



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROŞİRURJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr.Kaya KILIÇ

HİPOFİZ ADENOMLARINDA TRANSSFENOİDAL MİKROCERRAHİ VE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Orkun KOBAN

İSTANBUL - 2012

TEŞEKKÜR

Tüm asiatanlarını, evladı gibi gören ve bunu her haliyle hissettiren, karakteriyle mesleğimize ve insana saygıyı prensip edinmemizi sağlayan, eğitimimiz için bizlere hep örnek ve destek olan, hakkını ödeyemeyeceğimiz sevgili hocamız Op.Dr.Turgay BİLGE'ye; bana Marmara Nörolojik Bilimler Enstitüsü'nde çalışma onurunu vermenin yanı sıra mesleki tecrübe, vizyon, disiplin, kararlılık öğretileri nedeniyle Prof.Dr.Türker KILIÇ ve Yrd.Doç.Dr.Zafer Orkun TOKTAŞ'a; yardımlarını bizden esirgemeyen ve eğitimi hep ön planda tutan Doç.Dr.Kaya KILIÇ'a; asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım ve her konuda desteklerini esirgemeyen uzmanlarımız Op. Dr. Mustafa Ali AKÇETİN, Op. Dr. Cengiz ACAR , Op. Dr. Kaan BATURAY, Op. Dr. Mustafa Arif ERAS, Op. Dr. Bekir M. KILINÇ, Op. Dr. Nurgül ÖKTEM BALCI, Op.Dr.Cem KARABULUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Zora düşüp yanlarına gittiğimizde tecrübelerini ve ağabeyliklerini bizlere her seferinde dostça sunan kıdemlilerim Op. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Op.Dr.İsmail ULUSAL, Op.Dr.Tamer TUNÇKALE, Op.Dr.Tuğrul TON, Op.Dr.Alper BİRGÜL ve özellikle Op.Dr.O.Ersagun BATÇIK başta olmak üzere Op.Dr.Hüseyin CANAZ, Op.Dr.Metin KASAP, Dr.Ezgi AYÇİÇEK, Dr.Gülşah ÖZTÜRK, Dr.N.Mert ÇIPLAK, Dr.Nur TOPYALIN, Dr. Murat KİRAZ ve kardeşim Dr.Ahmet ÖĞRENCİ'ye; tüm zorlukların üstesinden beraber geldiğimiz herbiri birbirinden değerli çalışma arkadaşlarımız servis-ameliyathane hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

Teşekkür bölümünün son kısmında değişmeyeninin hep "Aile" olması, ailelerimizin asıl minnet ve teşekkürleri hakkedenler olduğunun en açık kanıtıdır diye düşünüyorum. Mesleğim, hayatımı adım adım kaplarken hep meçhul zamanlara ertelenen planlarda ve ayrı geçirilen günlerde sevgilerini, sabırlarını ve her anlamda desteklerini önüme seren, mesleki zorlukları daha rahat aşayım diye hayatın yüklerini omuzlanmayı alışkanlık haline getiren, umutsuz anlarımda umudum olan, hayatı bizden öğrenmek için bize hayatı öğreten olmazsa olmazlarım, başta hayatın bana verdiği en güzel hediye biricik eşim Buğu'ya ve sevgili aileme...Teşekkürler.

Dr. Orkun KOBAN

İstanbul 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. EMBRİYOLOJİ:	3
2.3. FİZYOLOJİ:	4
2.4. ANATOMİ	6
2.4.1. Nazal Kavite:	6
2.4.2. Sfenoid Sinüs	7
2.4.3. Sella tursika	9
2.4.4. Diafragma Sella	9
2.4.5. Pitüiter gland	10
2.4.6. Pitüiter bez ve karotid arter	10
2.4.7. Kavernöz Sinüs	11
2.4.8. İnterkavernöz sinüsler	11
2.4.9. Optik sinirler ve Optik kiazma	11
2.4.10. Hipofizin damarları ve portal sistemi	12

2.5. EPİDEMİYOLOJİ	13
2.6. PATOLOJİ.....	14
2.7. SINIFLAMA	15
2.8. AYIRICI TANI.....	19
2.9. RADYOLOJİK BULGULAR	19
2.9.1.Komputerize Tomografi (CT)	20
2.9.2.Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)	20
2.10. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	23
2.11. TANI VE TEDAVİ.....	24
2.11.1. Prolaktin Salgılayan Pitüiter Adenomlar:	25
2.11.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular:.....	25
2.11.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi:	26
2.11.1.3. Medikal Tedavi:.....	27
2.11.1.4. Cerrahi Tedavi:	28
2.11.1.5. Prolaktinomada Kür Kriterleri ve Rekürrens:	29
2.11.1.6. Cerrahinin Fertilite ve Hamilelikle ilişkisi:	30
2.11.2. Growth Hormon Salgılayan Pitüiter Adenomlar:.....	30
2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular:.....	31
2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi:	32
2.11.2.3. Cerrahi Tedavi:	33
2.11.2.4. Medikal Tedavi:.....	34
2.11.2.5. Akromegalide Kür Kriterleri ve Rekürrens:	35
2.11.3. Kortikotrop Adenomlar:	36
2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular:.....	36
2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi	37
2.11.3.3. Cerrahi Tedavi:	40
2.11.3.4. Medikal Tedavi:.....	40

2.11.3.5. Bilateral Adrenalektomi:	40
2.11.3.6. Nelson Sendromu:	40
2.11.4. Kortikotrop Adenomlarda Kür Kriterleri ve Rekürrens:	41
2.11.5. Tirotrop Adenomlar:	41
2.11.5.1. Tirotrop Adenomlarda Kür Kriterleri	42
2.11.6. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları:	42
2.11.7. Gonadotrop Sekrete Eden Adenomlar.....	44
2.11.8. Hipofiz Karsinomu:	44
2.11.9. İnsidental Pitüiter Adenomlar:	44
2.11.10. Pitüiter Apopleksi:	45
2.12. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR.....	46
2.12.1.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar	47
2.12.1.1.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar Presfenoidotomi Aşaması	49
2.12.1.1.1.1. Endonazal Yaklaşımlar	49
2.12.1.1.1.1.1. Mikroskopik	49
2.12.1.1.1.1.2. Endoskopik Yaklaşım	50
2.12.1.1.1.2. Sublabial Yaklaşım	51
2.12.1.1.2. Sfenoïdotomi ve Sellar Giriş	52
2.12.1.1.3. Tümör Çıkarılması	53
2.12.1.1.4. Rekonstrüksiyon ve Kapama	54
2.12.1.1.5. Komplikasyonlar	55
2.12.1.1.6. Rekürrens	56
2.12.1.2. Transkranyal Yaklaşımlar	56
2.12.1.2.1. Subfrontal Yaklaşım:	57
2.12.1.2.2. Pterional Yaklaşım:	57
2.12.1.2.3. Subtemporal Yaklaşım:	57
2.12.1.2.4. Komplikasyonlar	58

2.12.1.2.5. Radyoterapi	58
2.12.1.2.6. Stereotaktik Radyocerrahi:.....	59
2.12.1.2.7. Tedavi komplikasyonları:	59
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA.....	95
6. SONUÇ	98
7. ÖZET	99
8. KAYNAKLAR.....	100

KISALTMALAR

K: Kadın	OP: Optik protuberance
E: Erkek	PG: Pitüiter bez
N: Normal	PS: Planum sphenoidale
R: Sağ	R: Rostrum
L: Sol	SF: Sellar taban
BTH: Bitemporal hemianopsi	SICS: Superior intercavernous sinus
RTH: Sağ temporal hemianopsi	SO: Sphenoid ostium
LTH: Sol temporal hemianopsi	IR: İnfundibuler reses
R/LNH: Sağ/sol nasal hemianopsi	PC: Portal kapillerleri göstermek için kesilmiştir.
TS: Transsfenoidal	CPV: Pitüiter konfluan venler
TC: Transkranial	CS: Kavernoz sinüs
T: Total	H: Hipotalamus
R: Rezidü	ICA: İnternal karotis
C: Klivus	IHA: İnterior hipofizial arter
CPc: Karotid protuberensin clival bölümü	IP: İnfundibuler uzantı veya posterior hipofiz,
CPs: Karotid protuberensin sellar bölümü	LPV: Uzun portal venler
ICA-A: İnternal karotid arterin anterior kıvrımı	SHA: Superior hipofizial arter
NS: Nasal septum	SPV: Kısa portal venler

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Mordolojik Sınıflama	15
Tablo 2: DSÖ 2004 Hipofiz Adenom Sınıflaması.....	16
Tablo 3: Hipofiz adenomlarında derecelendirme	16
Tablo 4: Radyolojik Sınıflama.....	17
Tablo 5: Sellaya Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Hardy J-Vezina JL Sınıflaması).....	17
Tablo 6: Ekstrasellar Uzanıma Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Wilson CB).....	18
Tablo 7: Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Laboratuvar Testleri	24
Tablo 8: Akromegali ve ilişkili herediter sendromlar.....	31
Tablo 9: Akromegalide Kür Kriterleri	35
Tablo 10: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar	46
Tablo 11: Adenom özellikleri	66
Tablo 12: Tüm olguların özelliklerine göre dağılımı.....	69

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hipofizin Embriyolojik Gelişimi	4
Şekil 2: Hipotalamo-Hipofizer Aks: Ön hipofiz lobu kontrol mekanizması.....	5
Şekil 3: Hipotalamo-Hipofizer Aks: Arka hipofiz lobu kontrol mekanizması	5
Şekil 4: Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C).....	8
Şekil 5: Sfenoid sinüs septaları	8
Şekil 6: Sella tursika.....	9
Şekil 8: Optik kiazma tipleri.	12
Şekil 9: Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı	14
Şekil 10: Wilson Modifikasyonlu Hardy ve Vezina sınıflaması	18
Şekil 11: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar	47
Şekil 12: Transsefenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu	48
Şekil 13: Endoskopik Sella Anatomisi (Kadavra çalışması).....	51
Şekil 14: Dekatlara göre hasta sayısı.....	64
Şekil 15: Adenom tiplerine göre hasta dağılımı	64

RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1: Harvey Cushing (1869-1939)	2
Resim 2: Nazal Kavite-Sfenoid sinüs-Sella İlişkisi	7
Resim 3: Diaphragma Sella.....	10
Resim 4: Hipofiz ve Karotid Arter.....	11
Resim 5: Hipofizin Kanlanması	13
Resim 6: T1 MR Kontrast tutan hipofiz dokusu.	21
Resim 7: Kontrast tutmayan hipofiz mikroadenomu	22
Resim 8: Makroadenom MR.....	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sella tursikanın oldukça dar olan sınırları içine nöral, endokrin, vasküler, osseöz ve meningeal yapılar karmaşık bir anatomi oluştururlar. Merkezde bulunan hipofiz bezi neoplastik transformasyona eğilimlidir ve burası iyi bilinen klinik sendromların bazılarının olduğu yerdir.

Hipofiz adenomları tüm intrakranial tümörler içinde görülme sıklığı % 10-15 ile üçüncü sırada gelirler (16,168). Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu özelliklerin çoğu bu tümörlerin hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlıdır. Hemen hemen hepsi adenohipofizden çıkan iyi huylu, yavaş gelişen ve yıllarca semptom vermeden kalabilen lezyonlardır.

Hipofiz tümörü için ilk transsfenoidal girişim Avusturya Innsburg'ta 16 Mart 1907'de Schloffer tarafından superiolateral nazoetmoidal yaklaşımla yapılmıştır. Günümüzde sella tursikaya yapılan tüm yaklaşımlar birkaç özel durum dışında inferior nazal yaklaşımla yapılır. Hirsch, 1910 yılında lokal anestezi altındaki hastada endonazal transseptal transsfenoidal yaklaşımı uygulamıştır ve bu teknik günümüzde kullanılan teknikle aynıdır.

Transsfenoidal cerrahi yaklaşım; tekniğin kolaylığı, morbidite ve mortalite oranının az olması, araknoid dışı bir yaklaşım olması, skatris bırakmaması, beyin retraksiyonunun olmaması, hastanın erken mobilizasyonu ve hastanede kalış süresini kısılması ile günümüzde hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde en seçkin popüler yaklaşım olmuştur.

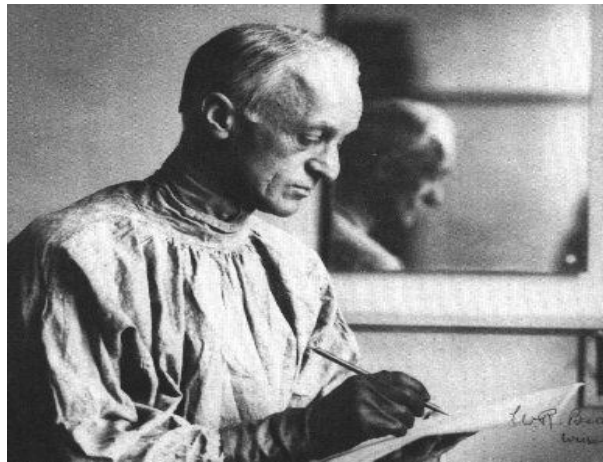
Bu uzmanlık tezinde 1995-2011 yılları arasında 434 hipofiz adenomlu olgu endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilerek; olgularda yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar, medikal tedavi, radyoterapi ve nüks gibi konular araştırılmış, hipofiz adenomlarında transsfenoidal adenomektominin etkinliği klinik sonuçlarımız ve literatürlerin eşliğinde değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Hipofiz bezine transfasial yaklaşım yoluyla ulaşılabileceğini ilk 1897 yılında Giordano ileri sürmüştür(57,85). Tarihsel olarak ilk transsfenoidal yaklaşım 1897 yılında kadavra üzerinde Giordano tarafından uygulanmıştır. Giordano anatomik çalışmalarında frontal sinüs ön duvarı ve burunda osteoplastik rezeksiyon yaparak sellaya transglabellar-nazal-transsfenoidal yaklaşımı tanımlamıştır. Fedor Krause ise 1905 yılında sellaya ilk başarılı transkranyal yaklaşımı uygulamıştır (70,109). Horsley, 1906 yılında temporal ve subfrontal yaklaşımla opere ettiği 10 olguyu literatürdeki ilk hipofiz tümörü serisi olarak %20 mortalite belirterek o dönem diğer cerrahilerin mortlitesi %60-80) yayınladı (43,85).

Harvey Cushing pituiter tümörlerin cerrahi tedavisi için başlangıçta transkranyal yaklaşımı kullanmıştır, sekiz subtemporal operasyon ve beş subfrontal yaklaşım uygulamıştır. Elde ettiği ilk sonuçlar onu tamamen vazgeçirmiş ve alternatif transsfenoidal yaklaşımı benimsemiştir(36,43). Cushing, 1909 yılında Schloffer'in prosedürünü akromegalili hastada kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu yapmıştır(37,43,85). 1912 yılında modifiye cerrahi yaklaşımını tanımlamıştır; bu yaklaşımda A. E. Halstead'in sublabial insizyonunu kullanmış ve Kocher'in submukoz septal rezeksiyonunu benimsemiştir. Cushing 1912-1914 tarihleri arasında çeşitli tekniklerin avantajlarından yararlanarak bugün de yaygın olarak kullanılan prosedürü geliştirmiştir (36,85). Henderson'ın rapor ettiğine göre, Cushing 1910 ve 1925 yılları arasında 231 pituiter tümürlü hastayı transsfenoidal yolla opere etmiştir ve mortalite oranı sadece %5.6 dır(70,109). Bu esnada Norman Dott, 1923 yılında Cushing'den transsfenoidal yaklaşımı öğrenmiş ve Edinburg'a dönünce prosedürü uygulamaya devam etmiştir (46,85) (Resim 1).



Resim 1: Harvey Cushing (1869-1939)

Paris’li Gerard Guiot, Dott’dan transsfenoidal prosedürü öğrendi ve 1960 yıllarının başında Avrupa’da bu metodu yeniden canlandırıp, popüler hale getirerek haklı bir ün kazandı. Ayrıca intraoperatif fluros kopi Guiot tarafından geliştirilmiştir. Guiot kombine transsfenoidal dekompresyon ve postoperatif radyasyon tekniğinde uzmanlaşarak çok iyi sonuçlar elde etmiştir. Guiot kranyofarengioma, klival kordoma ve parasellar lezyonların tedavisinde transsfenoidal yaklaşımı kullanmıştır (43,66,85). Ayrıca Guiot transsfenoidal yaklaşımda eksplorasyon amaçlı olarak endoskopu kullanmasıyla ilk endonazal endoskopik nöroşirurjikal girişim denemeleri yapmıştır (43,85). Ancak yetersiz aydınlatma nedeniyle bu girişim başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

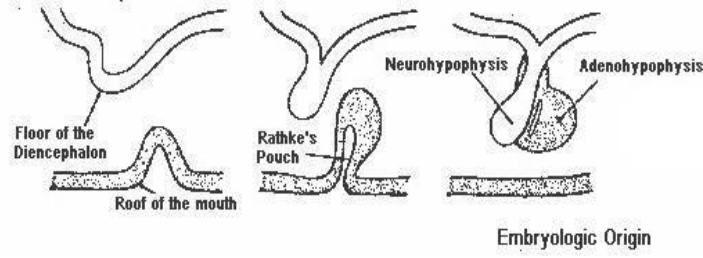
1968 yılında, Hardy sella tursikada deformasyon yapmaksızın endokrinolojik anormalliklere neden olan mikroadenom kavramını ileri sürdü(68,85,109) ve selektif adenomektomiye geliştirdi.. Hardy 300’den fazla hastada transsfenoidal mikrocerrahiyle total hipofizektomi, selektif mikroadenom çıkarılması, kranyofaringeom çıkarılması ve sellar veya klival kordoma ve menengiömlerin çıkarılmasını 1971’deki yayınında anlatmıştır. Morbidite ve mortalite oranı transkranyal yaklaşımdan daha azdı ve CSF rinore riskini oldukça düşürmüştü (68,85). Bu prosedür sonraki 30 yılda pek çok deneyimli cerrah tarafından uygulanmış ve mortalite oranları %0 ile %1 arasında rapor edilmiştir. Amerika ve Avrupa’da çeşitli cerrahlarca bugüne kadar bu yaklaşım uygulanmıştır. Özellikle Edward Laws’ın 3850 vaka ve Charles Wilson’ın 3182 vakalık serileri prosedürün geniş uygulandığını göstermektedir (68,85).

Teknolojideki ilerlemelerle klasik transsfenoidal operasyonda endoskopik mikronörocerrahi, üç boyutlu computer-assisted neuronavigation, renkli Doppler ultrasonografi ve intraoperatif MRI kullanımıyla mortalite ve morbidite oranları büyük oranda azaltılmaya çalışılmaktadır. Apuzzo, Bushe ve Halves pitüiter cerrahide endoskop kullanımının uygun olabileceğini 1978’de rapor etmişlerdir (26,43). Yaniv ve Rappaport kombine yaklaşımı tarif etmişlerdir; ilk yaklaşım sfenoid sinüse endoskopi, takibinde değişerek standart transsfenoidal mikrocerrahi yaklaşımıyla tümör rezeksiyonudur (85,109). Jankowski R 1992’de baştan sona endoskopik transsfenoidal yol ile yaptığı bir vakayı sunarak, o güne kadar yardımcı eksploratif bir alet gözüyle bakılan endoskobu primer teknik olarak ilk tanımlayan olmuştur (142). Jho ve Carrau, 1997’de endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi yaptıkları 50 olguluk seriyi yayınlamışlardır (43,83,109).

2.2. EMBRİYOLOJİ:

Hipofiz embriyolojik olarak ağız ektodermi ve nöral ektoderm olmak üzere iki ayrı bölümden gelişir. Adenohipofiz membrana bucco – pharyngica’nın önünde ve stomodeumun tavanında beliren ektodermal bir divertikülden (Rathke kesesi), nörohipofiz ise Diencephalon’un tabanından oluşan processus infundibularisten gelişir (29,151). Hipofizin ilk taslağı 8 somitli bir embriyoda 3 haftanın sonunda belirir ve 3. ile 4. aylarda son şeklini alır. Stomodeum tavanında ağız ektodermi yukarıya doğru Rathke kesesi denilen bir çıkıntı yapar. Bunun hemen arka üst tarafında ise nöral ektoderm aşağıya doğru çıkıntı verir. Bu iki çıkıntı birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam eder. Rathke kesesinin kıvrılan kenarları birbirine dokunarak kaynaşır(39,123). Tam kapalı bir kese halindeki parça, bölgedeki mezoderm içinden yukarıya doğru göçüne devam eder. Bu mezodermin ileri gelişmesi ile sfenoid kemik ve onun sinüsü oluşacaktır. Böylece ağız ektoderminden ayrılan Rathke kesesi kemiğin içinde kalır. Bu dönemde Rathke kesesinin dip kısmı genişleyerek Rathke cebi adını alırken onu başlangıçtaki çıkış yerine bağlayan kanal gittikçe daralır sonunda tamamen

körelir (93,125). Yalnız Rathke kesesinin başlangıç kısmından ufak tomurcuk geri kalır. Bundan pharyngeal hipofizin geliştiği kabul edilir. Rathke kesesinin arka üst bölümünden ona yaklaşan nöral ektoderm uzantısının eminentia mediana altında kalan kısmı kesenin verdiği bir uzantıya sarılır. Kesenin bir uzantısına pars tüberalis denir. Son şeklini almış olan kesenin şişkin olan alt kısmına pars distalis adı verilir. Rathke kesesinin ortasındaki lümen bir yarık halinde devamlı kalır. Erişkinde bu yarığın bulunduğu alana da pars intermedia denir. Bu durumda oral ektodermiden (Stomodeum) gelişen adenohipofiz pars tüberalis, pars intermedia ve pars distalisten oluşmuştur (39,93,125) (Şekil 1).



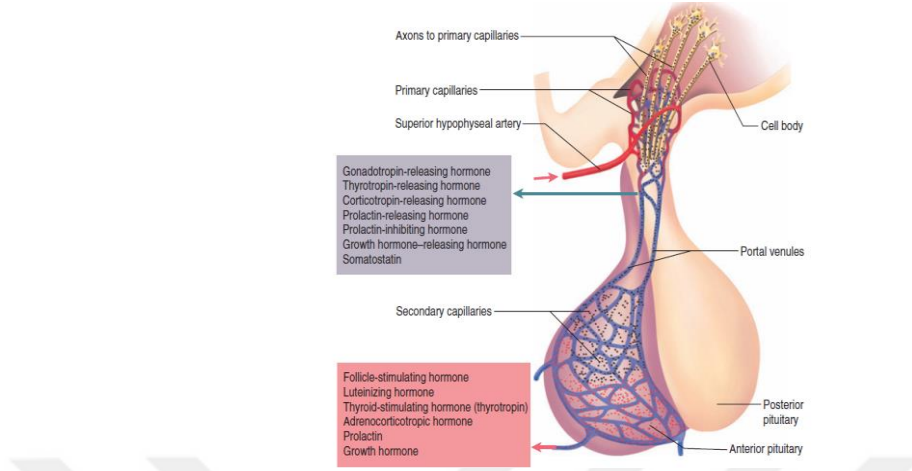
Şekil 1: Hipofizin Embriyolojik Gelişimi

Nörohipofizin gelişimi: Bu kısmın gelişimi bir parça daha geç başlar. Rathke kesesi (vaya cebi) ortaya çıktıktan sonra diencephalon hizasında yerleşir. Bundan sonra mezenkim Rathke kesesi ile diencephalon arasına girmeye başlar. Tam bu esnada nörohipofiz taslağının diencephalon tabanında bir kalınlaşma şeklinde ortaya çıktığı görülür. Çok kısa bir süre sonra Nörohipofiz taslağından aşağıya doğru bir çıkıntı belirir(39,125). Buna Recessus infundibuli adı verilir. Çıkıntı gittikçe derinleşir ve uzun bir süratle processus infundibuli oluşur. Processus infundibuli Rathke kesesinin ön duvarını bütün boyunca izler. Bu iki kısmın temas ettikleri bölge cinsel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Rathke kesesi stomodeum'dan ayrıldıktan sonra üst tarafı hafif çukurluk gösterir. Buraya Processus infundibularis yerleşir ve genişleyerek posterior veya sinirsel lobu yapar.(29,39,123)

2.3. FİZYOLOJİ:

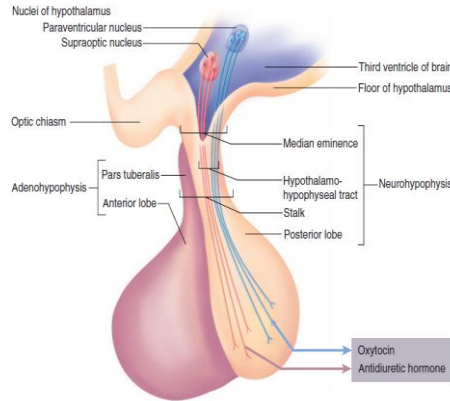
Fizyolojik açıdan hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır; adenohipofiz ve nörohipofiz. Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı periferik yapılara direkt olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup, endokrin organlarda hormon yapımını kontrol eder(5,12,17). Hipofiz bezinde biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonun kontrolü 8 tane peptid hormonla sağlanır. Anterior lobda 5 farklı hücre bulunur ve 6 farklı hormon salgılanır. Hipofiz ön lobu hormonları bütün vücudun metabolik fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar. 1) Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücre), vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar. 2) Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler), bazı adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler. 3)Tiroid stimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler), tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanma hızını kontrol eder, tiroksin de tüm vücuttaki kimyasal reaksiyonlardan çoğunun hızını ayarlar. 4)Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler), meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini

sağlar. 5) Folikül-stimulan hormon (FSH-gonadotrop hücreler), 6) Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler) (12,17,122) (Şekil 2).



Şekil 2: Hipotalamo-Hipofizer Aks: Ön hipofiz lobu kontrol mekanizması(106,117)

Hipofiz arka lobundan salgılanan 2 hormon ise farklı fonksiyonları yürütürler. 1) Antidiüretik hormon (vazopressin) suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, bu yolla vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder. 2) Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ve gebeliğin sonunda da doğuma yardımcı olduğu sanılmaktadır. Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin hücre cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz, bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlarda yapılmaktadır; hormonlar daha sonra, nöron liflerinin ekso plazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar (Şekil 3) (5,12,106,122).



Şekil 3: Hipotalamo-Hipofizer Aks: Arka hipofiz lobu kontrol mekanizması (106,117)

Adenohipofizin sekrete eden hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulum'da sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşıp ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzozoz ile atılırlar. Hormon granülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır(12,17,117). Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve

hedef organda yapılan hormonlar ile negatif feed back sonucu regülasyonu sağlanır. Öteki hormonların tersine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (Şekil 5) (5,12,106,117).

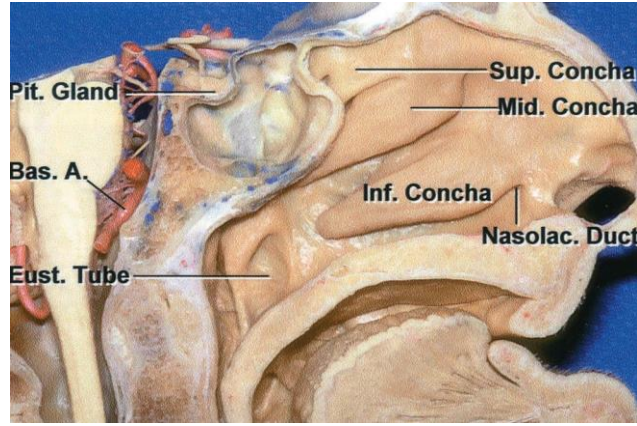
2.4. ANATOMİ

Transsfenoidal hipofiz cerrahisini uygulamak operasyon sahasının cerrahi anatomisini büyük ölçüde bilmeye bağlıdır. Transsfenoidal cerrahi uygulaması esnasında, suprasellar bölge veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları; arteriyel kanama, görme kaybı ve ekstraoküler felçlerin oluşması nadir de olsa görülebilir (56,147,163). Transsfenoidal cerrahide mikroskobun giderek artan kullanımı bölgenin daha detaylı anatomik incelemelerini gerekli kıldı. Transkranial ve transsfenoidal cerrahi yaklaşımlarda anatomik varyantların bilinmesi çok önemlidir. Literatürde bu konuda yapılmış birçok araştırma mevcuttur (63,165,187). Renn ve Rhoton 1975 yılında elli yetişkin sella ve çevre yapısını dikkatlice incelemişler ve transsfenoidal cerrahi yaklaşım için önemli varyantları araştırmışlar. Transsfenoidal yaklaşımda dezavantaj yaratabilecek varyantlar bulmuşlar(5,63,187). Cerrah preoperatif radyolojik incelemelerle sıklıkla bu varyantları tanımlayabilir; ilaveten optik sinirlerin ve karotid arterlerin sfenoid sinüse ekspoze olması gibi potansiyel varyantların bulgusu cerrahin tekniğini, operatif yaklaşımını ve enstrüman seçimini değiştirebilir.

2.4.1. Nazal Kavite:

Transsfenoidal girişimde hipofize ulaşmak için ilk anatomik basamak nazal kavitedir. Nazal kavite inferiorde maxilla, lateralde superior, middle ve inferior nazal konkalar, superiorda etmoidin kribriform plağı, posteriorda koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin transsfenoidal cerrahi açısından en önemli duvarı kartilaj ve kemik yapılardan oluşan septumdur(56,63,106). Septumun kemik yapısı, önde nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler bölümünden oluşur. Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ~ 25mm vertikal ve ~ 13 mm transversdir, sınırlarını üstte sfenoid kemiğin anterior açısı, altta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, medialde nazal septumu oluşturan vomer ve lateralde medial pterygoid plate oluşturmaktadır. Çift sfenoetmoidal resesler, superior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde lokalizedir, bu bölge çift sfenoid ostea alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinus arasındaki bağlantıdır (163,166,187).

Nazal kavite, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vasküleritesi artan mukoz membranla döşelidir. Mukoz membran septuma doğru da kalındır; ancak nazal kavite tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde oldukça incedir (Resim 2).



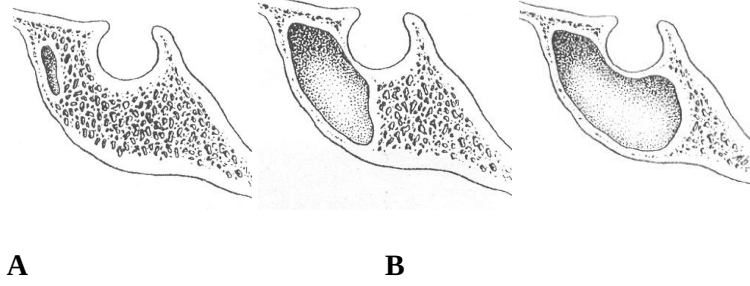
Resim 2: Nazal Kavite-Sfenoid sinüs-Sella İlişkisi (146,147)

Nazal kavite arterleri; oftalmik arterin anterior, posterior ve etmoidal dallarıdır. Nazal septumun anterior inferior parçası genellikle superior labial arterin anterior inferior septal dalı ile beslenir. Nazal kavite venleri, sfenopalatin ven, facial ven ve etmoid arterlerle ilerleyerek oftalmik venlerde sonlanırlar. Nazal kavitenin sinirleri; oftalmik sinirin nazosiliar dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dallarıdır. Septumun ön kısmını oftalmik sinirin nazosiliar dalı, orta kısmını nazopalatin sinir ve arka üst kısmını etmoidal sinir dalları ile inerve olur(56,146,163).

2.4.2. Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs kavernöz sinüsleri, karotid arterin kavernöz segmentlerini, optik, extraoküler ve trigeminal sinirleri ayırır. Bunun yanı sıra sfenoid sinüs nazal kaviteden pitüiter bezi ayırır. Şekli ve boyu pnömatizasyon seviyesine göre farklılık gösterir. Doğumda çok az kavitesi varken esas gelişimini puberte sonrası gerçekleştirir. Hayatın erken safhasında presellar alanın arkasında ve sella tursikanın arka aşağısındaki alana yayılırken, tam boyutuna adolesanda ulaşır(5,63,148).

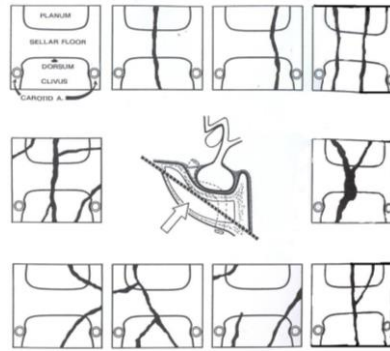
Erişkinde konkal, presellar ve sellar tip olmak üzere, pnömatize sfenoid kemiğin boyutuna bağlı olarak sfenoid sinüsün üç tipi vardır. Konkal tipte sfenoid sinüs kemiğin gövdesine ilerlemez, küçüktür ve sella tursikadan en az 10 mm.lik süngerimsi kemik tabakasıyla ayrılır. Konkal tip 12 yaş öncesi çocuklarda sık görülür. Erişkinlerde görülme oranı % 3'dür. Presellar tipte sfenoid sinüs sellanın anterior yüzeyinin ötesine penetre olmaz. Sellar tip erişkinde görülür ve iyi pnömatize olmuştur(56,63,147). Sellar taban sinüs içine çıkıntı yapar. Sellar tip sinüs klivusun üst parçasına veya dorsum sellaya doğru uzanabilir. Erişkinde presellar tip % 24, sellar tip %76 oranında görülür (Şekil 4).



Şekil 4: Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C).

Sfenoid sinüsün ostiumundan selanın en yakın parçasına kadar olan mesafe sfenoid sinüsün derinliğidir. Erişkinde kavitenin ortalama anterior-posterior çapı 17 mm'dir (12-23mm). Bu ölçüm transsfenoidal cerrahide enstruman seçiminde önemlidir. Transsfenoidal cerrahide sıklıkla kullanılan spekulumun uzunluğu 9 cm'dir ve ucu muhakkak sfenoid sinüsün anterioruna yerleştirilmelidir. Sella tursikanın tabanına ulaşımında 9 cm'lik spekulum uzunluğuna sfenoid sinüsün derinliği (2 cm veya daha fazla) eklenmelidir. Akromegalide bu mesafe daha uzun olabilir, böylece transsfenoidal enstrumanın uzunluğunun 12 cm olması önemlidir(63,146,147),.

Transsfenoidal cerrahide diğer önemli bir ölçüm, anterior sellar duvar ve sellar tabanın kalınlığıdır. Rhoton ve Hardy yaptıkları çalışmada, sellar tip sinüste anterior sellar duvar kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise 0,3-1,5 mm (ortalama 0,7mm) olduğunu tesbit etmişlerdir (Şekil 5) (148) .

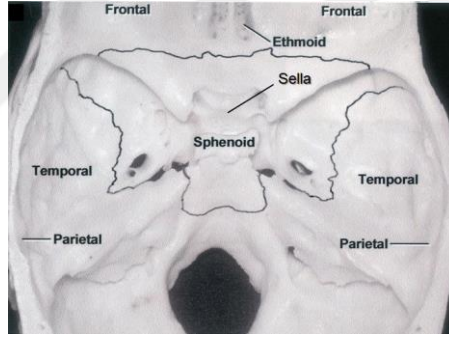


Şekil 5: Sfenoid sinüs septaları

Sfenoid sinüsün içindeki septalar büyüklüğü, şekli, kalınlığı, lokasyonu, bütünlüğü ve sellar tabanla ilişkisi açısından çok değişiklik gösterirler. Sinüs içindeki kaviteler nadiren simetrikler, sıklıkla irregüler minör septalarla bölünürler. Transsfenoidal cerrahi planlanırken septanın pozisyonu bilinmelidir. Septa orta hatta yakın yerleşimli ise transsfenoidal yaklaşımda belirgin bir şekilde kolaylaşma sağlar. İnceleme aksiyal ve koronal kesit CT veya MR'la yapılır. Çalışmaların çoğunda rastlanan sfenoid sinüs tipi; antero posterior eksen boyunca oryante olmuş, bir septumla ayrılmış, büyük sinüslerle birlikte, bu büyük çift sinüsler içinde multiple daha küçük sinüslerin olduğu tiptir (56,63,146).

2.4.3. Sella tursika

Sella tursika, posterior sfenoid kemik üst yüzeyinde orta hatta bulunan, anterioru tüberkülüm sella ve anterior klinoid prosesle, posterioru dorsum sella ve posterior klinoid prosesle sınırlanmış deforme U şeklinde çukurdur. Sella tursikanın orta kısmındaki hafif çukurluk pitüiter fossa adını alır. Pitüiter fossanın anterior kısmındaki enine geniş kabartı tüberkülüm selladır ve bunun iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı halinde middle klinoid prosesler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır(146,147,165). Adultlarda sella tabanı Frankfurt horizontal planının 13,2 mm üzerinde (-2,3+22,3 mm kadar) yerleşmiştir. Sıklıkla düz veya hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması belirgin bir şekilde hipofize transsfenoidal yaklaşımı kolaylaştırır. Renn ve Rhoton sella tabanının kemik kalınlığını %18 vakada 1mm'den daha kalın (en kalın 4mm), %82 vakada 1mm veya daha az, %40 vakada 0.5mm veya daha az, bazı vakalarda sadece birkaç mikron kalınlıkta olduğunu tesbit ettiler(5,56,63). Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tüberkülüm sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir (Şekil 6).

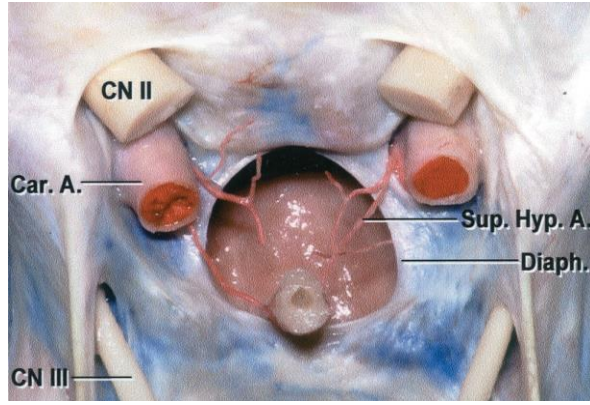


Şekil 6: Sella tursika

2.4.4. Diafragma Sella

Diafragma sella, duranın viseral tabakasının uzantısı tarafından oluşturulmuştur. Sella tursikanın tavanını yapar ve pitüiter bezi çevreler. Sadece pitüiter stalk'ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diafragma sirkülerden çok köşeli ve düzden çok konveks ya da konkav olma eğilimindedir. İnfindibulum etrafında inceciken periferde biraz daha kalındır. Transsfenoidal operasyon esnasında suprasellar yapıları yeterli koruyamayan, ince yapıya sahiptir. Erken anatomik çalışmalarda Renn ve Rhoton %38'inde diafragmanın kalınlığını, duranın bir yaprağının kalınlığında bulmuşlar fakat diğer % 62'sinde diafragma oldukça ince olarak tesbit etmişler(146).

Diafragmanın merkezindeki açıklık, pitüiter stalktan daha büyük boyuttadır. Diafragmanın açıklığı vakaların % 56'sında 5mm veya daha fazla bulunmuş. Araknoid, diafragmanın açıklığından sella tursikaya, yaklaşık hastaların yarısında protrüde olur. Cerrahi sırasında açılırsa postoperatif CSF kaçağının potansiyel nedenidir(Resim 3) (5,146,147).



Resim 3: Diaphragma Sella (147)

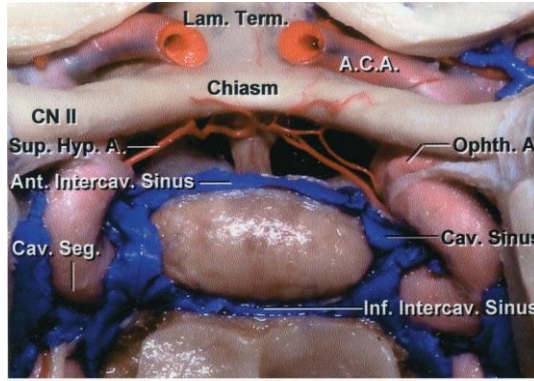
2.4.5. Pitüiter gland

Pitüiter gland 0,6 g ağırlığındadır. Diafragmaya alttan yaklaşımda pitüiter bezin posterior lobunun üst yüzeyi anterior lobundan açık renklidir. Anterior lob pitüiter stalk'ın alt parçasını çevreleyerek pars tüberalisi oluşturur. Posterior lob yumuşak, nerdeyse jelatinözdür ve sellar duvara yapışıktır. Anterior lob sıkındır ve sellar duvardan kolaylıkla ayrılır. Bezin genişliği çoğu hastalarda derinliği veya uzunluğuyla aynı veya biraz fazladır(5,63,147). Alt yüzeyi genellikle sella tabanının şekline uygundur fakat lateral ve superior kenarları varyasyon gösterir. Çünkü bu duvarlar yumuşak dokudan çok kemik içerir. Eğer diafragma açıklığı genişse bez superiorda stalk'ın çevresinde konkav olma eğilimindedir. Superior yüzey karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu üçgen şeklini alabilir. Anterior lob posterior lobdan ayrılırken, pars tüberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir. Küçük ara lob kistleri sıklıkla anterior ve posterior loblar ayrılırken görülür (Resim 4) (56,146,147).

