme Hormonu (GH)

Protein sentezini ve yağ metabolizmasını yükseltir; karbonhidrat metabolizmasını ise düşürür. GH, çocuklarda boy uzamasını sağlar ve pek çok etkisini çeşitli dokularda GH'a tepki olarak üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla dolaylı bir biçimde yerine getirir (17,20).

2.5.1.3. Luteinize Edici Hormon (LH) ve Folikül-Stimulan Hormon (FSH)

Gonadların büyümesini ve üreme işlevininin gelişmesini kontrol eder. Kadınlarda FSH, foliküler gelişimden sorumludur, LH ise ovulasyonu başlatır. Erkeklerde FSH, sperm oluşumuna katkıda bulunur. LH ise Leydig hücrelerinin ürettiği testosteronu kontrol eder. Bu hormonlar, alfa ve beta adlı iki alt gruptan meydana gelmiştir. Alfa alt grubu, LH, FSH ve TSH'da yaygın olarak bulunur. Beta alt grubu ise her bir hormon üzerinde belli bir biyolojik etkiyi belirler (17,20).

2.5.1.4. Tiroid Stimulan Hormon (TSH)

Tiroid bezindeki tiroksin (T4) ve triiyodotronin (T3) salınımını uyarır.

2.5.1.5. Prolaktin (PRL)

Hamilelik sırasında meme gelişimini sağlar ve laktasyonu uyarır. Hedef organlar üzerindeki etkileri aracılığıyla bu hormonlar, neredeyse vücuttaki bütün metabolik süreçleri düzenlerler. Ancak GH tek bir hedef organa sahip olmaması bakımından diğer hipofizer hormonlardan ayrılır. Çünkü GH reseptörleri çoğu dokuda mevcuttur (17,20). Anterior hipofizer hormonların salınımını regüle edenler hipotalamusun arkuat nükleus hücreleri tarafından portal venöz sistemin içine bırakılırlar (20). Prolaktin salgılanması üzerine hipotalamusun asıl etkisi baskılayıcı yöndedir.

Prolaktin salgısını baskılayan hipotalamik hormonlar: Prolactin inhibiting hormon (PIH=Dopamin), GNRH-ilişkili peptid (GNRH associated peptid=GAP).

2.5.2. Posterior Hipofiz Hormonları

Posterior hipofiz hormonları, hipotalamus içinde supraoptik ve paraventriküler çekirdeğin hücre cisimlerinde sentezlenir. Bu hormonlar

sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinler haline gelirler. Bu bileşimler sirkülasyona katılana kadar sinir uçlarında depolandıkları posterior hipofiz bezine aksonlarla taşınırlar. Bu hormonlar, salınım sonucu taşıyıcı proteinlerden serbest bırakılırlar. İki önemli posterior hipofiz hormon bulunur: Arginin ve vzaopresin (20).

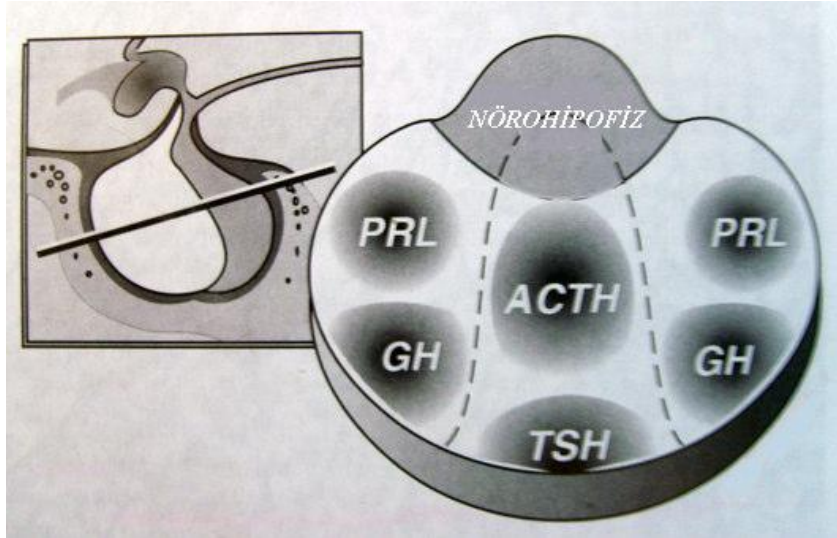
2.5.2.1. Arginin ve Vazopresin

Genellikle supraoptik çekirdekte sentezlenirler. Arginin vazopresin, böbrekler üzerinde etkide bulunarak yeniden su emilimini artırır, böylece kan hacmini ve serum ozmolaritesini kontrol eder (20).

2.5.2.2. Oksitosin

Genellikle paraventriküler çekirdekte sentezlenir. Uterusun düz kasları ve meme bezleri üzerinde etkilidir. Bu hormon fetüsün doğumuna ve emzirme sırasında süt salınmasına yardım eder (Şekil 7) (20).

Hipofiz loblarında bulunan diğer hormonlar, gastrin, CCK, renin, anjiyotensin-II, CGRP gibi hormonlar da hipofiz loblarında bulunabilen hormonlardır.



Şekil 7. Hipofizde dokusunda hormon salgılayan hücrelerin topografik dağılımı

2.5.3. Hipotalamik Hormonlar ve Portal Venöz Sistem

Anterior hipofiz bezdeki kanın büyük kısmı, hipotalamusun orta kısmından anterior hipofize giden uzun portal venlerle sağlanır. Nöral ve hormonal sinyallere tepkili hipofizden hormon salınımını kontrol etmek için hipotalamus, portal sistemin içine bazı düzenleyici hormonlar salgılar (17,20).

2.5.3.1. TSH Salgılayıcı Hormon (TSHRH)

TSH ve prolaktin salgılanmasını uyarır (17,20).

2.5.3.2. Kortikotropin Salgılayıcı Hormon (CRH)

ACTH salgılanmasını uyarır. Sirkadyen ritm, kortizol düzeyinde günlük değişmelere neden olur. Buna göre kortizol sabahları en düşük; akşamları ise en yüksek düzeydedir. Ancak bu hormon, fizyolojik strese bağlı olarak da uyarılabilir (15,17,20).

2.5.3.3. Gonadotropin Salgılayıcı Hormon (GnRH)

Hipotalamus tarafından salgılanan, hipofiz ön lobundan FSH ile LH'ın salgılanmasını uyarıcı hormondur. Gonadotropin salgısında gözlenen pulsatil kalıp GnRH'nın pulsatil salgılanmasına bağlıdır. Puberte öncesi GnRH salgısı düşük ve süreklidir. Pulsatil salınım kalıbı ile giderek artan miktarlarda salgılanmaya başlaması puberte başlangıcını tetikler (15).

2.5.3.4. GH Salgılayıcı Hormon (GHRH)

Hipotalamus'tan salgılanan, hipofiz ön lobundan büyüme hormonu (somatotropin) salgılanışını uyarıcı hormon, büyüme hormonu salgılatıcı hormondur. GHRH pankreatik hücrelerde de bolca bulunur. Pankreatik GHRH'ın GH salınımını uyardığı düşünülse de, etkileri tam olarak bilinmemektedir (15,17,20).

2.5.3.5. Somatostatin (SRIF, Somatotropin release inhibiting factor)

Hipotalamustan izole edilen 14 aminoasitli bir peptiddir. Büyüme hormonunun salgılanmasını inhibe eder. Somatostatin hipotalamustan başka santral ve periferik sinir sisteminde, sindirim kanalında, pankreasta ve çeşitli endokrin bezlerde (tiroid, tükrük bezleri vb.) bulunmaktadır. Somatostatin büyüme hormonu, insülin, glukagon, gastrin, kolesistokinin, sekretin ve motilin gibi endokrin salgıları inhibe eder. Ayrıca ekzokrin sindirim salgılarını (gastrik, pankreatik) da inhibe etmektedir (28).

2.5.3.6. Dopamin

Tonik olarak prolaktin salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca daha az etkili olmak kaydıyla TSH ve GH'da inhibe eder (17,20).

2.5.4. Hipofiz Hormonları Yetersizliği

2.5.4.1. GH Yetersizliği

GH yetersizliğinin klinik belirtileri, bu hastalığın çocuklukta mı yoksa erişkinlikte mi görüldüğüne bağlıdır (29). Eskiden büyüme tamamlandıktan sonra GH'ın artık çok fazla bir önemi olmadığına inanılırdı. Ancak GH replasmanı almayan hipopitüitarizimli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu olguların artan kardiovasküler mortaliteye eşlik ettiğini ortaya çıkarmıştır (30). GH yetersizliği ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin artmış LDL kolesterol) arasındaki ilişki, net bir biçimde belgelenmiştir (31,32). Klinikte erişkin GH yetmezliğinin belirgin semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur. Çalışmalar, GH yetmezlikli erişkinlerin yaşam kalitesinin düştüğünü göstermiştir (33). Her ne kadar yapılan çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar alınmamış olsa da (34,35), GH replasman tedavisiyle hem yaşam kalitesi (36) hem de hafıza gibi bazı kognitif işlevler (37) düzeltilebilmektedir.

Aynı zamanda GH yetmezliği; kemik mineral yoğunluğunun azalması, kas kitlesi ve kas gúcünün azalması ve genel sağlığın bozulması ile de ilişkilidir (38). GH yetersizliğinin en açık sonucu büyümenin yavaşlaması olmasına rağmen, GH yetmezlikli çocukların metabolizmasında da bazı bozulmalar görülebilir. Çocukluktaki GH yetmezliğinin diğer özellikleri şunlardır: İskelet olgunlaşmasında gecikme, artan yağ kitlesi, azalan kas kitlesi, genç çocuklarda hipoglisemi, mikropenis, ince ses, dental olgunlaşmada gecikme (39).

