

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOFİZ ADENOMLU HASTALARDA KLİNİK,
LABORATUAR, TANI VE TEDAVİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Özdemir Yavuz

Samsun – Mart 2015

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOFİZ ADENOMLU HASTALARDA KLİNİK,
LABORATUAR, TANI VE TEDAVİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Özdemir Yavuz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramis Çolak

Samsun - Mart 2015

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ramis Çolak’a,

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent Altıntop’a ve bölümümüzde görev yapan saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin SPSS aşamasında deneyimlerinden ve bilgisinden yararlandığım değerli abim Yard. Doç. Dr. Engin Kelkitli’ye,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen üzerimde sonsuz hak ve emeğe sahip canım annem Zülbiye Özdemir ve babam Mustafa Özdemir’e, varlıkları ile bana güç veren her zaman arkamda hissettiğim sevgili abilerim Abdullah ve Gökhan Özdemir’e,

Desteği, sevgisi ve sabrı ile her zaman yanımda olan eşim Dr. Serkan Yavuz’a, en sıkıntılı zamanlarımda bile bana her şeyi unutturan, neşe kaynağım, canım oğlum Ömer Yiğit’ime,

En içten teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Ayşe Özdemir Yavuz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 EMBRİYOLOJİ.....	2
2.2 ANATOMİ.....	3
2.2.1 Sella Bölgesi.....	3
2.2.2. Hipofiz bezi.....	3
2.2.3.Hipofiz bezinin kanlanması.....	4
2.3 FİZYOLOJİ.....	5
2.4 .ÖN HİPOFİZ HORMONLARI.....	7
2.4.1.Büyüme hormonu.....	7
2.4.2.Adrenokortikotropik hormon.....	9

2.4.3. Prolaktin.....	10
2.4.4. Tirotropin.....	11
2.4.5. Gonadotropinler.....	12
2.5. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI.....	12
2.5.1. Vasopressin.....	13
2.5.2. Oksitosin.....	13
2.6. HİPOFİZ ADENOMLARI.....	14
2.6.1. Epidemiyoloji.....	14
2.6.2. Sınıflama.....	15
2.6.3. Hipofiz adenomlarının klinik özellikleri.....	16
2.6.4. Ayırıcı Tanı.....	17
2.6.5. Hipofiz adenomlarının radyolojisi.....	18
2.6.6. Prolaktinoma.....	19
2.6.7. Akromegali.....	22
2.6.8. Cushing Hastalığı.....	25
2.6.9. TSH oma.....	29
2.6.10. Nonfonksiyonel adenomlar.....	30
3. MATERYAL VE METOD.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik Hormon

TSH:Tiroid stimülan Hormon

FSH: Folikül stimülan Hormon

LH: Lüteinizan Hormon

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

MSH:Melanosit stimülan Hormon

GnRH:Gonadotropik releasing hormon

IGF -1: İnsülin like growth faktör 1

NPY: Nöropeptit Y

CRH: Kortikotropik releasing hormon

PRL: Prolaktin

TRH: Tirotropin releasing hormon

MEN: Multiple endokrin neoplazi

İHK: İmmunohistokimyasal

EM: Elektron mikroskop

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme

NFA: Nonfonksiyonel adenom

İPSS: İnferior petrozal sinus örnekleme

BRC: Bromokriptin

KAB: Kabergolin

DA: Dopamin agonisti

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

DM: Diabetes mellitus

Dİ: Diabetes insipitus

RT: Radyoterapi

CS: Cushing Sendromu

HHA: Hipotalamo-hipofizer aks

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

Dxt: Dexametazon

GHRH:Growth hormon releasing hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Adenohipofiz hücreleri ve hormonları.....	7
Tablo 2: Hormonların laboratuvar normal değer aralıkları.....	31
Tablo 3: Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	32
Tablo 4: Adenom boyutu ve görülme yaşı arasındaki ilişki.....	32
Tablo 5: Adenom boyutu-fonksiyonalite ilişkisi.....	34
Tablo 6: Adenom türü –adenom boyutu arasındaki ilişki.....	34
Tablo 7: Olgularımızda uygulanan tedavi şekilleri.....	36
Tablo 8: Prolaktinomalarda cinsiyet dağılımı.....	40
Tablo 9: Prolaktinomalı olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı.....	42
Tablo 10: Prolaktinoma olgularında uygulanan tedavi şekilleri.....	42
Tablo 11: Cerrahi uygulanan prolaktinoma olgularında postoperatif komplikasyon oranları.....	43
Tablo 12: Mikroprolaktinoma olgularında tedaviye cevap oranları.....	44
Tablo 13: Makroprolaktinoma olgularında tedaviye cevap oranları.....	45
Tablo 14: GH salgılayan adenomlu vakaların cinsiyete göre dağılımı.....	45
Tablo 15: GH salgılayan adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı	46
Tablo 16: Akromegali olgularında uygulanan tedavi şekilleri	47
Tablo 17: Cerrahi uygulanan akromegali olgularında postoperatif komplikasyon oranları	48

Tablo 18: Akromegali vakalarında uygulanan medikal tedavi şekilleri.....	49
Tablo 19: Akromegali vakalarında tedaviye cevap ve oranları.....	50
Tablo 20: ACTH salgılayan adenomların cinsiyete göre dağılımı.....	50
Tablo 21: ACTH salgılayan adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı.....	52
Tablo 22: Cerrahi uygulanan Cushing hastalığı olgularında postoperatif komplikasyon oranları.....	53
Tablo 23: Cushing Hastalığı vakalarında tedaviye cevap ve oranları.....	53
Tablo 24: Nonfonksiyone adenomlu vakalarda cinsiyet dağılımı.....	54
Tablo 25: Nonfonksiyone adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı.....	55
Tablo 26: Cerrahi uygulanan nonfonksiyone adenom olgularında postoperatif komplikasyon oranları.....	56
Tablo 27: Nonfonksiyone adenom vakalarında tedaviye cevap ve oranları.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Olguların fonksiyonel özelliklerine göre dağılımı.....	33
Şekil 2: Hipofiz adenomlu olguların türlerine göre dağılımı	35
Şekil 3: Uygulanan cerrahi tipine göre vaka dağılımları.....	37
Şekil 4: Cerrahi uygulanan hipofiz adenom olgularında gelişen postoperatif komplikasyon dağılımı	38
Şekil 5: Postoperatif komplikasyon ve adenom türü arasındaki ilişki	39
Şekil 6: Prolaktin salgılayan adenomlu olgular-adenom boyutu arasındaki ilişki	41
Şekil 7: GH salgılayan adenomlu vakalar-adenom boyutu ilişkisi.....	46
Şekil 8: ACTH salgılayan adenomlu olgular- adenom boyutu ilişkisi.....	51
Şekil 9: Nonfonksiyone adenomlu olgular-adenom boyutu arasındaki ilişki.....	54

ÖZET

Hipofiz adenomlu hastalarda klinik, laboratuvar, tanı ve tedavinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Amaç: Hipofiz adenomları adenohipofizyal hücrelerin yaygın görülen benign neoplazmlardır. İlerleyici dış görünüş değişiklikleri ve geniş sistemik komplikasyonları olan bir hastalık grubudur. Çalışmamızda polikliniğimizde takip edilen hastaların verilerini sunmaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 220 hipofiz adenomlu hasta alındı. Bu hastalar yaş, cinsiyet, semptom, adenom boyutu, adenom türü, tedavi şekli, operasyon şekli, postoperatif komplikasyon, medikal tedavi şekli, bu tedavilerin etkinliği açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın %59'u kadın, %41'i erkekti. Tanı anındaki yaş ortalamaları 43,7 yıl idi. Hastaların %62'sinde hipofizer makroadenom,%38'inde hipofizer mikroadenom mevcuttu. Adenomların %29,5 'u prolaktin salgılayan adenom, %27'si nonfonksiyonel adenom, , %23,6'sı GH salgılayan adenom, %12,7'si ACTH salgılayan adenom, %5,4'ü karma GH ve prolaktin salgılayan adenom, %1,8'i diğer adenomlar idi. Hastalarımızın %64,7'sine cerrahi, %20'sine yalnızca medikal tedavi ve %7'sine RT uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan 141 hastanın 27'sinde postoperatif komplikasyon gelişmiştir. Mikroprolaktinomali hastaların %79'unun yalnızca medikal tedavi ile remisyona girdiği, makroprolaktinomali hastaların %24'ünün yalnızca medikal tedavi ile, %36'sının cerrahi sonrası medikal tedavi ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Akromegali vakalarının %11,8'inde sadece cerrahi ile kür elde edilmiştir. Hastalarda sadece cerrahi ile remisyon %13,5, cerrahi tedavi ile beraber alternatif tedaviler ile remisyon %21,7 olarak elde edilmiştir. Cushing hastalığında cerrahi sonrası kür %36, cerrahi sonrası remisyon %12 olarak elde edilmiştir. Nonfonksiyonel adenomlu hastalarda cerrahi sonrası kür %19,6 , cerrahi sonrası remisyon % 8,9 olarak elde edilmiştir.

Sonuç :Bu çalışmada hipofiz adenomlarının özellikleri genel olarak literatürle benzer bulunmuştur. Hastalığın erken tanısı tedavi ve tedaviye yanıt açısından önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Hipofiz adenomu, prolaktinoma, akromegali, Cushing hastalığı, nonfonksiyone adenomlar, TSHoma

ABSTRACT

Retrospective evaluation of laboratory, diagnosis, clinic and treatment in patients with Pituitary adenomas

Objective: Hypophysis adenomas are benign neoplasms of adenohypophysial cells which are seen commonly. It is a group of disease having outer progressive appearance changes and broad systemic complications. In our study, we attempted to present data of patients being followed by our outpatient clinic.

Materials and Methods: Two hundreds twenty patients were included into our study. We investigate such as age, gender, symptom, and size of adenoma, type of adenoma, treatment fashion, surgery type, post-operative complication, and fashion of medical therapy were assessed in terms of the effectiveness of these treatments.