2.4.6. Pitüiter bez ve karotid arter

İntrakranial internal karotid arterler; petroz piramidin apeksindeki karotid kanaldan çıktıktan sonra başlar. Burada arter gasser ganglionunun hemen medialinde ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır, yukarı, öne ve mediale uzanarak posterior sella tursikanın lateral bölümüne ulaşır ve kavernoöz sinüse girer. Karotid arterin medial sınırını ayıran mesafe ve pitüiter bezin lateral yüzeyi transsfenoidal cerrahi için önemlidir. Genellikle bezin lateral yüzeyi ile karotid arter ayırdır. Renn ve Rhoton yaptıkları çalışmalarında, arter bezin içine girmemişse bez ve arter arasındaki mesafeyi 1-7mm arası (ortalama 2,3mm) olarak belirlemişlerdir(147,148,165).

Karotid arter kavernoöz sinüs içindeki en medial yapıdır. İnternal karotid arter kavernoöz sinüsten anterior klinoid processin medial yüzeyi boyunca çıkarak anterior insisural boşluğa ulaşır. Bu boşluğa girdikten sonra posterior, superior ve lateral yönde ilerleyerek anterior perforated substance altındaki bifurkasyonuna ulaşır. Önce optik sinir ve kiazmanın altında sonra lateralinde olur. Dallarını optik sinir, kiazma, 3. ventrikül tabanı ve traktına verir. Bu dallar internal karotid arter ile optik sinir arasındaki boşuktan geçer ve yine bu dallar internal karotid arter, optik sinir ve anterior serebral arterin oluşturduğu triangüler aralığa yönelik cerrahi girişimlerde engel oluşturabilirler (Resim 4) (89,107,147,165,187).



Resim 4: Hipofiz ve Karotid Arter(147)

Karotid arterin orta hatta yakınlığı pitüiter cerrahi açısından oldukça önemlidir. Hipofiz bölgesindeki iki karotis arter arası uzaklık ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe % 82 supraklinoid alanda, % 14 kavernöz sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste bulunmuştur(89,147,187).

2.4.7. Kavernöz Sinüs

Kavernöz sinüsler sfenoid sinüs, sella ve pitüiter glandın her iki tarafında lokalizedirler. Kavernöz sinüsün lateral duvarının üst kısmında okülomotor ve troklear sinir yerleşmiş olup, alt kısmından trigeminal sinirin 1. ve 2. kısımları geçmektedir. Oftalmik sinir ile karotis arasında abduzens lokalizedir. Kavernöz sinüsün medial duvarı sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka konnektif dokudan ve 3.,4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur. Sinüs önde fissura orbitalis superiorından giren oftalmik venlerle başlar. Arkada sinüs petrosus superior ve inferiorlara açılır (5,56,147,165,187).

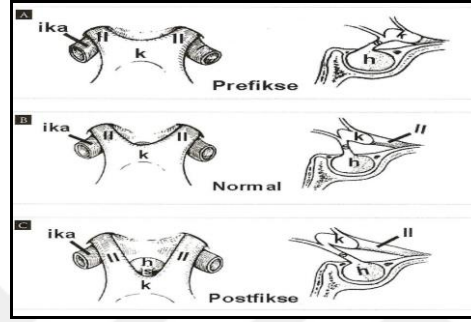
2.4.8. İnterkavernöz sinüsler

Sella içindeki interkavernöz bağlantılar genellikle hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre adlandırılır. Hipofizin anteriorundan geçenlere anterior interkavernöz sinüs, hipofizin posteriorundan geçenlere de posterior interkavernöz 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 interkavernöz sinüsler sıklıkla diafragma sella ile glandın anterior yüzü arasındaki açıda lokalizedir, % 10'u aşağı ulaşır, anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirküler sinüsler adı da verilir. Büyük anterior venöz sinüsler transsfenoidal hipofiz cerrahisini daha zor kılar (5,63,147,185).

2.4.9. Optik sinirler ve Optik kiazma

Optik kiazma üçüncü ventrikülün tabanı ve anterior duvarın birleşme yerindedir. Anterior serebral arter , anterior komünikan arter, lamina terminalis ve üçüncü ventrikül

kiazmanın üstünde lokalizedir. Optik kiazmanın posteriorunda tuber cinereum ve infundibulum, lateralinde internal karotid arterler, inferiorunda diafragma sella ve pitüiter gland bulunur. Üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi kiazma ve lamina terminalis arasında lokalizedir. Pitüiter stalk'a uzanan infundibular reses optik kiazmanın arkasındadır. Sella ile kiazma arasındaki ilişki kiazmanın tipi ile değişkenlik gösterir ve hipofize transfrontal yaklaşım için kritik önemi vardır. Normal kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde , prefikse kiazma tüberkülüm sella üzerinde, postfikse kiazma dorsum sella üzerinde yerleşir. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise yaklaşık yarı yarıya postfikse ve prefikse kiazma görülür (Şekil 7) (56,107,163,165).



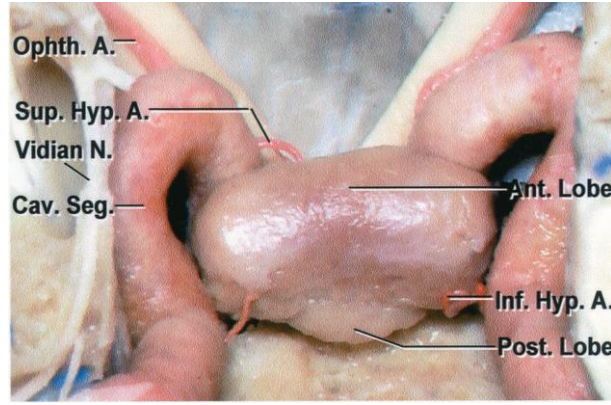
Şekil 7: Optik kiazma tipleri. (132)

Normal kiazma varlığında bile belirgin tüberkülüm sella, sella erişimini kısıtlayacaktır. Tüberkülümün yapısı nerdeyse düz olabileceği gibi yukarı 3mm'e kadar protrüde de olabilir, posteriora normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada, superiora protrüde tüberkülüm sella transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken, transkranial yaklaşımda suprasellar alana ulaşımı engeller(63,132,147).

Karotid arter, optik sinir ve anterior klinoid process arası ilişkinin anlaşılması sellar ve parasellar bölgedeki tüm cerrahi yaklaşımlar için esastır. Karotid arter ve optik sinir klinoid process anteriorunun medialindedirler. Arter kavernoöz sinüsün hemen altından ve optik sinirin biraz lateralinden çıkar(56,132,187).

2.4.10. Hipofizin damarları ve portal sistemi

Hipofiz; superior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter tarafından beslenir. Hipofizin en önemli arteriyal beslenmesini sağlayan damar inferior hipofizer arterdir. Çapı bölgeye akan diğer arteriyal yapılardan daha geniştir(89,107,147). İnferior hipofizer arter karotis internanın kavernoöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusun dalıdır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arter sağ ve sol tarafta birer adettir. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olarak çıkar, hipofiz ön lobunu ve sapı besler ve genellikle sayısı birden fazladır (Resim 5) (89,107,147).



Resim 5: Hipofizin Kanlanması (147)

Superior hipofizer arterler infundibulum çevresinde, inferior hipofizer arterler ise nörohipofiz çevresinde birer arter ağı oluştururlar. Superior hipofizer arterden çıkan dallar genel olarak eminentia mediana ve infundibulumun üst kenarındaki sinüzoidlerde , inferior hipofizer arterden çıkan dallar genel olarak infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde sonlanır. İnfundibulumdaki sinüzoidler vena portalis hipofizialis aracılığı ile adeno hipofizden sinüzoidlere açılır. İnfundibulumdaki sinüzoidler, vena portalis ve adenohipofizdeki sinüzoidlerin oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi adı verilir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinüzoidler vena hipofizialis inferiorlar aracılığı ile beyin venöz sinüslerine drene olurlar (5,106,147,163).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Pitüiter tümörler primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturur. Primer intrakranyal tümörlerin 3. sıklıkta görülenidir (en sık glial tümörler, ikinci sıklıkta meningiomlar) (16,102,168). İnsidans ve prevalans araştırmanın araçları, çalışılan populasyon ve çalışmanın periyoduna bağlı olarak değişiklik gösterir. Epidemiyolojik tahminler yıllık insidansın her 100.000 populasyonda 8,2 ile 14,7 vakayı işaret etmektedir. (160,168) İnsidental mikroadenom radyolojik çalışmalarda %10, otopside %25 oranında saptanır. (16,160,169) Pitüiter adenomlar tüm yaş gruplarında görülse de yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidansla görülür. (102,178)

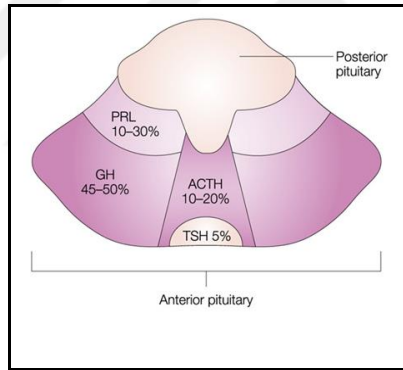
Genel bir kural olarak fonksiyonel pitüiter tümörler daha genç yaşlarda görülme eğiliminde iken nonfonksiyone adenomlar yaşın artmasıyla beraber daha belirginleşir. Pitüiter adenomlar tüm primer pediatrik beyin tümörlerinin sadece % 2-4'ünü oluşturur(168,178). Genellikle benign , yavaş seyirli, iyi sınırlı tümörlerdir. Bazıları çevreye invazyon gösterirler(102,143).

Birçok cerrahi serilerde pitüiter adenomların kadınlarda, özellikle premenapozal dönemde daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Pitüiter tümörlerde genetik yatkınlık, nadir görülen multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile sınırlıdır. Tüm pitüiter tümörlerin sadece % 3'ü bu hastalıkla bağlantılı meydana gelir(38,50).

2.6. PATOLOJİ

Pitüiter gland bilobüle ve birleşik nöroendokrin yapısındadır. Anterior adenohipofiz bölümü morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak posterior nörohipofiz bölümünden farklıdır. Her iki bölümde neoplastik transformasyon gösterebilirler, fakat pitüiter tümörlerin çoğu histolojik olarak benign adenomlar olmak suretiyle adenohipofizden kaynaklanırlar(7,25,162). Primer nörohipofizial tümörler nadirdirler, en yaygın olanları; granüler cell tümörler, gliomalar ve hamartomlardır ve bunların her biri nöroaksisteki başka bir yerde bulunan benzer tümörlerle histolojik benzerlikler taşırlar. Nörohipofiz metastatik tümörlerin en sevdiği intrasellar bölgedir (7,25,162).

Adenohipofizial hücrelerin % 10-15'ini oluşturan adreno kortikotropik hormon (ACTH) salgılayan hücreler santral kanatta posterior lobun hemen anteriorunda bulunurlar. Adenohipofizial hücrelerin % 5'inden daha azını oluşturan tirotrop hücreler tiroid stimulan hormonu (TSH) yaparlar. Santral kanadın anterior parçasının küçük bir bölümünü işgal ederler (5,25,162). Bu bölge TSH salgılayan adenomların orijin yeridir. Gonadotrop hücreler genellikle anterior lobda bulunurlar ve LH ve FSH salgırlar. Gonadotrop hücreler diğerleri gibi orijin aldıkları topografik bölgeye sahip değildirler (Şekil 8).



Şekil 8: Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı (117)

Genel olarak pitüiter tümörler mora çalan sarı-gri renktedirler. Yumuşak, sıvı, kremsi bir yapısı vardır ve bu yapı onları sert kıvamdaki normal glandüler yapıdan ayırt ettirir. Pitüiter adenomların histolojik büyüme tarzı diffüzden sinüzoidal, papillere kadar değişen farklılıklar gösterirler ve bu özellikleri prognostik önem taşımaz. Pitüiter adenomda sellüler monomorfizm ve asiner organizasyon yokluğu en önemli histolojik karakteristiğidir. Adenomlardaki asiner yapının bozulması özellikle retiküler fiberlerin gümüşle boyanması ile görülmektedir. Pitüiter adenomlar genellikle iyi sınırlı ve kendisine bitişik nontümöroz adenohipofizial hücrelerden yoğunlaşmış, retikülün hücrelerden meydana gelen fibröz psödokapsül ile ayrılırlar(4,40,41). Diğer lokalizasyonlardaki birçok benign tümörler fibröz kapsül içermezler.

Standart immünohistokimyasal dizi PRL, GH, ACTH, LH, FSH, TSH'ın immünoreaksiyonlarını ve glikoprotein hormon α - subunitini içermelidir. Pitüiter adenomlarının teşhisi için ışık mikroskopisi ve hormon immünohistokimyasal çalışma

genellikle yeterlidir. Daha kesin bir sınıflama için ultrastruktürel bir araştırma gereklidir. Herhangi bir tümörün ultrastruktürel yapı profili tümör sitogenezi, diferansiasyon derecesi ve sellüler yapısı ile ilgili bilgiler sağlar.

Tumurun başlangıcı ile ilgili iki hipotez (hipotalamik ve hipofizer hipotez) tartışmalıdır.(16,40,162)

1: Hipotalamik hipotez: Hormonal stimulasyon adenom oluşumuna yol açmaktadır. Hipotalamik hipotezini destekleyen özellikler: Uzun süren hedef organ yetersizliğinde hipofizde tumor gelişmesi (kastrasyon, tiroidektomi, surrenaektomi sonrası), GHRH transgenik farelerde somatotrop hiperplazi zemininde multipl hipofiz adenomu gelişmesi, D2R knock-out farelerde laktotrop hiperplazi ve multipl prolaktinoma gelişmesi, GHRH'in in vitro koşullarda GH hücrelerinde proliferasyona neden olmasıdır.

2: Hipofizer hipotez: internal hipofizer patoloji vardır.Hipofizer hipotezi destekleyen özellikler: Monoklonal olmaları, tumor çevresinde genellikle hiperplazi olmaması, hiçbir hipotalamik faktöre bağlı olmayan non-fonksiyonel adenomların varlığıdır.

2.7. SINIFLAMA

Pitüiter adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümlerine, endokrin fonksiyonlarına, morfoloji ve sitogeneze uygun olarak sınıflandırılabilirler. Günümüzde immunohistokimya ve elektron mikroskopi sonuçlarına göre yapılan klinikopatolojik sınıflama en iyi sınıflama olmasına karşın uygulama zorluğu nedeniyle günlük pratikte henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır (Tablo 1) (4,16,168,169).

Tablo 1: Morfolojik Sınıflama (87)

Monomorfoz Plurihormonal Adenomlar - Tek hücre grubu, iki veya daha fazla hormon üretiyor - Tümör hücreleri non-tümöral hücreden farklı
Plurimorfoz Plurihormonal Adenomlar - İki veya daha fazla farklı hücre grubu, her biri bir tip hormon üretiyor - Mikst adenomlar, hücre non-tümöral hücreye benzer

Klinisyenler tarafından pitüiter adenomlarının sınıflandırılmasına yönelik en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Bu sınıflamada tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya nonfonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyonel adenomlar amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı veya Nelson sendromu gibi klinik fenotipleri yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Klinik bir hipersekresyon durumu alakasız gonadotrop adenom, null cell adenomlar, onkositomalar ve çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi nonfonksiyonel adenomlardır (41,162,166).

Pitüiter adenomların patolojik sınıflaması eski ve uzun bir dönem boyunca sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak

sınıflamasıdır. Asidofilik adenomlar GH salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise ACTH salgılayan adenomlardır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Bu üçlü sınıflandırma kolaylığından dolayı yıllarca kullanılmıştır. Yeni metodların kullanılmasıyla sitoplazmanın boyanma özelliklerinin hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogeneziyle çok az alakalı olduğu anlaşılmıştır. İmmünohistokimya ve elektron mikroskop kullanımı pitüiter adenomların sınıflandırılmasında gold standart metoddur. Tümörleri hormonal içerik, ultrastruktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde betimleyen bu metod yeni pitüiter adenom sınıflamalarının başında gelmektedir (Tablo 2 ve Tablo 3) (4,41,116).

Tablo 2: DSÖ 2004 Hipofiz Adenom Sınıflaması (41)

TÜMÖR TİPİ	TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ	HORMONLAR
Pit-1 Ailesi		
Somatotrofik Adenom	Pit-1	GH, α alt tip
Laktotrofik Adenom	Pit-1, ER	PRL
Tirotrofik Adenom	Pit-1, TEF, GATA-2	β -TSH, α alt tip
Plurihormonal Adenom	Pit-1, ER, TEF, GATA-2	GH, PRL, β -TSH, α alt tip
ACTH Ailesi		
Kortikotrofik Adenom	Tpit	ACTH, keratin
Gonadotropin Ailesi		
Gonadotropik adenom	SF-1, ER, GATA-2	B-FSH, β -LH, α alt tip
Sınıflandırılmayan adenom		
Hormon negatif / null cell	Yok	Yok
Plurihormonal adenom	Multiple	Multiple

Tablo 3: Hipofiz adenomlarında derecelendirme (41)

TİP	ÖZELLİK
<i>Tipik</i>	–
<i>Atipik</i>	-Ki67%>3 -Aşırı p53 boyanması
<i>Karsinom</i>	-Uzak BOS metastazı -Uzak organ metastazı

Pitüiter adenomları hacimlerine, invazyon durumları ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Büyüklüklerine göre pitüiter adenomlar mikroadenom ve makroadenom olarak ayırt edilir. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenomlar sellar görünümüne göre Grade 0 ve 1, diffüz sellar genişleme, fokal destrüksiyon ya da kafa tabanında ekstansif erozyon yapan tümörler sırasıyla Grade 2, 3, 4 olarak sınıflandırılırlar (Tablo 4) (40,162,167).

Tablo 4: Radyolojik Sınıflama

Grade 0	İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, normal sella
Grade I	İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi
Grade II	İntrasellar adenom, çap > 1cm, genişlemiş sella ,fakat erozyon yok
Grade III	Diffüz adenom, çap > 1cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon
Grade IV	İnvaziv adenom, çap > 1cm, kemik yapılarında ekstansif destrüksiyon (Fantom sella)

Pitüiter adenomların, sella tursika destrüksiyon görünümüne göre sınıflaması Hardy J-Vezina JL sınıflamasıdır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır (Tablo 5) (4,40,65,162).

Tablo 5: Sellaya Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Hardy J-Vezina JL Sınıflaması)(65)

Sellaya Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Hardy-Vezina Sınıflaması)(65)	
Grade 0	İntakt,sella sınırları normal
Grade I	İntakt, sella sınırları normal, tabanı sağlamdır. Ancak tabanda incelme çift kontur ve kabarıklık gözlenebilir (fokal bulging)- Mikroadenom
Grade II	İntakt, Sella global olarak asimetric genişlemiştir. Taban ve duvarda defekt yoktur.- Makroadenom
Grade III	Sella genişlemiş veya normal büyüklüktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur.- İnvaziv
Grade IV	Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için Fantom sella adı verilir. Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıştır
Grade V	Kan veya BOS yoluyla uzak metastaz

Makroadenomların ekstrasellar yayılımına göre sınıflaması da Wilson CB sınıflandırmasıdır (Tablo 6) (40,162,181).

Tablo 6: Ekstrasellar Uzanıma Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Wilson CB)

Ekstrasellar Uzanıma Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Wilson CB)(181)		
Simetrik	0	Uzanım yok
	A	Sadece suprasellar sisterne büyümüş
	B	3. ventrikül reseslerine uzanmış
	C	3. ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş
Asimetrik	D	İntrakranial intradural, anterior,medial,posterior
	E	Extrakranial, extradural (lateral kavernöz)

Günümüzde preop değerlendirme, tedavi planlaması, cerrahi yaklaşım seçimi gibi önemli değerlendirmelerde verdikleri bilgiler nedeniyle bu iki sınıflama birleştirilerek kullanılmaktadır. (Şekil 9)

SELLA TURCİCA					EKSTRASELLAR YAYILIM				
NON İN V A Z İ V	Gr 0			Taban intakt Normal kontur	SİMETRİK			ASİMETRİK	
	Gr I			Taban intakt Fokal bulging	A	B	C	D	E
	Gr II			Taban intakt Sella genişlemiş					
İN V A Z İ V	Gr III			Taban parsiyel olarak haraplanmış					
	Gr IV			Taban total olarak haraplanmış	Suprasellar sistem	III ventrül tabanı	Anterior III ventrikül tamamı	Superior	Lateral

Şekil 9: Wilson Modifikasyonlu Hardy ve Vezina sınıflaması (8,16,169)

2.8. AYIRICI TANI

Anterior hipofizden gönderilen materyalde tümör tanısı konulduktan sonra yapılması gereken işlem sella bölgesinde görülebilecek diğer monoton küçük çekirdekli tümörlerin ayırt edilmesidir. Bunlar metastatik karsinom, lenfoma, meningiom, plazmasitom, germinom, olfaktör nöroblastom ve gliomlardır. Pitüiter adenomlar, özellikle oligodendrogliom ve ependimomları taklit edebilirler. Gliomlar bu bölgede çok ender bulunmaları ve sellayı infiltre etmemeleri sebebiyle ayırıcı tanıda önemli yeri yoktur. Çok daha nadir olmakla birlikte ektopik suprasellar adenohipofiz dokusu bir adenomla kolayca karışabilir. Dokundurma preparatları özellikle adenomların diğer lezyonlarından ayırt edilmesinde işe yarar(40,162).

Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler:

Adenohipofizial orjinli tümörler; pitüiter adenom, pitüiter adenom-nöral koristoma (pitüiter adenom-gangliositoma), pitüiter karsinom.

Nörohipofizial orjinli tümörler; granüler cell tümör, posterior lob veya stalk astrositomu.

Nonpitüiter orjinli tümörler; kraniofaringiom, germ cell tümör, glioma (hipotalamik, optik sinir veya kiazma, infundibulum), meningiom, kordoma.

Nonpitüiter orjinli nadir tümörler; kondroma, estesonöroblastoma, kemiğin giant cell tümörü, glomangioma, hemanjioperistom, hemanjioblastom, lipom, leiomyosarkom lenfoma, melanom, miksoma, paragangliom, radyasyon sonrası neoplasm, rabdomyosarkom, sarkom, schwannom.

Kistler, hamartomlar ve malformasyonlar; rathke cleft kisti, araknoid kist, epidermoid kist, dermoid kist, hipotalamik hamartom, empty sella sendromu.

Metastatik tümörler; karsinom, plazmasitom, lenfoma, lösemi.

İnflamatuvar durumlar; piyojenik infeksiyon veya abse, granümatöz infeksiyon, mukosel, lenfositik hipofizitis, sarkoidozis, langerhans cell histiositozis, giant cell granülom.

Vasküler lezyonlar; sakküler anevrizma (intrakavernöz karotid, supraklinoid karotid, anterior kommunikan arter kompleksi, basiller arter tip), kavernöz anjiom.

2.9. RADYOLOJİK BULGULAR

Sella tursika ve parasellar bölgenin anatomisi çeşitli anlaşılması güç patolojiler içerir. Bu bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Önceden yaygın olarak kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır. Ancak direkt lateral spot sella grafileri rutin sırasında yerini kaybetmemekle birlikte, güvenilirliği tam değildir. Şimdi yüksek rezolüsyonlu komputere tomografiler (CT) ve magnetik rezonans MR) ile görüntülemeler ön plana çıkmıştır. Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (22,24,120).

Sellanın radyolojik incelemesine direkt sella grafileri ile başlanır. Bu grafiler PA ve lateral pozisyonda alınır. Lateral sella grafisi ile sellanın boyutları ölçülebilir. Ayrıca

sfenoid sinüste ki pnömatizasyonun derecesinin saptanması ve tanımlanmasında rol oynar. Sinüs pnömatizasyonundaki çeşitli tipler cerrahın transsfenoidal yaklaşımdaki tekniğini belirler(10,24,61,120).

Grafi ile sella tursika duvarındaki patolojiler saptanabilir. Uniform düzenli bir genişleme empty sella lehinedir. Radyolojik olarak, direkt grafilerde (Modifiye Wilson sınıflamasında belirtilen) sella tabanı erozyonu, destrüksiyonu, sellada genişleme görülür. DSA'da supraseller ekstansiyonu varsa, A1'lerde kalkma, sifonda basılma görülür. BTAnjiyografi ve MRAnjiyografi ile vasküler yapıları değerlendirmek mümkündür. (10,120)Sella tabanında çift kontur görülmesi, sella duvarlarında lamina kaybı ve sfenoid sinüs içinde yumuşak doku dansiteleri, suprasellar veya intrasellar kalsifikasyonlar görülebilir.

Geçmişte serebral anjiyografi anevrizma hariç tutulursa pitüiter tümörlerin parasellar ve sellar uzanımlarını belirlemek , menenjiom gibi tümörlerin kanlanması saptamak için ya da damar invazyonu açısından tümörün major kan damarlarına invazyonunu değerlendirmek için kullanılırdı. Günümüzde MR'ın kullanılması ile birlikte konvansiyonel serebral anjiyografinin kullanımı ve değeri azalmıştır(10,61). Anjiyografi ve MR anjiyografi aynı zamanda transsfenoidal cerrahi öncesi intrakavernöz karotis damarlarının konfigürasyonunun ve seyirlerinin tanımlanmasında faydalı olabilirler(24,61,120).

2.9.1. Kompute rize Tomografi (CT)

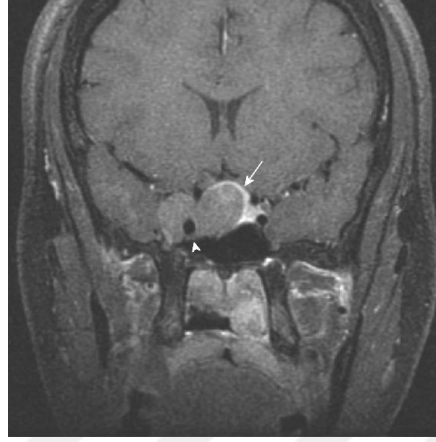
Makroadenomlar ile ilgili nadir kalsifikasyonların saptanması ve adenoma komşu kemik yapıların değerlendirilmesinde CT, MR'dan daha iyi değerlendirme sağlar. Ancak geniş adenomlarda CT ile doğru bir ayırıcı tanı güç olabilir(1,10,23,61). Makroadenomalarda yorum tamamen kitlenin komşu yapıları infiltre etmesine dayanmaktadır. CT'de bu lezyonlardaki dezavantaj kavernöz sinüs invazyonunu her zaman net olarak gösterememesidir. Başlıca avantajı ise kemik lezyonlarını (destrüksiyon, klival invazyon vs.) gösterebilen en iyi teknik olmasıdır. Pitüiter adenom ile kavernöz sinüs invazyonu, tümörün lateral kenarı ile kavernöz sinüs arasındaki ilişkinin saptanması CT ile imkansızdır(1,24,120).

2.9.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR günümüzde sellar ve parasellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin ve en yaygın görüntüleme yöntemidir(22,61,164). Major avantajı yumuşak doku yoğunlukları için üstün bir yöntemdir ve ayrıca multiplanar görüntüleme özelliği içerir. Kemik artefaktlar yoktur ve hastalar için iyonize radyasyon zararı içermez. Anterior pitüiter gland normal anatomisi, MR incelemesinde T1 ve T2 kesitlerde normal beyine göre izointens görünür. Adenomların çoğu T1 ağırlıklı kesitlerde normal glanda göre hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde değişken yoğunluk gösterir. Posterior pitüiter gland hem T1 hem de T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluğunda görülür. Bu hiperintensite polipeptid hormonlara bağlı taşıyıcı proteinlerin, nörofizinin ihtiva ettiği fosfolipit veziküllerin varlığı ile ilişkili olabilir.

T1 ağırlıklı görüntülerde BOS düşük intensiteye sahip olduğundan BOS hipofiz sınırı MR'da görülür. T1 ağırlıklı görüntüler anatomik olarak extraaksiyal yapıları

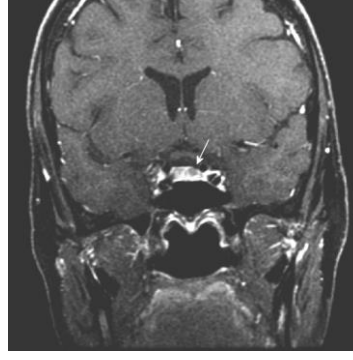
değerlendirmede çok duyarlıdır. Pitüiter gland ve parasellar yapılar bu kuralı bozmaz. T2 ağırlıklı görüntüler beyin parankimini değerlendirmede yararlı bilgiler sağlar. Beyin anatomisini değerlendirmede T1 ağırlıklı görüntüler gibi rol oynamaz. MR tümörün extrasellar boyutunu karakterize etmede CT'den daha üstündür (Resim 6) (22,150,164).



Resim 6: T1 MR Kontrast tutan hipofiz dokusu. Baş ağrısı olan 26 yaşında kadında makroadenom. Koronal gadoliniumlu T1 sekanslı görüntü. Sağ kavernoöz sinüse invazyon gösterip sağ karotid arter çevresini saran (küçük ok) ve heterojen kontrast tutan sellar/parasellar kitle görülüyor. Lezyonun sol üst kenarında normal pitüiter doku izlenmektedir (büyük ok). (184)

MR'da intrasellar ve parasellar patolojiler ile ilgili çalışmalar nonkontrast MR incelemeleri ile birlikte paramagnetik intrakavernöz kontrast ajanlarla rutin incelemeler yapılır. Gadolinium-DTPA doz olarak 0,05-0,1 mmol/ kg verilir. Kontrast verildikten sonra normal pitüiter gland, kavernoöz sinüs ve pitüiter stalk kontrast tutarlar (23, 24, 111,150). Klinik ve biyokimyasal olarak şüpheli mikroadenomları en iyi olarak günümüzde T1 ağırlıklı ince kesitlerle yapılan spin-echo MR görüntüleme ile mümkündür. Tipik olarak mikroadenomlar anterior lobun orta yoğunluğu içinde fokal hipointens olarak görülürler. Mikroadenomların çoğu lateral yerleşimlidir. Bunlarda pitüiter glandın üst yüzeyinin superiora yer değiştirdiği ya da pitüiter stalkın karşı tarafa doğru deplase olduğu görülür. Adenom yanında sella duvarı değişikliği güvenilir bulgu değildir. Ancak çok güvenilir bulgu gland içindeki hipointens yoğunluktur. MR ile mikroadenomların saptanmasında paramagnetik kontrast madde kullanımı ile duyarlılık artar (10,111,150).

İntravenöz kontrast madde verildikten sonrası görüntüler 0-10 dk. aralığında değerlendirilir. Mikroadenom hipointens, gland hiperintens görülür. Şayet gecikmiş görüntüler elde edilirse kontrast ajanın lezyon içine yavaşça nüfuz ettiği görülür. Adenom pitüiter glanddan daha hiperintens olabilir (Resim 7).

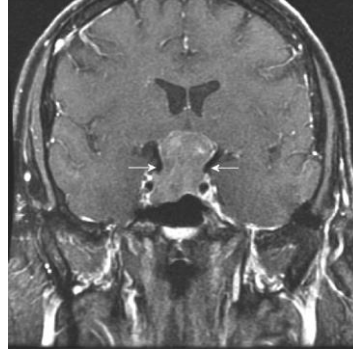


Resim 7: Kontrast tutmayan hipofiz mikroadenomu. Başdönmesi nedeniyle araştırılan 61 yaşında bayan hastada rastlanan pitüiter mikroadenomun erken faz dinamik gadoliniumlu koronal T1 sekanslı görüntüsü. Hipofizin sol tarafında görülen küçük, iyi sınırlı ovoid lezyon (okla gösterilen) çevre dokudan daha az kontrast tutmaktadır.(184)

Geniş tümörlerin sinyal yoğunluğu beyin dokusu ile izointenstir. Gadolinium infüzyonundan sonra tümör genellikle homojen kontrast tutar. Ancak laboratuvar ve klinik bulguların kuvvetle hipofiz adenomunu düşündürdüğü, fakat rutin MRG incelemeleri ile tanı konamayan hastalarda Dinamik Hipofiz MRG yapılmalıdır. İV kontrast enjeksiyonunu takiben (rutin MR incelemesine göre daha düşük rezolüsyonlu) tuberkulundan dorsuma dek 5-8 kesitin her 30 saniyede bir tekrarlanması suretiyle 3-5 dakika boyunca görüntülenmesi ile yapılır. Alınan görüntüler aynı kesit bölgeleri aynı hızda denk gelecek şekilde değerlendirilmesi sonucu kontrast tutma süreleri farklılığı esas alınarak mikroadenom görüntülenebilir. Normal hipofiz dokusu erken kontrast tutar ve erken bırakırken adenom dokusu geç kontrast tutar ve geç bırakır(24,164,184).

Dinamik olarak hipofiz bezinde pik sinyal artımı birinci veya ikinci görüntülerde izlenirken, adenomlarda sinyal artımı yavaş gerçekleşmekte, pik yaptığı görüntüler normal bezden daha sonra izlenmektedir. Normal bezdeki belirgin sinyal artımı, erken dinamik görüntülerde normal bez içinde adenomun düşük intensite olarak ayırt edilmesini sağlamaktadır. Bunun nedeni adenom ve normal hipofiz parankiminin vaskülarizasyon farklılığıdır. Parankim indirekt yoldan, kan-beyin bariyerinin bulunmadığı, kapillerlerin oluşturduğu portal sistemden kanlanırken, adenom kan-beyin bariyeri olan direkt arteriyel yolla kanlanmaktadır (24,164,184). Ancak adenomdaki kan akımı yavaş olup, dinamik kontrastlı çalışmada erken fazlarda adenom ile parankim arasında kontrast farkı oluşmaktadır.

Pitüiter apopleksili vakalarda tipik olarak geniş adenom içinde hemoraji mevcuttur. Teşhis hem klinik hem de MR incelemesinde açıkça bellidir. Gland içine olan hemoraji yüksek sinyal yoğunluğu içerir. Akut hemoraji T1 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek sinyal yoğunluğu, T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek veya düşük sinyal yoğunluğu gösterir. Yüksek sinyal yoğunluğu T1 ağırlıklı serilerde hemorajiyi takiben 48-72 saat sonra gelişir (Resim 8) (10,24,61,120).



Resim 8: Makroadenom MR: İlerleyici görme kaybı olan 57 yaşında erkek hastada makroadenomun koronal gadoliniumlu T1 sekans görüntüsü. suprasellar yayılım gösteren geniş, heterojen sellar bir lezyon bulunmaktadır. Okun gösterdiği yerden kitle diafragma sellaya yayılmaktadır. (184)

Vakalarda postoperatif granülasyon dokusu, skar veya greft materyalleri normal gland ve rezidüel adenomatöz dokudan oldukça zor ayırt edilebilir. Bu özellik nedeni ile doğru bir değerlendirme cerrahiden 6 ay sonra yapılır (10,23,111). Bu tip vakalarda MR incelemesinde postoperatif yumuşak doku kitlelerinin progresif büyümesi rekürren tümör için en iyi görüntüleme bulgusudur. Bu bulgular endokrinolojik markırlarla birlikte değerlendirilmelidir.

Empty sellanın teşhisinde MR görüntülerinde T1 ağırlıklı incelemede sella tursika içinde sinyal yoğunluğunda azalma mevcuttur ve T2 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal yoğunluğu vardır. Normal infundibulum ve pitüiter glandın inferiora yer değiştirdiği görülmedikçe empty sella tanısı düşünülmemelidir. Şayet pitüiter infundibulum identifiye edilemez ise intrasellar araknoid kist veya nekrotik pitüiter tümör düşünülmelidir(24,120).

2.10. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Pitüiter adenomlar genellikle üç tip klinik belirtilerle prezente olurlar. Birinci tip klinik belirtiler PRL, GH, ACTH ve TSH (çok nadir) hipersekresyonları sonucunda görülen amenore-galaktore sendomu, akromegali veya gigantizm, Cushig hastalığı ve sekonder hipertiroidizm belirtilerini içerir. Pitüiter adenomların % 70'i endokrin olarak aktiftirler, hipersekretuar endokrin durum varlığı en sık görülen prezentasyondur.

İkinci tip klinik belirtiler pitüiter yetersizliğini içerir ve tipik olarak nontümoral pitüiter gland veya stalka bası yapan büyük tümörlerle beraberdir. Genel olarak pitüiter gland kronik kompresyon ve distorsiyonda bile olağan üstü fonksiyonel direnç gösterir. Ancak sonunda anterior pitüiter yetmezlik meydana gelir. Kronik kompresyona her bir pitüiter aksın gösterdiği tolerans farklıdır. Gonadotropin etkiye en açık olan ve ilk etkilenenlerdir. Ondan sonra tiotrop, somatotrop ve kortikotrop fonksiyonlar sırasıyla etkilenir(16,131,168). Tümörün büyüklüğü veya glandın ya da stalkın basısının derecesi ne olursa olsun pitüiter adenomlar nadiren posterior pitüiter yetmezlikle prezente olurlar; bu durumun preoperatif varlığı neredeyse pitüiter adenom tanısını dışarıda

bırakır. Pitüiter adenomlara eşlik eden hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, ama pitüiter apopleksi olduğunda akut, beklenmedik ve acil hayatı tehdit edici olabilir.

Üçüncü tip klinik belirtiler endokrinopati ile birlikte olsun ya da olmasın kitle etkisi semptomlarını içerir. Başağrısı genellikle ilk bulgudur ve trigeminal sinirin ilk divizyonunun inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Bu tümörlerin en yaygın objektif bulgusu görme kaybıdır, suprasellar büyüyen tümörün anterior vizüel yollara basısının sonucudur. Vizüel disfonksiyonların birçok paterni görülmekle birlikte asimetrik bitemporal hemianopsi patognomonik olarak gözlenen defisittir(16,102,168). Superior temporal quadrantlar ilk etkilenme eğilimindedir, bunu inferior temporal quadrantlar takip eder ve daha sonra da inferior nazal quadrantlara ilerler. Kiazmanın anatomik durumuna (prefikse, normal veya postfikse), tümörün büyüklüğüne, tümörün büyüme yönüne ve sürecin kronikliğine bağlı olarak junctional skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir. Vizüel disfonksiyon mekanik kompresyon ve iskemi sonucu olabilir(16,102,169).

2.11. TANI VE TEDAVİ

Genellikle hikaye ve fizik muayene hastanın endokrin durumu hakkında bazı bilgiler sağlar. Hormon fazlalığı veya noksanlığı belirtileri özenli endokrin testlerle onaylanmalıdır (Tablo 7) (8,38,50).

Tablo 7: Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Laboratuvar Testleri

Tanı	Test	Yorumlama
Akromegali	IGF-I	Random olarak alınan GH değeri 0,4 µg/L altında ve IGF-1 değerleri normal sınırlarda olması ve/veya 24 saatlik GH ölçümlerinin ortalamasının 2,5 µg/L altında olması hastada akromegali tanısı dışlanır.
	OGTT sırasında GH'nun 0.- 30.-60.- 90.-120. dakika değerleri	OGTT sırasında GH değeri 1 µg/L altında ve normal IGF-1 değerleri var ise akromegali tanısı dışlanır.
Prolaktinoma	Serum PRL düzeyi	Bir gecelik açlık sonrası sabah 15 dakikalık istirahat sonrası bakılmalı.Erkeklerde 20 ng/ml; kadınlarda 25 ng/ml altında olmalı
Cushing Hastalığı	24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi	Hassasiyet ve özgüllüğü düşüktür
	Düşük Doz Deksametazon (1 mg)	Sabah plazma kortizol düzeyleri 1.8 µg/dl'nin üzerinde ise endojen hiperkortizolizm
	Bazal plazma ACTH	ACTH Bağımlı (hipofiz veya ektopik) ile ACTH bağımsız (adrenal) Cushing sendromu ayrımı

Endokrin teşhis saptandıktan sonra anatomik teşhis yapılmalıdır. Eskiden kafa grafileri ve daha sonra CT'e bağlı olarak yapılan anatomik teşhis, şimdi yüksek çözünürlü gadoliniumlu MR ile yapılmaktadır. Bu teknik 3mm çapına kadar olan mikroadenomların %70'ini tanımlayabilmektedir(22,111).

Klinik teşhis, endokrin testler ve görüntüleme çalışmalarına bağlı olarak yapılan pitüiter adenom teşhisinden sonra optimal terapi, tedavi amaçlarının değerlendirilmesi ile başlar. Genellikle pitüiter tümörlerin tedavisi şu amaçlara yönelik olmalıdır:

- 1- Hormon hipersekresyonunun engellenmesi
- 2- Hipofizin dokusunun korunması ve normal pitüiter fonksiyonun geri getirilmesi
- 3- Kitle etkisinin ortadan kaldırması ve normal nörolojik fonksiyonun geri getirilmesi
- 4- Tümör rekürrens riskinin mümkün olduğu kadar azaltılması
- 5- Kesin bir histolojik teşhis elde edilmesi

Pitüiter tümörlerin tedavi seçimleri izleme, cerrahi rezeksiyon (transsfenoidal, transkranyal ve endoskopik), reseptör aracılı farmakoterapi ve radyasyon terapisini (konvansiyonel ve stereotaktik) içerir. Her ne kadar bunların her biri çeşitli durumlarda belirli bir ölçüye kadar etkin iseler de bunların avantajları ve sınırları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalı ve her bir hastaya göre kapsamlı bir yönetim planı uygulanmalıdır(16,53,131,160).