2.5.4.2. Gonadotropin Yetersizliği

Gonadotropin yetersizliği semptomları; hastanın cinsiyetine, yetersizliğin çocuklukta veya erişkinlikte mi geliştiğine ve kadınlarda ilk belirtilerin menopozdan önce mi yoksa sonra mı görüldüğüne bağlıdır. Çocuklardaki gonadotropin yetersizliği; pubertenin başlamasında gecikmeye neden olur. Bununla birlikte sağlıklı çocukların %0.6'sı, büyüme ve olgunlaşmada yapısal gecikmeler gösterir ve genellikle doktorlar için bu hastalar ile belli bir bozukluğa bağlı olarak ergenliği geciken hastalar arasında ayırırda bulunmak zor olabilir. Premenapozal kadınlarda gonadotropin yetersizliğinin özellikleri şöyledir: Menstrüel değişiklikler (genellikle amenore ancak nadiren oligomenore hatta düzenli anovulatuvar siklüsler), lipido azalması, vajinal kuruluk, disparüni, infertilite.

Uzun süre tedavi edilmeyen gonadotropin yetersizliği, osteoporoza neden olur. Hatta kardiovasküler hastalıklarla bile ilişkisi bulunmaktadır. Menstrüel siklüslerdeki değişimler sayesinde premenopozal kadınlarda gonadotropin yetersizliği, diğer erişkinlere kıyasla daha erken belirlenebilir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlardaki klinik ise çoğu kez diğer hormonal yetersizliklerle veya hipofizer kitle lezyonuna ait özelliklerle ilişkilidir. Erkeklerde gonadotropin yetersizliğinin semptomları; erektil işlev bozukluğu, infertilite ve libido kaybıdır. Tedavi edilmemiş hipogonadizm, çok sayıda uzun süreli bulgulara sahiptir. Bu bulgular; azalan kas gücü ve kitlesi, azalan yüz

ve vücut kılları, ince yüz kırışıklıklar, jinekomasti, yumuşak, ufak testislerdir (40).

2.5.4.3. TSH Yetersizliği

TSH yetersizliğindeki semptomlar daha hafif olmasının yanında primer hipotiroidizmdeki semptomları andırır. Primer hipotiroidizmle birlikte görülebilen guatr ve ciddi nöropsikiyatrik semptomlara hipopitüitarizmde rastlanmaz.

TSH yetersizliğinin semptomları arasında şunlar sayılabilir: Soğuğa hassasiyet, kuru cilt, bozulan solunum işlevi, bradikardi, konstipasyon, depresyon, anemi. Çocuklarda TSH yetersizliği, büyümeyi bozar ve eğer intrauterin yaşam sırasında mevcutsa, mental retardasyona neden olabilir. Konjenital TSH yetersizliğinde inatçı nörolojik defisitler olması ihtimaline rağmen, bu özellikler tiroksin replasman tedavisiyle ortadan kalkar (41).

2.5.4.4. ACTH Yetersizliği

ACTH yetersizliği olan hastaların büyük bir kısmı, aynı zamanda diğer hormonal eksikliklere de sahiptir. Ancak primer adrenal yetersizliğe kıyasla ACTH yetersizliğinden genellikle daha az söz edilir. Çünkü mineralokortikoid salınımı etkilenmez, hipotansiyon yoktur ve kan hacminde ani bir kayıp olmaz. Ayrıca aşırı ACTH üretimine bağlı primer adrenal yetersizlikte görülen hiperpigmentasyona da rastlanmaz.

ACTH yetersizliğinin semptomları, uzun süre tespit edilemeyebilir ve semptomlar sadece stres altında belirgin hale gelir. ACTH yetersizliği olan bireylerin strese tepki gösterememeleri, hastaların yaşamlarını tehdit edici nitelikte olabilir. ACTH yetersizliğine sahip hastalar genellikle şu belirtileri gösterirler: Zayıflık ve yorgunluk, mide bulantısı ve kusma, kilo kaybı, pozisyonel hipotansiyon ve baş dönmesi, abdominal ağrı, eklem ve kas ağrıları (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın cerrahi uygulamaları 5.3.2013 tarih ve 64 protokol numaralı Kobay DHL AŞ Yerel Etik Kurulu kararı ile Kobay A.Ş. Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda üretilen 8 haftalık, 48 adet, 250 gr erişkin erkek Spraque – Dawley cinsi sıçanlar ile yapılmıştır. Sıçanlar 20-25⁰C sıcaklıkta, normal ışık koşullarında (12 saat ışık/12 saat karanlık; saat 06:00'da ışıklar açık olacak şekilde), normal su ve beslenme koşullarında barınmışlardır.

3.1. Gruplar

Çalışmada 6 grup vardır. Her grup 6 adet sıçan içermektedir. Her gruptan 2 adet sıçan deneysel çalışmanın çeşitli aşamalarında (akut hidrosefali gelişmesi, beslenme bozukluğu, nörolojik kötüleşme, iyatrojenik) ölmüş ve çalışma toplam 36 sıçan ile tamamlanmıştır. Gruplar;

- Akut kontrol,
- Akut sham,
- Akut kaolin (deney grubu),
- Kronik kontrol,
- Kronik sham,
- Kronik kaolin (deney grubu) olarak ayrılmıştır.

Akut ve kronik kontrol gruplarına cerrahi uygulanmamıştır.

3.2. Cerrahi Uygulama

Sıçanlarda anestezi 80 mg/kg ketamin intraperitoneal uygulanarak sağlanmıştır. Sonrasında sıçanlar supine pozisyonda yerleştirilip, cerrahi uygulama platformuna 4 ekstremitte ve çenelerinden tespit edilmiştir. Sıçanların boynuna occiput'tan C1'e kadar uzanan 2 cm'lik orta hat vertikal

cilt insizyonu yapılmıştır. Ardından kas tabakası her iki yana sıyrılıp serebellomedüller sistern üzerindeki dural tabaka ortaya konmuştur.

Akut sham ve kronik sham grubuna sisterna mangadan girilerek, insülin enjektörü ile 0.1 ml BOS boşaltılması ardından 0.1 serum fizyolojik serebellomedüller sisterne yavaşça enjekte edilmiştir.

Akut kaolin (deney) ve kronik kaolin (deney) grubunda da sisterna mangadan girilerek, insülin enjektörü ile 0.1 ml BOS boşaltılması ardından 0.1 ml kaolin süspansiyonu (250 mg/ml) serebellomedüller sisterne yavaşça enjekte edilmiştir.

Bütün sıçanlarda cilt altı ve cilt tabakası primer dikilip, iyileşmeye bırakılmıştır. Sıçanlar cerrahi uygulama sonrası dinlenme kafeslerine alınmış, tam uyanma sonrası yaşam kafeslerine geçirilmiştir.

3.3. Sakrifikasyon

Akut kontrol, sham ve kaolin (deney) grubu sıçanları 4. haftada, kronik kontrol, sham ve kaolin (deney) grubu ise 8. haftada sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon yüksek doz ketamin (200 mg/kg) uygulanması ile yapılmış, ardından intrakardiak perfüzyon yöntemiyle doku fiksasyonu sağlanmıştır. Bu işlemde torakotomi sonrası, sıçanların ilk önce abdominal aortları klemple kapatılmış, kardiyak sağ ventrikülleri insizyonla açılmış ve sol kardiyak intraventriküler bölgelerine %0.09 serum fizyolojik infüzyonu yapıp doku yıkanması sağlanmıştır. Ardından kardiyak sol ventriküle verilen %20'lik formaldehit ile dokuların fikse edilme işlemi tamamlanmıştır. Fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra tüm gruptaki sıçanlar dekapitalize edilmiştir (Resim 8,9,10). Sıçanların beyin ve hipofiz bezleri çıkarılıp %10'luk formaldehite koyulmuştur (Resim 10,11).



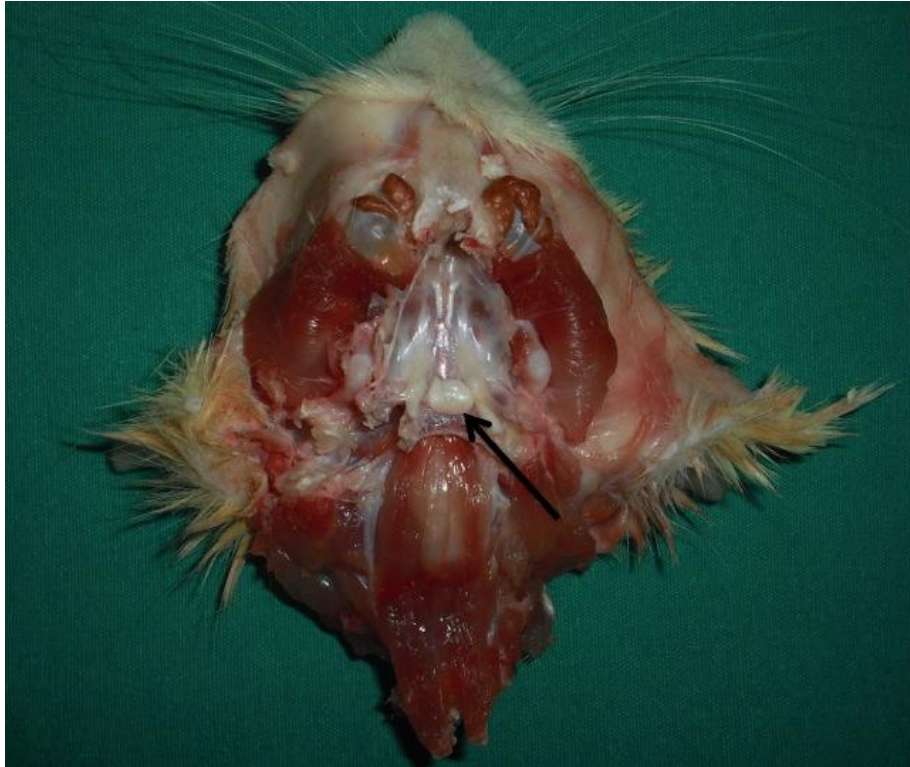
Resim 8. Dekapitalize edilmiş sıçanda, kranium eksizyonu sonrası serebrum, serebellum ve üst spinal kord



