



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ ANADOLU GÜNEY BÖLGESİ
KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Tufan HİÇDÖNMEZ
Tez Danışmanı Op. Dr. Erhan ÇELİKOĞLU

TRANSSFENOİDAL YOLLA AMELİYAT EDİLEN HİPOFİZ
ADENOMLARININ REZEKSİYON DERECESİNİ TAHMİN ETMEYE
YÖNELİK PROSPEKTİF ÇALIŞMA

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ FATİH RAMAZANOĞLU

İstanbul – 2013



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ ANADOLU GÜNEY BÖLGESİ
KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TRANSSFENOİDAL YOLLA AMELİYAT EDİLEN HİPOFİZ
ADENOMLARININ REZEKSİYON DERECESİNİ TAHMİN ETMEYE
YÖNELİK PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ**

DR. ALİ FATİH RAMAZANOĞLU

İstanbul – 2013

İÇİNDEKİLER

Önsöz	1
Amaç	2
Genel Bilgiler	2
Tarihçe.....	2
Klinik ve Patolojik Sınıflama ve Tanımlar.....	3
Radyolojik Tanı.....	8
Cerrahi Tedavi.....	9
Medikal Tedavi.....	15
Materyal ve Metod	22
Sonuçlar	27
Tartışma	37
Kaynakça	44

ÖNSÖZ

Kliniğimizin kurucusu Işık Gürel'e ve onun nezdinde kendini bu kliniğe adayan herkese teşekkürü bir borç bilirim...



AMAÇ

Bu çalışmada transsfenoidal yolla ameliyat edilen hipofiz makroadenomlu hastalarda rezeksiyonun derecesine, tümörün preoperatif volümü, kavernöz sinüs invazyonu (Knosp Evresi), suprasellar uzanımı (Modifiye Hardy Evresi) gibi değişkenlerin ne ölçüde etkili oldukları araştırılmıştır.

Daha sonra bu üç değişkenin, farklı ağırlıklı katsayılar ile katıldıkları bir denklem oluşturmak suretiyle postoperatif tümör artığının hacmini tahmin etmeye yönelik *bir prediktif model* oluşturulmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Hipofiz adenomları (anterior hipofiz hücrelerinden kaynaklanan tümörler) tüm intrakranial tümörlerin %10-15'ini oluştururlar.^{62,77,131,133,134} Primer intrakranial tümörlerin 3. sıklıkta görülenidir. (en sık glial tümörler, ikinci sıklıkta meningiomlar).¹³³ İnsidans 8.2-14.7/100.000/yıl'dır. İnsidental mikroadenom radyolojik incelemede %10, otopside %25 oranında saptanır.^{13,63} En sık 3-6. dekadlar arasında görülür.⁶² Kadın ve erkeklerde rastlanma oranı aynıdır.¹³³ Çocuklarda nadirdir. Tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin %2-5.4'ünü oluştururlar. Cerrahi olarak opere edilen hipofiz adenomlarının %3.6-6'sı çocuktur.^{94,107} Genellikle benign, yavaş seyirli, iyi sınırlı tümörlerdir. Bazıları çevreye invazyon gösterirler.³⁰ Çok nadir olarak görülen hipofiz karsinomu BOS veya kan yoluyla metastaz yaparlar.^{109,116}

TARİHÇE

Hipofiz cerrahisinin tarihsel gelişimi: Pierre Marie⁸⁹ 1886 yılında hipofiz adenomu saptanan iki akromegali olgusunu bildirdi. Sir Victor Horsley'in önerisi ile 1892 yılında Caton ve Paul akromegalik bir hastaya subtemporal yaklaşım uyguladılar.²⁰ Ancak tümöre ulaşamadılar. Böylece hipofiz tümörlerine başarısız da olsa ilk cerrahi girişim uygulanmış oldu. Giardano.⁴³ 1897 yılında hipofize transfasial yaklaşım fikrini ortaya attı ve kadavra üzerinde transglabellar-nazal-transsfenoidal yaklaşımı uyguladı. Fedor Krause⁷⁹ 1905 yılında sellaya ilk başarılı transkranyal girişimi yaptı ve frontal transkranyal yaklaşımı uyguladı. Horsley⁶¹ 1906 yılında temporal ve subfrontal yaklaşımla opere ettiği 10 olguyu literatürdeki ilk hipofiz tümörü serisi olarak %20 mortalite bildirerek (o dönem diğer cerrahların mortalitesi %60-80) yayınladı. Schloffer¹¹⁹ 1907 yılında bir akromegali olgusunda superolateral nazoetmoidal transsfenoidal yaklaşımla ilk transsfenoidal başarılı hipofiz adenomu eksizyonu yaptı. Kanavel⁷¹ 1909 yılında infranazal-transfenoidal yaklaşımı uyguladı. Hirsch⁵⁶ 1910 yılında transnazal-transsfenoidal yaklaşımı bildirdi.

Halstead⁴⁹ 1910 yılında sublabial-transsfenoidal yaklaşımı uyguladı. Cushing^{27,28} 1910-1925 yılları arasında endonasal transsfenoidal yaklaşım ile opere ettiği 231 olguda mortalite oranını %5.6 olarak bildirdi. Norman Dott³¹ 1923 yılında Cushing'den transfenoidal cerrahiyi öğrendi ve uygulamaya başladı. Guiot²⁴ 1960'lı yılların başında Norman Dott'tan transsfenoidal yaklaşımı öğrendi ve Avrupa'da bu metodu yeniden canlandırdı. İlk kez floroskopiye ve sublabial transsfenoidal cerrahide sfenoid sinus anatomisini endoskop bu gözlemlemek için kullandı. Jules Hardy⁵⁴ 1962 yılında Guiot'dan transsfenoidal yaklaşımı öğrendi ve Kanada'da Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde bu yaklaşımı ve ilk kez mikroskopu kullandı. Takiben transsfenoidal cerrahi için özel aletler geliştirdi. Mikroadenom kavramını ve selektif adenomektomiye geliştirdi. Bushe ve Halves¹⁴ 1978 yılında hipofiz cerrahisinde endoskop kullanımını bildirdiler. Jankowski ve ark.⁶⁵ 1992 yılında 3 hipofiz adenomu olgusunu orta konka rezeksiyonu ile endoskopik olarak opere ettiler ve ilk endoskopik opere hipofiz tümörü serisini yayınladılar. Jho ve Carrau⁷⁰ 1996-pür endoskopik hipofiz cerrahisinde retraktör ve nazal spekulumun kullanılmadığı operasyon tekniğini tanımladı ve operasyon sonunda nazal tampon kullanmadılar.

Hipofiz cerrahisi bilgi birikiminin artması ve teknolojiye gelişmelere (nöronavigasyon, ultrason, ultrasonik aspiratör, intraoperatif MR vb) paralel olarak hala gelişmesini devam ettirmekte ve gerek transsfenoidal gerek endoskopik geniş seriler bildirilmektedir.^{2,18,33,38,84,140}

SINIFLAMA

Hipofiz adenomlarının sınıflaması: Hipofiz adenomları için büyüklük, endokrin fonksiyon, anatomik, radyolojik, klinik prezantasyon, patolojik, histolojik, immünolojik ve elektron mikroskopik özelliklerine göre günümüze kadar çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır.

Boyutlarına göre: Hipofiz adenomları, tümör büyüklüğü < 1 cm ise mikroadenom, > 1 cm ise makroadenom, çapı 4 cm'den büyük veya suprasellar uzanımı 2 cm'den büyük ise dev adenomlar olarak sınıflandırılır.^{53,54,129,133,139}

Salgıladıkları hormona göre: Prolaktin salgılayan adenomlar, GH salgılayan adenomlar, ACTH salgılayan adenomlar, FSH/LH salgılayan adenomlar, TSH salgılayan adenomlar, plurihormonal (birden fazla hormon salgılayan) adenomlar ve salgı yapmayan adenomlar olarak sınıflandırılır.^{4,53,133}

Fonksiyonuna göre: Fonksiyonel adenomlar [PRL (%40-60), GH (%30), ACTH (%15-25), TSH, LH, FSH, Pluripotansiyel] ve nonfonksiyonel adenomlar (%30) [Null cell adenomlar, Onkositomalar, sessiz kortikotropik adenomlar, Subtip1,2,3, α -subunit sekrete eden adenomlar, sessiz somatotrop adenomlar] olarak sınıflandırılır.^{2,3} Fonksiyonel adenomlar genellikle gençlerde, nonfonksiyonel adenomlar ileri yaşlarda görülür.^{53,62,94}

Laws ve ark.⁸⁴ geniş serilerinde fonksiyonel adenom [PRL %28.7, GH %17.4, ACTH %15.8, Nelson sendromu %2.1, TSH %1.3] ve nonfonksiyonel adenom %34.7 oranlarını bildirmişlerdir. Wilson ve Dempsey'e göre, en sık somatotropinoma %33 ile görülmekte, endokrin inaktif adenom %28, prolaktinoma %23.6, ACTH sekrete eden adenom %14.4 ile bunu izlemektedir.¹⁴⁰

Anatomik Sınıflama (Radyolojik/Operatif özelliklerine göre) (Wilson-Modifiye Hardy-Vezina sınıflaması): Boyut + yayılma özelliği esas alınarak sınıflandırma yapılmaktadır

(Şekil 1).^{53,62,129,139,140}

*İnvazyon/yayılım

-Sella tabanı intakt

Grade I: Sella normal veya fokal genişleme: tümör < 10 mm

Grade II: Sella genişlemiş; tümör > 10 mm

-Sfenoid

Grade III: Sella tabanında lokal perforasyon

Grade IV: Sella tabanında diffüz destrüksiyon

-Uzak yayılım

Grade V: BOS veya kan yolu ile yayılım

*Stage (Yayılım)

-Suprasellar yayılım

0: Yok

SELLATURCİCA				EKSTRASELLAR YAYILIM					
NONİNVAZİV	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					
İNVAZİV	Gr III			Taban parsiyel olarak haraplanmış					
	Gr IV			Taban total olarak haraplanmış	Suprasellar sistem	III ventrikül tabanı	Anterior III ventrikül tamamı	Superior	Lateral

Şekil 1. Wilson-Modifiye Hardy-Vezina sınıflaması.^{53,139,140}

A: Sistem içindedir.Suprasellar sistere uzanım

B: III. ventrikül anterior resesini tıkamış

C: III.ventrikülün tabanı gros olarak itilmiş

-Parasellar yayılım

D: İntrakranyal (intradural)

E: Kavernoöz sinüs içine veya altına(extradural)

Histolojik özelliklerine göre: Hipofiz adenomu, hipofizin atipik adenomu, hipofiz karsinomu (BOS veya kan yolu ile intrakranial veya ekstrakranial metastaz olması) olarak sınıflandırılır.³⁸

Patolojik Klasifikasyon (günümüzde pek kullanılmamaktadır)

Asidofilik (GH salgılayanlar), bazofilik (ACTH salgılayanlar) ve kromofob adenomlar olarak sınıflandırılır.³⁸

Günümüzde immunohistokimya ve elektron mikroskopi sonuçlarına göre yapılan klinikopatolojik sınıflama en iyi sınıflama yöntemi olmasına rağmen uygulama zorluğu nedeni ile günlük pratikte henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.^{4,114,129,133,142}

KLİNOPATOLOJİK SINIFLAMA

GH-PRL-TSH ailesi

GH adenomları

Granülden zengin somatotrop adenomlar Granülden fakir somatotrop adenomlar
Mammosomatotrop adenomlar

Sessiz somatotrop adenomlar*

PRL adenomları

Laktotrop adenomlar

Asidofil kök hücreli adenomlar

Sessiz laktotrop adenomlar*

TSH adenomları

Tirotrop adenomlar

Sessiz tirotropadenomlar*

ACTH ailesi

ACTH adenomlar

Granülden zengin kortikotrop adenomlar

Granülden fakir kortikotrop adenomlar

HİPOFİZ ADENOMLARI

Sessiz kortikotrop adenomlar*

Gonadotrop ailesi

Gonadotrop adenomlar

Gonadotrop adenomlar

Sessiz gonadotrop adenomlar (Null cell adenomlar-Onkositomlar)*

Klasifiye olamayan adenomlar

Atipik plurihormonal adenomlar

İmmünonegatif adenomlar*

(*Nonfonksiyone adenomlar)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 Lyon Sınıflaması Hipofiz Tümörleri (Endokrin Glandların Tümörleri, Patoloji ve Genetik: 2004, Lyons)¹⁴²

GH adenomları

Granülden zengin somatotrop adenomlar

Granülden fakir somatotrop adenomlar

Mikst somatotrop - laktotrop adenomlar

Mammosomatotrop adenomlar

Asidofil kök hücre adenomları

Plurihormonal GH adenomları

PRL adenomları

Granülden zengin laktotrop adenomlar

Granülden fakir laktotrop adenomlar

TSH adenomları

ACTH adenomları

Gonodotrop adenomlar

Null cell adenomlar (Hormon inaktif adenomlar)

Plurihormonal adenomlar

Hipofiz Karsinomu

PATOGENEZ

Tümörün başlangıcı ile ilgili iki hipotez (hipotalamik ve hipofizer hipotez) tartışmalıdır. ^{62,77,131,133,134}

1. Hipotalamik hipotez: Hormonal stimülasyon adenom oluşumuna yol açmaktadır. Hipotalamik hipotezini destekleyen özellikler: Uzun süren hedef organ yetersizliğinde hipofizde tümör gelişmesi (kastrasyon, tiroidektomi, sürrenalektomi 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: İnternal hipofizer patoloji vardır. Hipofizer hipotezi destekleyen özellikler: Monoklonal olmaları, tümör çevresinde genellikle hiperplazi olmaması, hiçbir hipotalamik faktöre bağlı olmayan non-fonksiyonel adenomların varlığıdır.

Her iki hipotezi de destekleyen özellikler: Aynı hipofizde iki farklı klondan kaynaklanan tümör oluşu, nüks tümörlerin farklı klonal kaynaklı olabilmesidir.

Sonuçta hipofiz adenomu gelişimi mültifaktoriyeldir. Başlangıçta tek bir hücrede somatik nokta mutasyonu görülür ve onkogen aktivasyonu [Gsp, PTTG] ve tümör süpresor gen inaktivasyonu [(LOH), MEN-1] olur. İkincil mutasyonlarla [p53, p27, p16, p9, ras, Rb, nm23] olay ilerler. Çevre faktörleri [bFGF, TGF- α], büyüme faktörleri [NGF, TNF], hormonlar ve reseptörlerdeki değişiklikler tümörlerin biyolojik davranışına etki eder. ^{62,88,126,130,133,134} Hipofiz adenomlarının %18'inde 11. kromozomda delesyon vardır. Adenomun her tipinde (ACTH %28, NF %20, GH %16-33, PRL %12-14) görülebilir. GH salgılayan adenomların %40'ında 20 kromozomdaki Gs- α geninde kodon 201 ve 227'de nokta mutasyonu saptanmıştır. Hormon salgılamayan adenomların %10'unda, ACTH salgılayan adenomların %6'sında gösterilmiştir. Prolaktinomalarda ve TSH salgılayan adenomlarda görülmez. ^{88,126,130,133}

MEN-1 (Wermer Sendromu): MEN-1 sendromu paratroid, pankreas ve hipofizde tümör görülmesi ile karakterizedir. 11q13'de LOH (alel kaybı) vardır. Hipofiz adenomlarının %3'ü MEN 1'de görülür. En sık PRL ve GH salan adenomlar görülür. ^{118,130,133}

Klinik: Hipofiz adenomları üç tip klinik tablo oluştururlar. En sık görülen klinik tablo PRL, GH, ACTH ve TSH (çok nadir) hipersekresyonu sonucu amenore-galaktore, akromegali-gigantizm, Cushing hastalığı ve hipertiroidizm klinik tablosudur.