Results: 59% of our patients were female and 41% of them were male. Mean age during the diagnosis was 43.7 years. There were hypophyseal macroadenoma in 62% of the patients and hypophyseal microadenoma in 38% of them. 29.5% of the adenomas were prolactin-releasing adenoma, 27% of them were non-functional adenoma, 23,6% of them were growth-hormone releasing adenoma, 12.7% of them were ACTH releasing adenoma, 5.4% of them were mixed growth-hormone and prolactin releasing adenoma and 1.8% of them were other adenomas. 67% surgical treatment, 20% medical treatment and 7% radiotherapy were applied to our patients. Post-operative complications were developed in twenty seven of one hundred forty one patients in which surgery was applied. It was detected that 79% of the patients with microprolactinoma were in remission only with medical treatment, 24% of the patients with macroprolactinoma were in remission only with medical treatment and 36% of them were in remission with medical treatment following the surgery. Cure was obtained in 11.8% of the acromegaly cases only with surgery. Remission was obtained in 13.5% of the patients only with surgery and in 21.7% of them with alternative treatments besides the surgery. In Cushing disease, the cure after surgery was detected as 45% and the remission after the surgery was detected as 15%. In patients with non-functional adenoma, the cure after surgery was detected as 19.6% and the remission after the surgery was detected as 8.9%.

Conclusion: In this study, the characteristics of the hypophysis adenomas were found similar to the literature in general. The early diagnosis of the disease has a special importance in terms of treatment and the response to the treatment.

Keywords: Hypophysis adenoma, prolactinoma, acromegaly, Cushing disease, non-functional adenomas, TSHoma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz bezi, sella tursikanın oldukça dar olan sınırları içinde nöral, endokrin, vasküler, osseöz ve meningeal yapılar gibi karmaşık bir anatominin merkezinde bulunan ve neoplastik transformasyona eğilimli endokrin bir bezdir.

Hipofiz adenomları tüm intrakranial tümörler içinde %25 oranında görülürler. Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu özelliklerinin çoğu hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlıdır. Hemen hemen hepsi adenohipofizden çıkan iyi huylu, yavaş gelişen ve yıllarca semptom vermeden kalabilen lezyonlardır.

Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerin tanıda kullanılması ile küçük boyuttaki tümörler bile tespit edilebilir hale gelmiştir.

Transsfenoidal cerrahideki gelişmeler ve yeni medikal tedavi yöntemleri ile hastalığın tedavisinden oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır.

Bu çalışmada 2004-2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde hipofiz adenomu tanısı ile takip edilen 220 olguya ait bilgiler kullanılmıştır. Olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve gerekli dökümantasyonları yapılarak değerlendirilmişlerdir. Çalışmamızdaki amaç, olgulara ait verileri toplayarak, literatüre dayalı kendi sonuçlarımızı ortaya koymak ve bunları tartışmak olmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EMBRİYOLOJİ

Hipofiz embriyolojik olarak ağız ektodermi ve nöral ektoderm olmak üzere iki ayrı bölgeden gelişir. Adenohipofiz membrana bucco-pharyngica'nın önünde ve stomadeumun tavanında beliren ektodermal bir divertikülden (Rathke kesesi), nörohipofiz ise diensefalonun tabanından oluşan processus infundibularisten gelişir. Stomadeumun tavanında ağız ektodermi yukarıya doğru Rathke kesesi denen bir çıkıntı yapar. Bunun hemen arka üst tarafında ise nöral ektoderm aşağıya doğru çıkıntı verir. Bu iki çıkıntı birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam eder. Rathke kesesinin kıvrılan kenarları birbirine dokunarak kaynaşır. Tam kapalı bir kese halindeki parça, bölgedeki mezoderm içinden yukarıya doğru göçüne devam eder. Bu mezodermin ileri gelişmesiyle sfenoid kemik ve onun sinüsü oluşacaktır. Böylece ağız ektoderminden ayrılan Rathke kesesi, kemiğin içinde kalır. Bu dönemde Rathke kesesinin dip kısmı genişleyerek Rathke cebi adını alırken onu başlangıçtaki çıkış yerine bağlayan kanal gittikçe daralıp sonunda tamamen körelir. Sadece Rathke kesesinin başlangıç kısmından ufak tomurcuk geri kalır. Bundan faringeal hipofizin geliştiği kabul edilir. Rathke kesesinin arka üst bölümünden ona yaklaşan nöral ektoderm uzantısının eminentia mediana altında kalan kısmı kesenin verdiği bir uzantıya sarılır. Kesenin bu uzantısına pars tuberalis denir. Son şeklini almış olan kesenin şişkin olan alt kısmına pars distalis adı verilir. Rathke kesesinin ortasındaki lümen bir yarık halinde devamlı kalır. Erişkinde bu yarığın bulunduğu alana da pars intermedia denir. Bu durumda oral ektoderminden (stomodeum) gelişen adenohipofiz, pars tuberalis, pars intermedia ve pars distalisten oluşmuştur (Kayalı ve ark., 1992; Pernicone ve ark., 1997)

Nörohipofizin gelişimi daha geç başlar. Rathke kesesi ortaya çıktıktan sonra diensefalon hizasında yerleşir. Bundan sonra mezenkim Rathke kesesi ile diensefalon arasına girmeye başlar. Tam bu esnada nörohipofiz taslağının diensefalon tabanında bir kalınlaşma şeklinde ortaya çıktığı görülür. Çok kısa bir süre sonra nörohipofiz taslağından aşağıya doğru bir çıkıntı belirir. Buna recessus infundibuli adı verilir. Çıkıntı gittikçe derinleşir ve uzun bir sürede processus infundibuli oluşur. Processus infundibuli Rathke kesesinin ön duvarını boyulu boyunca izler. Bu iki kısmın temas ettikleri bölge, cinsel fonksiyonların düzenlenmesinde

önemli rol oynar. Rathke kesesi stomodeumdan ayrıldıktan sonra üst tarafı hafif bir çukurluk gösterir. Buraya processus infundibularis yerleşir ve genişleyerek posterior veya sinirsel lobu yapar (Kayalı ve ark., 1992 ; Pernicone ve ark., 1997).

2.2.ANATOMİ

2.2.1. Sella Bölgesi

Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir alandır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve ortada klinoid proçesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid proçesler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid proçesler yer alır (Yin ve ark., 2006).

2.2.2.Hipofiz bezi

Hipofiz bezi 1.2-1.5 cm çapında ve erişkinlerde 0.5-0.6 gr ağırlığında bir yapıdır. Pitüiter bez kafatası kaidesinde sfenoid kemiğin bir parçası olan sella turcica (Türk eğeri) içinde oturur. Bu bölgeye ulaşım oldukça uzun bir mesafeyi kapsar. Kullanılan cerrahi yaklaşım ister transsfenoidal, ister transkranyal girişim yöntemi olsun sellaya ulaşmak için geçilen mesafe yaklaşık 6-7.3 cm arasındır (Lang, 1995).

Esas olarak hipofiz, adenohipofiz (ön) ve nörohipofiz (arka) olmak üzere 2 parçadan oluşur. Beyinden duramater uzantısı olan diyafragma sella adlı zar ile ayrılır (Ellison ve ark., 2008). Yan duvarlarında internal karotid arterlerin; III, IV, V ve VI kafa çiftlerinin bulunduğu kavernoöz sinüsler, antero-inferiorunda sfenoid sinüs, antero-süperiorunda optik kiazma ve süperiorunda hipotalamus bulunur (Bilbao, 1996 ; Pernicone ve ark.,1997 ; Horvath ve ark.,1997).

Adenohipofiz hipofiz bezinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve üç bölüme ayrılır. Distal bölüm (ön lob) endokrin fonksiyon yönünden en önemli bölgedir. Orta bölüm (ara lob) rudimenter

bir yapı olup, Rathke kesesine ait kalıntıları içerir. Tuberal bölüm ön lobun hipofiz sapı boyunca yukarıya doğru uzandığı kısımdır. Nörohipofiz ise infundibulum, hipofiz sapı ve arka lob olmak üzere üç bölüme ayrılır (Bilbao, 1996 ; Pemicone ve ark., 1997 ; Horvath ve ark., 1997).

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 eminans ve infundibular stalktır.

2.2.3. Hipofiz bezi kanlanması

Ön hipofiz bezinin kanlanması hipotalamustan gelen damarların hipofizin üst kısmında oluşturdukları kapiller pleksustan sağlanır. Böylece hormonlar sistemik dolaşıma girmeden yoğun olarak hipofize ulaşır

Hipofiz, vasküler desteğini superior, orta ve inferior hipofizyal arterlerden alır; bunların tümü internal karotid arterden köken alır. Hipofizin arteriyel beslenmesini sağlayan en önemli damar inferior hipofizyal arterdir. Çapı bölgeye akan diğer arteriyel yapılardan daha geniştir. İnferior hipofizyal arter karotis internanın kavernöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusun dalıdır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizyal arter sağ ve sol tarafta birer adettir. Superior hipofizyal arter internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olarak çıkar, nörohipofizin infundibulumu boyunca akar, hipofiz ön lobunu ve sapı besler; hipotalamustan hipofize düzenleyici hormonları taşır. Orta hipofizyal arter adenohipofizi direkt olarak besler. Hipofiz bezinde venöz dolaşım ana olarak internal juguler venlerle olur. (Ellison ve ark., 2008; Daniel ve Prichard, 1966; Gorczyca ve Hardy, 1987)

2.3.FİZYOLOJİ

Hipotalamus ve hipofiz bezi, anatomik ve işlevsel açıdan yakın bir ilişki içindedir. Bu yapılar, aralarında tiroid bezi, böbreküstü bezi ve gonadların da bulunduğu bir dizi endokrin bezin işlevlerini düzenler ve büyüme, metabolizma, süt oluşturma ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

Hipofiz bezi iki ayrı bileşenden oluşur.

- 1) ön hipofiz bezi ya da adenohipofiz
- 2) arka hipofiz bezi ya da nörohipofiz.

Hipofiz bezi hipotalamusa hipotalamik ya da hipofizer sapla bağlanmıştır. Hipotalamus nörohipofiz hormonları olan antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosini sentezler. Bu nörohormonları içeren salgı granülleri, hipotalamustaki hücre gövdelerinden hipofiz sapı boyunca uzanan aksonlarla arka hipofiz bezindeki sinir sonlanmalarına taşınır. Bu bölgede ADH ve oksitosin, iç hipofiz arterinin kapiller ağı üzerine salgılanırlar.

