



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN
OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin ÖZASLAN

KAYSERİ-2012



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN
OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin ÖZASLAN

Danışman

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim hayatım boyunca desteklerinden dolayı saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Fahri BAYRAM'a ve asistanlık süresince yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Dahiliye Bölümünde beraber çalıştığım tüm hocalarıma,

Tezimin oluşmasında katkıları olan Prof. Dr. Ali KURTSOY, Yrd. Doç. Dr. Bülent TUCER, Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ, Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Ahmet Candan DURAK'a şükranlarımı arz ederim.

Ersin ÖZASLAN

Kayseri-2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. ANATOMİ	4
2.2.1. Sellar Bölge Anatomisi	4
2.2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi.....	4
2.2.3. Kavernöz Sinüs Anatomisi.....	5
2.3. HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	5
2.4. HİPOFİZ ADENOMU EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.5. HİPOFİZ ADENOMU FİZYOPATOLOJİSİ	7
2.6. HİPOFİZ ADENOMU HİSTOPATOLOJİSİ	8
2.6.1. Adenohipofizer Hücre Farklılaşma Yolları	8
2.6.2. Hipofiz Adenomlarında Tümöregenez.....	9
2.6.3. Adenohipofizeal Hücre Hiperplazisi.....	9
2.7. SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI	10
2.8. HİPOFİZ ADENOMLARININ SNIFLANDIRILMASI.....	11
2.8.1. Histolojik sınıflandırma	11
2.8.2. Fonksiyonel sınıflandırma	11

2.8.3. İmmünohistokimyasal sınıflandırma	11
2.8.4. Radyolojik sınıflandırma	12
2.8.5. Hipofiz Adenomlarının Yapısal Özelliklerine Göre Sınıflaması.....	14
2.8.5.1. İnvaziv Adenomlar.....	14
2.8.5.2. Atipik Adenomlar.....	15
2.8.5.3. Hipofiz Karsinomu.....	15
2.9. HİPOFİZ ADENOMLARINDA GÖRÜNTÜLEME.....	15
2.9.1. Postoperatif Görüntüleme	16
2.10. HİPOFİZ ADENOMLARI VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLER	17
2.10.1. Prolaktinoma.....	17
2.10.2. Akromegali.....	18
2.10.3. Cushing Hastalığı.....	23
2.10.4. TSHoma	24
2.10.5. Nonfonksiyone Hipofiz Adenomu	25
2.10.6. Kraniofarenjioma	26
2.10.7. Suprasellar Meninjioma (Tüberkulum Sella Meninjiomu).....	27
2.11. HIPOPİTÜİTARİZM.....	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	29
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	29
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	30
3.3. HORMONAL DEĞERLENDİRME.....	30
3.4. BAZAL HİPOFİZ HORMONLARININ ÖLÇÜMÜ	30
3.5. HORMONAL REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
3.6. REKÜRRENS DEĞERLENDİRİLMESİ	33
3.7. HORMON YETMEZLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
3.8. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	34

3.9. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	35
4. BULGULAR	36
6. TARTIŞMA	54
7. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	69
KABUL ONAY	76

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cm	: Santimetre
CRH	: Kortikotrop Salgılatıcı Hormon
dl	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
ER	: Östrojen Reseptörü
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
gr	: Gram
IGF-1	: İnsülin-like Growth Factor -1
İTT	: İnsülin Tolerans Testi
L	: Litre
LH	: Lüteinleştirici Hormon
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MR	: Manyetik Rezonans
ng	: Nanogram
nm23	: Nonmetastatik gen 23

OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
p53	: Protein 53
Pit-1	: Pituitier Spesifik Transkripsiyon Faktör-1
pg	: Pikogram
PRL	: Prolaktin
Ptx1	: Pituitary Homebox 1
Rb	: Retinoblastom geni
SF-1	: Steroidojenik faktör-1
S. Tes	:Serbest Testesteron
T.Tes	: Total Testesteron
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
µg	: Mikrogram

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Hipofiz Adenomlarının Fonksiyonel ve Sitodiferansiasyon Temelli Sınıflaması	11
Tablo 2.2: Hipofiz Adenomlarının İmmunohistokimyasal Sınıflandırması.....	13
Tablo 2.3: Hipofiz tümörlerinin DSÖ'e göre sınıflandırılması.....	14
Tablo 2.4: Prolaktinomada tedavi seçenekleri	19
Tablo 2.5: Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi.....	28
Tablo 3.1: Hipofiz ve periferik hormonların referans aralıkları.....	30
Tablo 4.1: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerin hasta sayıları ve yaş ortalamaları	37
Tablo 4.2: Hipofiz adenomlarının tümör boyutlarına göre sınıflaması.....	38
Tablo 4.3: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerle bası semptomları ilişkisi	39
Tablo 4.4: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde operasyon tipi ve rezidü doku yüzdeleri	40
Tablo 4.5: Kavernoöz sinüs invazyonu ve optik kiazma basısını ortadan kaldırmada cerrahi başarı oranları.....	43
Tablo 4.6: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde hormon eksikliği	45
Tablo 4.7: Cinsiyet – prognoz ilişkisi.....	46
Tablo 4.8: Akromegali olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi .	49
Tablo 4.9: Prolaktinoma olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi	51
Tablo 4.10: Cushing hastalığı olgularında bazal ACTH/kortizol seviyesi ile prognoz ilişkisi.....	52
Tablo 4.11: Nonfonksiyone adenom olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Hipofiz bezi ve anatomisi	4
Şekil 2.2: Kavernöz sinüs anatomisi.....	5
Şekil 2.3: Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezi içerisinde topografik dağılımı.....	6
Şekil 2.4: Hipofiz adenomlarında tümöröenez modeli	9
Şekil 4.1: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde total rezeksiyon oranları	41
Şekil 4.2: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde kavernöz sinüs invazyon oranları	42
Şekil 4.3: Hipofiz adenomlarında remisyon – rekürrens oranları.....	43
Şekil 4.4: Sellar tümörlerde hormon eksikliği ve panhipopituitarizm oranları	46
Şekil 4.5: Kavernöz sinüs invazyonu – hormonal remisyon ilişkisi.....	47
Şekil 4.6: Tümör boyutu - prognoz ilişkisi.....	47
Şekil 4.7 : Akromegalide bazal IGF-1 seviyesi ile hormonal remisyon ilişkisi	49
Şekil 4.8: Prolaktinomada PRL seviyesi ile prognoz ilişkisi.....	50

HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Hipofiz adenomunun ameliyat sonrası agresif davranış gösterebileceği veya nüks edebileceğini önceden belirleyebilecek uygun bir parametre henüz yoktur. Ancak yapılan çalışmalar hipofiz adenomlarının prognozunu hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu, bazal hormon seviyeleri ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin etkileyebileceğini göstermiştir. Çalışmanın amacı hipofiz adenomu ile ilgili demografik veriler dışında olgularımızda prognozu hangi faktörlerin etkilediğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji servisinde iki beyin cerrahisi uzmanı tarafından hipofiz adenomu ve sellar kitle nedeniyle opere edilen ve endokrinoloji bölümü tarafından takip edilen 275 olgu retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen 243 hastanın isim, soy isim, dosya numarası, tanı yaşı, cinsiyet, yaşadığı yer, telefon numaraları, geliş şikayetleri, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi, operasyon tarihi, operasyon tipi, patoloji, immunohistokimyasal boyamalar, operasyon sonrası aldığı tedaviler, operasyon öncesi ve operasyon sonrası bazal hipofiz hormonları ve MR takipleri kaydedildi.

Bulgular: Olgularımızda sellar bölge tümörlerinin yaklaşık % 85'i hipofiz adenomu idi ve hipofiz adenomları en sık 4.-5. dekatlarda görülmekte idi. Olgularımızda total rezeksiyon oranının % 50'den daha az olduğu görüldü. Total rezeksiyon yapılan olguların prognozu daha iyi idi. Akromegali, prolaktinoma ve nonfonksiyone adenom olgularında tümör boyutu büyüklüğünün prognozu olumsuz etkilediği bulundu. Akromegalide kadın, prolaktinomada erkek cinsiyetin prognozu kötü idi. Kavernoöz sinüs invazyonu olan prolaktinoma ve nonfonksiyone adenom olgularında prognoz daha kötü idi. Fonksiyonel adenomlarda bazal hormon seviyesi yüksek olanların prognozu daha kötü bulundu.

Sonuç: Hipofiz adenomlarında prognozu etkileyen tek bir faktörden bahsetmek mümkün değildir. Cerrahın deneyiminin tedaviye olan katkısı elbette tartışılmazdır. Akromegali ve prolaktinoma olgularımızda cinsiyet, tümör boyutu ve bazal hormon seviyesinin, prolaktinomada ek olarak kavernöz sinüs invazyonunun, Cushing hastalığı olgularımızda operasyon sonrası bazal kortizol seviyesinin, nonfonksiyone adenom olgularımızda ise tümör boyutu, kavernöz sinüs invazyonu ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin prognozu etkilediği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, prognoz, hipofiz hormon, immunohistokimyasal boyama

THE CLINICAL FOLLOW-UP OF PITUITARY ADENOMA AND OTHER SELLAR TUMORS AFTER SURGERY

ABSTRACT

Introduction-Objective: There is no appropriate parameter which can predict that a pituitary adenoma may exhibits aggressive behavior or recur after surgery. However, previous studies showed that the prognosis of pituitary adenomas may be affected by age, gender, tumor type, tumor size, invasion of cavernous sinus, baseline hormone levels and immunohistochemical staining properties. The aim of present study is to determine which factors other than demographic data related to pituitary adenoma affect the prognosis.

Material and Method: Two-hundred seventy five cases who had been operated for pituitary adenoma and sellar mass by 2 neurosurgeon in the Neurosurgery Department between January, 2000 and June, 2012 and had been followed by Endocrinology Department of Erciyes University, Medicine School were retrospectively reviewed. Name, surname file number, age at diagnosis, gender, residence, phone numbers, presenting complaints, onset time of complaints, time of diagnosis, type of operation, pathology, immunohistochemical staining, postoperative treatments received, pre- and post-operative baseline pituitary hormone levels and MR imagings were recorded for the 243 patients included.

Findings: In our cases, 85% of the tumors at sellar region was pituitary adenoma and pituitary adenomas were most commonly seen at fourth or fifth decades. It was seen that total resection rate was lower than 50%. Cases with total resection had better prognosis. It was found that extent of tumor size negatively affected the prognosis in cases with acromegaly, prolactinoma and non-functional adenoma. Female gender had poorer prognosis in acromegaly, while male gender in prolactinoma. Prognosis was poorer in prolactinoma and non-functional adenoma cases with invasion to cavernous sinus. In functional adenomas, it was found that prognosis was poorer in cases with higher hormone levels.

Conclusion: It is impossible to cite a single factor which affects prognosis in pituitary adenomas. The contribution of surgeon to management is indisputable. It was found that prognosis is affected from gender, tumor size and baseline hormone levels in cases with prolactinoma and acromegaly , while it is affected from cavernous sinus invasion in addition to these factors in cases with prolactinoma; from baseline cortisol levels in cases with Cushing disease; from tumor size, cavernous sinus invasion and immunohistochemical staining properties in cases with non-functional adenoma.

Keywords: Pituitary adenoma, prognosis, pituitary hormone, immunohistochemical staining

1. GİRİŞ VE AMAÇ

‘Sella Turcica’ adı verilen kemik kompleksin içine yerleşen, hipofiz bezinden gelişen hipofiz adenomları, gliomlar ve meninjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin % 10-15’ini oluştururlar (1). Hipofiz adenomları ise sellar tümörlerin yaklaşık % 85’i iken bunu kraniofarejioma, meninjioma, Rathke kleft kisti ve diğer sellar kitleler takip eder (2). Klinik, patolojik, endokrinolojik ve tedavi yaklaşımları olarak hipofiz adenomları diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Hipofiz adenomları en sık 3-5. dekadlarda görülür ve % 70’i hormonal olarak aktiftir (1).

Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, bir kısmı sellayı aşır optik kiazmaya, kavernoöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar (3). Kavernoöz sinüs invazyonu olan adenomların kemiğe ve çok daha nadir olarak beyine infiltrasyonu da mümkündür. Hangi hipofiz adenomunun agresif davranış gösterebileceği veya nüks edebileceğini önceden belirleyebilecek uygun bir parametre henüz yoktur. Ancak yapılan bazı çalışmalar hipofiz adenomlarının prognozunu hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu, bazal hormon seviyeleri ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin etkileyebileceğini belirtmişlerdir (4). Benzer şekilde akromegali ile ilgili oluşturulan 2010 konsensus kriterlerine göre hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu ve bazal GH / IGF-1 değerlerinin hormonal remisyonu etkileyen faktörler olduğu belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada operasyona verilen hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörü olan olguların demografik verilerinin eldesi dışında, operasyon sonrası hormonal remisyon, rekürrens, rezidü doku ve tekrar operasyon oranlarının; hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör boyutu, kavernöz sinüs invazyonu, bazal hormon seviyeleri ve immunohistokimyasal boyanma özellikleri ile ilişkisi irdelenerek, hipofiz adenomlarının prognozunu etkileyen faktörlerin neler olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Hipofiz ile ilgili en eski tanım Galen'e aittir. Galen hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (mukus) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve phlegma salgıladığını öne sürmüştür. Bu tarif yaklaşık M.S. 150 yıllarına aittir. İlginç olan, bu kavramın 18'inci yüzyıla kadar fazla bir değişikliğe uğramadan gelmiş olmasıdır (6). 18. yüzyıl başlarında De Haen ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenorenden bahsetmiştir. 1772 yılında Saucerotte akromegaliye değinmiş, 1838 yılında Rathke ise embriyolojisini tarif etmiştir (6). 20. yüzyılın başlarında ise Pierre Marie ve Cushing'in öncü çalışmaları ile hipofiz hormonları izole edilmiştir (7).

16 Mart 1907'de Avusturya'da Hermann Schloffer ilk transsfenoidal yolla adenom eksizyonu operasyonunu gerçekleştirmiştir. 1910 yılında transsfenoidal cerrahiye başlayan Cushing 20 yılda 247 hasta opere etmiştir (8). Sonrasında uzun bir süre boyunca transkranial yolla yapılan cerrahi, son 40 yılda tekrar transsfenoidal cerrahiye dönüş yapılması ile daha az mortalite ve morbitideye neden olmuştur (9).

2.2. ANATOMİ

2.2.1. Sellar Bölge Anatomisi

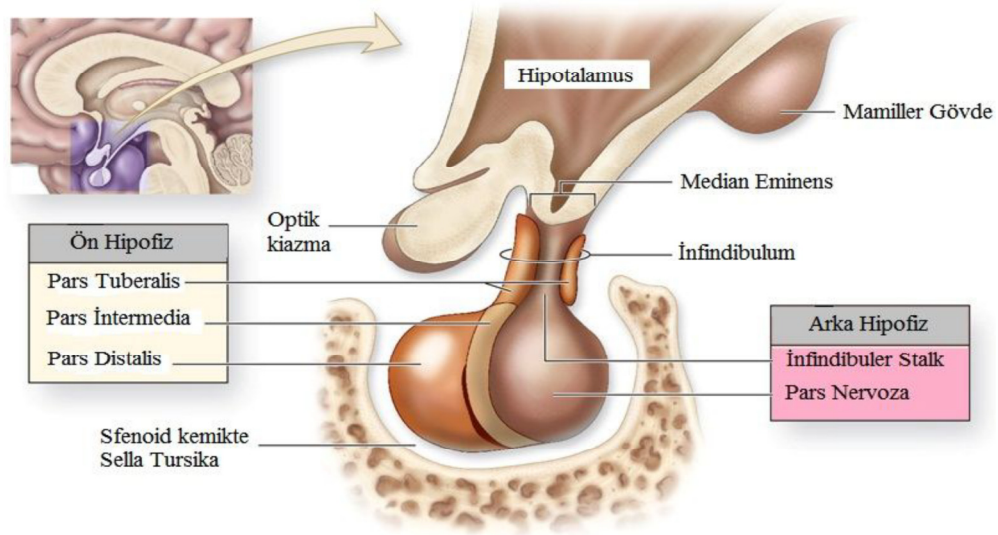
Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir sahadır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve orta

klinoid proçesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid proçesler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid proçesler yer alır. Kullanılan cerrahi yaklaşım ister transsfenoidal, ister transkranyal girişim olsun, bu bölgeye ulaşım için geçilen mesafe 6-7.3 cm arasındır (10).

2.2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi 1.2-1.5 cm çapında ve erişkinlerde 0.5-0.6 gr ağırlığında bir yapıdır. Sella tursika içerisinde bulunur ve üzerini dura uzantısı olan diaphragma sellae örter. Diaphragma sellae'nin ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklık mevcuttur ve buradan hipofiz stalkı geçer; bu yapı genellikle orta hattın değil, dorsum sellae'ye daha yakın olacak şekilde yatık seyreder. Diyaframın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz stalkı ile hipotalamusa bağlıdır (11).

Hipofiz bezi 2 bölüme ayrılır: ön bölüm ya da adenohipofiz ile arka bölüm ya da nörohipofiz. Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Nörohipofiz ise kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminens ve infundibular stalktır (Şekil 2.1).



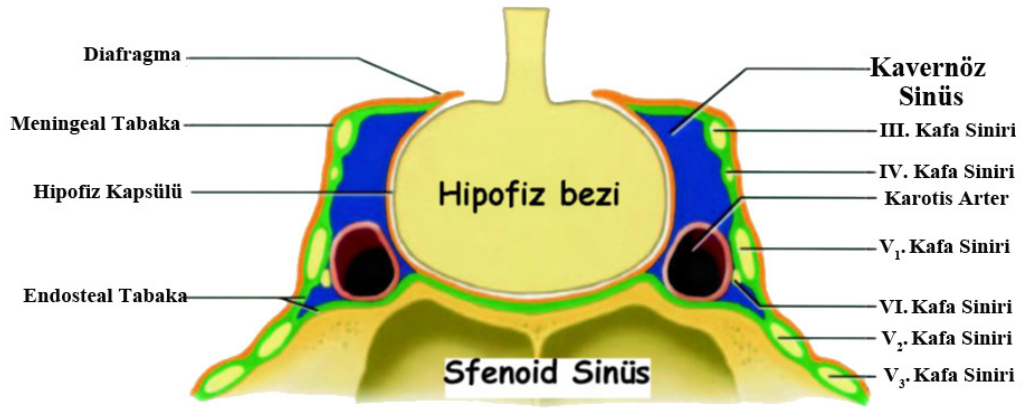
Şekil 2.1. Hipofiz bezi ve anatomisi

2.2.3. Kavernöz Sinüs Anatomisi

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka

temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından olusturulur. Karotis arter ve 6. kranial sinir kavernöz sinüs içerisinde bulunur. (Şekil 2.2).

Kavernöz sinüsleri birleştiren sirkülöz sinüsler, gerek hipofiz bezine olan yakın komşulukları, gerekse de bağlantıları ve gösterdikleri varyasyonlar açısından cerrahide, özellikle transsfenoidal yaklaşımlarda dura diseksiyonu sırasında kanamalara neden olabileceğinden ayrı bir önem taşır (11.)



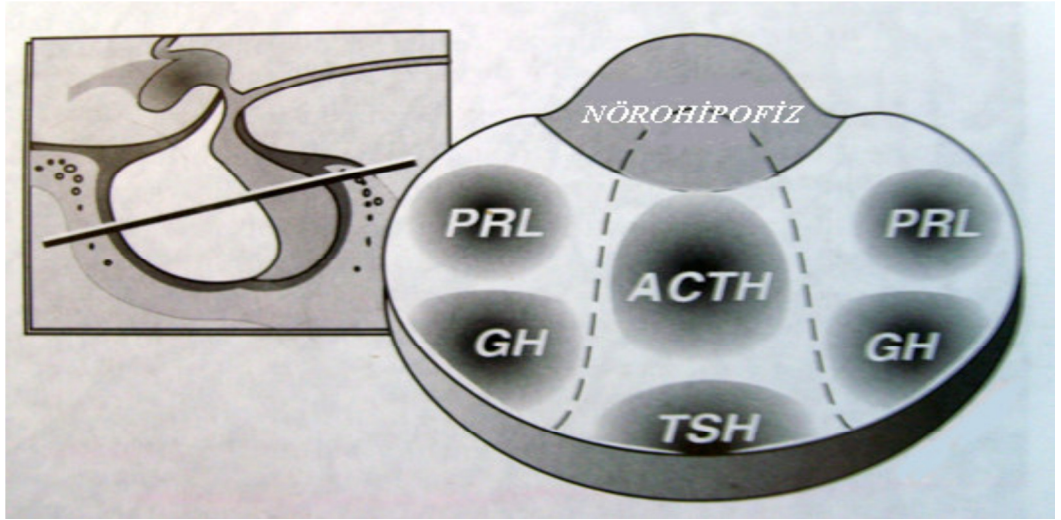
Şekil 2.2: Kavernoöz sinüs anatomisi

2.3. HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ

Adenohipofiz bölgesi, hormon salgılanmasının olduğu bölgedir, hücre tipleri somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tiotrop ve gonadotrop hücrelerdir. Bunlar salgıladıkları hormon ile ayırt edilirler. Bu hücrelerin sekretuar ve proliferatif özellikleri, hipotalamik trofik etki ile etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feed-back ile kontrol edilir. Bu hücrelerin uyarlılıkları farklı olmasına rağmen, multi step tarzında bu hücrelerde neoplazi gelişebilir. Oluşan adenomanın da sekretuar ve morfolojik özelliği ile kaynaklandığı hücre adı aynı kalır.

Hipofizde hormon salgılayıcı hücrelerin hipofiz bezi içerisindeki dağılımı rastgele değildir. Hipofiz bezi bölgesel olarak ele alınırsa bezin, belli bir topografik düzeni vardır. Burada her hücre tipi, intrasellar olarak belli bir lokalizasyonda bulunur. Hipofiz bezinin topografik anatomisinin, mikroadenom şüphesi ile araştırma yapmak için diseke eden cerrah tarafından bilinmesi önemlidir. Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 30-40'ı

büyüme hormonu salgılayan somatotroplar ve % 20 kadarı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca % 3-5'i kadardır (12). GH salgılayan hücreler lateralde genellikle glandın ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. Somatotrop adenomlar genel olarak bu bölgeden çıkar. PRL salgılayan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. PRL salgılayan adenomlar da bu bölgeyi tercih ederler. Kortikotroplar, adenohipofizin santral bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. ACTH yapan tümörlerin çoğu bu bölgede bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak adenohipofizin ön kısmında çok küçük bir alanı işgal etmelerinden dolayı, bu bölgede muhtemel olarak TSH adenomalarının kaynaklandığı bölgedir. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır. Bu şekilde gonadotrop hücrelerin stereotipik olarak kaynaklandığı bir bölge yoktur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezi içerisinde topografik dağılımı

2.4. HİPOFİZ ADENOMU EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipofiz tümörleri tüm primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturlar. Hipofiz tümörleri, gliomlar ve meningiomlardan sonra en sık görülen üçüncü primer tümörlerdir. Primer olarak nöroşirurji raporlarından elde edilen istatistikler gerçek hipofiz adenomu insidansından daha az olabilir. Çünkü hipofiz adenomlarına rastgele yapılan otopsi serilerinde insidansı % 20'lere kadar çıkmaktadır (1). Yani hipofizin neoplastik transformasyonu sık bir olay olarak kabul edilebilir. Fakat bunların çoğu

klirik olarak 6nemli olmayabilir. Otopsi serilerinde saptanan hipofiz adenomlarının b6y6k bir kısmı 10 mm'nin altında 6l66lm66st66r. Cerrahi serilere dayanarak kadınlarda ve 6ocuk doğurma yaşımda olanlarda daha sık olarak rastlanmaktadır. Kadınlarda daha sık olarak g66r66lme nedeni belli değildir. Ancak otopsi serilerinde cinsler arasında eşit olarak dağılım g66r66lmektedir (13).