Resim 9. Sıçanda eksizyon yapılmış serebrum, serebellum ve üst spinal kord (üstten)



Resim 10. Sığanda eksizyon yapılmış serebrum, serebellum ve üst spinal kord (alttan)



Resim 11. Dekapitalize edilmiş sığanda, serebrum, serebellum ve spinal kord eksizyonu sonrası hipofiz bezi (siyah ok)



Resim 12. Eksize edilmiş sıçan hipofiz bezi

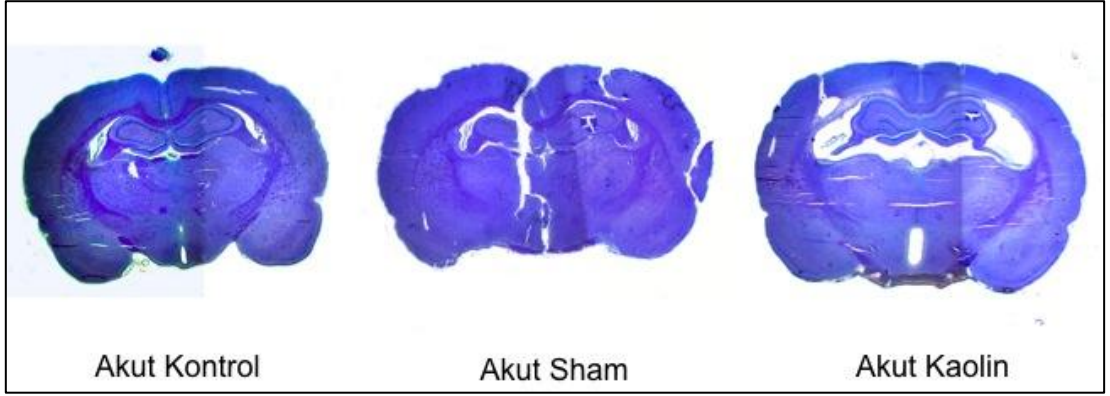
3.3. Histolojik Ölçüm ve Boyama İşlemleri

3.3.1. Ventriküler Genişleme Ölçümleri

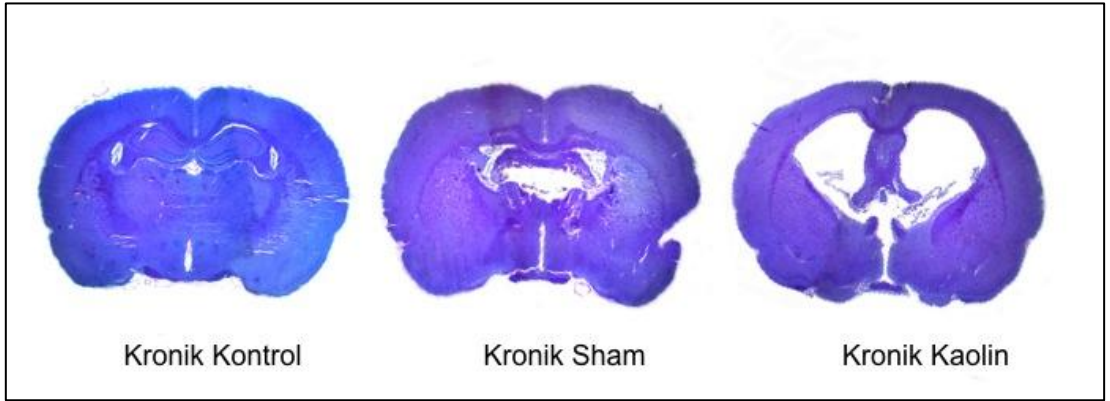
Sıçanlarda hidrosefali oluşumunu saptamak için her sıçanın optik kiazmasından geçen koronal kesitlerde ventrikül epandimi işaretlenerek kantitatif olarak ventriküler alan ölçümü yapıldı (Resim 12,13a,13b). Bu ölçümde Macnification 1.6.1 morfometrik analiz programı (Macbook Pro 2.26 GHz Intel Core 2 Duo, 8GB 1333 MHz DDR3, Mac OS X 10.9.2) kullanıldı.



Resim 13. Sıçan serebrumundan chiasma opticum düzeyinde alınan koronal kesitlerde normal ve orta-ileri derecede hidrosefali görünümü örnekleri



Resim 14a. Hidrosefali varlığı ölçümlenmesinde kullanılan akut grup koronal kesitlerinden örnekler



Resim 14b. Hidrosefali varlığı ölçümlenmesinde kullanılan kronik grup koronal kesitlerinden örnekler

3.3.2. Konvansiyonel Boyama

Işık mikroskopi incelemesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Histolojik inceleme için rattan alınan hipofiz, tespit amacıyla en az 72 saat olmak koşuluyla, ortalama 7 gün tamponlanmış %10'luk formalin içerisinde bekletildi. Fikse olan dokular rutin histolojik takip aşamalarından geçirildi; öncelikle 15-20 dakika akan su altında yıkanarak daha sonra sırası ile %75 ve %96 ve %100'lük alkol serilerinde bekletilerek dehidrate edildi. Bu işlemde sonra şeffaflandırmak için dokular ksilol içerisinde bekletildi. Etüvde 60°C'de 4 saat sıvı parafin içerisinde infiltrasyonu takiben dokular sert parafin bloklara gömüldü. Leica RM 2125RT model sliding mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Kesitler ışık mikroskopik incelemeler için Mallory Azan (MA) (Histopathologic Technic and Practical Histochemistry, R.D Lillie, syf 545, McGraw Hill, 1965), Periodic asit schiff-Orange G-Light Green (PAS-OG-LG) ve Aldehit Fuksin-Trikrom (AF-TK) (Theory and Practical of Histological Techniques, John D. Bancroft, syf 361, 364 fifth edition, Elsevier Health Sciences, 2002) boyları ile boyandı. Gözlemler Carl Zeiss Axioskop marka ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntüldü.

Aldehit Fuksin-Trikrom boyamasında tirotrop hücreler Fast green ile yeşil, gonadotrop hücreler Aldehit Fuksin ile kırmızı, somatotrop hücreler Orange-G ile kahverengi- turuncu renkte boyandı.

Mallory Azan boyasında somatotrop hücreler Orange-G ile kahverengi- turuncu, mammotrop hücreler Azokarmin G ile kırmızı, bazofilik hücreler Anilin blue ile mavi renkte boyandı.

Periodic asit schiff-OrangeG-Light green boyamasında tiroptroplar PAS ile mavi-mor, kortikotroplar Light green ile yeşil, somatotroplar Orange G ile kahverengi- turuncu renkte boyandı.

3.3.3. İmmün Boyama

İmmunhistokimyasal boyama işlemleri Mikropat Patoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Her gruba ait alınan doku örnekleri immünohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan polilizinli camlar üzerine 4-5 mikron kalınlığında kesitleri alındı.

Camlar ksilol ve alkol ile deparafinize ve dehidrate edildikten sonra, antijen açığa çıkarma işlemi için %10'luk sitrat buffer (Thermo Scientific Lot: AX 201104) solüsyonuna alınan lamlar mikrodalgaya dayanıklı şalelere konularak önce 5 dakika 800 watt sonra 15 dakika 400 watt güçte bekletildi. Distile su ve PBS (phosphate buffer saline, pH=7.4, Medicago, Lot: 162305, Sweden)'te yıkandı. %3'lük hidrojen peroksit (Merck, Germany) ile endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında PBS ile lamlar yıkandı. Devam eden işlemlerde primer antikor olarak; anti- ACTH (anti-ACTH Termo-

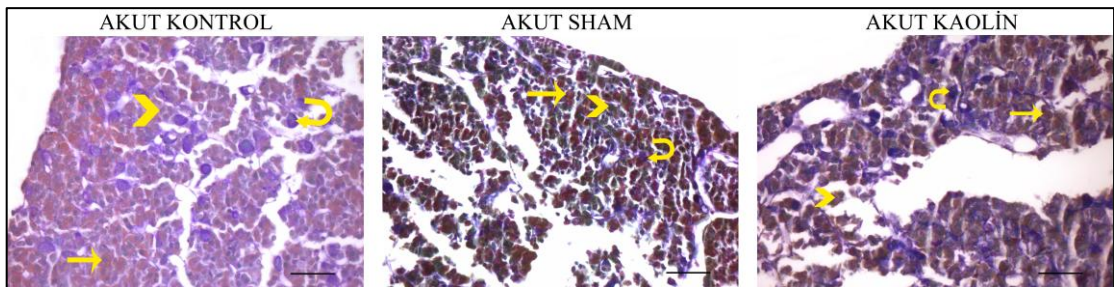
452R410C, USA) ve anti- GH (anti-GH MCB07,USA) kullanıldı. Blocking serum ile non-spesifik bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Lamlar yıkanmadan primer antikorlar uygulanarak oda ısısında 60 dakika bekletildi. Süre sonunda PBS ile yıkanan lamlara sekonder antikor eklenerek primer antikora bağlanması sağlandı. Son olarak ortama kromojen olarak DAB kit (GBI Labs, Lot:K126729D, USA) eklenerek gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması sağlandı. Bu şekilde boyanan kesitler entellan yardımı ile kapatılıp, Carl Zeiss Axioskop marka ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntülendi.