Ön hipofiz bezinde, altı farklı adenohipofiz peptid hormonu sentezleyen, depolayan ve salgılayan beş farklı tip hücre bulunur. Bu hormonlardan prolaktin meme bezi üzerinde etkilidir. Diğer beş hormonsa bedenin farklı bölgelerindeki hormon bezlerinden hormon salınımını uyarıcı trofik faktörlerdir. Büyüme hormonu etkisini karaciğer ve diğer dokular üzerinde gösterir. Glikoprotein hormonlar olan tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) arasında kimyasal yapı açısından önemli benzerlikler vardır. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) ve melanosit uyarıcı hormon (MSH) preprohormon olarak sentezlenir (Guyton and Hall, 2003).

Ön lob, glandın % 80'ini oluşturur ve asıl salgı yapan kısmıdır. Embriyonik olarak ratke kesesinden gelişir. Çoğu hipofiz hormonları hipotalamustan salınan pozitif davranışlı salgılatıcı hormonlarla kontrol edilir. Prolaktin bunlardan farklıdır. Çünkü prolaktinin primer hipotalamik kontrolü dopamin hareketi ile inhibisyondur. Rutin histolojik kesitlerde ön hipofizde eozinofilik sitoplazmalı (asidofil), bazofilik sitoplazmalı (bazofil) veya boya almayan (kromofob) hücreler görülür. Ön hipofizde bulunan en az beş farklı endokrin hücre tipi tek bir ortak öncül hücreden şu sıra ile farklılaşır; kortikotroplar, tirotroplar, gonadotroplar, somatotroplar ve mammotroplar. Son dört hücre tipinin farklılaşması ve

çoğalmasında özgül bir protein transkripsiyon faktörü Pit-1 önemlidir (Quentien ve ark., 2006).

Ön hipofiz hücre tipleri:

- 1) Somatotrop: GH üretir. Asidofiliktir.
- 2) Laktotrop: Prolaktin üretir. Asidofiliktir.
- 3) Kortikotrop: ACTH ve MSH üretir. Bazofiliktir.
- 4) Tirotrop: TSH üretir. Soluk bazofiliktir.
- 5) Gonadotrop: FSH ve LH üretir. Bazofiliktir. FSH overde graff folikülünü uyarırken, LH ovulasyonu indükler ve corpus luteumun oluşumunu sağlar (Thorner ve ark., 1998) (Tablo 1).

Hipofiz bezine vücuttaki pek çok diğer salgı bezi ve organların hormon salgılamalarını düzenlediği için “esas salgı bezi” de denilir. Bu organlar arasında tiroid, böbreküstü bezleri, testisler ve yumurtalıklar bulunur. Hipofiz bezi hormonlarını kan dolaşımına salar ve bu hormonlar kan dolaşımı ile görev yapacakları organlara taşınırlar. Bu organlar hipofizden aldıkları uyarı ile kendi hormonlarını salgırlar ve kan dolaşımına karışan bu hormonlar ile beyine geri uyarım gönderirler. Beyine gelen bu uyarımlar ile hipofize yakın bir beyin parçası olan hipotalamus vücudun ihtiyacına göre hipofiz bezine salgıladığı hormonları arttırması veya azaltması için sinyal gönderir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal/tiroid aksı son ürünün geri bildirimi ile kontrol edilir (Gutkowska ve ark., 1997).

Tablo: 1 Adenohipofiz hücreleri ve hormonları

Hücre	Hormon	Fizyolojik etki
Kortikotroplar	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Böbreküstü bezi korteksinden glikokortikoidlerin ve androjenlerin yapımını uyarır
Tirotroplar	Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	Tiroid folikül hücrelerini uyararak tiroid hormonlarının yapımını artırır
Gonadotroplar	Folikül uyarıcı hormon (FSH)	Over foliküllerinin gelişimini uyarır, sperm yapımını düzenler
Gonadotroplar	Luteinizan hormon (LH)	Overde yumurtlamanın gerçekleşmesini ve corpus luteumun oluşmasını sağlar, overde östrojen ve progesteron yapımını uyarır, testislerde testesteron salınımını uyarır
Mamotroplar, laktotroplar	Prolaktin	Süt salgılanmasını uyarır
Somatotroplar	Büyüme hormonu (GH)	Vücudun büyümesini uyarır, IGF-1'in salgılanmasını sağlar, lipolizi uyarır, insulinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerindeki etkilerini baskılar

2.4.ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

2.4.1.Büyüme Hormonu (GH)

Büyüme hormonu ön hipofizde en fazla bulunan hücre tipidir (%40-50). Somatotroplar tarafından sentezlenen, doğum sonrası somatik büyüme ve gelişmeyi uyarın, yağsız vücut kitlesinin ve kemik kütesinin korunmasını sağlayan bir hormondur. Ayrıca protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasına etkileri vardır. GH'un pulsatil salınımı GHRH ve

somatostatin ile ayarlanır. GHRH hücre membran reseptörlerini etkileyerek cAMP aracılı mRNA yoluyla GH sentezini düzenler (Forsyth ve Wallis, 2002).

Yarılma ömrü 20-25 dakikadır. Ortalama 2 saat aralıklarla salınımı gerçekleşir. Erişkinde dolaşımdaki GH miktarı 3 ng/ml kadardır ve bunun da %60 kadarı bağlıdır. Primer fizyolojik fonksiyonu kıkırdak ve kemiklerin uzunlamasına büyümesini sağlamaktır. Bu etkisini insulin like growth faktör (IGF-1=somatomedin c) aracılığı ile yapar. Kıkırdak oluşturan hücrelerin metabolizmasını her aşamada uyarır. Kemik döngüsünü artırır. Böbreklerden fosfat geri emilimini ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. İç organlar, ter bezleri, dermis üzerine de benzer anabolik etkiye sahiptir. Ekstrahepatik dokularda glukoz alımını ve insulin duyarlılığını GH artırır, IGF-1 azaltır. Hepatik glukoz çıkışını, plazma glukozunu, GH artırır, IGF-1 azaltır. Hepatik glukojen deposunu her ikisi de artırır. Lipolizi ve serbest yağ asidi düzeyini GH artırır, IGF-1 azaltır. Protein metabolizmasına her ikisi de artırıcı etki yapar. Pubertal dönemde görülen boy uzamasının yanısıra cinsel olgunlaşmayı kolaylaştırır (Robson ve Siebler, 2002).

GH salgısı pek çok hormon ile kontrol edilir. Enerji veren substratların plazma düzeylerindeki ani düşüşleri ve başta arjinin olmak üzere artmış aminoasit düzeyleri, somatostatin salgısını kontrol ederek GH düzeyini artırır (Jorgensen ve ark.,2007). Yüksek proteinli diyetle artan GH, aynı zamanda uzun süreli açlık veya protein kalori eksikliklerinde de artar (Moller ve ark., 2007). Bu durum, somatomedinlerin olumsuz geri bildiriminin ortadan kalkması ve azalmış glukoz ve insulin düzeyleri ile açıklanmaktadır. Bu koşullarda gerçekleşen GH artışı, serbest yağ asitleri ve NPY ekspresyonunun artmış olmasına rağmen gözlenmektedir (Jorgensen ve ark., 2007; Moller ve ark., 2007). GH'ı artıran diğer etkenler arasında egzersiz, çeşitli akut stresler, kan kaybı, anestezi, travma, ateş, büyük cerrahi girişimler sayılabilir (Goldenberg ve Barkan, 2007). IGF-1 klasik olumsuz geri bildirim mekanizması ile GH salgısını baskılar (Mitchell ve Owens,1996). Büyüme hormonu serbestleştirici peptit (GHRP) ve ghrelin de doğal bir GH salgılatıcı faktördür.

GH'un aşırı salındığı durumda epifiz plağı henüz kapanmamış ise yani prepubertal dönemde ise gigantizm, kapandıktan sonra ise akromegali gelişir. GH eksikliği durumunda ise prepubertal dönemde boy kısalığı görülür. Epifizler kapandıktan sonra gelişen GH eksikliği genellikle semptom vermez. Puberte öncesi saptanan GH eksikliği durumlarında günümüzde rekombinant DNA tekniği ile elde edilen GH ile yapılan pahalı tedaviler ile boy uzaması sağlanmaktadır. Pubertal dönemde görülen boy uzamasının yanı sıra GH, gonadların

gonadotropinlere daha duyarlı hale gelmesini sağlar ve cinsel olgunlaşmayı kolaylaştırır (Veldhuis ve ark., 2005).

2.4.2. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

ACTH ön hipofizden salınan adrenal korteksten kortizol salınımını kontrol eden hormondur. ACTH salgılayan kortikotrop hücreler adenohipofizin yaklaşık %20' sini oluşturur. ACTH tropik etkisi ile adrenal korteks hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve sağ kalımından sorumludur. Ayrıca steroid hormonlarının ve asıl olarak da kortizolün sentezlenmesini sağlar. ACTH reseptörlerinin insan mononükleer lenfositlerinde gösterilmiş olması bağışıklık sisteminde de işlevi olabileceğini düşündürmektedir. ACTH salgısının karmaşık düzenlenmesi adrenal korteks işlevlerinin sürekliliği için gereklidir ve stres homeostazisinin nöroendokrin kontrolünün parçasıdır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının metabolik ve endokrin kontrolünün iyi düzenlenmiş olması, stres yanıtının da, rezerv kapasiteyi iyi kullanacak şekilde oluşturulabilmesini sağlar (Hauger ve ark., 2006).

Aldosteron salınımı esas olarak renin angiotensin sistemi kontrolü altında olmasına karşın ACTH da salınımını arttırabilir. ACTH adrenal korteksten androjen yapımını da uyarabilir. Bu androjenler erkeklerde önemsiz düzeyde iken, kadınlarda aşırı uyarı durumlarında hiperandrojenizme sebep olabilir.