Hipofiz t66m66rleri t66m yaşı gruplarında g66r66lse de hayatın 3. ve 5. dekadları arasında daha y66ksek insidansa sahiptir. Bu spektrumun erken yıllarında fonksiyonel adenomlar yer almakta iken ilerleyen yıllarda nonfonksiyonel adenomların sıklığı artmaktadır. Pediatrik 6ağda ise hipofiz adenomları olduk6a nadirdir (1).

Adenom olgularının %3'66nde otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans g66steren MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) sendromu g66r66l66r. MEN sendromlu olguların ancak % 25'inde hipofiz adenomları g66r66lmektedir ve g66r66len olgular 6oğunlukla PRL veya GH salgılayan hormonal aktif adenomlardır (14). Yine son yıllarda MEN sendromu dışında kalan ailesel hipofiz adenomları "Familial Isolated Pituitary Adenoma" (FIPA) olarak adlandırılmakta ve "Aryl hydrocarbon receptor interacting protein" (AIP) geni ile ilişkili olduğu 66ne s66r66lm66st66r (15).

2.5. HIPOFİZ ADENOMU PATOFİZYOLOJİSİ

Hipofiz adenomu oluş mekanizması olarak iki hipotez ortaya atılmıştır. Hipotalamik hipotezde, disfonksiyonel hipotalamusun aşırı trofik etkisinin hipofiz bezine gelerek bunun pasif etkisinden hipofiz adenomunun oluştuğu 66ne s66r66lmektedir. Buna alternatif olan hipofizer hipotezde ise, izole adenohipofiz h66creesindeki primer defekt ile hipofiz adenomunun oluştuğu savunulmaktadır. Burada hipotalamusun etkisi olmadan transformasyon oluşmaktadır. Bu iki hipotezi 66nemli miktarda bulgu desteklemesine rağmen, hipofizer hipotez daha 6ok kabul edilmektedir. 666nk66 hipofiz adenomu ile birlikte perit66m66ral hiperplazi yoktur ve hipofiz adenomlarının 6oğunda cerrahi olarak 6ıkartılmalarından sonra tam olarak şıfa sağlanmaktadır (13).

2.6. HIPOFİZ ADENOMU HİSTOPATOLOJİSİ

Hipofiz adenomları, farklı hormonal aktiviteleri nedeniyle n66ropatolojinin sınıflandırması en tartışmalı t66m66r grubunu oluşturmaktadır. Her zaman sistemik hormon d66zeylerine paralellik g66stermemekle birlikte, 666şitli endokrin sendrom ve

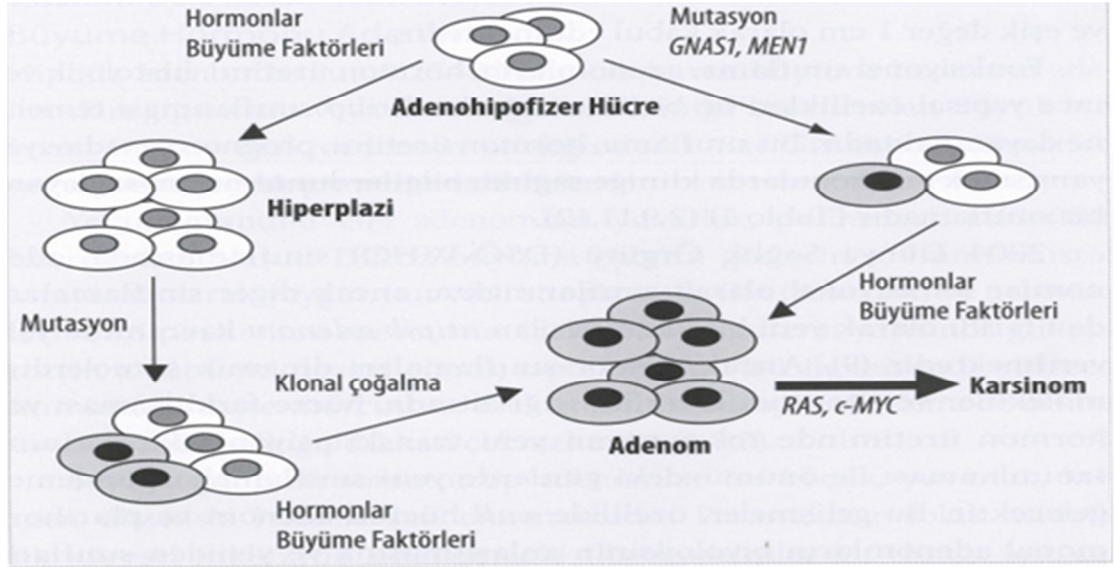
bozukluğa neden olan hipofiz adenomlarının sınıflamasında altın standart, formalin ile fikse edilip, parafine gömülen dokuların immünohistokimyasal olarak incelenmesidir (16).

2.6.1. Adenohipofizer Hücre Farklılaşma Yolları

Günümüzde ön hipofizde üç ana hücre farklılaşma yolağının bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlar Tpit, SF-1 (steroidojenik faktör-1) ve Pit-1(pituiter spesifik transkripsiyon faktör-1) yolaklarıdır. Fetal hipofiz dokusunda ilk farklılaşan hücre grubu kortikotrop hücrelerdir. Kortikotrop hücre farklılaşması sürecinde Tpit transkripsiyon faktörü, Ptx1 (pituitary homebox 1) ve neuroD1 ile birlikte hareket etmektedir. İkinci farklılaşma yolağı Pit-1 tarafından düzenlenmekte olup GH, PRL ve β -TSH genlerini aktive eder. Pit-1 ile öncelikle GH ekspresyonu ve somatotrop hücre fenotipinin gelişimi elde edilir. Östrojen reseptör (ER) ekspresyonu, bihormonal mammosomatotrop fenotipini ve PRL ile GH ekspresyonunu sağlar. Bu basamakta GH baskılayıcı etki, laktotrop transdiferansiyasyonuna neden olur. Pit-1 yanısıra tirotrop embriyonik faktör eksprese eden hücreler tirotrop fenotipine sahip olurlar. Gonadotrop hücre farklılaşmasında da SF-1 ve östrojen reseptörü ekspresyonu rol oynamaktadır (17,18).

2.6.2. Hipofiz Adenomlarında Tümöregenez

Hipofiz adenomlarının büyük bir kısmı monoklonaldır. Hipofiz adenomlarının monoklonal niteliği, hücre transformasyonunda öncül olayın moleküler değişiklikler olabileceğini ve çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin tümör gelişiminde rol alabileceğini düşündürmektedir (Şekil 2.4) (17). Bu moleküler değişikliklerden en iyi çalışılmış olan G-protein mutasyonlarıdır. Hipofiz tümörogenezinde rol aldığı düşünülen bazı onkogen ve tümör supresör genler hücreye özgül bir mekanizmaya sahiptir. Örneğin Gs alfa geni (GNAS1) mutasyonları genellikle somatotrop adenomlarda izlenirken p16 hipermetilasyonu null hücre adenomlarının gelişiminde rol oynamaktadır (19). MEN1 mutasyonları bu sendroma eşlik eden adenomlarda mevcut iken, sporadik adenomlarda nadirdir. Ayrıca RAS onkogeninde aktive edici mutasyonlar ve c-myc amplifikasyonunun ve p53, nm23, Rb gibi tümör supresör genlerin mutasyonla inaktivasyonun agresif hipofiz tümörlerinde daha sık izlenmesinin bu faktörlerin hipofiz tümörü progresyonunda rol oynayan mekanizmalardan bazıları olabileceği görüşünü desteklemektedir (18).



Şekil 2.4 : Hipofiz adenomlarında tümorogenez modeli

2.6.3. Adenohipofizeal Hücre Hiperplazisi

Tanım olarak hiperplazi, hücre sayısında neoplastik olmayan bir artışın olmasıdır. Gebelikte PRL hücrelerinin hiperplazisi gibi fizyolojik hiperplazi düzenli olarak hipofiz bezini etkilemesine rağmen, hipofizer hücre hiperplazisinin patolojik form alması, uzun süreden beri sorgulanmaktadır. Günümüze kadar bu konuda hala tartışmalar vardır. Yapılan araştırmalar kesin olarak göstermektedir ki, hiperplazinin patolojik formları olmakta ve bu durum nadir olarak da olsa, hem hipofizde genişlemeye hem de adenom yokluğunda hipersekretuar bir etkiye neden olmaktadır. Uzun süreli östrojen verilmesinde PRL adenomu, Addison hastalığında ACTH, primer hipotiroidizmde TSHoma görülmesine rağmen, hipofizer hücre hiperplazisinin insanlarda adenom formasyonunun öncüsü olup olmadığı hakkında az bir veri vardır (13).

2.7. SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI

Sella tursikanın dar olan sınırları içinde toplanan karmaşık anatomik yapılar geniş bir spektrumda neoplaziye neden olur. Merkezde bulunan hipofiz bezi, neoplastik transformasyona eğilimlidir. Çevrede bulunan embriyonik artıklar, glial, meningeal ve mezenkimal tip dokular çeşitli tümör tiplerini oluştururlar.

***Adenohipofizial kaynaklı tümörler**

Hipofiz Adenomu

Hipofiz karsinomu

***Nörohipofizial kaynaklı tümörler**

Granüler hücreli tümörler

Posterior lob veya stalk astrositomu

***Vasküler Lezyonlar**

İnternal karotid arter anevrizması

Kavernöz Anjiom

***Nonpitüiter kaynaklı tümörler**

Kraniofaringioma

Lenfoma, Melanom

Meningioma

Fibröz displazi

Germinom

Sarkom

Kordoma

Paragangliom

Hemangioperistom

Schwannom

***Kistler, Hamartomlar ve Malformasyonlar**

Rathke kleft kisti

Gangliositoma

Araknoid kist

Empty Sella sendromu

Epidermoid, Dermoid kist

***Metastatik tümörler**

Karsinom

Lenfoma

Plazmositom

Lösemi

***İnflamatuvar durumlar**

Enfeksiyon ve abse

Sarkoidoz

Mukosel

Langerhans hücreli histiositozis

Lenfositik Hipofizit

Dev hücreli granülom

2.8. HİPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Hipofiz adenomlarında çeşitli sınıflama yöntemleri kullanıldı. Hipofiz adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümüne, endokrin fonksiyonlarına, yapısal özelliklerine, morfoloji ve sitogeneze uygun olarak sınıflandırılabilirler.

2.8.1. Histolojik sınıflandırma

İmmunohistokimya ve elektron mikroskopisi teknikleri gelişmeden önce kullanılan, hipofiz adenomları ile ilgili yapılan ilk sınıflamadır. Konvansiyonel boyalar kullanılarak hücre sitoplazmalarının boyanma özelliğine göre asidofil, bazofil ve kromofob adenomlar olarak isimlendirilirler. Günümüzde bu sınıflandırma tamamen terk edilmiştir.

2.8.2. Fonksiyonel sınıflandırma

Fonksiyonel sınıflama, adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirip sınıflaması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtızsızlık gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır (Tablo 2.1) (20).

Tablo 2.1: Hipofiz Adenomlarının Fonksiyonel ve Sitodiferansiasyon Temelli Sınıflaması (20)

Adenom Tipleri	İmmunohistokimyasal Ekspresyon
Pit-1 ailesi	Pit-1
GH hücre adenomu	GH, α -subünit, keratin
PRL hücre adenomu	PRL, ER
Mammosomatotrop adenom	GH, PRL, ER, α -subünit
TSH hücre adenomu	β -TSH, α -subünit
GH,PRL ve TSH üreten adenom	GH, PRL, TSH
ACTH ailesi	ACTH, Tpit, NeuroD1
Gonadotropin ailesi	β -FSH, β -LH, SF-1, ER
Sınıflanamayan adenomlar	
Nadir plurihormonal adenomlar	Değişken
Hormon negatif adenomlar	-

2.8.3. İmmünohistokimyasal sınıflandırma

Doku antijenlerini ortaya koyan immunolojik tekniklerin gelişimi, hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasının yeniden ele alınmasını gerekli kılmıştır. Spesifik olarak hormona karşı gelişen immünohistokimyasal reaksiyon sayesinde adenomlar hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.2) (21).

2.8.4. Radyolojik sınıflandırma

Büyükliklerine göre adenomlar mikroadenom ve makroadenom olarak ayırt edilir. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar makroadenom, olarak adlandırılır. 4 cm ve üstü adenomlar ise dev adenom olarak adlandırılır.

2.8.5. Hipofiz Adenomlarının Yapısal Özelliklerine Göre Sınıflaması

2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında, hipofiz tümörleri yapısal olarak sınıflanmakta ve farklı olarak yeni bir kavram olan “atipik adenom” kavramına yer verilmektedir (Tablo 2.3) (22).

Tablo 2.3 : Hipofiz tümörlerinin DSÖ'e göre sınıflandırılması (22)

Hipofiz tümörleri	
Hipofiz adenomları	Hipofiz karsinomları
-Tipik adenomlar	
-Atipik adenomlar	

Ancak tümör sınıflamalarının dinamik süreçler olduğu, moleküler ve sitogenetik veriler ışığında, hücre farklılaşması ve hormon üretiminde rol oynayan yeni transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması ile önümüzdeki günlerde yeni sınıflamaların gündeme gelebileceği unutulmamalıdır (21).

Tablo 2.2: Hipofiz Adenomlarının İmmünohistokimyasal Sınıflandırması (21)

Adenom tipi	Sıklık (%)	Erkek: Kadın oranı	İmmünohistokimyasal profil	Klinik
Seyrek granüllü PRL hücreli adenom	27	1:2,5	PRL	Kadın: amenore-Galaktore Erkek: sellar kitle, hipogonadizm
Yoğun granüllü PRL hücreli adenom	0,04	-	PRL	Kadın: amenore- galaktore Erkek: sellar kitle, hipogonadizm
Yoğun granüllü GH hücreli adenom	7,1	1:0,7	GH, α -altünite (PRL,TSH,LH,FSH)	Akromegali
Seyrek granüllü GH hücreli adenom	6,2	1:1,6	GH (PRL, α -altünite)	Akromegali
GH hücreli ve PRL hücreli adenom karışımı	3,5	1:1,1	GH, PRL (α -altünite, TSH)	Akromegali +hiperprolaktinemi
Mammosomatotrop adenom	1,2	1:1,1	GH, PRL (α -altünite, TSH)	Akromegali + hiperprolaktinemi
Asidofil kök hücre adenomu	1,6	1:1,5	PRL, GH	Hiperprolaktinemi; akromegali sık değil
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	9,6	1:5,4	ACTH (LH, α -altünite)	Cushing Hastalığı; Nelson sendromu
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	nadir	-	ACTH	Cushing Hastalığı; Nelson sendromu
Tirotrop adenom	1.1	1:1,3	TSH (GH, PRL, α - altünite)	Hipertiroidi
Gonadotrop adenom	9,8	1:0,8	FSH, LH, α -altünite (ACTH)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sessiz kortikotrop adenom subtip 1	1,5	1:1,7	ACTH	Fonksiyonel olmayan sellar kitle, hipofizer apopleksi
Sessiz kortikotrop adenom subtip 2	2	1:0,2	β -endorfin, ACTH	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sessiz subtip 3	1,4	1:1,1	Ön hipofiz hormonlarının herhangi bir kombinasyonu	Kadın: PRL salgılayan adenomları taklit eder Erkek: Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Null hücreli adenom	12,4	1:0,7	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, α -altünite)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Onkositoma	13,4	1:0,5	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, α -altünite)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sınıflandırılmamış adenomlar	1,8	-	-	Değişken

2.8.5.1. İnvaziv Adenomlar

Hipofiz adenomlarında radyolojik, cerrahi veya histolojik olarak kemik, kavernöz sinüs, nazofarenks veya dura invazyonu izlenebilmektedir. Radyolojik veya cerrahi olarak saptanan kemik, kavernöz sinüs ve nazofarenks invazyonunun, rekürrens olasılığının artması ve fonksiyonel adenomlarda biyokimyasal olarak hormon düzeylerinin normale dönmemesi gibi prognostik önemi bulunmaktadır. Ancak dura invazyonu gibi mikroskopik invazyonlar adenomlarda sık olup, güvenilir bir agresif biyolojik davranış belirtici değildir. TSH salgılayan adenomları, sessiz ACTH salgılayan adenomları ve bazı plurihormonal adenomlar diğer adenom tiplerine oranla daha invazivdir. Ayrıca, makroadenomlarda mikroadenomlara göre invazyon izlenme olasılığı daha yüksektir (16).

2.8.5.2. Atipik Adenomlar

DSÖ adenohipofizer tümörler sınıflamasında yer alan atipik hipofiz adenomu kavramı morfolojik olarak tipik hipofiz adenomu ile hipofiz karsinomu arasında yer almaktadır. Biyolojik olarak agresif davranış gösterebilen, çok sayıda mitoz içeren adenomların bu isim altında sınıflandırılması önerilmektedir. Ki-67 işaretleme indeksinin % 3'ün üzerinde olduğu ve immünohistokimyasal p53 pozitifliği gösterdikleri bildirilmiştir (22,23).

2.8.5.3. Hipofiz Karsinomu

Hipofiz karsinomu tanısı histopatolojik bir tanı olmayıp, ancak lezyonun intrakranial multipl veya özellikle lenf düğümleri, karaciğer ve kemik gibi ekstrakranial metastazın gösterilmesiyle tanı konulabilir (22).

2.9. HİPOFİZ ADENOMLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Direkt Grafi: Daha önceden yaygın olarak kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Hipofizer tümörlerde BT ile koronal planda görüntü elde edilmesinde intravenöz kontrast verilmeden önce ve verildikten sonra görüntüler elde edilir. Hem yumuşak doku komponentini hem de kemik yapıları (özellikle dorsum sella ve sfenoid sinüs tavanını) yüksek çözünürlükte göstermesi hipofiz makroadenomlarında BT'yi tercih edilen radyolojik tetkik konumuna getirmiştir. Ancak BT'de mikroadenomlara duyarsızlık, hekimlerin MR'ı tercih etmesine neden olmuştur. Mikroadenomun BT ile teşhis edilme oranı

% 50 ya da daha azdır. Hipofiz adenomu ile kavernöz sinüs invazyonu, tümörün lateral kenarı ile kavernöz sinüs arasındaki ilişkinin saptanması BT ile imkansızdır (24).

BT tetkiki günümüzde MR'ın yapılamadığı durumlarda kullanılmakta, ayrıca makroadenomlarda eşlik eden kemik değişikliklerin değerlendirilmesinde, mikroadenomlarda ise cerrahi öncesi planlamada kemik yapıları değerlendirmede kullanılır (25).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Günümüzde hipofiz adenomlarının radyolojik değerlendirilmesinde, BT yerini büyük ölçüde MR tetkikine bırakmıştır. Hormonal olarak aktif mikroadenomlarda daha çok tarama ve cerrahi öncesi lokalizasyon için görüntüleme yapılırken, genellikle bası semptomları ile başvuran makroadenomlu hastalarda ise kitlenin uzanımı, yaygınlığı ve olası ayırıcı tanı açısından değerlendirmesi yapılır.

Hipofizer mikroadenomların tipik MR bulguları, intrasellar yerleşimli, oval veya yuvarlak, 10 mm'nin altında, normal hipofiz dokusuna göre azalmış T1 ve artmış T2 sinyali ile karakterizedir. Olguların yaklaşık %75'inde homojen bir adenohipofiz içerisinde kontrast öncesi T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hipointens lezyon görülür (26). Büyüme hormonu salgılayan adenomlar ise T2A serilerde daha hipointens görünüm verir (27).

Makroadenomlar 10 mm'den büyük adenomlar olup, MR sinyal özellikleri çoğunlukla mikroadenomlarla benzerlik gösterir, ancak özellikle T2A görüntülerde kitle içerisinde kistik dejenerasyon ve kanamaya bağlı heterojenite görülebilir. Hipofizer makroadenomun tipik bulgusu, selladan köken alan, ekstrasellar uzanım gösteren kontrast sonrası T1A görüntülerde hipointens görünümde bir kitledir (28).

Kavernöz sinüs invazyonunun MR ile değerlendirilmesi ve sinüsteki kompresyon-infiltrasyon ayrımının yapılması aslında oldukça zordur ve ancak detaylı inceleme ile güvenilir sonuç elde edilebilir. Kavernöz sinüs infiltrasyonunun en güvenilir bulgusu koronal görüntülerde adenom dokusunun internal karotid arter (İKA) ile sinüs lateral duvarı arasına uzanımının gösterilmesi ve lateral interkarotid hattın tümör dokusu ile aşılmasıdır. Kavernöz sinüs infiltrasyonunun bir diğer duyarlı bulgusu kavernöz İKA'yı %66'dan daha fazla saran tümör dokusudur (29).

2.9.1. Postoperatif Görüntüleme

Cerrahi sonrası yapılan görüntüleme erken ve geç olarak ikiye ayrılır. İlk 48 saat içerisinde yapılan erken postoperatif görüntüleme ile olası komplikasyonlar ve granülasyon dokusu gelişmeden rezidü tümör açısından değerlendirme yapmak mümkündür. Bu dönemde yapılan

MR tetkikleri cerrahi alandaki kan elemanları, sekresyonlar ve tıkaç materyalleri nedeniyle genellikle değerlendirmesi zor ve zaman zaman yanıltıcı incelemelerdir. Ayrıca total rezeksiyon yapılsa dahi, postoperatif erken dönemde hipofiz dokusunun tamamen normale dönmediği bildirilmiştir. Bu nedenle, ameliyattan 2-3 ay sonra yapılan geç takip görüntülemelerde rezidü veya erken nüksün değerlendirilmesi açısından son derece yararlıdır. Erken postoperatif tetkikin bir faydası da, 2-3 ay sonra yapılan bu takip görüntülemenin değerlendirilmesini kolaylaştırmasıdır. Cerrahi lojdaki kan elemanları ve hemostatik tıkaç materyalleri gibi değişikliklerin çoğunun 2-3 ay içerisinde kaybolduğu bilinmektedir (24).

2.10. HİPOFİZ ADENOMLARI VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLER

2.10.1. Prolaktinoma

Prolaktinomalar, en sık görülen (%40-60) hipofiz adenomlarını oluşturur. Genellikle seyrek granüllü, monohormonik laktotrop adenom olarak tanımlanır. Kadınlardaki prolaktinomaların büyük bölümü mikroadenomlar, erkeklerdeki ise makroadenomlar oluşturur. Makroprolaktinomalar, mikroprolaktinomalara göre daha az görülür. Mikroprolaktinomalar genel olarak hipofiz bezinin lateral bölgesinde yer alır ve çevre dokuya mikroskopik invazyon gösterir. Makroprolaktinomalar ise intrasellar yerleşebileceği gibi, sfenoid sinüse, kavernoöz sinüse ve suprasellar sisterne doğru uzanım gösterebilir.

Prolaktinomada tümör gelişiminden sorumlu mekanizma henüz bilinmemektedir. Embriyolojik gelişim sırasında hipofizer laktotrop kök hücrelerini etkileyerek genetik mutasyonlar ve daha sonrasındaki gelişim evrelerinde çeşitli faktörlerin de etkisiyle oluşan prolaktin salgılayan hücrelerdeki kontrolsüz proliferasyonun prolaktinomaya sebep olduğu düşünülmektedir (30).