4. BULGULAR

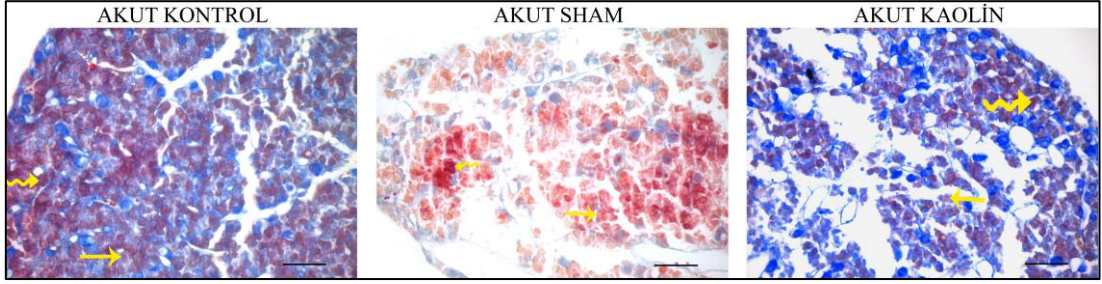
4.1. Akut Hidrosefali Grubu Işık Mikroskopik Bulguları

Akut kaolin grubu, akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kortikotroplarda ve tirotroplarda artış, somatotroplarda azalma saptandı (Resim 15,16,17,21,22). Diğer hücre gruplarının dağılımı akut kontrol grubundakilere benzerdi (Resim 15,16,17).

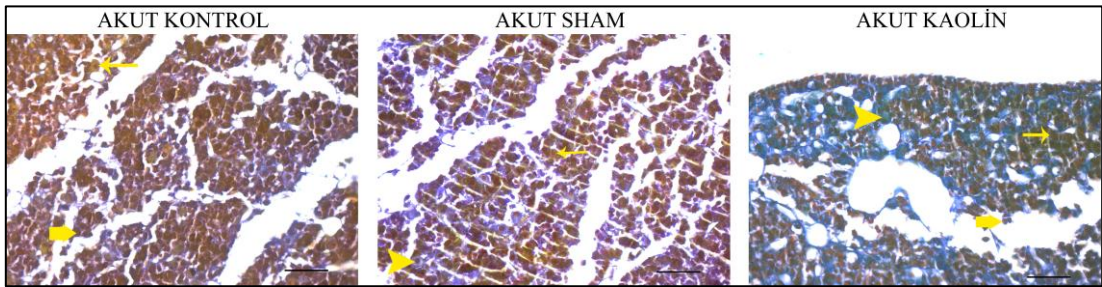
Akut sham grubunda da kortikotroplarda ve tirotroplarda artış, somatotroplarda azalma vardı (Resim 15,16,17). Akut kaolin grubundaki kortikotroplarda ve tirotroplardaki artış, akut sham grubundaki artıştan daha belirgindi (Resim 15).



Resim 15. İnce ok; somatotrop hücreler, eğik ok; tirotrop hücreler, şerit; kortikotrop hücreler, Periodic asit schiff-Orange G-Light green boyası. Bar: 50 µm



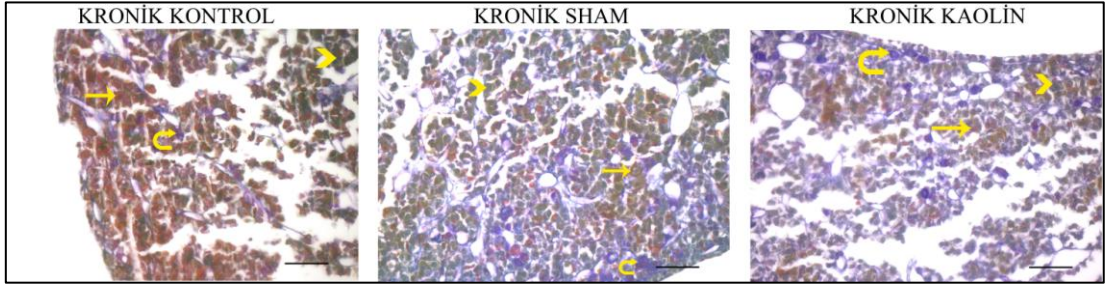
Resim 16. İnce ok; somatotrop hücreler; kuyruklu ok; mammotrop hücreler, Mallory Azan boyası. Bar: 50 μ m.



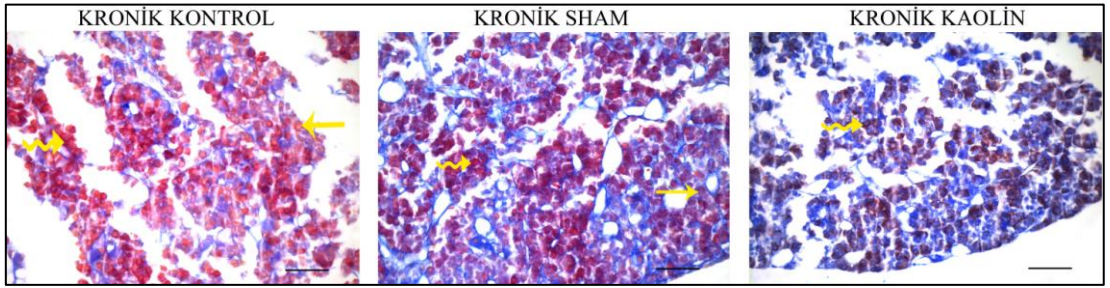
Resim 17: İnce ok; somatotrop hücreler, ok başı; tirotrop hücreler, kalın ok; gonadotrop hücreler, Aldehit Fuksin-Trikrom boyası. Bar: 50 μ m.

4.2. Kronik Hidrosefali Grubu Işık Mikroskopik Bulguları

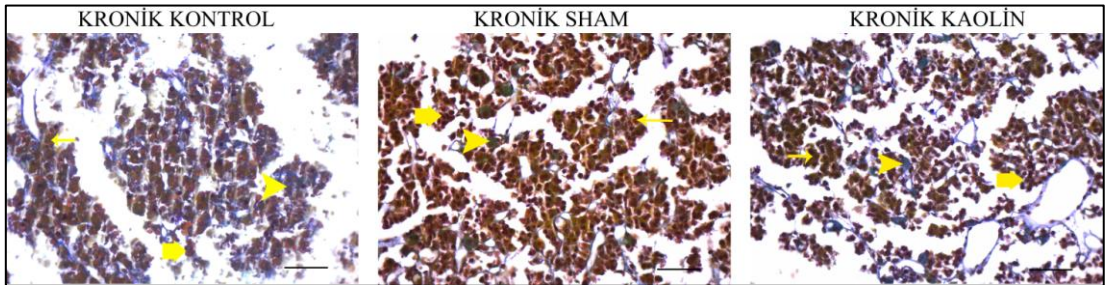
Kronik kontrol, kronik sham ve kronik kaolin gruplarında kortikotroplar normal dağılımda gözlemlendi (Resim 18,21). Kronik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kronik kaolin ve kronik sham grubunda somatotroplarda azalma saptandı. Kronik kaolin grubundaki azalma, kronik sham grubundan biraz daha belirgindi (Resim 18, 19, 20, 22). Tirotroplarda ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kronik sham ve kronik kaolin grubunda bir miktar artış görüldü. Kronik kaolin grubundaki artış kronik sham grubundakinden biraz daha fazlaydı (Resim 18,20). Diğer hücre grupları açısından bir farklılık saptanmadı (Resim 18,19,20).



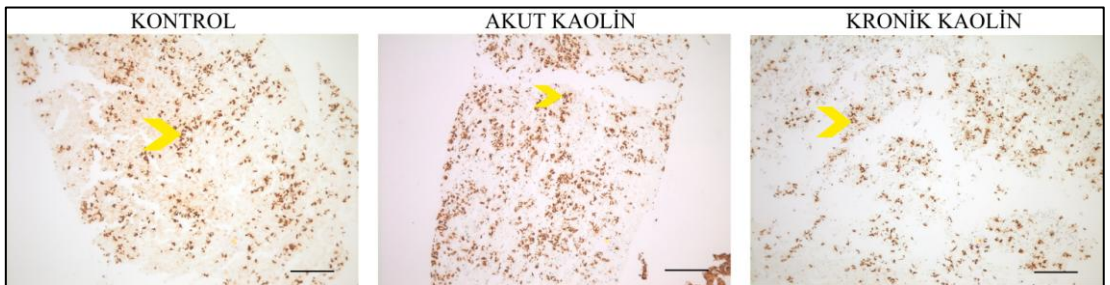
Resim 18. İnce ok; somatotrop hücreler, eğik ok; tirotrop hücreler, şerit; kortikotrop hücreler, Periodic asit schiff-Orange G-Light gren boyası. Bar: 50 µm.