ACTH salınımı gün içinde diüurnal bir ritm gösterir. Bu ritm sırasında sabaha karşı erken saatlerde en yüksek seviyede, akşam üzeri saatlerinde en düşük seviyelerdedir. Bu ritm suprakiazmatik çekirdekten CRH nöronlarına iletilen sinyaller ile düzenlenir (Balkancı ve Sevgili, 2005 ; Gronfier ve Branderberger, 1998). ACTH salınımına bağlı olarak kortizol salınımı da aynı diüurnal ritmi gösterir. ACTH ve dolayısı ile kortizol salınımını uyaran diğer faktörler; hipoglisemi, enfeksiyonlar, cerrahi ve psişik streslerdir. ACTH salınımı olmadığı durumlarda kortizol salınımı da durur ve sekonder sürrenal yetmezlik denilen klinik tablo oluşur. Sekonder sürrenal yetmezlikte primer sürrenal yetmezlikten (Addison hastalığı) farklı olarak serum ACTH düzeyi yüksek değil aksine düşüktür ve bu nedenle hiperpigmentasyon görülmez. Bunun yanında renin angiotensin sisteminin uyarısı ile aldosteron salınımı devam ettiği için hipotansiyon ve hiperpotasemik bulgular çok belirgin olmaz.

Hipotalamus – hipofiz - adrenal aksı son ürünün geri bildirimi ile kontrol edilir (Gutkowska ve ark., 1997). ACTH salınımının kontrolsüz arttığı durumlarda oluşan hiperkortizolizme

bağlı olarak Cushing sendromu gelişir. Cushing sendromunun tipik bulguları santral obezite, kas güçsüzlüğü, mor stria, aydede yüzü, buffalo hörgücü, akne, hirsutizm, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz ve psikiyatrik anormalliklerdir. Cushing sendromunun en sık sebebi hipofizin bazofilik adenomudur ve Cushing hastalığı olarak adlandırılır. Cushing sendromu tanısı için egzojen verilen sentetik glukokortikoidler ile endojen kortizol salınımının baskılanamamasını göstermek gerekir. Bu amaçla çeşitli dexametazon süpresyon testleri kullanılır. ACTH seviyesi ölçümü Cushing sendromu tanısı konduktan sonra hipofiz adenomu, adrenal korteks patolojisi, ektopik ACTH sendromu ayırımını saptamak için yapılır. Cushing sendromuna sebep olan hipofiz adenomları genellikle mikroadenomlar olduğu için, adenomu tespit etmek için MR ile adenom saptanamadığı durumlarda inferior petrozal sinüs örnekleme ölçümleri gerekebilir. Hipofiz adenomunda tedavide amaç lezyonun çıkarılması ya da yok edilmesidir. Transsfenoidal mikrocerrahi tercih edilir. (Özata,2011).

2.4.3.Prolaktin

Tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonu olan, insanlarda asıl olarak meme gelişimini ve süt üretimini, ayrıca üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir. Adenohipofizin %10-25 'ini oluşturan mammotrop hücrelerde üretilir. Bu hücrelerin sayısı yaşam boyunca değişmez, ancak hamilelik sırasında artan östrojenin etkisi ile, emzirme dönemi ve östrojen tedavisi gibi durumlarda laktotroflar hiperplazi gösterir, hipofiz bezinin çapı 2 kat artar, PRL sekresyonu artar. Yüksek PRL seviyesi memeleri laktasyona hazırlar, doğumla birlikte yüksek östrojen seviyesi azalınca süt sekresyonu başlar. Hamilelik ve laktasyondan başka fizyolojik durumlarda da yüksek PRL seviyeleri bulunabilir. Yeni doğan dönemi, meme başının uyarılması, uyku, stres ve pek çok farmakolojik ajan PRL salınımına sebep olabilir. Günde 18,6 nmol/gün (400 µg/gün) salgılanır. Karaciğer ve böbreklerde yıkılır (Özata, 2011).

PRL salgısını etkileyen çok sayıda etken vardır. Ancak hipofiz hormonları arasında salgısı hipotalamus tarafından tonik olarak baskılanan tek hormon olması nedeni ile PRL özel bir yere sahiptir. Hipotalamik kontrolü dopamin tarafından inhibisyon şeklinde yapılır.

Gebelikte artan östrojen, progesteron, human plasental laktojen, insulin ve kortizol ile beraber memenin gelişimini sağlar. Gebelikte östrojen PRL'in etkisini azaltır, ancak postpartum östrojen ve progesteronun azalması ile PRL'in etkisi belirginleşir ve laktasyon etkisi artar. Emzirme ile de uyarılma ve laktasyon devam eder.

Prolaktin eksikliği postpartum dönemde laktasyonun olmaması ile bulgu verir. Bunun dışında PRL eksikliği kişilerde genellikle semptom vermez.

PRL seviyesi kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. PRL hipersekresyonu hipogonadizme neden olur. Kadında oligomenore, amenore ve infertilite ortaya çıkabilir. Erkeklerde testesteron sentezi ve spermatogenezde azalma ile libido azalması, impotans ve infertilite gelişebilir (Özata, 2011)

Yarılanma ömrü 50 dakikadır. PRL salgısının 2-3 saatte bir artış gösteren sirkadyen bir ritmi vardır. Gebe veya emzirme döneminde olmayan kadınlarda PRL'in plazma düzeyleri 4-20 ng/ml arasında değişir. Gebeliğin son dönemi ve emzirme sırasında 100-200 ng/ml'ye kadar yükselir (Freeman ve ark., 2000).

2.4.4. Tirotropin (TSH):

TSH, işlevsel adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotropik hücreler tarafından yapılır. Tiroid hormonlarının salınımını kontrol eden hormondur. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve hormon salgısını düzenler. TSH salgısı iki ana etkenle kontrol edilir. TRH, TSH'nın yapım ve salgısını artırırken, tiroid hormonları olumsuz geri bildirim ile azaltırlar. TSH salınımı TRH ile sağlanırken tiroid hormonları (T4 ,T3) direkt olarak negatif feed-back etki ile TSH salınımını baskırlar. Böylece TSH'nın dengeli ancak pulsatil bir şekilde salınımı gerçekleşir. Bu salgı şekli, hedef bezin salgı kalıbı ile uyumludur (Zoeller ve ark., 2007).

TSH salgılanması 23.00-05.00 saatleri arasında en yüksek düzeydedir. TSH, 40-150 mIU/gün yapılır, plazma yarı ömrü ötiroid bireylerde 30-80 dakikadır.

Tiroid hormonları, dopamin, somatostatin ve glukokortikoidler TSH salgılanmasını inhibe eder. TSH ölçümü ile tiroid bezinden kaynaklanan tiroid hormon disfonksiyonlarını saptamada oldukça yeterli bilgi edinilebilir. Ultrasensitif yöntemlerle ölçülen TSH' ın ileri derecede düşük saptanması tiroid hormonlarının aşırı salındığını yani tirotoksikozu düşündürür. Buna karşın TSH seviyesinin normalden yüksek bulunması tiroid hormonu yetersizliğini yani hipotiroidiyi düşündürür. Pitüiter bezden kaynaklanan tiroid hormon disfonksiyonunu dağrlendirmek için tek başına TSH ölçümü yeterli değildir ve beraberinde tiroid hormonlarını da ölçmek gerekir. Örneğin, sekonder hipotiroidide TSH seviyesi yüksek bulunmaz. Aynı şekilde hipofiz bezinde TSH salan hücrelerin adenomuna bağlı

olarak gelişen tirotiksikozda da TSH baskılı bulunmaz (Zoeller ve ark., 2007).

2.4.5.Gonadotropinler

LH ve FSH glikoprotein yapısında hormonlardır. Her ikisinin alfa subunitleri aynı olmasına karşın beta subunitleri farklıdır (Themmen ve Huhtaniemi, 2000). LH ve FSH gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette gonadlarda seks steroid sentezinin düzenlenmesinden sorumludur. Gonadotropik hormonlar hipofizin yaklaşık %15'ini oluşturan gonadotropik hücrelerce sentezlenir (Childs GV, 1995).

GnRH'nın her 60-120 dakikada pulsatil salgılanması ile LH ve FSH'da pulsatil salgılanır. LH ve FSH periyodik, diurnal, pulsatif ve döngüsel şekilde salınır. GnRH'nın devamlı ve uzamış salgılanması gonadotropin duyarsızlığı oluşturur. Bu nedenle GnRH'nın uzun etkili analogları erken pubertede LH ve FSH sekresyonunu baskılamak için kullanılır. GnRH yarı ömrü 2-4 dakikadır. GnRH salgısındaki dalgalı kalıp gonadotropin, gonadal aksın düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. GnRH dalgaları yaklaşık 1 saatlik aralarla oluşur (Özata, 2011).

Gonadotropinler kadınlarda over fonksiyonunu, erkeklerde testis fonksiyonunu düzenlerler. FSH kadınlarda over folliküllerindeki granüloza hücrelerini uyarak estradiol yapımında, erkeklerde seminifer tubuli hücrelerinde sperm yapımında testosteron ile birlikte gerekli olan hormondur. LH kadında theca hücrelerinden daha sonra östrojene dönen androjen yapımını sağlar, ayrıca ovülasyon sonrası corpus luteumun oluşmasını sağlar. Östrojen salınımı ve ovülasyon için gonadotropinler şarttır. Siklus ortası dönemde artan LH etkisiyle ovulasyon sağlanır. Konsepsiyon sağlandıktan sonra hamileliğin devamı için gonadotropin fonksiyonu gerekmez. Erkeklerde LH esas olarak Leydig hücrelerinden testosteron yapımını uyarır, üreme işlevi ile ilgili diğer ürünlerin salgılanmasını kontrol eder. LH ve FSH seviyeleri bireyin yaşına göre değişir. Puberte öncesi dönemde düşük, postmenapozal kadınlarda yüksektir. Erkeklerde LH ve FSH seviyeleri kadınlardaki foliküler faza benzerlik gösterir (Özata, 2011).

Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin, FSH'ı inhibe eden majör faktördür. Yapısal olarak inhibine benzeyen ve gonadlarda üretilen aktivin molekülü tam ters etki ile FSH'nın yapımını ve salgısını artırır. Androjenler inhibin yapımını artırır.

2.5.ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

Arka hipofiz bir salgı bezi değil, hipotalamusun bir uzantısı olarak adenohipofizin arka ve alt bölümüne tutunmuş bir dokudur. Hipotalamik bölgedeki supraoptik ve paraventriküler nucleusların distal aksonları nörohipofizde sonlanır. Arka hipofiz hormonları olarak bilinen vasopressin ve oksitosin, hipotalamusta sentezlenerek aksonlar boyunca arka hipofize ulaşırlar (Özata, 2011).