İkinci klinik tablo nonfonksiyonel veya stalka bası yapan büyük tümörlerde görülen hipopitüitarizm klinik tablosu olup, sırasıyla ilk etkilenen gonadotrop olmak üzere, tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler etkilenir. Üçüncü klinik tablo ise endokrinopati kliniği olsun veya olmasın kitle etkisi ile oluşan klinik tablodur. En sık rastlanan semptom başağrısıdır. Diafragma sellanın gerilmesine bağlıdır. En sık rastlanan bulgu görme alan defekti veya görme kaybıdır. Bitemporal hemianopsi hipofiz tümörü için patognomonik bulgudur. ^{88,118,126,130,133,134,135}

Radyolojik tanı: 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. BT Anjiyografi ve MR Anjiyografi ile vasküler yapıları değerlendirmek mümkündür. ^{21,53,100}

BT ve özellikle MR normal hipofiz dokusu ile adenomu ve çevre dokular ile olan ilişkiyi çok iyi görüntüler. Mikroadenomda BT ile %50, MR ile %85-90 tanı konur. Normal hipofiz 3.5-8 mm yüksekliğinde, kadında erkekte daha büyük, ergenlik, hamilelik ve menapozda normalden daha büyük olup üst konturu konkav-

düzdür. Hipofiz BT’de en iyi kontrastsız-kontrastlı koroner kesitlerde değerlendirilir. Hipofiz adenomunun klasik BT bulguları: Hipofiz içinde hipodens alan, hipofizin vertikal boyutunun artması, asimetrik olarak hipofizin superiorunda konveksite artışı, stalkın deviasyonu ve sella tabanı destrüksiyonudur. Hipofiz MR’da kontrastlı ve kontrastsız koroner ve sagittal T1 ve koroner T2’de en iyi değerlendirilir. Adenom T1’de hipointens, T2’de deşikendir. Kontrast sonrası hipofiz homojen kontrast tutar, adenom hipointens kalır. Geç çekimde adenomda kontrast tutar. Hipofiz adenomunun klasik MR bulguları: Hipofiz içinde hipointens alan, hipofiz vertikal boyutunda artış, hipofiz superiorunda asimetrik konveksite artışı, stalk deviasyonudur. Makroadenomlar BT ve MR’da kontrast sonrası belirgin kontrast tutarlar.^{21,100}

Endokrinolojik tetkikler: PRL, GH, LH, FSH, TSH, T3, T4, ACTH, bazal kortizol, IGF-I, testosteron değerleri ve yükleme ve provakasyon testleri preoperatuar ve postoperatuar yapılmalı ve takip esnasında tekrarlanmalıdır.^{26,131,132,133,134,146}

Tedavi Öncesi Değerlendirme: Klinik Tanı (amenore-galaktore, akromegali, Cushing, hipertiroidi vb), endokrin tanı (PRL, GH, ACTH, LH, FSH, TSH, tiroksin, kortizol, IGF-I, testosteron vb) ve anatomik tanı (direkt grafi, DSA, BT, MR) ile tedavi planlanır.^{26,34,120,132,133,134,}

Tedavi: İzleme, cerrahi rezeksiyon (transsfenoidal, transkranyal ve endoskopik), medikal tedavi, RT (konvansiyonel ve stereotaktik) modalitelerini içerir.

Tedavide amaç endokrinopatiji geri döndürmek, adenektomi sonrası normal glandın korunması ile hipofiz fonksiyonunun düzelmesini sağlamak, kitle etkisini kaldırmak, tümör rekürrens olasılığını azaltmak veya yok etmek ve kesin histopatolojik tanıyı sağlamaktır.^{26,34,131,133,134}

Cerrahi

Transsfenoidal yaklaşım, transkranyal yaklaşım ve endoskopik yaklaşım uygulanan cerrahi yaklaşım tipleridir.

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. Hipotiroidi için 1 hafta önce replasman yapılmalıdır. Antibiyotik verilir. Postoperatuar diabetes insipidus açısından aldığı çıkardığı ve elektrolitler yakın izlenir. Pre-postoperatuar hormon değerlerine bakılır. Postoperatuar erken alınan hormon, değerlerindeki düşme tedaviye iyi cevabın olduğunu gösterir. Pre-postop göz-görme alanı muayenesi yapılır.^{131,132,133,134}

Transsfenoidal Yaklaşım

Transsfenoidal 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, görünülür bir skar oluşturmayan, emniyetli ve güvenilir bir yaklaşımdır.^{51,34,91,133}

Transsfenoidal yaklaşım tipleri: Endonasal submukozal transseptal, sublabial transseptal transsfenoidal, endonasal submukozal septal serbestleştirme, endoskopik transsfenoidal, açık rinoplastik transseptal, transetmoidal, transsantral transetmoidal ve transpalatal yaklaşımlar olup; günümüzde en sık endonazal veya sublabial yaklaşımlar uygulanmaktadır.^{132,133}

Transsfenoidal yaklaşım endikasyonları: Hormonal aktif adenomlar-özelikle Cushing hastalığı ve akromegali, görme bozukluğu veya MR'da vizüel sistem-nörolojik yapıların basısı, takipte tümör büyümesi, sfenoid sinüs içine ve suprasellar bölgeye simetrik büyüyen adenomlar, medikal problemleri nedeni ile transkranyal yaklaşım yapılamayanlar, pitüiter apopleksi, ilaç intoleransı, gebelik ve kişisel tercihtir.^{26,34,120,132,133}

Transsfenoidal yaklaşım kontrendikasyonları: Lateral veya posterior tümör ekspansiyonu, kum saati şeklinde, üçüncü ventrikül içine uzanan, fibrotik ya da transsfenoidal yolla rezeksiyon yapılamayan adenomlar, lezyonun natüründen emin olunamaması (meningiom şüphesi), orta hatta projekte ektatik karotis, sfenoid sinüzit, geçirilmiş rinoplasti, konkal tip sfenoid sinüstrü.^{131,132,133,134}

Genişletilmiş transsfenoidal yaklaşım: Parasellar ve klival bölgeleri etkileyen patolojilerde kullanılır.³²

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.^{91,121}

Transsfenoidal Yaklaşım Komplikasyonları

Transsfenoidal yaklaşım güvenilir, emin bir yaklaşım olmasına karşın parasellar, intrakranyal ve sfenoid ve nazofasial komplikasyonlar gelişebilir (Tablo 1).^{13,120,137}

Transsfenoidal yaklaşım inme, görme kaybı, vasküler hasar, menenjit, BOS fistülü (%1-4.4) ve kranyal sinir felci gibi major morbidite (%3.5), kanama, nazal-sinüs problemleri, DI (geçici %17, kalıcı %1.8), SIADH ve geçici kranyal sinir parezisi gibi minör (%4.6) morbiditeleri içerir.^{22,34,86,121,137}

Postop ani gelişen vizyon kaybında hemorajik komplikasyon akla getirilmeli ve acil olarak BT yapılmalı ve hemoraji saptanırsa acil olarak acil reeksplorasyon yapılmalıdır.^{21,22,86}

Mortalite: Hematom, menenjit, karotis rüptürü ve hipotalamik hasarlanma sonucu olur. Major cerrahi ölüm nedeni hipotalamusa direkt hasar nedeni ile olur. Geç mortalite ise BOS fistülü-enfeksiyon ve vasküler hasar sonucu olur. Zervas¹⁴⁷ mortalite oranını %0.5, morbidite oranını %2.2 bildirmiş, Semple ve Laws,¹²¹ Cushing hastalığında mortalite oranını %0.9, morbidite oranını %1.8 olarak bildirmişlerdir. Rekürrens cerrahisinde mortalite ve morbidite artmaktadır. ^{22,86,121,133,137}Laws ve ark. rekürrens cerrahide mortalite oranını %2.5 ve yeni morbidite oranını %29 olarak daha yüksek bildirmişlerdir.⁸⁶

Tablo 1. Transsfenoidal yaklaşım komplikasyonları.

Parasellar	İntrakranyal	Sfenoid ve Nazofasial
BOS kaçağı	Hidrocefali	Sinüzit
Hipopitüitarizm	İntrakranyal kanama	Mukosel
Diabetes İnsipitus	Hipotalamik hasar	Sert damak kırığı
İntrakavernöz kranyal sinir hasarı	Menenjit	Kribriiform Plate kırığı
False anevrizma	Optik kiazma veya sinir hasarı	Nazoseptal perforasyon
Karotid-kavernöz fistül	Serebral vazospazm	Eksternal nazal perforasyon
Kanama	Embolizasyon	Dişlerin devaskülarizasyonu veya denervasyonu
İyatrojenik hipopitüitarizm	Beyin sapı hasarı	

Rekürrens:

Rekürrens, en sık özellikle çocuklarda Cushing hastalığı Nelson sendromunda (çocukta %40, erişkinde %12), takiben prolaktinoma (%17-50) ve nonfonksiyone adenomlarda (%16) görülür. GH adenomlarında (%8) daha nadirdir. ^{131,132,133,134,}

Makroadenomları sella durası, kavernöz sinüs, suprasellar yapılar ve sfenoid sinüse büyüdüğünden dolayı radikal çıkarmak güçtür. İnvazif büyüme tümör büyüme hızı ile ilgilidir.^{30,132}

Rekürrens oluşunda tümör biyolojisi, (invazyon, büyüklük - uzanım, tümör büyüme fraksiyonu, proliferatif aktivite), hastayla ilgili faktörler, rezeksiyon uzanımı, postop adjuvan terapi rol oynar.^{32,105,132,141}

Transkranyal Yaklaşım

Hipofiz tümörlerinin tedavisi için önceleri transkranyal yaklaşım yapılmasına (1905- Fedor Krause⁷⁹) karşın günümüzde transkranyal yaklaşım oranı sadece %4-5 düzeyindedir. Günümüzde en sık kullanılan transkranyal yaklaşımlar frontal bifrontal, 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 transsantral yaklaşım, genişletilmiş transbasal subfrontal yaklaşım, transbazal genişletilmiş transsfenoidal yaklaşım kullanılmaktadır.^{26,125,133}

Transkranyal yaklaşım endikasyonları: Lateral veya posterior fossaya tümör ekspansiyonu, kumsaati şeklinde, üçüncü ventrikül içine uzanan, fibrotik ya da transsfenoidal yolla rezeksiyon yapılamayan adenomlar, lezyonun natüründen emin olunamaması (meningiom şüphesi),

Transsfenoidal yaklaşımın kontrendike olduğu durumlar: Orta hatta projekte ektatik karotis, akut sinüzit, geçirilmiş rinoplasti, konkal tip sfenoid sinüs'dür.^{26,125,133}

Frontal veya bifrontal yaklaşım özellikle üçüncü ventriküle 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 tüberkülüm sella önünden transsfenoidal girişim yapılması mümkündür. Ekartmana bağlı ödem, kontüzyon, kanama, olfaktor sinir hasarı ve frontal sinüs açılması sonucu enfeksiyon bu yaklaşımın morbidite nedenleridir.^{26,91,125}

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 kontralateral optik sinir ve vasküler yapıların başlangıçta görüş alanı içinde olmaması yaklaşımın dezavantajıdır.^{26,125}

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.¹³³

Kavernöz sinüsün invaze olduğu durumlarda kavernöz sinüsteki tümör için, cerrahide mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni ile, radyocerrahi veya endoskopik transsfenoidal yaklaşım tercih edilmektedir.^{1,30,41,87,111}

Endoskopik yaklaşım: Endoskop pekçok hipofiz cerrahı tarafından ya tamamen endoskopik olarak ya da mikroskopik transsfenoidal cerrahide gizli kalan köşeleri ve tümörü yakın gözlemlemek ve total çıkarmak amacıyla kullanılmaktadır.^{1,14,18,19,41,65,67,70,108}

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.^{70,111}

Kavernöz sinüse endoskopik olarak a. genişletilmiş endoskopik endonasal transfenoidal yaklaşım, b. Endonasal transetmoidal transfenoidal yaklaşım (uzak lateral), c.kontralateral endoskopik endonasal transfenoidal yaklaşımları kullanılır. Alfieri ve Jho⁶⁴ paraseptal yaklaşımı, Frank ve Pasquini⁴¹ etmoidopterigosfenoidal 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.^{14,19,26,65,67,70,108}

Radyoterapi: Total rezeksiyon yapılamayanlarda, atipik adenomda, hipofiz karsinomunda postoperatuar veya genel anestezi veya cerrahinin riskli olduğu yaşlı veya medikal hastalığı olanlarda uygulanır. Amaç, rekürrens insidensini azaltmak ve daha iyi tümör kontrolüdür. Rekürrensi önlemez, süresini uzatır. Optimal doz 4000 rad (cGy)'dir. Optik hasar olmaması için günlük fraksiyone doz 200 rad'ı geçmemelidir. Hipopituitarizmi kötüleştirir, 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.^{8,26,111}

Stereotaktik Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi RT'ye göre daha güvenli ve etkindir. Odaklanmış RT ile yüksek lokal terapötik 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.^{87,111}

Fonksiyonel Adenomlar

Prolaktinomalar

Fonksiyonel adenomların en sık görüleni olup tüm hipofiz adenomlarının %30-40'ını oluştururlar.^{62,77,131,132,133,134} Klinik olarak kadınlarda sık olup otopsielerde kadın/erkek oranı eşittir.¹³³ Erken klinik tablo oluşturması nedeni ile prolaktinomaların %90'dan fazlası mikroadenom olarak saptanır.¹³³ Makroadenomlar erkekte ve menopoza girmiş kadında daha sık olup, daha agresif ve invaziv yapıdadır ve total rezeksiyonu zor ve rekürrens sıktır.^{131,133,134} Mikroadenomların %3-7'si makroadenoma dönüşür.^{133,138} Klinik olarak, kadında premenapozal dönemde baş ağrısı (%50), amenore, galaktore (%30-80), hipogonadizm, anovulatar infertilite, depresyon, anksiyete, kilo alımı, erkeklerde empotans, infertilite, azalmış libido

oluşturur. Erkeklerde galaktore ve jinekomasti nadirdir. Makroadenomlarda bası bulguları ön planda olup kranial sinir disfonksiyonu, görme kaybı, hipopituitarizm yapabilir. Hipogonadal durum, kadında osteoporoz, erkeklerde kortikal ve trabeküler osteopeniye sebep olur. Kadında belirtiler nedeni ile tanı daha erken konurken, erkeklerde tanı daha geç konmaktadır.^{115,133,134,136}

Tanı: Prolaktinoma tanısı klinik yakınması olan hastada prolaktin yüksekliği ve BT ve MR ile konulur. Normalde serum PRL düzeyi 20-25 ng/ml'dir.^{2,73} Patolojik prolaktin fazlalığı için PRL düzeyi normalin üst sınırının 5 katından fazla olmalıdır. Kadınlarda PRL seviyesi 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, hipotroidizm, kronik renal yetmezlik, siroz, stalk bası etkisi ve diğer neoplastik, inflamatuvar, yapısal sellar lezyonları akla getirmelidir. Kadınlarda PRL düzeyinin 100-200 ng/ml üzeri olması kesin prolaktinoma tanısı koydurur. Erkeklerde PRL düzeyi 200 ng/ml'nin altındadır. İnvazif adenomda PRL düzeyi 1000 ng/ml'in üzerindedir. Kavernöz sinüs invazyonunda prolaktin daha yüksektir.^{133,136,146}

MR'daki lezyon büyüklüğü ile PRL düzeyi koreledir. Adenom ile birlikte adenomun kavernöz sinüse infiltrasyonu, kafa kaidesine invazyonu, suprasellar uzanımı ve tümör içi hemoraji ve kist formasyonu BT ve MR'da ayrıntılı olarak görülür.^{30,65,100,136}

Tedavi; Cerrahi, medikal tedavi, radyoterapi ve radyocerrahi modalitelerini içerir. 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.^{26,133,134,136,138}

Cerrahi endikasyonlar: Hamilelik isteği, primer amenore, erkek hastalar, kişisel tercih, pituitar apopleksi, kistik prolaktinoma, sfenoid sinüs erozyonu, tedavi görmeyen hastada 200 ng/ml'ye ulaşan PRL seviyesi, bromokriptine rağmen progressif olarak PRL yükselmesi, bromokriptine rağmen yeterli tümör küçülmesi olmaması, takipte tümör büyümesi, medikasyonun yan etkilerinin görülmesi, bromokriptin kullanırken rinore gelişmesi, kitle etkisi, kesin olmayan prolaktinoma tanısı ve tanı ihtiyacıdır.^{62,115,131,133,134,136}

Belirgin hiperprolaktinemisi olmayan mikroadenomlarda cerrahi, büyük- invazif prolaktinomalarda bromokriptin başlanmalı, klinik-radyolojik takip yapılmalıdır. Solid tümörler medikal tedaviye cevaplı, kistik tümörler az cevaplıdır. Postoperatif hiperprolaktinemi varlığında azaltılmış doz bromokriptin veya radyoterapi uygulanmalıdır.^{115,133,134,136}

Büyük tümörlerde cerrahi kür (< 20 ng/ml) daha azdır. PRL > 200 ng/ml ise %50'den fazla rekürrens, PRL > 250 ng/ml ise %70'den fazla rekürrens görülür.