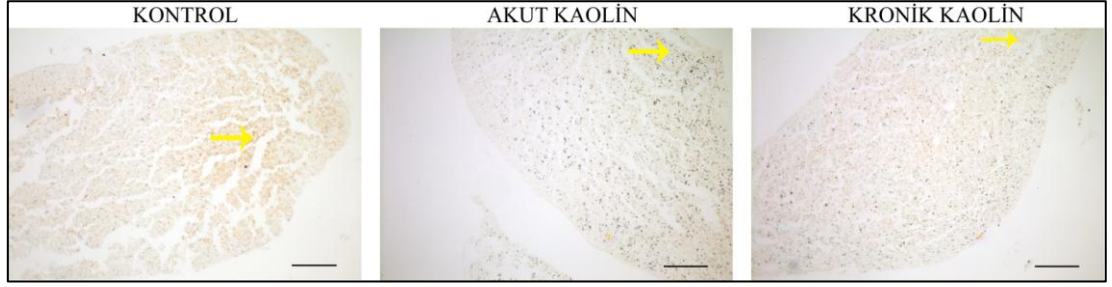
Resim 19. İnce ok; somatotrop hücreler; kuyruklu ok; mammatrop hücreler, Mallory Azan boyası. Bar: 50 µm.



Resim 20. İnce ok; somatotrop hücreler, ok başı; tirotrop hücreler, kalın ok; gonadotrop hücreler, Aldehit Fuksin-Trikrom boyası. Bar: 50 µm.



Resim 21. Ok başı; anti-ACTH. Bar: 200 µm.



Resim 22. Ok başı; anti-GH. Bar: 200 µm.

4.3. İstatistik Bulgular

İki yönlü ANOVA analizi uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı. Testin gücü için GPower 3.1 paket programı kullanıldı. Testin gücü %99 olarak elde edildi. Hücre sayım sonuçlarının gruplara göre dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

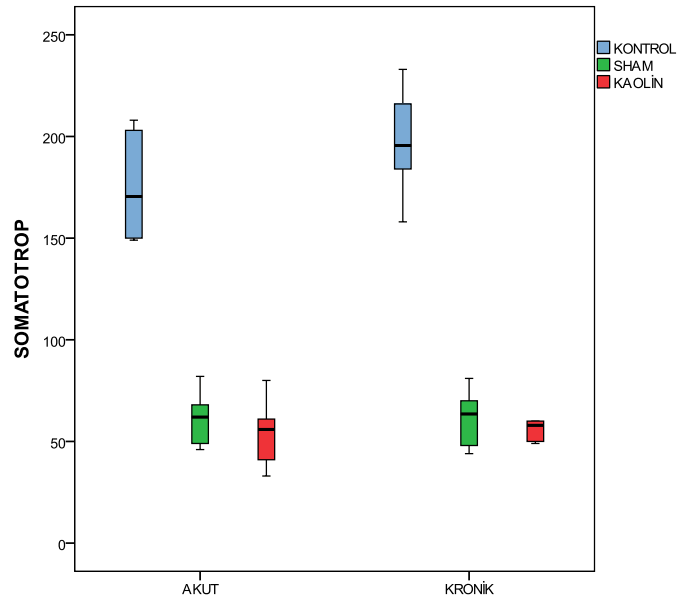
Tablo 1. Hipofiz hücre grupları sayımının çalışma gruplarına dağılımı

GRUPLAR	SOMATOTROP	KORTİKOTROP	TİROTROP
AKUT KONTROL 1	173	53	20
AKUT KONTROL 2	150	43	10
AKUT KONTROL 3	203	50	20
AKUT KONTROL 4	168	82	8
AKUT KONTROL 5	149	48	14
AKUT KONTROL 6	208	72	17
AKUT SHAM 1	66	248	5
AKUT SHAM 2	46	89	12
AKUT SHAM 3	49	177	16
AKUT SHAM 4	68	219	18
AKUT SHAM 5	58	233	22
AKUT SHAM 6	82	141	14
AKUT KAOLİN 1	80	123	21
AKUT KAOLİN 2	49	168	20
AKUT KAOLİN 3	36	144	17
AKUT KAOLİN 4	46	280	14
AKUT KAOLİN 5	60	284	22
AKUT KAOLİN 6	33	263	10
KRONİK KONTROL 1	158	88	5
KRONİK KONTROL 2	190	60	12
KRONİK KONTROL 3	184	59	19
KRONİK KONTROL 4	233	53	17
KRONİK KONTROL 5	216	60	17
KRONİK KONTROL 6	201	54	22
KRONİK SHAM 1	48	54	10

KRONİK SHAM 2	70	67	10
KRONİK SHAM 3	67	50	18
KRONİK SHAM 4	81	87	16
KRONİK SHAM 5	44	78	19
KRONİK SHAM 6	60	44	15
KRONİK KAOLİN 1	59	70	18
KRONİK KAOLİN 2	57	74	22
KRONİK KAOLİN 3	60	85	15
KRONİK KAOLİN 4	49	60	20
KRONİK KAOLİN 5	50	52	15
KRONİK KAOLİN 6	60	50	16

4.3.1. Somatotrop Hücre Grubu (Grafik 1)

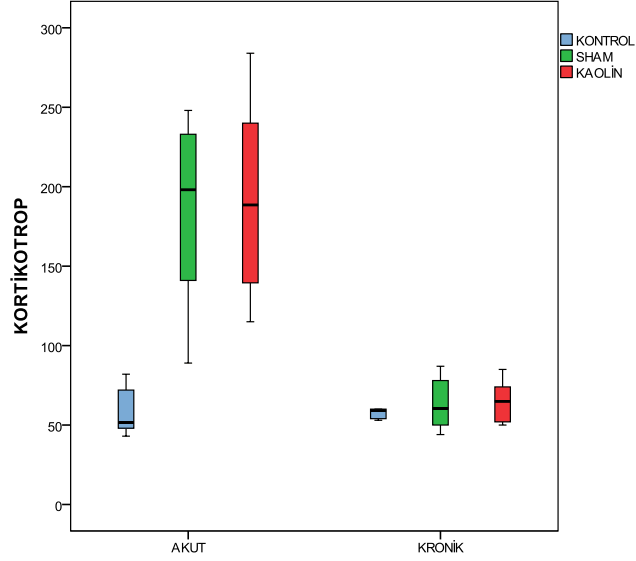
- Akut ile Kronik arasında anlamlı farklılık yok ($p=0.170$).
- **Akut grubu açısından:**
 - Sham ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p<0.001$).
 - Kaolin ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p<0.001$).
- **Kronik grubu açısından:**
 - Sham ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p<0.001$).
 - Kaolin ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p<0.001$).



Grafik 1. Somatotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı

4.3.2. Kortikotrop Hücre Grubu (Grafik 2)

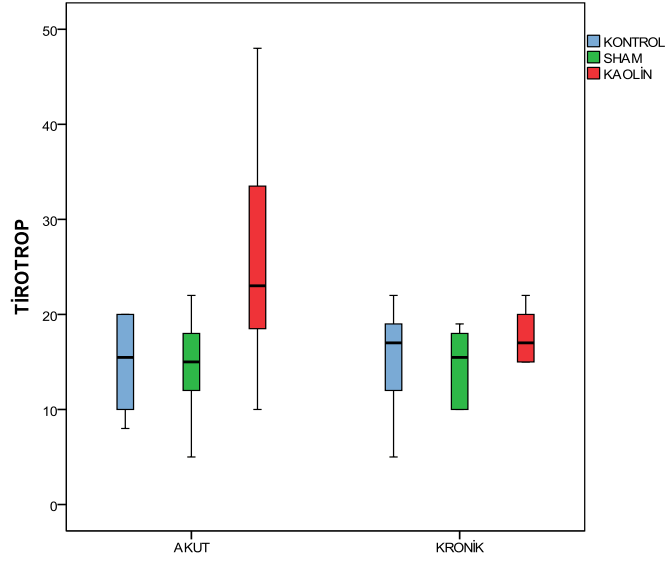
- Akut ile Kronik arasında anlamlı farklılık var ($p < 0.001$).
- **Akut grup açısından:**
 - Sham ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p < 0.001$).
 - Kaolin ile Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p < 0.001$).



Grafik 2. Kortikotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı

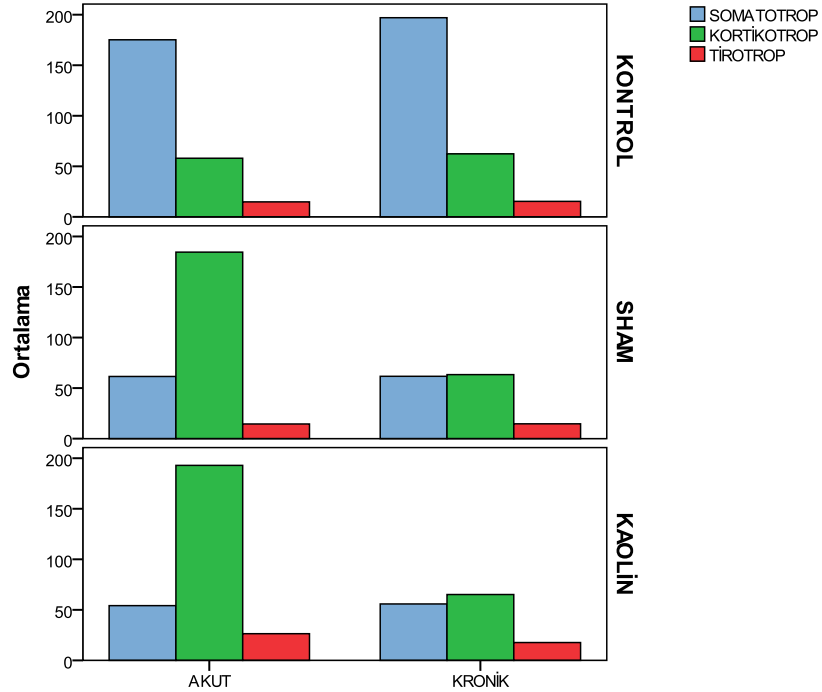
4.3.3. Tirotrop Hücre Grubu (Grafik 3)

- Akut ile Kronik arasında anlamlı farklılık yok ($p = 0.276$).
- **Akut grup açısından:**
 - Kaolin ve Kontrol arasında anlamlı farklılık var ($p = 0.013$).
 - Sham ve Kaolin arasında anlamlı farklılık var ($p = 0.011$).