Klinik: Hiperprolaktinemi, sekonder amenore veya oligomenore ile başvurmuş hastaların % 15-20'sinde, galaktore ve infertiliteli hastaların % 30'unda ve amenore-galaktoreli hastaların % 75'inde tespit edilir. Erkeklerde en sık rastlanan yakınma libido azalması ve/veya erektil disfonksiyondur, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca makroprolaktinomalarda adenom basısına bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopituitarizm semptomları da olabilir (31).

Tanı: Erkeklerde normal PRL değeri 20 ng/ml'nin, kadında ise gebelik ve emzirme dışında 25 ng/ml'nin altındadır. Hiperprolaktineminin nedenleri arasında ilk üç sırada ilaçlar (özellikle anti-psikotikler, antidepresanlar ve trankilizanlar), primer hipotiroidi ve prolaktinoma yer almaktadır. Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına her iki cinsten ilaç kullanımı ve kadınlarda gebelik dışlanarak başlanmalıdır. Ardından tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hiperprolaktinemi de stres faktörünü ortadan kaldırmak için hastaya kanül takılarak, yarım saat aryla 3 defa kan alınması ve ortalama PRL değerinin hesaplanması daha doğru olacaktır (31).

Tümör boyu ve PRL seviyeleri iyi korelasyon gösterir ve bir makroadenomda PRL seviyeleri genellikle 200 ng/ml ve üzeridir. Eğer hipofiz MR'da tespit edilen makroadenom ile PRL seviyeleri arasında korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel bir adenom olabilir ve bu durumda PRL yüksekliği sap basısına bağlanır (31).

Prolaktinomada Tedavi: Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi şart değildir ancak izlenirler, semptomatik olduklarında tedavi verilir. Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi indikasyonları tümörün basısına bağlı veya hiperprolaktineminin sebep olduğu infertilite, amenore/oligomenore, osteoporoz, rahatsız eden hirsutizm veya galaktore gibi semptomlardır. Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir. Diğer özel durumlar ve tedavi seçenekleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Medikal tedavi ile PRL düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlenebilir. Menopoza giren hiperprolaktinemi kadınlarda PRL normalleşebilir, hiperprolaktinemi tedavisinin devamı açısından yeniden değerlendirilir. Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez, takibe alınırlar (32). Şikayeti olmayan ve gebelik istemeyen mikroadenomlarda eğer osteoporozu da yoksa medikal tedavi verilmeyebilir. Mikroadenomlar genellikle (%93) büyümmezler, uzun dönemde makroadenoma dönme ihtimalleri çok düşüktür (%5-10) ve %30'unda hiperprolaktinemi kendiliğinden kaybolur.

Radyoterapi, dopamin agonistlerine cevap alınmayan ya da cerrahi kür sağlanamayan oldukça nadir prolaktinomalı hastalara uygulanır. İdyopatik hiperprolaktinemi semptomatik ise medikal tedavi verilir yoksa takip edilir.

Tablo 2.4: Prolaktinomada tedavi seçenekleri

1. Medikal (Dopamin agonistleri: Bromokriptin, kabergolin, kinagolid ve pergolid) • Prolaktin normalleşmesi: % 80 • Fertilizasyonun sağlanması: % 90
2. Cerrahi endikasyonlar • Makroadenomlarda nörolojik bulgularla birlikte olan apopleksi • Medikal tedaviye cevapsızlık • Gonadal fonksiyonu normale çevirmek için gerekli PRL düşüşünün sağlanamaması (ilaç intoleransı veya direnci) • Nörolojik semptomlara neden olan kistik makroprolaktinomalar (genellikle dopamin agonistleri ile küçülmezler) • Yeterli PRL düşüşü sağlandığı halde tümör büyümesinin devam etmesi • Medikal tedavi ile görme alanı defektinin düzelmemesi • Makroadenomda gebelik istenmesi • Medikal tedavi altındaki gebelikte tümörün büyümesi. • Hastanın tercihi
3. Radyoterapi: • İnvazif makroadenom; postoperatif prolaktin yüksek ve bromokriptin direnci olan vakalarda uygulanır.

2.10.2. Akromegali

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 60 arasında seyrederek (33). Nadiren MEN-1, McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile birlikte görülür. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin 6-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir (1). Akromegali, büyüme

hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir (1,5,35,40). Büyüme hormon düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal popülasyonun mortalite oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir (34). Benzer şekilde IGF-1 değerlerinin yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere indirilmesi de mortalite riskini azaltmaktadır (36).

Akromegali 2010 konsensus kriterlerine göre hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu, bazal GH / IGF-1 seviyeleri hormonal remisyonu etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir (5,35).

Klinik: Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınır. Volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerin etkisi ile oluşan hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Akromegalide genellikle kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlar. Aşırı kalp yetmezliği ise tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülür (37). Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Uyku apne sendromu akromegalik hastaların %90'unda tespit edilmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Karpal tünel sendromu akromegalik hastaların %20'sinde görülür. Akromegalik hastalarda nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı %25 ile %90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (38). Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Akromegali ve kanser riskinin değerlendirildiği bir çalışmada gastrointestinal beyin, tiroid, ve kemik kanseri açısından akromegalik hastalarda insidansın arttığı gösterilmiştir (35,39,40).

Tanı: Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş, cinsiyet ve toplumsal rolleri gözönüne alınarak değerlendirilmelidir (40).

OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile büyüme hormonu değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (41). OGTT

sırasında GH baskılanmasının olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anoreksia nervosa ve diabetes mellitus'ta yetersiz GH supresyonu görülebilir. Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleride gözönüne alınmalıdır. GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MR ile yapılmalıdır (42).

Tedavi: Akromegalide tedavi hedefleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (43).

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normale gelmesi
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (baş ağrısı ve görme bozukluğu)
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
5. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi

Cerrahi tedavi: Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeni ile anestezi riski taşıyan hastalar cerrahi tedavi için uygun durumda olmayabilirler. Cerrahi tedavi için uygun olmayan bu hastalarda ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin uygulanmasını takiben anestezi ve cerrahi riskleri azalan ve cerrahi girişim için uygun hale gelen bu hastalara cerrahi tedavi planlanır (42). Adenomun boyutu ve cerrahi tedavi öncesinde serum GH/IGF-1 değerleri cerrahi remisyona belirleyen kriterlerdir. Küçük invaziv olmayan tümörlerde (mikroadenom) cerrahi remisyon kolaylıkla sağlanabilir. Ayrıca, bazal GH değerlerinin 45 µg/L'den daha düşük olması cerrahi remisyonun sağlanabileceğini gösterir (44). Araştırmalarda cerrahi remisyonun diğer bir belirleyicisinin cerrah ve cerrahi ekibin deneyimi olduğu gösterilmiştir. Reoperasyonların minimal düzeye indirilmesi amacıyla deneyimli cerrahların seçilmesi önem taşımaktadır (45). Deneyimli hipofiz cerrahının aşağıdaki kriterleri sağlaması gerektiği bildirilmektedir.

- a. Öncesinde en az 100 hipofiz operasyonu yapmış olmalı
- b. Yılda 20'den fazla hipofiz cerrahisi yapıyor olması
- c. Endokrinolog, nöropatolog ve radyasyon onkologu ile birlikte ekip yaklaşımı halinde çalışıyor olması

Cerrahi tedavi sonrasında, klinik olarak düzelme günler içinde görülebilir. Başarılı adenom rezeksiyonundan sonraki bir saat içinde GH değerleri normale döner. Postoperatif kürün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahiden sonraki 3. ay olarak kabul edilmektedir. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak postoperatif 3. ayda stabilize olur fakat postoperatif 12. aya kadar da stabilizasyon gecikebilir. Mikroadenomların cerrahi tedavi sonrasında biyokimyasal kür akromegalik hastaların %70'inde sağlanabilmektedir. Buna karşın makroadenomu veya invaziv adenomu olan hastaların %50'sinde cerrahi tedavi sonrasında GH hipersekresyonu devam etmektedir. Akromegalik hastalarda, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ve posterior hipofiz fonksiyonlarının cerrahi girişimden hemen sonra değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve gonadal aksların değerlendirilmesi ise postoperatif 4-12. haftalarda yapılabilir.

2010 akromegali konsensus kriterlerine göre cerrahi tedavi sonrasında hormonal remisyon kriterleri; yaş ve cinsiyete göre normal IGF-1 değeri ile birlikte OGTT'e GH cevabının en düşük 1 µg/L'nin altında olması veya rastgele bakılan GH değerinin 2.5 µg/L'nin altında olmasıdır (35).

Medikal tedavi: Akromegalide somatostatin analogları (octreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacı ile kullanılırlar. Cerrahi tedavi sonrasında GH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden hastalarda tedaviye somatostatin analogları eklenmelidir. Subkutan olarak uygulanan octreotid, altı aylık tedavi sonrasında akromegalik hastaların %50'sinde GH değerlerini 5 ng/ml'nin altına düşürür. IGF-1 düzeyleri ise hastaların %70'inde normale döner. Ayrıca octreotid kullanan hastaların yarısında tümör boyutunda küçülme olduğu bildirilmiştir (46). Yavaş salınımlı lanreotidin uzun etkili depo preparatları akromegalik hastaların %60'ında GH değerlerini 2.5 µg/L'nin altına indirmekte ve hastaların 2/3'ünde IGF-1 değerlerini kontrol altına almaktadır. Yeni tedavi ajanı olan pasireotid, octreotide direnci olan akromegalik hastalarda GH değerlerini etkili bir şekilde azaltmaktadır (47). GH reseptörü ile GH'unun bağlanmasını engelleyen, GH reseptör antagonisti pegvisomant, GH'nun etkisini direkt olarak önlemekte ve IGF-1 düzeyleri azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda 10-40 mg/ gün pegvisomant enjeksiyonlarının akromegalik hastaların %90'ında IGF-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (48). Somatostatin analoglarına cevap vermeyen ve IGF-1 düzeyleri yüksek olan akromegalik hastalarda kullanılabilirler. Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti kullanımını kısıtlayıcı etkenler olabilir.

Dopamin 2-reseptör selektif antagonisti kabergolin, IGF-1 düzeylerini akromegalik hastaların

%35'inde 300 ng/ml'ye kadar azaltabilmektedir. Buna rağmen dopamin agonistlerinin etkisi, somatostatin analoglarına ve GH reseptör antagonistlerine göre daha azdır. Hastaların yarısında tümörde küçülme olduğu gösterilmiştir (1).

Radyoterapi: Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrasında rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü için medikal tedavi ile birlikte adjuvan tedavi olarak uygulanır. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10-20 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife, proton beam ve Linac gibi sistemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Cyberknife radyocerrahisinin avantajı ise kafatasına sabitlenen stereotaktik bir çerçeve gerektirmemesine rağmen hedef sapma riskinin 1 mm'nin altında olması ile fraksiyon sayısının güvenle artırılmasıdır. Stereotaktik yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom ile optik sinir veya kiazma arasındaki mesafenin 3 mm'den daha fazla olması gerekir. Ancak bu mesafenin 3 mm'den daha kısa olduğu durumlarda cyberknife radyocerrahisi alternatif olabilir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların hemen tamamında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi ile hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir (49).

2.10.3. Cushing Hastalığı

Cushing hastalığı; hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Endojen Cushing sendromunun %70 nedeni cushing hastalığıdır. Cushing hastalığı 3.-4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Tedavi edilmemesi durumunda 5 yıllık mortalite %50'e kadar yükselebilir (50). Cushing hastalığı klinik bulguları, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanmasına bağlı oluşur. Santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması, Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Cilt ve ciltaltı dokunun atrofisine bağlı ciltte incelleme, mor renkli strialar, yüzde plethore ve kolay morarma görülür. Kas atrofisine sekonder kas güçsüzlüğü ve yorgunluk görülür. Proksimal miyopati özellikle merdiven inip çıkmada veya oturup kalkma sırasında belirginleşir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar diyabet sık görülen klinik bulgulardır. Emosyonel labilite, anksiyete, depresyon sık rastlanır. İmmüsupresyona bağlı tekrarlayan fungal enfeksiyonlar da görülebilir (50).

Tanı: Klinik bulguların bazen tipik olmaması ve biyokimyasal parametrelerdeki değişkenlikler, Cushing hastalığı tanısında sorun yaratabilmektedir. Bazı Cushing hastalarında, kortizol salınımı periyodik olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum "sıklık

Cushing'' olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak siklik Cushing'den şüphelenilen hastalarda tetkiklerin periyodik olarak tekrarlanması tanıyı kolaylaştıracaktır. Cushing hastalığında kortizol diurnal ritmi bozulmuştur. 1 mg deksametazon supresyon testinde (DST); plazma kortizol seviyesinin 1.8 µg/dl'den fazla olması hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir. Depresyon, alkol kullanımı, morbid obezite ve akut hastalıklar ile fenitoin, fenobarbital ve rifampin gibi ilaçların kullanımı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Siklik Cushing hastalığı ve deksametazon klirensinin azalması ise yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Uyku esnasında gece yarısı kortizol değerinin 1.8 µg/dl'den fazla olması da Cushing hastalığını düşündürür. Tükrük kortizolü serum serbest kortizolünü yansıtmaktadır. Tanısal sensitivite ve spesifitesi yüksektir. 24 saatlik idrarda HPLC yöntemi ile bakılan idrar serbest kortizol seviyesinin 250-300 µg/24 saat olması Cushing hastalığı tanısında altın standarttır (50). Şüpheli veya sınırda değerleri olan hastalarda 2 mg DST yapılır, serum kortizol seviyesinin yine 1.8 µg/dl'den fazla olması cushing hastalığının göstergesi olarak değerlendirilir (51). Normal veya yüksek ACTH Cushing hastalığı veya ektopik cushing sendromunu düşündürür. Cushing hastalığında 8 mg DST'de kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanırken ektopik cushing sendromu veya adrenal kaynaklı Cushing sendromunda baskılanma olmadığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte bronş karsinoidlerinin neden olduğu ektopik Cushing sendromunda 8 mg DST'de kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanma oluşur. Cushing hastalığında intravenöz olarak 100 µg veya 1 µg/kg CRH'ya ACTH cevabında %50'den fazla artış varken, ektopik ACTH sendromunda vakaların %90'ında cevap yoktur. İnferior petrosal sinüs örnekleme ile hipofizer ACTH hipersekresyonu tanımlanabilir. İnferior petrosal sinüslerdeki ACTH değerinin, perifer vendeki ACTH'ya oranı 2'den fazla ise veya CRH testi ile bu oran 3'ten fazla ise Cushing hastalığı tanısı konulur (1).

Tedavi: Cushing hastalığı tedavisinde ilk tercih ameliyattır. Transsfenoidal adenomektomi ile remisyon, mikroadenomlarda % 80, makroadenomlarda % 50'den azdır. Nüks ise % 5 civarındadır. Birinci ameliyatta başarı sağlanamamış ise iki tedavi yönteminden biri seçilir. İlki, ikinci ameliyat veya özellikle yaşlılarda total hipofizektomi uygulanması, ikincisi ise, hipofiz ışınlaması (konvansiyonel RT/gamma-knife) + steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçlar verilmesi şeklindedir. Medikal tedaviye rağmen tümör aktif ise veya neden tam olarak tespit edilemediğinde bilateral adrenalectomi ile hiperkortizolemi hemen ortadan kaldırılır.

2.10.4. TSHoma

TSHoma çok nadir (%1) görülür ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin de novo mutasyonu sonucunda gelişir. TSH salgılayan adenomlu ilk olgu 1970 yılında Hamilton ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Genel olarak 30-60 yaş arasında sık görülür ve cinsiyet ayrımı yoktur (52).

TSH salgılayan adenomu olan hastalarda ilk olarak guatr ve hipertroidinin klinik semptomları bulunur. Daha ileri dönemde ise adenom boyutunun artması ile birlikte baş ağrısı ve görmede bozulma gibi bası semptomları ortaya çıkar. Literatürde yayınlanan hastaların pek çoğu TSH salgılayan hipofiz adenomu tanısı almadan daha önce yanlışlıkla tiroide yönelik cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi almıştır. TSH salgılayan adenomların %28'inde TSH ile birlikte GH,PRL,FSH/LH ve ACTH salgılanması tespit edilmiştir. Genellikle suprasellar yayılımı olan makroadenom şeklinedirler. Hastaların % 30'unda ise mikroadenom veya intrasellar makroadenom tespit edilmiştir (53). TSH salgılayan adenomu olan hastalarda, yüksek T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek TSH değerleri tespit edilir. Serbest T4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz şekilde TSH yüksekliğinin olması durumunda, TSH salgılayan adenomların dışında tiroid hormon direncininde ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. TSH salgılayan adenomlar glikoprotein α -subünitini aşırı miktarlarda salgırlar. Bu nedenle, hastaların % 89'unda α -subünit ve α -subünit/TSH molar oranı (α -subünit ng/ml x 10/TSH mU/ml) yüksek olarak bulunur. TRH testinin tanıda önemi vardır. TRH testine negatif cevap alınması TSH salgılayan adenom ihtimalini güçlendirirken, pozitif test tümöral TSH salgılanmasını ekarte ettirmez (52).

TSH salgılayan makroadenomların tedavisinde cerrahi tedavi öncelikle uygulanır. Somatostatin analoglarının kullanılması cerrahi tedavinin başarılı olmadığı hastalarda tümör boyutunda küçülme sağlayarak etkili olmaktadır. Octreotid veya lanreotid ile adenom boyutları küçülür, TSH değerleri düşer ve ötroidi temin edilebilir (54).

2.10.5. Nonfonksiyone Hipofiz Adenomu

Nonfonksiyone hipofiz adenomları, hipofiz timörlerinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. Gonodotrop salgılayan hipofiz adenomları genellikle klinik olarak nonfonksiyonel adenom olarak kabul edilirler. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda nonfonksiyonel adenomlar daha sık görülür (55).

Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm gelişir. Görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi) en sık görülen bası semptomunu oluşturur ve yaklaşık hastaların %40-50'sinde tespit edilir. Stalk basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde

hafif yükseklik tespit edilebilir. Nonfonksiyonel makroadenomlar %90 hastada hipogonadizme neden olurken, %80 hipotiroidi ve %60 adrenal yetmezlik gelişir.

Tedavi için transsfenoidal adenom eksizyonu yapılır. Cerrahi tedavi öncesinde hastalarda mutlaka görme alanı, nörolojik muayene ve hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Rezidüel adenomlara ise konvansiyonel veya stereotaktik radyoterapi yöntemleri uygulanır (56).

Literatürde ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone hipofiz adenomlarının prognozunun daha kötü seyrettiği gösterilmiştir. ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone hipofiz adenomları literatürde sessiz kortikotrop adenom olarak tanımlanmıştır. Çünkü ACTH ile boyanma pozitifdir ancak hiperkortizolemi yoktur (56). Sessiz kortikotrop adenomların mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Üç mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi POMC (pro-opiomelanokortin)'un anormal translasyon ve posttranslasyon modifikasyonları nedeniyle ACTH'nın fonksiyonel olarak inaktif olması, diğer muhtemel mekanizma galectin-3 ekspresyon düşüklüğüne bağlı adenomdan etkisi zayıf ACTH salınması, üçüncü muhtemel mekanizma ise ACTH salınımının intermittan veya daha az miktarlarda olmasıdır (57).

2.10.6. Kraniofarenjioma

Kraniofarenjiomalar, Rathke kesesi kalıntılarından köken alan oldukça nadir tümörlerdir. Görülme sıklığı yılda milyonda 1-2 yeni olgudur. Benign olan bu tümörler solid, kistik (kolesterol kristalleri içeren yoğun bir sıvı ile dolu) veya miks solid-kistik olabilir ve kalsifikasyon sık görülür. Görülme sıklığı özellikle yaşamın iki döneminde artış gösterir. Bu dönemlerden biri 5-15 yaş dönemi, diğeri ise 5. dekadıdır. Çocuklarda genel olarak büyüme ve gelişme geriliğine yol açarken, erişkin yaş grubunda erkeklerde impotans ve libido kaybı, kadınlarda amenoreye neden olurlar. Santral hipotiroidi hastalarının yaklaşık %40'ında ve sekonder adrenal yetmezlik hastalarının yaklaşık %25'inde kraniofarenjioma görülür. Santral diabetes insipidus hastaların %10-20'sinde gelişir. Bu nedenle cerrahi öncesi hastaların endokrinolojik değerlendirilmesi ve uygun şekilde hormon replasman tedavisinin hayati önemi vardır (58).

Tanı: Kraniofarenjiomaların tanısı MR veya BT ile kitlenin görüntülenmesi yoluyla konur. Genellikle kalsifikasyon içermeleri nedeniyle kafatası radyografileri ve BT görüntüleri tipik görüntü verir. Yani radyolojik olarak parasellar bölgede saptanan kistik kalsifiye lezyonlar büyük olasılıkla kraniofarenjiomadır. Ayırıcı tanıda suprasellar bölgeyi tutan hipofiz makroadenomları, menenjioma, optik glioma, teratoma, sistemik histiositoz, sarkoidoz ve

metastazlar gibi diğer parasellar bölge kitleleri dikkate alınmalıdır. Ek olarak Rathke kisti ve araknoid kist gibi nonneoplastik kistik oluşumları da ayırıcı tanıda düşünmek gerekir.

Tedavi ve takip: Tedavi öncelikle cerrahidir. Tümör hipofiz bölgesinde sınırlı ise transsfenoidal yol kullanılabilir. Ancak tümör, çoğu zaman olduğu gibi, hipofizer alanda kalmayıp çevre dokulara yayılım göstermişse kraniyotomi uygulanır. Tedavi sonrası nüks olasılığının özellikle cerrahi tedaviyi takip eden ilk 3 yıl içinde fazla olduğu, ancak bunun daha sonraki yıllarda da olabileceği unutulmamalıdır.

2.10.7. Suprasellar Meninjioma (Tüberkulum Sella Meninjiomu)

Tüberküloz sellada gelişen meningiomalar optik sinir ve kiazma basısı bulgularıyla kendilerini gösterirler. Endokrin bulgu vermezler. BT ve MRG ile tanı konur. Tedavide total cerrahi eksizyon uygulanır.

2.11. HIPOPİTÜİTARİZM

Tanım: Hipopituitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm olarak bilinir. Hipopituitarizm vakalarının yaklaşık yarısında üç ile beş hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopituitarizmli hastalarda mortalite oranının 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir (59).

Klinik özellikler: Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna veya yıkıma bağlı gelişen hipopituitarizmde hormon yetmezliği sıralaması zaman içinde GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. PRL sekresyonu en geç etkilenir. Çocukluk çağında başvuru nedeni büyüme geriliği iken, erişkinde hipogonadizm en erken semptomudur.

Tanı: Hipopituitarizm şüphesi olan her hasta, sellar ve parasellar bölgede yer kaplayan oluşum veya pitüiter disfonksiyon belirti ve bulguları yönünden ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Tanı laboratuvar olarak da desteklenmeli ve izlenmelidir. Laboratuvar değerlendirme bazal trofik ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır. Tanı, hem hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması ile konulur.

Düşük sT3 ve sT4 düzeyine uygunsuz olarak normal veya düşük TSH düzeyi eşlik etmesi primer hipotiroidiyi ekarte ettirerek santral hipotiroidiyi düşündürür.