Endokrinolojik rekürrens hiperprolaktinemi relapsı olduğunda, endokrin yetersizlik ise cerrahi sonrası sabah PRL > 20 ng/ml olduğunda düşünülür.^{115,138, 146,147,}

Medikal Tedavi

Dopamin Analogları Bromokriptin, Cabergoline, Lisurgide, Pergolide, Metergoline, Guinagolide'dir. En sık kullanılan bromokriptin ve cabergoline'dir.^{3,7,78,80,99,102,133,134,136,}

Bromokriptin: Dopamin analogu olup semisentetik ergot alkaloididir. Dopamin reseptör stimülasyonu ile PRL üretimini suprese eder, serum prolaktinini azaltır, tümörü küçültür ve tümör büyümesini inhibe eder.^{3,7,78,80,99,102} Bromokriptin tedavisi tümörde hücre küçülmesi, dejeneratif, nekrotik ve fibrotik değişiklikler yapar, sitoplazmik ve nükleer volümler azalır. Bromokriptin kesilince bu değişiklikler geri döner. Tedaviye 0.625 mg ile başlanıp haftada bir 1.25 mg artırılır, günlük doz 5-7.5 mg'dır. Makroadenomlarda doz 15-20 mg/gün'e kadar çıkılabilir. PRL normale düşmez ve gonadal fonksiyonlar normale dönmezse cerrahi ve medikal yaklaşım birlikte uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası, hiperprolaktinemi medikal tedaviye daha iyi cevaplıdır ve daha düşük dozlara ihtiyaç duyulur. İlaç kesilirse hiperprolaktinemi ve tümör ekspansiyonu tekrarlar. Bromokriptin tedavisi ile kadınlarda menstruasyon 6 ay içinde tekrar başlar, fertilité düzelir, galaktore devam edebilir. Erkeklerde testosteron seviyesi normale döner. Hamile kalmak isteyen kadınlarda cerrahi dekompresyon yapılmalıdır. Hamilelik esnasında belirgin tümör büyümesi olursa bromokriptin güvenle kullanılabilir. Konjenital anomali, spontan abortus veya multipl doğum riskini arttırmamıştır. Doğan çocuğun motor ve psikolojik gelişmesi de normal bulunmuştur.^{3,7,78,80,99,102,136}

Bromokriptinin yan etkileri: Halsizlik, başağrısı, bulantı-kusma, postural hipotansiyon, abdominal kramplar, konstipasyon, nazal konjesyon, depresyon, halusinasyon, makroadenomlarda tümör küçülmesine bağlı BOS fistülü ve üç aydan fazla kullanımda cerrahi rezeksiyon güçlüğüdür.^{3,7,78,80,99,102,136}

Cabergoline bromokriptine cevap vermeyen %70 hastada efektiftir ve yan etki daha azdır. Başlangıç dozu 0.25 mg/haftada 2 gündür. Ayda bir doz arttırılarak maksimum 1 mg/haftada 2 gün uygulanır. İdame dozu haftada 2 gün, 0.25-0.5 mg'dır.⁹⁹

GH Salgılayan Adenomlar: Fonksiyonel hipofiz adenomlarından ikinci sıklıkta görülenidir.⁸¹⁻⁸³ Akromegali (epifiz kapandıktan sonra) ve gigantizm (epifiz kapanmadan önce) kliniği oluştururlar. Erkek ve kadında eşit sıklıktadır. En sık 40-50 yaşlarında klinik tanısı konur.⁸¹⁻⁸⁵ Hipofizde GH sekrete eden somatotrop adenom %99 oranında görülürken %1 ektopik GHRH sekresyonu vardır. GH salgılayan adenomların %85-90'ı makroadenom %10-15'i mikroadenomdur. Genç hastalarda tümör daha büyük olup, daha hızlı büyüme görülür. 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 5 ng/ml'den, yüksek olup, %90 olguda 10 ng/ml'den yüksektir. 44,92,93, 131,133,134,

Klinik olarak çocuklarda uzun kol ve bacaklar ile birlikte çok uzun vücut ile karakterize gigantizm (devlik) oluşur. Akromegali kliniği ise tipik olup, yüz hatlarında kabalaşma, nazolabial olukta belirginleşme, dilde büyüme, prognatizm, diş aralıklarında ayrılma, sinüslerde belirginleşme, yumuşak doku proliferasyonu, el ve ayakta büyüme, terleme, sıcak intoleransı, yağlı cilt, kilo alma, akne, sebace kistler, baş ağrısı, görme alanı ve keskinliğinde bozulmalar, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, yüksek serum fosforu, parestezi, guatr gelişimi, akantozis nigrikans, hipertansiyon, kalb yetmezliği, böbrek taşları, vertebralarda uzama ve irileşme, spinal stenoz, artropati ile karakterizedir.^{2,81-88} Mortalite kardiovasküler, serebrovasküler ve solunum sistemi problemleri nedeni ile 2-3 kez artmıştır. Kolon karsinomu riski 5-8 kez artmıştır.^{110,133,134}

Tanı: Endokrinolojik testlerde GH > 5 ng/ml ve artmış IGF-(Insulin like growth factor I) (Somatomedin C) 1 düzeyi veya OGTT sırasında en düşük GH değeri > 1 ng/ml olması ve BT ve MR'da hipofiz adenomunun gösterilmesi ile konur. 24 saatlik GH ortalaması < 2.5 ng/ml ise akromegali ekarte edilir.^{5,85,92,93,133,135,}

Tedavi: Yaşamı tehdit eden malign endokrinopati nedeniyle agresif tedavi uygulanmalıdır. Tedavinin amacı: Kitle etkisini azaltmak, GH ve IGF-I restorasyonu sağlamak ve birlikte olan hormon eksikliğini replase etmektir. Serum IGF-I düzeyi tümör sekresyonu ve tedaviye cevapta güvenilir bir parametredir. Başarılı tedavi GH 2.5 ng/ml'den düşük ve normal IGF-I ve klinik düzelme ile olur.^{35,85,92,93,133}

Tedavi: Cerrahi (genellikle transsfenoidal yaklaşımı), medikal tedavi (somatostatin analogları, dopamin agonistleri, büyüme hormonu reseptör antagonisti) ve RT'yi içerir. Tedavide birinci seçenek cerrahidir.^{81,97,110,133,}

Cerrahi: Mikroadenomda transsfenoidal cerrahi ilk seçenektir. GH ve IGF-I yüksekliği cerrahi sonrası devam ederse medikal tedavi ve RT uygulanır. Makroadenomda kür, kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle düşüktür. Makroadenomda transsfenoidal, transkranyal veya kombine cerrahiyi takiben medikal tedavi ve RT birlikte uygulanmaktadır.^{81, 85,92,133,}

Cerrahi ile mikroadenomda %66-100 hastada, makroadenomda < %49-77 hastada GH kontrol altına alınabilmekte, normal IGF-1 ~ %50 hastada sağlanabilmektedir.^{85,110}

Medikal tedavide somatostatin analogları, dopamin agonistleri, büyüme hormonu reseptör antagonisti kullanılır.^{81,85,92,93,102,110,133,} Endikasyonları: Cerrahi kontrendike olanlar, GH ve IGF-I postoperatif yüksek seyredenlerde RT'ye alternatif olarak, cerrahi ve RT sonrası GH ve IGF-I yüksek seyredenlerdir. RT ile birlikte uygulanabilir ve RT'nin etkilerini beklerken GH supresyonu sağlar.^{3,81,102,110,133,}

Dopamin agonisti olarak Bromokriptin (20 mg/gün) ve Cabergolin 0.5 mg/hafta-0.5 mg/gün olarak kullanılır. Bromokriptin ile BH < 10 ng/ml %50, BH < 5 ng/ml %10-20, semptomlarda düzelme %70 ve tümör küçülmesi %10-15 oranında sağlanır.^{2,3,82,83} Somatostatin analogu olarak octreotid ve lanreotid kullanılır. En sık kullanılan octreotiddir.^{35,92,93,114,133,134,}

Octreotid: 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 30-60 dk da düşürür ve maksimal supresyon 2-4 saatte olur. Birkaç haftada bir uzun etkili analogları uygulanabilir. Başlangıç dozu 3 x 100 µg sc. Yeterli supresyona ulaşana kadar doz arttırılır (300-600 µg/gün çoğunlukla yeterli). Maksimum doz 1500 µg/gün'dür. %75-90 klinik ve biokimyasal düzelme yapar. Mikst GH-PRL tümörlerde %50 octreotid ile PRL supresyonu da olur. α-subunit yükselmesi de octreotide cevap verir. GİS yakınmaları ve safra taşı gelişimi yan etkileridir.^{41,81,85,92,110,111,133,}

Büyüme hormonu reseptör antagonisti olarak pegvisomant kullanılır. Ancak günlük pratikte sık kullanılmamaktadır.^{41,81,110,111}

RT: Konvansiyonel RT veya gamma knife radyocerrahi uygulanabilir. Konvansiyonel RT ile kontrol en erken 7.1 yıl, genellikle 20-25 yılda, IGF-1 de normalleşme hastaların 1/3'ünde, hipopituitarizm %50-60 görülür. Gammaknife radyocerrahide BH'da en erken düşme 1.4 yıl, IGF-1'de normalleşme %35, yeni oluşan hipopituitarizm: %29 olguda görülür.^{5,85,92,133}

Takipte en önemli parametre IGF-I seviyesi olup sadece GH düzeyi, diurnal varyasyon ve strese reaksiyon nedeniyle güvenilir değildir.^{81,133}

Kortikotropinomalılar: Cushing tarafından 1932 yılında bildirilen 12 olgu ile bu sendroma ilgi çekilmiş,²² 1958 yılında Clayton⁹¹ Cushing hastalığının hipofiz adenomu ile ilişkisini göstermiştir. Cushing Sendromu ACTH'nin aşırı salınımı ile hiperkortizolemi, 24 saatlik idrarda serbest hidrokortizon veya hidrokortizon metabolitleri (17-hidroksisteroidler) ile karakterizedir.^{11,61,113,121,131,133,134,}

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, medüller 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, diabet, polikistik over sendromu) olarak farklı nedenler sonucu oluşmaktadır. Hipofizden ACTH hipersekresyonu ile karakterize Cushing hastalığı, Cushing sendromunun çoğunluğunu oluşturmaktadır.^{11,113, 133}

Kortikotrop adenomlar cerrahi olarak opere edilen hipofiz adenomlarının %8-10'unu oluşturur.² Kadınlarda erkeklerden daha sık olup 3:1 ile 10:1 oranında görülür.² Her yaşta görülebilmekle beraber 30-50 yaşlarında daha sıklıkla görülmektedir.^{11,121,133}

Klinik: Cushing Hastalığı gövdesel obezite, supraklaviküler ve dorsoservikal yağ birikimi(buffalo hörgücü), tipik aydede yüzü, hipertansiyon, amenore, impotans, proksimal kas güçsüzlüğü, cildin kolay morarması, strialar, psikolojik bozukluklar, hirsutizm, hiperpigmentasyon, akne, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyonlara yatkınlık, yüzeysel mantar enfeksiyonları, baş ağrısı, görme keskinliği ve alanında bozukluklar, glukoz intoleransı, hipertansiyon, osteopeni, sırt ağrısı, kompresyon fraktürleri, patolojik kırıklar, miyopati, adale güçsüzlüğü, interfilite, menstrüel bozukluklar, libido azalması ile karakterizedir. Semptom başlangıcından sonraki 5 yılda mortalite %50'ye ulaşır. Kardiovasküler komplikasyonlar mortalitede en etken neden olup enfeksiyon ve suisid diğer nedenlerdir.^{11,62,77,113,131,133,134,}

Tanı

Cushing hastalığının tanısı endokrinolojik kriterlere göre konur. Hiperkortizolemi, kortizolun diurnal sekresyon kaybı, idrarda yüksek serbest kortizol atılımı, düşük doz (1 mg) deksametazon ile ACTH supresyonu olmaması, yüksek doz (8 mg) deksametazon testi ile ise belirgin ACTH supresyonu olması ile tanı konur.^{11,121,133,146} Plazma ACTH yükselmesi Cushing hastalığında (80-200 pg/mL) ektopik ACTH üreten lezyonlardan (> 200 pg/mL) daha düşüktür. CRH stimülasyon testi ile hipofiz adenomunda plazma ACTH düzeyi %50 ve kortizol düzeyi %20 artar. Hipofiz adenomu için CRH supresyon testi ve yüksek doz deksametazon testi %98 tanı koydurur. Petrosal ve kavernoöz venöz kandaki ACTH ile periferik venöz kandaki ACTH ölçümleri patolojinin hem hipofiz kaynaklı olup olmadığını hem de lezyon lokalizasyonunu bize bildirir.^{11,77,104,106,121,133,} Gradyent 1.7 den az ise ektopik ACTH üreten lezyon vardır. CRH sonrası petrosal ven/periferik ACTH oranı 3'den fazla ise Cushing hastalığını gösterir. İki petrosal sinüs arasındaki ACTH oranı 1.5'dan fazla olan taraf mikroadenom lokalizasyonunu (%70) gösterir.^{104,106} Cushing Hastalığında MR sensitivitesi %70, spesifitesi %87 olup olguların %50'sinde mikroadenom vardır, %50 normaldir.^{11,121}

Tedavi: Mikroadenomlarda seçilecek tedavi cerrahidir ve total rezeksiyon yapılmalıdır. Ameliyatta adenom bulunamazsa petrosal veya kavernoöz sinüs kateterizasyon lateralizasyonuna göre hemihipofizektomi, remisyon olmazsa total hipofizektomi gerekir. Ameliyatta tümör bulunamazsa %69'dan az remisyon, selektif adenektomide %70-90 remisyon görülür. Makroadenomlarda cerrahi sonrası ACTH yüksek seyrederse radyoterapi/radyocerrahi uygulanır. Makroadenomlarda remisyon %54'ten azdır.^{11, 121,133} Erişkinlerde konvansiyonel radyoterapiye cevap %40 olguda ve 12-18 aydan sonradır.