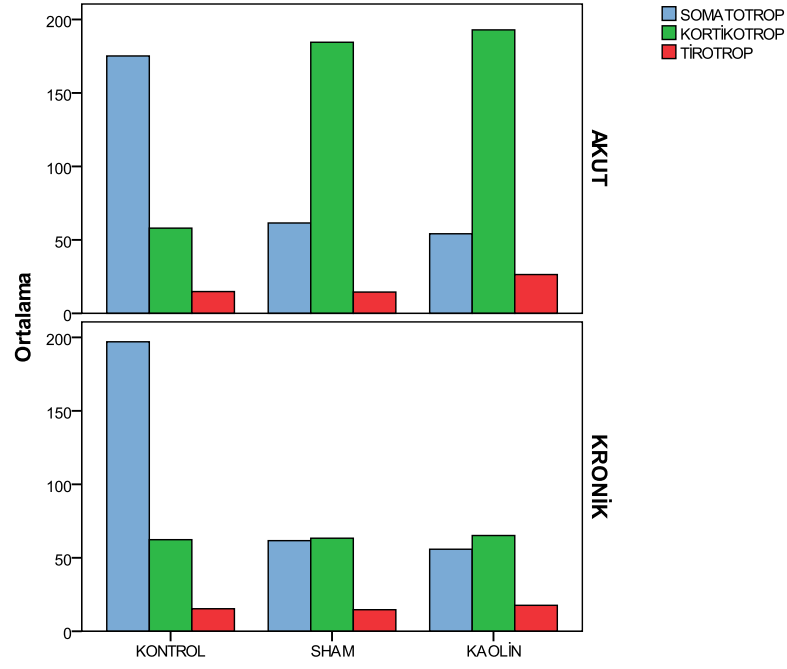


Grafik 3. Tirotrop hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı

Tüm istatistik sonuçlarını her hücre grubu ve akut ile kronik dönem birlikte özetlemek için Grafik 4a ve 4b'ye bakmak gerekecektir.



Grafik 4a. Hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı



Grafik 4b. Hücre gruplarının çalışma gruplarına göre akut-kronik dönemsel dağılımı

5. TARTIŞMA

Hidrocefalinin beyin dokusunda yarattığı patofizyolojik değişiklikleri gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Marc R. Del Bigio ve arkadaşları derleme çalışmalarında bu değişiklikleri özetlemiştir (43). Ependim tabakası serebral ventrikülleri ve santral kanalı saran basit bir epitelyumdur ve bu tabaka BOS'dan beyine zararlı maddelerin geçişini önleyen bariyer görevi görür. Ventriküller dilate olduğunda ependim tabakası zarar görür ve makrofajlar ventrikül çevresindeki debrisı alır. Periventriküler astroglial hücreler ve subependimal zon hücreleri de ventriküllerin genişlemesine ve reaktif gliosis oluşmasına sebep olarak burada çoğalır (43).

Periventriküler aksonlar hidrocefalik beyinlerde hasarın en önemli hedefi gibi görünmektedir. Akut hidrocefalide, özellikle ventrikül boynuzlarında fokal peteşial kanama ve aksonal hasar görülmektedir. Şiddetli hidrocefalide insan beyinlerinde corpus kallosumu da içeren periventriküler

beyaz cevher atrofisi kalıcı bir bulgudur. Kallosal hasar genel olarak gerginlikten oluşur, ancak bazı vakalarda falx cerebri'nin sıkıştırılmasına bağlı olarak da görülebilir. Hidrosefali ayrıca hipokampus ve önbeyin arasındaki fornix veya fimbria bağlantılarındaki atrofi ile de ilişkilendirilmektedir. Marc R. Del Bigio'nun yaptığı uzun dönem sıçan çalışmasında (9 ay) şiddetli hidrosefalik hayvanlarda bilişsel değişikliklerin de meydana geldiği görülmüştür. Hafıza işlev bozukluğu ile ilişkili olan hipokampusta meydana gelen nörokimyasal değişiklikler yukarıda bahsedilen diskonneksiyona sekonder gelişmektedir (43).

Çok şiddetli hidrosefali serebral kortekste incelmeye neden olur. Bazal nükleus atrofisi de insan ve hayvanlarda raporlanmıştır. Nöronlardaki patolojik değişiklikler akson hasarına sekonderdir. Akut değişiklikler intrakranial basınç yükselmedikçe nadirdir ve olursa hipoksik/iskemik değişiklikler meydana gelir. Neonatal kedi korteksinde hidrosefali koyu, çökmüş ve sitoplazmik vakuolizasyon gösteren nöronlarla ilişkilidir. Immunhistokimyasal çalışmalar sinaptik ilişki kaybını gösteren, sinaptik vezikül proteinlerinde bozulmayı kanıtlamıştır. Kronik hidrosefalili yetişkinlerde, kortikal nöronlarda nörofibriler yumaklar Alzheimer tipi değişikliklerle beraber görülür. Muhtemelen retrograd fenomen olarak, talamik hücre kaybı için bazı kanıtlar olmasına rağmen hidrosefalik beyinlerde ölmekte olan hücreler nadiren de olsa tanımlanabilir (43).

Marc R. Del Bigio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 23 neonatal kedi kaolin indüksiyonundan 5-168 gün boyunca takip edilmiştir. Hidrosefalinin oluşmasıyla periventriküler beyaz cevherde ekstrasellüler ödem ve aksonal hasar görülmüştür. Bunu reaktif gliosis, beyaz cevher atrofisi ve bazı hayvanlarda beyaz cevherin büyük kavitasyonu izlemiştir. Kronik de bile, açıkça kompensatuar durumda bile glial hücre ölümü devam etmiştir. 6 kediye ortalama 23.6 günde beslenme yetenekleri kalmadığı için şant takılmıştır. Klinik iyileşmeye rağmen beyaz cevher değişiklikleri değişmemiştir (44).

Tuija Löppönen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise şant takılan çocuklarla sağlıklı kontroller karşılaştırılarak pubertal gelişim ve gonadotropin ve seks hormonlarının periferal konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hidrosefalili çocuklarda kızlarda erken menarş, erkeklerde testiküler hacim artışı şeklinde gözükten hızlanmış pubertal maturasyona rastlanmıştır. Bu da intrakranial basıncın fizyolojik olmayan varyasyonlarından kaynaklı artmış gonadotropin seviyelerine bağlanmıştır (45).

Tuija Löppönen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise şant takılan 54 hidrosefalili çocuk ve ergen hipofiz anatomi ve işlevi açısından incelenmiştir. Anatomi hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sella turcica'nın radyografisi ile yapılmıştır. İşlevsel değerler ise arginin-insülin test ve corticotrophin releasing factor (CRF), GnRH ve TRH kombine stimülasyon testini içermektedir. Sonuç olarak hastalar kontrol grubundan daha kısa boya ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahipti. Ayrıca hastalar kontrol grubundan daha yüksek hipofiz yüksekliğine sahipti. Hastaların bazal GH seviyeleri belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü. 16 hastada arginin-insülin testine zayıf GH cevabı mevcuttu. Bu hastaların hipofiz bezi yüksekliği bu teste normal cevap veren diğer hastalardan önemli olarak daha düşüktü. Hastaların bazal FSH ve LH seviyeleri de kontrollerden daha yüksekti. Bazal FSH ve LH seviyeleri hipofiz bezi hacmi ile korelasyon gösteriyordu. Sonuç olarak şant edilen hidrosefalili çocuklarda ortalamada hipofiz bezi boyutlarının artmış olduğu görüldü. Bu hastaların üçte birinde azalmış GH salınımı ve düşük hipofiz bezi yüksekliği görüldü ki, bu da onların zayıf lineer büyümelerinin nedeni olarak düşünüldü. Artmış hipofiz boyutları artmış gonadotropin ile ilişkili olup, bu da şant edilmiş çocuklarda erken pubertenin görülmesi ile sonuçlanabilir (46).

Tuija Löppönen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise 114 şant takılmış hidrosefalili hasta incelenmiştir. Hidrosefalili çocuklar prepubertede yavaş lineer büyüme, puberte boyunca fiziksel olgunlaşmada hızlanma, azalmış final boy ile karakterizedir. Bu çalışmada büyüme paterninde GH, insülin-like growth factor-1 (IGF-1) ve IGF binding protein-3

(IGFBP-3)'ün rolleri araştırılmıştır. Hidrosefalili prepubertal çocuklarda düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Pubertal çocuklarda ise bazal GH düzeyi 4 kez daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular baz alınarak, azalmış GH salınımının yavaş lineer büyüme paterni ve azalmış final boyuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür (47).