2.11.1. Prolaktin Salgılayan Pitüiter Adenomlar:

Prolaktinomalar adenohipofizin en sık görülen primer tümörleridir ve pitüiter tümörlerin %30-40'ını oluştururlar. (30,108,168) Klinik olarak kadınlarda sık olup otopsielerde kadın/erkek oranı eşittir(16,52,168). Erken klinik tablo oluşturması nedeniyle prolaktinomaların %90'dan fazlası mikroadenom olarak saptanır. (16,108,168). Makroadenomlar erkekte ve menopoza girmiş kadında daha sık olup daha agresif ve invazif yapıdadır .Mikroadenomların %3-7'si makroadenoma dönüşür (16,30,168). Total rezeksiyonu zor ve rekürrensi sıktır (30,52,108). Çoğu monoklonal olup, sadece prolaktin salgırlarlar, % 10'u gerek laktotrop gerekse somatotrop veya somatomamotrop hücrelerden ibarettir ve hem PRL hem de GH salgırlarlar. Tanı en sıklıkla 20-40 yaşındaki kadınlarda konulur; erkeklerde tanı konulduğunda tümör daha büyüktür ve erkeklerde tümörün kalıtsal geçişine daha fazla eğilim vardır. Çoğu sporadiktir, ancak nadiren MEN tip 1'in parçası olabilirler. Medikal tedavi uzun dönemde memnun edicidir(30,38,50).

2.11.1.1.Klinik Belirti ve Bulgular:

Prolaktin sekrete eden pitüiter adenomların klinik özellikleri prolaktineminin endokrinolojik sonuçlarıyla ve genişleyen kitlenin nörolojik hasarıyla ilişkilidir. Yükselen PRL düzeyi gonadotropin-serbestleştirici hormonun (GnRH) pulsatil sekretuar aktivitesini etkiler, hiperprolaktineminin primer endokrinolojik sonucu hipogonadizmdir. Üreme çağı kadınlar arasında menstrüel disfonksiyon hemen hemen daima en önemli belirtidir(108,121,175). Tipik olarak sekonder amenore olarak kendini

gösterir, oligomenore, menarşın gecikmesi, primer amenore veya infertilite ile birlikte düzenli menstrüel siklus gibi formları da görülebilir.

Galaktore bu hastaların % 30'dan % 80'e kadar değişen oranda görülür. Östrojen eksikliğinin belirtileri mesela azalmış libido ve disparenia olayın kronikliğine göre gözlenebilir. Etkilenen bayan hastaların hemen hemen yarısı başağrısından şikayetçidir ama bayanlardaki çoğu tümörler mikroadenom olduklarından tümör boyutu ile başağrısı gözlenmesi korele değildir. Hipogonadal durum, kadında osteoporoz, erkekte kortikal ve trabeküler osteopeniye sebep olur. Benzer olarak açıklanamayan düşmanlık, anksiyete, depresyon gibi çeşitli fizyolojik ve vejetatif semptomlar nadiren prolaktinomali bayanları etkiler (16,52,108,168).

Erkeklerde ve postmenapozal bayanlarda menstrüel değişiklikler gibi haberci göze çarpan belirtiler olmasa da birkaç erken semptom görülür. Çoğu kitle etkisi yapacak kadar büyüyene dek belirti vermez. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda tipik olarak başağrısı ve vizüel disfonksiyon görülür. Tümörün uzanımına bağlı olarak oftalmopleji ve diğer nörolojik bulgular olabilir. Sıklıkla bu tümörlerin büyük boyutlu olması ve normal pitüiter beze baskıları çeşitli derecedeki hipopitüitarizmi genellikle ortaya koyar. Bayanlarda olduğu gibi PRL aşırılığı erkekte de hipogonadizm oluşturur. Libido azalması, impotans, relatif infertilite sıklıkla görülür ama genellikle gözden kaçır. Galaktore hiperprolaktinomali erkeklerin üçte birine kadar görülebilir ama gözlenmesi için sert göğüs manuplasyonu gerekir (30,50,52).

2.11.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi:

Şüpheli prolaktinomanın endokrin değerlendirilmesi artmış PRL seviyelerinin konfirmasyonu ile başlar. Normal serum PRL seviyeleri 20-25 ng/ mL'dir. (131,194). Erkekte normal PRL değeri 20 ng/ml'nin, kadında ise gebelik ve emzirme dışında 25 ng/ml'nin altındadır. Patolojik prolaktin fazlalığı için PRL düzeyi normalin üst sınırının 5 katından fazla olmalıdır. Gebelikte PRL seviyesi 3. trimesterde 100-250 ng/ml'dir. Kadınlarda PRL 50-100 ng/ml'de semptomlar görülür. Kadınlarda PRL düzeyi 50-100 ng/ml olduğunda prolaktinoma yanında ilaç kullanımı (klorpromazin, haloperidol, metoklopramid, verapamil, simetidin vs.), hamilelik, hipotiroidizm, kronik renal yetmezlik, siroz, stalk bası etkisi ve diğer neoplastik, inflamatuvar, yapısal sellar lezyonları akla getirmelidir. Serum PRL düzeyinin > 200 ng/ml olması prolaktinoma için tanı koydurucudur(38,50,121). Özellikle hipotiroidizm ciddi pitüiter genişleme ile birlikte olabilir, bu tirotrop hiperplazi sonucudur ve tümörü taklit eder. Erkeklerde prolaktin düzeyi 200ng/ml'nin altındadır. Kavernöz sinüs invazyonunda PRL daha yüksektir(38,50,121).

Fizyolojik prolaktin yüksekliklerinde PRL değeri genelde 50 ng/ml'ti geçmez. Ancak 300 ng/ml üzerindeki olgularda hemen her zaman prolaktinoma saptanmaktadır. Fakat tümör boyutuyla serum prolaktin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğundan, mikroprolaktinomalarda prolaktin düzeyleri 100 ng/ml altında seyredebilir. Hipofizde makroadenom olduğu halde PRL düzeyi 100 ng/ml altında seyreden olgularda genellikle hipofiz sapı basısı sonucu prolaktin inhibe edici faktör olan dopaminin ön hipofize ulaşmasını engelleyen (Stalk Etkisi) non-fonksiyone adenomlar akla gelmelidir(38,50,121).

Dev prolaktinoma gibi çok yüksek PRL düzeyleriyle giden hastalarda "Çengel Etkisi" sonucu olduğundan daha düşük PRL ölçüm değerleri çıkabilir. Bu IRMA yöntemiyle yapılan ölçüm sırasında antikör satürasyonu sonucu meydana gelir. Klinik

olarak kuvvetli şüphe duyulan hastalarda serumun 1/100 oranında seyreltilmesiyle veya ilk antijenik bağlanmayı takiben yıkama uygulanması ile analiz tekrarı yapılarak bu sorun çözülebilir (30,38).

Hiperprolaktinomanın medikal ve farmakolojik nedenleri elendikten sonra sella veya hipotalamus veya her ikisinin lezyonları genel olarak ortaya konulabilir ve hiperprolaktinemi derecesi de patolojik süreci teşhis ettirebilir. Pratik olarak serum PRL seviyeleri 200 ng/ml üzerinde ise saf prolaktinoma veya laktotrofik komponenti olan mixt pitüiter adenomun; PRL seviyeleri 1000 ng/ml'nin üzerinde ise invazif prolaktinomanın göstergesidir. (16,38,121,168) Eğer PRL seviyeleri 200 ng/ml'nin altında ise suçlu lezyon küçük bir prolaktinoma olabilir ama PRL salgılamayan pitüiter adenom veya diğer neoplastik, inflamatuvar, yapısal lezyonların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Genellikle psödoprolaktinomalar olarak tanımlanan bu lezyonlar stalk etkisine bağlı ılımlı hiperprolaktimoya neden olurlar. PRL düzeylerinin artışı salgılandıkları prolaktinomaların boyutlarıyla orantılı olarak artar(38,52,121).

MR'daki lezyon büyüklüğü ile PRL düzeyi koreledir. Adenom ile birlikte adenomun kavernoöz sinüse infiltrasyonu, kafa kaidesine invazyonu, suprasellar uzanımı ve tümör içi hemoraji ve kist formasyonu BT ve MR'da ayrıntılı olarak görülür. (10,24,111)

Tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi rezeksiyon ve radyasyon terapisi. Tedavide amaç, tümör kitlesini azaltmak, hiperprolaktinemiye düzeltmek, hipofiz fonksiyonunu korumaktır. Primer tedavi eğer acil müdahaleyi gerektirecek (bası, apopleksi, medikal tedavi esnasında BOS fistülü gibi) bir durum yok ise medikal tedavidir. (38,50,121)

2.11.1.3. Medikal Tedavi:

Etkin medikal tedavilerin gelişimi cerrahi tedaviye pratik alternatifler imkanı sağlamıştır. Ergot derivatives olan bromokriptin prolaktinomalar için bugün mevcut olan standart farmakoterapidir. Kullanılan diğer ilaçlar Lusipride, Pergolid, Kabergolin, Qinagolide'dir. Bu ilaçlar içinde en sık kullanılan kabergolin ve bromokriptindir (38,50,121). Dopaminerjik ajanların etki mekanizması tip 2 (D2) dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile PRL yapımı ve sekresyonunun inhibisyonudur. Bromokriptin protein sentez aktivitesini azaltarak, stoplazma volümünde ve ilgili intrasellar organellerin boyutlarında azalma yaparak prolaktinomalarda belirgin hücresel küçülmeye neden olur. boyutlardaki bu küçülme reversible'dir. Dopaminerjik ajanların uzun süreli kullanımında değişik derecelerde kalsifikasyon, amiloid birikimi, perivasküler ve interstisyel fibrozis gözlenir. Bu fibrozis eğer aşırıysa cerrahi çıkarımı güçleştirebilir(16,52,108,168),.

İki önemli farmakolojik faktör bilinmelidir. İlki her ne kadar dopaminerjik ajanlara çoğu hastada iyi cevap alınsa da farmakolojik cevap çeşitlilik gösterir. Çok iyi cevap veren hastalarda ciddi serum PRL düzeyi azalması, objektif visüel iyileşme ve saatler içinde radyolojik ortaya konabilen tümör hacminde azalma gözlenebilir. Tam tersine bazı tümörlerde ise hemen hemen hiç cevap görülmez(38,50,64). Prolaktin düzeyindeki azalma tümör küçülmesinden önce olur. Bazı örneklerde dopamin reseptörü veya postreseptör defektleri gösterilmiştir. İkinci önemli nokta bu ajanların tüm farmakolojik etkisi fibrotik değişiklikler hariç ilacın kesilmesiyle tamamen geri döner. Yani farmakoterapi tümörisidal değildir(38,52,64).

Bromokriptin genellikle etkilidir ve iyi tolere edilir. Dopamin analogu olup semisentetik ergot alkaloididir. Dopamin reseptör stimülasyonu ile PRL üretimini suprese eder, serum prolaktini azaltır, tümörü küçültür ve tümör büyümesini inhibe eder(38,121,126). Bromokriptin tedavisi tümörde hücre küçülmesi ve dejeneraif-nekrotik-fibrotik değişiklikler yapar. Sitoplazmik ve nüklear volümler azalır. Bromokriptin kesilince bu değişiklikler geri döner. Tedaviye 0.625mg ile başlanıp haftada bir 1.25mg artırılır. Günlük doz 5-7.5mg'dır. Makroadenomlarda doz 15-20 mg/gün'e kadar çıkabilir. Hastaların % 80-90'ında 6 ay içinde menstruel disfonksiyon normalleşir ve fertilité sağlanır. Galaktore devam edebilir. Erkeklerde testosteron seviyesi normale döner. Görme alanı defekti olan hastaların yaklaşık % 90'unda düzelme görülür(30,38,50).

Gebe kadınlarda gerektiğinde fetus için en emin olan ilaçtır, bu yüzden en emin gebelik dönemi ilk 1 aydır. Tümör hücresinin membranındaki D2 reseptör azlığına bağlı vakaların % 10'unda ilaca duyarsızlık vardır. Bromokriptin tedavisi ile küçülen tümörlerin büyük kısmında tedavi kesildikten sonra prolaktin düzeyleri artar ve tümör tekrar büyür (genellikle birkaç hafta – birkaç ay zarfında); %10-20'sinde tedavi kesildikten sonra tümör büyümmez. Tedavi sırasında bazen prolaktin azalmasına rağmen tümör büyüyebilir(30,38,50). Bromokriptinin yan etkileri bulantı (% 50), kusma (%10-15); genellikle geçicidirler ve her bir doz artımıyla tekrarlayabilirler; hastaların % 5'i bunlar ve diğer yan etkiler sebebiyle ilacı kullanamaz. Baş ağrısı % 20, ortostatik hipotansiyon % 20, nazal konjesyon ve kabızlık % 5 oranında görülür. Nadiren kistik dejenerasyonlu ve intrasellar ekstansiyonlu makroadenom vakalarında tümör küçülmesine ve tümörün tıkaç etkisinin kalkmasına bağlı serebrospinal sıvı rinoresi görülebilir(30,52,121).

Kabergolin, bromokriptine cevap vermeyen %70 hastada efektiftir ve yan etkisi daha azdır. Başlangıç dozu 0.25 mg/haftada 2 gündür. Ayda bir doz arttırılarak maksimum 1mg/haftada 2 gün uygulanır. İdame dozu haftada 2 gün, 0.25-0.5mg'dır. (16,52,121)

Dopamin agonistlerinin kullanılmasının mümkün olmadığı koşullarda fertilitéyi sağlamak için klomifen, pulsatil GnRH veya egzojen gonadotropinler kullanılabilir. Fertilité arzusu olmayan hipogonad kadınlarda estrogenler kullanılabilir. Ancak daha sık prolaktin ve MRG takipleri yapılmalıdır(30,38,50).

2.11.1.4. Cerrahi Tedavi:

Prolaktinomaların tedavisinde ilk seçenek dopaminerjik ajanlarla tedavidir. Prolaktinomaların cerrahi yönetiminde endikasyonlar şu şekildedir (30,52,64):

Mikroprolaktinomlar

- 1- Dopamin agonist tedaviye rezistans veya suboptimal yanıt
- 2- Dopamin agonist tedavisine intolerans
- 3- Hastanın uzun dönem dopamin agonist tedavisini tercih etmemesi

Makroprolaktinomalar

- 1- Pitüiter apopleksi
- 2- Kistik prolaktinoma

- 3- Dopamin agonist tedaviye direnç veya suboptimal yanıt
- 4- Dopamin agonist tedavi, radyoterapi, radyosurgery'nin etkinliğini artırmak için tümör hacminin azaltılması
- 5- Sfenoid sinüs içinde geniş erozyonla prolaktinoma (dopamin agonist tedavi tümörün küçülmesine neden olarak serebrospinal sıvı kaçağı oluşması riskini artırır)
- 6- Gebe kalma isteği (tümörün büyümesi hamile kalma olasılığının azalmasına neden olur)
- 7- Hamilelik esnasında kitle etkisinin görülmesi
- 8- Prolaktin tanısı kesin değilse ve patolojik tanı gerekiyorsa

Büyük invazif prolaktinomlarda dopaminerjik tedaviye başarılı yanıt alınabilmesine rağmen, kafa tabanında geniş erozyon oluşturmaları sonucu tümörün küçülmesiyle CSF kaçağının oluşmasına neden olabildiklerinden cerrahi bunlarda endike olabilir (52,64,108,175).

Büyük tümörlerde cerrahi kür (<20ng/ml) daha azdır. PRL>200ng/ml ise %50'den fazla ise rekürens, PRL>250 ng/ml ise %70'den fazla rekürens görülür. Endokrinolojik rekürens hiperprolaktinemi relapsı olduğunda endokrin yetersizlik ise cerrahi sonrası sabah PRL>20 ng/ml olduğunda düşünülür (16,50,52,64).

Özellikle PRL düzeyi 100 ng/ml'den az olan mikroadenomlarda küratif rezeksiyon oranı yüksektir. Preoperatif PRL düzeyleri 100 ng/ml'den fazla olan mikroadenomlu hastaların sadece %50'sinde küratif sonuçlar elde edilmektedir (16,102,168). Molitch yayınlanmış serisinde 1224 mikroprolaktinomali hastada preoperatif PRL değerlerinden bağımsız olarak endokrinolojik kür oranını % 71,2 olarak hesaplamıştır(121). PRL sekrete eden makroadenomlu hastaların cerrahi sonuçlarının çok az teşvik edici olduğu gözlenmiştir. Molitch 1224 makroadenomlu hastada küratif rezeksiyon oranını % 31,8 olarak rapor etmiştir(121).

Medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda biyokimyasal remisyon kolayca elde edilemese de kitle etkisinde rahatlatma sağlayabilir(38,52,121). Boyutu hiperprolaktinemi derecesine yansıyan ve invazif tümörlerde preoperatif serum düzeyleri, cerrahi sonuç hakkında güvenilir tahminler sağlayabilir. Preoperatif PRL düzeyleri 200 ng/ml'nin üzerinde ise küratif rezeksiyon oranları oldukça düşmektedir. Bu birçok serilerde kanıtlanmıştır, PRL seviyeleri eşik altında olanlarda küratif rezeksiyon oranları% 74 ve % 88 arasında iken PRL seviyeleri 200 ng/ml'nin üzerinde olanlarda oranları % 18 ile % 47 arasına kadar düşmektedir(6,30,52).

2.11.1.5.Prolaktinomada Kür Kriterleri ve Rekürrens:

Prolaktinomada başarılı tümör eksizyonu demek için, postoperatif birinci günün sabahında prolaktin seviyesi normalin alt sınırında olması gerekir ve böylece %90 uzun kür sağlanabilir. Ardışık iki gün prolaktin düzeyleri ölçülebilir. İkinci günkü prolaktin düzeyi daha da düşük bulunabilir. Prolaktinin yarı ömrü 20 dakikadır. Postoperatif birinci gün PRL< 3 ng / ml olanlarda 5 yılda nüks yoktur. Uzun süreli biyokimyasal kür mikroadenomlarda %91 iken makroadenomlarda % 33 dür(38,50).

Minimum 3 yıllık dopamin agonist tedavi sonrasında prolaktin değerleri normal olan ve adenom volümünde küçülme olan hastalarda dopamin agonist tedavinin azaltılarak kesilmesi denenmelidir. Prolaktinomali hastalarda dopamin agonist tedavinin kesilmesinden sonraki bir yıl içinde mikroadenomda yaklaşık %26-36, makroadenomda ise sadece %16 oranında normal prolaktin düzeyleri kalıcı olarak devam edebilmektedir. Bu durumda rekürrens belirleyicisi, tanı sırasındaki yüksek prolaktin değerleri ve dopamin agonist tedavi kesilmesi sırasında adenomun halen var olmasıdır(38,50,52).

Prolaktinomada cerrahi tedavi sonrası uzun süreli biyokimyasal kür mikroadenomlarda %91, makroadenomlarda ise %33 dolaylarındadır(6,30,121,175). Cerrahi sonrası ilk gün prolaktin değerleri 3 ng/ml'nin altında bulunursa, beş yıllık bir sürede rekürrens olmayacağı öngörüsü yapılabilir. Postoperatif ilk gün prolaktin değerinin 10 ng/ml'den daha düşük olması mikroadenomlarda %100'e yakın uzun süreli kimyasal kür olacağını gösterirken, bu oran makroadenomlarda %93 dolaylarındadır(6,30,50,121).

Cerrahi tedavinin etkinliği değerlendirilirken tümör rekürrensi göz önünde bulundurulmalıdır. Tümör rekürrensi endokrinolojik olarak hiperprolaktinomayla gösterilirken, radyolojik olarak tümörün büyümesi genellikle görülmez. Biyokimyasal rekürrens varyasyon gösterir. Literatürde hiperprolaktinoma rekürrensi 5 yıllık takipte mikroadenomlar için % 17-18, makroadenomlar için % 18-20 oranındadır(108,175).

2.11.1.6. Cerrahinin Fertilite ve Hamilelikle ilişkisi:

Prolaktinomlar planlanmış veya gerçekleşmiş hamileliğe üç temel problemi taşır: infertilite, hamilelik sırasında tümörün büyüme riski ve tedavinin fetal gelişime etkileri. Hamilelik sırasındaki normal fizyolojik cevap pitüiter laktotropların hiperplazisi ve boyutlarının ikiye katlanmasıdır. Buna benzer cevap neoplastik laktotroplarda da olabilir ve tümörün boyutu artabilir. Mikroadenomlarda % 1,6 gibi semptomatik büyüme riski varken makroadenomlarda % 15,5 gibi bir risk vardır. Eğer makroadenom daha önce cerrahi veya radyoterapi görmüşse risk % 4,3'e düşer (121,175). Hamilelik planlananlarda veya hamilelerde tedavinin fetüse etkisi muhakkak düşünülmelidir. Bromokriptin tedavisi prolaktin seviyelerini normalize etmek ve hastanın fertilitasını düzenlemek için erken gebelikte (3-4 hafta) kullanılırsa spontan abortus veya konjenital anomali riski yoktur. Tüm gebelik boyunca kullanılması durumunda bromokriptinin teratojenik etkisi yok gibidir. Konjenital anomali, spontan abortus veya multipl doğum riski artmamıştır. Doğan çocuğun motor ve psikolojik gelişmesi de normal bulunmuştur. (38,126,172) Genel prensip fetüsün bromokriptine olabildiğince az maruz kalmasıdır. Hamilelik süresince yapılan cerrahi, fetüs kaybı riski taşır. İlk trimesterde fetüs kaybı riski 1,5 kat yüksektir, gebeliğin son dönemlerinde bu risk 5 katına kadar çıkar(6,64,175).

2.11.2. Growth Hormon Salgılayan Pitüiter Adenomlar:

Fonksiyonel hipofiz adenomlarından ikinci sıklıkta görülenidir. (16,94,115). Somatotrop adenomlar GH'un hipersekresyonu ile çocukluk çağında (epifiz kapanmadan önce) gigantizm, erişkinlerde (epifiz kapandıktan sonra) akromegaliye neden olur. Erkek ve kadında eşit sıklıktadır. En sık 40-50 yaşlarda tanısı konur (59). Hipofizde GH sekrete eden somatotrop adenom %99 oranında varken %1 ektopik

GHRH sekresyonu görülür. GH salgılayan adenomların %85-90'ı makroadenom, %10-15'i mikroadenomdur. Genç hastalarda tümör daha büyük olup, daha hızlı büyüme görülür. Somatotrop adenomlar kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak benzer sıklıkta görülür ve vakaların birçoğuna dördüncü ve beşinci dekatta tanı konur(59,94,115).

2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular:

Yumuşak dokunun hipertrofsi sonucu eller ve ayaklarda aşırı genişleme vardır, el volümü ve topuk ped kalınlığı artmıştır. Ter ve sebace bezlerin hipertrofisi sonucu aşırı yağlı ve pis kokulu terleme gözlenir. Muskuloskeletal anomaliler özellikle artropatiler akromegalinin sakatlık yapan komponentleridir.

Periosteal yeni kemik oluşumu vertebraların elongasyonuna ve genişlemesine yol açar, beraberinde intervertebral disklerde dejenerasyon ve osteofit formasyonu olması sonucu kifoz deformitesi ve spinal stenoz gözlenir. Kostakondral eklemlerin epifizlerinin kapanma kusuruna bağlı kosta elongasyonu ve karakteristik fiçı göğüs deformitesi olur. Bu hastaların % 70'inde artropati mevcuttur ve tutulananların % 50'sinde günlük aktiviteleri kısıtlayacak kadar ciddidir. Özellikle kalça ve diz eklemlerini tutan irreversible osteoartrit mevcuttur. (16,59,168)

Hipertansiyon, kardiomiopati ve aritmi gibi kardiovasküler komplikasyonlar hastaların üçte birinde gözlenir ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar. Mortalite kardiovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi problemleri nedeni ile 5-8 kat artmıştır. (16,59,115) Akromegali hastalarında tedavi somasi growth hormon düzeyi >10 ng/ml olanlarda mortalite oranı, <2,5 ng/ml olanlara göre iki kat fazladır. Mortalite nedenlerinin basında kardiyovasküler sorunlar gelmektedir. Diğer sebepler arasında serebrovasküler ve respiratuar sorunlar ve kanser sıralanabilir (Tablo 8) (50,59,157)

Tablo 8: Akromegali ve ilişkili hereditör sendromlar (143)

SENDROM	KLİNİK ÖZELLİKLER	KROMOZOM	GEN	PROTEİN	DEFEKT / FONKSİYON
Multipl endokrin neoplazi tip I (MEN-1)	Paratiroid, endokrin pankreas, anterior pitüiter tümörler (çoğunlukla prolaktinomalar)	11q13	Men1	Menin	Nükleer, tümör süpresör proteininin <i>junD</i> ile etkileşimi
Familiyal akromegali	GH-hücreli adenomlar, akromegali/jigantizm	11q13 ve diğer lokalizasyonlar	Men1 dışı	—	—
McCune-Albright sendromu	Poliostotik fibröz displazi, pigmente deri lezyonları, endokrin anormallikler : erken puberte, GH-hücreli adenomlar, akromegali/jigantizm, Cushing sendromu	20q13.2 (mozaik)	GNAS1 (gsp)	G _s α	Sinyal iletimi/inaktif GTPase, GHRH'den bağımsız cAMP artışına yol açar
Carney sendromu	Deri ve kalpte miksomalar, Cushing sendromu, akromegali	2 p16	—	—	GH aktivasyonunda Protein kinaz A sinyal defekti

Adenom, GH ile birlikte PRL, α -subunit ve nadiren TSH salgılayabilir. Olguların %20-40'ında hiperprolaktinemi eşlik eder. ACTH ve TSH eksikliği %10-20, hiperprolaktinemi-hipogonadizm %20-40 mevcuttur. GH düzeyi 5ng/ml'den yüksek olup, %90 olguda 10ng/ml'den yüksektir (16,59,94).

Akromegali ile malign tümörlerin birlikteliği özellikle kolonik karsinomlar veya premalign polipler için yüksektir, risk 5-8 kat artmıştır.(16,45,115) Kolonik poliplerin periferik işareti olduğu düşünülen akrokordonlar hemen hemen tüm kolonik polipli hastalarda gösterilmiştir. Akrokordonlar sık görülen , yumuşak, küçük, et renkli veya hiperpigmente pedinküle lezyonlardır, genellikle multiple olurlar ve boyunda, aksillada ve uyluktadırlar. Genellikle asemptomatiklerdir. Üçten fazla akrokordon olması, erkek cinsiyet, 50 üzeri yaş, kolon kanseri için pozitif aile hikayesi ve kolonik polip hikayesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir(38,143,157).

Akromegalinin hayat süresini kısalttığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bir İngiliz çalışmasında erkek ve dişi akromegaliklerde kontrol grubuna göre erkeklerde 4.8 ve dişilerde 2.4 kez yüksek mortalite oranları gözlenmiştir(59,157).

2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi:

Her ne kadar klinik fenotip genelde karakteristik ise de GH artışı muhakkak dökümanite edilmelidir. Endokrin kriterleri yükselmiş bazal GH düzeyi(>5 ng/ml), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yetersiz baskılanma, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğini içerir. Somatomedin C (IGF-1) günün her saatinde sabit olmasına karşın, serum GH düzeylerinin pulsatil salınımı akromegali tanısını güçleştirir. Normalde GH değerlerinin % 70-80'i 1 μ g/ l'nin altındadır. Bununla birlikte 24 saatlik zaman içinde 1 μ g/l'nin üstündeki değerler erkeklerde iki kez, kadınlarda ise yedi kez gözlenir. 20-40 μ g/ l düzeyine ulaşan ana sekretuar epizot gece erken yavaş dalga uykusuna geçildiğinde ortaya çıkar.(8,38,174)

Random olarak alınan GH değeri 0,4 μ g/L altında ve IGF-1 değerleri normal sınırlarda olması akromegali tanısını dışlar. (16,38,174) Bu koşullardan herhangi birisinin karşılanmadığı durumlarda 75 g OGTT yapılması ve/veya 24 saatlik GH profili çıkartılması gereklidir. OGTT sırasında GH'nun 0.-30.-60.-90.-120. dakika değerleri bakılır ve glukozun baskılaması sonucu GH düzeyinin 1 ng/ml'in altına düşmesi beklenir. >1 μ g/L olan bir değer varsa akromegali tanısı konur. Bazı otorler 1 μ g/L değerinin yüksek olduğunu, 0,25 μ g/L değerinin daha güvenilir olduğunu belirtmektedirler(174).

24 saatlik GH ölçümlerinin ortalamasının 2,5 μ g/L altında olması, akromegali tanısının ekarte ettirir fakat bu yöntem akromegali tanısından çok, tanı almış hastalarda aktivite tayini için önerilmektedir(38,174).

Kural olarak ektopik akromegalinin olasılığı çok az olsada daima göz önünde bulundurulmalıdır. GH sekrete edici hormon (GHRH) üreten karsinoid tümörler gastrointestinal tract ya da akciğer, pankreas adacık hücre tümörleri, akciğerin küçük hücreli karsinoması ve nadiren feokromasitomayı içerir(59).

2.11.2.3. Cerrahi Tedavi:

Akromegalili hastaların primer tedavisinde cerrahi tercih edilir.(16,102,168) Yaşamı tehdit eden malign endokrinpoati nedeniyle agresif tedavi uygundur. Tedavinin amacı, kitle etkisini azaltmak, GH, IGF-1 restorasyonu sağlamak ve birlikte olan hormon eksikliğini replase etmektir. Serum IGF-1 düzeyi tümör sekresyonu ve tedaviye cevapta güvenilir bir parametredir. Başarılı tedavi GH 2.5 ng/ml'den düşük ve normal IGF-1 ve klinik düzelme ile olur(16,102,168).

Bazı akromegali hastalarında, kontrol edilemeyen diabet, hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği olabilir ve bu hastaların anestezi alması sakıncalıdır. Bu hastalarda somatostatin içeren preoperatif medikal hazırlık mantıklı olabilir(38,51,59). Yine de bugün akromegali için kesin tedavi transsfenoidal cerrahidir. Genel kural genç hastalar, büyük tümör ve yüksek bazal GH düzeylerine sahip iken, yaşlı akromegalik hastalar, daha uygun küçük tümör, düşük hatta normal değişik GH düzeylerine sahiptirler.

Teknik olarak akromegali cerrahisi sıklıkla zordur. Çünkü hastaların dudak ve sfenoid sinüs mesafeleri uzundur ve birçok vakada uzun spekulum gerektirir. Anesteziyolojist endotrakeal tüp takarken karşılaşacağı durumlara karşı mutlaka uyarılmalıdır; genişlemiş dil, uvula, epiglottis ve akromegali hastalarında vokal kordlarda kalınlaşmanın entübasyon güçlüğüne yol açabileceği hatırlatılmalıdır. Akromegalili birçok hastada kronik sinüzit vardır, nazal ve sinüs mukozaları kalınlaşabilir ve yönetim zorlaşır. Selektif transsfenoidal adenomektomiden sonra, akromegalili hastaların %80'inden fazlasında remisyon uzun süre devam eder(102,168). Bazı hastalarda okreotid kullanılarak medikal yönetimle başarı sağlansa da en çok postoperatif stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilirler(11).

Cerrahinin etkinliği tümör büyüklüğü, invazyon durumu ve preoperatif GH düzeylerine bağlıdır. Bazal GH düzeyleri 50 ng/ ml'den az noninvazif intrasellar mikroadenomlarda, sadece cerrahi küratif olabilir. GH ve IGF-1 yüksekliği cerrahi sonrası devam ederse medikal tedavi ve RT uygulanır. Makroadenomda kür, kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle düşüktür. Makroadenomda transsfenoidal, transkranyal veya kombine cerrahiye takiben medikal tedavi ve RT birlikte uygulanmaktadır. (16,94,102,168)

Cerrahi ile mikroadenomda %66-100 hastada, makroadenomda <%49-77 hastada GH kontrol altına alınabilmekte, normal IGF-1 ~%50 hastada sağlanabilmektedir (79,101) .Cerrahi tedavi ile biyokimyasal remisyon sağlanan ve GH seviyeleri önemli derecede azalan ama normal seviyelere ulaşamayan akromegali hastalarının postoperatif birkaç semptomlarında hızlı regresyon beklenebilir. Başağrısı sıklıkla hızla düzelir, sonraki birkaç günde hiperhidrozisin düzelmesi ile parestezi ve yumuşak doku şişliğinde regresyon izler. Cerrahi ile glukoz toleransı önemli derecede düzelebilmektedir. Hipertansiyon cerrahiye çok daha az cevap verme eğilimindedir. Postoperatif kan basıncında biraz düzelme görülse de bazen başarılı cerrahi sonrası bile, hipertansiyon sıklıkla devam eder.

Semptomatik kitle etkilerinde cerrahiye yanıt sık görülen bir durumdur. Görme alanında düzelme hastaların % 90 ile % 100'ünde rapor edilmiştir (79,80,101).

2.11.2.4. Medikal Tedavi:

Akromegalinin medikal tedavisinde dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (okreotid, lanreotid) ve GH reseptörü antagonisti (pegvisomant) kullanılır. (38,137,174). Endikasyonları; cerrahi kontrendike olanlar, GH ve IGF-1 postoperatif yüksek seyredenlerde RT'ye alternatif olarak, cerrahi ve RT sonrası GH ve IGF-1 yüksek seyredenlerdir. RT ile birlikte uygulanabilir ve RT'nin etkilerini beklerken GH supresyonu sağlar. (38,137)

Doğal somatostatinin hipotalamustan GHRH ve pitüiter glanddan GH salınımını süprese ederek, GH sekresyonunu kontrol ettiğine inanılır(12,17,122). Kısa yarılanma ömrü ve infüzyon sonrası rebound hipersekresyon nedeni ile klinik kullanımı pratik değildir. Somatostatin analogları pitüiter somatotroplardan GH sekresyonunu fizyolojik olarak inhibe ederler. Sellüler büzülmeye ve tümör histolojisinde göze çarpan değişimlere neden olurlar. Somatostatin analoguyla tutarlı olmayan morfolojik değişim görülür, bu ajanların güçlü antiproliferatif etkisiyle, tümör büyüme fraksiyonunda azalmaya neden olurlar(38,137,174). Biyokimyasal düzelmeye bazen hastaların akromegalik semptomlarında dramatik rahatlama olabilir. Başağrısı ve artralji hızla yok olur, yumuşak doku şişliğinde regresyon, parestezi ve hiperhidrozis oldukça uniform bulunurlar. Okreotid uzun etkili (yarılanma ömrü 80-100 dakika, endojen somatostatinin ise 1-3 dakika) sentetik somatostatin analogudur. Subkutan 300-600 µg/gün günde üç kez uygulanır. 6 aylık okreotid tedavisi alan 116 hastanın % 71'inde GH'da azalma, % 93'ünde IGF-1 düzeylerinde azalma tesbit edilmiştir(38,137). Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilmekle birlikte diare, abdominal ağrı, mide bulantısı, hafif malabsorbsiyon ve safra taşı formasyonu gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

Dopamin agonistleri akromegalinin primer ve adjuvant tedavisinde kullanılır, ancak çok az yanıt alınır. Hastaların çok azında GH düzeylerini normalize eder ve hatta tümör boyutunda kayda değer azalma oldukça nadirdir. Jaffe ve Barkan bromokriptin tedavisi alan hastaların sadece % 20'sinde GH düzeylerini 5 ng/ml'in altında gözlemlemişlerdir, vakaların % 10'unda IGF-1 düzeylerini normal sınırlarda tesbit etmişlerdir(65). Okreotidle kullanımında bazı hastalarda etkili olabilir.

Dopamin antagonisti olarak Bromokriptin (20 mg/gün) ve Kabergolin 0.5mg/gün olarak kullanılır. Bromokriptin ile GH<10ng/ml %50, GH<5ng/ml %10-20, semptomlarda düzelme %70 ve tümör küçülmesi %10-15 oranında sağlanır (16,38,137)

Oktreotid, aktif sandostatin içerir. Hipofizden GH , hipotalamustan GHRH supresyonu ve IGF-1 etkisini artırır. Tümör yumuşamasını sağlar ve cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırabilir. İlacın kesilmesi ile tümör büyüyebilir fakat daha düşük dozla kontrol altına alınabilir. Tek enjeksiyon GH düzeyini 30-60dk da düşürür ve maksimal supresyon 2-4 saatte olur. Birkaç haftada bir uzun etkili analogları kullanılabilir. Başlangıç dozu 3x100µg sc'dir. Yeterli supresyon sağlanana kadar doz artırılır (300-600 µg/gün çoğunlukla yeterlidir). Maksimum doz 1500µg/gün'dür. %75-90 klinik ve biyokimyasal düzelme yapar. Mikst GH-PRL tümörlerde %50 oktreotid ile PRL supresyonu da olur. α-subunit yükselmesi de oktreotide cevap verir. GİS yakınmaları ve safra taşı gelişimi yan etkileridir. (16,38,137)

Büyüme hormonu reseptör antagonisti olarak pegvisomant kullanılır. Ancak günlük pratikte sık kullanılmamaktadır. (8,38,137)

2.11.2.5. Akromegalide Kür Kriterleri ve Rekürrens:

Akromegalideki kür kriterleri, 1999 Cortina kriterlerine göre yeniden belirlenmiştir. Bu kriterlere göre, random olarak alınan GH değeri 0,4 µg/L altında ve IGF-1 değerleri normal sınırlarda olması akromegali tanısını dışlar. (38,50,174) Bu koşullardan herhangi birisinin karşılanmadığı durumlarda 75 g OGTT yapılması ve/veya 24 saatlik GH profili çıkartılması gereklidir. OGTT sırasında GH'nun 0.- 30.- 60.-90.-120. dakika değerleri bakılır ve glukozun baskılaması sonucu GH düzeyinin 1 ng/ml'in altına düşmesi beklenir. GH düzeyi >1 µg/L olan bir değer varsa akromegali tanısı konur(38,50,174). Bazı otorler 1 µg/L değerinin yüksek olduğunu, 0,25 µg/L'den düşük olması şartının daha güvenilir olduğunu belirtmektedirler (174).

24 saatlik GH ölçümlerinin ortalamasının 2,5 µg/L altında olması, akromegali tanısını ekarte ettirir fakat bu yöntem akromegali tanısından çok, tanı almış hastalarda aktivite tayini için önerilmektedir(38,58,174).

Adenomun cerrahi rezeksiyonu, hızlı bir şekilde serum GH düzeylerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle, postoperatif birinci günün sabahı GH değerlendirmesi gerekir. GH değerinin 1 µg/L altında olması erken kür olarak kabul edilir. Başarılı cerrahi rezeksiyon sonrası IGF-1 değerinin normale dönmesi haftalar aldığı için erken dönemde bakılması gerekli değildir. Bu açıdan postoperatif 6. haftada remisyon değerlendirmesi yapılmalıdır(38,50,58,88).

Akromegalide tedavi sonrası kür, biyokimyasal olarak GH sekresyonunun tamamen normale dönmesi olarak kabul edilmektedir. Yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 değerleri ve OGTT sırasında GH değerleri 1 µg/L altında olduğu zaman akromegalide biyokimyasal olarak küre ulaşıldığı kabul edilir. Akromegalide biyokimyasal kürü etkileyen faktörler; tümör boyutu, cerrahi öncesi GH değerleri, adenomun invazyon derecesi ve cerrahın deneyimidir (Tablo 9)(50,58,88).

Tablo 9: Akromegalide Kür Kriterleri (50)

Tam Kontrol	OGTT sırasında ölçülen GH değerleri 1 µg/L altında, normal IGF-1 değerleri ve klinik aktivite yok
Yetersiz Kontrol	OGTT sırasında ölçülen GH değerleri 1 µg/L üstünde ve/veya yüksek IGF-1 değerleri ve klinik aktivite yok
Kötü Kontrol	OGTT sırasında ölçülen GH değerleri 1 µg/L üstünde ve/veya yüksek IGF-1 değerleri ve klinik aktivite mevcut

Mikroadenomlarda remisyon %75 düzeylerinde iken, makroadenomlarda %48'e ve dev adenomlarda % 8'e düşmektedir. OGTT altında GH seviyelerinin 1 ng/ml'nin altında olması ve IGF-1 değerlerinin normalizasyonu ile remisyon tanımlandığında, devamlı bir remisyon genellikle elde edilir, nadiren rekürrens eğiliminde olur. Akromegalik hastaların cerrahi tedavisinde endokrin remisyon elde edilir ve 10 yıllık periyodun tamamlanması esnasında % 8 rekürrens oranıyla karşılaştırılır(50,58,88). Rekürrent akromegalili birçok hasta yeniden cerrahiye adaydır. Rekürrent tümürlü 29 akromegali hastasında reoperasyon ile sekonder remisyon % 48 olarak rapor edilmiştir(50,58,88). Cerrahi ile remisyon başırlamadığında adjuvant radyasyon tedavisi bir sonraki basamaktır. Takipte en önemli parametre IGF-1 seviyesi olup sadece GH düzeyi, diüurnal varyasyon ve strese reaksiyon nedeniyle güvenilir değildir. (38,50,58)

2.11.3. Kortikotrop Adenomlar:

Pitüiter tümörlerin aşırı ACTH sekresyonu yapması sonucu gelişen hiperkortizolemik durum Cushing hastalığıdır, 1932 yılında Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. 1958 yılında Clayton, Cushing hastalığının hipofiz adenomu ile ilişkisini göstermiştir (43,85,142). Cushing hastalığı spontan hiperkortizoleminin en sık nedenidir(% 60-80). Cushing hastalığı ile Cushing sendromunu ayırt etmenin acil pratik önemi vardır. Cushing sendromu nonspesifik etyolojide, herhangi bir patolojik ya da iatrojenik glikokortikoid fazlalığı durumudur(38,62).