Rekürrens için en iyi parametre serbest üriner kortizoldür. Rekürrenste birinci seçilecek işlem yine transsfenoidal eksplorasyon olmalıdır. Tedaviye cevapsız

olgularda (%60) total bilateral adrenalectomi uygulanır. Cerrahi uygulanamayan hastalarda 6-9 ay süreyle, kortizol sekresyonu supresyonu için adrenolitik ajan mitotane verilir. Adrenal yetmezliği önlemek için deksametazon replasman tedavisi yapılır. Mitotana %20 olgu cevapsızdır. Bu olgulara adrenal enzim inhibitörü aminoglutethimide verilir. Diğer adrenal enzim inhibitörleri metyrapone ve ketoconazole'dir. Cushing hastalığında büyüme ve rekürrens hızı yüksek olması nedeni ile yakın takip önemlidir.^{4,11,121,133}

Nelson Sendromu: Bilateral adrenalectomiye takiben kortizol inhibisyonu kaybı ile büyük miktarda ACTH salgılanması nedeni ile hipofizdeki adenomun progresyonu sonucu görülür. Adrenalectomiden birkaç ay-birkaç yıl sonra gelişir. Adrenalectomize Cushing hastalığında %10-80 oranında görülür. Tümör daha büyük ve invazivdir. Yüksek ACTH ve MSH ile derideki melanositlerin stimule 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.^{11,133}

Tirotrop Adenomlar

TSH sekrete eden adenomlar nadirdir. Tüm hipofiz adenomlarının %0.5-1'ini oluştururlar. Makroadenom ve invaziv adenom sıklıktır. Klinik olarak hastaların tümünde hipertroidi ve diffüz guatr görülür. T3, T4 ve TSH ve alfasubunit yüksektir. Primer hipertroididen ayırıcı tanısı bazal α -subunit/TSH molar oranı > 1 olması ve eksojen TRH uygulamasının TSH ve α -subunit sekresyonunu stimule etmesi ile yapılır. En sık PRL ve GH olmak üzere (%25) diğer hormonların da sekresyonu olur. Tedavi cerrahi olup, transsfenoidal rezeksiyon birinci seçenektir. 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 düzelleme %75 olarak bildirilmiştir. Dopamin agonistlerinden bromokriptin ve cabergolin daha az etkilidir.^{4,48,96,97}^{45,103,131,146,}

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 immünhistokimyasal tetkikler sonucu tanı konur. Genellikle 50-55 yaşlarında ve erkeklerde daha fazla (1,5/1) görülür. Nonfonksiyone hipofiz adenomları gibi tipik olarak kitle etkisi oluştururlar. Baş ağrısı ve vizüel defisitler %90 olguda görülür. Hipopituitarizm sıklıktır. Gonadotropin hipersekresyon kliniği çok nadirdir. Erkeklerde yüksek testosteron düzeyi, çocukta prekoks puberteye neden olur. Endokrinolojik tetkiklerde serum serbest beta-FSH %37, alfa-subunit %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 GHRH analogları etkisizdir.^{74,131,146,123}

Nonfonksiyonel adenomlar:

Klinik veya endokrinolojik hormon fazlalığı olmayan adenomlardır. Hipofiz denomlarının %20-30'unu oluştururlar. Null cell adenomlar, onkositomer, 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 oluşturmadıkları için daha geç dönemde ortaya çıkarlar. 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.^{98,112,131,}

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 sıktır. Hormon aktif (PRL ve ACTH sık, GH ve TSH nadir) adenomlarda sık olup nonfonksiyonel adenomlarda daha az (%25) görülmektedir. 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'dür.^{109,116,131}

İnsidentaloma (Rastlantısal hipofiz adenomu)

İnsidentaloma (rastlantısal hipofiz adenomu), hipofiz tümörü düşündürecek herhangi bir yakınması olmayan veya başka bir nedenle yapılan BT-MR'larda %13 oranında görülmektedir. Sessiz adenomlar klinik belirti oluşturmayan hormon salınımı ve hipopituitarizme neden olurlar. Nonsekretuar insidental mikroadenomlarda yıllık radyolojik kontrol yeterli iken makroadenomlarda vizüel semptom veya hipopituitarizm varsa cerrahi girişim yapılmalı, yoksa 6 aylık kontroller ile izleme alınmalıdır.^{21,98,100}

Pitüiter Apopleksi

Hipofiz adenomlarının %1-2'sinde görülür. Hipofiz adenomunun ani büyümesi ile adenom içindeki vasküler yapıdaki değişiklik veya superior hipofizeal arterin diafragma sellada kompresyonu sonucu adenomda hemorajik enfarkt gelişir. Şiddetli

baş ağrısı, meningismus, görme bozukluğu, total oftalmopleji, bilinç değişikliğinden lme kadar varan klinik tablo görülebilir. Tedavide acil transsfenoidal girişim mutlak endikasyondur. Glikokortikoid replasmanı mutlaka yapılmalıdır.^{9,83}

Sonuç

Hipofiz adenomu hastalarının endokrinolojik tedavisi nroşirrjiyenin sorumluluğunda endokrinoloji ile birlikte yapılmalıdır. Akromegali ve Cushing hastalığında, tirotrop adenomlar, gonadotrop adenomlar ve nonfonksiyonel adenomlarda ilk seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Prolaktinomada her olgu ayrıntılı olarak tartışılmakla beraber medikal tedavi seçilecek birinci tedavi yöntemidir. Cerrahide ilk seçenek transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi ve medikal tedavi yanında konvansiyonel radyoterapi ve radyocerrahi tedaviyi tamamlayan seçeneklerdir.



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak-2011 ile Ağustos-2012 yılları arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji kliniğinde hipofiz makroadenomu nedeniyle sublabial-transsfenoidal yöntemle aynı uzman tarafından (EÇ) opere edilen 59 olgunun sonuçları araştırılmıştır.

Aşağıdaki epidemiyolojik karakteristikler prospektif olarak kaydedilmiştir.

Yaş

Cinsiyet

Prezentasyon Semptomları

Görme Alanı Testindeki Bulgular

Hormonal Fonksiyonel Yetersizlik

Hormonal Fazlalık (Fonksiyonel Adenomlar)

Radyolojik Değerlendirmeler

Parasellar/Kavernöz Sinüs İnvazyonu (Knosp Evrelemesi)

Suprasellar Uzanım (Modifiye Hardy Evrelemesi)

Preoperatif Tümör Volümü (cm³)

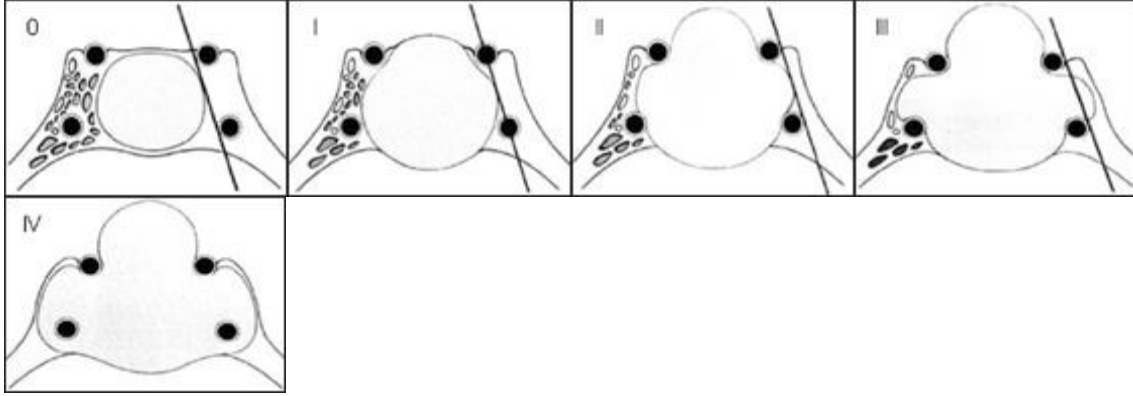
Postoperatif Tümör Volümü (cm³)

Radyolojik Değerlendirmeler

Preoperatif radyolojik değerlendirmeler İV-GD T1 ağırlıklı hipofiz MRG incelemelerinde yapılmıştır. Preoperatif incelemeler farklı merkezlerin farklı marka ve model MRG cihazları ile yapılmıştır. Tüm hastalara cerrahi girişim sonrası ilk 24 saat içerisinde dinamik-kontrastlı hipofiz MRG'si varsa tümör artığının hacim ölçümleri de bu inceleme üzerinde yapılmıştır. Olguların histopatolojik incelemeleri (immünohistokimyasal değerlendirmeler de dahil) ve hormonal düzelme varsa kaydedilmiştir.

Parasellar/ kavernöz sinüs invazyonu Knosp¹³³ sınıflamasına göre evrelere ayrılmıştır. Burada adenomun, internal karotis arterinin supra- ve intrakavernöz segmentlerinin medial ve lateral kenarlarına çizilen teğetleri ne kadar geçtiğine bakılır. İstatistiksel değerlendirmede Knosp I evresi dışındaki tüm evreler ,kavernöz sinüs invazyonunu var olarak kabul edilmiştir.

Şekil 2: Kavernöz sinüs invazyonunun Knosp sınıflamasına göre şematize edilmesi



Tablo 2: Knosp sınıflamasında kavernöz sinüs invazyonunun dereceleri

Evre	İnvazyonun değerlendirilmesi
0	Kavernöz sinüs invazyonu yok, medial interkarotis teğet geçilmemiş
I	Medial teğet geçilmiş, fakat midkarotis hat geçilmemiş
II	Midkarotis hat geçilmiş fakat lateral teğet geçilmemiş
III	Lateral teğet geçilmiş
IV	İntrakavernöz ICA tamamen çevrelenmiş

Suprasellar uzanım için Hardy' nin^{51,52} modifiye edilmiş sınıflaması kullanılmıştır.

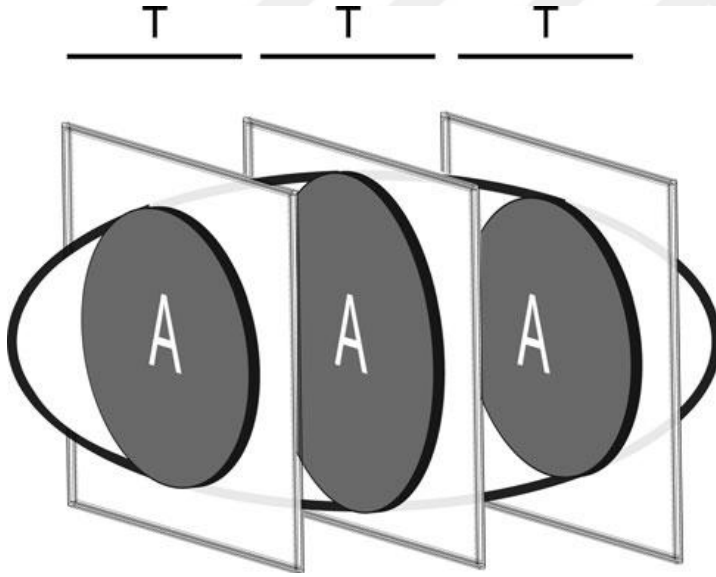
Tablo 3: Suprasellar uzanımın Modifiye Hardy Skalasına göre evrenmesi

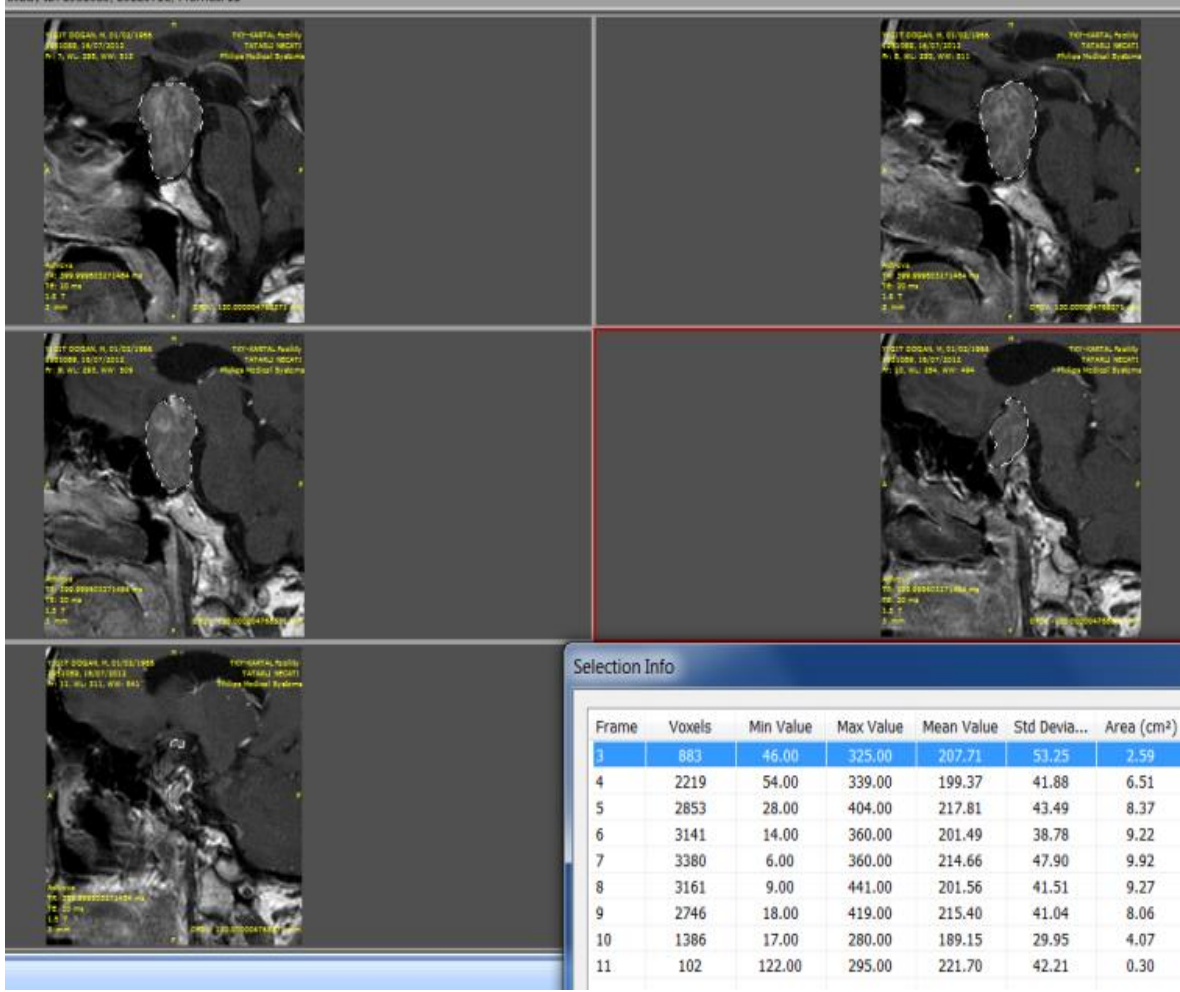
Evre	Suprasellar uzanım
0	Yok
A	Suprasellar sisternaya uzanım
B	3. ventrikülün anterior resesi kapalı
C	3. ventrikül tabanı tümüyle yer değiştirmiş

Hacim ölçümleri Sante DICOM Editor 3.1.24 programında yapılmıştır. Bu program bir DICOM görüntüleme ve düzenleme yazılımıdır. Bu yazılım temel olarak ,adenom veya artığın hacmini hesaplarken anatomik olarak önden arkaya veya yukarıdan aşağıya doğru ardışık olarak seçilen bütün kesitlerdeki elipsoid alanların yüzey ölçümlerini toplayıp kesit kalınlığı ile çarpmaktadır. Bu aslında başka araştırmacılar tarafından radyolojik alan ve volüm ölçümlerinde kullanılmış Cavalieri yönteminden başka bir şey değildir. Yazılımın avantajı sadece elipsoid değil “free hand” alan seçimine izin vererek toplam volümün neredeyse aslının aynı gibi hesaplanmasına izin vermesidir.

Şekil 3: MRG de volüm ölçümünün Cavalieri prensipleri ile anlatımı. Cavalieri yönteminin elipsoid bir obje üzerinde gösterilmesi. Buna göre toplam volüm kesit kalınlığı ile her bir kesitteki seçilen alanın çarpımlarının toplamına eşittir.

Volüm= $T \times (\sum A_{1-m})$ denkleminde T; kesitler arası mesafe, A seçilen alanın yüzey ölçümüdür.