2.5.1.Vasopressin (Antidiüretik hormon-ADH)

ADH paraventriküler çekirdeğin parvasellüler nöronlarında yapılan peptit yapılı bir hormondur (Richmond, 2003). Vücutta su dengesini sağlayan bu hormonun sekresyonunu ve salgılanmasını uyaran iki mekanizma vardır.

1.Osmotik regülasyon: Plazma efektif osmolaritesinin artışı sonucunda anterolateral hipotalamusta bulunan osmoreseptörlerin uyarılması ile vasopressin salgılanması başlar. Plazma osmolarite 275-295 mOsm/kg H₂O arasında tutulur. Plazma osmolaritesi kritik eşiğin altına inince salgılanması inhibe olur.

2.Hemodinamik regülasyon: Kan basıncı ve kan volümündeki değişiklikler vasopressin salgılanmasını etkiler. Kan basıncı ve efektif kan volümünün azalması kalp ve büyük arterlerde bulunan basınç reseptörlerinin uyarılmasına vasopressin salgılanmasına neden olur.

ADH plazma osmolaritesi ve volümünü böbrekler ve damarlar üzerine etki ederek korur (Özata, 2011; Richmond, 2003).

2.5.2.Oksitosin

Oksitosin hormonu hipotalamusta yapılan ve arka hipofizdeki sinir uçlarından kana salınan bir nöropeptittir. Kadınlarda miyometrial ve myoepitelyal hücrelerin membranını etkileyerek kasılmalarına yol açar. Gebelik boyunca plazma oksitosin düzeyi giderek artar. Bu nedenle doğum indüksiyonunda kullanılırlar. Doğum esnasında artar, doğum sonu azalır. Emziren bir annenin bebeğini görmesi veya ağladığını duyması gibi psikoduyusal uyarılarla da oksitosinin salgılanması artar (Leng ve ark., 2005).

2.6.HİPOFİZ ADENOMLARI

2.6.1.Epidemiyoloji

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan iyi huylu neoplazilerdir. Metastaz yapmamaları nedeni ile benign olarak sınıflandırılırlar. Primer beyin tümörlerinin % 25'ini oluştururlar (Asa,1999; Bilboa ,1996; Ellison ve ark., 2008).

Hipofiz adenomları tüm yaş gruplarında olabilmesine rağmen, 3. ve 6. dekat arası popülasyonda daha sık olarak görülmektedir (Erbaş, 2008). Cerrahi serilere dayanarak kadınlarda ve çocuk doğurma yaşında olanlarda daha sık olarak rastlanmaktadır. Kadınlarda daha sık olarak görülme nedeni belli değildir. Bu duyarlılığın gerçek olandan ziyade görünür olması muhtemeldir, çünkü hipofiz disfonksiyonu premenopozal kadınlarda daha sinsi değildir, bu da hem hastanın hem de doktorun erken olarak bu hastalığa tanı koymasını sağlar. Bunun dışında otopsi serilerinde cinsler arasında eşit olarak dağılım görülmektedir (Thapar ve ark.,1995).

Hipofiz adenomları tüm yaş gruplarında görölse de yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidanda görülür. Genel bir kural olarak fonksiyonel hipofiz adenomları daha genç yaşlarda görülme eğiliminde iken, nonfonksiyonel adenomlar yaşın artmasıyla beraber daha da belirginleşir. Pediatrik çağda hipofiz adenomları oldukça nadirdir. Cerrahi serilerde hipofiz adenomları pediatrik yaş tümörlerinin % 2'sini oluşturmaktadır (Pollack, 1994).

Birçok cerrahi seride hipofiz adenomlarının kadınlarda, özellikle premenapozal dönemde daha yaygın olduğu gösterilmiş olup, genetik yatkınlık nadir görülen multiple endokrin neoplazi tip-1 (MEN-1) ile sınırlıdır. Tüm hipofiz tümörlerinin sadece %3'ü bu hastalıkla bağlantılı olarak meydana gelir (Scheithauer, 1987).

Hipofiz adenomları erişkinlerde sıktır. Genellikle izole lezyonlar olarak karşımıza çıkan adenomlar, bazen MEN tip 1 gibi herediter sendromlara da eşlik edebilir (Scheithauer, 1987).

2.6.2.Sınıflama

Hipofiz adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümlerine, endokrin fonksiyonlarına, morfoloji ve sitogeneze uygun olarak sınıflandırılabilirler.

2.6.2.1.Fonksiyonel Sınıflama: Klinik özelliklere dayanan, hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasına yönelik en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Bu sınıflamada tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyonel adenomlar amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı veya Nelson sendromu gibi klinik fenotipleri yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Hipersekresyonla alakasız gonadotrop adenom, null cell adenomlar, onkositomalar ve çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi non-fonksiyonel adenomlardır (DeLellis 2004; Thapar 1980).

2.6.2.2.Radyolojik/Anatomik Sınıflama: Hipofiz adenomlarının sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflamasıdır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır (Vezine, 1978). Hipofiz adenomları hacimlerine, invazyon durumlarına ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Bu sınıflamaya Hardy sınıflaması denir. Büyüklüklerine göre hipofiz adenomları mikroadenom ve makroadenom olarak ayrılırlar. Çapı 10 mm ve küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır.

2.6.2.3.Histolojik sınıflama: Hipofiz adenomlarının histolojik sınıflaması eski ve uzun bir dönem boyunca sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak yapılmıştır.

Asidofilik adenomlar GH salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise ACTH salgılayan adenomlardır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Bu üçlü sınıflandırma, kolaylığından dolayı yıllarca kullanılmıştır. Yeni metodların kullanılmasıyla sitoplazmanın boyanma özelliklerinin hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogeneze çok az alakalı olduğu anlaşılmıştır (Giannattasio ve Bassetti 1990; Sautner ve Saeger, 1991; Scheithauer ve ark., 1986; Horvath ve ark., 1997).

2.6.2.4.İmmünhistokimyasal(İHK) /Elektron Mikroskopik (EM) Sınıflama: İHK'sal yöntem ve EM kullanımı hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında altın standart metoddur. İHK'sal yöntem ile tümör hücrelerindeki salgı granüllerinin içinde depolanan hipofiz hormonlarının belirlenmesi söz konusudur. Bu sınıflamada hormon içeriğine ek olarak keratinler ve transkripsiyon faktörlerinin immünreaksiyonlarının sağladığı bilgi baz alınır (Ellison ve ark., 2008). EM incelemesi ise salgı granüllerinin sitoplazmadaki yerleşim özellikleri, yoğunlukları, boyutları ve şekillerine göre yapılan bir sınıflandırma olup, vakaların klinik özellikleriyle yakın ilişki gösterir. Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde tanımlayan bu metod yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında gelmektedir (Heitz ve ark., 1987; Mukai, 1983; Scheithauer ve ark.,1986).

Fonksiyonel sınıflama, İHK boyamayla pitüiter doku hücrelerinin hormon sekresyonunun ve serum hormon düzeylerinin tespiti ile tümörün endokrin aktivitesine dayanır (Scanarin ve Mingrino, 1980).

2.6.3.Hipofiz adenomlarının klinik özellikleri

Büyük bir bölümü sella tursika bölgesinde sınırlıdır. Hipofiz adenomlarının büyüme potansiyelleri ve hormonal aktiviteleri belirgin farklılıklar gösterebilir. Bazı hipofiz adenomları uzun bir süre belirgin büyüme göstermeden sella tursika bölgesinde sınırlı kalabilirken, bazı adenomlar oldukça invaziv olup, komşu yapılara infiltrasyon nedeni ile ya da hormon fazlalığının metabolik etkilerinin komplikasyonları nedeniyle ölümcül olabilirler. Bu belirgin farklılıklar nedeniyle hipofiz adenomlarının büyüme potansiyelleri ve biyolojik davranışları, günümüzde merak ve ilgi duyulan konulardan biri olmuştur.

Günümüzde ön hipofizde 3 ana hücre farklılaşma yolağının bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlar, Tpit, SF-1 VE Pit-1 yolaklarıdır. Tpit yolağı kortikotrop hücre, Pit-1 yolağı somatotrop hücre, tiotrop hücre ve laktotrop hücre, SF-1 gonadotrop hücre farklılaşmasında rol alır (Al-Brahim ve Asa, 2006; Asa ve Ezzat, 1998 ; Asa ve Ezzat, 2002).

Plurihormonal adenomlar da dahil olmak üzere hipofiz adenomlarının büyük bir kısmı monoklonaldır. Hipofiz adenomlarının monoklonal niteliği, hücre transformasyonunda öncül

olayın moleküler genetik değişiklikler olabileceğini ve çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin tümör gelişiminde rol alabileceğini düşündürmektedir (Asa ve Ezzat, 1998).

Hipofiz adenomlu hastalarda adenomun kitle etkisi ve/veya hormonal değişiklikler ile ilgili semptomlar bulunur. Kitle etkisi ile ilgili oluşan en önemli semptom baş ağrısıdır. Diğer bir semptom da görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması sonucu bitemporal hemianopsi gelişir. Bitemporal hemianopsi hastaların yaklaşık %55-75 'inde görülür. Hipofiz tümörleri görme keskinliğinde azalma veya görme kaybına yol açabilir. Adenom laterale büyürse okulomotor fonksiyonlar bozulur ve 3.kranial sinir felcine yol açabilir (Levy, 2004).

Hipofiz adenomlu hastalarda görülen hormonal değişiklikler hormon hipersekresyon sendromları veya hormon yetersizliği şeklindedir. ACTH yetersizliği sekonder adrenal yetersizlik ile sonuçlanır. TSH yetersizliğinde ise hipotiroidizm gelişir. Aşırı prolaktin hipersekresyonu olan kadın hastalarda galaktore, oligomenore, amenore, libido kaybı ve infertilite tespit edilirken, erkeklerde libido kaybı ve impotans görülebilir. Aşırı GH sekresyonu erişkinlerde akromegaliye, epifiz hatları kapanmadan gelişmesi durumunda gigantizme yol açar. Hipofizer ACTH hipersekresyonu santral obezite, aydede yüz ile seyreden Cushing hastalığına neden olur. Nadir görülen TSH salgılayan adenomların kliniğı hipertiroidi ile uyumludur. Gonadotropin salgılayan adenomu olan hastalarda en önemli bulgu hipogonadizmdir (Heaney, 2006).