Kortikotrop adenomlar cerrahi olarak opere edilen hipofiz adenomlarının %8-10'unu oluşturur (16,71,168). Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir, kadın-erkek oranları 3:1 ile 10:1'dir (71,62,128). Kortikotrop adenomlar herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, pik insidans 30-50 yaş arasında görülür (8,38,62). Erişkinde noniatrojenik cushing sendromu vakalarının % 70'inden bu tümörler sorumlu olduğu halde, pediatrik popülasyonun hiperkortizolemik durumlarının sadece % 30'unu açıklar; bu yaş grubunda primer adrenal tümörler dominant nedendir.

2.11.3.1.Klinik Belirti ve Bulgular:

Cushing sendromu ACTH'nın aşırı salınımı ile hiperkortizolemi, 24 saatlik idrarda serbest hidrokortizon metabolitleri (17-hidroksisteroidler) ile karakterizedir (38,62,128).

Cushing sendromu:

1-ACTH bağımlı Cushing sendromu (hipofiz ve ektopik kaynaklı) (%80) [Hipofiz lezyonları (%85) (Hipofiz adenomu, hipofiz karsinomu, hiperplazi), ektopik ACTH lezyonları (%15) (Akciğerin küçük hücreli karsinomu, karsinoid tümörler, adacık tümörleri, meduller tiroid karsinomu , feokromasitoma), ektopik CRH üreten tümörler]

2-ACTH bağımsız Cushing sendromu (adrenal kaynaklı) (adrenal adenom, adrenal karsinom, nodüler adrenal hiperplazi, eksojen steroidler)

3- Yalancı Cushing sendromu (Depresyon, alkolizm obesite, diabetes, polikistik over sendromu) olarak farklı nedenler sonucu oluşmaktadır.

Hipofizden ACTH salınımına bağlı olarak oluşan Cushing hastalığı, Cushing sendromunun çoğunluğunu oluşturmaktadır (16,38,62,128).

En göze çarpan özelliği sentripetal yağ depolanması ile birlikte kilo artışıdır, sıktır ve karakteristik bu şikayetle prezente olurlar. Yüzde, suprakalvikular bölgede ve dorsoservikal bölgede yağ birikimi yoğunlaşarak tipik aydede yüz ve bufalo hörgücü görünümü olur. Toraks ve abdomende visseral yağ depolanması ve yağ birikimiyle trunkal obesite gelişir. Cushing hastalığında epidermis atrofisi ve konnektif dokunun değişimi sonucu cilt incelenerek minör travmalara bile hassas duruma gelir. Kapiller fragilite ile birlikte yüzde ve ciltte pletorik görünüm ve kolay spontan morarma oluşumu meydana gelebilir. Abdomen ve yanlarında geniş mor strialar tipik olarak birçok hastada mevcuttur, hirsutizm, frontal saç dökülmesi ve nadiren hiperpigmentasyon görülebilir (38,62,128).

Metabolik sapmalar Cushing hastalığında önemli bir rol oynar ve yüksek mortalite oranlarını izah eder. Hipertansiyon ve çeşitli derecelerde glukoz intoleransı, ateroskleroz ve diğer kardiovasküler komplikasyonları hızlandırmada katkıda bulunur. Osteoporoz bazı derecelerde hemen hemen bütün hastalarda bulunur. Kemik demineralizasyonu özellikle vertebra açısından önemlidir, asemptomatik hastaların önemli bir oranında kompresyon fraktürü saptanabilir. Özellikle kaburgada, ayaklarda ve pelvisde patolojik fraktür görülebilir. Sellar tümörün genişlemesinden ziyade kortizol aktivitesinin neticesinde kafa grafilinde dorsum sellada demineralizasyon sıklıkla görülür. Başka bir sık muskuloskeletal problem steroid myopatidir(38,62,128).

Üreme fonksiyonu her iki cins içinde bozulmuştur. Kortizolün direkt antigonadal etkisi ve androjen fazlalığı kadınlarda menstrual disfonksiyon ve infertilite ile sonuçlanır. Erkeklerde libido azalması ve relatif infertilite yakınmaları olabilir. Hastalarda süperfisyal fungal enfeksiyonlara (özellikle tinea versikolor ve mukokutanöz kandidiazis) eğilim olabilir. Respiratuar enfeksiyon gibi diğer enfeksiyonlar görülebilir ancak bu hastalarda agresif ve hayatı tehdit edici olabilirler. Cushing hastalığı olanlarda psikiatrik rahatsızlık oldukça sıktır, depresyon, mani ve psikoz gibi emosyonel labilite görülebilir(38,62,128).

Semptom başlangıcından sonraki 5 yılda mortalite %50'ye ulaşır. Kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitede en etkili etken neden olup enfeksiyon ve suisit diğer nedenlerdir (16,38,62,128)

2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Kortikotrop adenomlarda teşhis belli başlı üç basamaklıdır (38,62):

1. Cushing sendromunun tanısının konması
2. ACTH bağımlı (hipofiz-ektopik) ya da ACTH bağımsız (adrenal) ayrımı
3. ACTH'ın ektopik ya da hipofiz odaklı olduğunun saptanması

Genel olarak adenomlarda ve Cushing hastalığında endokrin profili şunları içerir: idrarda serbest kortizol düzeyi yükselir, düşük doz dexamethasone testinde kortizol süprese olmaz, yüksek doz dexamethasone testinde kortizol süprese olur ve ACTH düzeyleri ılımlı artar(38,62,128).

Endokrin teşhiste birinci basamak endojen hiperkortizolemiyi saptamaktır. Klinik olarak Cushing sendromundan şüphelenilmesi halinde uygulanan tarama testi serbest kortizol tayinidir. 3-4 gün boyunca ardışık olarak toplanan 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü, yaygın kullanılmakla beraber, hassasiyet ve özgüllüğü düşüktür. En önemli kısıtlayıcı faktör idrarın kısmi toplanması olduğundan, idrar kreatinine bakılarak yorumlanmalıdır. Üriner serbest kortizol, önceki 24 saatlik periyot süresince plazma serbest kortizol aktivitesini yansıtır(38,62,128).

Ayaktan hastalarda en çok uygulanan tarama testi, düşük doz dexamethasone süpresyon testidir. Hiperkortizolemiyi doğrulamak için kullanılmalıdır. Geçerliliği kabul edilen kortizol değerine (eskiden 5 µg/dl iken günümüzde 1,8 µg/dl) ve kullanılan doza göre değişmekle birlikte özgüllüğü %87 düzeyindedir. Normal bireylerde, hipotalamus ve hipofizde negatif feedback inhibisyon yolu ile düşük doz dexamethasone (1-4 mg) ACTH sekresyonunu süprese eder, sabah kortizol düzeyleri 1,8 µg/dl'nin altına düşer(38,62). Hiperkortizolemi oluşturan bütün durumlarda düşük

doz dexamethasone süpresyonuyla kortizol seviyelerinde azalma görülmez. Çeşitli varyasyonları olan testin ayaktan takibe imkan veren en iyi formu; hastaya gece saat 23:00'de 1 mg dexamethasone verilir, sabah saat 08:00'de alınan kanda plazma kortizol seviyesi ölçülür. Sabah plazma kortizol düzeyleri 1.8 µg/dl'nin üzerinde ise endojen hiperkortizolizm tanısı konur(38,62).

Alternatif olarak 48 saatlik düşük doz deksametazon süpresyon testi uygulanması durumunda özgüllüğün %97-100'e çıktığı bildirilmektedir (38,62). Bu yöntemde 48 saat süreyle, 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral olarak verilip, 48 saat sonra kortizol bakılır. Yine kortizol değeri 1.8 µg/dl'nin üzerinde ise endojen hiperkortizolizm tanısı konur(38,62).

Phenytoin, phenobarbitone, carbamazepine ve rifampisin deksametazonun klerensini artırır ve yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yine estrogen kullanan kadınlarda da CBG artışına bağlı total kortizol artışı yalancı pozitif sonuçlara neden olur. Klinik olarak Cushing sendromunu düşündüren ve hiperkortizoleminin bazı biyokimyasal özelliklerini taşıyan hastalarda psödo Cushing oluşturan durumlar; depresyon, alkol kullanımı, ekzojen obezite, hiperöstrojenemi durumları, OKS kullanımı, gebelik ve stres(38,62,128).

Buraya kadar yapılan tetkikler ile Cushing sendromu tanısı konulması sağlanır. İkinci basamak ise lokalizasyon tayinidir. Yani hiperkortizolemi nedenlerinin ACTH bağımlı olmayandan, ACTH bağımlı olanın ayırt edilmesidir. Bu amaçla kullanılan testler şunlardır(38,62).

1. Bazal plazma ACTH tayini
2. Yüksek doz deksametazon süpresyon testi
3. CRH testi
4. İnferior petrozal sinüs örnekleme

Plazma ACTH seviyelerinin ölçümü ilk ipucunu sağlar ve bu test lokalizasyon saptanması amacıyla kullanılır. Yani başka bir deyişle Cushing sendromu tanısında (endojen hiperkortizolizm) yeri yoktur ve yapılması çok sakıncalı sonuçlar doğurabilir. ACTH bağımlı ya da ACTH bağımsız ayırıcı tanısında bazal plazma ACTH tayini kullanılır. Tek ölçme yetersizdir ve 2-3 kez tekrarlanmalıdır(38). ACTH değeri 5 pg/ml'nin altında ise ACTH bağımsız (adrenal) Cushing; 15 pg/ml'nin üstünde ise ACTH bağımlı Cushing söz konusudur. 5-15 pg/ml değerleri için ACTH bağımlı Cushing olup olmadığını görmek için CRH testine gerek duyulur. ACTH seviyeleri primer adrenal hastalıklarda süpresedir ama kortikotrop adenomları, ektopik ACTH sendromu ve bazı CRH üreten tümör vakalarında yükselir. Genellikle kortikotrop adenomlarda ACTH (80-200 pg/ml) ılımlı bir artış gösterirken, ektopik ACTH üreten lezyonlarda tipik olarak > 200 pg/ml'nin üzerindedir(8,38,62,128).

Üçüncü basamak, yüksek ACTH'nin ektopik ya da hipofiz odaklı olduğunun saptanması. Kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi, ektopik ACTH üreten lezyonlardan farklıdır. Kortikotrop adenomların, glikokortikoidlerin negatif feedback etkisine cevabı devam etmektedir. Yeterli büyüklükteki glikokortikoid dozlarında kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi süprese olabilirken, bu süpresyon yanıtı ektopik odakta görülmez. Fakat her iki tipte de tam ters yanıtlarda alınabilir(8,38,62).

Klasik olarak tanımlama, standart yüksek doz 48 saatlik periyotta 6 saatte bir 2mg oral deksametazon verilip, bazal kortizol düzeyinin 48 saat sonra %50'den fazla

baskılanıp baskılanmamasına bakılır. Yüksek dozlarda da süpresyon sağlanamazsa ektopik kaynaklı ACTH veya adrenal tümör düşünülür. Fakat zaten ACTH bağımlı Cushing sendromunun %90 olasılıkla hipofiz kökenli oluşu, bu test öncesi beklenen %90 olasılığın test sonrası daha öteye taşınmadığını öne sürmektedir. Bu gerekçeyle diğer lokalizasyon testleri ön plana çıkmaktadır(8,38,62). Yüksek doz dexamethasone testinin daha az zaman alan tek gecelik versiyonunda gece saat 11:00'de 8 mg dexamethasone verilir ve sabah plazma kortizol düzeyleri ölçülür. Bu testin Cushing hastalığı için sensitivitesi % 89, spesifitesi % 100 ve teşhisin doğruluğu %91'dir(8,38,62). Yüksek doz süpresyon testi kortikotrop adenomların endokrin profiliyle uyumlu olduğu halde kesinlikle hatasız değildir, zaman zaman ektopik ACTH üreten lezyonlar benzer süpresyon gösterebilir.

Hipofiz adenomlarında CRH supresyon testi ve yüksek doz deksametazon testi %98 tanı koydurur(38). CRH stimülasyon testi ektopik ACTH üreten lezyonlardan kortikotrop adenomların ayırımında kullanılan ek bir testdir. Tek başına ya da inferior petrozal sinüs örnekleme sırasında kullanılabilir. Kortikotrop adenomların CRH uyarısına abartılı ACTH artışıyla yanıt vermesi beklenirken, genellikle ektopik kaynaklı vakalarda böyle bir yanıt beklenmez. Fakat hipofiz kökenli Cushing'de %7-14 oranında CRH yanıtızlığı bildirilmektedir(38,62,128). Özellikle bazal ACTH düzeylerinin yönlendirici olmadığı endojen hiperkortizolizmi doğrulanmış, ancak ACTH düzeyleri 5-15 pg/ml arasında olan hastalarda, ACTH bağımlı Cushing olup olmadığını görmek için CRH testi kullanılabilir. ACTH bağımsız Cushing'de CRH sonrası ACTH düzeyleri 10 pg/ml altında kalırken, ACTH bağımlı Cushing'de 30 pg/ml üzerine çıkar. CRH 0,1 µg/kg IV bolus şeklinde verilir. Kortikotrop adenomlu hastaların ayırımında CRH stimülasyonu ile ACTH ve kortizol seviyelerinde dramatik bir artış gözlenir. Pozitif cevap kriterleri plazma ACTH düzeylerinde % 50 artış veya plazma kortizol düzeylerinde % 20 artışı içerir. ACTH üreten ektopik lezyonlarda CRH stimülasyonuna cevap alınamaz(38,62).

Cushing sendromu ayırıcı tanısında kullanılan hiçbir test %100 kesinlik arz etmez. Cushing hastalarının yaklaşık %50'sinde hipofizde radyolojik odak görülebilmesi, ilaveten normal popülasyonun %10'unda pitüiter insidentaloma görülebilmesi, Cushing ayırıcı tanısını daha da güçleştirir. Bu perspektifte başvurulacak son çare transfemoral, retrograd kateterizasyonla inferior petrozal sinüs (IPS) örneklemesidir. (16,38,112). CRH eşliğinde veya CRH kullanılmadan eş zamanlı sağ,sol ve perifer örneklemelerinden hesaplanan gradiyent ve lateralizasyon indekslerine bakılarak yorum yapılır.

Kortikotrop adenomların orta hatta yerleşmesi ve konfluent varyant venöz drenajlar, lateralizasyon indeksinin güvenilirliğini azaltırken, santral/perifer gradiyenti en yönlendirici göstergedir(38,112). Santral/perifer oranının bazal ACTH için 2/1'den fazla, CRH sonrası 3/1'den fazla bulunması Cushing hastalığı tanısında %95 üzerinde bir hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir(38,112,128). Ektopik ACTH üreten lezyonlu hastalarda bu gradient 1,7'den daha azdır. Özellikle hipofizde adenom saptanamayan veya 4mm'den küçük adenom saptanan ACTH bağımlı Cushing sendromlu olgularda mutlaka cerrahi öncesi inferior petrozal sinüs örnekleme yapılmalıdır. Kateterizasyon sırasında kavernoöz sinüse geçilmesi, örneklerin sağ,sol ve periferden eş zamanlı alınması ve kateter içindeki ölü boşluğun dışarı atılmadan enjektöre çekilmesi bu testin güvenilirliğini azaltır(38,112,128). Newel-Price ve arkadaşları IPS'nin Cushing hastaları için sensitivitesinin % 96, spesifitesinin % 100 ve adenomun lateralizasyon uygunluğunun doğruluğunu % 78 olarak tesbit etmişlerdir(128).

2.11.3.3.Cerrahi Tedavi:

Hiperkortizolizm kaynağının kotikotrop adenom olduğu tesbit edildikten sonra tedavide ilk seçenek tartışmasız cerrahidir ve total rezeksiyon yapılmalıdır(42,71). Cushing hastalığı olan hastalar kolay parçalanabilecek doku, yumuşak kemik ve kapiller frajiliteye sahiptir. Üstelik birçok vakada obesite, venöz hipertansiyona neden olan diğer faktörler, transsfenoidal cerrahi sırasında major komplikasyon oluşturabilecek faktörlere sahiptirler. Özellikle preoperatif görüntülemelerde tam olarak gösterilemeyen tümörlerde sellar içeriğin dikkatli ve sistematik diseksiyonu genellikle gerekir (42,71,158). Dura açıldığında ya da gland yüzeyi incelendiğinde tümör belli değilse, gland insize edilmeli ve sistematik explore edilmelidir.

Dokudaki hafif renk değişiklikleri, kıvamı ya da glandın konturu normal glanddan adenomu ayırt etmeye yardımcı olur. Cushing hastalığının adenomu, kirli sarı ve yumuşak, semiligid sınırında ve peteşial hemorajiyle sıklıkla çillidir. Adenomun çapı sıklıkla 2mm veya daha azdır. Bu anterior lob yüzeyine ulaşabilir, kavernöz sinüsü invaze edebilir veya bütünüyle içinde uzanabilir, nadiren posterior lobdan orjin alabilir(16,42,144).

Ameliyatta adenom bulunamazsa petrosal veya kavernöz sinüs kateterizasyon lateralizasyonuna göre hemihipofizektomi, remisyon olmazsa total hipofizektomi gerekir. Ameliyatta tümör bulunamazsa %69'dan az remisyon, selektif adenomektomide %70-90 remisyon görülür.Makroadenomlarda cerrahi sonrası ACTH yüksek seyrederse radyoterapi/ radyocerrahi uygulanır. Makroadenomlarda genel remisyon oranı %54 'ten azdır (42,71,158).

2.11.3.4.Medikal Tedavi:

Cushing hastalığında birinci operasyonla kür sağlanmaması durumunda hipofize yönelik ikinci operasyon uygulanabilir veya özellikle yaşlı hastalarda total hipofizektomi yapılabilir. Diğer bir yöntem ise konvansiyonel veya gamma knife şeklinde radyoterapi uygulanması ile birlikte steris hormon sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasıdır. Steroid sentezini inhibe eden ilaçlar şu dozlarda kullanılabilir: Metirapon (2-4 gr/gün), ketokonazol (2x300-600 mg/gün), mitotan (3-6 gr/gün), aminoglutetimid (3x250 mg/gün), siproheptadin (3x250 mg/gün), trilostan (200-1000 mg/gün) ve etomidat (0.3mg/kg/saat/iv) (8,38,126).

2.11.3.5.Bilateral Adrenalektomi:

Total bilateral adrenalektomi ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı gerektirdiğinden son seçenektir, diğer bütün tedavilerin başarısız olduğu hastalar için ayrılmalıdır.

2.11.3.6.Nelson Sendromu:

Bilateral adrenalektomiye takiben kortizol inhibisyonu kaybı ile büyük miktarda ACTH salgılanması nedeni ile hipofizdeki adenomun prograsyonu sonucu görülür. Adrenalektomiden birkaç ay- birkaç yıl sonra gelişir. Adrenalektomize Cushing hastalığında %10-80 oranında görülür. Tümör daha büyük ve invaziftir. Yüksek ACTH ve MSH ile derideki melanositlerin stimüle olması sonucu hiperpigmentasyon görülür. Cerrahi ile komplet rezeksiyon %30'dan azdır. Agresif tedaviye (tekrarlayan rezeksiyon ve radyoterapiye) rağmen %20 kontrol edilemeyen lokal tümör büyümesi olur (16,21,42,71).

2.11.4. Kortikotrop Adenomlarda Kür Kriterleri ve Rekürrens:

Cushing hastalığına neden olan ACTH salgılayan adenomun cerrahi rezeksiyon sonrasındaki takibinde farklı klinik tablolar gözlenebilir. Cushing hastalarında postoperatif dönemde sürekli tam remisyon sağlanabilir. Bazı hastalarda ise başlangıçta remisyon sağlanmasına rağmen, takipte nüks gelişebilir. Çok nadiren, başlangıçta remisyon sağlanamayan hastalarda takip sırasında remisyon geliştiği görülebilir. Bazı hastalarda ise cerrahi tedavi başarılı olmaz ve kalıcı hiperkortizolizm devam eder (38,50,158).

Cushing hastalığında remisyonun değerlendirilme zamanları üç dönemdir(50):

- 1) İlk 24 saat
- 2) İlk 1-2 hafta
- 3) İlk 6-12 hafta, 6 ay

Cushing hastalığında glukokortikoid ihtiyacı <1 yıl olanlarda relaps riski % 24 iken, >1 yıl olanlarda %3 ve replasman yapılmayanlarda % 47'dir. Postoperatif 24. saat ve özellikle 10.-12. Günlerde bakılan serum kortizol değerleri 5 ug/ dl'nin altında olanlarda remisyon sağlanırken bunun üzerindeki değerlerde başarısızlık oranı artmaktadır (38,50).

Pek çok merkez tarafından kabul edilen kür kriteri postop dönemde plazma kortizol değerlerinin 50 nmol/L'den daha düşük olmasıdır. Remisyona giren hastalarda postoperatif dönemde glukokortikoid replasman tedavisi ihtiyacı doğar. Glukokortikoid gereksinimi bir yıldan düşük olanlarda relaps riski %24 iken, bir yıldan fazla glukokortikoid gereksinimi olanlarda relaps riski %3'lere kadar düşer (50,144,183).

2.11.5. Tirotrop Adenomlar:

Tirotrop adenomlar pitüiter hormon aktif tümörlerin en az görülen tipidir, tüm pitüiter adenomların % 1'inden azında görülür.makroadenom ve invazif adenom sıktır. Beck- Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tesbit etmişlerdir (14). Başlangıç özelliklerinden hipertiroidizm ve guatr TSH'ın tümöral hipersekresyonuyla uyumludur. Prezantasyonda çok sık primer hipertiroidizmden ayırt edilemez ve birçok hastaya yanlış teşhis konulur. Bu karışmada bir zaman için semptomlar iyileşse de takibinde semptomlarda progresyon ve sellar kitlede genişleme görülür (38,127).

Tirotrop adenomlar tüm yaş gruplarında (11-84 yaş) görülebilir, belli bir cinsiyet tercihi gösterilmemiştir. Birçok tirotrop adenomlar hipertiroidizmin klasik işaretleri ve semptomlarıyla birlikte. Genellikle diffüz büyümüş tiroid gland gösterilebilir. Bu tümörler bir de GH sekrete edebilseler de hastaların küçük bir kısmında gerçek akromegali ile presente olurlar. Tümör büyüklüğüne ve gland ya da stalk kompresyon derecesine bağlı olarak, hipopitüitarizm ve ılımlı hiperprolaktinemi endokrin prezantasyonda özelliklere eklenebilir (38,127,152). Nörolojik semptomlar sıktır, özellikle tiroidektomi geçirmiş hastalarda görülür. Beck- Peccoz ve arkadaşları adenomu hastaların üçte birinde sellaya sınırlı, üçte birinde sellanın dışına uzanmış ve üçte birinde parasellar yapılarla gross invazyon yapmış olarak göstermişlerdir. Hastaların yarısından fazlasında görme alanı defekti gösterilmiştir (14,60,152).

Bu tümörlerde anahtar endokrinolojik özellik, TSH düzeylerinin ve sirkülasyonda tiroid hormon seviyelerinin yüksekliğinin gösterilmesidir (38). Her ne kadar uygunsuz TSH sekresyonunun medikal durumlarla ilişkisi nadirse de familyal disalbüminemi içermesi, ilaç kullanımı (amiodarone, amphetamine, oral kontrast ajanlar), tiroid hormonlara periferik rezistans ve protein transportunu artıran durumlar (tiroid bağlayıcı globin, albümin, transtiretin) klinik hikaye ve sorgulamada ekarte edilmelidir. Tirotrop adenomların % 80'ininde glikoprotein α -subunit ölçümlerde fazlalığa yol açar. α -subunit'in TSH'a oranının 1'i aşması tirotrop adenom lehine ek kanıttır. En sık PL ve GH olmak üzere (%25) diğer hormonların da sekresyonu olur (14,38,60).

Tirotrop adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve somatostatin analogları ile medikal tedavidir (60,127). Cerrahi tirotrop adenomlu hastalarda ilk tercihtir. Beck-Pecoz ve arkadaşları 177 vakalılık gözden geçirmelerinde yalnızca cerrahi ile %33 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tirotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radyoterapi gerektiğini rapor etmişlerdir. Cerrahi uygulanamayan ve total rezeksiyon yapılamayan olgularda RT ve medikal tedavi uygulanır. Medikal tedavide somatostatin analogları primer veya adjuvan tedavide kullanılır. Somatostatin analogları ile tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi %77-96, tümörde küçülme %50 ve görmede düzelme %75 olarak bildirilmiştir. Dopamin agonistlerinden bromokriptin ve kabergolin daha az etkilidir (16,127,152).

2.11.5.1. Tirotrop Adenomlarda Kür Kriterleri

TSH salgılayan adenomlarda başarılı tümör eksizyonunun ölçüsü postoperatif birinci gün sabahı TSH düzeyinin azalmasıdır. TSH'nin yarı ömrü 30 dakikadır. T4 ün yarı ömrü ise 7 gündür (50,152).

2.11.6. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları:

Pitüiter tümörlerin yaklaşık % 30'unu oluştururlar. Bu tümörler 4. ve 5. dekatta erkeklerde kadınlardan daha sıklıkla bulunurlar (19,77). Klinik olarak nonfonksiyonel tümörler null cell adenomlar, onkositomalar, sessiz kortikotrop adenomlar subtip 1 ve 2, sessiz subtip 3 ve nadiren sessiz somatotrop adenomlar olmak üzere çeşitli morfolojik sınıflardaki lezyonları içerirler. Nonfonksiyonel adenomlarda immünperoksidaz boyanma tetkikleri ve laboratuvar çalışmaları ile bir ya da daha çok glikoprotein hormon, FSH, LH, TSH'nın alfa ve beta subunitlerinin saptanması, gonadotrop adenomları bu sınıf içinde değerlendirmemize neden olmuştur. Her ne kadar gerçekte hormon aktif lezyonlar olsalar da sekresyon açık bir hipersekresyon kliniğiyle uyumlu değildir (19,91,139).

Klinik veya endokrinolojik hormon fazlalığı olmayan adenomlardır. Hipofiz adenomlarının %20-30'unu oluştururlar. Null cell adenomlar, onkositomalar, sessiz kortikotropik adenomlar, subtip1, 2, 3, alfa-subunit sekrete eden tümörler, sessiz somatotrop adenomlar bu grubu oluştururlar. Erkeklerde daha sık görülür. Hormon aktif tümörler gibi erken klinik oluşturmaları için daha geç dönemde ortaya çıkarlar (16,77,91). Makroadenom daha sıktır.

Klinik olarak bası bulguları ön plandadır. Görme bozukluğu veya hipopituitarizme neden olur. Optik disk solukluğu, santral görme keskinliği kaybı ve bitemporal hemianopsi en sık görülen göz bulgularıdır. Stalkın basısı ile orta derece hiperprolaktinemi görülür. Primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. %10'u bromokriptin ile

küçülür Cerrahi sonuçları fonksiyonel adenomlardan daha iyi olup rekürrens daha azdır. Rekürrens olduğunda reoperasyon, radyoterapi veya radyocerrahi uygulanır. Asemptomatik ve yaşlı hastalar endokrin tetkikler, görme muayenesi ve BT, MR ile izleme alınır (16,19,77,139).

Bu kategorideki adenomlar sekretuar ürünlerle tanımlanabilir klinik göstermezler. Tanı konulduğunda, vakaların büyük çoğunluğu vizyonda azalma ve bazı hipopitüiter yüz ifadesi, tipik olarak gonadotropik yetersizlik, birlikte veya olmaksızın başağrısıyla presente olurlar. Nadir durumlar dışında, semptomatik endokrin inaktif adenomlar büyüktür, sadece baş ağrısıyla presente olabilir (19,77,91).

Nonfonksiyone hipofiz adenomlarında başağrısı vakaların % 40'ında bulunur. Sıklıkla nonspesifiktir, temel olarak vertekste sıkıcı vasıfta, pozisyon veya zamanla değişmeyen ağrıdır. Görme semptomları vakaların % 60-70'inde bulunur. Genellikle bir ya da her iki gözde temporal alanın kaybı, görme keskinliği kaybı ile belirir. Libido kaybı daha çok erkeklerde, amenore bayanlarda görülür(139). Cinsel isteksizlik, yumuşak solgun deri, kronik yorgunluk gibi panhipopitüitarizm bulguları görülebilir. Ayrıca stalk'ın kompresyonu sonucu prolaktinde ılımlı bir yükselme görülebilir. Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile ilerleyici pitüiter fonksiyon kaybı oluşur. İlk olarak gonadotropik fonksiyon sonra sırasıyla GH, tiroid fonksiyon ve sonunda da ACTH kaybı oluşur. Bunun sonucunda progresif hipopitüitarizm gelişir (19,91,139).

Cerrahi bu sınıf tümörlerde birinci seçimdir (77). Cerrahide amaç kitle etkisini kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonların restorasyonu ve pitüiter fonksiyonları korumak ya da restorasyonunu içerir. Neredeyse bütün semptomatik, endokrin inaktif makroadenomlar genişlemiş sella tursika sınırlarının ötesine uzanır. Nadir durumlar dışında, kavernoöz sinüs ya da middle fossa içine lateral ekstansiyon ve sifenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffüz destrüksiyonu total çıkarmayı engeller. Dura invazyonunda kavernoöz sinüsten sella ayrılır, sinüsün kendi içine ekstansiyon olmasa bile, fokal invazyon olmadıkça tümör cerrahisi rezeke edilemez hal alır (77,139). Bu vakalarda bazen durayı çıkarmak gereklidir.

Büyük tümör sık sık gerçekten dura invazyonu olmaksızın kavernoöz sinüsün uzak lateral intakt dura duvarından çıkarılır ve koronal MR ekstrem lateral ekstansiyon göstermedikçe, sinüs duvarı invaze olmaktan çok gerilir. Her ne kadar pitüiter fonksiyonun korunması genellikle başarlarsa da tesbit edilmiş defisitlerin restorasyonu çok daha zordur. Preoperatif hipopitüitarizm saptanamayan hastaların %97'si postoperatif normal pitüiter fonksiyonlarını devam ettirmişlerdir. Preoperatif endokrin defisit tesbit edilen hastaların parsiyel veya komplet restorasyonunda başarı sadece % 16'dır. Kalıcı diabet insipidus komplikasyonu hastaların % 3-5'inde görülebilir (19,77,91).

Semptomatik rekürrens gelişimi hastaların az bir kısmında görülür. Wilson adenomları ilk 2 yıl 6 ay arayla ve sonra yılda 1 kez MR'la görüntülemiş ve 5 yıl sonrasında rekürrens oranını % 5 tesbit etmiştir (179). Her ne kadar daha önceleri inkomplet eksize edilen tümörlerde postoperatif radyoterapi sıklıkla uygulansa da genellikle rutin stratejide terk edilmiştir. Stereotaktik radyocerrahi, diğer tüm adenomlarda olduğu gibi nonfonksiyone adenomlar içinde yüksek başarı oranları ve düşük komplikasyon oranları ile rezidü ve nüks durumlarında tercih edilmektedir (73,118).

2.11.7. Gonadotrop Sekrete Eden Adenomlar

Sıklıkla nonfonksiyone tümör olarak düşünülen olgularda endokrinolojik testlerde FSH ve LH veya subunitlerinin yükselmesi ya da daha sıklıkla tümör rezeksiyonu sonucu yapılan immunhistokimyasal tetkikler sonucu tanı konur(38,159). Genellikle 50-55 yaşlarında ve erkeklerde daha fazla (1,5/1) görülür. Nonfonksiyone hipofiz adenomları gibi tipik olarak kitle etkisi oluşturmurlar. Baş ağrısı ve vizüel defisitler %90 olguda görülür. Hipopituitarizm siktir. Gonadotropin hipersekresyon kliniği çok nadirdir. Erkeklerde yüksek testosteron düzeyi, çocukta prekoks puberteye neden olur. Endokrinolojik tetkiklerde serum serbest beta-FSH %37, alfasubunit %22, intakt FSH %15, izole alfasubunit %8 yükselir. İzole LH hipersekresyonu nadirdir. TRH paradoksal olarak gonadotropin yükselmesine sebep olur.Tedavi cerrahidir. Cerrahi uygulanamayan veya total rezeksiyon yapılamayanlara RT ve medikal tedavi uygulanır. Medikal tedavide somatostatin analogları ve dopamin agonistleri etkili olabilirken GnRH analogları etkisizdir (16,159).

2.11.8. Hipofiz Karsinomu:

Hipofiz karsinomları çok nadirdir. Hipofiz karsinomu tanısı primer hipofiz adenomu tanısı konmuş hastalarda kraniospinal aksta veya sistemik bir metastaz varlığında konur. Malignite kriterleri veya invazyon tanı koydurucu değildir. BOS, kan ve lenf yolu ile metastaz olur. Kadınlarda daha siktir. Hormon aktif (PRL ve ACTH sık, GH ve TSH nadir) adenomlarda sık olup nonfonksiyonel adenomlarda daha az (%25) görülmektedir (45,145). Hızlı büyür ve çevre yapıları invaze eder. Hipofiz metastatik tümörlerin sık yerleştiği bir yer olduğu için hipofiz karsinomu ile metastatik tümör tanısı karışabilir. Metastatik yayılım süresi 4 ay-18 yıl olup ortalama 6.5 yıldır. Yaşam süresi kısadır. Bir yıllık yaşam süresi %34'dur.(16,45,136)

2.11.9. İnsidental Pitüiter Adenomlar:

Gittikçe yaygınlaşan yüksek rezolüsyonlu MR kullanımı tesadüfı ve asemptomatik yeni bir pitüiter adenom kategorisi oluşturmuştur. Radyografik olarak varsaydığımız adenomların bir bölümü kistik adenomdan daha çok pür kisttir, ama kist 1cm çapa ulaşmışsa yönetim adenoma yaklaşım gibi olmalıdır. Çünkü bu çapta pür kist ve adenomun her ikiside, 1cm'den büyük ya da küçük olsada daha fazla büyüme potansiyelleri vardır (131,160,168).

Varsayılan hipofiz adenomunun tanımlanmasında belirleyici özellikleri: 1) asemptomatikler; 2) normal anterior pitüiter fonksiyona sahiptirler ve provakatif testlere GH yanıtı normaldir; 3) kalsifikasyon yoktur ve 4) lezyon sellaya sınırlıdır. Anterior pitüiter hücre tiplerinden, gonadotropinler kompresyona çok hassastırlar, bunu somatotropinler ikinci sırada izler. GH hayatın başından sonuna kadar fizyolojik rol oynar, GH sekresyonu çocuğun normal gelişimi için şarttır. GH sekresyonu normal ise, bütün diğer anterior pitüiter fonksiyonları neredeyse kesinlikle normaldir. Herhangi bir insidental adenom veya kist yukardaki kriterleri karşılamalıdır (102,168).

Relatif cerrahi endikasyonlar:

- Anterior pitüiter fonksiyonlarda zayıflama
- Ekstrasellar ekstansiyon
- 2cm'den büyük çapa ulaşması
- Ekspansiyona eşlik eden baş ağrısı, inatçı ve tümöre bağlı
- Hızlı büyüme
- Semptomatik yada asemptomatik vizyonda zayıflamanın gösterilmesi

Bu tabloda gösterilen cerrahi kriterleri kesin değildir. Bundan başka, 1 yıl içinde boyutu iki katına çıkanlar, buna rağmen asemptomatik olabilir. Bu adenomlarda nadir görülen bir durumdur. Bu endikasyon listesi sadece meselenin ana noktalarıdır klinik yargıyla birlikte kullanılmalıdır. Pür kist, boyutuna göre, insidental adenom gibi sınıflandırılırsa daha fazla büyüme potansiyeline sahiptir, zararsız küçük kistler sıklıkla pars intermediada görülür, 1cm veya daha büyük kistler Wilson'nın kanaatine göre daha fazla büyürler ve bu büyüme oranı tahmin edilemez (179).

2.11.10. Pitüiter Apopleksi:

Pitüiter apopleksi, genellikle tümörde şişme ile birlikte infarkt, nekroz ve hemoraji ya da tümör içine akut kanama sonucunda ani gelişen klinik durumdur(156). Bu klinik sendrom akut baş ağrısı, meningismus, vizüel bozulma, oftalmopleji ve bilinç değişikliklerinden ibarettir. Pitüiter apopleksi vakalarında predispozan faktörler; hamilelik, endokrinolojik manüplasyonlar (östrojen verilmesi gibi), bromokriptin kullanımı, kafa travması, hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes ketoasidoz, antikoagülan ilaçlar, serebral anjiyografi ve hipofiz tümörlerinin radyasyon tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (154,176). Hastaların çoğu pitüiter adenomun farkında değildir, apopleksi sıklıkla ilk belirtidir. Pitüiter apopleksi tüm pitüiter adenomların % 1-2'sinde gelişen komplikasyondur (18,130,154,)

Pitüiter tümörlerin akut hemorajik infarktı gerçek bir beyin cerrahisi acilidir ve hemen tanı ve glukokortikoid replasmanı gerektirir. Operatif veya nonoperatif strese bağlı akut adrenal yetmezliği sıklıkla görülebilir ve zamanında tedavi edilmezse kollapsa yol açabilir veya fatal olabilir (154,156). Daha çok tarihsel değeri olan pitüiter apopleksi fatal gidişlidir ve bugün tedavisi streoid replasmanı ve acil dekompresyonudur; çoğu vakalarda iyi prognoza götürür. Görme ve okülomotor palsiler her ne kadar öngörülemezlerse de sıklıkla zamanla düzelirler (96,176).

2.12. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar genellikle üç temel grupta kategorize edilebilir. Transsfenoidal yaklaşım, transkranial yaklaşım ve endoskopik yaklaşım uygulanan cerrahi yaklaşım tipleridir (Tablo 10) (16,44,140,185,188,189).

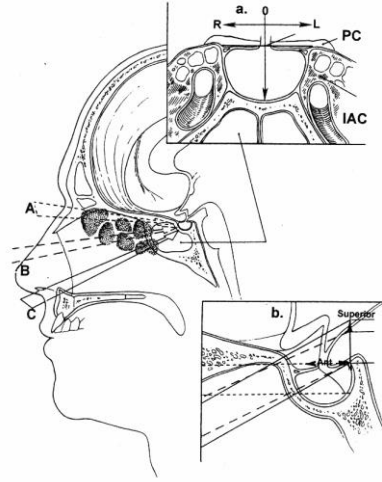
Tablo 10: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar (16,188)

Standart transsfenoidal yaklaşımlar	Endonazal submukozal transseptal TS
	Sublabial transseptal TS yaklaşım
	Endonazal submukozal septal serbestleştirme
	Endoskopik transsfenoidal yaklaşım
	Açık rinoplastik transseptal
	Transetmoidal
	Transantral Transetmoidal
	Transpalatal
Standart transkranial yaklaşımlar	Pterional kraniotomi
	Subfrontal kraniotomi
	Subtemporal kraniotomi
Alternatif kafa tabanı yaklaşımları	Kranial-orbital-zigomatik osteotomi yaklaşımı
	Derome'nin transbazal yaklaşımı
	Lateral rinotomi yada paranazal yaklaşım
	Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
	Transetmoidal yaklaşım
	Sublabial transantral yaklaşım

Preoperatif tüm hastalara glukokortikoid, özellikle hipokortizolemisi olanlara adrenal krizi önlemek için 40 mg metilprednizolon veya 4-10 mg deksametazon 6 saatte bir, cerrahiden 1-3 gün önce başlanır. Hipotroidi için 1 hafta önce replasman yapılmalıdır. Profilaktik antibiyotik operasyondan 1 saat önce ve postop olmak üzere verilir (15,16,47,79).

Tüm pitüiter adenomların yaklaşık % 96'sına transsfenoidal yaklaşılabılır. Cerrahi yaklaşımın seçimi bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri sellanın büyüklüğü, mineralizasyon derecesi, sifenoid sinüsün büyüklüğü ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve tortuozitesi, herhangi bir intrakranial tümörün varlığı ve yönü, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir tereddüt varlığı ve öncesinde tedavi yapıp yapılmadığıdır. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında hepsinde tercih edilir (16,80,132).