Şekil 4: Sante DICOM Editor 3.1.24 programında volüm hesaplaması

Cerrahi sonuçları değerlendirirken postop tümör volümü 0 cm³ olanlar Gros Total Rezeksiyon (GTR) bunun dışındaki her tümör artığı Sub Total Rezeksiyon (STR) olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel yöntemler

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 programı ile MedCalc 9 programları kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Man Whitney U testi kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho Testi kullanılmıştır. Sınır (*cut-off*) değerleri hesaplanırken ROC(*Receiver Operating Curve*) eğrisi analizi kullanılmıştır. Bağımsız değişken ile bağımlı değişken

arasındaki nedenselliği neden-sonuç ya da faktör-cevap Şeklinde matematiksel model olarak ortaya koymak için regresyon analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda Ortalama \pm Ss(standart sapma) ve Medyan \pm IQR (inter quartile range) değerler Şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise Frekans(n) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değerleri 0,05 ten kk anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler www.tibbiistatistikci.com , www.medicalstatistic.com un bilgi ve tecrübelerinden yararlanılmıŐtır.



SONUÇLAR

Temel özellikler

Yaşları 21 ile 77 arasında değişen toplam 59 olgunun yaş ortalaması $50,8 \pm 14$ di. Tüm seri 30(%51) kadın ve 29(%49) erkek hastadan oluşuyordu; kadın/erkek oranı yaklaşık 1/1'di. Tüm seride ortalama preoperatif tümör volümü $7,75 \pm 5,47$ cm³ ve medyanı 6 (19,3-1,2) cm³, postoperatif ortalama tümör volümü $0,62 \pm 1,04$ cm³ ve medyanı 0,3 (5,0-0,0) cm³ dir.(**Tablo 1**)

Tablo 4: Preoperatif Volüm ve Postoperatif Volüm değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Volüm cm ³	Ortalama \pm Ss	Medyan Range (max-min)
Preoperatif Volüm cm ³	7,75\pm5,47	6 (19,3-1,2)
Postoperatif Volüm cm ³	0,62\pm1,04	0,3 (5-0)

Ss: Standart Sapma

Tüm serideki fonksiyonel adenom sayısı 17 dir (%28). Bunların da 11'i GH, 6'sı PRL sekrete eden adenomlardı.

Tüm serideki en yaygın başvuru nedeni vizüel yakınmalar (31 olgu, %52) ve başağrısıydı (25 olgu, %42). Erkek olgularda impotans ,kadın olgularda ise amenore yaygın semptomlardı. Fonksiyonel adenomlu hasta grubunda çoğunluğu GH sekrete edenler oluşturduğu için akromegali bulgu ve belirtileri baskındı.

Tablo 5: Çalışma grubunun preoperatif genel epidemiyolojik özellikleri.

Yaş		$50,8 \pm 14$
Cinsiyet		
	Kadın	30
	Erkek	29
Prezentasyon Semptomları		
	Görme Bozukluğu	31

	Baş ağrısı	25
	Akromegali	10
	Amenore-galaktore	9
	Libido Kaybı	9
Fonksiyonel durum		
	Fonksiyonel	17
	Nonfonksiyonel	42
Preoperatif volüm		7,75±5,47 cm ³
	>10 cm ³	17
	<10 cm ³	42
Knosp sınıflaması		
	Evre 0	13
	Evre I	15
	Evre II	11
	Evre III	14
	Evre IV	6
Modifiye Hardy sınıflaması		
	Evre 0	11
	Evre A	13
	Evre B	20
	Evre C	15

Tüm seri preoperatif Knosp evresine göre incelendiğinde; olguların 14(23,7%)'ü Evre 0, 18(30,5%)'i Evre I, 10(16,9%)'u Evre II, 11(18,6%)'i Evre III ve 6(10,2%)'si evre IV idi.

Preoperatif Hardy Evresine göre dağılımlar incelendiğinde; olguların 11(% 18,6)'i Evre 0, 13(% 22)'ü evre A, 20(% 33,9)'si Evre B ve 15(% 25,4)'i Evre C idi.

Postoperatif Volüme göre dağılımlar incelendiğinde; olguların 27(% 45,7)'si GTR ve 32(% 54,3)'i STR idi. (Tablo 3)

Tablo 6: Preoperatif Knosp, Preoperatif Hardy ve Postoperatif Volüm değişkenlerinin dağılımları

	Sub Grup	Frekans(n) Yüzde(%)
Preoperatif Knosp Evresi	EVRE 0	14 (23,7%)
	EVRE I	18 (30,5%)
	EVRE II	10 (16,9%)
	EVRE III	11 (18,6%)
	EVRE IV	6 (10,2%)
Preoperatif Hardy Evresi	EVRE 0	11 (18,6%)
	EVRE A	13 (22%)
	EVRE B	20 (33,9%)
	EVRE C	15 (25,4%)
Postoperatif Volüm cm ³	GTR	27 (47,5%)
	STR	32 (52,5%)

Preoperatif volüm, postoperatif volüm alt gruplarına göre değerlendirildi.(Tablo 4)

Postoperatif volüm de GTR yapılan olguların medyanı $4,9\pm 4,6$, STR yapılan olguların medyan $7,2\pm 10,55$ değerinden daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak önemli ölçüde anlamlı olduğu saptandı($P=0,001$).

Tablo 7: Preoperatif Volümün Postoperatif Volüm alt gruplarına göre değerlendirilmesi

	Postop Volüm cm ³		P Değeri
	GTR	STR	
	[Medyan±IQR]	[Medyan±IQR]	
Preoperatif Volüm cm ³	4,9±4,6	7,2±10,55	0,001

Preoperatif Knosp Evresi ve Preoperatif Hardy Evresinin Postoperatif Volümde GTR-STR oranlarına göre dağılımları değerlendirildi.(Tablo 4)

Preoperatif Knosp Evresi ile Postoperatif Volüm (GTR-STR) arasında istatistiksel önemli düzeyde anlamlı bir fark saptandı(P<0,001). Preoperatif Knosp Evresi 0 olan 14 olgunun 12(85,7%)'si GTR ve 2(14,3%)'si STR, Evre I olan 18 olgunun 13(72,2%)'ü GTR ve 5(27,8%)'i STR, Evre II olan 10 olgunun 2(%20)'si GTR 8(80%)'i STR, Evre III olan 11 olgunun 11(100%)'ide STR ve Evre IV olan 6 olgunun 6 (%100)'sıda STR dir. GTR yapma oranı Evre 0,Evre I ve Evre II de STR'den daha fazla iken Evre III ve Evre IV te STR oranı GTR yapma oranından daha fazladır.

Preoperatif Hardy Evresi ile Postoperatif Volüm (GTR-STR) arasında istatistiksel önemli düzeyde anlamlı bir fark saptandı (P=0,021). Preoperatif Hardy Evresi 0 olan 11 olgunun 9 (81,8%)'i GTR 2(18,2%)'si STR, Evre A olan 13 olgunun 6(46,2%)'sı GTR 7(53,8%)'si STR, Evre B olan 20 olgunun 9(45%)'si GTR 11(55%)'i STR ve Evre C olan 15 olgunun 3(20%)'ü GTR 12(80%)'si STR dir. GTR yapma oranı Evre 0 da STR'den daha fazla, Evre C de STR oranı GTR yapma oranından daha fazla iken ,Evre A ve Evre B de her ne kadar STR oranı fazla görünse de GTR yapma oranı ile yakın bir orana sahiptir.

Tablo 8: Preoperatif Knosp Evresi ve Preoperatif Hardy Evresinin Postoperatif Volümde GTR-STR oranlarına göre değerlendirilmesi

		Postop Volüm cm ³		P
		GTR	STR	
		[n (Satır %) (Sütun %)]	[n (Satır %) (Sütun %)]	Değeri
Preoperatif Evresi	Knosp			
	EVRE 0	12 (85,7%) (44,4%)	2 (14,3%) (6,3%)	<0,001
	EVRE I	13 (72,2%) (48,1%)	5 (27,8%) (15,6%)	

		EVRE II	2 (20%) (7,4%)	8 (80%) (25%)	
		EVRE III	0 (0%) (0%)	11 (100%) (34,4%)	
		EVRE IV	0 (0%) (0%)	6 (100%) (18,8%)	
		EVRE 0	9 (81,8%) (33,3%)	2 (18,2%) (6,3%)	
Preoperatif Evresi	Hardy	EVRE A	6 (46,2%) (22,2%)	7 (53,8%) (21,9%)	0,021
		EVRE B	9 (45%) (33,3%)	11 (55%) (34,4%)	
		EVRE C	3 (20%) (11,1%)	12 (80%) (37,5%)	

Pearson Chi-Square Test

Preoperatif Volüm cm³, Postoperatif Volüm cm³, Preoperatif Knosp Evresi ve Preoperatif Hardy Evresi değişkenlerin bir biri ile korelasyon sonuçları değerlendirildi.(Tablo 5)

Preoperatif Volüm cm³ ile postoperatif Volüm cm³ arasında pozitif yönlü yüksek derecede(r=0,551) anlamlı bir korelasyon(p<0,001), preoperatif Knosp Evresi ile pozitif yönlü yüksek derecede(r=0,525) anlamlı bir korelasyon(p<0,001) ve preoperatif Hardy Evresi ile pozitif yönlü mükkemel derecede(r=0,830) anlamlı bir korelasyon(p<0,001) saptandı.

Postoperatif Volüm cm³ ile Preoperatif Knosp Evresi arasında pozitif yönlü mükkemel derecede(r=0,800) anlamlı bir korelasyon(p<0,001), Preoperatif Hardy Evresi ile pozitif yönlü orta derecede(r=0,491) anlamlı bir korelasyon(p<0,001) saptandı.

Preoperatif Knosp Evresi ile Preoperatif Hardy Evresi arasında pozitif yönlü yüksek derecede($r=0,491$) anlamlı bir korelasyon($p<0,001$) saptandı.

Postoperatif Volüm cm^3 ile korelasyona sahip olan değişkenler en yüksek korelasyon Preoperatif Knosp Evresi daha sonra Preoperatif Volüm cm^3 ve en az korelasyona sahip Preoperatif Hardy Evresidir.

Tablo 9: Preoperatif Volüm cm^3 , Postoperatif Volüm cm^3 , Preoperatif Knosp Evresi ve Preoperatif Hardy Evresi değişkenlerin bir biri ile korelasyonları

Korelasyonlar		r	P
Preoperatif Volüm cm^3	* Postoperatif Volüm cm^3	0,551	<0,001
Preoperatif Volüm cm^3	* Preoperatif Knosp Evresi	0,525	<0,001
Preoperatif Volüm cm^3	* Preoperatif Hardy Evresi	0,830	<0,001
Postoperatif Volüm cm^3	* Preoperatif Knosp Evresi	0,800	<0,001
Postoperatif Volüm cm^3	* Preoperatif Hardy Evresi	0,491	<0,001
Preoperatif Knosp Evresi	* Preoperatif Hardy Evresi	0,531	<0,001

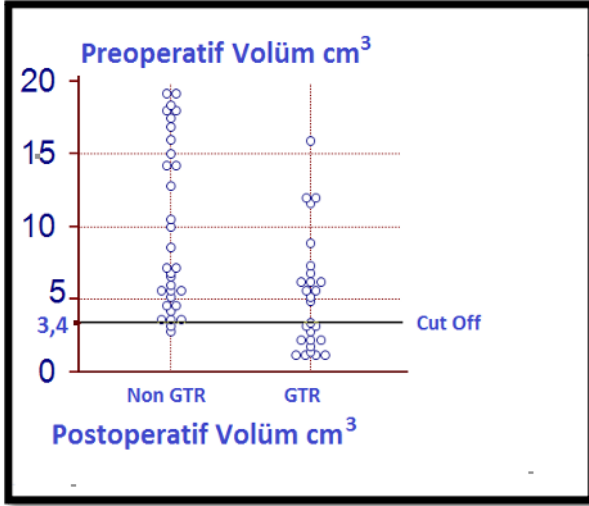
Spearman's rho Test

Preoperatif Volüm, Knosp Evresi ve Hardy Evresinin postoperatif volüm (GTR veya STR) ve Preoperatif Knosp Evresine (invazyon Yok) göre *cut-off* (kestirim) değerleri hesaplandı.(Tablo 6)

Postoperatif Volüm cm^3 GTR-STR durumuna göre Preoperatif Volüm cm^3 için belirlenen kestirim değerimiz $\leq 3,4$ olup Sensitivite değeri (48,15%), Spesifite değeri (93,75%) ve AUC değeri $0,750 \pm 0,063$ olup istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı olduğu saptanmıştır($P<0,001$).

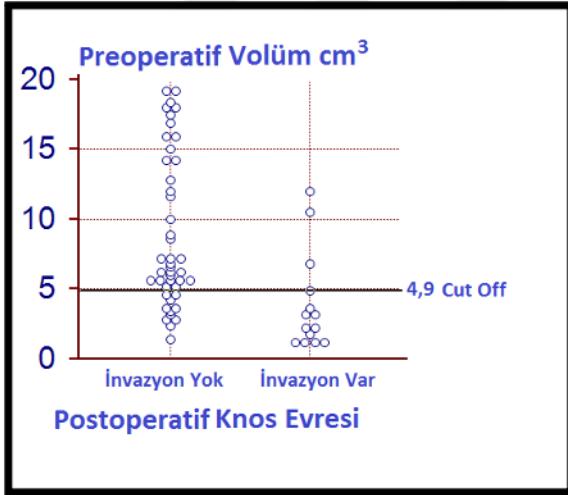
Preoperatif volüm 3,4 cm^3 değerinin üzerine çıktıkça GTR yapma olasılığı azalmaktadır. (Tablo 9 ve Grafik 1)

Grafik 1 : Preoperatif volümün cm^3 ün postoperatif volüme cm^3 göre nokta diyagramı



Knosp Evresinin invazyon durumuna göre preoperatif volüm için belirlenen kestirim değerimiz $\leq 4,9$ cm³ olup, sensitivite değeri (78,57%), spesifite değeri (75,56%) ve AUC değeri $0,817 \pm 0,057$ olup istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($P < 0,001$). **Preoperatif Volüm 4,9 cm³ değerinin üzerine çıktıkça kavernöz sinüs invazyon olasılığı artmaktadır.** (Tablo 7 ve Grafik 2)

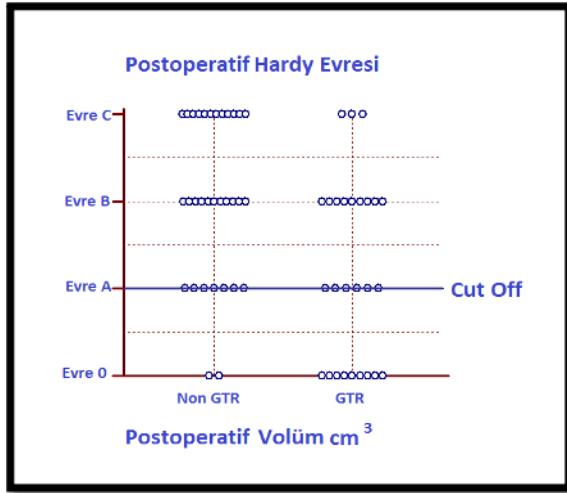
Grafik 2 : Preoperatif Volümün cm³ ün Postoperatif Knosp Evresine göre nokta diyagramı



Postoperatif volüm (GTR/STR) durumuna göre Hardy Evresi için belirlenen kestirim Evresi \leq Evre A olup sensitivite değeri (55,56%), spesifite değeri (71,87%) ve AUC değeri $0,710 \pm 0,067$ olup istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($P = 0,002$).

Preoperatif Hardy Evresi, Evre A nın üzerine çıktıkça GTR yapma olasılığı azalmaktadır.