2.6.4.Ayırıcı Tanı

Anterior hipofiz tümörlerinde metastatik karsinom, plazmositom, lenfoma, menengiom, germinom, olfaktor nöroblastom ve gliomlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Asa ve ark., 1984). Hipofiz adenomları özellikle oligodendrioglioma ve ependimomaları taklit edebilmelerine rağmen, bu bölgede çok ender olması ve sellayı infiltre etmemeleri nedeniyle ayırıcı tanıda gliomların yeri önemli değildir. Oldukça nadir olmakla birlikte hipofiz adenomu içinde metastatik adenokarsinom da bildirilmiştir (Ramsay ve ark., 1988). Çok daha nadir olmakla birlikte suprasellar adenohipofiz dokusu adenomla kolayca karışabilir (Colohan ve ark.,1986).

2.6.5.Hipofiz adenomlarının radyolojisi

2.6.5.1.Direkt Grafi: Lateral direkt grafiler sfenoid sinusun havalanması ve sella tursikanın tabanının kalınlığı hakkında yararlı bilgi verirler. Özellikle sfenoid sinusun havalanmasının derecesi bireyler arasında önemli farklılıklar gösterir ve transsfenoidal ameliyatın tekniğini etkiler. Sellanın patolojik büyümesine ek olarak görülebilecek patolojiler sella tabanı erezyonu, dorsum sellanın incilmesi ve sfenoid sinus içinde yumuşak doku dansiteleridir. Bu patolojik değişiklikler hipofiz adenomları tarafından oluşturulabilir.

2.6.5.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yüksek rezolusyonlu BT pituiter ve parapituiter tümörlerin değerlendirilmesinde değerli diagnostik bir yöntemdir. Ancak rezolusyonun daha yüksek olması, değişik planlarda görüntü elde edebilmesi ve anatomik detayların daha fazla olması BT'nin yerine MR'ın geçmesine neden olmuştur.

2.6.5.3.Serebral Anjiografi: Eskiden anevrizma ayırımında, kitlenin suprasellar, parasellar uzanımlarını belirlemede, tümör tarafından majör kan damarlarının tutulumunu belirlemede kullanılırdı. Ancak MR 'dan sonra değeri azalmıştır.

2.6.5.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): MR günümüzde sellar ve parasellar bölgedeki tümörler için en iyi görüntüleme tekniğidir. Küçük doku farklılıklarını ayırt edebilme yeteneği MR'ı hipofiz bezini değerlendirmedeki en önemli araç haline getirmiştir. MR'ın hipofiz mikroadenomlarını saptamadaki güvenilirliği BT'den daha yüksektir, %70 civarında adenom saptanabilir (Asa ve ark.,1984). Kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler üç boyutlu düşük açılı görüntülerle kombine edildiğinde mikroadenomları saptamada %90 başarıya ulaşılır, yanlış pozitiflik oranı ise çok düşüktür. T1 ağırlıklı koronal kesitler hipofiz bezinin, karotid arterlerin, infundibulumun ve optik kiazmanın en iyi anatomik tanımlamasını sağlar. Makroadenomlar ise hem BT hem de MR ile görüntülenebilmelerine karşın MR'da daha yüksek rezolusyonlu görüntüleri elde edilir (Feigenbaum ve ark.,1991; Schubiger,1996). MR'de multiplanar görüntü elde etme imkanı olduğundan kitlenin kiazma ile ilişkisi ve büyük intrasellar veya suprasellar anevrizma olup olmadığı gösterilebilir.

2.6.6. PROLAKTİNOMA

Prolaktinomalar hipofiz adenomlarının %40'ını oluşturmakta olup en sık görülen adenomlardır. En sık kadınlarda 20-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Erkeklerde normal PRL değeri 20 ng/ml'nin, kadında ise gebelik ve emzirme dışında 25 ng/ml'nin altındadır. 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

(An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011; Spada ve ark., 2005).

Hiperprolaktinemi hipotalamusta GnRH üzerine inhibitör etki göstererek gonadotropin pulsatil salınımını bozar. Erkeklerde en sık rastlanan yakınma libido azalması ve/veya erektil disfonksiyondur, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanmaktadır. Kadınlarda büyük bölümünü mikroadenomlar, erkeklerde makroadenomlar oluşturmaktadır.

Hiperprolaktineminin nedenleri arasında ilk üç sırada ilaçlar (özellikle antipsikotikler, antidepresanlar ve trankilizanlar), primer hipotiroidi ve prolaktinoma yer almaktadır. Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına her iki cinsten ilaç kullanımı ve kadınlarda gebelik dışlanarak başlanmalıdır (An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011).

Growth hormon sekrete eden tümörü olan hastaların %50'sinde prolaktin de yüksek olduğundan hiperprolaktinemili hastalarda akromegali olup olmadığı da taranmalıdır (An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011).

2.6.6.1.Tanı

PRL değeri prolaktinomalarda genellikle >150 ng/ml olup, mikroadenomlarda 50-300 ng/ml, makroadenomlarda ise 200-5000 ng/ml arasında değişebilmektedir. 25-100 ng/ml arasındaki değerlere çeşitli ilaçlar ve östrojen kullanımı, fiziksel ve psikolojik stresler neden olabilmekle birlikte idiyopatik olarak da görülebilmektedir.

Hiperprolaktineminin klasik semptomları olmayan bir hastada hipofiz adenomu olsun veya olmasın makroprolaktinemi de akla gelmelidir. Prolaktin molekülü monomerik PRL (23 kDa), big PRL (50 kDa) ve big-big PRL (150-170 kDa; makroprolaktin)'den oluşur. Hiperprolaktinemilerin %8-34'ünü makroprolaktin oluşturur ve genellikle klinik semptom ve

bulguya neden olmaz. Hiperprolaktinemi (25-150 ng/ml) bulunduğu halde klinik semptom ve bulgusu olmayan kişilerde gereksiz girişimlerden önce mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır (An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011).

Tümör boyutu ve PRL seviyeleri iyi korelasyon gösterir ve bir makroadenomda PRL seviyeleri genellikle 200 ng/ml ve üzeridir. 500 ng/ml üzeri genellikle makroprolaktinoma için diagnostiktir. 250 ng/ml üzerinde prolaktin seviyesi genellikle prolaktinoma varlığını gösterse de özellikle risperidon ve metoklopromid kullananlarda adenom olmasa da prolaktin 200 ng/dl üzerine çıkabilir. 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.

Yüksek PRL düzeyleriyle giden adenomlarda “hook effect”-kanca etkisi nedeniyle PRL seviyeleri yalancı olarak düşük çıkmaktadır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak yeniden çalışılması uygun olur.

İlaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde ise değer 25-100 ng/ml gibi geniş bir aralıkta bulunabilir. İlaça bağlı hiperprolaktinemili hastaların bazıları asemptomatik kalsa da bazı kadınlarda galaktore ve amenore, erkeklerde de düşük libido ve erektil disfonksiyon olabilir. Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi olanların dopamin agonistleri ile tedavi edilip edilmemesi tartışmalıdır.

İlaçlara bağlı PRL yüksekliği düşünülüyorsa, ilacı başlayan hekime de danışarak, ilacı 72 saat kesip tekrar PRL seviyelerine bakmak yeterli olur (An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011).

2.6.6.2.Tedavi

Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi řart değildir ancak izlenirler, semptomatik olduklarında tedavi verilir. Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi endikasyonları tümörün basısına bağlı veya hiperprolaktineminin sebep olduğu infertilite, amenore/oligomenore, osteoporoz, rahatsız eden hirsutizm veya galaktore gibi semptomlardır. Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci sečenek tedavidir.

Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilite isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergo türevi (Bromokriptin; BRC), nonergo agonisti (Kabergolin; KAB) ve bu grupların dışında quinagolid kullanılır. Medikal tedavi ile PRL düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlemlenebilir. Tümör boyundaki küçülme bazı vakalarda aylar sürebilir. Mikroadenomalarda %80 PRL düzeyleri normale döner ve %90'ın üzerinde fertilite sağlanır.

Dopamin agonisti ilaçlardan biri tolere edilemediğinde ya da ilaca direnç oluştuğunda bir diğerine geçilmelidir. Mikroadenomluların %10'u makroadenomluların %18'i kabergolin ile normal prolaktin düzeyine ulaşamaz.

Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez, takibe alınırlar. İdiyopatik hiperprolaktinemi semptomatik ise medikal tedavi verilir yoksa takip edilir. Psikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemide DA tedavi genellikle tavsiye edilmez, bu olgularda DA başlanmadan önce psikiyatri görüşü alınmalıdır.

İlaça bağlı hiperprolaktinemi olan hastalarda ilk basamak tedavi mümkünse ilacın kesilmesidir. İlaça bağlı uzun süreli hiperprolaktinemi nedeniyle uzun süreli hipogonadizmi olanlarda (hipogonadal semptomlar veya düşük kemik kitlesi olanlar) östrojen veya testosteron kullanımı önerilir.

Santral sinir sistemine ya da santral sinir sistemi dışına yayılım gösteren malign prolaktinoma olguları nadirdir. Histolojik olarak adenom veya karsinomun ayrılması mümkün değildir.

Şikayeti olmayan ve gebelik istemeyen mikroadenomlarda eğer osteoporozu da yoksa medikal tedavi verilmeyebilir. Yıllık serum PRL düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Şayet PRL anlamlı olarak yükselmiş ya da adenomun büyümesine bağlı klinik semptomlar ortaya çıkmış ise hipofiz MR mutlaka çekilmelidir.

Mikroadenomlar genellikle (%93) büyümmezler, uzun dönemde makroadenoma dönme ihtimalleri çok düşüktür (%5-10) ve %30'unda hiperprolaktinemi kendiliğinden kaybolur. Dopamin agonistini 2 yıl boyunca kullananlarda normal prolaktin seviyesine ulaşılmışsa ve belirgin tümör volüm azalması gerçekleşmişse güvenle kesilebilir veya azaltılabilir. Kesildikten sonra rekürrens riski %26-69' dur. İlaç kesilince ilk yıl 3 ayda bir serum prolaktini ölçülmeli sonra da yıllık prolaktin ölçümleri yapılmalıdır.