Anterior kranial fossa içine tümörün önemli anterior uzantısının bulunması veya tümörün middle ya da posterior kranial fossa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren tümörler ki kum saati biçiminde olan tümörlerde küçük bir diafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceğinden transsfenoidal cerrahi tercih edilmez. Ayrıca tümörün suprasellar uzanımının yoğunluğunun fibröz olduğuna inanılıyorsa kollaps ve sella içine çökmeyi engeller. Bazı durumlarda transsfenoidal ya da transkranial tek bir yaklaşımla tümörün komplet rezeksiyonu yetersiz olabilir. Bu durum nadirdir ve tipik olarak halter şeklindeki tümörlerle ilişkilidir (Şekil 10) (102,110,132).



Şekil 10: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar (A. Transetmoidal, B. Transnazal-transsfenoidal, C. Sublabial transsfenoidal. a) sellanın koronal görüntüsü; ICA: internal karotid arter, PC: posteriorklinoid. b) sellanın sagittal görüntüsü)

2.12.1.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar

Transfenoidal yaklaşım günümüzde hipofiz tümörlerinin cerrahisinde ilk tercih edilen (%96) yaklaşım şeklidir. Transsfenoidal yaklaşım ekstrakranyal yaklaşım olup, beyin oluşumları için zarar verme riski ve morbidite riski düşük ve mortalite oranı %1'den daha az olan, fizyolojik, direkt görme imkanı veren, görünür bir skar oluşturmayan, emniyetli ve güvenilir bir yaklaşımdır (16,80,101,110).

Transsfenoidal yaklaşım tipleri: Endonasal submukozal transseptal, sublabial transseptal transsfenoidal, endonasal submukozal septal serbestleştirme, endoskopik transsfenoidal, açık rinoplastik transseptal, transetmoidal, transantral transetmoidal ve transpalatal yaklaşımlar olup; günümüzde en sık endonazal veya sublabial yaklaşımlar uygulanmaktadır (16,79,80,101,110,132).

Transsfenoidal yaklaşım ile mikroadenomlarda %90'dan fazla tümör kontrolü, görme bozukluğu olan makroadenomlarda %81 görmede sağlanır. Transsfenoidal yaklaşım ile mikro ve makroadenomda en iyi sonuçlar sırasıyla Cushing Hastalığı %91-%56 Prolaktinoma %87-%50 GH adenomu %72-%50 Nelson Sendromu %70-%40'dir (16,49,97,153).

Transsfenoidal yaklaşım endikasyonları ise hormonal aktif adenomlar-özellikle Cushing hastalığı ve akromegali, görme bozukluğu veya MR'da vizuel sistem-norolojik yapıların basısı, takipte tümör büyümesi, sfenoid sinus içine ve suprasellar bölgeye simetrik büyüyen adenomlar,medikal problemleri nedeni ile trankranyal yaklaşım yapılamayanlar, pituiter apopleksi, ilaç intoleransı, gebelik ve kişisel tercihtir. (16,49,80,110).

Geçirilmiş nazal/sinus enfeksiyonu, nostrillerin dar olması, septum deviasyonu, operasyon sahasının derin olması, kemik oluşumların kalın olması, presellar veya ılımlı konkal tip sfenoid sinus, interkarotid mesafenin dar olması, karotid arterin sella içine invajinasyonu, reoperasyon, daha önce geçirilmiş radyoterapi, tümörün asimetrik olması, kavernoöz sinus içine uzanması, suprasellar bölgeye ekstansif biçimde devam

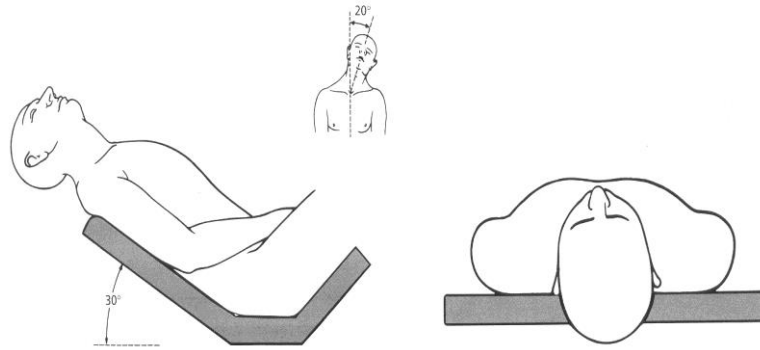
etmesi transsfenoidal cerrahi yaklaşımı zorlaştıran durumlardır. Bu durumlar kesin bir kontrendikasyon oluşturmayıp eğer ki çok ileri düzeydeyse kontrendikasyon oluşturup alternatif yaklaşımlar gerekebilir (66,101,110,132).

Geçirilmekte olan akut nazal/sinüs enfeksiyonu, genel anestezi verilmesinin kontrendike olduğu durumlar, sella içi interkarotid mesafenin oldukça dar olması (öpüşen arterler), orta hatta projekte ektatik karotis, konkal tip sfenoid sinüs, asimetrik suprasellar uzanımı fazla olan tümörler, gebelik (istisnai durumlar dışında) ise kesin kontrendikasyonlardır (66,101,110,132).

Pitüiter tümörlerin birçoğu için transsfenoidal yaklaşımın biri veya başka bir varyasyonu en uygun yoldur (48,69,114,132). Genellikle bu yaklaşım standart submukozal transseptal transsfenoidal mikrocerrahi prosedürdür. Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur, pitüiter gland ve komşu patolojilere doğrudan ve üstün bir görülebilirlik sağlar.

Hastaya dikkatli pozisyon verilmesi çok önemlidir. Hasta supin pozisyonda uzanmalı ve sağ omzu masanın üst sağ köşesine gelmelidir. Hasta yarı oturur pozisyonda, operasyon tarafı kalp seviyesinin üzerinde olacak ve sella ile sfenoid sinüs seviyesinde venöz drenaja izin verecek şekilde yatırılır. Toraks 20-25 derece eleve edilerek intraop lumbar kataterden gerektiğinde hava enjeksiyonuna yardımcı olunulur. Baş Mayfield atnalı fiksatorle laterale 20 derece yatırılarak sol kulak sol omuza yaklaştırılır. Çoğu hastada baş pozisyonunda minör ayarlamalar yapabilmek için rijid pinler tercih edilmez (80,97,98,132,188).

Ameliyat masası pozisyonlanarak hastanın başı odanın duvarına paralel hale getirilir. Bu lateral görüntülemeye ve operasyon odasına göre hastanın orta hattına oryante olmaya olanak sağlar. Baş ve mikroskop ayarlanarak cerrahın görüş alanına direk burun ve sella getirilir. Bu genel olarak hastanın burnu tavana paralel hale getirilerek yapılır. Masanın cerrah tarafına doğru hafif eğilmesi ile cerrah hastanın üzerine doğru uzanmadan dik durarak operasyonu yapabilir. Bu eğimi vermek yine servikal spondilozlu hastalar için de boyun çok fleksiyona gelmediği için yararlıdır. Venöz hava embolisi majör sorun teşkil etmez. Bu pozisyonda venöz basınç düşerek kanama azalır, kanama operasyon sahasına değil sinüslerin reseslerine akar. Her ne kadar kuru operasyon sahası avantaj olsa da endoskoplara mikroadenomlar üzerinde çalışılıyorsa daha önemli hale gelirken Cushing hastalığında işe yaramaz. Azalmış kanama orofarinkse rutin konulan tamponu gereksiz hale getirir. Alternatif pozisyonda cerrah supinde yatan hastanın başındadır fakat kanama azalması olmadığı için özellikle endoskopik yaklaşımda zorluk çekilir (Şekil 11) (80,97,98,132,188).



Şekil 11: Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu

Tüm çaba hastanın çok iyi pozisyonunda olması içindir çünkü böylelikle cerrahinin sonuna dek sellaya yaklaşım açısı ve lokalizasyon standardize edilir. Hastanın kafası masaya fikse edilmediği için kavernoöz sinüs bölgesinde mikroskopu ayarlamadan baş çevrilerek geniş görüş elde edilebilir.

Bundan sonra transsfenoidal prosedürün sfenoid sinüse giriş rotası belirlenir. Temel iki seçim endonazal yaklaşım ve sublabial yaklaşımdır. Burun deliğinin ve lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak cerrah seçim yapar. Sublabial insizyon büyük ve daha zor lezyonlarda cerrahide geniş bir koridor sağladığı için tercih edilir.

2.12.1.1.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar Presfenoidotomi Aşaması

2.12.1.1.1.1. Endonazal Yaklaşımlar

2.12.1.1.1.1.1. Mikroskopik

Antiseptik solüsyonla cilt ve yüz hazırlandıktan sonra, % 5 kokain solüsyonuyla ıslatılmış gazlı bezler nazal spekülüm ve bayonet forceplerle burun deliklerine yerleştirilir. Gazlı bezler nazal mukoza ile 5-10 dakika temas edecek şekilde tutulur. İçinde 1:200,000 epinefrin içeren % 0.5 Xylocaine submukozal enjekte edilir. 25 numara iğne ile 10-20 ml solüsyon önce gingiva üstüne daha sonra nazal septumun inferior parçası boyunca ve en son nazal septumun lateral bölümlerine infiltre edilir. Nazal mukozayı kartilaj septumdan solüsyon enjeksiyonu ile ayırmak için bilinçli bir çaba gösterilmelidir (80,97,98,132,188).

Küçük L şeklinde mukoza insizyonu ile girilerek vertikal insizyonla kemik ve kartilajinöz septum bileşkesinin posterioruna ve paraleline daha sonra anteriora maksilla kartilajinöz septum yapışma yerine paralel gidilir. Kartilaj septumun kemik septumla birleşimine doğru diseksiyonla nazal mukoza kaldırılır. Burada vertikal insizyonla etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafında bilateral posterior submukozal tüneller oluşturulur. Kartilajinöz septum ile maksillanın artikülasyonu ondan sonra rahatça diseke edilir ve karşı tarafın üzerine inferior mukozal tünel kaldırılmaya çalışılır, böylece inferior mukozal yırtıklar oluşturmada kartilajinöz septum laterale doğru yerinden çıkarılabilir (80,97,98,132,188).

Etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafına nazal spekulum yerleştirilerek sabitlenebilir ve sfenoid sinüsün ön yüzü ortaya konulur. Eğer burun delikleri standart spekulum ile uyumlu olamayacak kadar küçük ise alar ring içinde hemitransfiksion insizyonunun inferior uzatılması sıklıkla exposure için yeterlidir. Eğer burun küçükse ya da daha geniş görüş alanı gerekli ise, genellikle sağ inferior ala boyunca alar insizyon yapılır. Alarotomi mutlaka plastik teknik ile kapatılmalıdır (80,97,98,132,188).

Bazı hastalarda özellikle çocuklarda ve daha önce nazal, septal ya da transsfenoidal cerrahi geçirmiş hastalarda, endonazal septal pushover teknik denilen alternatif endonazal yaklaşımlar kullanılır. Anterior nazal tünel yaratmak için submukozal insizyon yerine burun deliğinden girilerek, maksiller sırt üstündeki septumun yerleşiminin temelinde nazal septumun lateral mukoz membranında insizyon yapılır. İnsizyon kartilajinöz ve kemik septum birleşim yerine ya da bu kemik önceden çıkarılmış ise sfenoidin ön yüzüne taşınır. Nazal septum dikkatlice disartiküle edilir, karşı taraf inferior tünel geliştirilir ve mukoz membrana bitişik iki yaprakla birlikte septum

etmoidin perpendiküler plate'i ve sfenoidin ön yüzünü ortaya koymak için laterale aksettirilir. Bu hızlı metod standart submukozal yaklaşım kadar zarif olmayabilir ama konvansiyonel yaklaşımın zor olduğu durumlarda oldukça efektif olabilir (80,97,98,132,188).

2.12.1.1.1.2. Endoskopik Yaklaşım

Endoskop pek çok hipofiz cerrahı tarafından ya tamamen endoskopik olarak ya da mikroskopik transsfenoidal cerrahide gizli kalan köşeleri ve tümörü yakın gözlemlemek ve total çıkarmak amacıyla kullanılmaktadır (16,27,76,78,82,149,186).

Genellikle 4 mm düz rijid (0, 30 ve 45 derecelik) endoskop kullanılır. Pür endoskopik transnazal transsfenoidal yaklaşımda mikroskop, nasal spekulum kullanılmaz ve postop nasal tampon koyulmaz. (16,135,182)

Kavernöz sinuse endoskopik olarak (3,55);

- a. Genişletilmiş endoskopik endonasal transfenoidal yaklaşım,
- b. Endonasal transetmoidal transfenoidal yaklaşım (uzak lateral),
- c. Kontralateral endoskopik endonasal transfenoidal yaklaşımları kullanılır.

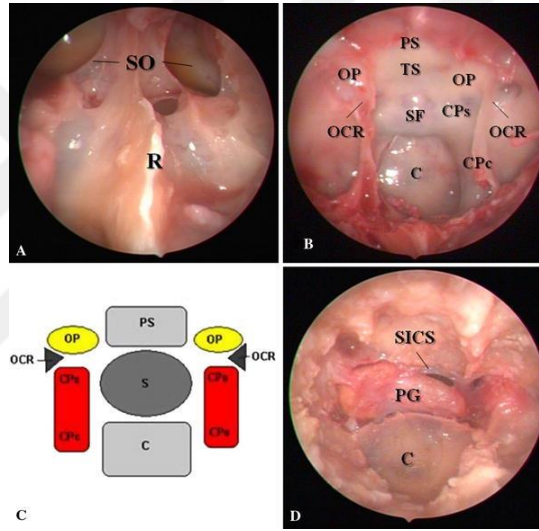
Alfieri ve Jho (3) paraseptal yaklaşımı, Frank ve Pasquini (55) etmoido-pterigo-sfenoidal yaklaşımı bildirmişlerdir. Endoskopik hipofiz cerrahisinin avantajları: Cerrahi ulaşım kolaylığı, geniş panoramik görüş, yakın görüntüleme, hastanede kalış süresinin kısa olması, düşük komplikasyon oranı ve rekürrens cerrahinin kolaylığıdır. Dezavantajları: Öğrenme eğrisinin uzun olması, üç boyutlu görüntü olmayışı ve endoskopik cerrahi için enstrüman eksiklikleridir (16,27,70,76).

Bu yaklaşımda tek görüntüleme aracı olarak ya da operasyon mikroskobuna ek olarak düz ve açılı endoskoplara kullanılır. Endoskop kullanımı cerrahın sol tarafına masaya konulan endoskop tutucu ile daha efektif olabilir, cerrahın elleri boş kalır. Ek bir Mayo standı cerrahın sol tarafına yerleştirilerek endoskop tablasına destek sağlanır, fiberoptik looplar ve kamera kordonu bu alanda korunur. Sellaya birkaç endoskopik yaklaşım kullanılır (76,78,149). Standart endonazal submukozal transseptal ve transetmoidal yaklaşımların endoskopik varyasyonlarını içerirler ve submukozal diseksiyondan kaçınılan direkt endonazal sfenoidotomi yaklaşımında kullanılırlar (82,149,186). Direkt endonazal sfenoidotomi yaklaşımı Jho ile popülerize olmuştur, sfenoetmoidal reses düzeyinde sfenoid rostrum üstünde küçük mukozal insizyonla direkt anterior sfenoidotomi yapmak için kullanılır. Endonazal landmark, orta turbinate ile nazal septum arasındaki mesafedir. Jho tutarlı anatomik landmarkı orta turbinate'in alt sınırı olarak vurgulamıştır, bu sınır cerrahı sfenoid sinüs içindeki sellar döşemenin yaklaşık 1 cm aşağısındaki alana götürür (27,135,182).

Endoskop genellikle sol nostrile konulur ve orta tirbunate duvarı boyunca ilerletilerek sfenoid anterior duvarına kadar uzatılır. Künt diseksiyon aleti ile sfenoid ostium açılır. Sfenoid anterior duvarı açılı punç ile genişçe açılır. Posterior nasal septumun küçük bir segmenti exposure'a yardımcı olması için genellikle rezeke edilir. Arteriyel kanama inferolateral bölümlerdeki sfenoidotomi sırasında sfenopalatin arterin

zedelenmesiyle oluşabilir. Monopolar veya bipolar emici koter bu durumda kullanılabilir (3,27,76,78,82). Endoskop daha sonra masadaki endoskop tutucuya bağlanarak sol sfeinodotomi defektine koyulur. Endoskop şaftı burnun içine yerleştirilmiş plastik tüp içinden içeri sokup çıkarılabilir, böylelikle çevredeki mukozaya zarar vermez. Sağda küçük kendinden durabilen nasal spekulum kullanılabilir. Alternatif olarak tüm manüplasyonlar tek bir nostrilden yapılabilir. Sellar duranın ortaya konulması standart transsfenoidal cerrahideki gibidir (27,76,78,82).

Endoskopik teknik savunucuları bu tekniğin süperior ve panoramik intrasellar görüntüleme, daha az travmatik, postopertaif nazal tamponlardan kurtulma ve daha kısa hastanede kalış avantajlarını vurgularlar. Her ne kadar ilk sonuçlar cesaret verici olsa da bu yaklaşımın standart mikrocerrahi yaklaşıma göre yararları tartışmalıdır (Şekil 12) (70,76,78).



Şekil 12: Endoskopik Sella Anatomisi (Kadavra çalışması)

A) Anterior sfenoid sinus. B) Anterior sfenoidektomi sonrası sfenoid sinüs çatısı. C) Sfenoid sinüs çatısının şematik gösterimi. D) Sellar taban rezeksiyonu sonrası hipofizin endoskopik görünümü (Bkz. Kısaltmalar) (Abuzayed B, Tanrioer N, Gazioglu N, Ozlen F, Cetin G, Akar Z: *Endoscopic anatomy and approaches of the cavernous sinus: cadaver study. Surg Radiol Anat* (2010) 32:499–508 ‘ den modifiye edilmiştir.)

2.12.1.1.1.2. Sublabial Yaklaşım

Her ne kadar en sık kullanılmış koridor olsa da artık bu yaklaşım sadece endonasal exposure yetersizliğinde kullanılır. Bu anterior kranial taban prosedürleri, küçük nazal açıklığı olan hastalar, standart spekulum konulamayan pediatrik hastalarda tercih edilir. Yine endonasal yaklaşımla yeterince görülemeyen geniş tümörlerde

özellikle kavernoöz sinüs içine lateral uzanım gösteren veya klivus geniş yayılımı olan hastalarda kullanılır (79,101,110,188).

Büyütme altında üst dudak retrakte edilir ve insizyon buccogingival birleşimde bir kanin dişten diğerine yapılır. Piriform aperturun inferior sınırı ortaya çıkana kadar maxiller ridge ve anterior nazal dikenden mukozayı dikkatlice kaldırmak için subperiostal diseksiyon kullanılır. Eğri disektörler kullanılarak ve lateral sınırın medialinden çalışarak, sert damağın süperior yüzeyinden mukoza diseksiyonu ile iki inferior nazal tünel yaratılır. Keskin diseksiyonla sol anterior tünel ve sol inferior tüeller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının bütünü etmoidin perpendiküler plate'inin gerisinde sergilenir. Nazal septumun bazalının sol tarafı boyunca künt diseksiyon yapılır, nazal septumun kartilajinöz kısmı disloke edilir ve sağa yansıtılır. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel geliştirilir. Bu noktada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktör yerleştirildikten sonra vomer karina şeklindeki görüntüsüyle kolaylıkla ayırt edilebilir. Nasal spine dikkatlice korunmalıdır çünkü nasal spine ve kesici dişler anterior orta hattı gösterir. Yaklaşımı sağdan yapma eğilimi genellikle sola kaymayla sonuçlanır. Vomerin orta omurgasını ve sfenoidin rostrumunun superior yüzeyini tanımak kritiktir (79,101,110,188).

2.12.1.1.2. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş

Sfenoid sinüs anterior yüzeyine ulaşıldıktan sonra videofloroskopi ya da nöronavigatör final pozisyon için gerekli ayarlamayı yapmak ve retraktör bacaklarının yörüngesini ayarlamak için kullanılır. Orta hat oryantasyonu bu aşamada çok önemlidir ve sfenoid bölgenin tomografi imajları, kemik anatomonin betimlenmesi ve sfenoidal giriş planının yapılmasında son derece yardımcıdır. Operasyon sahasındaki kemik septum kısımları Lillie-Koeffler aleti ya da Ferris Smith punchla rezeke edilmelidir. Herhangi bir rezeke kartilaj ve kemik kapatma sırasında kullanabilmek için saklanmalıdır. Tecrübeli cerrahlar için nazal spine anterior olarak major engel teşkil etmez, kozmetik açıdan bu yapıyı muhafaza etmek tercih edilir. Sfenoid retraktörün pozisyonu ile vomerin karinası ve sfenoidin ön yüzü görülür. Sırtın her iki tarafında sfenoid sinüsün ostia'sı tesbit edilebilir (79,101,110,188).

Operasyon mikroskobuyla sfenoidin anterior duvarı açılır ve sfenoid sinüse girince exposure genişletilir. Sinüs içindeki mukoza cup forseple rezeke edilir. Mukozanın rezeksiyonu kanamanın ve postoperatif mukosel formasyonu riskinin azalmasına yardımcıdır. Bütün internal kemik landmarkların açık görülmesiyle cerrah karotid arterlerin pozisyonunun uyumu, sellar döşeme, anterior fossa döşemesi ve klivusla yeniden oryante olur. Gerçek zamanlı floroskopik imajlarla operatif anatomi arasında ilişki kurulur ve uygun orta hat yörüngenin devam ettirilmesi sağlanır (79,101,110,188).

Sellar taban açıkça görülebilir olmalıdır. Bazı tümörlerde sellar döşeme erodedir ya da olağanüstü incedir ve keskin olmayan hook ile kırılabilir. Selların tabanı kalınsa küçük bir chisel kemiği çıkarmak için kullanılabilir. Rekürrens ortamında sellar döşemenin görüntüsü oldukça değişik olabilir. Tamamen skar dokusundan oluşan ve sfenoid sinüsün içinde skar dokusunun devamlılığıyla karşılaşılan zor vakalar olabileceği gibi bazı vakalarda sellar döşeme yeniden oluşarak daha önce operasyon geçirmemiş gibi görünebilir. Sellar döşemeye girildikten sonra Kerrison tip punch ile açıklık genişletilir. Yeterli kemik exposure transsfenoidal yaklaşımın başarısında,

özellikle büyük tümörlerle ilişkilerde çok önemlidir. Sella tabanı genişçe açılmalı, böylelikle sağ ve sol kavernöz sinüslerin anterior sınırı ve superior kavernöz sinüsün inferior sınırı ortaya konmalıdır. Rekürrent tümörlerde geniş kemik açılımı, dokunulmamış duranın ortaya çıkmasına müsaade edebilir. Bu dura ile skar dokusu arasındaki planın tesbitinde oldukça yardımcıdır. İnvazif tümör durayı erode edebilir ama birçok vakada dura intaktdır (79,101,110,188).

Mikroskop objektif mesafesi 350-375mm'e ayarlanır ve x 12.5 büyütme yapılır, böylelikle sella tüm görüntü alanını doldurur. Bu fokal uzunluk hem eller hem de araçlar için yeterli çalışma alanı sağlar. Dura tamamen mavi ve çok ince görünebilir, bir kist varlığının olasılığını ya da bir empty sellayı işaret eder. Dura açılmadan önce karotis arterlerin pozisyonu imaj çalışmalarında yeniden değerlendirilmelidir. Bazı kistik pitüiter adenomlarda uzun iğneyle boşaltma yapılması yardımcı manevradır ve dura açılmadan önce kist içeriği değerlendirilmelidir. Dural açılış bölgesi seçilir, koterize edilir, haç şeklinde insizyon yapılır veya dural pencere oluşturulur. Unutulmamalıdır ki sellar dura iki tabakadır ve arasında yapılan diseksiyon kanamaya neden olabilir; özellikle mikroadenomlu ve Cushing hastalığı olanlarda. İnterkavernöz sinüs nadiren bir engel olarak sayılabilir ki transvers olarak sellayı ikiye ayırır. Bu durumda dural açılmayla birlikte ani kanama olabilir, prosedürün geri kalanına mani olabilir. Her ne kadar ufak açma bir seçenek olsa da bu da tüm tümörün alınmasını zorlaştırır. Bunun yerine dura genişçe açılmalıdır (79,101,110,188).

2.12.1.1.3. Tümör Çıkarılması

Tümörü çıkarmaya kalkışmadan right angle disektörle dura etrafındaki sınır yoklanır. Bu manevrayla tümör etraf duradan sıyrılır, mobilize edilir. Bu tümör çıkarılmaya çalışılırken yapılırsa çok zor olur.

Makroadenomların bölümleri sırayla çıkarılmalıdır. Genel olarak cerrah superior bölümden önce inferior ve lateral bölümü çıkarır. Bu tümörün suprasellar bölümünün aşağı düşerek ortaya çıkmasına neden olur. Tercihen 45 derece açılı halka küret kullanılmalıdır. Laboratuvar analizi için alınabildiği kadar tümör alınmalıdır. Santral ve superior bölümlerinin alınmaya başlanmasıyla diyafragma erkenden ameliyat alanına doğabilir, geri kalan tümörün görünmesini engeller, disseksiyonu zorlaştırır ve CSF kaçağına sebep olma şansını artırır. Tümörün lateral bölümlerinin alınması, özellikle kavernöz sinüsün içine girenlerin alınması muhakkak yumuşak olarak künt uçlu küret ile yapılmalı ve karotid arter ve kraniyal sinirler korunmalıdır. Bu teknik tecrübe ile elde edilir (79,101,110,188).

Lezyon nispeten serbest hale gelinceye kadar süperior diseksiyon geciktirilmelidir, böylece pitüiter stalk travması ve hipotalamusa travmanın sekonder yayılımı minimize edilir. Her ne kadar tümörün intrasellar bölümünün alınması suprasellar uzanımının görüntüye prolapsına neden olsa da 10ml hava veya salin lumbar kateter ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sellanın içine geçmesine olanak sağlanır. Eğer lomber dren mevcut değilse valsalva manevrası genelde yeterli olur. Alternatif olarak bilateral juguler ven kompresyonu yapılabilir. Eğer tümör hala inmemişse ring küret intrakranial alanda ihtiyatla kullanılabilir, ancak sadece direkt floroskobik kontrol altında kullanılmalıdır (79,101,110,188).

Rezeksiyondan sonra diafragma genellikle prolabe olur ve genellikle komplet rezeksiyonu gösterir. İçinde hava bulunan genişlemiş suprasellar sistem videofloroskopi ile bakılarak tümörün tam çıkarıldığından emin olunabilir. Tümör

çıkarıldıktan sonra hemostaz gelfoam ve pamuklu tamponlar ile sağlanır (79,101,110,188).

Tüm vakalarda normal pitüiter dokunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffüz adenomda normal glandüler doku genellikle sellar duvarın karşı süperolateralinde konumlanmış ince bir membran gibi görünür. Turuncu-sarı renkteki gland sağlam yapısıyla birlikte gri renkte tipik hassas granüler yapısıyla tümörden ayırt edilir. Kuşkulanılan glandüler kalıntıdan biopsi alınabilir (79,101,110,188).

Mikroadenomların çoğu dura açıldığında doğrudan görülemediğinden farklı bir cerrahi strateji gerektirir. Normal glanddan itibaren sistematik aranır. Transvers glandüler insizyonla başlanır, bunu subdural diseksiyon ve lateral kanatların mobilizasyonu izler. Glandda insizyon yeterli derinliğe ulaşmışsa Hardy disektörüyle lateral basınç genellikle mikroadenomun operasyon sahasına herniasyonuna neden olur, lokalizasyon böylece belirlenebilir. Kavitenin içine girilerek küçük ring küret ve cup forcep kullanılarak total çıkarılır. Bütün şüpheli dokular çıkarılır ve biopsi elde edilir (79,101,110,188).

2.12.1.1.4. Rekonstrüksiyon ve Kapama

Tümör çıkarıldıktan sonraki basamak hemostazdır. Endoskopik, endonasal veya sublabial transsfenoidal yaklaşımların dar koridoru nedeni ile aşırı kanama operasyon süresini çok uzatır, olayı zorlaştırır, hem tümör rezeksiyonunu hem de normal pitüiter bezin tanınmasını engeller ve bazen de çok nadir olarak operasyonu sonlandırır. Transsfenoidal pitüiter cerrahide bilinen hemostaz yöntemleri cerrahi alanın farklılığından dolayı modifiye edilmiştir. Dar yaklaşım nedeniyle bipolar koter kullanımı kısıtlıdır. Bonewax kemik sfenoid ve sellar sınırlarda kullanılırken gelfoam tümör yatağında kullanılır. Bu tekniklere rağmen ısrarlı kanama olabilir (79,101,110,188). Yeni ve kuvvetli hemostatik ajan olan Floseal, steril jelatin matriks ve trombin komponent karışımıdır, son zamanlarda bazı cerrahlarca tercih edilmektedir. Bazı cerrahlar CSF kaçağı olan hastalarda kapatmada fibrin glue kullanırlar.

Abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ ile sella doldurulur. Yağ kloramfenikol solusyonunda ıslatılır, uygun şekilde kesilir ve sellanın içine yerleştirilir. Nasal septumdan alınan kemik ve kartilaj sellar tabanın rekonstrüksiyonu için kullanılır. Bu rekonstrüksiyon prosedürü önemlidir çünkü ilerdeki reeksplorasyonu sağlar ve semptomatik sekonder boş sella sendromunu engeller. Sella tabanı rekonstrüksiyonu sonrası tekrar yağ konulur. Özellikle operasyon esnasında araknoid hasarı şüphesi olan ve/veya BOS kaçağı görülen olgularda yağ konması sonrası fibrin doku yapıştırıcısı uygulanabilir (Şekil 18) (79,101,110,188).

Tüm hastalarda postop su ve elektrolit dengesi monitorize edilmelidir. Postoperatif dönemde çeşitli derecelerde diürezis görülür, ama bu diabetes insipidus tanısını ya da vazopressin ihtiyacı gerekliliğini göstermez (47,101,110,132). Bu durum hızlı bir diürezis eşlik eden, serum sodyum ve serum ya da idrar osmolaritesinde karakteristik değişikliklerle kendini gösteren gerçek diabet insipidustan ayırt edilmelidir. Diabetes insipidus oluştuğunda genellikle geçicidir (47,101,110,132).

Eksojen stres steroid seviyelerini postoperatif ilk günün başlangıcında hızla azaltır. Pitüiter adrenal aks fonksiyonu hakkında şüphe varsa fizyolojik doz (20 mg/g hidrokortizon) steroid replasmanı endokrin testler yapılana kadar verilmelidir.

Profilaktik antibiotik nazal tampon çıkarılana kadar verilir. Komplikasyon görülmeyen hastalar için hastanede kalış süresi 2-4 gündür. Cerrahiden sonra 6. haftada hastaya endokrin testler tekrarlanır. Yaklaşık 3 ay sonra gadoliniumlu MR görüntüleme yapılır (47,101,110,132).

2.12.1.1.5. Komplikasyonlar

Transkranial yaklaşımla karşılaştırıldığında görülebilir skar dokusu olmaksızın, düşük mortalite ve morbiditesi, düşük komplikasyon oranı ile transsfenoidal cerrahi hastalarda büyük oranda tolere edilir. Çeşitli retrospektif kümülatif serilerde, operatif mortalite oranı % 0.5 ve major morbidite oranı % 2.2 olarak belirlenmiştir(32,103,155). Operasyona ait ölümler genellikle intrakranial kanama, hipotalamik hasar ya da CSF fistülü sonucunda gelişen menenjitin sonucudur.

Transsfenoidal yaklaşım komplikasyonları (16,32,99,101,103,132,155,173):

- 1- İnfeksiyon; menenjit, sellar apse, intrakranial apse, sinüzit, yara enfeksiyonu
- 2- CSF rinore; CSF kaçağı veya pnömosefali
- 3- Hipotalamik hasar; direkt yaralanma, yaralanmaya sekonder infarkt veya kanama semptomatik SIADH
- 4- Pitüiter; diabetes insipidus (genellikle geçici), hipopitüitarizm, sellar pnömatosel
- 5- Kranial sinir hasarı; optik sinir travması, optik sinir infarktı, optik sinirin hematom ile kompresyonu, optik sinirin empty sella içine herniasyonu, 3. kranial sinir felci, 6. kranial sinir felci
- 6- Vasküler; kanama (intraoperatif ya da postoperatif), vasküler hasar veya oklüzyon SAH veya spazm, travmatik anevrizma, karotid kavernöz fistül, venöz hava embolisi
- 7- Maxillofasial; nazal septal perforasyon, cribriform plate fraktürü, maxiller fraktür, palatal ayrılma, burun deformitesi, mukosel, dental uyumsuzluk, orbita duvar fraktürü
- 8- Çeşitli; hidrosefali, hemiparezi, quadriparezi, anosmi, postoperatif nöbet, postoperatif psikoz, narkolepsi, hepatit

Hipotalamus hasarı direkt cerrahi yaralanma ile hemoraji veya iskeminin sonucu olabilir. Klinik özellikleri ölüm, koma, DI, hafıza kaybı ve vejetatif değişiklikleri içerir. Önceden kraniotomi yapılmış ya da radyasyon tedavisi almış hastalarda sık görülürler (32,99,103).

Transsfenoidal yaklaşım inme, görme kaybı, vasküler hasar, menenjit, BOS fistülü (%1-4.4) ve kranyal sinir felci gibi major morbidite (%3.5), kanama, nazal-sinus problemleri, DI (geçici %17, kalıcı %1.8), SIADH ve geçici kranyal sinir parezisi gibi minör (%4.6) morbiditeleri içerir. (16,32,80,99,101,110).

Ciric ve ark. (32) ABD nöroşirurjiyenleri arasında yaptıkları ankete dayalı bir çalışmada transsfenoidal cerrahinin %3.9 BOS fistülü, %1.8 yeni görme defisiti, %19.4 pitüiter yetmezlik ve %0.9 ölüm riski taşıdığını bildirmişler. Semple ve Laws (155), Cushing hastalığında mortalite oranını %0.9, morbidite oranını %1.8 olarak bildirmişlerdir.

Rekurrens cerrahisinde mortalite ve morbidite artmaktadır.(15,100,104,132,170) Laws ve ark. rekurrens cerrahide mortalite oranını %2.5 ve yeni morbidite oranını %29 olarak daha yüksek bildirmişlerdir (103). Birinci yaklaşımı transkranyal prosedür olan hasların önemli bir çoğunluğunda operatif komplikasyon oldukça sıktır. İlk transsfenoidal yaklaşım yapılmış hastalarda skar, yapışıklık ve anatomik yapıların bozulması komplikasyonlara yatkınlaştırır. Daha önce radyasyon tedavisi veya medikal tedavi alanlarda tümörde fibrotik değişikliklere neden olması beklenir.

2.12.1.1.6. Rekürrens

Transsfenoidal yaklaşım ile mikroadenomlarda %90'dan fazla tümör kontrolü, görme bozukluğu olan makroadenomlarda %81 görmede düzelme sağlanır. Transsfenoidal yaklaşım ile mikro ve makroadenomda en iyi sonuçlar sırasıyla Cushing Hastalığı %91-%56 Prolaktinoma %87-%50 GH adenomu %72-%50 Nelson Sendromu %70-%40'dir (16,53,102,131,160,168).

Rekürrens en sık özellikle çocuklarda Cushing hastalığı-Nelson sendromunda (çocukta %40, erişkinde %12), takiben polaktinoma (%17-50) ve nonfonksiyone adenomlarda (%16) görülür. GH adenomlarında (%8) daha nadirdir. (15,16,168,170) Makroadenomları sella durası, kavernoza sinus, suprasellar yapılar ve sfenoid sinüse büyüdüğünden radikal çıkarmak güçtür. İnvazif büyüme tümör büyüme hızı ile ilgilidir. (16,101,132).

Rekürrens oluşunda tümör biyolojisi, (invazyon, büyüklük – uzanım, tümör büyüme fraksiyonu, proliferatif aktivite), hastayla ilgili faktörler, rezeksiyon uzanımı, postop adjuvan terapi rol oynar (15,100,104,132,170).

2.12.1.2. Transkranyal Yaklaşımlar

Hipofiz tümörlerinin tedavisi için önceleri transkranyal yaklaşım yapılmasına karşın günümüzde transkranyal yaklaşım oranı sadece %4-5 düzeyindedir (35,44,140,185,189). Günümüzde en sık kullanılan transkranyal yaklaşımlar frontalbifrontal, pterional ve subtemporal yaklaşımlar olup; yine bunların arasında da en sık pterional yaklaşım kullanılmaktadır. Ayrıca kafatabanı yaklaşımları olarak kranyoorbitozigomatik osteotomi, Derome'un transbazal yaklaşımı, lateral rinotomi/paranasal yaklaşım, transetmoidal ve genişletilmiş transetmoidal yaklaşım, sublabial transantral yaklaşım, genişletilmiş transbasal subfrontal yaklaşım, transbazal genişletilmiş transsfenoidal yaklaşım kullanılmaktadır (16,140,189).

Transkranyal yaklaşım endikasyonları lateral veya posterior fossaya tümör ekspansiyonu, kum saati şeklinde, üçüncü ventrikul içine uzanan, fibrotik ya da transsfenoidal yolla rezeksiyon yapılamayan adenomlar, lezyonun natüründen emin olunamaması (meningioma şüphesi), transsfenoidal yaklaşımın kontrendike olduğu durumlar olarak sayılabilir (16,35,140,185).

Frontal veya bifrontal yaklaşım özellikle üçüncü ventrikule doğru büyümüş dev orta hat adenomlarında tercih edilen yaklaşım şeklidir. Bu yaklaşımın avantajı her iki optik sinir vasküler yapılar ve stalkın görüş alanı içinde olmasıdır. Bifrontal yaklaşımda sfenoid sinüs içine büyüyen adenom kısmına tuberkulum sella önünden transsfenoidal girişim yapılması mümkündür. Ekartmana bağlı ödem, kontuzyon, kanama, olfaktor sinir hasarı ve frontal sinüs açılması sonucu enfeksiyon bu yaklaşımın morbidite nedenleridir (16,35,140,161,189).

Pterional yaklaşım en sık uygulanan yaklaşım olup, özellikle tümörün lateralize olduğu taraftan yapılır. Sylvian fissür diseksiyonu, BOS alımı ve frontal ve temporal lobların ekartmanı ile oldukça geniş görüş alanı sağlaması bu yaklaşımın avantajıdır. Ancak kontrateral optik sinir ve vasküler yapıların başlangıçta görüş alanı içinde olmaması yaklaşımın dezavantajıdır (16,35,44,185).

Subtemporal yaklaşım günümüzde çok nadir kullanılan bir yaklaşım olup, posteriora uzanan adenomlarda kullanılabilir. Temporal lobun aşırı ekartmanı, Labbe veninin yaralanma riski ve III. ve IV. kranial sinirlerin yaklaşım trasesinde olması yaklaşımın dezavantajıdır (35,44,185,189).

Kavernöz sinüsün invaze olduğu durumlarda kavernöz sinüsdeki tümör için, cerrahide mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni ile, radyocerrahi veya endoskopik transsfenoidal yaklaşım tercih edilmektedir (16,35,161,189).

2.12.1.2.1. Subfrontal Yaklaşım:

Yüzyılın başında Krause tarafından tasarlanmıştır ve daha sonra Frazier tarafından modifiye edilmiştir. Subfrontal yaklaşımın orta hat subfrontal yaklaşım ve oblik subfrontal yaklaşım olmak üzere iki varyantı vardır (70,140,189).

Orta hat subfrontal yaklaşım, hipofizektominin performansı için 1950'lerde Ray tarafından popülize edildi. Bu yaklaşımın temel avantajı cerrahın optik sinirler arasında kolaylıkla çalışabilmesi ve pitüiter stalk ile karotis arterlerini kolaylıkla tanımlamasıdır. Burada frontal sinüslerin idaresi kolaydır ve prefiks kiazma major bir problem değildir. Orta hat subfrontal yaklaşımın ana dezavantajı beynin ağır retraksiyonunu gerektirmesidir. Sellar bölgeye ulaşım için inferior frontal lobun en medial parçasının olfaktör çukurdan yukarıya doğru retrakte edilmesi gerekir (140,185,189).

Oblik subfrontal yaklaşımda tek fark yaklaşımın orta hat boyunca değil de orbitanın çatısı üzerinde olmasıdır. Bu da frontal lobun daha az retrakte edilmesini gerektirir ve anozmi ile sonuçlanabilecek karşı taraf olfaktör traktusun gerilme riskini azaltır. Dezavantajı ise sella kavitesinin daha az ulaşılabilir olması ve cerrahın sağ optik sinir üzerinde çalışmasını gerektirmesidir (140,185,189).

2.12.1.2.2. Pterional Yaklaşım:

Pterional yaklaşım ilk kez Adson tarafından tarif edilmiş olup, halen en çok kullanılan yaklaşım yoludur. Unilateral deri insizyonu ile lateral olarak frontotemporal kemik kaldırılır. Sfenoid kemiğin büyük kanadı orbita meningeal arter sınırı belli olana kadar drille alınır. Dura açıldıktan sonra sylvian fissür disseke edilir. Sfenoid kemiğin posterior kanadı boyunca karotis artere, kiazmaya ve adenoma kolayca yaklaşıma olanağı sağlar. Bu yaklaşımın avantajı olfaktör sinirin kesilmemesi ve frontal lobun daha az elevasyonudur (140,185,189).