Normal basınçlı hidrosefali (NBH) hastalarındaki hipofiz işlevleri çok bilinmemektedir. Tannaz Moin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NBH için nörocerrahi düzeltme bekleyen geniş hasta serisindeki hipofiz işlevi değerlendirilmiştir. Ayrıca hipofiz işlev bozukluğu olan hastaların cerrahi ile düzeliş düzelmediğini de öğrenmek amaçlanmıştır. Şubat 2010 ve ocak 2011 arasında cerrahi yapılan hastalar toplanmış ve cerrahiden 1 ve 3 ay sonra hipofiz endokrin değerleri serum PRL, sTSH, IGF-1, FSH, LH, östradiol, testosteron, kortizol ve ACTH içerecek şekilde değerlendirilmiştir. Bu hastaların %31'inde NBH ile ilişkili hipofiz işlev bozukluğu vardı. Hipofiz işlev bozukluğunun en yaygın tipi hipogonadizm olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda Tannaz ve arkadaşları, bütün NBH'li hastalarda hipofiz görüntülemenin yapılması gerektiğini tavsiye etmektedir. Hipogonadizmi olan 2 hastada, NBH'nin cerrahi düzeltilmesi, düzelmiş testosteron seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden, yazarlar NBH ile ilişkili hipofiz işlev bozukluğu olan hastaların hepsinde hormon replasmanı gerekmediğini, çünkü cerrahi düzeltmenin bazı örneklerde hipofiz eksikliklerini düzeltebildiğini göstermişlerdir (48).

Gilberto M. Azzi yaptığı bir çalışmada, yetişkin hamsterlarda hidrosefalinin indüklediği intrakranial basınç, ventriküler boyut, periventriküler ödem ve eritrosit dansitesi, median eminens kalınlığı ve hipofiz bezi morfolojisini incelemiştir. İntrasisternal kaolin injeksiyonu ile hidrosefali oluşturulup hayvanlar dekapite edilip, beyinler hipofiz bezleri incelenmiştir. Paraventriküler nükleus, supraoptik nükleus, suprakiazmatik nükleus, subfornical organ ve median eminensi içeren koronal dilimler alınmıştır. Sonuç olarak endokrin hipotalamus ve hipofiz bezinin azalmış perfüzyonu, ödem ve median eminens yapılarında basıncın indüklediği değişiklikler görülmüştür (3).

Hidrosefalinin oluşturduğu sık görülen endokrin işlev bozukluğu sorunlarını obeziteye eğilim, birincil veya ikincil amenore, sorun çocuklukta başlamışsa gecikmiş puberte veya puberte prekoks, ileri yaşlarda hidrosefali varlığında da TSH veya TRH'na yanıtızsızlık, hipoglisemiye GH duyarsızlığı, erkeklerde düşük LH ve testesteron düzeyleri olarak özetleyebiliriz (49).

Bazı hastalarda amenore izole gonadotropik yetmezlik olarak görülür ve aynı zamanda hipogonadotropik hipogonadizm olarak da adlandırılır. Bazal FSH ve LH düzeyleri, östradiolle kıyaslandığında düşüktür, bazı hastalarda TRH'ya prolaktin cevabında düşüklük görülebilir. Yine bazı hastalarda ozmoregulasyon ve termoregulasyon sorunlarıyla karşılaşılabilir. Latent hidrosefalide de obesite sık görülür (49).

Hastalarda hipotalamik hipopituitarizm de görülebilir. Bu konuda da ilk tanımlamayı 1926 yılında Simonds ve Brandes yapmıştır (50). Barber ve Garvan 6 NBH hastasında (3 erkek, 3 kadın, yaş aralığı 41-64) yaptıkları çalışmada hastaların tümünde bazal tiroid işlevlerini normal, 3 erkek hastada androjen düzeylerin düşük bulmuşlardır. 1 hastada GnRH'nun İV verilimi sonrası anormal LH yanıtı olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda LH yanıtı ve androjen konsantrasyonları GnRH ile sağlanabilse de, GnRH replasmanının kesilmesi sonrası yeniden eski düzeylerine düşmüşlerdir. Kadın hastalarda östradiol düzeyleri hastaların postmenapozal dönemleri ile uyumlu bulunmuş ve ve GNRH replasmanı sonrası değişiklik göstermemiştir. 2 hastada TRH replasmanına TSH yanıtı alınmış ve bu sonucun hipotalamik hasarla uyumlu olduğu bildirilmiştir. İnsülinle indüklenmiş hipoglisemide 1 hastada GH yanıtı alınamamış, aynı hastada zayıf kortizol salınımı izlenmiştir. Yazarlar takip ettikleri 5 NBH hastasında da endokrin bozukluklarla karşılaştıklarını ve böyle hastaların cerrahi girişimden önce mutlaka endokrin yönünden detaylı değerlendirmelerinin yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (51).

Okada ve arkadaşları yayınladıkları bir olgu sunumunda obstruktif hidrosefali ile görülen yüksek serum somatomedin-C düzeyi birlikteliğini rapor etmişlerdir. Bilindiği üzere somatomedin-C insan büyüme hormonunun

mediatörü olmasına rağmen sirkadien ritmi yoktur. Ancak yazarlar olgu sunumunda adolesan bir kız hastada hidrosefali ile beraber olan yüksek somatomedin-C düzeyinin ventriküloperitoneal şant sonrası düzeldiğini, şantın tıkanması ardından tekrar yüksek düzeylerine geri döndüğünü saptamışlardır. Bu durumun hipotalamik deformite nedeniyle olduğu görüşünü belirtmişlerdir (52).

Azzi yayınladığı makalesinde intrakranial basınç değişikliğinin hipofiz bezinin vasküler yapısında düzensizlik yarattığını, beraberinde görülen ventriküler distorsiyonun da bir çok besleyici arterde bası yaratarak endokrin bozukluklara yol açtığını, intrakranial basınç değişikliğinin hem median eminens hem de hipofiz bezinin arka bölümünde mikrovasküler yapılanmada değişiklik oluşturduğunu belirtmiştir (3).

Hidrosefali çeşitli endokrin sorunlarla beraber görülebilmektedir. Bunlar arasında amenore, prekoks puberte, gelişme geriliği, değişik düzeylerde adrenal steroid salınımı, hipopituitarizm, diabetes mellitus ve diabetes insipidus yer almaktadır. Bu sorunlar hipotalamik ve/veya hipofiz anterior bölümünün işlev bozukluğuna bağlıdır. Ancak bu işlev bozukluğu çoğunlukla panhipoitarizm olarak değil, hipofiz bezinin salgıladığı hormonlardan bir kaçını içeren işlev bozukluğu şeklindedir. Ayrıca hidrosefalide bu sorunlara ek olarak nöromuskuler bozukluklar ve öğrenme sorunları da görülebilmektedir. Hidrosefalinin oluşturduğu endokrin bozukluklarına yönelik en çok kabul gören mekanizma, artmış intrakranial basınç yüksekliği ve buna bağlı olarak üçüncü ventrikülün gerilerek komşu yapılar olan hipotalamus ve hipofize bası oluşturmasıdır (3). Literatürde hidrosefali ve beyinde yaptığı parankimal değişikliklere yönelik çalışmalar ve hipofiz bezinin bu soruna biyokimyasal yanıtına ilişkin çalışmalar vardır. Ancak hidrosefalinin hipofiz bezinde oluşturduğu histopatolojik değişikliklere ait ışık mikroskopik çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında sıçanlarda kaolin ile oluşturulmuş hidrosefali modelinde akut ve kronik dönem endokrinopati süreci ışık mikroskopik düzeyde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen hücre grupları somatotrop, kortikotrop tirotrop, mammotrop ve gonadotrop hücrelerdir. **Somatotrop hücreler**, GH salınımını yapan hücre grubudur. Çalışmadaki akut kaolin grubu, akut kontrol grubuyla ve kronik kaolin grubu, kronik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında somatotroplarda azalma saptandı. Bu bulgu akut dönem olan ilk 4 haftalık süreçte ve 8 haftalık kronik dönemde kaolinin oluşturduğu yaygın enflamasyon ve BOS akımının bozulmasına sonucu oluşan hidrosefaliye bağlı olduğu düşünüldü. Akut kaolin grubu ile kronik kaolin grubu arasında somatotrop hücre sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçta büyüme hormon salınımının intrakranial basınç artışına hem akut dönemde hem kronik dönemde eş duyarlılıkta olduğunu gösterdi. Somatotrop sham hücre grubunda hem akut hem kronik dönemde kontrol grubuna göre olan anlamlı hücre sayısındaki azalmanın ise cerrahi sırasında intrakranial basınçta belirgin artış yaratılmaması için serebellomedüller sinternden 0.1 ml BOS alınıp, yine aynı hacimde serum fizyolojik verilmesine rağmen BOS akım değişikliğinin oluşturduğu bir sonuç olduğu düşünüldü. Kronik kaolin grubundaki somatotrop hücre azalmasının, kronik sham grubundan anlamlı derecede daha fazla olmasının nedeninin de kronik gruptaki hidrosefali nedeniyle kalıcı olan intrakranial basınç yüksekliği olduğu kanısına varıldı. **Kortikotrop hücreler**, ACTH salınımını sağlayan hücrelerdir. Akut kaolin ve sham grubu, akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kortikotroplarda artış saptandı. Akut kaolin grubunda kortikotroplardaki artış, akut sham grubundaki artıştan daha belirgindi. Bu durumun akut sham grubunda intrakranial basınçtaki dalgalanma nedeniyle ancak akut kaolin grubunda ise kaolinin oluşturduğu yaygın enflamasyon ve sonucunda görülen hidrosefaliye karşı bir stres yanıtı olacağı düşünüldü. Kronik kontrol, kronik sham ve kronik kaolin gruplarında kortikotroplar normal dağılımda gözlemlendi. Bunun da nedeninin akut dönemde görülen stres yanıtının aksine kronik dönemde hidrosefaliye uyum sürecinin başladığı ve stres yanıtı verecek düzeyde uyarının ortadan kalkmış veya azalmış olması olduğu düşünüldü. **Tirotrop hücreler**, TSH salgılayan hücrelerdir. Tirotroplarda akut kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, akut sham ve akut kaolin grubunda bir miktar artış