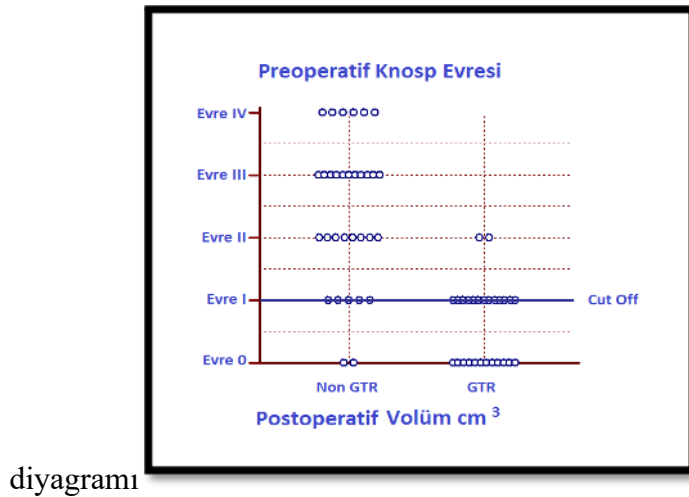
Grafik 3 : Postoperatif Hardy Evresinin Postoperatif Volüme cm³ göre nokta diyagramı



Postoperatif Volüm cm³ GTR - STR durumuna göre Preoperatif Knosp Evresi için belirlenen kestirim Evresi \leq Evre I olup Sensitivite değeri (92,59%), Spesifite değeri (78,12%) ve AUC değeri $0,893 \pm 0,042$ olup istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı olduğu saptanmıştır ($P < 0,001$).

Preoperatif Knosp Evresi, Evre I in üzerine çıktıkça GTR yapma olasılığı azalmaktadır.

Grafik 4 : Postoperatif Knosp Evresinin Postoperatif Volüme cm³ göre nokta



diyagramı

Tablo 10: Preoperatif Volümün cm³, Preoperatif Knosp Evresi ve Preoperatif Hardy Evresinin Postoperatif Volüm cm³ (GTR) ve Knosp Evresine (invazyon Yok) göre Cut Off (kestirim) değerleri

Cut Off (Kestirim) Değeri	Sensitivite (95% GA)	Spesifite (95% GA)	AUC \pm Ss	P
Preop $\leq 3,4$ (Postop. Volüm-GTR)	48,15 (28,7 - 68,0)	93,75	$0,750 \pm 0,063$	$< 0,001$

Volüm cm ³			(79,2 - 99,1)		
Preop Volüm cm ³	≤4,9 (Preop. Knosp Evresi - Ýnvazyon Yok)	78,57 (49,2 - 95,1)	75,56 (60,5 - 87,1)	0,817±0,057	<0,001
Preop Hardy Evresi	≤Evre A (Postop. GTR)	55,56 (35,3 - 74,5)	71,87 (53,3 - 86,2)	0,710±0,067	0,002
Preop Knosp Evresi	≤Evre I (Postop. GTR)	92,59 (75,7 - 98,9)	78,12 (60,0 - 90,7)	0,893±0,042	<0,001

ROC-CURVE AUC: Area under the ROC curve (Eđri altýnda kalan alan) Ss:Standart Sapma GA: Güven Aralýđý

Postoperatif Volüm cm³ için bağımlı – bağımsız değişkenler arasındaki nedenselliği neden-sonuç ya da faktör-cevap şeklinde matematiksel model olarak ortaya koymak için regresyon analizi sonuçları değerlendirildi.(**Tablo 8**)

Postoperatif Volümün cm³ tahmini bağımlı değişken olarak alınıp tahmin için bağımsız değişken olarak Preoperatif Volüm, Preoperatif Hardy Evresi ve Preoperatif Knosp Evresi değişkenleri alınıp matematiksel model şeklinde ifade etmek için regresyon analizi uygulanmış olup Postoperatif Volüm cm³ için uygun olan değişkenlerin modelde kalmasına izin verilerek oluşturulan kaba modelimiz

($Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \epsilon$) şeklinde olup nihai modelimiz PV : Postoperatif Volüm cm³

PRV : Preoperatif Volüm cm³

PRHE: Preoperatif Hardy Evresi(**Evre0**: 1 **EvreA**: 2 **EvreB**: 3 **EvreC**: 4)

PRKE: Preoperatif Knosp Evresi (**Evre0**: 1 **Evre1**: 2 **Evre2**: 3 **Evre3**: 4 **Evre4**: 5)

(**PV**: Postoperatif Volüm cm³ – **PRV** : Preoperatif Volüm cm³ - **PRKE**: Preoperatif Knosp Evresi - **PRHE**: Preoperatif Hardy Evresi)

Her bir değişkenin farklı ağırlıklarda katılıp rezidiv volümü önceden tahmin etmeye çalışan prediktif modelimizde katsayılar ve formül şöyledir

$$PV = 0,00044 * PRV^3 + 0,267 * PRKE - 0,166 * PRHE$$

Standart hata: (0,00003) (0,035) (0,049)

P(kat sayısı): (0,001) (0,001) (0,002)

VIF : (1,791) (1,467) (1,804)

şeklinde olup modelimiz istatistiksel olarak geçerliliği incelendiğinde gerek varyans şişkinlik değerlerinin(VIF) uygun düzeylerde(VIF<5) olması, hata terimleri arasında otokorelasyonun olmaması (Durbin-Watson:2,164), artıklarda uç değer ve değişken varyanslılığın olmaması(P>0,05), model anlamlılık p değerinin(P (model)<0,001) anlamlı olması ve açıklayıcılık yüzdesinin (R²=0,913 (%91,3)) yeterli düzeyde yüksek olması tahmin gücü yüksek, güvenilir ve anlamlı bir model ortaya koymaktadır.

Tablo 11: Postoperatif Volüm cm³ tahmini için Preoperatif Volüm, Preoperatif Hardy Evresi ve Preoperatif Knosp Evresi değişkenlerinin tahmin edici değerler olarak değerlendirilmesi

Tahmin Edici(Bağımsız) Değişkenler	Katsayı±Sh	P (Katsayı)
Sabit	-0,129±0,119	0,286
(Preoperatif Volüm cm ³) ³	0,00044±0,00003	<0,001
Preoperatif Knosp Evresi	0,267±0,035	<0,001
Preoperatif Hardy Evresi	-0,166±0,049	0,002
Bağımlı Değişken: Postop Volüm cm ³ R ² =91,3 (91,3%) P(Model)<0,001		

Regression Analysis - Model: Enter Sh:Standar Hata

TARTIŞMA

Transsfenoidal girişim hipofiz adenomlarının çıkarılmasında en yaygın tekniktir. Bu gün için, tüm olguların % 96 – 99 ‘unda bu yöntem kullanılmaktadır ^{139,144} Hele, olguların büyük çoğunluğunda çok küçük mikroadenomları olsa bile neredeyse her Cushing hastasında transsfenoidal girişim endikasyonu vardır. ^{12,122} Benzer endikasyon GH aşırı sekresyonunun söz konusu olduğu akromegali hastaları için de vardır. Bu iki durumda karşılaşılan adenomların boyutu genellikle transsfenoidal cerrahi için ideal olan küçük ölçülerdedir. ³⁷ Dopamin agonistleri (DA), 1970’ lerin başında ortaya çıktıktan sonra prolaktinomaların tedavisinde bir seçenek olmaya başladılar. ²⁴ Özellikle, suprasellar uzanımlı (SSU) adenomlar cerrahi küre elverişli olmadığı için, DA’ ların büyük prolaktinomalarda tercih edilmeye başlamaları daha sonraları gerçekleşmiştir. ⁹⁶

Non-fonksiyonel adenomlar, tanı konulduğunda fonksiyonel olanların tersine çok büyük boyutlara ulaşmış olurlar. Bu durumdaki semptomların çoğu da kitlenin basısına bağlı olan semptomlardır. Başvuru yakınmaları arasında kiazma basısına bağlı olanlar ı genellikle endokrin yetersizlik semptomları izler. Kiazmal sendromlar genellikle 10 mm aşan SSU olan olgularda beklenir. ⁶³ Bu haliyle non-fonksiyonel adenomların cerrahi tedavisi daha karmaşıktır. Fonksiyonel hipofiz adenomlarına transkranyal yaklaşıma ihtiyaç gösterecek boyuta gelmeden genellikle tanı konur. ¹⁴⁸

Non-fonksiyonel adenomların cerrahi tedavisinde, transsfenoidal ve transkranyal tekniklerin kullanım sıklıkları seriye göre değişkenlik göstermektedir. ^{26,69,124,127,128,139,144,148} Burada vakanın gerektirdiğinden başka cerrahin seçimi ve deneyimi de rol oynamaktadır. Literatüre bakıldığında transsfenoidal girişim endikasyonları daha çok tanımlayıcı olup objektif ve kantitatif kriterlere dayanmamaktadır. Dahası SSU olan adenomlardaki rezeksiyon oranlarını irdeleyen MRG çalışmaları ile ilgili yayınlar nadirdir. Bu yüzden bu çalışmada tümörün ölçüleri, suprasellar uzanımın ve kavernöz invazyonun evresi ile rezeke edilebilirlik arasında bir prediktif model oluşturmaya çalıştık.

Adenomların Rezeksiyonunda Belirleyici Faktörler

Litertürde transsfenoidal cerrahinin kısıtlılıkları tartışılırken, düzensiz ve asimetrik büyüme, SSU’ dan daha fazla ileri sürülmüştür. ^{46,117,124,144} Bizim çalışmamızda tümörün

toplam volümü, SSU'su (Hardy Evresi) ve KS invazyonunun (Knosp Evresi) tümörün rezekte edilebilirliğinin üzerine farklı ağırlıklarla etki ettiği gösterilmiştir.

Mohr ve ark.⁹⁵ suprasellar uzanımlarına göre adenomları dört evreye ayırmış ve 20 mm den daha fazla uzanımı olan C ve D evresindeki adenomlarda % 39,5' a yakın nüks veya rezidiv oranları olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Adenomun suprasellar kısmının, pitüiter fossaya indirilmesi için çeşitli cerrahi manevralar önerilmiştir. Bunlar supin pozisyonunda yatan hastalar için Valsalva manevrası ve/veya jugüler kompresyon⁹⁵ yarı oturur pozisyonundaki olgular için intratekal aralığa hava veya salin solüsyonu verilmesi gibi yöntemlerdir. Biz hiçbir olgumuzda bu cerrahi tekniklerin faydasını görmedik. Bizim olgularımızda tümör kapsülünün suprasellar yapılara sıkıca yapışık olduğu durumlarda ekstrakapsüler disseksiyona geçilmiştir. Ekstrakapsüler disseksiyonun daha yüksek BOS fistülü oranı, enfeksiyon ve vasküler yaralanma riski taşıyacağı da açıktır.

İrregüler suprasellar uzanımlı veya multilobüle adenomların diyafragma sellayı perfore ederek veya çok incelterek büyüdükleri için total rezeksiyonlarının zor olduğu ifade edilmiştir. Honneger ve ark.'nın çalışmasında bu durumun olumsuz prediktif değerine rağmen bu tip tümörlerde transsfenoidal yolla % 39 oranında total rezeksiyon sağladıklarını ve sadece % 11 oranında ikinci bir girişimin gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tip olgularda transsfenoidal girişimin transkranyal girişimden önce yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Suprasellar uzanımlı tümörlerin, halter (*dumbbell*) veya kum saati şeklinde olanlarının transsfenoidal yolla emniyetli bir şekilde çıkarılmasının zor olduğu farklı yazılarda bildirilmiştir.^{117,124,139,144} Bu görünüm diyafragma sellayı perfore ederek büyüyen adenomlar için düşünülür. Benzer görünüm interklinoidal mesafenin kısa olduğu veya karotisler arası açıklığın anatomik olarak dar olduğu olgularda da görülebilir.⁵⁸ Honneger ve ark.⁵⁸ göre tümörün suprasellar uzanımı arttıkça kum saati görünümü de belirginleşmektedir. Fakat bu araştırmacılara göre "kum saati şekli" inkomplet rezeksiyon için tek başına anlamlı bir prognostik faktör olarak görülmemektedir.

Transsfenoidal yaklaşımı seçerken, pitüiter fossa boyutlarının da belirleyici olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür.^{72,124} Sella boyutlarının normal kalması, durumu daha çok non-adenomatöz lezyonlar için geçerlidir (örn; hipofizit, kranyofaringioma).^{59,60} Pitüiter fossa boyutlarının, bu nedenle GTR da bağımsız bir faktör olarak rol alması pek mümkün görülmemektedir.⁵⁸

Tümörün fibröz ve sert olduğunu önceden bilebilmek de uygun yaklaşım şekline karar vermekte etkin olabilir. MRG görüntüsü tümör sertliği hakkında bilgi verebilir (H36).

Literatürde, fibröz adenomların transsfenoidal yolla çıkarılmasındaki zorlukları bildiren yazılar vardır.^{117,124} Ancak aynı zorluk transkranyal yolla çıkarılmalarında da yaşanacaktır. Deneyimimizde, sağlam bir tümör kapsülünün varlığı internal dekompresyondan sonra tümörün hafifçe çekiştirilerek sella boşluğuna getirilmesi, diyafragma sella ve araknoidden nazikçe soyulabilmesi gerekli bir özelliktir.

Cerrahi Teknik

Literatürde genişletilmiş transsfenoidal yaklaşımlar ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır.^{25,55,58,73,76,90,149} Suprasellar uzanımlı tümörlere ekstrakapsüler yaklaşımın menenjit ve BOS fistülü riski taşıdığı bilinmektedir.^{32,72}

Transsfenoidal girişimlerde çok aşamalı ameliyatları da önerenler olmuştur.¹¹⁷ Bizim sadece bir olgumuzda (DY) ikinci bir girişimi gerektirecek kadar remnant kalmıştı.

Suprasellar tümörün ekstrakapsüler disseksiyonunu kolaylaştırıcı bazı teknikler (nöroendoskopi, nöronavigasyon) artık literatürde daha çok yer alır hale gelmişlerdir.^{15,17,40,57,58,68,69,82,149}

Endoskopi yardımıyla yapılan mikrocerrahi ile suprasellar alanda kalan büyük adenomların, sella boşluğuna inmeyen suprasellar rezidüel tümörlerin daha iyi görüntülenme ve diseksiyon imkanı vardır. Son zamanlarda, pür endoskopik yaklaşım mikrocerrahi tekniğe bir alternatif olmaya başlamıştır.^{17,68} Endoskopik tekniklerin kullanımı ile morbiditenin düştüğü ifade edilmektedir.¹⁶

Parasellar bölgeye transsfenoidal erişim son 10-15 yıl içerisinde hızla evrime uğradı. Bunda endoskopinin bu alanda yaygın olarak kullanılmaya başlamasının büyük payı vardır. Bu devrim niteliğindeki sıçrama, sellar ve parasellar bölgeye minimal invazif ventral yaklaşımın önemini vurgulayarak nöroşirürji felsefesinde örnek bir değişikliğe de yol açtı.

Komplikasyonlar ve Outcome

Massif suprasellar uzanım transsfenoidal yaklaşım için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi (H39). Buna karşılık çok daha büyük adenomlarda bile transsfenoidal girişimi öneren yazarlar da vardır. Bu yazarlar transkranyal cerrahinin yüksek mortalite ve morbidite oranlarını ileri sürmektedir.^{32,36,127,128} Deneyimli ellerde transsfenoidal cerrahinin komplikasyon oranı düşüktür.⁵⁷ Takakura ve Teramoto¹²⁸ dev pitüiter adenomlarda ilk cerrahi girişimin transsfenoidal yolla yapılması halinde daha iyi sonuçlar elde edildiğini ifade etmişlerdir. Jules Hardy⁹⁵ nin ilginç transsfenoidal serisinde de oldukça iyi sonuçlar

bildirilmiştir. Bizim serimizde 5 olguda BOS fistülü gelişmiştir. Bu olgulardan sadece bir tanesi fistül tamiri ve pnömosefali nedeniyle yeniden opere edilmiştir. Diğer olgular da kısa süreli (en uzun 5 gün) lomber BOS drenajı ile tedavi edilebilmişlerdir.