2.12.1.2.3. Subtemporal Yaklaşım:

Paramedian subfrontal prosedüre bir alternatif teşkil edecek şekilde Sir Victor Horsley subtemporal yaklaşımı tanımlamışsa da bu yaklaşım ilk kez Caton ve Paul tarafından kullanılmış ancak tümöre ulaşmak mümkün olamamıştır. Subtemporal yaklaşımda temporal kraniektomi yapılır. Dura açılır ve temporal lob süperiora retrakte

edilerek, sellar bölgeye ulaşım sağlanır. Herne kadar bu yaklaşım retrokiazmatik lezyonlar için faydalı olabilirse de dezavantajları oldukça fazladır. Temporal lobun ağır retraksiyonu gerekir ve prepointin sisternadaki yapılar zorlukla görülür. Cerrah ipsilateral posterior serebral ve süperior serebellar arterleri yeterince iyi görebilir. Ancak karşı taraftaki eş değerlerini ve karşı 3. kranial siniri görmek imkansızdır. Aynı zamanda ipsilateral 3. ve 4. kranial sinirler yaklaşım yolu üzerindedir ve bu yüzden yaralanmaya meyillidirler (140,185,189).

2.12.1.2.4. Komplikasyonlar

Subfrontal yaklaşımın temel operatif komplikasyonu, aşırı beyin retraksiyonundan kaynaklanan frontal lobda postoperatif ödem oluşumudur. Ancak bundan sakınılabılır. Diğer önlenabilir komplikasyonlar; optik sinir, 3. kranial sinir ve serebral arterlerin yaralanmasıdır. Gerilmiş ya da yaralanmış bir optik sinir asla manipüle edilmemelidir, aksi halde görme kaybı riski artar. Arter yaralanmasının nedeni cerrahın arterleri tanımasındaki hatasıdır. Anterior serebral ve diğer arterler bir meningiom içinde gömülmüş ya da o kadar fazla gerilmiş ve distorsiyona uğramış olabilir ki tümör damarı olarak algılanabilirler. tümör içindeki herhangi bir arter sadece dokusunu besleyen bir arter olduğu kesinlikle teyit edilinceye kadar korunmalıdır. Anozmi subfrontal cerrahide bariz risktir. Sağ taraftaki olfaktör traktus sıklıkla bölünür (35,44,66,140,161,189).

2.12.1.2.5. Radyoterapi

Radyoterapi tekniği gelişen teknoloji ile farklı seçenekler sunabilen bir konuma gelmiştir. Konvansiyonel Radyoterapi (KRT), Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART-Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT), Stereotaktik Radyoterapi (SRT) ve Stereotaktik Radyocerrahiler (SRC) başlıca türleridir. Stereotaktik Radyocerrahilerde 3 çeşit olup Modifiye Linear Akseleratör Sistemi, Gamma Knife Sistemi ve Cyber Knife Sistemini içerir. Gamma Knife haricinde tümünde X-ışını kullanılır. Gamma Knife Sistemi, Cobalt-60 Kaynağından elde edilen gamma ışınları ile çalışır (13,20,119,141,190).

Tedavi komplikasyonları şu şekilde sıralanabilir (190):

- 1) Hipopituitarizm: %13-56 tümörün kitle etkisi ve tekrarlayan cerrahiler sonucu
- 2) Optik sinir hasarı (Fr dozu>2 Gy, TD<50 Gy, SRC<8 Gy)
- 3) Karsinogenez: %1-2
- 4) Nekroz: %0.2
- 5) Serebrovasküler olay (5 yılda risk: % 4, 10 yılda risk: %11)

Yakın dokulara verdikleri zararlar göz önüne alındığında stereotaktik radyocerrahi (SRC) harici radyoterapi yöntemleri hipofiz adenomlarında sınırlı kullanım alanına sahiptirler. Adenoma bağlı total görme kaybı oluşmuş, optik cismi deforme etmiş hastalarda kullanılmaları mümkünken total görme kaybı oluşmamış, optik cisme 1-2 mm mesafede olan adenomlar için radyoterapi yöntemlerinden SRC seçilmelidir (119,141,190).

Total rezeksiyon yapılamayanlarda, atipik adenomda, hipofiz karsinomunda postoperatuar veya genel anestezi veya cerrahinin riskli olduğu yaşlı veya medikal hastalığı olanlarda uygulanır. Amaç, rekürrens insidansını azaltmak ve daha iyi tümör

kontrolüdür. Rekürrensi önlemez, süresini uzatır. Optimal doz 4000 rad (cGy)'dır. Optik hasar olmaması için günlük fraksiyone doz 200 rad'ı geçmemelidir. Hipopituitarizmi kötüleştirebilir, panhipopituitarizm yapabilir, görme alanı veya vizüel bozukluk oluşturabilir. Yüksek doz optik kiazma, hipotalamus ve temporal loblarda nekroz, 6 ay-2 sene sonra optik nöropati oluşturur (13,119,190)

2.12.1.2.6. Stereotaktik Radyocerrahi:

Hipofiz adenomlarının tedavisinde stereotaktik radyocerrahisi ve stereotaktik radyoterapi iki şekilde uygulanabilir (72,141,190):

1) Tek fraksiyon (konvansiyonel, konformal)

2) Fraksiyone (Lineer akseleratör)

a) Akromegali: Kontrol kriterleri tam oturmuş değildir. Serilerde kür oranı % 0 ile % 100 arasında değişmektedir. Tedavi sırasında somatostatin analoglarının kullanımı hala tartışılmaktadır.

b) Cushing Hastalığı: Serum ACTH, bazal serum kortizol veya tükrük kortizol düzeyi önemlidir.

Serilerde endokrinolojik kür % 10 ile % 100 arasında değişmektedir. Serilerde, tümör büyümesinin kontrolü % 68 ile %100 arasında değişmektedir ve ortalama % 90 dir. Az da olsa tümör küçülmesine bağlı görmede düzelme rapor eden seriler vardır.

c) Prolaktinoma: Kontrol kriterleri daha iyi tanımlanmıştır. Serum prolaktin düzeyinin normalleşmesi anlamlı kabul edilir. İyi olma oranı % 0 ile % 84 arasında değişmektedir. Literatürde verilen ortalama doz 13.3 ile 33 Gy arasındadır. SRS hazırlık döneminde prolaktin ve büyüme hormonu salgılayan adenomlarda geçici olarak antisekretuar tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

Gamma Knife ile yapılan çalışmalarda 2-3 yıllık izlemlerde %50-70 hastada hormon düzeyleri normale inmekte ve lokal kontrol oranları %88-100 olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda, hipopituitarizm oranları %0-15 arasında değişmektedir. Non-fonksiyonel adenomlarda tümör kontrolü ise 6 ay ve 60 ay arasında değişen izlem süreleriyle %87-100 olarak bildirilmektedir. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise %90 civarında izlenmektedir (92,118,124,190).

Stereotaktik radyocerrahi RT'ye göre daha güvenli ve etkindir. Odaklanmış RT ile yüksek lokal terapotik doz verilir. Tümör büyüme kontrolü %93 sağlanır. Morbidite düşüktür. Postop hipopituitarizm ve optik sinir hasarı açısından eksternal fraksiyone ve partiküllü RT'ye göre avantajlıdır. Optimal doz, optik sistem için 8-10 Gy, periferik doz 25 Gy, neoplastik büyüme kontrolü için tümörün herhangi parçasına minimum 12-15 Gy'dir. En iyi cevap küçük ve CRH salgılayan tümörlerde alınır. Daha önce RT uygulanmışlara da uygulanabilir. Gamma-knife uygulananların yarısında 1.3 yıl sonra normal hormon seviyesi sağlanırken fraksiyone RT uygulananlarda 7.1 yıldır. GK'a bağlı tümör oluşum riski 3/200 000'dir (105,138,190).

2.12.1.2.7. Tedavi komplikasyonları:

Kranial nöropatiler farklı düzeylerde bildirilmiştir. Optik sinirin radyasyona toleransının üst sınırı 8 Gy dir. Nadiren dar alanda 10 Gy e izin verilebilir. Optik yapı ile adenom arasındaki mesafe önemlidir ve istenilen 5 mm dir. Bu mesafe, doz

sinirlaması ile seçilmiş olgularda 2 mm olabilir. Diğer kranyal sinirler radyasyona daha dirençlidir. Hipofiz adenomunun yarattığı baskıya bağlı iskemik değişiklikler kranyal sinirler üzerinde etkili olabilir. Hastanın daha önce geçirmiş olduğu tedaviler ve bunlar ile arasındaki zaman dilimi de önemlidir. Diğer ko-morbiditelere de dikkat edilmelidir (diabet, v.s.). Diğer komplikasyonlar arasında beyinde ödem ve nekroz nadiren bildirilmiştir. Genellikle fraksiyone radyoterapi sonrası SRS olgularında komşu dokularda vasküler hasar, nadiren karotid arter stenozu olabilir. Arter dozunun 30 Gy'i geçmemesi gereklidir. Mümkünse kavernöz sinüs çapının % 50 fazlasını hedefe almamak gereklidir (72,73,74,81,105,118,138).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1995-1999 yılları arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği'nde hipofiz adenomu nedeniyle opere edilen 33 olgu, 1999-2011 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği'nde hipofiz adenomu nedeniyle aynı cerrah tarafından endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edilen 401 olgu çalışmaya alınmış ve endonazal transsfenoidal yaklaşımın etkinliği ve sonuçları araştırılmıştır.

Olgu seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadı. Sellar ve parasellar yapılarıdaki tümörlerde hastaların hastalıkları ile ilgili hikayeleri alındı, tam olarak fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Bu muayenelerde özellikle spesifik olarak başağrısı, vizyon kaybı, menstrüel siklus bozuklukları, galaktore, impotans, infertilite ve endokrinolojik bozukluklarla ilgili bulgu ve semptomların olup olmadığı not edildi.

Endokrinolojik değerlendirmede tüm vakalarda anterior pitüiter fonksiyonla ilgili veriler preoperatif ve postoperatif 6 hafta içinde elde edildi. Değişik zaman aralıklarında endokrinolojik testler tekrarlandı. Bu değerlendirmede hipofizer patolojilerde rutin olarak istenen endokrin hormonlar için bir profil oluşturuldu. Sabah 08:00 kortizolü, PRL, TSH, T3, T4, GH, IGF1, LH, seks steroidleri ve açlık kan şekeri rutin olarak istendi ve incelendi. Gerek duyulduğunda posterior hipofiz ile ilgili testler ile diğer özellik arz eden Cushing ve akromegalide daha ileri incelemeler yapıldı.

Nöroradyolojik değerlendirmelerde, tüm hastalarda rutin direkt sella grafileri elde edildi. Hastaların 124'üne CT ve tümüne MR tetkiki yapıldı. Mikroadenomlu ve nörolojik muayenesi normal olan hastalarda görme keskinliği ve görme alanı verileri elde edilmedi. Optik sinirlere ve kiazmaya bası bulguları olanlarda ve tüm makroadenom hastalarında preoperatif ve postoperatif göz kliniğinde vizyon ve görme alanı tetkikleri yaptırıldı ve sonuçlar değerlendirildi.

Cerrahi prosedür olarak tüm hastalara standart endonazal transsfenoidal girişim uygulandı. 434 olguda 11 hastaya ilave transkraniyal operasyon yapıldı. Hastaların endokrin profillerine göre endokrin kliniğiyle birlikte takip ve tedavileri yapıldı. Operasyon esnasında elde edilen doku numunelerinin standart histopatolojik incelemeleri ve immünohistokimyasal yöntemlerle patolojisi değerlendirildi.

Hastalara ameliyat öncesi gece 5 mg oral Diazepam ve 8 mg deksametazon yaptırıldı. Ameliyattan ortalama 45 dakika önce 0,5 mg Atropin+ 1µg/kg Fentanyl ile premedikasyon yapıldı. Profilaktik antibiyotik olarak 1g Seftriakson verildi. EKG, SpO₂, EtCO₂ ve non-invaziv arteriel basınç monitorizasyonunu takiben indüksiyonla 5-7 mg/kg Thiopenton ve 0,5 mg/kg Atrakuryum kullanılarak olgulara endotrakeal tüp yerleştirilerek, ağzın sol tarafına sabitlendi. Bronşial aspirasyonu engellemek için ıslak gazlar orofarinks kavitesine yerleştirildi. İnvaziv arteriel basınç ve sağ subklavian vene santral venöz kateter yerleştirildikten ve monitorizasyon tamamlandıktan sonra 15 dakika içinde hastaya pozisyon verildi.

Hastanın sağ omzu masanın sağ üst köşesine gelecek şekilde hasta yarı oturur pozisyonda oturtuldu. Çivili başlık yerleştirilmeden önce 2 µg/kg Fentanyl yapılarak ağrı duyması engellendi. Çivili başlık yerleştirildikten sonra baş horizontal planda 15 derece fleksiyonda, sol kulak sol omuza hafifçe yatırılarak sabitlendi. Daha sonra her iki

burun deliği, burun ve hastanın yüzü antiseptik solüsyonla temizlendi. Ayrıca yağ grefti almak için sağ alt perimblikal bölge antiseptik solüsyonla temizlendi ve hasta örtüldü. Mikroskop altında submukozal vazokonstrüktör ajan uygulaması (25 nolu dental iğne ile nazal mukoza, posterior septum ve anterior sfenoid duvara submukozal 1/200.000 efedrin içeren %0.5 lidokain karışımı injeksiyonu) yapıldı. Böylece mukozanın kolay diseksiyonu ve kanamanın azalması sağlandı. Sağ burun deliğinden girilerek kolumellaya yaklaşık 1,5 cm'lik vertikal bir insizyon yapıldı. Kartilaj septumun kemik septumla birleşmine doğru diseksiyonla nazal mukoza diseke edildi. Kartilaj septum kemikten lukse edilip, laterale ekarte edildi. Burada vertikal insizyonla etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafında bilateral posterior submukozal tüneller oluşturuldu.

Etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafına nazal spekulum yerleştirildi ve kemik septum ortaya konularak diseke edildi. Vomerin anterior kenarı ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası Ferris Smith punchla eksize edilerek sfenoid sinüs rostrumuna ulaşıldı. Herhangi bir eksize kartilaj ve kemik kapatma sırasında kullanabilmek için saklandı. Sfenoid retraktrn pozisyonu ile ala vomer ve sfenoid korpusun n yüzü (gemi güvertesi anlamına gelen karına) görüldü. Sırtın her iki tarafında sfenoid sinüsün ostiumu tesbit edildi. Sfenoidin anterior duvarı açıldı ve sfenoid sinüse girince sfenoid krest orta hatta olacak şekilde laterale doğru genişletildi. Sinüs mukozası ve varsa kemik septa eksize edildi. Bu sayede sinüsün posterioruna yerleşmiş olan sellar taban ayrıca her iki yanda karotid tuberkller ve inferiorda klivus görüldü.

Özellikle kemik septanın preop paranasal sinüs BT görüntüsüyle perop mikroskopik görüntüsünün koordinasyonu cerrahi rota açısından önemli bir işaretti. C kollu skopi cihazıyla spekulum yörüngesi ve sella tabanı görüntüsü elde edildi. Yeterli tecrübe edinildikten sonra c kolu skopi cihazına olan ihtiyaç azaldı. Punch ve ronjorlerle sella tabanı açılarak genişletildi. Dura açılmadan önce orta hat ve yanlarda kavernöz sinüslere oryante olundu. Spinokan ile adenohipofize girildiği kontrolü sonrası dura 11 nolu bistüri ile kare veya H şeklinde insizyonla açıldı. Tümör dokusundan biopsi rneği alınarak tümör mikroadenom veya makroadenom olmasına göre prosedüre uygun boşaltıldı. Sağlam hipofiz parenkimi sarı-gri renginden ve adenoma göre daha sert kıvamından yararlanılarak ayırt edildi ve korundu. Diafragma sella üzerinde araknoid membran parlak reflesi ile ayırt edildi ve korundu. Tümör yatağına perimblikal bölgeden alınan subgaleal yağ grefti konuldu. Araknoid hasardan şüphe duyulan olgularda yağ greftinin üzerine doku yapıştırıcı kullanıldı. Sella tabanı alınan kıkırdak septalar ve kemik ile rekonstrükte edildi. Sfenoid sinüs içine yağ grefti konularak nazal septum mukozası kapatıldı. Her iki burun deliğine Merosel burun tamponları antibiyotikli pomatlar sürülerek önce sağ sonra sol olmak üzere yerleştirildi. Ameliyat süresi yaklaşık 50 dakika sürdü.

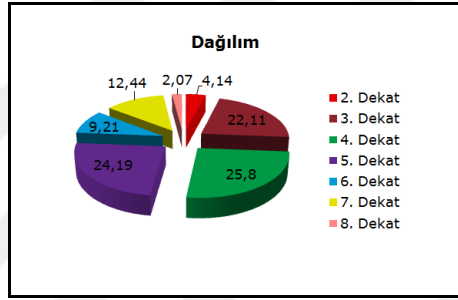
Hastalar postoperatif yoğun bakıma alındılar (postop 0), erken dönemde nörolojik muayene ve vizyon değerlendirildi. Vital bulgular, aldığı-çıkardığı sıvı takibi saatlik yapıldı. Eğer saatlik idrar çıkışı iki saat üst üste 500 ml'den yüksek ve idrar dansitesi 1005'in altındaysa Minirin(DDAVP) sprey yada diğer formları hastaya kullanıldı. Serum osmolaritesi, serum sodyum konsantrasyonu ve elektrolit değerleri günlük elde edildi. Postop 1.gün hormon profili elde edildi. Profilaktik olarak başlanan Seftriakson 1g 2x1olarak tamponaların çıkış gününe kadar kullanıldı. Hastaya preoperatif başlanan 8 mg Dexametazon azaltılarak  günde kesildi. Postop 6. saatten itibaren beslenmesine izin verildi. Aldığı çıkardığı takipleri stabil seyreden hastaların foley kateteri postop 2. günde çıkarıldı. Hastalar postop 1. gün mobilize edildi. Her gün serum fizyolojik ile

nemlendirilen nazal tamponlardan soldaki postop 2.gün, sağdaki postop 3. gün çıkarıldı. Komplikasyonsuz olgular postop 4. gün taburcu edildi. Endokrinolojik tetkikler 1-1,5 ay sonra tekrarlandı, gerekli olgular endokrin kliniğiyle birlikte değerlendirildi. Postoperatif 1. gün ve 3. ayda sellar MR tetkikleri yapıldı. Daha sonra yılda 1 kez MR tetkiki tekrarlandı.



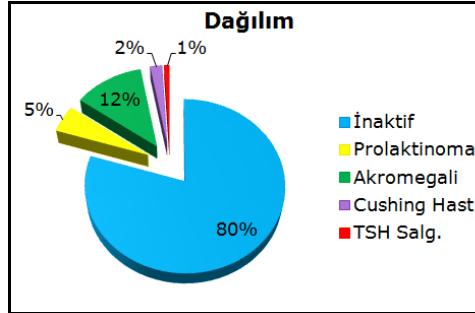
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 434 olgunun 219'u (% 50,46) kadın, 215'i (% 49,50) erkekti. Opere ettiğimiz hastaların en küçüğü 14, en büyüğü 74 yaşında ve hastaların yaş ortalamaları 43,2 idi. Dekatların dağılımında 2. dekatta 18 hasta (% 4,14), 3. dekatta 96 hasta (% 22,11), 4. dekatta 112 hasta (% 25,80), 5. dekatta 105 hasta (% 24,19), 6. dekatta 40 hasta (% 9,21), 7. dekatta 54 hasta (% 12,44) ve 8. dekatta 9 hasta (% 2,07) idi. Cinsiyete göre yaş ortalaması erkek olgularda 42,6, kadın olgularda 35,8 bulunmuştur. Kadın hastaların yaş ortalamasının erkek hastalara nazaran daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 13).



Şekil 13: Dekatlara göre hasta sayısı

Adenom tipi 346 olguda (% 79,7) endokrin inaktif, 22 olguda (% 5,06) prolaktinoma, 53 olguda (% 12,2) GH sekrete eden adenom, 9 olguda (% 2,07) kortikotrop adenom ve 4 olguda (% 0,9) tirotrop adenom idi (Şekil 14).



Şekil 14: Adenom tiplerine göre hasta dağılımı

434 olguya 504 transsfenoidal cerrahi uygulandı. 361 olguya bir kez, 43 olguya iki kez ve 19 olguya üç kez transsfenoidal cerrahi uygulandı, 11 olguda transsfenoidal girişimi takiben pterional yaklaşımla transkranyal cerrahi uygulanmış olup, hastaların ortalama takip süresi 4,8 yıldır (1,2 – 15 yıl) .

Hastalardan alınan anamnezlere göre şikayetlerin başlangıç sürelerinin 2gün- 10 yıl arasında (ortalama 2,9 yıl) değiştiği görüldü. Olguların başvuru şikayetleri arasında başağrısı, görme bozukluğu, amenore, galaktore, ellerde ve ayaklarda büyüme gibi

akromegalik semptomlar, Cushingoid semptomlara yönelik yakınmalar ve hipertiroidi yakınmaları mevcuttu. Başağrısı hastaların büyük bölümünde ortak şikayet olarak bulunan en sık bulgu idi.

Adenom tipine göre semptom ve bulgular incelendiğinde prolaktin sekrete eden adenomlu 22 hastanın 19'unda başağrısı (% 86,3), 15'inde amenore (% 68,1), 13'ünde galaktore (% 59), 3'ünde görme bozukluğu (% 13,6) mevcut idi. 22 olgunun 12'si makroadenom (% 54,5), 10'u mikroadenom (% 45,4) idi. 22 olgunun 5'i erkek (% 22,7) hastaydı ve bu hastalarda major şikayet impotanstı.

GH sekrete eden adenomlu 53 hastanın 25'i kadın (% 47,16), 28'i erkek (% 52,83) idi. 53 olgunun tümünde ellerde ve ayaklarda büyüme, makroglossi gibi akromegali bulguları mevcuttu. 26 hastada görme bozukluğu (% 49,05), 13 hastada başağrısı (% 24,52), 6 hastada amenore-galaktore (% 11,3), 4 hastada terlemede artış (% 7,5), 3 hastada hipertansiyon (% 5,6), 4 hastada impotans (% 7,5) şikayeti mevcuttu. 53 olgunun 38'i makroadenom (%71,6), 15'i mikroadenom (%28,3) idi. 2 olgu (% 3,7) GH-PRL mikst tip adenoma sahipti ve 2'si de kadındı.

Kortikotrop adenomlu hastaların 9 hastanın 7'si kadın, 2'si erkek idi. Hepsi cushingoid görünüme sahip idi. 7 kadın hastada da adet düzensizliği, 9 hastadan 6'sında başağrısı (%66,6), 8'inde terlemede artış (%88,8), 6'inde hirsutizm şikayeti mevcuttu. 9 olgunun 8'i de mikroadenomdu.

Tirotrop adenomlu 4 olgunun 2'i kadın, 2'i erkekti. 4 olguda da (% 100) hipertiroidi kliniği, 2'inde eksoftalmus (% 50), 1'inde nefes darlığı (% 25), 2'sinde görme bozukluğu, 2'sinde aşırı terleme (%50) mevcuttu. Olguların 1'i mikroadenom (% 25), 3'ü makroadenom (% 75) idi.

Endokrin inaktif adenomlu 346 olgunun 178'i erkek (% 51,44), 168'i kadın (% 48,55) idi. 346 olgunun 273'ünde başağrısı (% 78,9), 232'sinde görme bozukluğu (% 67,05), 59'unda amenore veya düzensizlik (% 17,05), 26'sında galaktore (% 7,51), 22'sinde impotans veya libido azalması (% 6,35), 8'sinde çift görme (% 2,31) şikayetleri mevcuttu. Görme bozukluğu şikayeti olan olguların yapılan vizyon muayenesi ve görme alanında 128'inde bitemporal hemianopsi (% 36,99), 39'unda unilateral temporal hemianopsi (% 11,27), 5'inde unilateral nazal hemianopsi (% 1,44), 5'inde üst quadranopsi (% 1,44), 4'ünde periferik skotomlar (% 1,15), 26'sında bir gözde amoroz (% 7,51) tesbit edildi ve 25'inde vizyon ve görme alanı normal olarak değerlendirildi. 17 hastada 6. kranial sinir felci (% 4,91), 8 hastada 3. kranial sinir felci (% 2,31) tespit edildi. 112 olguda(% 32,36) stalk etkisine bağlı PRL seviyelerinde 1 hasta hariç 50 ng/ml'yi geçmeyen artış mevcuttu.

Pitüiter apopleksi ile gelen 6 (% 1,73) olgudan 1 tanesi PRL değeri yüksek gebe, diğerleri endokrin inaktif adenomlu kadın hastalardı.

Radyolojik incelemede 434 olgunun tamamına sella spot grafileri yapıldı. İlave olarak tüm olgulara MR tetkiki ve 124 olguya paranasal sinüs CT yapıldı. Olguların tümör boyutları, suprasellar uzanım şekli, yapısı ve karakteristikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Adenom özellikleri

<i>Adenom Özellikleri</i>		<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
Suprasellar uzanım	Yok	103	23,7
	0-10mm	39	8,9
	11-20mm	177	40,8
	21-30mm	87	20,5
	31-40mm	28	6,45
Şekli	Simetrik suprasellar büyüme	296	68,2
	Asimetrik suprasellar büyüme	138	31,8
Yapı	Kistik veya hemorajik	105	24,1
	Soft	252	58,1
	Hard	28	6,4
	Kalsifiye	7	1,6
	Mikst	42	9,7
Büyüme karakteristiği	Invazif	272	62,7
	Noninvazif	162	37,3

Olgular Vezina grade, Hardy grade ve radyolojik sınıflama ile değerlendirildi. Vezina sınıflamasına göre; 98 olgu Grade I (& 22,6), 68 olgu Grade II (% 15,7), 204 olgu Grade III (% 47), 64 olgu Grade IV (% 14,7) idi.

Suprasellar sınıflamaya göre; Grade A'da 115 olgu (% 26,4), Grade B'de 122 olgu (% 28,1), Grade C'de 68 olgu (% 15,6), Grade BE'de 31 olgu (% 7,1), Grade CE'de 71 olgu (% 16,3), Grade DE'de 27 olgudur (% 6,2).

Radyolojik sınıflamaya göre; Grade 0 olgu sayısı 53 (% 12,2), Grade 1 olgu sayısı 15 (% 3,4), Grade 2 olgu sayısı 99 (% 22,8), Grade 3 olgu sayısı 203 (% 46,8), Grade 4 olgu sayısı 64 (% 14,7) idi.

Adenomların 400'ü makroadenom (%92,2), 34'ü mikroadenom (%7,8) idi. Makroadenomlu 265 olguda görme keskinliğinde azalma mevcuttu. 28 hastada preop bir gözde amoroz, 174 hastada bitemporal hemianopsi, 43 hastada unilateral temporal hemianopsi, 7 hastada üst quadranopsi, 7 hastada unilateral nazal hemianopsi, 6 hastada periferik skotomlar, 7 hastada 6.kranial sinir felci, 4 hastada 3.kranial sinir felci ve pitoz tespit edildi. Olgularımızın postop yapılan görme keskinliği ve görme alanı

muayenelerinde; preop bir gözde amoroz olan 28 olgudan 17'sinde kısmi düzelme oldu ve 11 hastada düzelme olmadı. Preop bitemporal hemianopsisi olan 174 olgudan 149'unda postop anlamlı düzelme gözlemlendi (% 85,6), 19 hastada kısmi düzelme gözlemlendi (% 10,9), 6 hastada ise aynı kaldı (% 3,4). Preop unilateral temporal hemianopsili 43 olguda, üst quadranopsili 7 olguda ve unilateral nazal hemianopsili 7 olguda postop anlamlı düzelme gözlemlendi (% 100). 6. kranial sinir paralizisi olan 17 olgudan postop 5'inde tam düzelme(% 29,4), 12'sinde laterale bakış kısıtlılığında kısmi düzelme gözlemlendi(% 70,6). 3.kranial sinir paralizisi olan 8 olgu da postop tam düzeldi (% 100).

Prolaktinomalı 22 olgunun 17'sinde total tümör eksizyonu (% 77,2), 5'inde rezidü (% 22,7) saptandı. 22 olgunun 1'inde preoperatif PRL düzeyi 100 ng/ml'nin altındaydı ve bu hastada postoperatif endokrinolojik kür sağlandı (% 100). Preoperatif PRL düzeyi < 200 ng/ml olan 9 olgudan 8'inde (% 88,8) endokrinolojik kür sağlandı. Preoperatif PRL düzeyi > 200 ng/ml olan 11 hastadan 7'sinde (% 63,6) endokrinolojik kür sağlandı. Preoperatif PRL düzeyi > 1000 ng/ml olan 1 invaziv prolaktinomalı hastada endokrinolojik kür sağlanamadı. 1 hastada postop CSF rinore gelişti, günlük LP'lerle rinoresi duran ve rinoresi tekrarlamayan hastada 4 ay sonra menenjit tablosu gelişti. İntaniye kliniğiyle birlikte menenjit tedavisi uygulanan hasta ex oldu.

Growth hormon sekrete eden adeomlu 53 akromegali olgusunun radyolojik olarak 42'sinde total tümör eksizyonu (% 79,2), 11'inde rezidü (% 20,8) tesbit edildi. Postop GH düzeyi 36 olguda < 5ng/ml (% 67,9), 6 olguda < 10 ng/ml (% 11,3), 11 olguda > 10 ng/ml (% 20,7) tesbit edildi. Postop GH düzeyi < 5ng/ml olan olgularda klinik düzelme gözlemlendi. Preop GH düzeyi 50 ng/ml'nin altında olan olguların % 91'inde remisyon tesbit edildi. 8 olguya 2 kez transsfenoidal cerrahi, 2 olguya 3 kez transsfenoidal cerrahi uygulandı. 2 olgu daha önce başka bir klinikte transkranial operasyon geçirmiş ve daha sonra kliniğimize başvuran olgulara transsfenoidal cerrahi yapılmıştır. 1 olguda postoperatif remisyon sağlandıktan 2 yıl sonra kontrolde GH düzeyi yüksek tesbit edildi. Hasta endokrin kliniğiyle birlikte takibe alınarak okreotid tedavisi başlandı. 18 aylık tedavi ile hastada remisyon elde edildi. 53 olgunun 2'si GH-PRL mikst tip adenomdu. Bu iki olgudan 1'i kavernoöz sinüs invazyonu olan invaziv makroadenom, 1'i mikroadenomdu. İnvaziv makroadenomlu hasta postop radyoterapiye gönderildi.

Kortikotrop adenomlu 9 olgudan 7'sinde postoperatif kür (% 77,7) sağlandı. 1 olguda postop CSF rinore komplikasyonu gelişmesi üzerine hastaya fistül tamiri için tekrar transsfenoidal cerrahi girişimde bulunuldu.

Tirotrop adenomlu 4 olgudan mikroadenomlu olguda postop TSH değeri ve periferik hormonları normal sınırlarda idi. İnvazif karakterde makroadenomlu olgunun TSH ve periferik hormon değerleri azalsada hastaya postop radyasyon tedavisi uygulandı. Radyoterapi sonrası MR görüntülemesinde iki hastada rezidü tesbit edilmesi üzerine 2. transsfenoidal girişim uygulandı.

Endokrin inaktif adenomlu 346 olgunun 234'ünde total tümör eksizyonu (% 67,6) yapılabilirdi. 112'sinde minimal-dekomprese halde rezidü saptandı (% 34,6). 346 olgunun 31'ine 2 kez transsfenoidal cerrahi, 17'sine 3 kez transsfenoidal cerrahi girişim, 11'ine transsfenoidal cerrahi sonrası transkranial cerrahi uygulandı. 8 olgu transkranial cerrahi sonrası invaziv karakterde olması nedeniyle radyoterapiye gönderildi. 6 olgunun ilk transsfenoidal cerrahisi başka bir klinikte yapılmıştı. Preoperatif görme bozukluğu ve görme defekti olan olguların postop yapılan görme keskinliği ve görme alanı muayenelerinde preop bir gözde amorozu olan 26 olgudan 17'sinde kısmi düzelme

gözlenirken 9 olguda değişiklik saptanmadı. Preop bitemporal hemianopsi olan 128 olgudan 107'sinde postop düzelme gözlemlendi(% 83,6), 16 hastada ise kısmi düzelme gözlemlendi (%12,5), 5 hastada ise aynı kaldı (%3,9). Preop unilateral temporal hemianopsili 39 olgu ve unilateral nazal hemianopsili 5 olgu postop düzeldi. Üst quadranopsili 5 olgu ve periferik skotomlu 4 olgu postop düzeldi. 6. kranial sinir paralizi olan 17 olgudan postop 5'inde tam düzelme, 12'sinde laterale bakış kısıtlılığında kısmi düzelme gözlemlendi. 3.kranial sinir paralizi olan 8 olguda postop tam düzeldi. Preop panhipopitüitarizmi olan 1 olguya transsfenoidal cerrahi sonrasında takibinde hidrosefali gelişmesi nedeniyle V-P shunt takıldı. Dahili problemleri ortaya çıkması nedeniyle dahiliye kliniği ile birlikte tedavisi düzenlendi. Tedavisi devam ederken dahili problemleri nedeniyle hasta ex oldu. Preop hipotiroidisi olan 1 olgunun postop hormon profili normaldi. 2 olguda postop hipopitüitarizm gelişmesi üzerine endokrin kliniği ile takibe alınarak replasman tedavisi başlandı.

434 olguda en sık karşılaşılan komplikasyon araknoid yaralanması ve diabetes insipidus oldu. 32 olguda postop rinore gözlemlendi (% 7,3), CSF rinore aralıklı LP'lerle 30 olguda durdu. 1 olguya CSF kaçağı nedeniyle tekrar transsfenoidal cerrahi uygulandı ve CSF kaçağı tekrar gözlemlenmedi. 1 olguda CSF kaçağı sonrası menenjit gelişti, menenjit tedavisi devam ederken ex oldu. 1 olgu 4 ay sonra menenjit tablosuyla kliniğimize geldi. Postop CSF rinore tesbit edilmeyen hasta menenjit tablosu sonrası tedavi sırasında ex oldu. 89 olguda postop diabetes insipidus gözlemlendi. 80 olguda geçici diabetes insipidus (% 18,4), 9 olguda kalıcı diabetes insipidus (% 2,1) gözlemlendi.12 hastada postop erken dönemde epistaksis gözlemlendi ve tümü kompresyonla durdu. 3 olguda postop hipopitüitarizm (% 0,5) görüldü. Preop panhipopitüitarizm tablosunda olan 1 olgu postop dahili problemleri nedeniyle tedavisi devam ederken ex oldu. Nüks transsfenoidal operasyonu yapılan bir olguda minimal ICA yaralanması oldu. Perop kompresyon ile kanama durduruldu ve hastaya postop acil DSA yapıldı. Ek müdahaleye gerek görülmedi. Hasta aralıklı poliklinik kontrolleri ile takibe alındı.