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diüurnal ritm izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 6.00 ile 8.00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. 3 µg/dl altında bir kortizol düzeyi ise adrenal yetmezliğin kesin kanıtı olduğu olarak ifade edilir. 3-19 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir; ACTH stimülasyon testi ve insülin tolerans testi gibi (59). Hipogonadotropik hipogonadizm (gonadotropin yetersizliği) tanısı erkeklerde düşük testosteron, premenopozal kadınlarda düşük estradiol düzeyine normal veya düşük gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile konulur. Postmenopozal kadınlarda yüksek olması beklenen gonadotropin düzeylerinin, düşük saptanması gonadotropin yetersizliğini düşündürür.

Hipotalamohipofizer hastalığı ve bir veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan erişkinlerde GH stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde ise tanı için gerekli testler ; İTT, Kombine GHRH + arginin testi, Glukagon stimülasyon testi ve Arginin stimülasyon testidir. Erişkinde GH eksikliğin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, diabetes melitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. GH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin GH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır GH eksikliği olanların sadece % 17'sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (59). Poliüri (idrar volümü > 3 L/gün veya 40 mL/kg/gün), polidipsi antidiüretik hormon eksikliğini (ADH), yani diabetes insipidusu düşündürür. Tanıda plazma osmolaritesi, idrar dansitesi ve osmolaritesi yanında, 8 saatlik su kısıtlama testi ve test sonunda vazopressine verilen cevabın değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılır.

Hipopitüitarizmin tedavisi: Tedavi; altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik olarak iki başlık altında incelenebilir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 : Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi (59)

<u>Hormon eksikliği</u>	<u>Replasman</u>	<u>Doz</u>
GH	GH	0.27-0.7 mg s.c. akşam
ACTH	Hidrokortizon veya prednison	10 mg sabah, 5 mg öğle, 5 mg akşam üstü 5 mg sabah (gerekirse 2.5 mg akşam)
TSH	L-tiroksin	75-150 µg / gün
GONODOTROPİNLER		
KADIN	Konjüge estrogen veya Estradiol valerate Transdermal estradiol	0.625-1.25 mg /gün oral 1-2 mg/gün oral 25-100 µg/24 saat
ERKEK	Testesteron	250 µg i.m. 2-3 haftada bir veya 50 mg/ gün transdermal jel
PRL	-	-
ADH	Desmopressin	10-40 µg / gün, 2-3 bölünmüş dozda intranazal 300-600 µg/gün, 2- 3 bölünmüş dozda, oral

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2000 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji servisinde iki beyin cerrahisi uzmanı tarafından hipofiz adenomu ve sellar kitle nedeniyle opere edilen ve endokrinoloji bölümü tarafından takip edilen hastalar üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2012/563, Tarih:07.08.2012). Hastaların dosyaları Başhekimlik izin ve onayı ile hastane arşivinden temin edildi. 275 olgunun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 28 olgu dosyadaki tıbbi kayıtların yetersiz olması sebebi ile, 4 olgu da 16 yaşından küçük olması sebebi ile çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen 243 hastanın isim, soy isim, dosya numarası, yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, telefon numaraları, geliş şikayetleri, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi, tanı yaşı, operasyon tarihi, operasyon tipi, patoloji, immunohistokimyasal boyamalar, operasyon sonrası aldığı tedaviler, operasyon öncesi ve operasyon sonrası bazal hipofiz hormonları ve MR takipleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 16 yaş üzeri olmak
- Operasyon öncesi ve operasyon sonrası en az bir defa hipofiz hormonları ile ilgili laboratuvar sonuçlarının olması
- Operasyon öncesi ve operasyon sonrası en az bir defa hipofiz MR raporlarının veya filmlerinin olması

- Hormon salgılayan ve nonfonksiyone hipofiz adenomlarının patoloji tarafından immunohistokimyasal boyamalarının yapılmış olması

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 16 yaşından küçük olmak
- Operasyon sonrası hormonal ve radyolojik değerlendirme için kontrole gelmemiş olması

Olgular ‘Opere Hipofiz Adenomu ve Diğer Sellar Tümörlerin Klinik Takip Formu’ doldurularak takibe alındı. Bu takip formu bir sonraki sayfada belirtilmiştir.

3.3. HORMONAL DEĞERLENDİRME

Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası takiplerinde bazal hipofiz hormonları ve gerekli periferik hormonlarına bakıldı. Ayrıca bazal hipofiz hormon değerlerine göre hormonal remisyon, nüks ve hormon yetmezliği kararları vermek için çeşitli testler yapıldı. Bu testler aşağıda anlatılmıştır.

3.4. BAZAL HİPOFİZ HORMONLARININ ÖLÇÜMÜ

Tablo 3.1: Hipofiz ve periferik hormonların referans aralıkları

PRL	2-18ng/ml		FSH	3-11 IU/L; foliküler faz 4-34 IU/L; midsiklus 2-10 IU/L; luteal faz 24-119 IU/L; postmenopozal 1.9-18.9 IU/L; erkek
TSH	0.57-5.6 mIU/ml			
s T4	0.88-1.72 ng/dl		LH	2-12 IU/L; foliküler faz 9-77 IU/L; midsiklus 0.7-17 IU/L; luteal faz 16-55 IU/L; postmenopozal 1.7-9.6 IU/L; erkek
ACTH	0-46 pg/ml			
Kortizol	9-23 µg/dl		E2 (Östrojen)	19-247 pg/ml; foliküler faz 35-570 pg/ml; midsiklus 22-256 pg/ml; luteal faz 14-44 pg/ml; postmenopozal
IGF-1	197-476 ng/ml (18-30 yaş) 100-494 ng/ml (31-40 yaş) (101-303 ng/ml (41-50 yaş)			
Total Testesteron	134-625 ng/dl		Serbest Testesteron	9.7-54.6 pg/ml

OPERE HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN

KLİNİK TAKİP FORMU

AD/SOYAD :

DOSYA NO :

TEL. NO EV :

YAŞ :

CEP :

CİNSİYET :

ADRES :

GELİŞ ŞİK. :

Halsizlik:

Görme boz.:

Baş ağrısı:

Galaktore:

Terleme:

El-ayakta büyüme:

Poliüri:

Polidipsi:

Kilo alma:

Ciltte incelme:

Hirsutizm:

Stria:

Libido azlığı:

Adet düzensizliği:

Eretil disfonksiyon:

Ses kalınlaşması:

Diğer :

ŞİKÂyetlerin başlangıç tarihi:

TANI :

ARADA GEÇEN SÜRE:

TANI YAŞI:

TANI TARİHİ:

LABORATUAR :

PREOP MEDİKAL TEDAVİ:

OPERASYON TARİHLERİ

1. OP. TARİHİ :

OP. TİPİ:

2. OP. TARİHİ :

OP. TİPİ:

3. OP. TARİHİ :

OP. TİPİ:

4. OP. TARİHİ :

OP. TİPİ:

PATOLOJİ SONUCU:

İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA:

POSTOP MEDİKAL TEDAVİ:

RADYOTERAPİ:

a) gama knife:

b)konvansiyonel RT:

c)siber knife:

HORMON DÜZEYLERİ:

	IGF-1	PRL	ACTH	KORTİZOL	FSH	LH	E2	T.TES	S.TES.	TSH	ST4
PREOP											
0.AY											
6.AY											
1.YIL											
2.YIL											
3.YIL											
4.YIL											
5.YIL											
7.YIL											
9.YIL											
11.YIL											

TAKİP MR'LAR:

	ADENOM BOYUTU	KAVERNÖZ SİNÜS İNFİLTRASYONU	OPTİK KİAZMA BASISI	DİĞER:
PREOP				
0.AY				
6.AY				
1.YIL				
2.YIL				
3.YIL				
4.YIL				
5.YIL				
7.YIL				
9.YIL				
11.YIL				

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Laboratuvarında rutin olarak uygulanan Radioimmunoassay (RIA), immunoradiometric assay (IRMA) veya kemilüminesans assay yöntemi yöntemlerinden biri kullanılarak hipofiz hormonları ve periferik hormonlar ölçüldü.

Prolaktinoma olgularında ise operasyon öncesi bakılan serum PRL seviyeleri, biokimya kitinin okuma değerlerine göre; > 150 ng/mL, > 200 ng/mL, > 750 ng/mL, > 999 ng/mL ve kesin sayısal değerler olmak üzere 5 grupta incelendi.

3.5. HORMONAL REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akromegalik olgularda, operasyon sonrası hormonal remisyon için yaşa, cinsiyete ve topluma göre IGF-1 düzeyinin normal sınırlarda olması şartı arandı (40). Ayrıca IGF-1 düzeyi normal sınırın üstünde olan hastalarda 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda GH cevabına bakıldı. 2010 Akromegali konsensus kriterlerine göre en düşük GH cevabı 1 µg/L'nin altında ise hormonal remisyon sağlanmış sayıldı (5,35).

Prolaktinomada, operasyon sonrası hormonal remisyon için serum PRL değerlerinin normal aralığa gerilemesi şartı arandı.

Cushing hastalığında, operasyon sonrası hormonal remisyon için 1 mg ve 2 mg ile yapılan düşük doz DST'ne kortizol cevabının 1.8 µg/dl'nin altında olması şartı arandı (59).

TSHoma'da, operasyon sonrası hormonal remisyon için postoperatif birinci gün sabahı TSH düzeyinin azalması, birinci haftadan sonra da serbest T4'ün azalması şartı arandı (60).

Nonfonksiyone hipofiz adenomu ile diğer hormon salgılamayan sellar tümörlerde ise, operasyon sonrası hormonal remisyon tabiri, operasyon öncesi eksikliği olup da operasyon sonrası hipofiz hormonları normale dönen olgular için kullanıldı (4).

3.6. REKÜRRENS DEĞERLENDİRİLMESİ

Hormon salgılayan adenomlarda rekürrens için, operasyon sonrası hormonal remisyon sağlandıktan sonra tekrar bazal hormon seviyelerinin artması ve bunun yukarıda bahsedilen testler ve klinik ile teyit edilmesi şartı arandı (4).

Hormon salgılamayan tümörlerde rekürrens için, operasyon sonrası total rezeksiyon sağlandıktan sonra görüntüleme yöntemleri ile tümörün yeniden ortaya çıkmasının veya rezidü doku kalan olgularda tümördeki boyut artışının gözlenmesi şartı arandı (4).

3.7. HORMON YETMEZLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gonadotropin eksikliği (FSH/LH) tanısı için erkeklerde; bazal total ve serbest testosteron düzeyleri referans değerinin altında iken gonadotropin düzeylerinin normal veya normalin altında olması şartı arandı (61). Ayrıca çalışmaya alınan bireyler seksüel disfonksiyon ve infertilite yönünden sorgulandı. Premenopozal kadınlarda gonadotropin eksikliği tanısı için serum estradiol düzeyinin 11 pg/ml'den düşük olması ve gonadotropin düzeylerinin düşük olması şartı arandı. Postmenopozal kadınlarda ise gonadotropin düzeylerinin premenopozal aralıkta olması gonadotropin eksikliği olarak kabul edildi (61). TSH eksikliği tanısı için serbest T4 düzeyi normal referansın altında iken TSH düzeyinin normal veya normalin altında olması şartı arandı (61). Düşük doz ACTH stimülasyon testi için 1 µg tetracosartin (Synacthen, Novartis Pharma, Lion, France) intravenöz verildikten sonra 30, 60, 90, 120. dakikalarda kortizol ölçümü yapıldı. ACTH eksikliği pik kortizol düzeyi 20 µg/dl'nin altında kabul edildi (62). GH eksikliğin tespiti için insülin tolerans testi (İTT) kullanıldı. İTT için bir gece açlıktan sonra intravenöz regüler insülin (0.1U/kg) yapıldı ve serum glukoz, kortizol ve GH düzeyleri bazalde ve hipoglisemi sonrası 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçüldü. Hipoglisemi anında hastalar semptomatikti ve glukoz düzeyleri 40 mg/dl'nin altında idi. GH eksikliği pik GH düzeyi < 9 mIU/L (3 µg/L)'nin altında kabul edildi. ADH eksikliği polidipsi ve poliürisi (>3lt) olan hastalarda serum ve idrar osmolaritelerine bakılarak tespit edildi.

3.8. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Opere edilen 243 olgunun tekrar operasyon olan olgularla birlikte 307 adet hipofiz adenomu spesmeni patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular %10 formolde 24 saat bekletildikten sonra rutin doku takip işlemine alındı. Parafine gömülen dokulara 0,4 mikronluk kesitler yapıldı. Bu kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı, Olympus mikroskopta değerlendirildi. Her olguya PRL, TSH, GH, ACTH, FSH ve LH boyası rutin olarak uygulandı. Bütün olguların patoloji sonucu, radyografik değişiklikler ile beraber değerlendirilip hipofiz adenomu ve tipi olarak rapor edildi.

3.9. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastalara operasyon öncesi ve operasyon sonrası takiplerde Erciyes Üniversitesi Nöroradyoloji Bölümünde üç boyutlu volümetrik hipofiz MR çekildi. (Philips Gyroscan

Intera 1.5 Tesla; Best, Nedherland). MR'ların raporlanması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü tarafından yapıldı. Hastaların MR raporlarında operasyon öncesi ve operasyon sonrası tümör boyutu, kavernöz sinüs infiltrasyonu, optik kiazma basısı incelendi.

3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin varyanslarının homojenliği test edilmiştir. Parametrik testlerin analizinde t test ve ANOVA (alt analizlerde Tukey test) kullanılmıştır. Oransal verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanamadığında Fischer testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Analizler % 95 güven aralığında yapılmış ve anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 243 olgunun 79'u akromegali, 75'i nonfonksiyone hipofiz adenomu, 42'si prolaktinoma, 7'si Cushing hastalığı, 2'si TSHoma, 15'i kraniyofarenjioma, 12'si meninjioma, 11'i ise diğer sellar tümörlerdi. Diğer sellar tümörlerin 3'ü Rathke kleft kisti, 3'ü metastaz (plazmositom, endometrial sarkom ve akciğer Ca metastazları), 2'si astrositom, 2'si kordoma, 1'i germinoma idi.

Ocak 2000 ile Haziran 2012 yılları arasında opere olan hastalar ortalama 37 ay (min. 1 ay, max. 138 ay) takip edilmişlerdir. Akromegali olguları ortalama 48 ay, prolaktinoma olguları ortalama 36.5 ay, nonfonksiyone adenom olguları ortalama 30 ay, Cushing hastalığı olguları ortalama 34 ay, TSHoma olguları ortalama 12 ay, kraniyofarenjioma olguları ortalama 40 ay, meninjioma olguları ortalama 33 ay, diğer sellar tümörler ise ortalama 16 ay takip edilmişlerdi.

Hastaların 117 (%48.1) 'si erkek, 126 (%51.9) 'sı kadın idi. Akromegali nedeniyle opere edilen hastalarda kadın/erkek oranı (1,4:1) daha fazla iken nonfonksiyone hipofiz adenomu nedeniyle opere edilen hastalarda erkek/kadın oranı (1,67:1) daha fazlaydı. Prolaktinoma nedeniyle opere edilen hastalarda kadın/erkek oranı açısından anlamlı bir fark yoktu. Cushing hastalığı ve TSHoma nedeniyle opere edilen hastalarda ise kadın oranı daha fazla idi. Kraniyofarenjioma erkeklerde (2:1) daha fazla görülürken, meninjioma kadınlarda (11:1) daha fazla saptandı. (Tablo-1)

Prolaktinomalı erkeklerde ortalama tanı yaşı 42.5 ± 13.4 yıl, kadınlarda ortalama tanı yaşı 32 ± 15.8 yıl iken diğer hipofiz adenomlarında kadın ve erkeklerin ortalama tanı yaşı arasında

anlamlı bir fark saptanmadı. Hipofiz adenomu dışındaki diğer sellar tümörlerden ise kraniyofarenjioma erkeklerde daha erken yaşta saptanırken, meninjioma ve diğer sellar tümörler kadınlarda daha erken yaşta saptandı. Tüm hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde erkeklerin ortalama tanı yaşı 45.8 ± 15.1 yıl iken, kadınların ortalama tanı yaşı 43.9 ± 14.3 yıl idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerin hasta sayıları ve yaş ortalamaları

	Hasta sayısı	Erkek	Kadın	Ortalama yaş		
				Erkek	Kadın	Toplam
Akromegali	79	33	46	40	44	42.3
Nonfonksiyone hipofiz adenomu	75	47	28	53	51.5	52
Prolaktinoma	42	20	22	42.5	32	38
Cushing hastalığı	7	1	6	40	40	40
TSHoma	2	-	2	-	44.5	44.5
Kraniyofarenjioma	15	10	5	28	54	33
Meninjioma	12	1	11	62	43	44.5
Diğer	11	5	6	55	36	45
TOPLAM	243	117	126	45.8	43.9	44.8

Çalışmamızdaki 243 olgunun sadece 34'ü (% 14) mikroadenom, geriye kalan 209'u (% 86) makroadenom idi. Cushing hastalığı olan olguların hepsi, akromegalilerin 20'si (% 25.3), prolaktinomaların 3'ü (% 7), kraniyofarenjiomaların 3'ü (% 20) mikroadenom idi. Dev adenomlar (≥ 4 cm) ise hormon salgılamayan tümörlerde daha fazla görülmekte idi ($p < 0.01$). Nonfonksiyone hipofiz adenomlarının 27'si (% 36), kraniyofarenjiomaların 7'si (% 46), diğer sellar tümörlerin 5'i (% 45) dev adenom idi. Hormon salgılayan hipofiz adenomlarından ise en sık prolaktinomalarda dev adenom mevcuttu. Prolaktinomaların 11'i (% 26) dev adenom idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 : Hipofiz adenomlarının tümör boyutlarına göre sınıflaması

	Mikroadenom ($\leq 1\text{cm}$)	Makroadenom ($> 1\text{cm}$)	Dev adenom ($\geq 4\text{cm}$)
Akromegali	20	59	5
Prolaktinoma	3	39	11
Nonfonksiyone adenom	1	74	27
Cushing hastalığı	7	-	-
TSHoma	-	2	-
Kraniofarenjioma	3	12	7
Meninjioma	-	12	2
Diğer sellar tümörler	-	11	5

Hastaların geliş şikayetleri hormon salgılayan ve hormon salgılamayan tümörlere göre farklılık göstermekte idi. Hormon salgılayan tümörü olan hastaların en sık geliş şikayetleri salgıladığı hormonun fazlalığından kaynaklanan şikayetlerdi. Hormon salgılamayan tümörü olan hastaların en sık geliş şikayetleri ise tümörün büyüklüğüne bağlı oluşan bası semptomları olan görme bozukluğu ve baş ağrısı ile hipofiz yetmezliğine bağlı oluşan semptomlar idi. Hormon salgılamayan sellar tümörlerden en sık görülen nonfonksiyone hipofiz adenomlu hastaların % 98,5'inde baş ağrısı ve/veya görme bozukluğu, % 28 halsizlik, kadınların % 25'inde adet düzensizliği, erkeklerin % 20'sinde cinsel isteksizlik var idi. Akromegali hastalarının en sık şikayetleri el-ayaklarda büyüme (% 83), baş ağrısı (% 43), adet düzensizliği (% 25), görme bozukluğu (% 25), ses kalınlaşması (% 19) ve terleme (% 17), prolaktinoma hastalarının en sık şikayetleri kadınlarda adet düzensizliği (% 82), baş ağrısı (% 63), görme bozukluğu (% 54) ve galaktore (% 50), erkeklerde görme bozukluğu (% 75), cinsel isteksizlik (% 60) ve baş ağrısı (% 55), Cushing hastalığı olan hastaların en sık şikayetleri kilo alma (% 72), tüylenme artışı (% 50) ve adet düzensizliği (% 43), TSHoma hastalarının en sık şikayetleri ise hipertiroidizm semptomları idi.

Hastaların tümör boyutları incelendiğinde ortalama tümör boyutu en büyük olan nonfonksiyone hipofiz adenomları, en küçük olan ise cushing hastalığı olguları idi. Ortalama tümör boyutu diğer sellar tümörlerden daha büyük olan nonfonksiyone adenom, prolaktinoma, kraniofarenjioma, meninjiomalarda geliş şikayeti olarak baş ağrısı ve görme bozukluğu daha fazla oranda saptandı. Ancak bu tümörlerden nonfonksiyone adenom ile meninjiomalarda görme bozukluğu ile başvuru baş ağrısı ile başvurudan daha sık görüldü ($p < 0.05$). Bu durum tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Şikayetlerin başlangıcı ile tanı arasındaki süre kıyaslandığında akromegalide bu süre ortalama 3 yıl, prolaktinomada 2 yıl, nonfonksiyone hipofiz adenomunda 1 yıl, Cushing hastalığında 2 yıl, TSHomada 5.5 yıl, diğer sellar kitlelerde ise daha çok bası semptomları ön planda olduğu için bu ortalama başvuru süresi 1 yıldan daha kısa idi.

Tablo 4.3 : Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerle bası semptomları ilişkisi

	Tümör boyutu (ortalama, mm)	Baş ağrısı	Görme bozukluğu
Akromegali	15x10	34 (%43)	19 (%24)
Nonfonksiyone adenom	33x28	47 (%63)	65 (%87)
Prolaktinoma	30x25	25 (%60)	27 (%62)
Cushing hastalığı	5x5	2 (%28)	-
TSHoma	18,5x12,5	2 (%100)	-
Kraniofarenjioma	30x30	8 (%53)	8 (%53)
Meninjioma	30x25	4 (%33)	11 (%91)
Diğer sellar tümörler	30x25	8 (%72)	8 (%72)

Hastaların operasyon tipleri incelendiğinde en sık transsfenoidal yolun tercih edildiği, ancak meninjioma ve kraniofarenjioma hastalarında ise transkranial yolun daha sık tercih edildiği görüldü. 198 olgu transsfenoidal, 45 olgu transkranial yolla opere edildi (Tablo 4.4). Cerrahi yaklaşımlar arasında, ister transsfenoidal yoldan ister transkranial yoldan yapılsın, total rezeksiyon elde edilmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. ($p: 0.213$). İkinci kez ameliyat

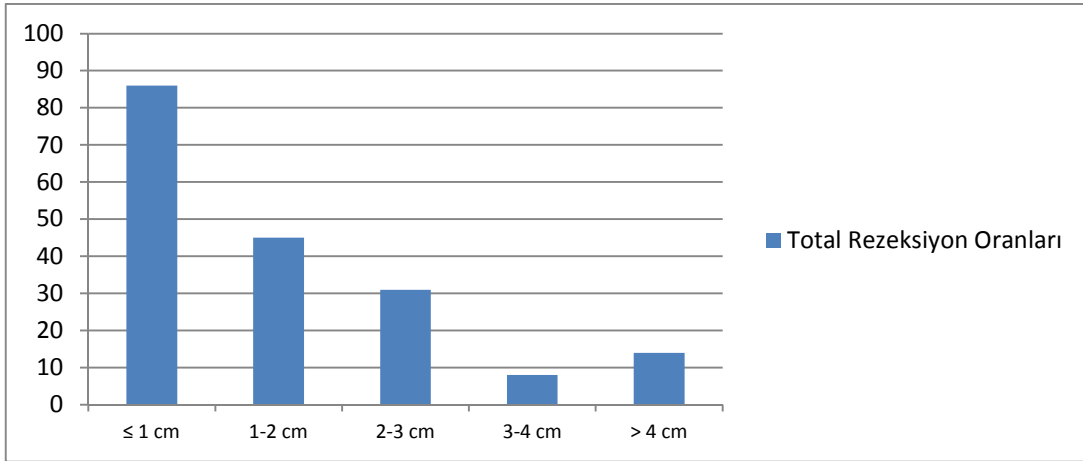
edilen 48 olgunun 21'i (% 43.7) transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilirken, 27 tanesi (% 56.3) transkranial yaklaşımla ameliyat edildi. Üçüncü kez ameliyat edilen 12 olgunun 2'si de (% 16.6) transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilirken, 10'u (% 83.4) transkranial yaklaşımla ameliyat edildi. Dördüncü kez ameliyat edilen 5 olgunun 5'i de (% 100) transkranial yolla ameliyat edildi.