Subtotal veya parsiyal rezeksiyon beklentisi yüksek olsa bile dev hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisine transsfenoidal yolla başlamak en uygun seçim gibi görünmektedir.⁵⁸

Transsfenoidal cerrahi endoskopinin yaygın olarak kullanılması ile son 10-15 yıl içerisinde ciddi bir evrimleşme geçirdi. Bu gelişmelerle birlikte tedavileri her zaman tartışmalı olan 10 cm³ den daha büyük volümlerdeki “dev hipofiz adenomları” na yaklaşım da değişmeye başladı.^{6,42,66,95,101,127,148} Artık pek çok dev hipofiz adenomu için kranyotomi gereksizdir. ⁵⁷ Zada ve ark.¹⁴⁵ transsfenoidal yaklaşımın sınırları ile ilgili çalışmalarında tümör rezeksiyonunu en çok lateral ekstansiyonunun sınırlayabileceğine değinerek kranyotomi tercihinin cerrahin seçimine bırakılması gerektiğini vurgulamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde transsfenoidal rezeksiyonun kranyotomi ile karşılaştırılabilir ve hatta daha iyi olduğunu, üstelik de daha az riskli olduğunun görülebileceği dikkati çeker. ⁵⁷ Ayrıca dev adenomlarda rezeksiyon edilebilirliğin ölçüsü olarak bir eşik değeri belirlenecekse bunu uzunluk ölçümüne dayandırmaktansa volüm ölçümünün esas alınması daha üstün görünmektedir.⁵⁷

Geçmişte pitüiter adenomlar için cerrahi morbidite ve kür ihtimalini belirlemeye yönelik bir takım prediktif sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler geliştirilirken “dev adenom” tanımı da zamana ve tekniğin gelişmesine paralel olarak evrilmiştir. Bu sistemler adenomun başlıca üç temel morfolojik özelliğini esas almışlardır; suprasellar uzanım, düzensiz şekil ve kavernoöz invazyon. Suprasellar tümör uzanımının perioperatif mortalite ve cerrahi *outcome* üzerine etkisini 1940 yılında ilk vurgulayan eşzamanlı olarak Jefferson ⁶⁶ ve Bakay ⁶dir. Hardy⁵² pnömosefaliyi kullanmak suretiyle adenomları Tip- A dan Tip-D ye kadar sınıflamıştır. BBT ve MRG’ nin uygulamaya girmesi ile Mohr ve ark.⁹⁵ 3 cm suprasellar uzanımı Tip-C ve Tip-D lezyonlar arasında bir sınır (*cut-off*) olarak belirlemişlerdir. Symon ve ark.(p58) da 4 cm suprasellar ekstansiyonu makro ve dev adenomlar arasında bir kestirim noktası olarak ileri sürmüşlerdir. Bu erken dönem sınıflamaların amacı adenomların suprasellar uzanımının tümörün rezeksiyon edilebilirliği ve klasik mikro-cerrahinin mortalite-morbiditesi üzerine tahminler yapmaktır. Eskiden masif suprasellar eksspansiyon transsfenoidal cerrahi için kontrendikasyon sayılırdı (P61). Mohr ve ark.¹²⁷ Hardy tip-C ve D tümörlerde %40 oranında rezidiv veya rekürrensle karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Daha yakın zamanlarda yayınlanmış 105 olgudan oluşan geniş bir seride

suprasellar uzanımın derecesi STR için en güçlü belirleyici olarak gösterilmiştir.⁵⁸Hofstetter ve ark⁵⁷ transplanum ve transtüberkülüm olarak adlandırılan ekstrakapsüler diseksiyon yöntemlerini, endoskopik teknikle birleştirerek suprasellar uzanımı rezeksiyonun derecesini belirleyicilikte bağımsız bir değişken olarak saf dışı bıraktıklarını ileri sürmüşlerdir.

STR için bir diğer prediktif etken düzensiz ve multilobule tümör biçimidir.⁵⁸ Son zamanlarda yayınlanan bu seride bu tanıma uyan tümörlerde %39 GTR oranı bildirilmiştir.⁵⁸ İlginç olan Symon ve ark.¹²⁷ tarafından bundan 30 yıl kadar önce tümör morfolojisinin cerrahi *outcome* üzerine etkilerinin tanımlanmasıydı. Çalışmalarında 4 cm.den büyük ya da suprasellar sisternaya doğru ikiden fazla tümör lobülü uzanan lezyonlar “dev hipofiz tümörleri” olarak adlandırılmıştır(P58). İki boyutlu ölçümlere dayalı eski yayınlarda “dev hipofiz adenomunu” tanımlayan çap ölçümü 3 veya 4 cm di.^{42,101} Bu çalışmalara göre maksimum çapı 3 cm den daha büyük adenomlarda rezidiv kalma ihtimali kadar perioperatif morbidite de yüksekti. Nitekim yeni çalışmalardan birinde Hofstetter ve ark.⁵⁷ 10 cm³ sınırı STR ve perioperatif morbidite için güçlü bir belirleyici olarak sunulmaktadır. Bu yazarlar yine suprasellar uzanım söz konusu olduğunda volümetrik ölçümlerin prediktif değerinin iki boyutlu ölçümlerden daha iyi olduğunu ileri sürmektedir. Çünkü bu şekilde hem suprasellar uzanımın hem de düzensiz tümör çıkıntılarının hesaba katıldığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacıların aksine Jain ve ark.⁶⁴ inkomplet rezeksiyon(STR) için 5cm³ sınırını belirlemişlerdir. Hofstetter ve ark.⁵⁷ iki (çap) ve üç boyutlu (volüm) ölçümler arasındaki istatistiksel ilişkiyi araştırdıklarında yüksek volümler söz konusu olduğunda ölçümler arasındaki korelasyonun birbirinden uzaklaştığını ifade etmişlerdir. Yani büyük volümler söz konusu olduğunda prediktif ölçümlerin volüm olarak yapılması daha uygun olacaktır. Dolayısı ile 5 cm³ olarak ifade edilen küçük bir eşik değer iki boyutlu ölçüme pek de bir üstünlük sağlamayacağı açıktır. Gerçektende 5 cm³ için volüm ile çap arasındaki Pearson korelasyon katsayısı 0,84 tür. Buna karşılık 17 cm³ lük bir eşik değer belirlemiş olsak bunun korelasyon katsayısı 0,66 ya inecektir. Hofstetter ve ark.’nın kohortlarında 5 cm³ lük volüm 2 cm maksimum çapa karşılık gelmektedir. Buna karşılık 10 cm³ volüm 3 cm maksimum çapa karşılık gelmektedir. Bu yüzden dev pitüiter adenomları tanımlamakta 10 cm³ lük bir eşik değer daha makul gibi görünmektedir.^{42,101,127}

Kavernöz sinüs (KS)invazyonu cerrahi olarak rezeke edilebilirliğin ve morbiditenin bir diğer belirleyicisidir. KS invazyonunun önemini bundan 3 dekat önce Wilson tanımlamıştır (P61). Bunu yaparken Hardy’ nin sınıflamasına tümörün kavernöz sinüse uzanımını tanımlayan E tipini ilave ederek modifiye etmiştir.¹³⁹ Hipofiz adenomlarının

endoskopik transsfenoidal cerrahisini tanımlayan ilk yazılardan birinde, kavernöz sinüse uzanan lezyonların hepsinin subtotal rezekedildiği belirtiliyordu.⁶⁸ Kitano ve ark.⁷⁵ KS invazyonu olan hipofiz makroadenomlu 36 olguluk kohortlarında % 72 oranında GTR bildirmişlerdir. Aynı serinin fonksiyonel adenomlarında da % 67 oranında hormonal remisyon sağlamışlardır.⁷⁵ Bu araştırmacıların kullandıkları yöntem endoskopik yardımla yapılmış mikrocerrahi transsfenoidal yaklaşımdır.

Frank ve ark.³⁹ endoskopik-endonazal yöntemle ameliyat ettikleri KS invazyonu olan pitüiter adenomlu 65 olgudan oluşan serilerinde non-fonksiyonel olanlarda %59 oranında GTR, fonksiyonel olanlarda ise %43 oranında endokrinolojik remisyon sağladıklarını ileri sürmüşlerdir.

De Pavia Neto ve ark.²⁹ endoskopik yardımla transsfenoidal mikrocerrahi yöntemle tedavi ettikleri kavernöz sinüs invazyonu olan 31 olgunun 3'ünde (%9,7), GTR yapmayı başaramışlardır.

Büyük hipofiz adenomlarında tümör boyutlarının en aza indirilmesi, cerrahi tedavinin esas amacıdır. Kitle boyutlarının azaltılması görme, endokrin ve nörolojik semptomların gerilemesine neden olabilir. Dahası, azaltılmış tümör yükü medikal tedavi veya radyoterapiye alınan cevabı daha iyi hale getirecektir. Hatta fonksiyonel tümörlerde subtotal tümör rezeksiyonunun bile farmakolojik tedaviye alınan yanıtı iyileştirdiği bilinmektedir. Dev hipofiz adenomlarını konu alan yeni serilerde cerrahi olarak kür elde edildiğinin, radyolojik ve endokrinolojik kesin kanıtları zayıftır. Mortini ve ark.¹⁰¹ transkranyal yaklaşımla tedavi ettikleri maksimum çapları 4 cm.'in üzerinde dev hipofiz adenomlu 26 olgudan oluşan serilerinde sadece bir olguda (%4) GTR'yi başaramışlardır. Aynı seride transsfenoidal yolla opere edilen 85 dev adenomlu olguda GTR oranı %15 dir.

Bizim dev pitüiter adenom grubuna giren olgularımızın sayısı (Evre C ve D) 35 dir. Bu olgulardan GTR yapılanların sayısı 12 (%34) dir. Dev adenom sınırı volüm olarak 10 cm³ esas alındığında bu şartı yerine getiren 17 olgumuzdan sadece 4 (%23)'ünde GTR sağlanabilmiştir.

Benzer bir GTR oranını da Zhang ve ark.¹⁴⁸ bildirmişlerdir. Evre C ve D (suprasellar ekstansiyon 20-30 mm ve > 30mm) hastalarından oluşan serilerindeki 54 olgunun GTR oranı %17 dir.

Garibi ve ark.⁴² maksimum çapı 3 cm den daha buyk 43 dev hipofiz adenomlu olgudan oluşan serilerinde transsfenoidal yolla %27 oranında GTR elde etmeyi başarmışlardır.

En son olarak de Pavia Neto²⁹ 51 dev hipofizer adenomlu olguda (apı 4 cm den buyk) transsfenoidal yolla %41,2 oranında GTR sağlamıştır.

Dev adenom sınırı olarak 10 cm³ sınırını belirleyen Hofstetter ve ark.⁵⁷ 20 olgunun 8 (%40)'inde GTR sağlamışlardır.



KAYNAKLAR

- 1 Alfieri A, Jho HD. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches. *Neurosurgery* 2001;49:354-62.
- 2 Arita K, Kurisu K, Tominaga A et al. Trans-sellar color doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1998;42:81-6.
- 3 Asa SL, Ezzat S. Medical management of pituitary adenomas: Structural and ultrastructural changes. *Pituitary* 2002;5:133-9.
- 4 Asa SL, Kovacs K. Histological classification of pituitary disease. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1983;12:567-96.
- 5 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*
- 6 Bakay L (1950) The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). *J Neurosurg* 7(3):240–255. doi:10.3171/jns.1950.7.3.0240
- 7 Bassetti M, Spada A, Pezzo G, Giannattasio G. Bromocriptin treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:268-73.
- 8 Becker G, Kocher M, Kortmann RD et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther onkol* 2002;178:173-86.
- 9 Bills D, Meyer F, Laws E, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 1993;33:602-9.
- 10 Black MCL P Nonsecretory pituitary adenomas. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1321-7.

- 11 Boggan JE. Cushing's disease and Nelson's syndrome. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1309-15.
- 12 Buchfelder M Nistor R Fahlbusch R Huk WJ (1993) The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 14: pp. 1183-1190
- 13 Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected otopsy series. *N Eng J Med* 1981;304:156-8.
- 14 Bushe KA, Halves E. Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Technical note. *Acta Neurochir* 1978;41:163-75.
- 15 Cappabianca P Alfieri A de Divitiis E (1998) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invasive Neurosurg* 41(2):66-73. doi:10.1055/s-2008-1052019
- 16 Cappabianca P Cavallo LM Colao A de Divitiis E (2002) Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97: pp. 293-298
- 17 Cappabianca P Cavallo LM Colao A Del Basso De Caro M Esposito F Cirillo S Lombardi G de Divitiis E (2002) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 45: pp. 193-200
- 18 Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002;97:293-8.
- 19 Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, Divitiis ED. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2002;97:293-8.
- 20 Caton R, Paul F. Notes on a case of acromegaly treated by operation. *Br Med J* 1893; 2:1421-3.

- 21 Chong B, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR* 1994;15:675-9.
- 22 Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-37.
- 23 Clayton BE. Some observations of adrenocorticotropin in blood. *Proc R Soc Med* 1958;51:558-60.
- 24 Clayton RN, Webb J, Heath DA, Dunn PJ, Rolfe EB, Hockley AD (1985) Dramatic and rapid shrinkage of a massive invasive prolactinoma with bromocriptine. A case report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22: pp. 573-581
- 25 Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T (2004) Variations of the standard transsphenoidal approach to the sellar region with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery* 55: pp. 539-550
- 26 Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *Journal of Neurooncology* 2004;69:237-56.
- 27 Cushing H. *Intracranial tumors: Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto.* Springfield: Charles C Thomas, 1932.
- 28 Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 1909;50:1002-17.
- 29 de Paiva Neto MA, Vandergrift A, Fatemi N, Gorgulho AA, Desalles AA, Cohan P, Wang C, Swerdloff R, Kelly DF (2010) Endonasal transsphenoidal surgery and multimodality treatment for giant pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72(4):512-519.
- 30 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; 2000. p.657-70.

- 31 Dott N, Bailey P, Cushing H. A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 1925;13:314.
- 32 Dusick JR Esposito F Kelly DF Cohan P DeSalles A Becker DP Martin NA (2005) The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. *J Neurosurg* 102: pp. 832-841
- 33 Elias W, Chaddock J, Alden T, Laws E. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1999;45:271-7.
- 34 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; 2000. p.373-84.
- 35 Espinoza-De-Los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E et al. Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg* 2002;97:287-92.
- 36 Fahlbusch R Buchfelder M Surgical complications. In: Landolt AM eds. (2006) *Pituitary adenomas*. Churchill Livingstone New York pp. 395-408
- 37 Fahlbusch R Honegger J Buchfelder M (1992) Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: pp. 669-692
- 38 Falbusch R, Thapar K. New development in pituitary surgical technique. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 13:471-84.
- 39 Frank G Pasquini E (2006) Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery with special reference to pituitary adenomas. *Front Horm Res* 34:64–82.
- 40 Frank G Sciarretta V Mazzatenta D Farneti G Modugno GC Pasquini E (2005) Transsphenoidal endoscopic approach in the treatment of Rathke's cleft cyst. *Neurosurgery* 56(1):124–128; discussion 129
- 41 Frank G, Pasquini E. Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery, with special reference to pituitary adenomas. *Front Home Res* 2006;34:64-82.
- 42 Garibi J Pomposo I Villar G Gaztambide S (2002) Giant pituitary adenomas: clinical

- characteristics and surgical results. *Br J Neurosurg* 16(2):133–139
- 43 Giardano D. *Compendio di chirurgia operatoria italiana*, Torino: Unione Tipografico-Editrice Torinese; 1897. p.100-3.
- 44 Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2006;9:221-9.
- 45 Greenman Y, Melmed S. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. Boston: Blackwell Science Inc: 2002. p.561-74.
- 46 Guiot G Derome P (1976) Surgical problems of pituitary adenomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 3: pp. 3-33
- 47 Guiot G, Arfel G, Brion S, et al. *Adenomes hypophysaires*. Paris:Mason; 1958; p.276.
- 48 Guiot J Rougerie J Fourestier M Fournier A Comoy C Vulmiere J Groux R (1963) Intracranial endoscopic explorations. *Presse Med* 71:1225–1228
- 49 Halstead A. Remarks on the operative treatment of tumours of the hypophysis: with the report of two cases operated on by an oronasal method. *Trans Am Surg Assoc* 1910;28:73-93.
- 50 Hardy J (1969) Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16:185–217
- 51 Hardy J (1971) Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 34(4):582–594.
- 52 Hardy J Vezina JL (1976) Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol* 15:261–273
- 53 Hardy J, Soma M. Acromegaly, surgical treatment by transsphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma. In: Tindal GT, Collins WF, eds. *Clinical management of pituitary disorders*, New York: Raven Press; 1979. p.209-17.
- 54 Hardy J: Transsphenoidal surgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969;16:185-217.