Gebelik isteyen mikroprolaktinomali hastaya tedavi altında düzenli iki siklus sağlanana kadar kontrasepsiyon önerilir ve ardından gelişen amenorede hamilelik daha rahat araştırılabilir. BRC mikroadenomlu hamilelerde abortus riskinde, ektopik gebelik veya konjenital malformasyonda artışlara neden olmaz.

Kabergolinin kullanıldığı deney hayvanlarında artmış teratojenite yoktur. Bromokriptin veya kabergolinle artmış risk olmasa bile embriyoyu ilaçlara olabildiğince az maruz bırakmak gerekir. Adeti geciken hastada gebelik varlığı belli olana kadar ilaçlar kesilmelidir. Gebe kalan mikroadenomlarda BRC kesilebilir. Mikroadenomlu gebelerde rutin MR önerilmez. Makroadenomu olan gebelerde klinik tümör bulguları yoksa MR önerilmez ancak bu hastalarda daha sık aralıklarla görme alanı muayenesi tavsiye edilebilir. Makroadenomu olan gebe kadınlarda klinik tümör büyüme bulguları (yeni başlayan veya kötüleşen baş ağrısı, görmede değişiklik veya her ikisi) varsa acil görme alanı testi ve gadoliniumsuz MR çekilmelidir. Bunlarda laktasyonla da tümör büyümesi beklenilmediğinden doğumu takiben tekrar ilaç önerilmemektedir.

Gebelik boyunca prolaktin seviyesi ölçümü önerilmez. Makroadenomlu gebe kadınlarda semptomatik tümör büyüme riski çok daha fazladır. Dopamin agonisti tedavisi altındaki makroadenomlu hastanın adenomu özellikle invazivse yada optik kiazmaya bitişikse ve bu hasta gebe kalmadan önce cerrahi yada radyoterapi görmediyse bu hastada dopaminerjik tedavinin devamını önermek akıllıca olabilir.

Cerrahi tedavi; Kabergolinin yüksek dozlarını tolere edemeyen, dopamin agonistine yanıtız hastaların başlıca endikasyonlarını oluşturur.

Radyoterapi dopamin agonistlerine cevap alınmayan ya da cerrahi kür sağlanamayan agresif veya malign prolaktinomalı oldukça nadir hastalara uygulanır (An endocrine Society Clinical practice, Guideline, 2011; Schlechte, 2011).

2.6.7. AKROMEGALİ (Büyüme hormonu salgılayan adenom)

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. Hipofiz adenomlarının %25-30'unu oluşturan büyüme hormonu adenomları gigantizm veya akromegali kliniği ile başvururlar. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir. Akromegali her iki cinsi de eşit oranda etkiler ve genellikle ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişir. Hastaların %98'inde akromegalinin nedeni GH salgılayan adenomdur. Akromegaliye neden olan hipofiz adenomlarının %80-85'ini makroadenomlar, %15-20'sini mikroadenomlar oluşturur. GH salgılayan adenomların yaklaşık %25 kadarı GH ile birlikte prolaktin de salgılar (somatomammotropik adenomlar). 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 (Melmed ve ark.,2009; Guistino ve ark.,2010).

Akromegali, büyüme hormonunun 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. IGF-1 değerlerinin normal değerlere indirilmesi de mortalite riskini azaltmaktadır (Sheppard, 2005; Strasburger, 2005).

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınırırlar. Artmış IGF-1 düzeylerine cevap olarak gelişen periostal yeni kemik oluşumu sonucunda mandibuladaki büyüme prognatizme, maksilladaki büyüme diş aralıklarının açılmasına ve maloklüzyona neden olur. Frontal çıkıntının belirginleşmesi, nasal kemik hipertirofisi, paranasal sinüslerin genişlemesi sık rastlanan bulgulardır. Hastaların %60'ında aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları gelişir (Lombardi ve ark., 2006). Volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerin etkisi ile oluşan hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Akromegalide genellikle kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlar. Aşıkarp kalp yetmezliği ise tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir.

Akromegalik hastalarda görülen hipertansiyon ve diabetes mellitus'un koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkısı bulunmaktadır.

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. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Retrospektif çalışmalarda ise kolon kanser görülme riskinin arttığı gösterilmiştir (Jenkins, 2006). Akromegalik hastalarda nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı %25-90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Herrman ve ark., 2004).

2.6.7.1.Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda konulmalıdır. Rastgele bakılan GH düzeyinin önemi yoktur. Ancak rastgele bakılan GH düzeyinin <0.4 ng/ml ve IGF-1 değeri cinsiyet ve yaşa göre normal değerlerde ise akromegali tanısını ekarte ettirir. Standart tanı testi OGTT 'dir. Normalde GH düzeylerinin <1 ng/ml'e varacak şekilde baskılanması gerekir. Akromegalide OGTT sırasında GH düzeyleri baskılanmaz ya da paradoksal artış gösterir. Ek olarak IGF-1 düzeylerinin de o yaş ve cins için belirlenen üst sınırdan daha yüksek değer bulunması akromegali tanısı için gereklidir. GH ve IGF-1 değerleri ile birlikte klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi için MR yapılmalıdır (Melmed, 2006).

IGF-bağlayıcı protein-3 düzeyleri akromegalik hastalarda yüksek bulunur. Ancak tanıda değeri yoktur.

2.6.7.2.Tedavi

Akromegali hastalarında tedavi hedefleri (Melmed ve ark., 2005; Vance, 2003)

- 1.GH (OGTT sırasında $1\mu\text{g/L}\downarrow$) ve IGF-1 (cinsiyet ve yaşa uygun) değerlerinin normale gelmesi,
2. Baş ağrısı ve optik sinir basısı gibi adenomun kitle etkisinin kaldırılması,
- 3.Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu diğer hipofiz hormon yetersizliklerinin ortadan kaldırılması,
- 4.Hipertansiyon, kardiyomiyopati, DM, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması,
- 5.Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi,
- 6.Normal yaşam süresine ulaşılması.

Akromegali tedavisinde ilk seçenek cerrahi rezeksiyondur (Weiss, 1992).

Akromegalide ilk tedavi seçeneği transsfenoidal cerrahi girişimle hipofiz tümörünün çıkarılmasıdır. Rinore, ön hipofiz yetersizlikleri, Dİ, ve lokal nasal komplikasyonlar %5 oranında gelişmektedir.

55 yaş üzerindeki akromegalik hastalarda ya da cerrahi kür ihtimalinin düşük olduğu , büyük, bası oluşturmeyan ekstrasellüler tümörlerde, medikal tedavi ilk seçenek olarak değerlendirilebilir. Akromegalide somatostatin analogları (octreotid, lanreotid), dopamin agonistleri ve pegvisomat medikal tedavi amacı ile kullanılır. Somatostatin analogları hipofiz glandı ve tümör üzerindeki somatostatin reseptörlerini etkileyerek GH sekresyonunu baskırlarlar.

Hastalık şiddetinin hafif olduğu vakalarda (IGF-1<750 ng/ml) GH ile prolaktinin birlikte salgılandığı adenomlarda dopamin agonisti ilaçlar kullanılabilir.

Pegvisomant somatostatin analoglarına dirençli ya da yan etkiler nedeni ile bu grup ilaçları kullanamayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Cerrahi tedavi sonrasında GH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden hastalarda tedaviye somatostatin analogları eklenmelidir (Melmed ve ark., 2009; Guistino ve ark., 2010).

2.6.7.3 Radyoterapi (RT)

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. Stereotaktik yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom ile optik sinir veya kiazma arasındaki mesafenin 5 mm'den daha fazla olması gerekir (Melmed ve ark., 2009; Guistino ve ark., 2010).

2.6.8.CUSHİNG HASTALIĞI (ACTH salgılayan adenom)

Cushing sendromu (CS) glukokortikoide kronik olarak vücudun maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. En sık iyatrojenik form görülür. Endojen Cushing daha nadir görülen bir durumdur. Endojen hiperkortizolemi ise ACTH'ya bağımlı ve ACTH'dan bağımsız olarak ikiye ayrılır. ACTH bağımlı Cushing sendromu hipofizer ya da ektopik olabilir. Nedeni çoğu kez hipofizer bir mikroadenomdur. ACTH bağımsız Cushing sendromu ise adrenal kökenlidir (Morris ve ark., 2006).

Cushing Hastalığı hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Endojen Cushing sendromunun yaklaşık %70'inin nedeni hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanmasıdır. Cushing Hastalığı 3.-4. dekadlarda olmak üzere kadınlarda daha sık görülür. Tedavi edilmemesi durumunda 5 yıllık mortalite %50'ye kadar yükselebilir (Labeur ve ark., 2006) .

Spontan gelişen kortikotrop hücre adenomu vardır. Hipofiz adenomlarının %80-90'ı 10 mm'den küçüktür. %10'undan azında tümör >10 mm'dir. Makroadenom nadiren sella dışına invaze olur. Hipofizer ACTH aşırı alınımları sonucu bilateral basit, diffuz adrenokortikal hiperplazi olur. Adrenal bezler büyüktür.

Cushing Hastalığı'nda sirkadyen ritmin kaybı ile karakterli kortizol hipersekresyonu vardır. ACTH 'nın negatif geri kontrolü baskılanmıştır. Bu nedenle kortizol seviyeleri yüksek seyretse bile ACTH hipersekresyonu devam eder, buna karşın strese yanıt yoktur. Cushing Hastalığı'nda adrenal androjenler de artar.

Cushing Hastalığı'nda klinik, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda oluşur. Klinik olarak obezite, aydede yüzü, plethore, libido kaybı, deride incelme, adet düzensizliği, hipertansiyon, hirsutizm, akne, depresyon, psikoz, deride kolay çürük oluşumu, glukoz intoleransı, proksimal miyopati, osteopeni, kırık, böbrek taşı görülebilir. Kadınlarda amenore, oligomenore, infertilite, erkeklerde libidoda azalma ve erektil disfonkiyon görülür. Hiperkortizolizmin neden olduğu immunsupresyona sekonder olarak tekrarlayan fungal enfeksiyonlar sık görülür (Labeur ve ark., 2006).