Araştırmadaki hasta takip kriterlerinden birisi de olguların hipofiz MR takipleri idi. Hipofiz MR'ında operasyon öncesi tümör boyutu, operasyon sonrası rezidü doku, kavernoöz sinüs invazyonu ve optik kiazma basısı olup olmadığına bakıldı. Hastaların operasyon sonrası rezidü doku kalma oranları incelendiğinde nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularının % 80'inde, prolaktinoma olgularının % 74'ünde, akromegali olgularının % 49.4'ünde, TSHoma olgularının 1/2'sinde, cushing hastalığı olgularının % 14.2'sinde operasyon sonrası rezidü doku görüldü. Kraniofarenjioma (% 54), meninjioma (% 59), ve diğer sellar tümör (% 82) olgularında da operasyon sonrası yarısından fazlasında rezidü doku görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde operasyon tipi ve rezidü doku yüzdeleri

	Operasyon tipi		Rezidü doku (%)
	Transsfenoidal	Transkranial	
Akromegali	76	3	49.4
Nonfonksiyone adenom	64	11	80
Prolaktinoma	35	7	74
Cushing hst.	7	-	14.2
TSHoma	2	-	50
Kraniofarenjioma	6	9	54
Meninjioma	-	12	59
Diğer sellar tm.	8	3	82

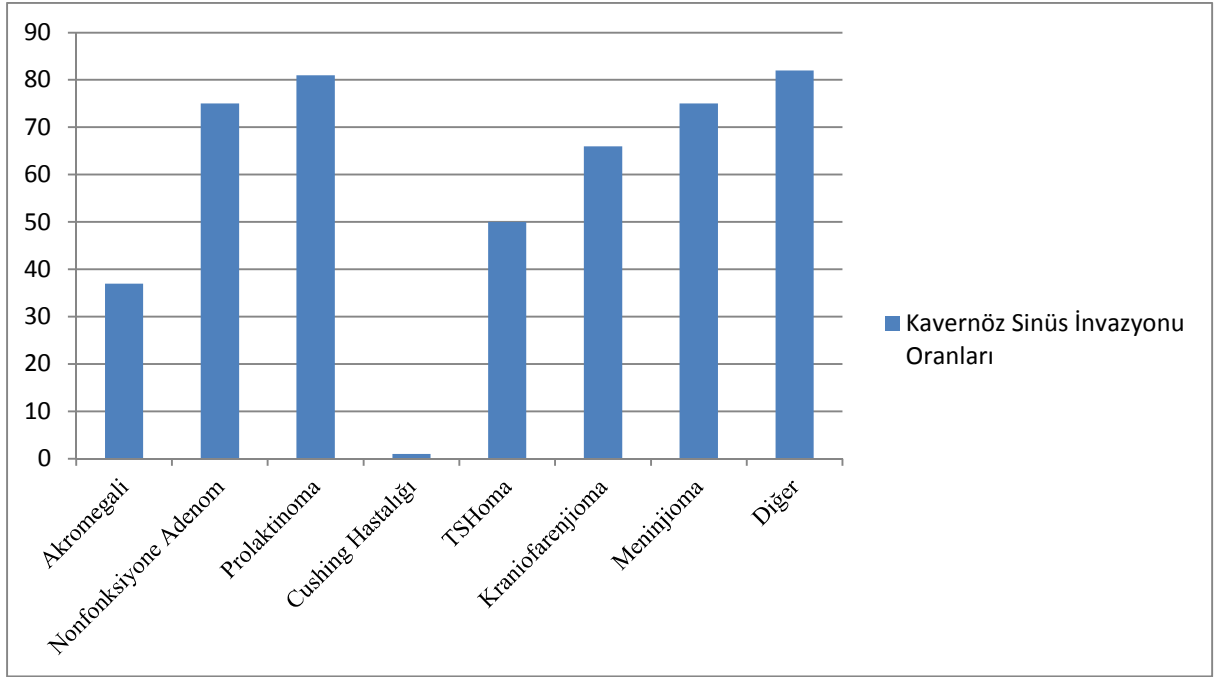
Yukarıdaki sonuçlara göre hipofiz adenomu olgularında total rezeksiyon oranının % 35.6, hipofiz adenomu dışı sellar tümör olgularında ise total rezeksiyon oranının % 36.3 olduğu görüldü. 1 cm ve daha küçük tümör boyu olan 34 olgunun 29'unda (% 85.3), 1-2 cm arası tümör boyu olan 70 olgunun 31'inde (% 44.2), 2-3 cm arası tümör boyu olan 62 olgunun 19'unda (% 30.6), 3-4 cm arası tümör boyu olan 57 olgunun 4'ünde (% 7.1), 4 cm'den büyük tümör boyu olan 20 olgunun 3'ünde (ikisi kraniofarenjioma) (% 15) total rezeksiyon yapılmıştır (Şekil 4.1). Tümör boyutu konusunda bir cutt-off değer belirleyecek olursak çalışmaya aldığımız tüm olgularda tümör boyutu ile total rezeksiyon oranları karşılaştırıldığında tümör boyu > 3 cm olan 77 olguda total rezeksiyon oranı % 9.1, tümör boyu $\leq$ 3 cm olan 166 olguda total rezeksiyon oranı % 47.6 bulundu (p: 0.0003). Ayrıca tümör boyutu için cutt-off değeri 2 cm olarak alırsak tümör boyu $\leq$ 2 cm olan 88 olguda total rezeksiyon oranı % 68.2 iken, tümör boyu > 2 cm olan 155 olguda total rezeksiyon oranı %16.8 idi (p: 0.0001). Bu sonuçlara göre cutt-off değeri 2 cm olarak almamız istatistiksel olarak daha anlamlı idi.



Şekil 4.1: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde total rezeksiyon oranları

Operasyon öncesi kavernoöz sinüs invazyonu oranı en fazla prolaktinoma ve TSHoma olgularında, optik kiazma basısı oranı en fazla nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularında iken bu konuda operasyona en iyi cevap veren yani operasyon sonrası kavernoöz sinüs invazyonu ve optik kiazma basısı düzelme oranı en yüksek olan akromegali hastaları olarak saptandı. Aşağıdaki grafikte kavernoöz sinüs invazyon oranları belirtilmiştir (Şekil 4.2).

Operasyon öncesi optik kiazmaya en fazla bası yapan sellar kitleler; hormon salgılamayan sellar tümörler idi. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarının % 89'unda, meninjiomaların % 91'inde, kraniofarenjiomaların % 60'ında operasyon öncesi optik kiazma basısı vardı.



Şekil 4.2: Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde kavernöz sinüs invazyon oranları

Hormon salgılayan sellar kitlelerden operasyon öncesi en fazla optik kiazma basısı yapan hasta grubu ise prolaktinomali hastalardı (% 65). Tüm sellar tümörlerde optik kiazma basısını ortadan kaldırmada cerrahinin başarı oranı kavernöz sinüs invazyonunu ortadan kaldırmaya göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p: 0.001) (Tablo 4.5).

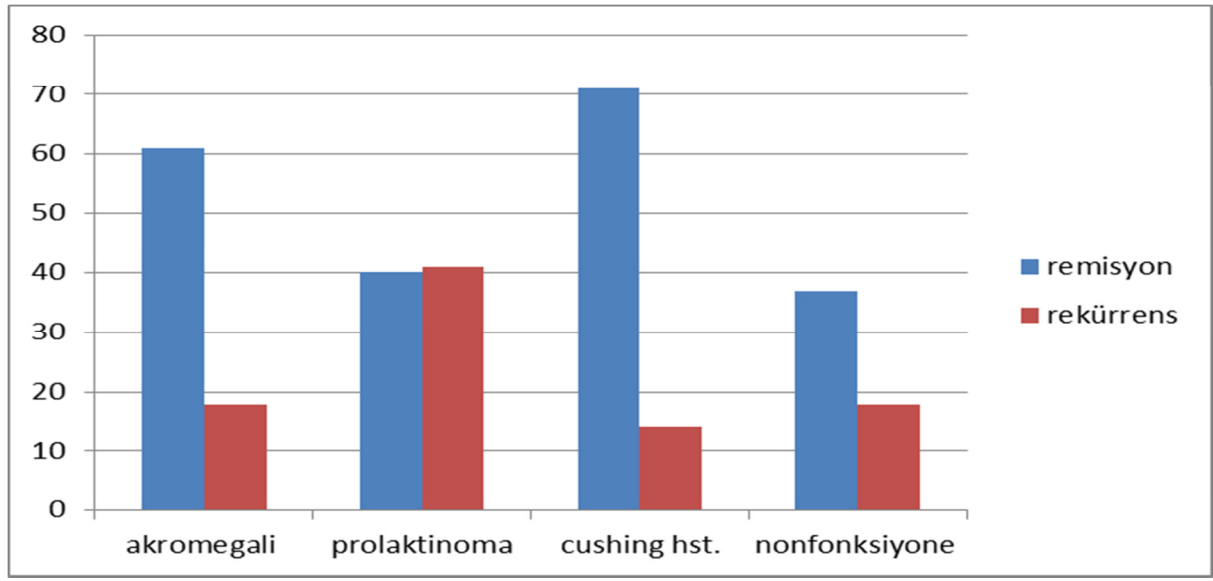
Operasyon sonrası hormonal remisyon oranları incelendiğinde akromegali olgularının % 61.5'i, cushing hastalığı olgularının % 71.4'ü, TSHoma olgularının % 100'ünde operasyon sonrası hormonal remisyon sağlanmıştır. Buna rağmen prolaktinoma olgularının sadece % 40.4'ünde operasyon sonrası hormonal remisyon sağlanmıştır. Nonfonksiyone hipofiz adenomu hastalarının ise operasyon öncesi bazal hipofiz hormonları normal değilken operasyon sonrası % 37'sinde hipofiz hormonları normale gelmiştir (Şekil-3). Akromegali hastalarının 9'unda (% 11.4) , prolaktinoma, cushing hastalığı ve TSHoma hastalarının ise birer tanesinde operasyon sonrası rezidü doku kalmasına rağmen hormonal remisyon sağlanmıştır.

Hastaların remisyon sonrası rekürrens oranları incelendiğinde, ortalama 36.5 ay (3-138 ay) takip edilen prolaktinoma olgularında rekürrens oranı % 41.1, ortalama 48 ay (1-138 ay) takip edilen akromegali olgularında rekürrens oranı % 18.3 ve ortalama 34 ay (3-126 ay) takip edilen Cushing hastalığı olgularında rekürrens oranı % 14.2 idi. Ayrıca ortalama 30 ay

Tablo 4.5: Kavernöz sinüs invazyonu ve optik kiazma basısını ortadan kaldırmada cerrahi başarı oranları

	Preop kavernöz sinüs inv.	Postop kavernöz sinüs inv.	Cerrahi başarı oranı	Preop optik kiazma basısı	Postop optik kiazma basısı	Cerrahi başarı oranı
Akromegali	29	12	%59	23	3	%87
Nonfonksiyone adenom	57	33	%42	67	12	%82
Prolaktinoma	34	21	%38	27	4	%85
Cushing hst.	-	-	-	-	-	-
TSHoma	2	1	%50	-	-	-
Kraniofarenjiom	10	3	%70	9	2	%78
Meninjioma	9	4	%55	11	3	%73
Diğer sellar tm.	9	6	%33	9	1	%88

(3-115 ay) takip edilen nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularının % 18.6'sında operasyon sonrası rezidü tümörde büyüme veya yeniden adenom oluşması görüldü. Hipofiz adenomları içerisinde en sık rekürrens prolaktinomada görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.03) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Hipofiz adenomlarında remisyon – rekürrens oranları

Operasyon materyalinin immunohistokimyasal boyama sonuçları incelendiğinde, akromegalilerde en sık GH, prolaktinomalarda en sık PRL, nonfonksiyone hipofiz adenomlarında en sık FSH,LH ile boyanma pozitif iken, Cushing hastalığı ve TSHomalarda sırasıyla ACTH ve TSH ile boyanma sık bulunmadı. Yedi cushing hastasının sadece üçünde ACTH boyaması pozitif iken altısında PRL, beşinde GH boyaması pozitif. Yine TSHomalardan birinde TSH boyaması pozitif iken ikisinde de GH ve PRL boyaması pozitif. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarında ise adından da anlaşılacağı üzere hormon salgılamamasına rağmen yarısından fazlasında (% 59) immunohistokimyasal olarak FSH ve/veya LH boyaması pozitif, 10 tanesinde (% 13.3) ise ACTH boyaması pozitif idi. 79 akromegali olgusunun 34'ünde (% 43.1) hem GH hem PRL boyaması vardı, bunlardan 18'i kadın, 16'sı erkek idi. Yine immunohistokimyasal olarak 42 Prolaktinoma olgusunun 7'sinde (% 16.7) hem PRL hem GH boyaması pozitif.

Operasyon sonrası hormonal remisyon sağlanamayan veya rekürrens gelişen hastalara medikal tedavi, tekrar operasyon veya RT uygulandı. Operasyon sonrası akromegali olgularından hormonal remisyon sağlanamayan veya rekürrens gelişen 33 tanesi SRA (Somatostatin Reseptör Agonisti), 11'i ise SRA sonrası veya birlikte dopamin agonisti ile tedavi edildi. Prolaktinoma olgularından operasyon sonrası remisyon sağlanamayan veya rekürrens gelişen 31 tanesi dopamin agonisti ile tedavi edildi.

Hastaların tekrar operasyon oranları incelendiğinde en sık operasyon tekrarı gerektiren hipofiz adenomları ; nonfonksiyone hipofiz adenomları (% 29) ve prolaktinomalar (% 22) idi. Nonfonksiyone hipofiz adenomu hastalarının 22'si (% 29) ikinci operasyonu, 4'ü (% 5) üçüncü operasyonu, 3'ü (% 4) dördüncü operasyonu, akromegali hastalarının 11'i (% 14) ikinci operasyonu 3'ü (% 3.8) üçüncü operasyonu 1'i (%1.2) dördüncü operasyonu, prolaktinoma hastalarının 9'u (% 22) ikinci operasyonu, 3'ü (% 7) üçüncü operasyonu 1'i (% 2.3) dördüncü operasyonu, cushing hastalığı olgularının 1'i (% 14) ikinci operasyonu, kraniyofarenjioma hastalarının 2'si (% 13) ikinci, 1'i (% 6.6) üçüncü operasyonu, meninjioma hastalarının 1'i (% 8.3) hem ikinci hem üçüncü, rathke kleft kisti olgularının 1'i (% 33.3) ikinci operasyonu olmuştur. Bu da gösteriyor ki 243 olgumuza toplam 307 defa operasyon yapılmıştır. Olgularımızın 6'sında ilk operasyon, 2'sinde ikinci operasyon dış merkezli idi.

Hastaların tekrar operasyon nedenleri incelendiğinde en sık nedenin ilk operasyon sonrası kalan rezidü dokunun çevre dokulara özellikle optik kiazma basısına devam etmesi (% 38) olduğu görüldü. Diğer nedenler ise hormonal remisyonun sağlanamaması (% 32) ve

remisyon sağlanan tümörlerde rekürrens gelişmesi veya tümörün yeniden büyümesi (% 30) idi.

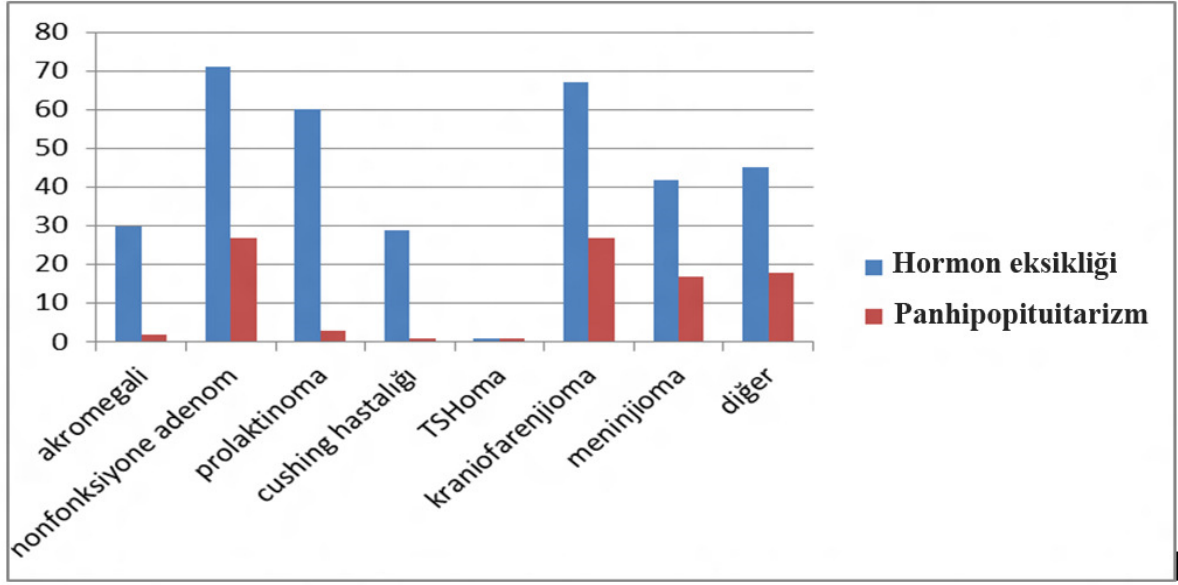
Akromegali olgularının 6 tanesine gamma-knife tedavisi, 1 tanesine siber-knife tedavisi, nonfonksiyone adenom ve prolaktinoma hastalarının ikişer tanesine gamma-knife tedavisi uygulanmış idi. Konvansiyonel RT ise sadece bir akromegali hastasına ve iki metastaz olgusuna uygulanmış idi.

Operasyon sonrası gelişen hormon eksikliği incelendiğinde, tüm hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde en sık eksiklik görülen hormonlar FSH ve LH (gonadotropinler) (% 36) ile TSH (% 33) idi. Hastalıkları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise akromegali ve meninjiomada TSH eksikliği, diğerlerinde ise FSH ve LH eksikliği daha sık görüldü (Tablo 4.6). Operasyon sonrası hormon eksikliği hormon salgılamayan sellar tümörlerde hormon salgılayan adenomlardan istatistiksel olarak daha yüksek oranda görüldü (p: 0.001). Operasyon sonrası hipofiz yetmezliği en sık nonfonksiyone hipofiz adenomu (% 71), daha sonra kraniyofarenjioma olgularında (% 67) saptandı. Prolaktinoma ise üçüncü sırada idi (% 60).

Hastaların operasyon sonrası hormon eksikliği sayıları incelendiğinde, 30 olguda bir hormon eksikliği, 31 olguda iki hormon eksikliği, 25 olguda üç hormon eksikliği, 22 olguda dört hormon eksikliği, 17 olguda ise panhipopituitarizm mevcut idi. Operasyon sonrası panhipopituitarizmin en sık görüldüğü hastalıklar hormon eksikliğinde olduğu gibi nonfonksiyone hipofiz adenomu (% 27) ve kraniyofarenjioma (% 27) idi. Akromegali ve

Tablo 4.6 : Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerde hormon eksikliği

	Postop FSH-LH eksikliği	Postop TSH eksikliği	Postop ACTH eksikliği	Postop GH eksikliği	Postop ADH eksikliği
Akromegali (n:79)	10	15	8	1	2
Nonfonksiyone adenom (n:75)	40	34	24	14	4
Prolaktinoma (n:42)	22	15	5	5	4
Cushing hst. (n:7)	-	1	-	-	1
TSHoma (n:2)	-	-	-	-	-
Kraniyofarenjioma (n:15)	9	7	6	3	3
Meninjioma (n:12)	2	5	2	1	-
Diğer sellar tm. (n:11)	4	3	3	3	-
Toplam (n:243)	87	79	49	26	14



Şekil 4.4: Sellar tümörlerde hormon eksikliği ve panhipopituitarizm oranları

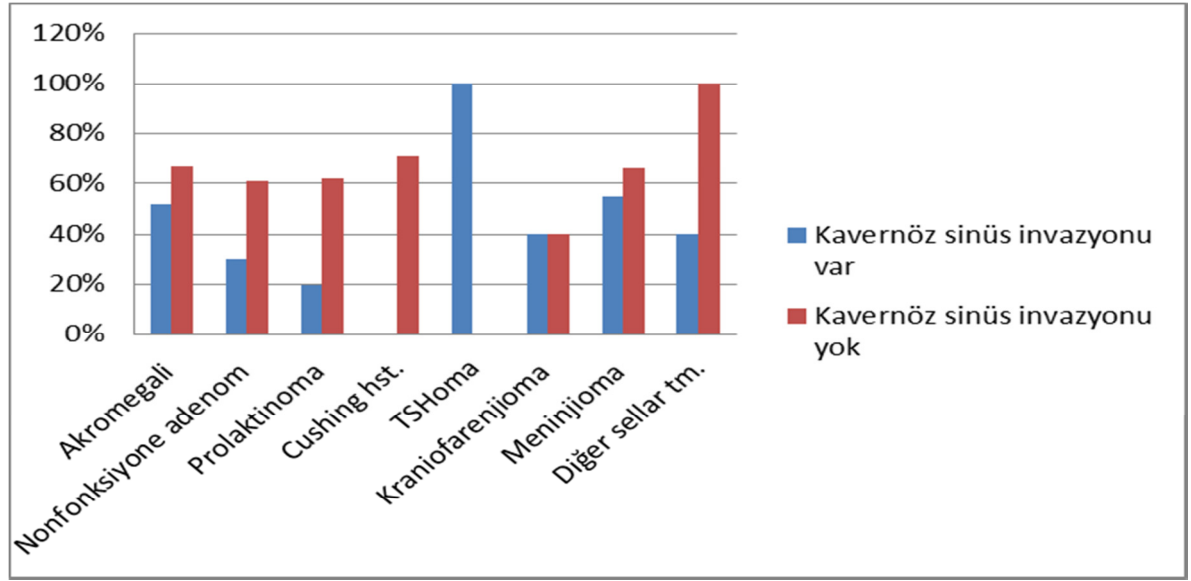
prolaktinoma hastalarının sadece birer tanesinde panhipopituitarizm saptandı. Cushing hastalığı ve TSHoma’da ise operasyon sonrası panhipopituitarizm saptanmadı (Şekil 4.4).

Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümör olgularında cinsiyet ile prognoz ilişkisi incelendiğinde, kadınlarda erkeklere göre operasyon sonrası hormonal remisyon oranları daha yüksek oranda saptandı ($p: 0.44$). Ayrıca kadınlarda erkeklere göre operasyon sonrası rezidü doku ve tekrar operasyon oranlarının daha az olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Cinsiyet – prognoz ilişkisi

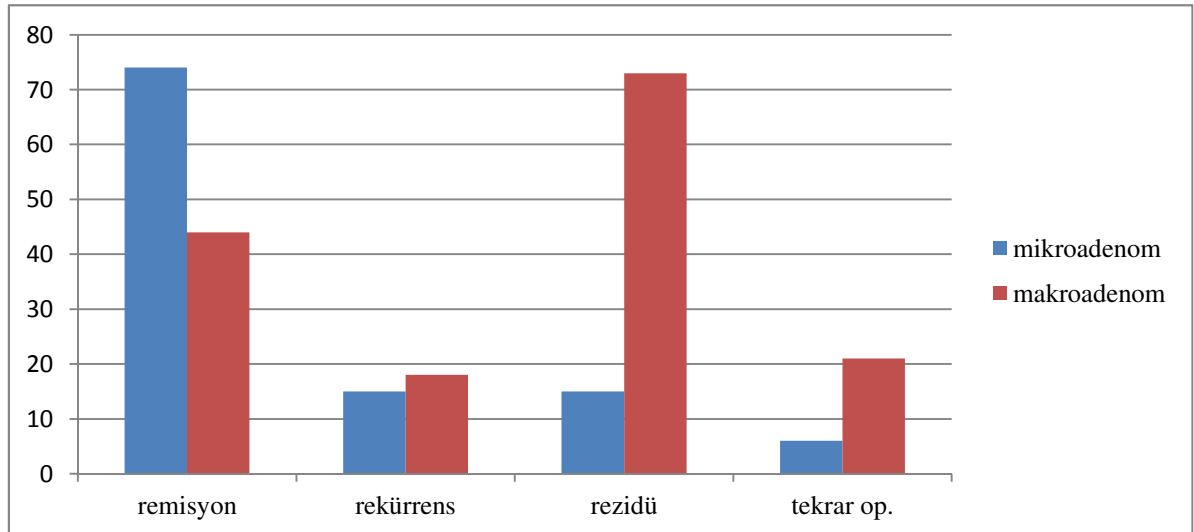
	Remisyon	Rezidü doku	Rekürrens	Tekrar operasyon
Erkek (n:117)	48 (%41)	89 (%76)	21 (%17.5)	29 (%24.8)
Kadın (n:126)	68 (%54)	68 (%54)	21 (%17.1)	17 (%13.6)

Operasyon öncesi kavernoöz sinüs invazyonu ile hormonal remisyon ilişkisi incelendiğinde tüm sellar tümörlerde kavernoöz sinüs invazyonu olan 152 olgunun 55’inde (% 36.7), kavernoöz sinüs invazyonu olmayan 91 olgunun 61’inde (% 67) operasyon sonrası hormonal remisyon sağlanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p: 0.0001$). (Şekil 4.5)



Şekil 4.5: Kavernöz sinüs invazyonu – hormonal remisyon ilişkisi

Tümör boyutu ile prognoz ilişkisi incelendiğinde, mikroadenom olgularında hormonal remisyon oranı % 73.5, makroadenom olgularında hormonal remisyon oranı % 43.5 idi (p: 0.001). Ayrıca mikroadenom olgularında total rezeksiyon oranı % 85.3, makroadenom olgularında % 27.3 idi (p: 0.0001). İkinci operasyon oranları da mikroadenom olgularında daha az idi (p: 0.035) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Tümör boyutu - prognoz ilişkisi

Prognozu etkileyen faktörler ile prognoz ilişkisi bütün hastalıklarda ayrı ayrı incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

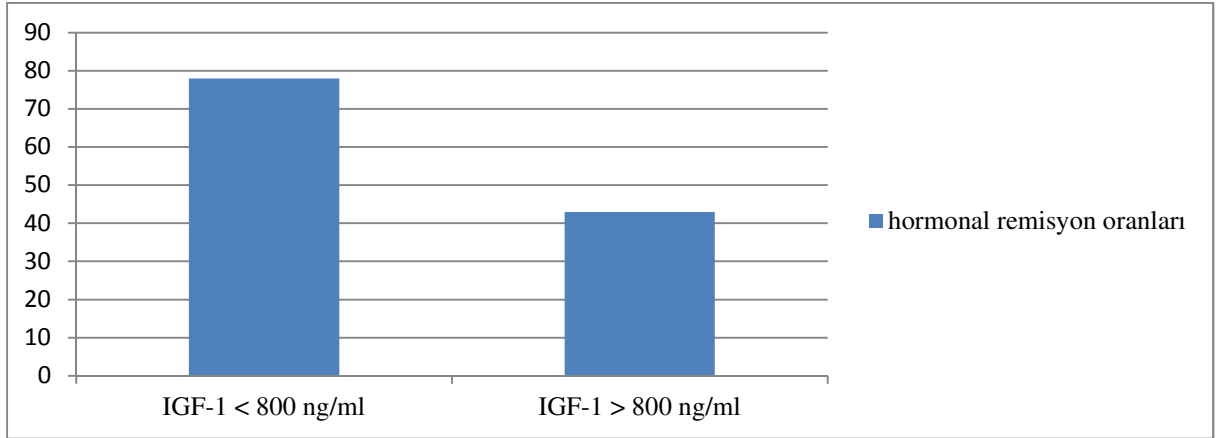
Akromegali olgularında tanı yaşı ile prognoz karşılaştırıldığında, akromegalinin en sık görüldüğü 30-50 yaş aralığında hormon remisyonu daha az oranda bulundu (p: 0.06). Operasyon sonrası rezidü doku, rekürrens ve tekrar operasyon oranları yine bu yaş aralığında daha fazla idi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.1). Akromegali olgularında cinsiyet ile hormon remisyonu ve rekürrens oranları karşılaştırıldığında kadınlarda rekürrens oranı erkeklere göre daha fazla saptandı (p: 0.007). Ancak hormonal remisyon ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamadı (p: 0.4)

Tümör boyutu ile prognoz arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, makroadenomlarda operasyon sonrası rezidü doku mikroadenomlara göre daha fazla idi (p: 0.002). Ancak tümör boyutu ile rekürrens ve tekrar operasyon oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p> 0.05). Dev adenom ile diğer adenomlar karşılaştırıldığında ise hormon remisyonu dev adenomlarda daha az oranda bulundu (p: 0.004).

Kavernöz sinüs invazyonu ile prognoz ilişkisi kıyaslandığında, hormonal remisyon ve rekürrens ile kavernöz sinüs invazyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p> 0.05). Ancak kavernöz sinüs invazyonu olan akromegali olgularında olmayanlara göre rezidü doku ve tekrar operasyon oranları daha fazla idi (p< 0.01).

IGF-1 düzeyi ile prognoz ilişkisi karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyi > 800 ng/ml olan 35 akromegali olgusunun 15'inde (% 42.9) hormonal remisyon görülürken ≤ 800 ng/ml olan 44 akromegali olgusunun 34'ünde (% 77.3) hormonal remisyon görüldü ve bu durum istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bulundu (p: 0.002) (Şekil-4.6). Ayrıca IGF-1 düzeyi >800 ng/ml olan olgularda rekürrens oranı daha fazla idi ancak anlamlı bulunmadı (p: 0.151). Ayrıca IGF-1 > 800 ng/ml olan olgularda kavernöz sinüs invazyonu, rezidü doku ve tekrar operasyon oranları daha fazla bulundu (p< 0.05).

Akromegali olgularında immunohistokimyasal boyama ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece GH ile boyanan 40 olguda hormon remisyon oranı % 67.5 iken, GH ve PRL ile boyanan olgularda hormonal remisyon oranı % 58.8 bulundu (p: 0.44). Aşağıdaki tabloda akromegali olgularında prognozu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir (Tablo 4.8).



Şekil 4.7 : Akromegalide bazal IGF-1 seviyesi ile hormonal remisyon ilişkisi

Tablo 4.8 : Akromegali olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

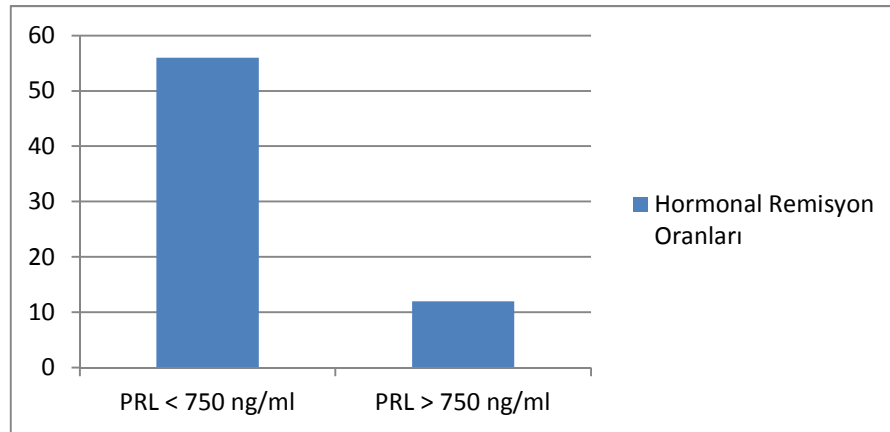
Klinik ve tümör karakteri	<u>Remisyon</u>	<u>Rekürrens</u>	<u>Rezidü</u>	<u>Tekrar op.</u>
Hasta sayısı (n:79)	49 (%62)	9 (%11)	39 (%49)	11 (%14)
Yaş				
30-49 yaş (n:45)	24 (%53)	6 (%13)	26 (%58)	6 (%13)
<30 veya ≥50 yaş (n:34)	25 (%73)	3 (%9)	14 (%41)	5 (%15)
Cinsiyet				
Erkek (n:33)	20 (%61)	-	18 (%55)	3 (%9)
Kadın (n:46)	29 (%63)	9 (%20)	22 (%48)	8 (%17)
Tümör boyutu				
Mikroadenom (n:20)	14 (%70)	1 (%5)	4 (%20)	1 (%5)
Makroadenom (n:59)	35 (%59)	8 (%14)	36 (%61)	10 (%17)
dev adenom (n:5)	1 (%20)	-	4 (%80)	3 (%60)
Kavernöz sinüs invazyonu				
Var (n:30)	16 (%53)	6 (%2)	23 (%77)	8 (%27)
Yok (n:49)	33 (%67)	3 (%6)	1 (%2)	3 (%6)
İHK boyama				
GH (n:40)	27 (%68)	5 (%13)	22 (%55)	5 (%13)
GH+PRL (n:34)	20 (%59)	3 (%9)	16 (%47)	5 (%15)
IGF-1 düzeyi				
< 850 ng/ml (n:44)	34 (%77)	3 (%7)	17 (%39)	3 (%7)
>850 ng/ml (n:35)	15 (%43)	6 (%17)	23 (%66)	8 (%23)

Prolaktinoma olgularında yaş ve cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, yaş ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.1$). Cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde, hormon remisyonu kadınlarda daha fazla bulundu ($p: 0.08$).

Tümör boyutu ile prognoz ilişkisi incelendiğinde, mikroadenom olgularında hormon remisyonu makroadenom olgularına göre daha fazla bulundu ($p: 0.029$). Ayrıca makroadenomlarda rezidü doku daha fazla idi ($p: 0.03$).

Kavernöz sinüz invazyon ile prognoz ilişkisi incelendiğinde kavernöz sinüz invazyonu olan prolaktinoma olgularında hormon remisyonu, kavernöz sinüz invazyonu olmayan olgulara göre daha az oranda bulundu ($p: 0.003$). Ayrıca kavernöz sinüz invazyonu olan olgularda rezidü doku daha fazla idi ($p: 0.009$). Rekürrens gelişen ve operasyon tekrarı yapılan olguların ise tamamında kavernöz sinüz invazyonu vardı.

Prolaktinoma olgularında operasyon öncesi bakılan serum PRL seviyeleri, biokimya kitinin okuma değerlerine göre; > 150 ng/ml, > 200 ng/ml ve sayısal değer olarak 750 ng/ml'nin altındaki 25 olgu ile > 750 ng/ml, > 999 ng/ml ve sayısal değer olarak 750'nin üstündeki 17 olgu karşılaştırıldığında, birinci grupta hormonal remisyon oranı % 56 iken, ikinci grupta hormonal remisyon oranı % 11.8 idi ve bu durum istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı saptandı ($p: 0.004$) (Şekil 4.8). Ancak PRL seviyesi ile rekürrens, rezidü doku ve tekrar operasyon oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).



Şekil 4.8: Prolaktinomada PRL seviyesi ile prognoz ilişkisi

İmmunohistokimyasal boyama ile prognoz ilişkisi incelendiğinde sadece PRL ile boyanan adenomlar ile PRL ve GH ile boyanan adenomlar kıyaslandığında hormonal remisyon açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p: 0.123$). Aşağıdaki tabloda prolaktinoma olgularında prognozu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 : Prolaktinoma olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

Klinik ve tümör karakteri	<u>Remisyon</u>	<u>Rekürrens</u>	<u>Rezidü</u>	<u>Tekrar op.</u>
Hasta sayısı (n:42)	17 (%40)	7 (%17)	31 (%74)	9 (%21)
Yaş ortalaması (yıl)	34.5	29.4	42	37
Cinsiyet				
Erkek (n:20)	5 (%25)	3 (%15)	16 (%80)	6 (%30)
Kadın (n:22)	12 (%55)	2 (%9)	15 (%68)	3 (%14)
Tümör boyutu				
Mikroadenom (n:3)	3 (%100)	1 (%33)	-	-
Makroadenom (n:39)	14 (%36)	4 (%10)	31 (%79)	9 (%23)
dev adenom (n:11)	1 (%9)	-	9 (%82)	3 (%27)
Kavernöz sinüs invazyonu				
Var (n:34)	10 (%29)	5 (%15)	28 (%82)	9 (%26)
Yok (n:8)	7 (%88)	-	3 (%38)	-
PRL düzeyi				
< 750 ng/mL (n:25)	14 (%56)	3 (%12)	16 (%64)	4 (%16)
> 750 ng/mL (n:17)	2 (%12)	2 (%12)	15 (%88)	5 (%29)
İHK boyama				
PRL (n:33)	9 (%27)	3 (%9)	21 (%64)	5 (%15)
PRL+GH (n:9)	5 (%56)	1 (%11)	7 (%78)	2 (%22)

Cushing hastalığı olgularının 1'i erkek 6'sı kadındı ve bunlardan sadece erkek hastada operasyon sonrası rezidü doku vardı ve operasyondan 3 yıl sonra rekürrens gelişti ve ikinci ameliyat yapıldı. 6 kadın olgunun ise 4'ünde remisyon vardı ve ortalama 31 ay (3-126 ay) takip edilen kadın olgularda rekürrens ve rezidü doku saptanmadı. Cushing hastalığı olgularında operasyon sonrası 1. veya 2. gün bakılan bazal kortizol seviyesi 19µg/dl'in altında olan bütün hastalarda hormonal remisyon sağlanırken, 19 µg/dl'in üstünde olan hastalarda hormonal remisyon sağlanmadı (p: 0.008). Remisyona giren olguların operasyon sonrası 1. veya 2. günde bakılan bazal kortizol seviyesi ortalama 8 ± 4 µg/dl iken, remisyon girmeyen olguların ortalaması 43 ± 3 µg/dl idi. Remisyona giren hastalarda operasyon öncesi bakılan bazal ACTH ve kortizol seviyeleri sırayla 121 ± 60 pg/ml / 38 ± 15 µg/dl iken, remisyon girmeyen hastalarda bazal ACTH ve kortizol seviyeleri 78 ± 3 pg/ml / 24 ± 3 µg/dl idi.

Tablo 4.10 : Cushing hastalığı olgularında bazal ACTH/kortizol seviyesi ile prognoz ilişkisi

CUSHING HASTALIĞI	Preop ACTH (pg/ml)	Preop kortizol (µg/dl)	Postop 1.-2. gün kortizol (µg/dl)	Remisyon	Rekürrens
Olgu 1	142.0	100.0	2.1	Var	Yok
Olgu 2	346.0	30.4	14.28	Var	Yok
Olgu 3	80.4	26.9	45.7	Yok	-
Olgu 4	41.0	28.5	1.85	Var	Yok
Olgu 5	71.2	12.3	< 1.0	Var	Yok
Olgu 6	74.0	19.2	40.1	Yok	-
Olgu 7	172.5	20.5	18.9	Var	Var

Operasyon sonrası remisyona giren hastalarda bazal ACTH ve kortizol seviyeleri daha fazla bulundu ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.10).

Nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularında cinsiyet ile prognoz arasındaki ilişki karşılaştırıldığında erkeklerde hormonal remisyonun daha az olduğu rekürrens, rezidü doku ve tekrar operasyon oranlarının ise erkeklerde daha fazla olduğu görüldü ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.1$).

Tümör boyutu ile prognoz ilişkisi incelendiğinde, dev adenomlu nonfonksiyone adenom olgularında operasyon sonrası rezidü doku ve tekrar operasyon olguları daha fazla görüldü ($p: 0.05$). Ancak dev adenom ile operasyon sonrası remisyon ve rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Kavernöz sinüs invazyonu ile prognoz arasındaki ilişki incelendiğinde, kavernöz sinüs invazyonu olan nonfonksiyone adenom olgularında hormonal remisyon daha az görüldü ($p: 0.017$). Ayrıca kavernöz sinüs invazyonu olan olgularda rezidü doku ve tekrar operasyon oranları daha fazla idi ($p < 0.05$). Ancak kavernöz sinüs invazyonu ile rekürrens arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

İmmunohistokimyasal boyama ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde FSH ve/veya LH ile pozitif boyanan adenomlar, FSH ve/veya LH ile negatif boyanan adenomlar ile karşılaştırıldığında, FSH ve/veya LH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenom olgularında rekürrens oranı daha fazla bulundu (p: 0.004) ve bu grup içerisinde LH ile pozitif boyanma oranı arttıkça rekürrens oranı artışı istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu (p: 0.0001).

Ayrıca ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenomlarda hormonal remisyon oranı % 20, ACTH ile negatif boyanan adenomlarda ise hormonal remisyon oranı % 40 bulundu (p: 0.22). Ayrıca ACTH ile pozitif boyanan olgularda rekürrens, rezidü ve tekrar operasyon oranları daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p > 0.05). ACTH ile pozitif boyanan adenomlarda kavernoöz sinüs invazyonu oranı % 90, ACTH ile negatif boyanan adenomlarda ise % 73.8 idi (p: 0.265). ACTH pozitif adenomlarda rekürrens oranı % 20 iken ACTH ile boyanmayan adenomlarda % 18.5 idi (p: 0.907) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Nonfonksiyone adenom olgularında prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

Klinik ve tümör karakteri	<u>Remisyon</u>	<u>Rekürrens</u>	<u>Rezidü</u>	<u>Tekrar op.</u>
Hasta sayısı (n:75)	28 (%37)	14 (%19)	60 (%80)	20 (%27)
Cinsiyet				
Erkek (n:47)	17 (%36)	11 (%23)	40 (%85)	15 (%32)
Kadın (n:28)	11 (%39)	3 (%11)	20 (%71)	5 (%18)
Tümör boyutu				
Mikroadenom (n:1)	1 (%100)	-	-	-
Makroadenom (n:74)	28 (%38)	14 (%19)	60 (%81)	20 (%27)
dev adenom (n:27)	9 (%33)	6 (%22)	25 (%93)	12 (%44)
Kavernöz sinüs invazyonu				
Var (n:57)	17 (%30)	12 (%21)	50 (%88)	19 (%33)
Yok (n:18)	11 (%61)	2 (%11)	10 (%55)	1 (%5)
İHK boyama				
FSH (n:7)	2 (%29)	-	5 (%71)	1 (%14)
LH (n:6)	2 (%33)	4 (%67)	6 (%100)	4 (%67)
FSH+LH (n:31)	11 (%35)	9 (%29)	25 (%81)	8 (%26)
ACTH (n:10)	2 (%20)	2 (%20)	9 (%90)	3 (%30)

6. TARTIŞMA

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu özelliklerin çoğu bu tümörlerin hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlıdır. Bu sayede bu tümörler bir takım endokrinolojik bozukluklara neden olurlar. Bu tümörlerin % 70'i hormonal olarak aktiftir. Hipofiz adenomlarının büyüme, hormon salgılama, invazyon yapma özellikleri değişiktir ve önceden tahmin edilemez. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalıp zamanla az bir büyüme göstermesine rağmen diğer bazı tümörler hızla progresyon göstererek etraf kemiklere, vasküler ve nöral yapılara invazyon gösterirler. Ancak hipofiz adenomu olgularının prognozunu önceden tahmin edebilmek için birçok parametre literatürde bildirilmiştir. 2012 yılında yapılan 1663 çalışmayı içeren bir metaanaliz derlemesinde, hipofiz adenomu operasyonu sonrası hormonal remisyon ve rekürrensini; yaş, cinsiyet, tümör boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu, fonksiyonel adenom ise bazal hormon seviyesi ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerine göre belirlenebileceği gösterilmiştir (4).

Son 40 yıldır hipofiz adenomu cerrahisi için transsfenoidal yol öncelikle tercih edilmektedir. Prolaktinomaların çoğunda ve bazı seçilmiş akromegali hastalarında ilk tercih medikal tedavi iken, diğer hipofiz adenomlarında ilk tercih transsfenoidal adenomektomidir (10).

Hipofiz adenomları intrakranial tümörlerin % 10-15 'ini oluşturmaktadır. Rutin otopsi serilerinde ise görülme sıklığı % 25'lere kadar çıkmaktadır. Alman hipofiz tümörü kayıt merkezi tarafından 10 yıllık takip ile toplanan 4122 opere sellar tümör olgusunun % 84.6'sı hipofiz adenomu iken bunu kraniofarejioma, meninjioma, Rathke kisti ve diğer sellar

kitleler takip etmiştir (62). Bizim çalışmamızda ise 243 olgunun 205'ini (% 84.4) hipofiz adenomu oluştururken, 38'ini (% 15.6) diğer sellar tümörler oluşturmuştur.

Horvath ve arkadaşlarının 2091 hipofiz adenomu olgusunu kapsayan çalışmasında en sık gözlenen adenom tipleri % 27 ile prolaktin salgılayan adenom, % 13.4 nonfonksiyone adenom, % 13.3 GH salgılayan adenom, % 12.4 null hücreli adenom olarak saptanmıştır (63). Osamura ve arkadaşlarının opere hipofiz adenomlarının patolojisini araştırmak için yaptığı 382 olgulu çalışmada % 31.5 nonfonksiyone adenom, % 26.8 GH salgılayan adenom, % 17.8 prolaktin salgılayan adenom, % 10.6 plurihormonal salgı yapan adenomlar en sık görülen adenomlar idi (64). Serimizde ise opere hipofiz adenomu olgularının % 38.5'i akromegali, % 36.5'i nonfonksiyone hipofiz adenomu, % 20.5'i prolaktinoma, % 3.5'i Cushing hastalığı ve % 0.97'si TSHoma idi. Horvath ve arkadaşlarından farklı olarak en sık prolaktinomanın görülmemesinin sebebi çalışmamıza sadece opere hipofiz adenomlarının alınmış olmasıdır. Prolaktinoma daha sık görülür ancak ilk tedavi tercihi medikaldir.