- 55 Hashimoto N Handa H Yamagami T (1986) Transsphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors. *J Neurosurg* 64: pp. 16-20
- 56 Hirsch O. Endonasal method of removal hypophyseal tumors: With report of two cases. *JAMA* 1910;55:772-4.
- 57 Hofstetter CP Nanaszko MJ Mubita LL Tsiouris J Anand VK Schwartz TH (2012): Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2012 Sep;15(3):450-63.
- 58 Honegger J Ernemann U Psaras T Will B (2007) Objective criteria for successful transsphenoidal removal of suprasellar nonfunctioning pituitary adenomas. A prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 149(1):21–29; discussion 29. doi:10.1007/s00701-006-1044-6
- 59 Honegger J Fahlbusch R Bornemann A Hensen J Buchfelder M Müller M Nomikos P (1997) Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 40: pp. 713-723
- 60 Honegger J Prettin C Feuerhake F Petrick M Schulte-Mönting J Reincke M (2003) Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *J Neurosurg* 99: pp. 674-679
- 61 Horsley V. On operative technique of operations on the central nervous system. *Br Med J* 1906;2:411-23.
- 62 Horvath E, Kovacs K. The adenohipophysis. In: Kovacs K, Asa SL, eds. *Functional Endocrine Pathology*. Boston: Blackwell Science; 1991. p.245-81.
- 63 Ikeda H Yoshimoto T (1995) Visual disturbances in patients with pituitary adenoma. *Acta Neurol Scand* 92: pp. 157-160
- 64 Jain AK Gupta AK Pathak A Bhansali A Bapuraj JR (2008) Endonasal transsphenoidal pituitary surgery: is tumor volume a key factor in determining outcome? *Am J Otolaryngol* 29(1):48–50. doi:10.1016/j.amjoto.2007.01.006

- 65 Jankowski R. Endoscopic pituitary surgery, In Stankiewicz JA, ed. Advances endoscopic sinus surgery. St Louis: CV Mosby; 1995. p.95-102.
- 66 Jefferson G (1940) Extrasellar extensions of pituitary adenomas: (Section of Neurology). Proc R Soc Med 33(7):433–458
- 67 Jho H. Endoscopic pituitary surgery. Pituitary 1999;2:139-154.
- 68 Jho HD Carrau RL (1997) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 cases. J Neurosurg 87: pp. 44-51
- 69 Jho HD Ha HG (2004) Endoscopic endonasal skull base surgery: part 1—the midline anterior fossa skull base. Minim Invasive Neurosurg 47(1):1–8. doi:10.1055/s-2003-812538
- 70 Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. J Neurosurg 1997;87:44-51.
- 71 Kanavel A. The removal of tumors of the pituitary body. JAMA 1909;53:1704-7.
- 72 Kaptain GJ Vincent DA Sheehan JP Laws ER (2001) Transsphenoidal approaches for the extracapsular resection of midline suprasellar and anterior cranial base lesions. Neurosurgery 49: pp. 94-101
- 73 Kato T Sawamura Y Abe H Nagashima M (1998) Transsphenoidal-transtuberculum sellae approach for supradiaphragmatic tumours: technical note. Acta Neurochir (Wien) 140: pp. 715-719
- 74 Katznelson L, Alexander JM, Bikkal HA, Jameson JL, Hsu DW, Klibanski A. Imbalanced follicle-stimulating hormone beta-subunit hormone biosynthesis in human pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:1343-51.
- 75 Kitano M Taneda M Shimono T Nakao Y (2008) Extended transsphenoidal approach for surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus. J Neurosurg 108(1):26–36. doi:10.3171/JNS/2008/108/01/0026
- 76 Kouri JG Chen MY Watson JC Oldfield EH (2000) Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach. J Neurosurg 92: pp. 1028-1035

- 77 Kovacs K, Horvath E. Tumors of the Pituitary Gland. Atlas of Tumor Pathology, fascicle 21, 2nd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1986. p.1-269.
- 78 Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, et al: Effect of dopamine agonist medication on prolactin-producing pituitary adenomas: A morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy, and in situ hybridization. Virchows Arch Lab Pathol 1991;418:439-46.
- 79 Krause F. Hirnchirurgie (freilegung do hypophyse). Dtsch Klin 1905;8:953-1024.
- 80 Landolt A, Keller P, Froesch E, Muller J. Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? Lancet 1982;2:657-8.
- 81 Landolt AM, Illig R, Zapf J: Surgical treatment of acromegaly. In: Lamberts SWJ. ed. Sandostatin in the treatment of acromegaly. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p.23-35.
- 82 Laufer I Anand VK Schwartz TH (2007) Endoscopic endonasal extended transsphenoidal transplanum transtuberculum approach for resection of suprasellar lesions. J Neurosurg 106(3):400–406. doi:10.3171/jns.2007.106.3.400
- 83 Laws E. Surgical management of pituitary apoplexy. In: Welch K, Caplan L, Reis D, eds. Primer on Cerebrovascular Diseases. New York: Academic Press; 1997. p.508-10.
- 84 Laws ER Jr, Jane JA Jr. Pituitary tumors--long-term outcomes and expectations. Clin Neurosurg.2001;48:306-19.
- 85 Laws ER Jr. Acromegaly and gigantism. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1317-20.
- 86 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.

- 87 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* 2004;69:257-72.
- 88 Lloyd RV. Molecular pathology of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2001;54:111-9.
- 89 Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: Hypertrophie singuliere non-congenitale des extremities superieures inferieures et cephaliques. *Rev Med* 1886;6:297.
- 90 Mason RB Nieman LK Doppman JL Oldfield EH (1997) Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. *J Neurosurg* 87: pp. 343-351
- 91 Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsh PC, Brook CGD. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child* 1997;76:398-404.
- 92 Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, ed. *The Pituitary*. Cambridge: Blackwell Science; 1995. p.413-42.
- 93 Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
- 94 Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995;36:259-69.
- 95 Mohr G Hardy J Comtois R Beaugard H (1990) Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 17: pp. 62-66
- 96 Molitch ME (2002) Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 5: pp. 55-65
- 97 Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:597-614.
- 98 Molitch ME. Incidental pituitary adenomas. *Am J Med Sci* 1993;306:262-4.
- 99 Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitaryadenomas. *Pituitary* 2002;5:55-65.
- 100 Montanera W, Kucharczyk W. Imaging of sellar and parasellar lesions. In: Wilkins

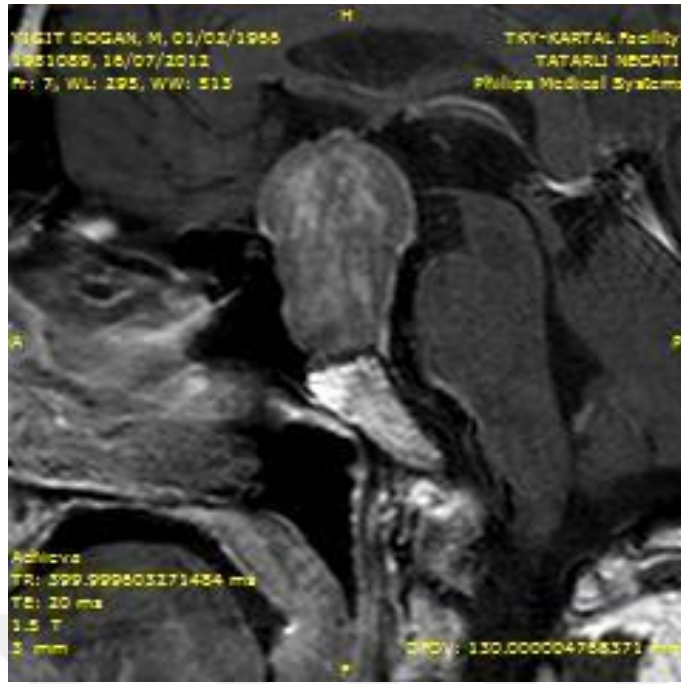
- RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery, 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1253-72.
- 101 Mortini P Barzaghi R Losa M Boari N Giovanelli M (2007) Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients. Neurosurgery 60(6):993–1002; discussion 1003–1004. doi:10.1227/01.NEU.0000255459.14764.BA
- 102 Nelson FA, Barbonik PN. Medikal treatment of pituitary neoplasm. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. Second ed. Vol 1. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1341-5.
- 103 Ness-Abramof R, Ishay A, Harel G et al. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. Pituitary 2007 (baskýda).
- 104 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 1998;19:647-2.
- 105 Nicola GC, Tonarelli G, Griner AC. Surgery for recurrence of pituitary adenomas. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, eds. Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. Amsterdam; Excerpta Medica; 1991. p.329-38.
- 106 Oldfield E, Doppman J, Nieman L, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1991;325:897-905.
- 107 Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. J Neurosurg 1994;80:209-16.
- 108 Pell MF, Biggs AND. Endoscopic pituitary tumor removal. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. Operative Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.715-22.
- 109 Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ et al. Pituitary carcinoma: A clinicopathologic study of cases. Cancer 1997;79:804-12.

- 110 Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *European Journal of Endocrinology* 2005;152:61-6.
- 111 Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo MLJ. GammaKnife Radiosurgery for Pituitary Adenoma: Early results. *Neurosurgery* 2003;53:51-61.
- 112 Petruson B, Jakobsson KE, Elfverson J, Bengtson BA. Five year follow-up nonsecreting pituitary adenomas. *Arch otolarngol head neck surg* 1995;121:317-22.
- 113 Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952;13:597-614.
- 114 Ram Z, Shawker T, Bradford M, Doppman J, Oldfield E. Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors. *J Neurosurg* 1995;83:225-30.
- 115 Randall RV, Scheithauer BW, Laws ER Jr, Abboud CF, Ebersold CF, Kao PC. Pituitary adenomas associated with hyper-prolactinemia: A clinical and immunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidally. *Mayo Clin Proc* 1985;53:24-8.
- 116 Rengachary SS, Byrd E, Flinter RL, Kepes JJ. Pituitary carcinomas. In: Wilkins RH, Rengachary SS *Neurosurgery*, eds. 2nd ed, New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1341-5.
- 117 Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, Sugita K (1995) The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 36: pp. 668-676
- 118 Scheithauer B, Laws E, Kovacs K, Horvart E, Randal RV, Carney CA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:205-11.
- 119 Schloffer H. Erfolgreiche operation eines hypophysen tumors auf nasalem Wege. *Wien Klin Wochenschr* 907;20:621-4.
- 120 Schwartz MS, Swearingen B, Black PMcL. Transsphenoidal surgery for pituitary

- tumors. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. New York: Churchill Livinstone; 2000. p.671-84.
- 121 Semple P, Laws E. Complication in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 1999;91:175-9.
- 122 Semple PL Vance ML Findling J Laws ER (2000) Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: outcome in patients with a normal magnetic resonance imaging scan. *Neurosurgery* 46: pp. 553-559
- 123 Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:89-98.
- 124 Snow RB Lavyne MH Lee BC Morgello S Patterson RH (1986) Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: the usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach. *Neurosurgery* 19: pp. 59-64
- 125 Snow RB, Patterson RH Jr. Craniotomy for Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. *Operative Neurosurgery*. Vol I, New York: Churchill Livinstone; 2000. p.709-14.
- 126 Suhardja AS, Kovacs KT, Rutka JT. Molecular pathogenesis of pituitary adenomas: A review. *Acta Neurochir* 1999;141:729-36.
- 127 Symon L Jakubowski J Kendall B (1979) Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42(11):973-982
- 128 Takakura K Teramoto A (1996) Management of huge pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 65: pp. 13-15
- 129 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: McGraw-Hill, 1996.p.1273-89.
- 130 Thapar K, Kovacs K, Muller P. Clinical-pathologic correlations of pituitary tumors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:243-70.
- 131 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; 1998. p.561-677.
- 132 Thapar K, Laws ER Jr. Transsphenoidal Surgery for Recurrent Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Black PMcL, eds. Operative Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.685-708.
- 133 Thapar K, Laws ER. Pituitary Tumors. In: Kaye AH, Laws ER Jr, eds. Brain Tumors. New York: Churchill Livingstone; 2001. p.803-54.
- 134 Thapar K, Laws ER. Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. In: Winn HR, ed. Youmans Neurological Surgery. Vol 1. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1169-206.
- 135 Thorner MO, Vance ML, Horvath E. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Willias Texbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; p.221-310
- 136 Tindall GT, Reisner A. Prolactinomas. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1299-307.
- 137 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; 1993. p. 269-312.
- 138 Weiss M, Teal J, Gott P, et al. Natural history of microprolactinoma. Fertil Steril 1987;48:67-71.
- 139 Wilson CB (1984) A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. J Neurosurg 61(5):814–833.
- 140 Wilson CB, Dempsey LC. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J. Neurosurg 1978;48:13-2.
- 141 Wilson WR, Laws ER. Transnasal septal displacement approach for secondary transsphenoidal pituitary surgery. Laryngoscope 1992;102:951-3.
- 142 World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. ed. Lyon: IARC Press; 2004. p.10-47

- 143 Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 39:1-16.
- 144 Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR (2005) Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 57: pp. 168-175
- 145 Zada G, Du R, Laws ER (2010) Defining the “edge of the envelope”: patient selection in treating complex sellar-based neoplasms via transsphenoidal versus open craniotomy. *J Neurosurg* 114(2):286–300.
- 146 Zervas NT, Biller BMK. Endocrine diagnosis in neurosurgery. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996. p.1291-8.
- 147 Zervas NT. Surgical results for pituitary adenomas. Results of an international survey. In: Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J, eds. *Secretory tumors of the pituitary gland*. New York: Raven Press; 1984. p. 377-85.
- 148 Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Z Liu W, Chen Y (1999) Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol* 52(4):380–385
- 149 Zhao B, Wei YK, Li GL, Li YN, Yao Y, Kang J, Ma WB, Yang Y, Wang RZ. Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):108-17



Yazar	N	Tanım	GTR	Mortalite	CSF fistülü	Kalıcı Dİ	Panhipopit.	Vizyon kaybı	Karotis Yaralanması
Transkranyal mikrocerrahi									
Symon [5]	16	SSE [4 cm]	11 (68.8%)	3 (18.8%)	0 (0.0%)	N/A	N/A	1 (6.3%)	0 (0.0%)
Grote [8]	21	Çap [4 cm]	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	N/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Guidetti [10]	21	D-Tip [68]	8 (38.1%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)
Mortini [9]	26	Çap [4 cm]	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	6 (23.1%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)
Transsfenoidal mikrocerrahi									
Garibi ^a [14]	43	Çap [3 cm]	12 (27.9%)	2 (4.7%)	6 (14.0%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	N/A	2 (4.7%)
Mortini [9]	85	Çap [4 cm]	13 (15.3%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	7 (8.2%)	9 (10.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
Mohr [15]	77	C&D-Tip [68]	31 (40.0%)	4 (5.2%)	1 (1.35%)	N/A	N/A	N/A	4 (5.2%)
Zhang [16]	19	D-Tip [68]	N/A	0 (0.0%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)
Bizim Serimiz	35	>10 cm ³	12 (34%)	0 (0.0%)	5 (12%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endoscopic endonasal transsfenoidal cerrahi									
Dehdashti [69]	3	N/A	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
De Paiva Neto ^b [17]	51	Çap [4 cm]	21 (41.2%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	5 (10.4%)	N/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hofstetter [p]	23	Çap [3 cm]	13 (56.5%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	3 (13%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
Hofstetter [p]	20	Vol [10 cm ³]	8 (40.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)

^a Hastaların % 92'si transsfenoidal olarak ameliyat edilmiştir.

^b Bu seride 51 hastanın dışında 24 hastaya endoskopik teknik uygulanmıştır.