Tablo 12: Tüm olguların özelliklerine göre dağılımı

NO	YAŞ, CİNS	SİKAYET SÜRESİ	ENDOKRİN TİP PREOP HORMON	SEMPYOM-BULGU	VİZYON KESKİNLİK	GÖRME ALANI	RADYOLOJİK İNCELEME	VEZİNA-HARDY GRADE	RADYOLOJİK SINIF		POSTOP HORMON DÜZEYİ	TAKİP (AY)
1	24-K	2 yıl	PRL: 164 ng/ml	Galaktore	N	-	MR	1-	0	TS	PRL: 10 ng/ml	50
2	45-K	1,5 yıl	PRL: 113 ng/ml	Amenore, Galaktore	N	-	CT-MR	2-A	2	TS	PRL: 15 ng/ml	48
3	28-K	1 yıl	PRL: 110 ng/ml	Amenore, Galaktore	N	-	MR	1-	0	TS	PRL: 12 ng/ml	47
4	25-E	1 yıl	PRL: 126 ng/ml	Baş ağrısı-İmpotans	N	-	MR	1-	0	TS	PRL: 14 ng/ml	47
5	50-K	3 yıl	GH: 11ng IGF-1:415	Baş ağrısı-Akromegalik	N	N	CT-MR	2-A	2	TS	GH: 6 ng IGF-1: 250	46
6	24-K	1,5 yıl	PRL: 91ng/ml	Amenore, Galaktore	N	-	CT-MR	1-	0	TS	PRL: 14 ng/ml	45
7	45-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	CT-MR	3-B,E	3	TS	-	45
8	42-E	3 yıl	GH: 6 ng IGF-1: 441	Baş ağrısı-Akromegalik, impotans	N	N	CT-MR	2-A	2	TS (2)	GH: 4,3 ng IGF-1: 124	40
9	35-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-sol gözde görme bozukluğu	L 7/10 R N	LTH	CT-MR	4-C,E	4	TS	-	40
10	38-E	8 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-İmpotans	N	N	CT-MR	2-A	2	TS	-	39
11	34-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	R 7/10 L 8/10	BTH	CT-MR	3-B	3	TS	-	36
12	38-K	2 yıl	PRL: 275ng/ml	Amenore, Galaktore	N	N	MR	1-	0	TS	PRL: 74,2 ng/ml	29
13	32-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Çift görme, baş ağrısı, Amenore	R 3/10 L 6/10	BTH	MR	4-C,E	4	TS	-	20
14	61-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	Sağ göz enoküle	-	CT-MR	3-B	3	TS	Postop 20 ay sonra ex	20

NO	YAŞ, CİNS	ŞİKAYET SÜRESİ	ENDOKRİN TİP PREOP HORMON	SEMPYOM-BULGU	VİZYON KESKİNLİK	GÖRME ALANI	RADYOLOJİK İNCELEME	VEZİNA-HARDY GRADE	RADYOLOJİK SINIF		POSTOP HORMON DÜZEYİ	TAKİP (AY)
15	26-K	1,5 yıl	PRL: 672ng/ml	Amenore, Galaktore Baş ağrısı	N	-	CT-MR	3-B	3	TS	PRL: 280 ng/ml	14
16	25-K	1 yıl	PRL: 150ng/ml	Amenore,,Baş ağrısı	N	-	CT-MR	1-	0	TS	PRL: 15 ng/ml	12
17	60-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 7/10 R 8/10	BTH	CT-MR	4-C	4	TS	-	12
18	37-K	3 yıl	Endokrin inaktif PRL: 48ng/ml	Amenore, Galaktore Baş ağrısı	N	-	CT-MR	2-B	2	TS(2)	PRL: 24 ng/ml	9
19	26-K	1,5 yıl	PRL:175ng/ml GH: 11,9ng IGF1-: 450	Amenore, Galaktore Akromegali, 3. CN paralizi	R 7/10 L 9/10	BTH	CT-MR	4-C, E	4	TS(3)	GH: 11 ng IGF-1:400 PRL:958ng/ml	9
20	62-K	10 gün	Endokrin inaktif Pitüiter apopleksi	Çift görme, baş ağrısı, Ense sertliği	R 7/10 L 6/10	BTH	MR	3-B	3	TS(2)	-	8
21	45-E	4 ay	PRL: 150ng/ml	Baş ağrısı-İmpotans Görme bozukluğu	R N L 6/10	LNH	CT-MR	3-B	4	TS	PRL:13ng/ml	7
22	22-K	3 hafta	PRL: 313ng/ml Gebe(apopleksi)	Baş ağrısı-görme bozukluğu	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-B	3	TS	PRL: 105 ng/ml	7
23	30-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Amenore, Galaktore Baş ağrısı	L 4mps	LTH	CT-MR	2-B	2	TS	Hipopitüitarizm Endok. Klin. sevk	7
24	31-K	1 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 7/10 R 8/10	BTH	CT-MR	4-C, E	4	TS(2) TC(1)	-	6
25	30-K	2 yıl	PRL: 130ng/ml	Galaktore, Baş ağrısı	N	N	CT-MR	3-A	3	TS	PRL:19,5ng/ml	6
26	46-E	1 yıl	PRL:124ng/ml	Unutkanlık, baş ağrısı impotans	N	N	CT-MR	2-A	2	TS	PRL:4,7ng/ml	5
27	29-K	2 yıl	ACTH: 20,6 Kortizol: 17	Yüzde kılınma , şişme, kilo alma	N	N	MR	2-A	2	TS	Kortizol:5,4 ACTH:24,4	5
28	33-E	3 ay	GH: 12,3 ng IGF-1: 500	Bel ağrısı, terleme, organomegali	N	N	MR	1-	0	TS	GH:3,1ng/ml IGF1:270µg/ml	4
29	32-E	2 yıl	PRL: 150ng/ml	Baş ağrısı-İmpotans	L 7/10	BTH	CT-	3-B	3	TS	PRL:41ng/ml	4

				Görme bozukluğu	R 8/10		MR				Test:2,6ng/ml	
30	16-K	4 ay	PRL: 242ng/ml	Amenore,Galaktore Baş ağrısı	N	-	MR	3-B	3	TS	PRL:30ng/ml	4
31	34-K	4 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu, amenore	L 2mps R 7/10	BTH	CT- MR	4- D,E	4	TS, TC	Hipopitüitarim End. Kln. Sevk	3
32	22-K	2 yıl	ACTH:180pg/ml Kortizol: 20	Cushingoid görünüm,adet düzensizliği	N	-	MR	1-A	1	TS	ACTH:24pg/ml Kortizol :3,1µg/dl	3
33	46-E	1,5 yıl	PRL: 220ng/ml	İmpotans Görme bozukluğu	-	RTH	CT- MR	3-B	3	TS	PRL:18ng/ml	2
34	32-K	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
35	60-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Sol gözde görme kaybı	L amorotik R 3/10	RTH	CT- MR	4- C,E	4	TS (3)	-	40
36	46-K	10 yıl	GH:25ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	-	N	MR	1-	0	TS	GH: 4,2ng/ml	6
37	40-K	18 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, baş ağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	PRL:19ng/ml	3
38	52-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT- MR	3-C	3	TS(2)	-	6
39	49-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
40	26-K	2 ay	PRL:217ng/ml	Baş ağrısı,Amenore	-	N	MR	1-	0	TS	PRL:11ng/ml	20
41	18-E	1,5 yıl	GH:160ng/ml	Akromegalik, görmede bozulma	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	3-C	3	TC TS(2)	GH:7,2ng/ml	4
42	39-K	1,5 yıl	Endokrin inaktif	Amenore,Galaktore Görmede bozulma	L 6/10 R 8/10	BTH	MR	4- C,E	4	TS (3)	PRL:24 ng/ml	28

NO	YAŞ, CİNS	ŞİKAYET SÜRESİ	ENDOKRİN TİP PREOP HORMON	SEMPYOM-BULGU	VİZYON KESKİNLİK	GÖRME ALANI	RADYOLOJİK İNCELEME	VEZİNA-HARDY GRADE	RADYOLOJİK SINIF		POSTOP HORMON DÜZEYİ	TAKİP (AY)
43	40-E	2 ay	GH: 520mIU/ml IGF-:1810ng/ml	Hipertansiyon, akromegalik,imptans	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:19ng/ml	2
44	17-K	8 yıl	Endokrin inaktif	Amenore,başıağırsı, Görme bozukluğu	R 7/10 L 9/10	BTH	CT- MR	3-B	3	TS (2)	PRL:19ng/ml	14
45	25-E	5 yıl	TSH:8,6mU/l T3:8,2nmol/l T4382nmol/l	Hipertiroidi, exoftalmus,görmede azalma	R 1/10 L N	RTH	MR	4- C,E	4	TS (2) R	TSH:3,2mU/l T3:4,5nmol/l T4:278nmol/l	10
46	40-K	8 ay	GH:250ng/ml OGTT,GH:200 ng/ml	Sağ gözde görme azalması,akromegalik	R 6/10 L N	RTH	MR	3-C	3	TC, TS(2)	GH: 11,9ng/ml PRL:56,8ng/ml	10
47	28-E	8 ay	Endokrin inaktif	Sol gözde görme kaybı	L 1mps R N	BTH	CT- MR	3-D	3	TS	-	6
48	62-E	5 ay	Pansitopeni TSH:2,4,FT3:1,36 FT4:0,55 Kortizol<1	Şuur kaybı, halsizlik	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	4- D,E	4	TS (2)	Kortizol<1 Tiroid hor.düşük 5ay sonra exitus	5
49	52-E	2 ay	Endokrin inaktif	Sol gözde görme kaybı, başıağırsı	L 7/10 R N	LTH	MR	3-C	3	TS(2)	Hipopitüitarizm Endok.klin.sevk	10
50	44-K	10 yıl	ACTH:151pg/ml Kortizol:28,5µg/d l	Başıağırsı,adet düzensizliği Cushingoid görünüm	N	-	MR	1-	0	TS(2)	ACTH:19,9pg/m Kortizol:3,3µg/dl	22
51	46-K	3 yıl	GH:23ng/ml OGTT,GH:5ng/m l	Başıağırsı,akromegalik üşüme ,titreme	N	-	MR	1-	0	TS	GH: 3,7ng/ml	7
52	46-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başıağırsı-görme bozukluğu	N	N	MR	2-A	2	TS (2)	-	7
53	31-K	15 gün	Endokrin inaktif	Başıağırsı	L 8/10 R 6/10	BTH	CT- MR	4- D,E	4	TS	-	6
54	36-K	20 gün	Endokrin inaktif	Başıağırsı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	10
55	74-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başıağırsı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	5
56	39-E	15 gün	Endokrin inaktif	Başıağırsı-görme bozukluğu,imptans	L 8/10	BTH	MR	4- C,E	4	TS (2)	-	7

					R 6/10							
57	51-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Sağ gözde görme azalması	R 7/10	RTH	MR	3-C,E	3	TS (2)	-	10
58	28-K	1 yıl	Endokrin inaktif PRL:110ng/ml	Sağ gözde görme azalması,amenore	R 2mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
59	19-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu,impotans	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-C,E	3	TS	-	20
60	36-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	-	MR	2-A	2	TS	PRL:17ng/ml	3
61	54-K	11 ay	Endokrin inaktif	Sağ gözde görme azalması	R 6/10	BTH	MR	3-A	3	TS (3)	-	8
62	32-K	1,5 yıl	Endokrin inaktif	Sol gözde görme kaybı,sol6.CN felci	L amorotik, IR(-)	RTH	MR	4-D,E	4	TS (2)	-	18
63	20-K	3 yıl	PRL:278ng/ml	Baş ağrısı, Amenore,galaktoze	-	-	MR	1-	0	TS	PRL:17 ng/ml	3
64	65-K	10 gün	Endokrin inaktif	Sol gözde görme azalması	L 8/10 R N	BTH	MR	3-B	3	TS	-	
65	20-K	4 ay	PRL:2039ng/ml	Baş ağrısı, Amenore,galaktoze	-	-	MR	4-B,E	3	TS	PRL:692 ng/ml	8
66	34-K	5 yıl	PRL:200ng/ml	Amenore,galaktoze	-	-	MR	1-	2	TS	PRL:11ng/ml	11
67	47-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,libido azalması,impotans	-	-	MR	3-C	3	TS	-	7
68	26-K	4 yıl	PRL: 215ng/ml	Amenore,galaktoze, baş ağrısı	-	-	MR	1-	0	TS	PRL: 13ng/ml	11
69	29-K	2 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	10
70	22-E	20 gün	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	L amoroz	RTH	MR	2-B	2	TS	-	18
71	65-K	1,5 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9

NO	YAŞ, CİNS	SİKAYET SÜRESİ	ENDOKRİN TİP PREOP HORMON	SEMPYOM-BULGU	VİZYON KESKİNLİK	GÖRME ALANI	RADYOLOJİK İNCELEME	VEZİNA-HARDY GRADE	RADYOLOJİK SINIF		POSTOP HORMON DÜZEYİ	TAKİP (AY)
72	19-K	1 ay	TSH:6,2µIU/dl T3:198ng/dl T4:15µg/dl	Nefes darlığı yorgunluk,terleme	-	-	MR	1-A	1	TS	TSH:2,1µIU/dl T3:180ng/dl T4:5,4µg/dl	15
73	45-E	4 yıl	GH:34 ng/ml	Makroglossi, başağrsısı	N	N	MR	1-	0	TS	GH:2,4ng/ml	19
74	65-E	3,5ay	Endokrin inaktif	Başağrsısı, her iki gözde görme azalması	L,R 1mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
75	58-K	3 yıl	PRL:225ng/ml TSH↑T3↓T4↓	Başağrsısı, halsizlik	N	N	MR	2-B	2	TS	CSF rinore sonrası menenjit,Exitus	4
76	14-K	6 ay	PRL:68ng/ml Pitüiter apoplexi	Amenore, başağrsısı	N	-	MR	1-	0	TS	PRL:11ng/ml	3
77	31-E	1,5 yıl	Endokrin inaktif	İnfertilite, başağrsısı	N	-	MR	3-B	3	TS	-	10
78	17-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrsısı,adet düzensizliği,galaktore	N	-	MR	4- B,E	4	TS	-	22
79	60-E	1 ay	Endokrin inaktif	başağrsısı	N	N	MR	1-B	2	TS	-	7
80	41-K	6 ay	Endokrin inaktif	Amenore, başağrsısı	N	-	MR	3- B,E	3	TS	PRL:14ng/ml	7
81	30-E	7 ay	Endokrin inaktif	Başağrsısı, her iki gözde görme azalması	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	6
82	27-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrsısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	10
83	53-E	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrsısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	5
84	30-E	1 yıl	GH:9,2ng/ml IGF1>500ng/ml	Başağrsısı, akromegalik,imptans	N	N	MR	3-B	3	TS(2)	GH:4,7ng/ml	7
85	33-K	2 yıl	GH↑,LH↑,PRL↑ Mixt tip GH:11ng/ml	Amenore,yüzde kıllanma,görme azalması	R N L 4mps	N	MR	1-A	1	TS	GH:3,1ng/ml	10
86	43-E	10 ay	Endokrin inaktif	Başağrsısı, her iki gözde görme azalması	L amorotik R 4mps	BTH	MR	3-C	3	TS	-	12

87	40-E	5 ay	Endokrin inaktif	İmpotans,libido kaybı,	N	-	MR	3-C,E	3	TS	DI gelişen hasta tedaviyi yarım bırakarak ayrıldı	7
88	48-K	10 yıl	GH:265ng/ml OGTTGH:200ng/ml	Akromegalik,koku alamama,görmede azalma	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-B,E	3	TS	GH:20ng/ml	7
89	47-K	2 gün	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol gözde pitoz,6CN felci,kusma	R,L 3mps	BTH	MR	4-C,E	4	TS, TC	-	6
90	28-E	1 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, sağ gözde görme azalması	R 3/10 L 7/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	10
91	53-K	15 gün	Endokrin inaktif	Bulanık görme, baş ağrısı, sol 6CNfelci	L 7/10 L hafif enoftalmi	N	MR	3-C,E	3	TS	Taşikardi nedeniyle dahiliyeye sevk	5
92	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 3mps L 5/10	BTH	MR	4-D,E	4	TS (2)	-	7
93	70-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
94	35-E	20 gün	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
95	37-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama, kusma	N	N	MR	1-A	2	TS	-	16
96	31-K	1 yıl	PRL:218ng/ml	Baş ağrısı,Amenore	N	N	MR	2-B	2	TS	PRL:11 ng/ml	3
97	34-K	1 yıl	PRL:390ng/ml	Amenore	N	N	MR	1-B	2	TS	PRL:67 ng/ml	8
98	42-K	11 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	N	N	MR	1-B	2	TS	-	8
99	26-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu,Galaktore	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	1-A	2	TS	-	6
100	55-K	2 ay	TSH↓,endokrin inaktif	Hipotirodi,baş ağrısı	N	N	MR	3-B,E	2	TS	Endok.klin sevk	15

NO	YAŞ, CİNS	SİKAYET SÜRESİ	ENDOKRİN TİP PREOP HORMON	SEMPYOM-BULGU	VİZYON KESKİNLİK	GÖRME ALANI	RADYOLOJİK İNCELEME	VEZİNA-HARDY GRADE	RADYOLOJİK SINIF		POSTOP HORMON DÜZEYİ	TAKİP (AY)
101	34-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	3-B	3	TS	4 aysonra Menejit ex	
102	32-K	1 yıl	OGTT- GH:20,7ng/ml IGF1:525,8ng/ml PRL:19,5ng/ml	Akromegalik, hirsutizm,	N	N	CT- MR	1-A	2	TS	GH:0,84ng/ml IGF1:335ng/ml	48
103	41-K	5 ay	GH:40ng/ml PRL:112,17	Akromegalik, galaktore,amenore	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:0,3ng/ml	2
104	27-E	4 ay	GH:8,9ng/ml IGF1:1600ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	N	N	MR	1-A	2	TS	GH:1,7ng/ml IGF1:286ng/ml	20
105	32-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS(2)	-	14
106	45-E	9 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
107	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
108	55-E	2,5 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, impotans	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9
109	27-E	11 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	20
110	38-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	N	N	MR	3-A	3	TS	-	5
111	68-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	6
112	47-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
113	65-E	10 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	4
114	32-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	N		MR	3-A	3	TS	-	7
115	43-E	10 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	L amortik	RTH	MR	3- C,E	3	TS	-	10

					R 4mps							
116	57-K	17 gün	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, amenore	N	N	MR	3-B	3	TS	-	8
117	56-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı , amenore	N	N	MR	3-A	3	TS	-	3
118	22-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	R N L 6/10	BTH	MR	3-C,E	3	TS	-	3
119	29-K	10 ay	ACTH: 92pg/ml Kortizol: 33,4	Cushingoid görünüm, Adet düzensizliği	N	N	MR	1-A	1	TS	ACTH:22,7pg/m Kortizol:4,7µg/dl	6
120	37-K	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, amenore	N	N	MR	3-B	3	TS	-	4
121	54-E	10 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	R,L 1mps	BTH	MR	4D,E	4	TS	-	6
122	48-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,her iki gözde görme azalması	N	N	MR	3-A	3	TS	-	6
123	33-K	15 ay	GH:41,4ng/ml PRL:129,21	Akromegalik, galaktore,amenore	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:0,6ng/ml	14
124	51-E	12 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-İmpotans	N	N	CT-MR	2-B	2	TS	-	39
125	27-K	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
126	64-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,halsizlik,görm e kaybı	L 4/10 R 3/10	RTH	CT-MR	3-D	3	TS (3)	-	27
127	52-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	5
128	27-E	14 ay	GH:39,7ng/ml IGF1:329,02ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:0,93ng/ml IGF1:276ng/ml	15
129	66-E	4 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L N R N	BTH	MR	2-B	2	TS	-	8
130	28-E	16 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R6/10 L 3/10	BTH	MR	4-D,E	4	TS (2)	-	15
131	70-K	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
132	35-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
133	41-K	3 yıl	GH:51,7ng/ml PRL:49,5ng/ml	Akromegalik, amenore	N	N	CT-MR	3-B	3	TS	GH:0,5ng/ml	8

134	35-E	10 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	2-B	2	TS	-	4
135	62-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	L amorotik	LTH	MR	3-D,E	3	TS	-	17
136	48-K	3 yıl	ACTH:132,1pg/ml Kortizol:24,3µg/dl	Başağrısı,adet düzensizliği Cushingoid görünüm	N	N	MR	1-	0	TS(2)	ACTH:21,7pg/m Kortizol:3,7µg/dl	13
137	27-E	3 yıl	TSH:7,4mU/l T3:9,3nmol/l T4:289nmol/l	Hipertiroidi, exoftalmus,görmede azalma	R 4/10 L 6/10	BTH	MR	2-B	2	TS(2)	TSH:2,2mU/l T3:3,5nmol/l T4:284nmol/l	17
138	32-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
139	61-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme kaybı	L 6/10 R 3/10	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS(3)	-	24
140	29-K	2 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	10
141	62-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,Görme bozukluğu	L amorz R 6/10	BTH	MR	4-D,E	4	TS	-	18
142	66-K	15 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9
143	28-E	2 yıl	GH:36,1 ng/ml	Makroglossi, başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:1,1ng/ml	19
144	32-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
145	60-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	L N R 3/10	RTH	CT-MR	4-C,E	4	TS(3)	-	38
146	42-E	3 yıl	GH:27,3ng/ml IGF1:421,1	Başağrısı,akromegalik,imptans	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	GH: 2,92ng/ml	11
147	40-K	1 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	9
148	69-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS(2)	-	6
149	28-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
150	49-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
151	20-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı görme kaybı	L N	RTH	CT-	2-A	2	TS	-	21

					R 8/10		MR					
152	19-K	18 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	8
153	62-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L amoroz R 6/10	LTH	CT-MR	4-D,E	4	TS	-	19
154	29-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
155	53-K	16 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	L 4/10 R 4/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS, TC	-	25
156	48-K	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R N L 8/10	BTH	MR	2-A	2	TS	-	6
157	25-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
158	35-E	17 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
159	39-E	2 yıl	GH:53,7ng/ml IGF1:412,6ng/ml	Başağrısı, akromegalik	N	N	MR	3-B	3	TS(2)	GH:2,4ng/ml	25
160	19-K	1 ay	TSH:6,7μIU/dl T3:203ng/dl T4:36μg/dl	Asabiyet, yorgunluk,terleme	-	-	MR	1-	1	TS	TSH:2,4μIU/dl T3:179ng/dl T4:4,4μg/dl	5
161	48-K	11 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
162	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
163	29-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, impotans	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9
164	27-E	13 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	20
165	38-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	R amorotik L 8/10	BTH	MR	3-A	3	TS	-	15
166	68-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R L 2mps	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS	-	6
167	27-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
168	18-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35

169	60-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme kaybı	L 4/10 R 3/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (3)	-	32
170	46-K	3 yıl	GH:25,3ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	-	N	MR	2-A	2	TS	GH: 0,4ng/ml	6
171	29-K	2 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	10
172	62-E	15 gün	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	L amoroz	RTH	MR	3-C,E	3	TS	-	18
173	45-K	5 ay	Endokrin inaktif	Halsizlik,baş ağrısı	N	N	MR	2-B	2	TS	-	9
174	45-E	4 yıl	GH:34,7 ng/ml	Makroglossi, baş ağrısı	N	N	MR	1-	0	TS	GH:0,4ng/ml	8
175	65-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görme azalması	L,R 1mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
176	19-K	2gün	Pitüiter apoplexi	Amenore, baş ağrısı	N	-	MR	1-	0	TS	-	6
177	31-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Halsizlik, infertilite, baş ağrısı	N	-	MR	3-B	3	TS	-	10
178	57-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 4/10	BTH	CT-MR	4-B,E	4	TS TC	-	22
179	29-E	1 ay	Endokrin inaktif	baş ağrısı	N	N	MR	1-	2	TS	-	7
180	28-K	6 ay	Endokrin inaktif	Amenore, baş ağrısı	N	-	MR	3-B,E	3	TS	-	7
181	30-E	7 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, her iki gözde görme azalması	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	6
182	27-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	10
183	63-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-	2	TS	-	5
184	38-E	3 yıl	GH:29,2ng/ml IGF1:354,9ng/ml	Baş ağrısı, akromegalik	N	N	CT-MR	3-B	3	TS(2)	GH:3,1ng/ml	17
185	33-K	10 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görme azalması	L R 4mps	BTH	MR	3-C	3	TS	-	12
186	29-E	5 ay	Endokrin inaktif	İmpotans,libido kaybı,	N	-	MR	3-	3	TS	-	14
187	48-K	4 yıl	GH:65,9ng/ml	Akromegalik, görmede azalma	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-B,E	3	TS	GH:9,3ng/ml	7
188	47-K	9 gün	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol gözde	R,L 3mps	BTH	CT-	4-	4	TS,	-	6

				pitoz,6CN felci,kusma			MR	C,E		TC		
189	28-E	1 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, sağ gözde görme azalması	R 3/10 L 7/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	10
190	39-K	9 ay	Endokrin inaktif	Görme, bozukluğu	R 2/10 L 6/10	N	MR	3-D	3	TS	-	18
191	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R amoroz L 5/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS (2)	-	7
192	68-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-C	3	TS	-	20
193	25-E	15 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	11
194	18-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama, kusma	N	N	MR	1-A	2	TS	-	16
195	34-K	9 ay	GH:45,4ng/ml IGF1:372,8ng/ml	Akromegalik	N	N	CT-MR	2-B	2	TS	GH:0,9ng/ml IGF1:198ng/ml	19
196	33-K	15 ay	GH:54ng/ml PRL:112,3	Akromegalik, galaktore,amenore	N	N	MR	3-B	3	TS	GH:0,8ng/ml	23
197	61-E	12 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-İmpotans	N	N	CT-MR	2-A	2	TS	-	39
198	19-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
199	64-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme kaybı	L 6/10 R 3/10	BTH	CT-CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	39
200	62-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	5
201	27-E	4 ay	GH:78,9ng/ml IGF1:260,5ng/ml	Başağrısı,akromegalik	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:0,7ng/ml IGF1:186ng/ml	17
202	51-E	14 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	L 6/10 R 2mps	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS (2)	-	26
203	38-K	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R N L N	BTH	MR	2-A	2	TS	-	6
204	29-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
205	35-E	20 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
206	41-K	1 yıl	GH:31,7ng/ml	Akromegalik, amenore	N	N	CT-MR	1-A	2	TS	GH:0,5ng/ml	28
207	65-E	10 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme	R 6/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	4

				azalması	L 7/10							
208	19-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görme azalması	N	BTH	MR	3-A	3	TS	-	7
209	27-K	5 ay	GH:61,4ng/ml	Akromegalik,başağırsı	N	N	MR	1-A	1	TS	GH:1,3ng/ml IGF1:175ng/ml	2
210	30-K	18 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağırsı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	21
211	64-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı, görme azalması	L 4/10 R 8/10	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	11
212	29-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
213	47-K	9 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	L amorotik R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (2)	-	12
214	38-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R 6/10 L 6/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	9
215	73-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
216	25-E	11 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
217	44-E	3 yıl	ACTH:123pg/ml Kortizol:33,5µg/dl	Başağırsı, Cushingoid görünüm	N	-	CT-MR	1-	0	TS(2)	ACTH:22,9pg/m Kortizol:2,6µg/dl	17
218	46-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	N	N	MR	2-A	2	TS	-	7
219	31-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Halsizlik,görme bozukluğu	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS	-	6
220	36-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	L 4/10 R N	LTH	MR	3-B	3	TS	-	20
221	28-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	5
222	39-E	13 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu,impotans	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (2)	-	27
223	51-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Sağ gözde görme azalması	R 7/10 L 4/10	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	10
224	28-K	1 yıl	Endokrin inaktif PRL:110ng/ml	Sağ gözde görme azalaması,amenore	R 8/10 L 5/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
225	49-E	4 yıl	GH:42,3 ng/ml	Makroglossi, başağırsı	N	N	MR	1-A	2	TS	GH:1,4ng/ml	9

226	19-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	20
227	67-K	12 gün	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol gözde pitoz,6CN felci,kusma	R,L 2mps	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS	-	13
228	28-E	1 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, sağ gözde görme azalması	R 3/10 L 7/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	10
229	33-K	11 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu,Halsizlik	R 7/10 L N	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS	-	14
230	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R amoro L 5/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS (2)	-	7
231	28-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 8/10 L N	RTH	MR	2-A	2	TS	-	10
232	35-E	1 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
233	37-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	16
234	64-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme kaybı	L 7/10 R 3/10	RTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (3)	-	23
235	48-E	3 yıl	GH:57,7ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-B	3	TS	GH: 2,3ng/ml	22
236	27-K	13 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, baş ağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	15
237	66-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görme azalması	R,L 2mps	BTH	CT-MR	3-B,E	3	TS	-	9
238	39-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
239	26-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS	-	11
240	45-K	16 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 4/10 L 5/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS (2)	-	27
241	27-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
242	19-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
243	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
244	35-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, impotans	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9

245	27-K	13 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	20
246	68-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	R 6/10 L 8/10	BTH	CT-MR	3-D,E	3	TS	-	5
247	65-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	6
248	47-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
249	34-K	9 ay	GH:35,7ng/ml IGF1:321,5ng/ml	Akromegalik	N	N	CT-MR	3-B	3	TS	GH:0,73ng/ml IGF1:227ng/ml	18
250	40-K	18 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	16
251	61-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L N R 4/10	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	15
252	39-K	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
253	28-E	11 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	L 2/10 R 5/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS	-	20
254	48-K	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R 6/10 L 8/10	BTH	CT-MR	3-B	3	TS	-	9
255	77-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B,E	3	TS	-	10
256	35-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
257	27-E	1 yıl	GH:39,2ng/ml IGF1:340,2ng/ml	Başağrısı,akromegalik	N	N	MR	1-A	1	TS	GH:1,4ng/ml IGF1:229ng/ml	19
258	26-K	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	N	N	MR	2-B	2	TS	-	10
259	35-E	1 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	3
260	40-E	3 yıl	GH:32,7ng/ml IGF1:433ng/ml	Başağrısı, akromegalik	N	N	MR	3-B	3	TS(2)	GH:3,5ng/ml	23
261	33-K	15 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	17
262	65-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	14

263	37-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
264	49-E	19 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	L 3/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (2)	-	24
265	28-E	4 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R N L 6/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	5
266	73-E	3 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
267	45-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı, halsizlik	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	12
268	27-K	18 ay	ACTH: 117pg/ml Kortizol: 37,4	Adet düzensizliği, Cushingoid görünüm	N	N	MR	1-	1	TS	ACTH:18,7pg/m Kortizol:2,7µg/dl	14
269	44-E	8 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
270	36-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
271	63-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görme azalması	R L 2mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	9
272	27-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	20
273	38-E	2 yıl	Endokrin inaktif	İmpotans,görme azalması	R 6/10 L 8/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS	-	5
274	68-E	9 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	6
275	47-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
276	27-K	13 ay	GH:44,3ng/ml PRL:107,3	Akromegalik, galaktore,amenore	N	N	MR	3-B	3	TS	GH:0,67ng/ml IGF1:271ng/ml	13
277	32-K	7 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
278	60-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı,görme kaybı	L amorotik R 3/10	RTH	CT-MR	4-D,E	4	TS (3)	-	21
279	29-E	5 yıl	GH:39,2ng/ml	Başağırsı,akromegalik	-	N	MR	2-B	2	TS	GH: 0,9ng/ml	6
280	29-K	4 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	2-B	2	TS	-	10

281	22-E	20 gün	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	L amoroz	RTH	MR	3-C	3	TS	-	18
282	65-K	3 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	R L 2mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	9
283	45-E	17 ay	GH:25,1 ng/ml	Makroglossi	N	N	MR	1-	0	TS	GH:0,62ng/ml	11
284	37-E	4 yıl	GH:39,3 ng/ml IGF1:374ng/ml	Makroglossi,başağrısı,a kromegali	N	N	MR	2-A	2	TS	GH:1,3ng/ml	15
285	65-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, her iki gözde görme azalması	L,R 1mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
286	44-K	3 ay	Endokrin inaktif	Şiddetli başağrısı,ani görme kaybı	R amoro L 6/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS	-	15
287	31-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, infertilite, başağrısı	N	N	MR	3-B	3	TS	-	10
288	40-K	8 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	3
289	52-E	17 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme azalması	L 5/10 R 6/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS(2)	-	11
290	39-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
291	28-E	1 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	N	N	MR	2-B	2	TS	-	17
292	48-K	9 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R4/10 L 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	13
293	24-E	8 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
294	35-E	14 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
295	57-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sağ gözde görme kaybı	R amorotik	RTH	CT-MR	4-B,E	4	TS TC	-	19
296	60-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	1-	2	TS	-	7
297	19-K	9 ay	Endokrin inaktif	Amenore, başağrısı	N	-	MR	3-B,E	3	TS	-	7
298	30-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, her iki gözde görme azalması	L 7/10 R 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	6
299	27-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	10

300	19-E	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-B	2	TS	-	5
301	39-E	4 yıl	GH:52ng/ml IGF1:383ng/ml	Başağrısı, akromegalik	N	N	CT-MR	3-B	3	TS(2)	GH:3,6ng/ml	17
302	43-K	7 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, her iki gözde görme azalması	L amorotik R 4/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS		12
303	32-K	8 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	13
304	29-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	9
305	49-K	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
306	58-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	L 3/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS(2)	-	21
307	28-E	3 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R5/10 L N	BTH	MR	2-B	2	TS	-	5
308	29-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
309	45-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	2-B	2	TS	-	12
310	36-E	4 ay	Endokrin inaktif	İmpotans,libido kaybı,	N	-	CT-MR	3-D,E	3	TS	-	7
311	48-K	6 yıl	GH:97,3ng/ml	Akromegalik ,görmede azalma	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-C	3	TS	GH:13,7ng/ml	25
312	47-K	4 gün	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol gözde pitoz,6CN felci,kusma	R,L 3mps	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS(3)	-	22
313	28-E	16 gün	Endokrin inaktif	Başağrısı, sağ gözde görme azalması	R 3/10 L 7/10	BTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	10
314	27-K	8 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	5
315	39-K	13 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	7
316	52-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS(2)	-	16
317	49-K	4 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10

318	29-E	9 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 8/10 R 6/10	BTH	MR	2-B	2	TS	-	17
319	36-K	7 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 7/10 L 5/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	11
320	28-E	8 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 8/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
321	45-K	14 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
322	27-E	8 ay	GH:35,1ng/ml IGF1:364,7ng/ml	Baş ağrısı,akromegalik	N	N	MR	2-B	2	TS	GH:0,8ng/ml IGF1:258ng/ml	14
323	56-E	19 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L amoroz R 6/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	18
324	36-E	14 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 6/10 L N	BTH	MR	2-B	2	TS	-	14
325	27-K	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
326	35-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama, kusma	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	5
327	41-K	2 yıl	GH:21,7ng/ml PRL:49,5ng/ml	Akromegalik, amenore	N	N	CT-MR	1-A	2	TS	GH:0,5ng/ml	18
328	35-K	15 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, baş ağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	9
329	25-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	6
330	49-K	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
331	56-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 6/10 R 7/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (2)	-	17
332	37-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 4/10 L 5/10	BTH	MR	2-B	2	TS	-	12
333	24-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	N	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
334	45-K	14 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	N	N	MR	2-B	2	TS	-	12
335	65-E	13 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme azalması	R 7/10 L 5/10	BTH	CT-MR	3-C,E	3	TS	-	4

336	22-K	4 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, her iki gözde görme azalması	R 8/10 L 8/10	BTH	MR	3-A	3	TS	-	14
337	37-K	9 ay	GH:33,6ng/ml	Akromegalik,halsizlik	N	N	MR	2-B	2	TS	GH:0,95ng/ml IGF1:293ng/ml	2
338	32-K	13 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
339	60-K	4 yıl	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu,halsizlik	L 6/10 R 4/10	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	34
340	38-E	2 yıl	GH:26,6ng/ml	Başağrısı,akromegalik	-	N	MR	1-	0	TS	GH: 0,91ng/ml	6
341	29-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
342	22-E	1 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	L 3/10 R N	LTH	MR	2-B	2	TS	-	18
343	65-K	11 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9
344	45-E	2 yıl	GH:37,1 ng/ml	Makroglossi, başağrısı	N	N	MR	1-	0	TS	GH:1,2ng/ml	13
345	32-K	9 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
346	40-K	13 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	17
347	25-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	L 5/10 R 7/10	BTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	9
348	49-K	4 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
349	56-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	L 7/10 R 5/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (2)	-	21
350	33-K	22 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R 6/10 L 5/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS	-	11
351	72-E	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
352	45-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
353	60-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Halsizlik,Sol gözde görme kaybı	L amaro R 7/10	LTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	19
354	36-K	3 yıl	GH:32,3ng/ml	Başağrısı,akromegalik	-	N	MR	1-	0	TS	GH: 0,89ng/ml	9

355	40-K	16 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	10
356	28-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı, görme azalması	R 6/10 L N	RTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	13
357	35-K	14 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	22
358	62-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme azalması	L 5/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	26
359	29-K	4 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
360	49-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	R amorotik L 7/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS TC	-	24
361	39-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R 6/10 L8/10	BTH	CT-MR	3-D,E	3	TS	-	17
362	27-E	8 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede azalama	R 7/10 L 5/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
363	45-K	5 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
364	49-E	4 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
365	32-K	6 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme bozukluğu	R 6/10 L 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	35
366	55-E	4 yıl	Endokrin inaktif	Başağrısı,görme kaybı	L 5/10 R 6/10	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (3)	-	17
367	41-E	7 yıl	GH:22,5ng/ml	Akromegalik	-	N	MR	1-	0	TS	GH: 1,21ng/ml	11
368	37-K	15 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	5
369	52-K	2 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	6
370	61-E	4 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
371	56-K	26 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı-görme bozukluğu	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS (3)	-	19
372	48-E	7 ay	Endokrin inaktif	Başağrısı,görmede	R 3/10	BTH	MR	4-	4	TS	-	22

				azalama	L 5/10			D,E				
373	32-K	11 ay	GH:53,2ng/ml	Halsizlik,akromegalik	N	N	MR	2-B	2	TS	GH:1,84ng/ml IGF1:315ng/ml	17
374	57-E	5 yıl	ACTH:127,2pg/ml Kortizol:22,5µg/dl	Baş ağrısı, Cushingoid görünüm	N	-	MR	1-	0	TS	ACTH:18pg/ml Kortizol:1,7µg/dl	8
375	46-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	N	BTH	MR	3-C	3	TS	-	25
376	31-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	L 8/10 R 6/10	BTH	CT- MR	4- D,E	4	TS	-	6
377	36-K	11 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-B	2	TS	-	10
378	74-K	8 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	R L 2mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	5
379	39-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu,impotans	L 8/10 R 4/10	BTH	CT- MR	4- C,E	4	TS (2)	-	27
380	51-K	13 ay	Endokrin inaktif	Halsizlik,görme azalması	R 7/10 L 8/10	BTH	CT- MR	3- C,E	3	TS	-	10
381	28-K	2 yıl	Endokrin inaktif PRL:110ng/ml	Sağ gözde görme azalması,amenore	R 2/10 L N	RTH	MR	3-B	3	TS	-	23
382	41-K	1 yıl	ACTH:153,1pg/ml Kortizol:31,4µg/dl	Adet düzensizliği Hirsutizm	N	-	MR	1-	0	TS	ACTH:27,2pg/m Kortizol:2,8µg/dl	21
383	19-E	2 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görme bozukluğu	LTH	PS	MR	2-B	2	TS	-	23
384	31-K	8 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, baş ağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	9
385	52-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,sol göde görme azalması	L 4/10 R N	LTH	CT- MR	3-C	3	TS(2)	-	16
386	39-K	4 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
387	56-E	1 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L 8/10 R 6/10	BTH	CT- MR	4- C,E	4	TS	-	21
388	42-K	11 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R amoroz L 5/10	BTH	MR	4- D,E	4	TS	-	15
389	26-E	9 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı,görmede azalama	R 8/10 L 5/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10

390	34-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	N	N	MR	3-C	3	TS	-	12
391	47-K	4 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, ileri görme bozukluğu	R, L 3mps	BTH	CT-MR	4-C, E	4	TS	-	21
392	28-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, sağ gözde görme azalması	R 3/10 L 7/10	BTH	MR	3-C	3	TS	-	10
393	43-K	13 ay	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu, sol 6CN felci	L 7/10 R 4/10	BTH	CT-MR	3-C, E	3	TS	-	15
394	58-K	8 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	R 8/10 L amoro	BTH	CT-MR	4-D, E	4	TS	-	9
395	28-K	7 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	R 8/10 L N	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
396	35-E	11 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	L 5/10 R 7/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	11
397	37-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	N	N	MR	1-A	2	TS	-	16
398	60-K	4 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	R 6/10 L 5/10	BTH	CT-MR	3-C	3	TS (3)	-	16
399	47-E	3 yıl	GH: 32,2ng/ml	Baş ağrısı, akromegalik	-	N	MR	1-A	2	TS	GH: 0,77ng/ml	8
400	40-K	15 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, baş ağrısı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	13
401	52-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, sağ göde görme azalması	R 6/10 L N	RTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	6
402	49-K	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
403	56-E	5 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı-görme bozukluğu	L N R 8/10	RTH	MR	2-B	2	TS	-	11
404	39-K	9 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	R 3/10 L 5/10	BTH	CT-MR	4-D, E	4	TS (2)	-	18
405	29-E	6 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, görmede azalama	R 8/10 L 8/10	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
406	45-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, halsizlik	R N L 7/10	N	CT-MR	3-C	3	TS	-	12
407	38-K	8 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
408	43-E	3 ay	Endokrin inaktif	Baş ağrısı, impotans	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9

409	27-K	11 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	3-A	3	TS	-	20
410	68-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Görme bozukluğu	R amorotik L 8/10	BTH	CT- MR	3- C,E	3	TS TC	-	5
411	61-E	15 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	R L 5mps	N	MR	3-A	3	TS	-	6
412	47-K	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
413	43-K	14 ay	GH:45,3ng/ml IGF1:417,1ng/ml	Akromegalik,galaktore, amenore	L 6/10 R 7/10	BTH	CT- MR	3-B	3	TS	GH:1,62ng/ml IGF1:324ng/ml	24
414	39-K	2 yıl	GH:29,9ng/ml	Başağırsı,akromegalik	N	N	MR	2-A	2	TS	GH: 1,2ng/ml	16
415	40-K	13 ay	Endokrin inaktif	Adet düzensizliği, başağırsı	-	N	MR	2-A	2	TS	-	13
416	52-E	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı,sol göde görme azalması	L 6/10 R N	LTH	CT- MR	3-C	3	TS	-	6
417	49-K	7 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	10
418	56-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı-görme bozukluğu	L 2mps R 6/10	BTH	CT- MR	4- C,E	4	TS (2)	-	21
419	48-K	8 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R L N	BTH	MR	2-A	2	TS	-	8
420	72-E	15 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı,görmede azalama	R,L 4mps	BTH	MR	3-B	3	TS	-	10
421	45-K	2 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı, halsizlik	N	N	CT- MR	3-C	3	TS	-	12
422	48-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	1-A	2	TS	-	12
423	35-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı, impotans	N	N	MR	3-B	3	TS	-	9
424	27-K	11 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	R 6/10 L 8/10	BTH	MR	3-A	3	TS	-	20
425	38-E	3 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı, her iki gözde görme azalması	R 5/10 L 7/10	BTH	CT- MR	3-BE	3	TS	-	5
426	68-E	6 ay	Endokrin inaktif	Başağırsı	R L 2mps	BTH	CT- MR	3- D,E	3	TS	-	6
427	47-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Başağırsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	4
428	34-K	3 yıl	GH:35,5ng/ml	Akromegalik,makroglos	N	N	CT-	1-A	2	TS	GH:0,91ng/ml	18

			IGF1:372,3ng/ml	si,başığrsı			MR				IGF1:235ng/ml	
429	54-K	21 ay	Endokrin inaktif	Başığrsı,görme bozukluğı	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-D,E	4	TS	-	26
430	36-K	9 ay	Endokrin inaktif	Başığrsı-görme bozukluğı	R 8/10 L 7/10	BTH	CT-MR	3-C	3	TS	-	13
431	29-K	7 ay	Endokrin inaktif	Başığrsı	N	N	MR	2-A	2	TS	-	5
432	39-E	2 ay	Endokrin inaktif	Başığrsı-görme bozukluğı,impotans	L 8/10 R 6/10	BTH	CT-MR	4-C,E	4	TS	-	17
433	51-K	1 yıl	Endokrin inaktif	Halsizlik,görme azalması	R 7/10 L 4/10	RTH	CT-MR	3-C,E	3	TS (2)	-	21
434	28-K	2 yıl	Endokrin inaktif PRL:110ng/ml	Sağ gözde görme azalması,amenore	R 6/10 L N	BTH	CT-MR	3-B	3	TS	-	11

(Kısaltmalar: K:Kadın, E:Erkek, N:Normal, R:Sağ, L:Sol, BTH:Bitemporal hemianopsi, RTH:Sağ temporal hemianopsi, LTH:Sol temporal hemianopsi, R/LNH:Sağ/sol nasal hemianopsi, TS:Transsfenoidal, TC: Transkranial, T:Total, R:Rezidü)

5. TARTIŞMA

Pitüiter tümörler primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturur. Primer intrakranyal tümörlerin 3. sıklıkta görülenidir (en sık glial tümörler, ikinci sıklıkta meningiomlar) (16,102,168).İnsidans ve prevalans araştırmanın araçları, çalışılan populasyon ve çalışmanın periyoduna bağlı olarak değişiklik gösterir. Epidemiyolojik tahminler yıllık insidansın her 100.000 populasyonda 8,2 ile 14,7 vakayı işaret etmektedir. (160,168) İnsidental mikroadenom radyolojik çalışmalarda %10, otopside %25 oranında saptanır. (16,160,169)Pitüiter adenomlar tüm yaş gruplarında görülse de yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidansta görülür (102,178).

Genel bir kural olarak fonksiyonel pitüiter tümörler daha genç yaşlarda görülme eğiliminde iken nonfonksiyone adenomlar yaşın artmasıyla beraber daha belirginleşir. Pitüiter adenomlar tüm primer pediatrik beyin tümörlerinin sadece % 2-4'ünü oluşturur. (168,178) Genellikle benign , yavaş seyirli, iyi sınırlı tümörlerdir. Bazıları çevreye invazyon gösterirler. Çok nadir olarak görülen hipofiz karsinomu BOS veya kan yoluyla metastaz yapabilir (102,143).