Farooq ve arkadaşlarının 100 olgulu hipofiz adenomu serisinde, hipofiz adenomları en sık 4. ve 5. dekatlarda görülmüştür (65). Raappana ve arkadaşlarının yaptığı 355 olgulu çalışmasında hipofiz adenomları kadınlarda en sık 4. dekatta, erkeklerde en sık 5. dekatta görülmüştür. Aynı çalışmada akromegali en sık 5. dekatta, nonfonksiyone hipofiz adenomu en sık 6.-7. dekatlarda, prolaktinoma kadınlarda en sık 4. dekatta, erkeklerde en sık 6. dekatta, TSHoma en sık 3-4.dekatlarda, cushing hastalığının ise biri 2.-3.dekatta diğeri 5. dekatta iki piki görülmüştür (66). Biz ise hipofiz adenomu hastalarının yaş ortalaması 44.8 ± 14.7 yıl olarak bulduk. Hem kadınlar hem erkeklerde hipofiz adenomu en sık 5. dekatta görüldü. Prolaktinoma kadınlarda en sık 4. dekatta, nonfonksiyone adenom en sık 6. dekatta görülürken diğer hipofiz adenomları en sık 5. dekatta görüldü. Hipofiz adenomu olgularımızın en sık rastlandığı yaş aralığının literatürle uyumlu olduğu görüldü. Bu durum özellikle genel dahiliye, endokrinoloji, nöroşirurji, göz veya nöroloji kliniğine 4. ve 5. dekatlarda başvuran hastalarda şikayetlerine göre hipofiz adenomunun da akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Farooq ve arkadaşlarının 100 hipofiz makroadenomu, Poon ve arkadaşlarının 29 hipofiz makroadenomu olgularında yaptığı çalışmalarda erkek/kadın oranı 1.4/1 idi (65). Raappana ve arkadaşlarının yaptığı 355 olgulu çalışmada hipofiz adenomlarında erkek/kadın oranı 1/1.8 idi (66). Başka bir kaynakta ise kadınlarda hipofiz adenomu daha sık saptanmış ancak otopsi

serilerinde ise kadın erkek oranı birbirine yakın olduğu gösterilmiştir (67). Bu çalışmada ise erkek/kadın oranı 1/1.07 idi.

Fonksiyonel hipofiz adenomlarında hormon artışına bağlı semptomlar dışında kitle etkisine bağlı olarak görme bozukluğu ve baş ağrısı da yüksek oranda görülmektedir. Van Bunderen ve arkadaşlarının 30 akromegali olgusunda yaptığı çalışmada, % 41'inde baş ağrısı, % 23'ünde görme bozukluğu saptanmıştır (68). Losa ve arkadaşlarının 120 prolaktinoma olgulu serisinde, kadınların % 84.8'inde adet düzensizliği, erkeklerin % 38.5'inde cinsel isteksizlik, tüm hastaların %49.5'inde baş ağrısı ve % 35'inde görme bozukluğu görüldü (69). Woo ve arkadaşlarının 201 cushing olgusunda yaptığı çalışmada 18 makroadenomu olan olgunun 8'inde (% 3.9) görme bozukluğu saptanmıştır (70). Biz ise akromegali olgularında el-ayakta büyüme, şikayetinden sonra ikinci ve üçüncü sıklıktaki şikayetleri baş ağrısı (% 43) ve görme bozukluğu (%25), prolaktinoma olgularında erkeklerde en sık şikayet görme bozukluğu (% 75), kadınlarda adet düzensizliğinden sonra en sık şikayetler görme bozukluğu (% 63) ve baş ağrısı (% 54) idi. Prolaktinoma vakalarımızda görme bozukluğunun fazla olmasının sebebi operasyona verdiğimiz hastaların büyük kısmının makroadenom olmasına bağlıdır. Cushing hastalığı olgularında ise baş ağrısı veya görme bozukluğu görülmedi. Bu vakalarda başı semptomlarının olmaması hepsinin mikroadenom olmasına bağlandı. Bu durum baş ağrısı ve/veya görme bozukluğu etyolojisi araştırılan hastalara hipofiz adenomu ile ilgili hormon fazlalığı ve eksikliği semptomlarının sorgulanması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Messerer ve arkadaşlarının 164 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusundaki çalışmasında % 46.3'ünde görme bozukluğu, % 12.1'inde baş ağrısı saptanmıştır (71). Brochiers ve arkadaşları 142 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusunun % 54'ünde görme bozukluğu saptamışlardır. Bizim çalışmada ise nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularının % 86.6'sında görme bozukluğu, % 62.6'sında baş ağrısı saptanmıştır (72). Bu çalışmada görme bozukluğu ve baş ağrısı oranının daha yüksek olmasının nedeni, çalışmamızdaki hastaların tümör boyutunun daha fazla olması dolayısıyla optik kiazma, kavernöz sinüs ve supra-parasellar bölgeye invazyonun daha sık olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Raappana ve arkadaşlarının tümör boyutu ile ilgili yaptığı çalışmada, akromegalide makroadenom oranı % 78, prolaktinomada % 75, nonfonksiyone adenomda % 82, cushing hastalığında % 26, TSHomada % 100 olarak saptamışlardır (66). Çalışmamızda ise hipofiz makroadenom oranı % 85 idi. Akromegalide bu oran % 76, prolaktinomada % 92.8, nonfonksiyone adenomda % 98.5, TSHomada % 100 idi, cushing hastalığında ise

makroadenom yoktu. Bu çalışmada prolaktinoma ve nonfonksiyone adenomu olgularında makroadenom oranının daha fazla olmasının nedeni bu iki hastalık grubunun en sık başlangıç şikayetlerinin hipofiz yetmezliği semptomlarının olması ve toplumumuzda hastaların bu semptomlarla sağlık merkezine başvurmak istememesi ancak bası semptomları oluşuktan sonra sağlık merkezine başvurması olabilir. Cushing hastalığı olgularında ise makroadenom olmamasının nedeni hasta sayımızın az olmasının yanısıra semptomların çok belirgin olmasından dolayı hastaların erken teşhis edilmesi olabilir.

Roelfsema ve arkadaşlarının hipofiz adenomu ile ilgili son 30 yıldaki 1663 çalışmayı içeren metaanaliz çalışmasında, hipofiz adenomlarının operasyon sonrası remisyon, rekürrens ile rekürrensin ortaya çıkış süreleri 143 çalışmada ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu metaanaliz çalışmasında operasyon sonrası ortalama remisyon oranları 3152 prolaktinoma olgusunda % 68.8 (% 27-100), 3548 akromegali olgusunda % 61.2 (% 37-88), 5787 cushing hastalığı olgusunda % 71.3 (% 41-98), 5022 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusunda % 47.3 (% 30-92) olarak saptanmıştır (4). Başka bir çalışmada ise çoğunluğunun erkek olduğu 172 prolaktinoma olgusunun % 44'ünde remisyon saptanmıştır (73). Çalışmamızda ise operasyon sonrası remisyon oranları prolaktinoma olgularında % 40.4, akromegali olgularında % 62, cushing hastalığı olgularında % 71.4, nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularında % 37.3 idi. Nonfonksiyone adenomlarda remisyon oranının diğer hipofiz adenomlarına göre daha düşük olmasının nedeni optik kiazma basısı, supra-parasellar ve kavernoöz sinüs invazyonunun nonfonksiyone adenomlarda daha fazla olması dolayısıyla küratif cerrahi şansının da daha düşük olabileceği şeklinde değerlendirilebilir. Çalışmamızda prolaktinoma olgularındaki remisyon oranının literatürdeki ortalama remisyon oranlarına göre daha düşük olmasının nedeni ise olgularımızın optik kiazma basısı, supra-parasellar ve kavernoöz sinüs invazyonu oranının nonfonksiyone adenomlara yakın olması ile küratif cerrahi şansının da daha düşük olması ve erkek vakalarımızın diğer çalışmalara göre daha fazla olması olabilir. Optik kiazma basısı ve kavernoöz sinüs invazyonunun hiç olmadığı cushing hastalığında ise remisyon oranı en fazladır.

Aynı metaanaliz çalışmasında remisyon sonrası rekürrens oranları en yüksek prolaktinoma daha sonra nonfonksiyone adenomlarda, uzun dönem takibe rağmen en düşük rekürrens oranının ise akromegalilerde olduğu görüldü (4). Bu çalışmada olgular ortalama 37 ay (1-138 ay) takip edildi. Rekürrens oranları prolaktinomada % 41.1, nonfonksiyone hipofiz adenomunda % 18.6, akromegalide % 18.3, Cushing hastalığında % 14.2 idi. Ancak takip süresi uzadıkça rekürrens oranlarının artacağı göz önünde tutulmalıdır. Diğer üç hipofiz

adenom tipine göre prolaktinomada rekürrens oranlarının belirgin şekilde fazla olmasının nedeni prolaktinomada adenom dışı normal hipofiz dokusunda mikroskopik tümör infiltrasyonlarının olduğu dolayısıyla cerrahi ile çıkarılamaması olabilir (4). Ayrıca çalışmamızda operasyon sonrası remisyonun, tümör çapı ile ilişkili olduğu ancak rekürrens ile tümör çapı arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bu durum deneyimli cerrah ve cerrahi ekibin hipofiz adenomlarının prognozunda son derece önemli olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde rekürrensin ortaya çıkma süresi en sık 1-5 yıl arasındadır. Ancak akromegali ve nonfonksiyone adenomda rekürrensin ortaya çıkma süresi 10 yıla kadar uzayabilir (4). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak rekürrensin ortaya çıkma süreleri en sık 1-5 yıl arasındadır. Ayrıca rekürrens gelişen akromegalilerin % 14'ünde, nonfonksiyone adenomların % 25'inde rekürrensin ortaya çıkma süreleri 5-10 yıl arasında değişebilmektedir. Diğer adenomlarda 5 yıldan sonra rekürrensin ortaya çıkması nadir olarak görülmektedir. Diğer çalışmalara göre rekürrenslerin 5-10 yıl arasında daha az görmemizin nedeni hastaların takip sürelerinin literatürdeki çalışmalara göre daha kısa olması olabilir.

Bir metaanaliz çalışmasında, operasyon öncesi hipofiz hormonlarının seviyeleri normal olup operasyon sonrası hormon yetmezliği gelişen olgular incelenmiştir. Operasyon sonrası hormon yetmezliği oranları akromegali ve prolaktinoma olgularında % 5-10 , nonfonksiyone adenom olgularında % 10-15, Cushing hastalığı olgularında % 25-30 olarak saptanmıştır (4). Serimizde ise operasyon sonrası hormon yetmezliği oranları prolaktinoma olgularında % 7.1, akromegali olgularında % 14, nonfonksiyone adenom olgularında % 12, Cushing hastalığı olgularında % 28.5 idi. Cushing hastalığında operasyon sonrası hormon yetmezliğinin daha fazla olmasının nedeni hastanın ciddi şikayetlerinden dolayı cushing hastalığına, diğer adenomlara göre daha agresif cerrahi yaklaşım olması olabilir.

Raverot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prolaktinomalı kadınlarda hormonal remisyon oranı % 82 iken bu oran erkeklerde % 28 olarak bulunmuştur (74). Bir metaanaliz çalışmasında ise hipofiz adenomlarında tanı yaşı ve cinsiyetin prognoza etkisini gösteren çalışma sayısı çok daha azdır (4). Biz de tanı yaşı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadık ($p > 0.05$). Ancak akromegali ve prolaktinoma olgularında cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olduğu görüldü. Kadın akromegali olgularında rekürrens daha fazla görülürken ($p: 0.007$), kadın prolaktinoma olgularında operasyon sonrası hormonal remisyon daha fazla görüldü ($p: 0.048$). Diğer hipofiz adenom tiplerinde ise cinsiyet ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.1$). Prolaktinomalı kadınlarda remisyonun daha fazla olmasının nedeni

mikroadenom oranının daha fazla olması ve makroadenomlu kadınlarda tümör boyutu ortalamasının daha küçük olması ile çevre doku invazyonunun daha az olması, dolayısıyla küratif cerrahi şansının daha fazla olması, olduğu düşünüldü.

Nomikos ve arkadaşlarının 668 akromegali olgusunda yaptığı çalışmada, mikroadenomu olan 142 hastanın % 75'inde, makroadenomu olan 390 hastanın %48'inde, dev adenomların ise % 8'inde operasyon sonrası hormonal remisyon saptamıştır (75). Beauregard ve arkadaşları 103 akromegali olgulu çalışmasında, mikroadenomların remisyon oranını % 82, makroadenomların remisyon oranını % 60 olarak saptamışlardır (76). Literatürde akromegali ile ilgili yapılan 15 seride ise mikroadenomların remisyon oranı % 61-91, makroadenomların remisyon oranı % 23-71 arasında değişmektedir (75). Raverot ve arkadaşlarının 94 prolaktinoma olgusunda yaptığı çalışmada mikroadenomu olan 43 hastanın 40'ında (% 92), makroadenomu olan 41 hastanın 19'unda (%47), dev adenomu olan 10 hastanın 1'inde (% 10) operasyon sonrası remisyon görülmüştür (74). Arasho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikroprolaktinoma olguları ve kadın prolaktinoma olgularında remisyon oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (77). Woo ve arkadaşlarının 1964-2001 yılları arasında opere olan 201 Cushing hastalığı olgusunda makroadenomu olan 16 hastanın 2'sinde (% 12.5) operasyon sonrası remisyon sağlanmış, mikroadenom olgularının ise % 52'sinde operasyon sonrası remisyon sağlanmıştır (70). Literatürde mikroadenomu olan Cushing hastalığı ile ilgili başka serilerde ise remisyon oranları % 76-92 arasında değişmektedir (70). Ancak burada remisyon için baz alınan hormon değerlerinin farklı olduğu dikkate alınmalıdır. Bir metaanaliz çalışmasında prolaktinomada tümör boyutu ile rekürrens arasında ilişki olduğunu gösteren çalışma sayısı çok fazla iken akromegali ve Cushing hastalığında bu ilişkiyi gösteren çalışma sayısı çok azdır (4). Mikroprolaktinoma olgularımızda operasyon sonrası hormonal remisyon daha fazla görüldü (p: 0.029). Aynı şekilde akromegali dev adenom olgularımızda operasyon sonrası hormonal remisyon daha az görüldü (p: 0.04). Ayrıca çalışmamızda 7 Cushing hastalığı olgusunun hepsi mikroadenomdu ve remisyon oranı % 71.4 idi. Fonksiyonel adenomu olan olgularımızda tümör boyutu ile remisyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülürken, tümör boyutu ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p> 0.05). Mikroadenom olan hipofiz tümörlerinde makroadenom olan olgulara göre operasyon sonrası hormonal remisyonun daha yüksek oranda olmasının nedeni mikroadenomlarda total rezeksiyon oranlarının daha fazla olmasıdır.

Ferreira ve arkadaşlarının 117 nonfonksiyone hipofiz adenomluk serisinde tümör boyutunun rekürrens, tekrar operasyon ve hormon yetmezliği ile ilişkili olduğunu saptamıştır (78). Bir

metaanaliz çalışmasında ise nonfonksiyone adenom olgularında tümör boyutu ile rekürrens arasında hiçbir ilişki olmadığı belirtilmiştir (4). Ayrıca 8 seride operasyon sonrası kalan rezidü doku ile rekürrens arasında ilişki olduğu saptanmıştır (72). Çalışmamızda da operasyon sonrası rezidü dokusu kalan nonfonksiyone adenomlarda rekürrens daha fazla görüldü (p: 0.038). Ayrıca dev adenom olgularında tekrar operasyon gerekliliği daha fazla idi (p: 0.009). Ancak nonfonksiyone adenom olgularımızda tümör boyutu ile rekürrens arasında ilişki saptanmadı. Bu çalışmada hiçbir hipofiz adenomu tipinde tümör boyutu ile rekürrens arasında ilişki bulamamamızın nedeni takip sürelerinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması olabilir.

Raverot ve arkadaşlarının 94 prolaktinoma olgusunda tümör invazyonu ile remisyon arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptığı çalışmada kavernoöz sinüs invazyonu olan 33 olgunun sadece 2'sinde (% 6) operasyon sonrası remisyon saptanmıştır. Kavernoöz sinüs invazyonu olmayan 61 olgunun ise 58'inde (% 95) operasyon sonrası remisyon görülmüştür (74). Başka bir çalışmada, 532 akromegali olgusundan kavernoöz sinüs invazyonu olan olguların % 21.6'sında remisyon varken kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olguların % 72.2'sinde remisyon saptanmıştır (75). Diğer bir çalışmada, 201 cushing hastalığı olgusunun 8'inde kavernoöz sinüs invazyonu vardır ve operasyon sonrası hiçbirinde remisyon sağlanmamıştır (70). Biz de kavernoöz sinüs invazyonu olan prolaktinoma olgularımızın % 29.4'ünde, kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olgularımızın % 87.5'inde remisyon saptadık (p: 0.003). Kavernoöz sinüs invazyonu olan akromegali olgularının % 53'ünde remisyon varken, kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olguların % 68'inde remisyon vardır (p: 0.21). Cushing hastalığı olgularının hiçbirinde kavernoöz sinüs invazyonu olmadığı için bu konuda bir karşılaştırma yapamadık. Kavernoöz sinüs invazyonu varlığında cerrahi işlem zorlaşmaktadır ve total rezeksiyon şansı dolayısıyla hormonal remisyon ihtimali azalmaktadır. Brochier ve arkadaşlarının 142 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusunda yaptığı çalışmada olguların % 54'ünde kavernoöz sinüs invazyonu vardır ve kavernoöz sinüs invazyonu olan olguların % 51'inde, kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olguların % 27'sinde rekürrens görülmüştür (72). Başka çalışmalarda da nonfonksiyone hipofiz adenomu hastalarında kavernoöz sinüs invazyonu ile rekürrens arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (79,80). Nonfonksiyone adenom olgularımızın % 76'sında kavernoöz sinüs invazyonu vardı ve kavernoöz sinüs invazyonu olan olguların %21'inde rekürrens görülürken, kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olguların %11'inde rekürrens görüldü (p: 0.345). Çalışmamızda kavernoöz sinüs invazyon oranının diğer çalışmalardan daha fazla olmasının nedeni hastaların hem geç

başvurmaları hem de şikayetleri ilerleyene kadar ameliyat yaptırmak istememeleri veya MR cihazlarının daha gelişmiş olması veya radyoloğun o bölgedeki imajı yanlış yorumlaması olabilir.

Bugün kavernöz sinüs invazyonu olan olgularda, cerrahideki total rezeksiyonun çok zor olduğunu bilmekteyiz. Eğer hipofiz adenomu hormonal olarak aktif ise, subtotal rezeksiyon sonucu kalan rezidü tümör dokusu, hormon salgılamaya devam edecektir. Cerrahiye rağmen, doğası gereği agresif davranış göstermeye, nüksetmeye, büyümeye ve hatta ikincil ameliyatlara gerektirmeye devam edecektir. Dolayısıyla, hipofiz adenomlarında kavernöz sinüs invazyonunun ameliyat öncesi tanınması ve derecesinin iyi bilinmesi, cerrahiye ve cerrahi sonrasında gerekebilecek tedaviyi belirlemede oldukça faydalı olacaktır.

Fonksiyonel hipofiz adenomlarında bazal hormon seviyeleri hastalığın prognozu açısından bize önemli bilgiler vermektedir (1). Jane ve arkadaşlarının 60 akromegali olgusunda yaptığı çalışmada operasyon öncesi IGF-1 < 625 ng/ml olan 21 hastada remisyon oranı % 100, IGF-1: 625-825 ng/ml arası olan 17 hastada remisyon oranı % 76.5, IGF-1 > 825 ng/ml olan 19 hastada remisyon oranı % 31.6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada remisyona giren hastaların IGF-1 ortalaması 631 ng/ml iken remisyona girmeyen hastaların IGF-1 ortalaması 952.6 ng/ml olarak bulunmuştur (81). Çalışmamızda ise remisyona giren akromegali olgularının IGF-1 ortalaması 808 ±42 ng/ml iken remisyona girmeyen olguların IGF-1 ortalaması 928 ± 48 ng/ml'dir. Ayrıca çalışmamızda operasyon öncesi IGF-1 düzeyi < 800 ng/ml olan 39 akromegali olgusunun % 74.4'ünde, IGF-1 düzeyi > 800 ng/ml olan 40 akromegali olgusunun % 50'sinde operasyon sonrası hormonal remisyon görülmüştür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.026). Buna göre akromegali tanısı konan hastaların operasyon sonrası hormonal remisyonun önceden tahmin edilebileceği cutt-off IGF-1 değeri 825 ng/ml yerine 800 ng/ml kabul edebiliriz. Bu durumda akromegalisi tanısı alan ve IGF-1 düzeyi 800 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda operasyon sonrası nüks açısından takip daha dikkatli yapılmalıdır. Bu sonuca göre akromegali takibinde önemli bir yeri olan bazal IGF-1 cutt-off değeri diğer çalışmaya göre daha düşüktür.

Xin Qu ve arkadaşlarının prolaktinoma hastalarında yaptığı çalışmada operasyon sonrası remisyona giren olgularda PRL seviyesi ortalama 237.8 ± 36.8 ng/ml iken, remisyona girmeyen olgularda PRL seviyesi ortalama 1801.3 ± 340 ng/ml saptanmıştır (82). Raverot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise operasyon sonrası remisyona giren hastaların operasyon öncesi serum prolaktin seviyeleri 272 ± 554 ng/ml iken remisyona girmeyen hastalarınki 1470 ± 1783 ng/ml olarak saptanmıştır (74). Çalışmamızda, biokimya kitinin okuma değerlerine

göre; > 150 ng/ml, > 200 ng/ml ve sayısal değer olarak 750 ng/ml'nin altındaki prolaktinoma olgularının hormonal remisyona oranı % 56 iken, >750 ng/ml, > 999 ng/ml ve sayısal değer olarak 750'nin üstündeki prolaktinoma olgularının hormonal remisyona oranı % 11.8 idi (p: 0.004).

Martino ve arkadaşlarının 29 cushing hastalığı olgusu ile ilgili çalışmasında 26 olgu operasyon sonrası remisyona girmiş, remisyona giren hastaların operasyondan sonra 3 gün içinde bakılan serum kortizol seviyeleri ortalaması 1.7 µg/dl iken remisyona girmeyen hastaların operasyon sonrası serum kortizol seviyeleri ortalaması 12.1 µg/dl olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada Cushing hastalarında operasyon sonrası 3 gün içinde bakılan serum kortizol seviyesi 10.8 µg/dl'nin üzerinde olması tedaviye yanıtızsızlık için büyük risk olarak kabul edilmiştir (83). Czepielewski ve arkadaşlarının cushing hastalığı olan 58 olgu üzerinde yaptığı çalışmada remisyona giren 50 hastanın operasyon öncesi bazal ACTH ve kortizol seviyeleri sırasıyla ortalama $56 \pm 34,3$ pg/ml / $26,7 \pm 8,16$ µg/dl iken, remisyona girmeyen 8 hastanın bazal ACTH ve kortizol seviyeleri sırasıyla ortalama $62,4 \pm 10$ pg/ml / $34 \pm 9,4$ µg/dl saptanmıştır. Ancak bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (84). Literatürde bu konu ile ilgili yapılan 6 seride operasyon sonrası serum kortizol seviyesi cushing hastalığı aktivitesini gösteren en önemli belirteç olarak gösterilmiştir (84). Bazal kortizol seviyesine operasyon sonrası ne zaman bakılması gerektiği konusunda kesin bir bilgi yoktur. Ancak genellikle operasyon sonrası ilk 3 gün içerisinde ölçüm tavsiye edilmektedir. (85). Çalışmamızda ise bazal kortizol seviyelerine postop 1.veya 2. günde bakılmıştır. Operasyon sonrası remisyona giren hastaların operasyon sonrası bazal kortizol seviyesi ortalama 8 ± 4 µg/dl iken, remisyona girmeyen olguların operasyon sonrası bazal kortizol seviyesi ortalama 43 ± 3 µg/dl idi. Operasyon sonrası ilk 2 günde baktığımız bazal kortizol değerleri ile operasyon sonrası hormonal remisyona arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p:0.008). Ancak operasyon öncesi bakılan ACTH ve kortizol değerleri ile operasyon sonrası hormonal remisyona arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durumda cushing hastalığı nedeniyle opere olan hastalarda hastalığın prognozunu önceden belirlemek için operasyon sonrası ilk 3 gün içerisinde bazal kortizol seviyesine bakılmalıdır ve operasyon sonrası bazal kortizol seviyeleri normal değerlerde ise veya ne kadar düşük ise hormonal remisyona ihtimali o kadar yüksektir.