görüldü. Akut kaolin grubundaki artış, akut sham grubundakinden biraz daha fazlaydı. Işık mikroskopik çalışmada kronik kaolin ve kronik sham gruplarındaki artışın kronik kontrol grubuna göre kısmen fazla olduğu şeklindeki değerlendirme, istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. **Mammotrop ve gonadotrop hücreler**, sırasıyla prolaktin ve FSH, LH salınımı yapan hücre gruplarıdır. Bu gruplarda akut ve kronik grupta kontrol, sham ve kaolin grupları arasında farklılık saptanmadı. Bu çalışmanın sonucunda hidrosefalinin hipofiz işlev bozukluğuna yol açan en önemli etkisinin somatotrop hücre grubu üzerinde olduğu ve bu etkinin hem akut hem kronik dönemde baskın olarak görüldüğü, kortikotrop hücre grubunda ise yanıtın literatürdeki gibi değişken olabileceği, bizim çalışmamızdaki akut dönem sham ve kronik kaolin gruplarındaki kortikotrop hücre sayısı artımının sırasıyla intrakranial basınç dalgalanması ve artışına bağlı strese bir yanıtı olarak görüldüğü kanısına varıldı.

Klinik açıdan bakıldığında hidrosefali varlığında hastada, özellikle cerrahiden önce hipofizer işlevlerin değerlendirilmesi gerektiği ve cerrahi düzeltme sonrasında da bu işlevlerin takibinin yapılmasının uygun olacağı düşünüldü. Bazı yayınlarda belirtildiği gibi hipofiz işlev bozukluğunun, çoğu zaman tüm hipofiz hormonlarına ait yetmezlikten çok, bir kaç hormonu ilgilendiren işlev bozukluğu tablosu ile görülebileceği (52), çalışmamızın da literatürle bu doğrultuda paralellik gösterdiği, ancak daha kesin yorumların yapılması için ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu kanısına varıldı.

6. KAYNAKLAR

1. Bilginer B, Çataltepe O: Hidrosefali: sınıflama, Patofizyoloji ve Tedavisi. Temel Nöroşirurji Türk Nöroşirurji Derneği, 139: 1899-1910. Ankara 2010.
2. Gilberto M. Azzi, Alexa I. Canady, Steven Ham, Jerald A. Mitchell: Kaolin-induced hydrocephalus in the hamster: Temporal sequence of changes in intracranial pressure, ventriculomegaly and whole-brain specific gravity. *Acta Neuropathol* 98: 245–250, 1999
3. Gilberto M.Azzi: Hydrocephalus-induced changes in the endocrine hypothalamus of the hamster. *J Bras Neurocirurg* 5(2): 45-60,1994
4. Zantur Ali, Ventriküloperitoneal şant Sonrası Gelişen şant Enfeksiyonları ve şant Tıkanmalarında İntraoperatif Uygulamaların Karşılaştırılması, (Uzmanlık Tezi), Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Kayseri 2004
5. Lemire RJ, Siebert JR. Neuroembryology. In: Wilkins RH Rengachary S (eds), *Neurosurgery*. Baltimore, Mc Graw-Hill Company, 1996: 3411-17
6. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.S. İstanbul, Metu Pres Yayınları. 1999: 26-28
7. Kent M. Van De Graaff. *Human Anatomy Fifth Edition*. Weber State University, The Mc Graw-Hill Companies. 1998: 371-373
8. Rod R. Seeley, et all. *Essentials of Anatomy Physiology Second Edition*. United States of America, The Mc Graw-Hill Companies, Inc, 1996; 217-222
9. Yıldırım M. *Topografik Anatomi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 501-502
10. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 2.Cilt*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti.,

2001: 265-347

11. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Http://www.ninds.nih.gov/disorders/septo_optic_dysplasia.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/septo_optic_dysplasia.htm) Last updated August 1, 2008.
12. Unur E, Ülger H, Ekinçi N. Anatomi. Kayseri, Medikal Kitabevi, 2005: 203-204
13. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone. London, 1989: 978-1068
14. Taner D. Diencephalon. Fonksiyonel nöroanatomi, Ankara, 5. Baskı, 2004: 186
15. Balkancı Z D, Pehlivanoğlu B: Hipotalamus ve hipofizde hormonal mekanizmalar. Temel Nöroşirurji; Türk Nöroşirurji Derneği, Ankara, 133-151, 2010
16. Moore KL. Clinically oriented anatomy. 3 th edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1992: 645-676
17. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 9th edition Philadelphia, PA, USA, WB. Saunders Company, 1996: 933-944.
18. Standring S: Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 39.th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone, 2005: 381-383
19. Gorczyca W, Hardy J: Arterial supply of the human anterior pituitary gland. Neurosurgery, 20(3): 369-378, 1987
20. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB: Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ, eds. Basic and clinical endocrinology. 5 th edition. Stamford, Appleton and Lange, 1997: 95-156.
22. Snell R, M.D, Ph.D: Clinical neuroanatomy. Second Edition 1987: 446-458.

23. Renn WH, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the sellar region. J Neurosurg, 43(3):288-98, 1975
24. Greenberg MS: Handbook of neurosurgery. New York: Thieme Medical Publishers 5nd Edition, 2001: 164-166
25. Taner D. Ventriküler Sistem ve Liquor Cerebrospinalis. Fonksiyonel Nöroanatomi 5. Baskı, Ankara, 2004:29
26. Lifshutz JI, Johnson WD: History of hydrocephalus and its treatments. Neurosurg Focus,11(2):1-5, 2001
27. Mutluer S. Hidrosefali: Klinik ve Tedavi. Temel Nöroşirurji, Türk Nöroşirurji Derneği, Ankara 2010: 1911-1921
28. Aşçıoğlu M: Hipotalamus ve hipofiz hormonları. [Http://www.belgeler.com](http://www.belgeler.com)
29. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al.: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev. 19: 203-223, 1998
30. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet, 336: 285-288,1990
31. Bulow B, Hagmar L, Eskilsson J, et al.: Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab, 85: 574-584, 2000
32. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al.: Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. Clin Endocrinol, 52: 447-455, 2000
33. Burman P, Deijen JB.: Qality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. Psychother Psychosom, 67:154-167, 1998
34. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, et al.: Effects of physiological

- growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life inpatients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3184-3189, 1998
35. Florkowski CM, Stevens I, Joyce P, et al.: Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: a randomized crossover trial. *Psychoneuroendocrinol*, 23: 57-63, 1998
 36. Burman P, Broman JE, Hetta J, et al.: Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 8: 3585-3590, 1995
 37. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA: Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinol*, 23: 45-55, 1998
 38. Carrol PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-395.
 39. Arthur C, Guyton, John E.: *Hall textbook of medical physiology* 1996: 936-942
 40. Sizonenko PC: Delayed sexual maturation. *Pediatrician*, 14: 202-211, 1987
 41. Rovet JF: Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*, 9: 741-748. 1999
 42. Kapcala LP, Chautard T, Eskay RL: The protective role of the hypothalamic pituitary adrenal axis against lethality produced by immune, infectious and inflammatory stress. *Ann NY Acad Sci*, 771: 419-437, 1995

43. Del Bigio MR: Cellular damage and prevention in childhood hydrocephalus. *Brain Pathol* 14:317-324, 2004
44. Del Bigio MR, C da Silva M, Drake JM, Tuor IU: Acute and Chronic Cerebral White Matter Damage in Neonatal Hydrocephalus. *Can. J. Neurol. Sci*, 21: 299-305,1994
45. Löppönen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Knip M: Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. *Arch Dis Child*, 74:490-496, 1996
46. Löppönen T, Paakkö E, Laitinen J, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Pirttiniemi P, Poikela A, Knip M: Pituitary size and function in children and adolescents with shunted hydrocephalus. *Clinical Endocrinology* 46:691-699, 1997
47. Löppönen T, Saukkonen AL, Serlo W, Tapanainen P, Ruokonen A, Knip M: Reduced levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in patients with shunted hydrocephalus. *Archives of Disease in Childhood* 77:32-37,1997
48. Moin T, Bergsneider M, Vespa P, Heaney PA: Pituitary Function in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus before and after Neurosurgical Correction. *J Clin Endocrinol Metab* 97(10): 3345-3549, 2012
49. Caporal R, Segrestaa JM, Dorf G: Endocrine expressions of hydrocephalus. *Acta Endocr.* 102.2,1983
50. Simonds JP, Brandes WW: *Archives of pathology.* 2,18, 1926.
51. Barber SG, Garvan N: Hypopituitarism in normal-pressure hydrocephalus. *British Medical Journal*, 1:1039-1041,1979
52. Okada Y, Kawamoto S, Yoshida S: High serum levels of somatomedin-C and diabetes mellitus caused by obstructive hydrocephalus: case

report. Neurosurgery 42(5):1172-5, 1998