Klinik teşhis, endokrin testler ve görüntüleme çalışmalarına bağlı olarak yapılan pitüiter adenom teşhisinden sonra optimal terapi, tedavi amaçlarının değerlendirilmesi ile başlar. Genellikle pitüiter tümörlerin tedavisi şu amaçlara yönelik olmalıdır:

- 1- Hormon hipersekresyonunun engellenmesi
- 2- Hipofizin dokusunun korunması ve normal pitüiter fonksiyonun geri getirilmesi
- 3- Kitle etkisinin ortadan kaldırması ve normal nörolojik fonksiyonun geri getirilmesi
- 4- Tümör rekürrens riskinin mümkün olduğu kadar azaltılması
- 5- Kesin bir histolojik teşhis elde edilmesi

Pitüiter tümörlerin tedavi seçimleri izleme, cerrahi rezeksiyon (transsfenoidal, transkranyal ve endoskopik), reseptör aracılı farmakoterapi ve radyasyon terapisini (konvansiyonel ve stereotaktik) içerir. Her ne kadar bunların her biri çeşitli durumlarda belirli bir ölçüye kadar etkin iseler de bunların avantajları ve sınırları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalı ve her bir hastaya göre kapsamlı bir yönetim planı uygulanmalıdır (8,50).

Hipofiz adenomlarında istisnalar olmakla birlikte, ilk yaklaşım transsfenoidal mikrocerrahidir. Diğer yardımcı veya alternatif teknikler ise genişletilmiş transsfenoidal yaklaşımlar, endoskopik yaklaşımlar, transkranyal yaklaşımlar, radyoterapi ve radyocerrahi prosedürleridir (53,85,101) Nöronavigasyon, intraoperatif MR ve intraoperatif USG tüm cerrahi tekniklerde kullanılabilen yol gösterici yardımcı prosedürlerdir.

Pitüiter adenomlarına % 95'in üzerinde bir oranda transsfenoidal yaklaşımla müdahale edilebilir. Transsfenoidal yaklaşım ekstrakraniyal bir yaklaşım olup, serebral dokulara zarar verme riski minimaldir. Morbidite riski düşük ve mortalite oranı %1'den daha az olan, fizyolojik, direkt görme imkanı veren, görünür bir skar oluşturmayan, emniyetli ve güvenilir bir yaklaşımdır (16,131,160).

Transsfenoidal yaklaşım güvenilir, emin bir yaklaşım olmasına karşın parasellar, intrakraniyal, sfenoid ve nazofasial bölgelere ait komplikasyonlar gelişebilir (101,132). Major morbidite nedenlerinin başında inme, görme kaybı, vasküler hasar, menenjit, BOS fistülü (%1-5) ve kraniyal sinir felci (%3) gelir. Epistaksis, nazal-sinus problemleri, diabetes insipidus (geçici %20, kalıcı %2), uygunsuz ADH sendromu ve geçici kraniyal sinir parezisi minör morbidite nedenleridir (16,80). Postop ani gelişen vizyon kaybında hemorajik komplikasyon akla getirilmeli ve acil olarak BT yapılmalı ve hemoraji saptanırsa acil olarak reeksplorasyon yapılmalıdır (99,103,154).

Major cerrahi ölüm nedenleri vasküler yapılara veya hipotalamusa direkt hasardır. Transsfenoidal cerrahiyi takiben masif epistaksis gelişmesi, vasküler ya da kavernoöz sinüs yaralanmasını düşündürür. Bununla birlikte cerrahiyi takiben nadir de olsa minör epistaksis epizotları bildirilmiştir. Transsfenoidal cerrahiyi takiben hematoma oluşma insidansı %0-1,2'dir (16,32,99,103). Geç mortalite nedenleri arasında menenjit, endokrin disfonksiyon, elektrolit dengesizliği, BOS fistülü, enfeksiyon ve vasküler hasar bulunur (32,103).

Pitüiter tümörlerde reoperasyon oldukça yüksek komplikasyon oranı taşır (15,100,104). Nüks yapmış tümörler biyolojik olarak daha agresif davranırlar. Nüksü önlemenin en iyi yolu tümörü tutulum şüphesi olan dura da dahil tam olarak çıkarmaktır. Rekürrens en sık özellikle çocuklarda Cushing hastalığı-Nelson sendromunda (çocukta %40, erişkinde %12), takiben polaktinoma (%17-50) ve nonfonksiyone adenomlarda (%16) görülür. GH adenomlarında (%8) daha nadirdir (15,16,168,170).

Laws ve ark. rekürrens cerrahide mortalite oranını %2.5 ve yeni morbidite oranını %29 olarak daha yüksek bildirmişlerdir (103). Birinci yaklaşımı transkraniyal yaklaşım olan hastaların önemli bir çoğunluğunda operatif komplikasyon oldukça sıktır. İlk transsfenoidal yaklaşım yapılmış hastalarda skar, yapışıklık ve anatomik yapıların bozulması komplikasyon gelişme riskini artırır. Daha önce radyasyon tedavisi veya medikal tedavi alanlarda tümörde fibrotik değişikliklere ve çevre dokuda yapışıklıklara neden olması beklenir. Bu da şüphesiz operasyonu zorlaştırır ve operasyona bağlı komplikasyon oranlarını artırır (15,100,170). Bu noktada, ülkemizde halen sayılı merkezde uygulanabiliyor olmasına rağmen, rezidü ve nüks vakalarda gammaknife tedavisi ön plana çıkmaktadır (81,105,138). Gammaknife, teknolojik gelişmeler ve bilgi birikimindeki ilerlemeler neticesinde, rekürrens cerrahinin yüksek risk taşıdığı veya yapılamadığı rezidü ve nüks hipofiz adenom olgularında öncelikli tedavi seçeneklerinden olmuştur. Cerrahiye ek olarak, rezidü adenoma uygulanan RT ve Gama-Knife nüksü azaltan yöntemlerdir (73,105,138).

Endoskopik tekniklerin rekürrens operasyonu, mikroskopik tekniklerin rekürrens operasyonlarına göre daha kolay yapılabilir (70,76,78). Ayrıca bir çok yazıda, endoskop geniş görüş açısına sahip olduğundan rezidü tumor dokusu bırakmamak adına mikroskobik üstün olduğu ifade edilmektedir (3,27,70,76,78,82,83). Endoskop pek çok hipofiz cerrahisi tarafından primer teknik olarak ya da yardımcı teknik olarak mikroskobik transsfenoidal cerrahide görülemeyen alanları görmek, korunması gereken yapıları ve tümörü yakın gözlemek amacıyla kullanılmaktadır (43,76,78). Cerrahi

ulasım kolaylığı, geniş panoramik görüş, yakın görüntüleme, hastanede kalış süresinin kısa olması, düşük komplikasyon oranı ve rekürrens cerrahinin kolaylığı başlıca avantajlarıdır.. Fakat öğrenme eğrisinin uzun olması, üç boyutlu görüntü olmayışı ve endoskopik cerrahi için enstrüman eksiklikleri gibi dezavantajları nedeniyle mikroskopik transsfenoidal cerrahi popüleritesini korumaktadır (48,101,132,188)

Unutulmaması gereken bir noktada hipofiz adenomu sadece kitle etkisiyle değil ayrıca hormonal disfonksiyonlarda semptomlara neden olmaktadır. Hormonal dengesizlik, sıklıkla fonksiyone adenomlarda görülen hipersekresyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır (8,38,50). Ancak dikkatli olunması gereken durum, hastalarda tanı-tedavi aşamasında ve/veya tedavi sonrasında azalmış endokrin fonksiyon (hipopituitarizm) ile karşı karşıya kalılabileceğidir. Tümörün büyüklüğü, yaptığı bası ve invazivlik derecesine doğrudan bağlı olmakla birlikte, operasyon öncesinde de hipopituitarizm tablosu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum, çoğunlukla preoperatif değerlendirmeler neticesinde operasyonun replasman tedavisi sonrasına kadar ertelenmesi ile sonuçlanmaktadır(8,50) Hipopituitarizm, uygulanan tedaviler neticesinde de meydana gelebilir; transsfenoidal cerrahi sonrası %5-20, radyoterapi sonrası %13-56, gammaknife tedavisi sonrası %0-15 oranlarında bildirilmektedir (132,190). Hipopituitarizm; ağır sonuçlar doğurabileceğinden, hormon replasman tedavisi geciktirilmeden ve multidisipliner bir protokolle uygulanmalıdır.

Hipopituitarizm gibi hormon sekresyon yetersizliklerinde uygulanan hormon replasman tedavilerinin gerekliliği şüphesizken, hipofiz adenomuna bağlı hipersekresyon durumlarında uygulanan hormonoterapiler hakkında halen farklı görüşler bulunmaktadır. Artmış hormonal salınım için ilaç tedavileri baskılayıcı tedavilerdir ve hasta tedaviyi sürdürdüğü müddetçe semptomlar gerileyebilir. Fakat kür sağlamazlar ve maliyeti yüksek tedavilerdir (8,38,50). Cerrahi tedavinin en büyük avantajı hem adenomun kitle etkisini hemde hormon aşırı salınımını hızla tedavi etmesidir (101,110).

Transsfenoidal yaklaşım ile mikroadenomlarda %90'dan fazla tümör kontrolü, görme bozukluğu olan makroadenomlarda %80 düzeylerinde görmede düzelme sağlanmıştır (16,102,131,160). Transsfenoidal yaklaşım ile mikro ve makroadenomda elde edilen en iyi sonuçlar sırasıyla Cushing Hastalığı %91-%56 Prolaktinoma %87-%50 GH adenomu %72-%50 Nelson Sendromu %70-%40'dir (16,53,102,131,160,168).

Teknolojideki gelişmeler (perop MR, endoskopi, intraoperatif USG, nöronavigasyon,vb.), artan cerrahi tecrübe birikimi ve cerrahi teknikteki ilerlemeler neticesinde transsfenoidal mikrocerrahi adenomektomi ile normal glandın ve çevre dokuların maksimal korunması olanaklı hale gelmiştir. Tüm bu gelişmeler ışığında morbidite ve mortalite oranları oldukça küçük sayılara indirilmiştir (85,102,109). Semple ve Laws (155) mortalite oranını %0.9, morbidite oranını %1.8 olarak bildirmişlerdir.

6. SONUÇ

Hipofiz adenomlarının biyolojik ve morfolojik özellikleri değişkenlik gösterir. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalıp yıllarca büyüme göstermezken, nadir de olsa metastaz yapan hipofiz karsinomlarına da rastlanabilmektedir. Ancak bu tümörler histolojik olarak benign tümörlerdir. En invazif hipofiz adenomları bile cerrahi ve radyoterapi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Hipofiz adenomlarının en iyi tedavisi cerrahi tedavidir. Transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümör çıkarılırken normal pitüiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır.

CT ve özellikle de MR adenoma yapılacak cerrahi girişime karar vermede ve postoperatif rezidü kontrolünde yardımcıdır. Preop ve postop endokrinolojik değerlendirmeler endokrinopatilerin varlığının saptanmasında ve cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rol oynarlar.

Nonfonksiyonel adenomlarda cerrahinin primer amacı, adenomun totale yakın veya subtotal çıkarılması ve normal hipofiz fonksiyonunun korunmasıdır. Fonksiyonel adenomlarda amaç tam bir endokrinolojik kürün sağlanabilmesi için total çıkarılmasıdır. Mikroadenomlarda selektif adenomektomi ile tam bir şifa sağlanır. Kavernöz sinüs invazyonu olan veya suprasellar uzanımlı Hardy Grade D’li makroadenomlarda cerrahi tedavi ile tam şifa sağlamak zordur. Transsfenoidal teknikle adenomun total çıkarılması her zaman mümkün olmasa bile uzun süreli semptomsuz dönem sağlanabilmektedir. Özellikle endoskopik tekniklerin primer veya yardımcı olarak rutin kullanıma girmesi başarı oranlarını arttırmaktadır.

Hipofizde rezidüel adenomu olan her hastaya radyoterapi yapılmamalıdır. Ayrıca radyoterapinin etkilerinin geç ortaya çıkacağı da akılda bulundurulmalıdır. Ancak stereotaktik radyocerrahi teknolojik gelişmeler, artan bilgi birikimi, düşük komplikasyon oranları ve yüksek etkinlik düzeyleri ışığında özellikle rezidü ve nüks adenomlarda önde gelen seçeneklerden olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavi sonrası radyografik veya semptomatik bulgu olmasa bile hastalara uzun süreli takip yapılmalıdır. Bromokriptin tedavisi, küratif değil supresif bir tedavi olup cerrahi sonrası prolaktin düzeyi yüksek olan hastalara uygulanmalıdır.

Artmış hormonal salınım için ilaç tedavileri baskılayıcı tedavilerdir fakat kür sağlamazlar. Cerrahi tedavinin en büyük avantajı hem adenomun kitle etkisini hemde hormon aşırı salınımını hızla tedavi etmesidir. Okreotid tedavisi, pahalı ve pratikte uygulama zorluğu olan bir tedavi olmasına karşın akromegalik semptomlar üzerine olumlu etkileri saptanmıştır.

Tüm değerlendirmeler gösteriyor ki hipofiz adenomları için transsfenoidal cerrahi, güvenli ve etkin bir yöntem olmasının yanı sıra normal hipofiz dokusunun korunmasında da yeterli bir tekniktir. Fakat tek başına yeterli bir tedavi değildir ve yardımcı tedavi protokollerine ihtiyaç duymaktadır. Sonuç olarak hipofiz adenomlarının tedavisi ancak multidisipliner bir yaklaşımla (radyoloji, endokrinoloji, nöroşirurji, medikal ve radyasyon onkolojisi, patoloji, vb) mümkün olabilir.

7. ÖZET

Bu çalışmada 1995-1999 yılları arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği'nde hipofiz adenomu nedeniyle opere edilen 33 olgu, 1999-2011 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği'nde hipofiz adenomu nedeniyle aynı cerrah tarafından endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edilen 401 olgu çalışmaya alınmış; olgularda yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar, medikal tedavi, radyoterapi ve nüks gibi konular araştırılmıştır,

Olgu seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın sellar ve parasellar yapılarıdaki tümörlerde hastaların hastalıkları ile ilgili hikayeleri alınmış, fizik ve nörolojik muayenelerindeki sonuçlar kaydedilmiş, endokrinolojik değerlendirmede tüm vakalarda anterior pitüiter fonksiyonla ilgili veriler preoperatif ve postoperatif 6 hafta içinde elde edilmiştir.

434 olguya 504 transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır. 361 olguya bir kez, 43 olguya iki kez ve 19 olguya üç kez transsfenoidal cerrahi uygulanmış, 11 olguda transsfenoidal girişimi takiben pterional yaklaşımla transkranyal cerrahi uygulanmış olup, hastaların ortalama takip süresi 4,8 yıldır (1,2 – 15 yıl)

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre; pitüiter adenomların yaklaşık % 96'sı transsfenoidal yaklaşımla tedaviye uygundur. Transsfenoidal yaklaşım ekstrakranyal bir yaklaşım olup, beyin oluşumları için zarar verme riski ve morbidite riski düşük ve mortalite oranı %1'den daha az olan, fizyolojik,direkt görme imkanı veren, görünür bir skar oluşturmeyen, emniyetli ve güvenilir bir yaklaşımdır. Buna karşın parasellar, intrakranyal ve sfenoid ve nazofasial bölgelere ait komplikasyonlar gelişebilir. Bizim çalışmamızda olguda en sık karşılaşılan komplikasyon araknoid yaralanması ve diabetes insipitus olmuştur. Tüm değerlendirmeler gösteriyor ki hipofiz adenomları için transsfenoidal cerrahi, güvenli ve etkin bir yöntem olmasının yanı sıra normal hipofiz dokusunun korunmasında da yeterli bir tekniktir. Fakat tek başına yeterli bir tedavi değildir ve yardımcı tedavi protokollerine ihtiyaç duymaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. **Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I:** Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta Radiol* 43:556-559, 2002.
2. **Agrawal D, Mahapatra AK:** Visual outcome of blind eyes in pituitary apoplexy after trans-sphenoidal surgery: A series of 14 eyes. *Surg Neurol* 63:42-46, 2005.
3. **Alfieri A, Jho HD:** Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches. *Neurosurgery* 49:354-62, 2001.
4. **Al-Shraim M, Asa SL:** The 2004 World Health Organization Classification of Pituitary Tumors: What is new? *Acta Neuropathol (Berl)* 111:1-7, 2006.
5. **Amar AP, Weiss MH:** Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am* 14:11-23, 2003.
6. **Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH:** Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 97(2):307-14. 2002
7. **Arafah BM, Nasrallah MP:** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* pp:287-305, 2001.
8. **Asa SL, Ezzat S:** Medical management of pituitary adenomas: Structural and ultrastructural changes. *Pituitary.* 5:133-9, 2002.
9. **Asa SL, Kovacs K:** Histological classification of pituitary disease. *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* 12:567-96, 1983.
10. **Asthagiri AR, Laws ER Jr, Jane JA Jr:** Image guidance in pituitary surgery. *Front Horm Res.* 34:46-63, 2006.
11. **Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Steward PM, Bates AS:** Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1613-7, 2004.
12. **Balkancı D, Pehlivanoglu B:** Hipotalamus-Hipofiz Aksının Fiziyojisi, 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:22-79, 2008.
13. **Becker G, Kocher M, Kortmann RD:** Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 178:173-86, 2002.
14. **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L:** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17:610-638, 1996.

15. **Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Delman BN, Post KD:** Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg.* Jun;102(6):1004-12, 2005.
16. **Berkman MZ:** Hipofiz Adenomları. Cilt 3, Sayı 34, Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi- *Nöroşirurji*, syf:152-165, 2007.
17. **Berne RM, Levy N, Koeppen BM, Stanton BA:** “Hypothalamus and Pituitary Gland”. Physiology, 5th Edition, Mosby, USA, 2004.
18. **Bills D, Meyer F, Laws E:** A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*;33:602-9, 1993.
19. **Black MCL P:** Nonsecretuary pituitary adenomas. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill p.1321-7, 1996.
20. **Boelaert K, Gittoes NJ:** Radiotherapy for non- functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 144:569-575, 2001.
21. **Boggan JE:** Cushing’s disease and Nelson’s syndrome. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; p.1309-15, 1996.
22. **Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F:** Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *European Radiology* Volume 15, Issue 3, pp 543-548, 2005.
23. **Bonneville JF, Bonneville F, Schillo F, Cattin F, Jacquet G:** Follow-up MRI after trans-sphenoidal surgery. *J Neuroradiol* 30(4):268-79, 2003.
24. **Bonneville JF, Cattin F, Bonneville F:** Imaging of pituitary adenomas. *Presse Med.* 38(1):84-91, 2009.
25. **Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS:** Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. 4th Edition, New York: *Churchill Livingstone*, pp.437-497, 2002.
26. **Bushe KA, Halves E:** Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. *Acta Neurochir* 41: 163-175, 1978.
27. **Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, Solari D, Esposito F, Colao A:** Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary*. 11(4):385-90. Review, 2008.
28. **Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, Divitiis ED:** Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J.Neurosurg* 97:293-8, 2002.
29. **Carlson BM:** Human Embryology and Developmental Biology, 3. Edition, Ch 11, pp.259-260, 2001.
30. **Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA:** Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65(2):265-73, 2006.
31. **Cirak B, Suzer T, Palaoglu S:** Pediatric Cushing disease. *J Neurosurg* 107(3 Suppl):272-3; author reply 273, 2007.
32. **Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D:** Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experince. *Neurosurgery* 40:225-37, 1997.

33. **Collins WF:** Hypophysectomy: historical and personal perspective. *Clin Neurosurg* 21:68-78, 1974.
34. **Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH:** Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery, ed 7. New York: McGraw-Hill pp 1613-1659, 1999.
35. **Couldwell WT:** Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *Journal of Neurooncology* 69:237-56, 2004.
36. **Cushing H:** The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 63: 1515-1525, 1914.
37. **Cushing H:** Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26: 811-921, 1939.
38. **Dağdelen S:** Hipofiz Adenomlarında Endokrin Fonksiyonların Değerlendirilmesi. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:22-79, 2008.
39. **Dağdeviren A, Atilla P:** Hipofiz Bezinin Embriyolojisi ve Hipofiz Gelişimi. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:1-11, 2008.
40. **Melmed S:** Molecular targets in pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer* 4, 285-295, 2004.
41. **DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C:** World Health Organization Classification of Tumors. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press*, pp.10-47, 2004.
42. **De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER Jr:** Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg.* 103(5):825-30, 2005.
43. **Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA Jr, Han J, Laws ER Jr:** Brief history of endoscopic transsphenoidal surgery--from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. *Neurosurg Focus.* Dec 15;19(6):E3. Review, 2005.
44. **Dolenc VV:** Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery.* Sep;41(3):542-50, 1997.
45. **Dolenc VV:** Section V Sellar and parasellar tumors, Tumors involving the cavernous sinus. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*, Vol I, New York: *Churchill Livingstone* p.657-70, 2000.
46. **Dott NM, Bailey P:** A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 13: 314-366, 1925 (Reference unverified)
47. **Dumont AS, Nemergut EC 2nd, Jane JA Jr, Laws ER Jr:** Postoperative care following pituitary surgery. *J Intensive Care Med.* 20(3):127-40. Review. 2005.
48. **Dusick JR, Esposito F, Kelly DF:** The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. *J Neurosurg* 102:832-41, 2005.

49. **Elias WJ, Laws ER Jr:** Transsphenoidal approaches to lesions of the sella. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. Vol I, New York: *Churchill Livingstone*. p.373-84, 2000.
50. **Erbaş T:** Hipofiz Adenamlarında Kür Kriterleri. *Türk Nörosirürji Dergisi*, Cilt: 16, Sayı: 2, 84-85, 2006.
51. **Espinoza-De-Los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E:** Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucosesupressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg* 97:287-92, 2002.
52. **Fahie-Wilson MN, McKenna TJ, Ahlquist JA, Smith TP:** Macroprolactin and the Pituitary Society guidelines for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oct;67(4):638-9, 2007.
53. **Falbusch R, Thapar K:** New development in pituitary surgical technique. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13:471-84, 2000.
54. **Francavilla LT, Miletich R, Michele D:** Position Emission Tomography of pituitary macroadenomas: Hormone production and Effects of Theropres: *J.Neurosurgery* Vol:28, No:6, 1991.
55. **Frank G, Pasquini E:** Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery, with special reference to pituitary adenomas. *Front Home Res* 34:64-82, 2006.
56. **Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr:** Neurovascular relation ships of the sphenoid sinüs. *J.Neurosurg* 50: 31-39, 1979.
57. **Giordano F:** Compendio di Chirurgia Operativa Italiana, ed 2. Torino, Italy:UTET, 1911 (Reference unverified)
58. **Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S:** Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 85(2):526-9, 2000.
59. **Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A:** Neuroendocrine tumors secreting growth hormonereleasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 9:221-9, 2006.
60. **Greenman Y, Melmed S:** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. Boston: Blackwell Science Inc. p.561-74, 2002.
61. **Grossman RI, Yousem DM:** Neuroradiology: The Requisites, 2nd Edition. *Mosby*, USA, pp.517-564, 2003.
62. **Gündoğdu AS, Kadioğlu P:** Cushing sendromunda tanı yöntemleri. Klinik endokrinolojide laboratuar-I içinde. 1. Baskı. Ankara. *Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Yayınları*, s.1-13, 2000.
63. **Hansen JT, Lambert DR:** Netter's Clinical Anatomy. 1st Edition, Carlstadt, New Jersey: *Icon Learning Systems LLC* p.567, 2005.
64. **Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER:** Surgical outcomes in hyporesponsive prolactinomas: analysis of patients with resistance or intolerance to dopamine agonists. *Pituitary*. 8(1):53-60, 2005.

65. **Hardy J, Vezina JL:** Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Gren JR (eds),. Neoplasia in the central Nervous System. Advances in Neurology Series. New York, *Raven Press*, Vol 15, pp.261-274, 1976.
66. **Hardy J:** Transsphenoidal pituitary Approach to the Gland in Robert H Wilkins, setti S Rengachary (eds). *Neurosurgery USA* Vol I 1375-1384, 1996.
67. **Hardy J:** (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) *Union Med Canada* 96: 702-712, 1967 (Fr)
68. **Hardy J:** Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217, 1969.
69. **Hardy J:** Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg.* 34:582-4, 1971.
70. **Horwitz NH:** Library: historical perspective: Norman M. Dott (1897-1973). *Neurosurgery* 45: 944-948, 1999.
71. **Höybye C, Grenbäck E, Thorén M, Hulting AL, Lundblad L, von Holst H, Anggård A:** Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *J Neurosurg.* Apr;100(4):634-8, 2004.
72. **Höybye C, Grenbäck E, Rahn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL:** Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 49(2):284-91; discussion 291-2. 2001.
73. **Iwai Y, Yamanaka K, Yoshioka K:** Radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 56:699-705;discussion 699-705, 2005.
74. **Izawa M, Hayashi M, Nakay K, Satoh H, Ochiai T, Hori T, Takakura K:** Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 93(Suppl 3):19-22, 2000.
75. **Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr, Laws ER Jr:** Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management. *Neurosurg Focus.* 15;18(6A):E6. Review. 2005.
76. **Jane JA Jr, Han J, Prevedello DM, Jagannathan J, Dumont AS, Laws ER Jr:** Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus.* 2005 Dec 15;19(6):E2. Review.
77. **Jane JA Jr, Laws ER Jr:** The management of non-functioning pituitary adenomas. *Neurol India.* 51(4):461-5. Review, 2003.
78. **Abuzayed B, Tanriover N, Gazioglu N, Ozlen F, Cetin G, Akar Z:** Endoscopic anatomy and approaches of the cavernous sinus: cadaver study. *Surg Radiol Anat* 32:499–508, 2010.
79. **Jane JA Jr, Laws ER Jr:** The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J Am Coll Surg.* 193(6):651-9, 2001.
80. **Jane JA Jr, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr:** Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery.* 51(2):435-42; discussion 442-4, 2002.

81. **Jane JA Jr, Vance ML, Woodburn CJ, Laws ER Jr:** Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors: part of a multimodality approach. *Neurosurg Focus*. 15;14(5):e12, 2003.
82. **Jho H:** Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 2:139-154, 1999.
83. **Jho HD, Carrau RL:** Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87: 44-51, 1997
84. **Kanavel AB:** The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation with a description of the technic. *JAMA* 53:1704-1707 1909. (Reference unverified)
85. **Kanter AS, Dumont AS, Asthagiri AR, Oskouian RJ, Jane JA Jr, Laws ER Jr:** The transsphenoidal approach. A historical perspective. *Neurosurg Focus*. 15;18(4):e6. Review. 2005.
86. **Kocher T:** Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. *Dtsch Z Chir* 100:13-37, 1909. (Reference unverified)
87. **Kovacs K, Horvath E, Vidal S:** Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. Sep;54(2):121-7, 2001.
88. **Kreutzer J, Vance M. L., Lopes M. B. S., Laws ER Jr:** Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 86(9):4072-4077, 2001.
89. **Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD:** The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. *Neurosurgery* Vol 35, No:5, November 1994.
90. **Kunwar S, Wilson CB:** Pediatric Pituitary Adenomas. *Journal of Clin. Endocrinol and Metab* Vol. 84, No. 12, 4385-4389, 1999.
91. **Kurosaki M, Lüdecke DK, Flitsch J, Saeger W:** Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurg* Vol 47 No:4 p 843-849, 2000.
92. **Landolt A, Haller D, Lomax N:** Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J.Neurosurg* 88: 1002-1008, 1998.
93. **Larsen WJ:** Human Embryology, 3. Edition, Ch. 13, Development of the brain and cranial nerves, *Churchill Livingstone* pp.442-444, 2001
94. **Laws ER Jr:** Acromegaly and gigantism. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill, p.1317-20, 1996.
95. **Laws ER Jr:** Pituitary Surgery. *Endocrinol Metab Clin N Am* 16:647-665, 1987.
96. **Laws ER Jr:** Surgical management of pituitary apoplexy. In: Welch K, Caplan L, Reis D, eds. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. New York: Academic Press, p.508-10, 1997.
97. **Laws ER Jr:** Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, pp 283-292, 1995.

98. **Laws ER Jr:** Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, pp 357-362, 1993.
99. **Laws ER Jr:** Vascular complications of transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2:163-170, 1999.
100. **Laws ER Jr, Chenelle AG, Thapar K:** Recurrence after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Clinical and basic science aspect. In von Werder K, Fahlbusch R (eds): *Pituitary Adenomas: From Basic Research to Diagnosis and Therapy*. Amsterdam, Elsevier pp 3-9, 1996.
101. **Laws ER, Jane JA Jr:** Neurosurgical approach to treating pituitary adenomas. *Growth Horm IGF Res.* 15 Suppl A:S36-41, 2005.
102. **Laws ER Jr, Jane JA Jr:** Pituitary tumors--long-term outcomes and expectations. *Clin Neurosurg* 48:306-19, 2001.
103. **Laws ER, Kern EB:** Complications of transsphenoidal surgery. In: Laws ER, Randall RV, Kern EB, eds. *Management of pituitary adenomas and related lesions with emphasis on transsphenoidal microsurgery*. New York: Appleton Century Crofts, p.329-46.
104. **Laws ER, Thapar K:** Recurrent pituitary adenomas. In Landolt A, Vance M, Reilly P (eds): *Pituitary Adenomas*. Edinburgh, Churchill Livingstone, pp 385-394, 1996.
105. **Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R:** Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: A review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology* 69:257-72 2004.
106. **Lechan RM:** Functional Microanatomy of the Hypophyseal-Pituitary Axis, in Melmed, S (Ed), *Oncogenesis and Molecular Biology of Pituitary Tumors*, *Frontiers of Hormone Research*, 20: 2-40, 1996.
107. **Leclercq AT, Grisoli F:** Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg* 58: 678-681, 1983.
108. **Liu JK, Couldwell WT:** Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 16:Art 2,1-11, 2004.
109. **Liu JK, Das K, Weis MH, Laws ER Jr, Couldwell WT:** The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 95 (65) :1083-96, 2001.
110. **Liu JK, Weiss MH, Couldwell WT:** Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14:93-107, 2003.
111. **Maio SD, Biswas A, Vézina JL, Hardy J, Mohr G:** Pre- and postoperative magnetic resonance imaging appearance of the normal residual pituitary gland following macroadenoma resection: Clinical implications. *Surg Neurol Int.* 3:67. Epub 2012.
112. **Mamelak AN, Dowd FC, Tyrrell JB, McDonald FJ, and Wilson CB:** Venous Angiography is Needed to Interpret Inferior Petrosal Sinus and Cavernous Sinus Sampling Data for Lateralizing Adrenocorticotropin-Secreting Adenomas. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 81, No.2, 475-481, 1996.

113. **Jane JA Jr, Laws ER Jr:** Endoscopy versus MR imaging. *J Neurosurg.* 112(4):734, 2010
114. **Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsh PC:** Brook CGD. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child* 76:398-404, 1997.
115. **Melmed S: Acromegaly. In:** Melmed S, ed. The Pituitary. *Cambridge: Blackwell Science.* p.413-42, 1995.
116. **Melmed S:** The 2004 World Health Organization Classification of Pituitary Tumors: What is new? *Acta Neuropathol (Berl)* 111:78-9, 2006.
117. **Melmed S, Kleinberg D:** “Anterior Pituitary” in Williams Textbook of Endocrinology, Editors: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, 10th Edition, Philadelphia, *Elsevier Saunders*, 2003.
118. **Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, Steiner L:** Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg* 104:876-883, 2006.
119. **Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM:** Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 30(3):167-175, 2007.
120. **Mocan BÖ, Oğuz KK:** Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:116-138, 2008.
121. **Molitch ME:** Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 5:55-65, 2002.
122. **Molina PE:** Endocrine Physiology, First Edition, USA, *McGraw Hill*, 2004
123. **Moore KL, Persaud TVN:** The developing human, clinically oriented embryology; 7th Edition, Ch. 18, *The nervous system, Saunders* pp.445-448, 2003.
124. **Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H:** Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 70:127-138, 1998.
125. **Mullis PE:** Transcription factors in pituitary development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 185:1-16, 2001.
126. **Nelson FA, Barbonik PN:** Medikal treatment of pituitary neoplasm. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. Second ed. Vol 1. Mc Graw-Hill. p.1341-5, 1996.
127. **Ness-Abramof R, Ishay A, Harel G:** TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. *Pituitary* 10(3):307-10, 2007.
128. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A:** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing’s syndrome and pseudo-Cushing’s states. *Endocr Rev* 19:647-672, 1998.

129. **Onesti TS, Post DK:** Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intra cranial Neurosurgery, *Thieme Medical Publusing Newyork* P.61:63,1892. (Reference unverified)
130. **Onesti TS, Wisniewski T, Post DK:** Clinical versus subclinical pituitary apoplexy presentation surgical management and outcome in 21 patients. *Neurosurgery* Vol:26, No:6, 1990.
131. **Oruçkaptan HH, Senmevsim O, Ozcan OE, Ozgen T:** Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol* 53(3):211-9, 2000.
132. **Özgen T:** Hipofiz Adenomlarına Transsfenoidal Yaklaşım. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:201-226, 2008.
133. **Pandey P, Ojha BK, Mahapatra AK:** Pediatric pituitary adenoma: a seires of 42 patients. *J Clin Neuroscience* 12:124-127, 2005.
134. **Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW:** Pituitary adenomas in childhood and adolescence: Result of transsphenoidal surgery. *J.Neurosurg* 80: 209-216, 1994.
135. **Pell MF, Biggs AND:** Endoscopic pituitary tumor removal. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. New York: Churchill Livinstone. p.715-22, 2000.
136. **Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ:** Pituitary carcinoma: A clinicopathologic study of cases. *Cancer* 79:804-12, 1997.
137. **Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C.:** Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *European Journal of Endocrinology* 152:61-6, 2005.
138. **Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo MLJ:** Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Adenoma: Early results. *Neurosurgery* 53:51-61, 2003 .
139. **Petruson B, Jakobsson KE, Elfverson J, Bengtson BA:** Five year follow-up nonsecreting pituitary adenomas. *Arch otolarngol head neck surg* 121:317-22, 1995.
140. **Pollock JR, Akinwunmi J, Scaravilli F, Powell MP:** Transcranial surgery for pituitary tumors performed by Sir Victor Horsley. *Neurosurgery* 52(4):914-25; discussion 925-6, 2003.
141. **Pollock BE, Carpenter PC:** Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning - pituitary adenomas. *Neurosurgery* 53:1086-1091; Discussion 1091-1084, 2003.
142. **Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M:** Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope*. 1992;102(2):198-202.
143. **Prezant TR, Melmed S:** 1998 Pituitary oncogenes. In Webb SM (ed): Pituitary tumors. Bristol: *Bioscientifica*, 81-91, 1998.

144. **Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF:** Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 56(4):541-51, 2002.
145. **Rengachary SS, Byrd E, Flinter RL, Kepes JJ:** Pituitary carcinomas. In: *Wilkins RH, Rengachary SS Neurosurgery*, eds. 2nd ed, New York: Mc Graw-Hill. p.1341-5, 1996.
146. **Renn HW, Rhoton AC:** Microsurgical anatomy of the sellar region. *J.Neurosurg* Vol:43, September, 1975.
147. **Rhoton AL Jr:** The sellar region. *Neurosurgery* 51(suppl): 335-374, 2002.
148. **Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM:** Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 12:63-104, 1979.
149. **Rosen MR, Saigal K, Evans J, Keane WM:** A review of the endoscopic approach to the pituitary through the sphenoid sinus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 14(1):6-13, 2006
150. **Sade B, Mohr G, Vézina JL:** Distortion of normal pituitary structures in sellar pathologies on MRI. *Can J Neurol Sci*. 31(4):467-73, 2004.
151. **Sadler TW:** Langman's Medical Embryology. 10th Edition, Ch. 17, Central nervous system, *Lippincott Williams & Wilkins*, p:301, 2006.
152. **Sanno Naoko, Teramoto A, Osamura Yoshiyuki:** Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg* 93: 194-200, 2000.
153. **Schwartz MS, Swearingen B, Black PMcL:** Transsphenoidal surgery for pituitary tumors. In: *Kaye AH, Black PMcL, eds. Operative Neurosurgery*. New York: Churchill Livinstone. p.671-84, 2000.
154. **Semple PL, Jane JA Jr, Laws ER Jr:** Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 61(5):956-61, 2007.
155. **Semple P, Laws E:** Complication in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 91:175-9, 1999.
156. **Semple PL, Webb MK, de Villiers JC, Laws ER:** Pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 56(1):65-73, 2005.
157. **Serri O, Beauregard C, Hardy J:** Long-Term Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperativ Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(2): 658-661, 2004.
158. **Shimon I, Ram Z, Cohen Z et al:** Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: Endocrinological Follow-up Monitoring of 82 Patients. *Neurosurgery*. Vol. 51, No. 1, 2002.
159. **Shomali ME, Katznelson L:** Medical therapy of gonadotropinproducing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary* 5:89-98, 2002.

160. **Shou X, Li S, Wang Y, Zhao Y, Jia P, Zhou L:** Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach. *Neurosurgery* 56:249-256, 2005.
161. **Snow RB, Patterson RH Jr:** Craniotomy for Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. Vol I, New York: Churchill Livingstone. p.709-14, 2000.
162. **Söylemezoğlu F:** Hipofiz Adenomlarının Patolojisi. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*. syf:79-93, 2008.
163. **Standring S:** Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th Edition. Edinburgh: Elsevier, *Churchill-Livingstone* pp:381-383, 2005.
164. **Suzuki M, Matsui O, Ueda F, Matsushita T, Fujinaga Y, Kobayashi K, Horichi Y, Hayashi Y, Tachibana O, Yamashita J:** Dynamic MR imaging for diagnosis of lesions adjacent to pituitary gland. *Eur J Radiol* 53:159-167, 2005.
165. **Taşcıoğlu B, Başar R:** Sellar Bölgenin ve Hipofiz Bezinin Anatomisi. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , syf:12-22, 2008.
166. **Thapar K, Kovacs K, Horvath E, Asa SL:** Classification and pathology of pituitary tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*, 2nd ed, New York: *Mc Graw-Hill*. p.1273-89, 1996.
167. **Thapar K, Kovacs K, Muller P:** Clinical-pathologic correlations of pituitary tumors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 9:243-70, 1995.
168. **Thapar K, Laws ER:** Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Laws ER Jr, eds. *Brain Tumors*. New York: *Churchill Livingstone*. p.803-54, 2001.
169. **Thapar K, Laws ER:** Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. In: Winn HR, ed. *Youmans Neurological Surgery*. Vol 1. Fifth edition. Philadelphia: *Saunders*. p.1169-206, 2004.
170. **Thapar K, Laws ER Jr:** Transsphenoidal Surgery for Recurrent Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. New York: Churchill Livingstone. p.685-708, 2000.
171. **Thapar K, Kovacs K:** Tumors of the sellar region. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. *Russel and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. Baltimore: *Williams & Wilkins*; p.561-677, 1998.
172. **Tindall GT, Reisner A.** Prolactinomas: In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: *Mc Graw-Hill*. p.1299-307, 1996.
173. **Tindall GT, Woodard EJ, Barrow DL:** Pituitary adenomas. In: Apuzzo MLJ, ed. *Brain Surgery. Complication avoidance and management*. First published. Vol 1, New York: *Churchill Livingstone*. p. 269-312, 1993.
174. **Trainer PJ:** Acromegaly. The Endocrine Society's 88th annual Meet-the-professor handouts, pp.415-419, 2006.
175. **Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:** Transsphenoidal Microsurgical Therapy of Prolactinomas: Initial Outcomes and Long-term Results. *Neurosurgery* Vol:44, No:2, 1999.
176. **Verres M, Arafah BM; Selman WR:** Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment and outcome. *Neurosurg Focus* 16(4):Art 6,1-7, 2004.

177. **Welbourn RB:** The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100: 1185-1190, 1986
178. **Wilson CB:** A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona Lecture. *J.Neurosurg* 61:814-33, 1978.
179. **Wilson CB:** Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 82, No:8, 1997.
180. **Wilson CB, Dempsey LC:** Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. *J. Neurosurg* 48:13-22, 1978.
181. **Wilson CB, Tyrrell JB, Fitzgerald PA:** Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. In Thindall GT, Collins WF(eds). *Clinical Management of Pituitary Disorders. New York, Raven Press*, pp.335-342, 1979.
182. **Yaniv E, Rappaport ZH:** Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Neurosurgery* 40: 944-946, 1997.
183. **Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA:** Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 56(1):25-31, 2002.
184. **Yılmaz E, Çakmacı H, Usal C, Kovanlıkaya İ:** Hipofizer mikroadenomların değerlendirilmesinde dinamik MRG'nin yeri. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji* 7:158-164, 2001.
185. **Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR:** Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 57(1 Suppl):168-75, 2005.
186. **Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R:** Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions. *J Neurosurg*. Feb;98(2):350-8. 2003.
187. **Ziyal Mİ:** Cerrahi Nöroanatomî, Diseksiyon Atlası içinde, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* s.138, 2007.
188. **Ziyal Mİ:** Sellar bölgeye cerrahi yaklaşımlar. Cerrahi Nöroanatomî içinde, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, s.135-149, 2007.
189. **Ziyal Mİ, Benli K:** Hipofiz Adenomlarında Transkranyal Yaklaşımlar. 1. Baskı, Hipofiz Adenomları içinde, *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, syf:226-252, 2008.
190. **Zorlu F:** Hipofiz Adenamlarında Radyoterapi. *Türk Nörosirürji Dergisi*, Cilt: 16, Sayı: 2, 93-94, 2006.