Bütün bu çalışmalardan çıkan sonuçlar fonksiyonel hipofiz adenomu olgularında operasyon öncesi bakılan bazal hormon seviyelerinin hastalığın prognozunda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Literatüre göre akromegalilerin yaklaşık %25 kadarında PRL boyaması da pozitifdir (17). Hipofiz adenomlarında immnuhistokimyasal boyanma özellikleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar incelendiğinde Nyquist ve arkadaşlarının 51 akromegali hastasında yaptığı çalışmada immunohistokimyasal olarak GH ve PRL'nin birlikte pozitif boyandığı 16 hasta ile sadece GH'nun pozitif boyandığı 35 hastayı karşılaştırmıştır. GH – PRL ile pozitif boyanan olguların kadın oranının (% 69) daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca bu iki hasta grubu tümör invazivliği ve hormonal remisyon oranlarına göre de karşılaştırılmıştır. Tümör invazivliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hormonal remisyon oranları ise GH – PRL ile pozitif boyanan hasta grubunda % 21 iken, GH ile pozitif boyanan hasta grubunda ise %78 olarak saptanmıştır (86). Başka bir çalışmada, 668 akromegali olgusundan, 347 (% 66) olguda sadece GH ile pozitif boyanma, 159 (% 30.2) olguda GH – PRL ile pozitif boyanma saptandı. GH – PRL pozitif olgularda remisyon oranı % 31.4 iken, sadece GH pozitif olgularda remisyon oranı % 74 saptandı (75). Diğer bir çalışmada ise GH ve PRL salgılayan adenomu olan akromegalilerde remisyon oranı % 15-20 iken, sadece GH salgılayan olgularda % 65-70 olarak saptanmıştır (77). Kreutzer ve arkadaşları 57 akromegali olgusunu incelemişlerdir ve diğer çalışmaların aksine sadece GH pozitif olanlarda remisyon oranı % 62.5 iken GH – PRL pozitif olanlarda remisyon oranı % 82 olarak saptamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada sadece GH ile boyanan olgularda kavernoöz sinüs invazyonu oranı % 75 iken, GH – PRL ile boyanan olgularda kavernoöz sinüs invazyonu oranı % 55 olarak saptanmıştır (87). Çalışmamızda 34 (% 43.1) akromegali olgusunda GH – PRL ile pozitif boyanırken, 40 (% 50.6) olguda sadece GH boyaması pozitif idi. GH – PRL pozitif boyanan olguların % 67'si kadındı. GH – PRL ile pozitif boyanan olguların diğer çalışmalara ve literatüre göre daha yüksek oranda olmasının nedeni çalışmamızda kadın akromegali sayısının daha fazla olmasına bağlandı. Sadece GH ile pozitif boyanan olgularımızda hormonal remisyon oranı % 67.5, GH – PRL ile pozitif boyanan olgularımızda hormonal remisyon oranı % 58.8 idi, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca akromegali olgularımızda immunohistokimyasal boyanma ile kavernoöz sinüs invazyonu, rekürrens gelişimi ve tekrar operasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Bir metaanalizde prolaktinomada immunohistokimyasal boyama ile prognoz arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (4). Prolaktinoma olgularımızın immunohistokimyasal boyamalarını incelediğimizde sadece PRL ile pozitif boyanan olgularda hormonal remisyon % 33.3, PRL – GH ile pozitif boyanan olgularda hormonal remisyon % 55.6 idi ancak

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.236). Akromegali ve prolaktinoma olguları immunohistokimyasal özelliklerine göre birlikte değerlendirildiğinde akromegali olgularında PRL ile boyama hormonal remisyon ihtimalini azaltırken, prolaktinoma olgularında GH ile boyama hormonal remisyon ihtimalini arttırır. Başka bir ifadeyle akromegali ve prolaktinoma olgularında PRL ile boyanma oranı arttıkça hormonal remisyon ihtimali düşmektedir.

Nonfonksiyone hipofiz adenomu isminden anlaşılacağı üzere hormon salgılamayan benign hipofiz tümörüdür. Ancak immunohistokimyasal olarak incelendiğinde yüksek oranlarda FSH ve/veya LH ile pozitif boyanır (17). Messerer ve arkadaşlarının 164 olgulu nonfonksiyone hipofiz adenomunda yaptığı çalışmada hastaların % 68'inde immunohistokimyasal olarak FSH - LH pozitif boyanmıştır (12). Çalışmamızda 75 nonfonksiyone hipofiz adenomu hastasının 44'ünde (%59) FSH ve/veya LH pozitif saptanmıştır. Brochier ve arkadaşları nonfonksiyone adenomları immunohistokimyasal özelliklerine göre dört gruba ayırmış. Birinci grubu gonadotrop adenomlar, ikinci grubu null cell adenomlar, üçüncü grubu plurihormonal adenomlar dördüncü grubu ise sessiz adenomlar olarak belirlemiştir. Bu gruplar karşılaştırıldığında rekürrens en fazla plurihormonal ve sessiz adenomlarda olduğu görülmüştür (72). Biz ise FSH ve/veya LH ile pozitif boyananlar ile negatif boyananlar ve ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenomlar ile negatif boyananlar şeklinde iki farklı karşılaştırma yaptık. Diğer çalışmadan farklı olarak bizim çalışmada FSH ve/veya LH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenomlarda rekürrens oranı daha fazla bulunmuştur (p:0.004) ve bunlar içerisinde sadece LH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenomlarda rekürrens daha da fazladır (p:0.0001).

İmmunohistokimyasal olarak ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone hipofiz adenomları literatürde sessiz kortikotrop adenom olarak tanımlanmıştır. Çünkü ACTH boyaması pozitifdir ancak hiperkortizolemi yoktur (56). Mayo Clinic'te 2000 yılında yapılan bir kohort çalışmasında ACTH pozitif nonfonksiyone hipofiz adenomlu 23 hastada operasyon sonrası rekürrens daha fazla olduğunu saptanmıştır (56). İngiltere'de 2003 yılında yapılan biri 28, diğeri 22 olgulu iki seride sessiz kortikotrop adenomların rekürrens oranının (%32 ve %33), diğer nonfonksiyone hipofiz adenomlarından daha fazla olduğu saptanmıştır (56). Ayrıca bu çalışmada sessiz kortikotrop adenomların rekürrense bağlı olarak tekrar operasyon ve RT tedavisi alma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (56). Bu konu ile ilgili en son yapılan Adriana ve arkadaşlarının çalışmasında 33 ACTH pozitif, 126 ACTH negatif nonfonksiyone hipofiz adenomu karşılaştırılmıştır. Hipogonadizm, hipopituitarizm ile kavernöz sinüs invazyonu ve rekürrens gelişiminin ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone

hipofiz adenomlu olgularda daha fazla olduğu saptanmıştır (56). Ancak günümüzde bu konu ile ilgili tam bir uzlaşma mevcut değildir (88). Çalışmamızda ise 75 nonfonksiyone hipofiz adenomunun 10 tanesi ACTH ile pozitif boyandı. ACTH ile pozitif boyanan olgularda operasyon sonrası hormon remisyon oranı % 20, ACTH ile negatif boyanan olgularda ise operasyon sonrası hormon remisyon oranı % 40 idi. Kavernoöz sinüs invazyonu ACTH pozitif adenomlarda % 90, ACTH negatif olgularda % 73.8 idi. Operasyon sonrası hormon yetmezliği ACTH pozitif olgularda % 80, ACTH negatif olgularda % 69.2 idi. Ancak bu üç durum da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca nonfonksiyone adenomlarda ACTH ile boyama ile rekürrens gelişimi ve tekrar operasyon oranları arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. Daha önceki çalışmalara göre, kavernoöz sinüs invazyonu nonfonksiyone adenomlarda rekürrens için önemli bir prediktif faktördür (72). Bizde ACTH ile pozitif boyanan nonfonksiyone hipofiz adenomlarında rekürrensin daha fazla olmamasının nedeni çalışmamızdaki ACTH ile pozitif boyanan adenom sayısının az olması ve diğer çalışmalara göre kavernoöz sinüs invazyonunun ACTH ile pozitif boyanan adenomlarda fazla olmaması ile açıklanabilir. Çalışmamızda, FSH ve LH ile pozitif boyanan nonfonksiyone adenom olgularında prognozun daha kötü seyretmesi ve prognozun LH ile pozitif boyanma ile daha da kötüleşmesinin tespiti literatürde bir ilktir. Bu nedenle nonfonksiyone adenom ile ilgili ileri çalışmalarda ACTH ile pozitif boyanma ile kötü prognoz ilişkisi dışında FSH ve LH ile pozitif boyanma ile kötü prognoz ilişkisi de incelenmelidir.

Sonuç olarak literatürde hipofiz adenomlarının prognozunu etkilediği gösterilen faktörler incelendiğinde, akromegali ve prolaktinoma olgularımızda cinsiyet, tümör boyutu ve bazal hormon seviyesinin, prolaktinomada ek olarak kavernoöz sinüs invazyonunun, Cushing hastalığı olgularımızda operasyon sonrası bazal kortizol seviyesinin, nonfonksiyone adenom olgularımızda ise tümör boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin prognozu etkilediği gösterilmiştir. Bu durum hipofiz adenomu tanısı konan olgularda bu faktörlere bakılarak hastalığın seyrinin öngörülebileceğini göstermektedir.

Hipofiz adenomu vakalarında literatürdeki çalışmalara göre prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiş faktörlere sahip olgularda operasyon sonrası profilaktik amaçlı uygulanacak RT hormonal remisyon oranlarının artmasına, rekürrens oranlarının ise azalmasına neden olabilir. Ancak bunun tespiti için vaka sayısı fazla olan büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

1. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada incelenen sellar bölge tümörlerinin yaklaşık % 85'ini hipofiz adenomları, %15'ini kraniyofarenjioma, meninjioma, Rathke kisti, metastazlar, germinom, kordoma ve astrositom gibi tümörler oluşturmuştur.
2. Hipofiz adenomlarının en sık gözlemlendiği yaş grubu 4.-5. dekatlardır. Endokrinoloji pratiğinde ilgili semptomlarla başvuran orta yaş grubu hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.
3. Prolaktinoma en sık görülen hipofiz adenomu olmasına rağmen bizim çalışmamızda üçüncü sıradaki sıklıkta gözlenmiştir. Bunun nedeni prolaktinomada ilk tedavi seçeneğinin medikal tedavi olmasıdır.
4. Cushing hastalığı olgularının hepsi mikroadenom boyutunda idi. Literatürdeki çalışmalarda da Cushing hastalığı olguları sıklıkla mikroadenom olarak bildirilmiştir.
5. Hipofiz adenomlarında total rezeksiyon oranı arttıkça hastalığın prognozu daha iyi seyretmektedir. Bu nedenle cerrahın ve cerrahi ekibin deneyimli olması, komplikasyon ve ikincil ameliyatlara azaltırken cerrahi başarıyı arttırmaktadır.
6. Çalışmamızdaki olgularda uygulanan cerrahi yaklaşımlar, ister transsfenoidal yoldan ister transkranyal yoldan yapılsın, total rezeksiyon elde edilmesi açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir.
7. Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümör olgularının operasyonla total rezeksiyon oranının % 50'den daha az olduğu görülmüştür.
8. Hipofiz adenomlarında kavernoöz sinüs invazyonunun ameliyat öncesi tanınması ve

derecesinin iyi bilinmesi, cerrahiyi ve cerrahi sonrasında gerekebilecek tedaviyi belirlemede yönlendirici etkiye sahiptir.

9. Hastalarımızdan bir kısmı ikinci, üçüncü hatta dördüncü defa operasyon geçirmek zorunda kalmışlardır. Bu durumun nedenleri rezidü doku kalması, supra-paraseller invazyon, hormon aktivitesinin devam etmesi ve klinik olarak nüks gelişmesidir.
10. 243 olgumuza toplam 307 operasyon uygulanmıştır. En sık operasyon tekrarı gerektiren hipofiz adenomları ; nonfonksiyone hipofiz adenomları (% 29) ve prolaktinomalardır (% 22).
11. Tüm sellar tümörlerde optik kiazma basısını ortadan kaldırmada cerrahinin başarı oranı kavernoöz sinüs invazyonunu ortadan kaldırmadan istatistiksel olarak daha yüksekti.
12. Kavernoöz sinüs invazyonu olan adenomların küratif cerrahi şansı dolayısıyla hormonal remisyon oranları düşüktür.
13. Operasyon sonrası hormonal remisyon oranı en yüksek cushing hastalığı olguları, rekürrens oranı en yüksek ise prolaktinoma olguları idi.
14. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarına radikal cerrahi rezeksiyon uygulanması rekürrens riskini azaltmaktadır.
15. Rekürrens en sık operasyon sonrası ilk 5 yılda görülmektedir ancak takip süreleri uzadıkça ileriki yıllarda rekürrens sıklığı artabilir..
16. Hipofiz adenomları operasyon sonrası uzun süre takip edilmesi gereken tümörlerdir.
17. Operasyon sonrası hormon eksikliği ve panhipopituitarizm hormon salgılamayan sellar tümörlerde, hormon salgılayan adenomlardan istatistiksel olarak daha yüksek oranda görülmektedir.
18. Çalışmamızda prolaktinoma olgularında operasyona remisyon cevabı literatürdeki çalışmalara göre daha düşük oranda saptandı. Bu durum çalışmamızda erkek sayısının fazla olmasına bağlandı.
19. Kadınlarda erkeklere göre operasyon sonrası hormonal remisyon oranları daha yüksek, operasyon sonrası rezidü doku ve tekrar operasyon oranlarının ise daha düşük olduğu görüldü.
20. Hipofiz adenomlarının hiçbir tipinde yaş ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
21. Tümör boyutu ile operasyon sonrası hormonal remisyon arasında ters orantılı bir ilişki varken, tümör çapı ile rekürrens arasında ilişki olmadığı görülmüştür.

- 22.** Kavernöz sinüs invazyonu hipofiz adenomlarında prognozu belirleyen asıl faktördür. Olguların kavernöz sinüs invazyonunun olması, total rezeksiyonu güçleştirmekte, hatta imkânsız hale getirmektedir. Kavernöz sinüs invazyonu olan sellar tümörlerde; hormonal remisyon anlamlı oranda düşük, rezidü, rekürrens ve tekrar operasyon ise anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.
- 23.** Fonksiyonel hipofiz adenomlarında bazal hormon seviyelerine bakılarak operasyon sonrası hormonal remisyon ihtimali önceden belirlenebilir. Hormonal remisyon oranlarını belirleyen cutt-off değerler; akromegalide IGF-850 ng/ml, prolaktinomada PRL 750 ng/ml'dir. Bu değerlerin altında ise hormonal remisyon daha fazla, üstünde ise hormonal remisyon daha azdır. Cushing hastalığında ise operasyon sonrası ilk 3 günde bakılan bazal kortizol seviyesinin normal veya düşük olması hormonal remisyon ihtimalini arttırmaktadır.
- 24.** FSH ve LH ile pozitif boyanan nonfonksiyone hipofiz adenomu olgularında, prognoz daha kötü seyretmesi ve prognoz LH ile pozitif boyanma oranı arttıkça daha da kötüleşmesinin tespiti literatürde bir ilktir ve sonraki çalışmalara ışık tutacaktır.
- 25.** Akromegali ve prolaktinomada immunohistokimyasal boyanma özellikleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

KAYNAKLAR

1. Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Fizyolojik Değerlendirilmesi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2008; s:138-164.
2. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol 2007; 156(2):203-16.
3. Asa SL: Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med 2008; 132:1231–40.
4. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. Pituitary 2012; 15(1):71-83.
5. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. Acromegaly Consensus Group 2010 A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:3141–3148.
6. Endocrine Surgeon: <http://www.endovrinesurgeon.co.uk/pituitary/pituitaryl.html>
7. Wu W, Rosenfeld MG. Development of Pituitary in Endocrinology. Editors: DeGroot LJ, Jameson JL, V. Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders 2006; 11:686-699.
8. Liu JK, Das K, Weiss MH, et al. The history and evolution of transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2001; 95(6):1083-96.
9. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF et al. Current management practice for acromegaly: an international survey. Pituitary 2011;14:125–133.
10. Lang J. Foreward by M. Samii. Stuttgart, New York. Skull Base and Related Structures. Atl Clin Anat 1995; p:175-210.
11. Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier , Churchill-Livingstone 2005; p:381-383.
12. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, IX. Ed, Ch 75, W.B.Saunders Company 1996; pp:933-935.
13. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. Prac Neurosurg 1995; pp:1021-1065.

14. Pamir N, Temel N. Nöroşirürji. Hipofiz Adenomları. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005; 75:750-1.
15. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spu et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6):2390 –400.
16. Söylemezoğlu F, Hipofiz Adenomlarının Patolojisi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; s:79-91.
17. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. Endocrine Rev 1998; 19:798-827.
18. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness: a review. J Neurooncol 2001; 52:195-204.
19. Simpson DJ, Bicknell JE, McNicol AM et al. Hypermethylation of the p16/CDKN2A/MTSI gene and loss of the protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. Genes Chromosomes Cancer 1999; 24:328-336.
20. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta neuropathol 2006; 111:1-7.
21. Andrew H Kaye, Edward R Laws JR. Brain Tumors an encyclopedic approach Spain: Harcourt Publishers 2001; 12:987-994.
22. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press 2004; pp:10-47
23. Suhardja A, Kovacs A, Greenberg O, et al. Prognostic indicators in pituitary tümörs. Endocr Pathol 2005; 16:1-9.
24. Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; s:116-135.
25. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. Acta Radiologica 2002; 43:556-559.
26. Rumboldt Z. Pituitary adenomas. Topics Magnetic Resonance Imaging 2005; 16 (4):277-288.
27. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. Eur Radiol 2005; 15:543-548.

28. Lum C, Kucharczyk W, Montanera WJ, et al. The sella turcica and parasellar region. In: atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams&Wilkins 2002; pp:1283-1362.
29. Cottier JP, Destireux C, Brunereau L. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. Radiology 2000; 215:463-469.
30. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. Pituitary 2005; 8:7-15.
31. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis&Treatment of Hyperprolactinemia:An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-288.
32. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, et al. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2:200-210.
33. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. Int J Endocrinol 2012; 2012:540398.
34. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. / Clin Endocrinol Metab 2004; 89:667-674.
35. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. Clin Endocrinol 2012; 76(3):399-406.
36. Strasburger CJ. IGF-I and mortality in patients with acromegaly. J Endocrinol Invest 2005; 28:78-80.
37. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, et al. Acromegaly and the cardiovascular system. Neuroendocrinol 2006; 83:211-217.
38. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, et al. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112:225-230.
39. Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. Cancer Causes Control 2002; 13:395-400.
40. Bayram F, Gedik VT, Demir Ö et al. Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. Endocrine 2011; 40:304-309.

41. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinol* 2006; 83:200-204.
42. Melmed S. Medical progress. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573.
43. Vance ML. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14:81-87.
44. Akromegali, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011; s:16-21.
45. Ludecke DK, Abe T: Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinol* 2006; 83:230-239.
46. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, Amato G, Giustina A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006; 29(1):86-93.
47. Hofland LJ, Van der Hoek J, Feelders J et al. Pre-clinical and clinical experiences with novel somatostatin ligands: advantages,disadvantages and new prospects. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:36-42.
48. Burt MG, Ho KI. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med* 2006; 736:437-444.
49. Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience. *Front Horm Res* 2006; 34:185-205.
50. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, et al. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 2006; 5:169-178.
51. Simard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4):1332-46.
52. Beck-Peccoz P, Persani L, Mantovani S, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism* 1996; 45:75-79.
53. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *Neurooncol* 2001; 54:179-186.
54. Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5:83-88.

55. Chanson P, Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *Endocrinol Invest* 2005; 28:93-99.
56. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, et al. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 2007; 30:167-175.
57. Adriana G, Vaninder S, Matthew J, et al. Silent Corticotroph adenomas: Emory University Cohort and Comparison with ACTH-Negative Nonfunctioning Pituitary Adenomas *Neurosurg* 2012; 71:296-304.
58. Kraniofarenjioma, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011; s:44-45.
59. Hipopituitarizm, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2011; s:30-35.
60. Erbaş T. Hipofiz Adenomalarında Kür Kriterleri, *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2006; s:84-85.
61. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352:127-134.
62. Dökmetaş HS, Colak R, Keleştimur F, Selçuklu A, Unlühizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3713-3719.
63. Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV. Hypothalamus and pituitary. In: Greenfield's Neuropathology, Graham DI, Lantos PL, eds. 7th ed. Edward Arnold: London 2002; pp:983-1062.
64. Osamura RY, Kajiya H, Takei M et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* 2008; 130:495-507.
65. Farooq K, Rashid A, Malik TG. Pituitary macroadenomas: demographic, visual and neuro-radiological patterns. *Professional Med J* 2010; 17(4):623-627.
66. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4268-75.
67. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW et al. Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. *The Practice of Neurosurg* 1995; 18:1021-1065.

68. Van Bunderen CC, Van Varsseveld NC, Baayen JC et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. *Pituitary* 2012; 10:11102-012.
69. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3180-6.
70. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4963-9.
71. Messerer M, Battista J, M.D. et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal. *Neurosurg Focus* 2011 30 (4):E11:1-9.
72. Brochier S, Galland F, Kujas M et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:193–200.
73. Sinha S, Sharma BS, Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas - Clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurol India* 2011;59(4):532-6.
74. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1708-16.
75. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3):379-87.
76. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003; 58(1):86-91.
77. Arasho BD, Schaller B, Sandu N, Zenebe G. Gender-related differences in pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117(10):567-72.
78. Ferreira JE, de Mello PA, de Magalhães AV. Non-functioning pituitary adenomas: clinical features and immunohistochemistry. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(4):1070-78.

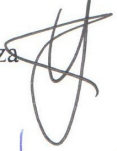
79. Chang EF, Zada G, Sughrue ME, Wilson CB, Blevins LS, Kunwar S. Long term outcome following repeat transsphenoidal surgery for recurrent endocrine-inactive pituitary adenomas. *Pituitary* 2010; 13(3):223-9.
80. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5):625-38.
81. Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA et al. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9):2732-40.
82. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4):1708-16.
83. Martino J, Acebes JJ, Montanya E, Masuet C, Brell M. Analysis of early prognostic factors for risk of treatment failure in Cushing's disease treated by trans-sphenoidal pituitary surgery. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(9):330-2.
84. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8):1362-72.
85. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1131-39.
86. Nyquist P, Laws ER, Elliott E. Novel features of tumors that secrete both growth hormone and prolactin in acromegaly. *Neurosurg* 1994; 35(2):179-83.
87. Kreutzer J, Vance ML, Lopes M et al. Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4072-77.
88. Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. Silent corticotroph adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:1314-18.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Dr. Ersin ÖZASLAN'a ait HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN
OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ** adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları
Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan *Prof. Dr. Bilent ESER* İmza 

Üye *Prof. Dr. Bilent TOKGÖZ* İmza 

Üye *Prof. Dr. Fahri BAYRAM* İmza 

Üye *Prof. Dr. Ali KURTSOY* İmza 

Üye *Yrd. Doç. Dr. Halit KARACA* İmza 