2.6.8.1.Tanı

Biyokimyasal olarak CS 'nın iki karakteristik özelliği vardır. Biri hipofiz-adrenal aksın normal diüurnal ritminin kaybolması, diğeri ise kortikosteroidin “feedback”ine karşı oluşmuş dirençtir. İlk basamak tarama testi olarak birkaç test kullanılmakta ise de bunların hiçbiri CS'unu kesinlikle ayırtedebilme kapasitesine sahip değildir.

Hipofizer ACTH hipersekresyonuna bağlı olarak gelişmiş endojen hiperkortizolizmin gösterilmesi ile Cushing Hastalığı tanısı koyulur (Brown ve Weiss, 2006).

Hastalıkta başlangıç testi olarak idrar serbest kortizolü (İSK-en az iki ölçüm), geç gece tükürük kortizolü (en az iki ölçüm), 1 mg deksametazon supresyon testi ve gece kortizolü bakılabilir. 24 saatlik İSK ölçümü en iyi tarama testidir, ama Cushing sendromu olanlarda %10-15 'inde normal olabilir. Cushing sendrom bulgusu olanlarda İSK 4 kat artmış ise tanı kesindir.

Saat 23-24 esnasında tükürük kortizolü normal kişilerde 4nmol/L' nin altındadır. 7 nmol/L tanı koydurucudur. Sağlıklı bireylerde 1 mg dxt supresyon testi ile HHA'daki otonomi gösterilir. Gece saat 23:00 de oral alınan 1 mg dexametazon sonrasında sabah ölçülen plazma kortizol değerinin HPLC ile yapılan ölçümde 1.8 µg/dL'nin altında olması gerekir. Üzerinde olması endojen hiperkortizoleminin göstergesi kabul edilir (Brown ve Weiss, 2006).

Eğer başlangıç testleri normale muhtemelen Cushing değildir. Takipte yeni semptomlar ortaya çıkar veya progresyon olursa testler 6 ay sonra tekrarlanmalıdır. Yüksek şüpheli durumlarda 2 farklı testin kullanılması uygun olur. İki farklı testi pozitif olan hastalarda Cushing sendromunun nedenini ortaya koymak için kesin tanı testlerine geçilir. Nadir görülen sıklık Cushing şüphesi olan hastalarda iki başlangıç testinin negatif olabilmesine rağmen ileri testlerin yapılması önerilir.

Düşük doz dexametazon supresyon testi ile kortizol değerlerinde baskılanma olmaması ve 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımının yüksek olması durumunda biyokimyasal olarak Cushing hastalığı tanısı konulur. Şüpheli veya sınırda değerleri olan hastalarda 2 günlük düşük doz dexametazon supresyon testi uygulanır. Testte iki gün süre ile hastalar 6 saatte bir 0.5 mg dexametazon oral olarak alırlar, testin son günü ölçülen kortizol değerinin 1.8 µg/dL'in üzerinde olması Cushing hastalığının göstergesi kabul edilir (Simard, 2004).

Ayırıcı tanıda ACTH, 8mg dexametazon supresyon testi, inferior petrosal sinüs örnekleme (İPSS) / kavernöz sinüs örnekleme yapılır.

Cushing hastalığında yüksek doz dexametazon supresyon testinde kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanırsa, ektopik ACTH sendromunda veya adrenal kaynaklı Cushing sendromunda kortizol değerlerinde baskılanma olmadığı kabul edilmiştir.

İntravenöz olarak 100 µg uygulanan CRH'ya ACTH cevabının incelenmesi Cushing hastalığı'ndan, ektopik ACTH sendromu'nun ayrılmasında yardımcı olur. Cushing hastalarının %90'ında, CRH verilmesini takiben ACTH 'da %50'nin üzerinde ve kortizolde %20'nin üzerinde artış görülür. Ektopik ACTH sendromlu hastaların %90'ında ise teste cevap alınmaz.

İPS örnekleme ile ACTH değerin perifer vendeki ACTH değerin oranı 2'den fazla ise Cushing hastalığı mevcuttur (Simard, 2004) .

2.6.8.2.Tedavi

Tedavinin amacı temel lezyonun çıkartılması ya da yok edilmesidir. Hiperkortizolemi tedavisi için medikal adrenalectomi daha az kullanılır.

Cushing hastalığında hipofiz adenomu %85 mikroadenomdur. Transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması sonucunda %80 kür sağlanır (Brown ve Weiss, 2006). Cerrahi sırasında HHA aks baskılandığı için postoperatif dönemde 3-7 gün replasman dozunda hidrokortizon uygulanır. HHA iyileşinceye kadar 6-18 ay glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Geçici DI %10 hastada olur. Cerrahiden 10 gün içerisinde %20'sinde hiponatremi gelişebilir. Birinci operasyon ile kür sağlanamaması durumunda hipofize yönelik ikinci operasyon uygulanabilir.

Diğer bir tedavi şekli de konvansiyonel ya da gamma-knife şeklinde RT uygulanması ile birlikte steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasıdır.

Medikal tedavide adrenolitik ilaçlar (mitotane), adrenostatik ilaçlar (ketokonazol, metirapon, aminoglutethimide, trilostane, etomidate), glukokortikoid reseptör antagonisti ilaçlar (mifepristone), ACTH hormon salınımını modüle eden ilaçlar (serotonin antagonistleri, dopamin agonistleri, sodyum valproat, somatostatin analogları) kullanılır (Nieman ve ark., 2008).

2.6.8.3.Prognoz

Mortalite hiperkortizolemi derecesi ile ilişkilidir. Tedavi edilmez ise hastalar koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, tromboembolizm ve enfeksiyondan ölürlür (Nieman ve ark., 2008).

2.6.9 .TSHoma

TSH hücre adenomları son derece nadirdir (%1) ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin de novo mutasyonu sonucunda gelişir. Genel olarak 30-60 yaş arasında sık görülür. Kadınlarda erkeklerden sık görülür (Beck-Peccoz ve Persani, 2002). Mikroskopik olarak hücre sınırları belirsiz kromofob adenom niteliğindedirler. PAS boyası ile sitoplazmik granüller saptanır. İmmunokimyasal olarak sitoplazmik alfa subunit, Beta-TSH ve nükleer Pit-1 pozitivitesi gösterebilen poligonal hücreler izlenir (Al-Brahim ve Asa , 2006; Asa ve Ezzat, 1998) .

TSH salgılayan adenomu olan hastalarda ilk olarak guatr ve hipertiroidinin klinik semptomları bulunur. Daha ileride ise bası semptomları görülür. TSH salgılayan adenomların %28' inde TSH ile birlikte GH, PRL, LH/FSH ve ACTH salgılanması tespit edilmiştir. Genellikle, suprasellar yayılımı olan makroadenom veya invaziv mikroadenom şeklindedir (Sanno ve ark., 2001).

TSH salgılayan adenomu olan hastalarda, yüksek T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek TSH değerleri tespit edilir. sT4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz şekilde TSH yüksekliğinin olması durumunda, TSH salgılayan adenomların dışında, tiroid hormon rezistansının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Hastalarda klinik olarak guatr, subtotal tiroidektomi veya radyoaktif iyod tedavisi sonrası nüks guatr, hipertiroidi bulguları, baş ağrısı, görme bozukluğu, 3. Sinir felci, hipopituitarizm, unilateral egzoftalmus, akromegali ve prolaktinoma bulguları görülebilir (Beck-Peccoz ve ark., 1996)

Tanıda TRH testinin önemi vardır. Teste negatif yanıt alınması TSH salgılayan adenom tanısını güçlendirirken, pozitif test tümöral TSH salgılanmasını ekarte ettirmez (Beck-Peccoz ve ark.,1996).

TSH salgılayan adenomların tedavisinde, cerrahi tedavi öncelikle uygulanır. Somatostatin analoglarının kullanılması, cerrahi tedavinin başarılı olmadığı hastalarda tümör boyutunda küçülme sağlayarak etki gösterir. Octreotid veya lanreotid ile adenom boyutları küçülür, TSH değerleri düşer ve ötiroidi sağlanabilir (Beck-Peccoz ve Persani, 2002).

2.6.10.NONFONKSİYONEL ADENOMLAR

Non-fonksiyonel adenomlar hipofiz tümörlerinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. Gonodotrop salgılayan adenomlar genellikle klinik olarak non-fonksiyonel adenom kabul edilirler. Erkeklerde ve post menopozal kadınlarda daha sık görülürler (Chanson ve Brochier, 2005).

Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozukluklukları ve hipopituitarizm gelişir. Görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi) en sık görülen bası semptomlarını oluşturur. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde saptanır. Stalk basısına bağlı serum prolaktin düzeylerinde hafif yükseklik saptanabilir. Non-fonksiyonel makroadenomlar %90 hastada hipogonadizme neden olurken, %80 hipotiroidi ve %60 adrenal yetmezlik gelişir.

Tedavide transsfenoidal adenom eksizyonu yapılır. Cerrahi tedavi öncesi hastalarda görme alanı, nörolojik muayene ve hipofiz fonksiyonlarını değerlendirmek gerekir. Rezidüel adenomlara ise konvansiyonel ve stereotaktik RT yöntemleri uygulanır (Minniti ve ark., 2007)

.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde Haziran 2004 - Ekim 2013 tarihleri arasında hipofiz adenomu tanısı alan ve takip edilen 18 yıl yaş üzeri 220 hasta dahil edilmiştir. 129 kadın, 91 erkek hastanın dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların cinsiyeti, tanı konma yaşı, adenom türü, adenom boyutu, başvuru şikayetleri, ön hipofiz hormonları, tanıda kullanılan radyolojik tetkik, tedavi şekilleri, operasyon şekli, postoperatif komplikasyonları, medikal tedavi şekli, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, remisyon, kür ve nüks oranları, takip sıklığı incelendi.

Kadın ve erkek hastaların laboratuvar tetkiklerinin normal sonuçları Tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 2: Hormonların laboratuvar normal değer aralıkları

Hormon	Normal aralığı
st3 (pg/mL)	2.0 - 4.4
st4 (ng/dL)	0.9 - 1.7
TSH (µIU/mL)	0.27 – 4.2
Prolaktin (ng/mL)	4.79 – 23.3
Kortizol (sabah) (µg/dL)	5 – 25
GH (büyüme hormonu) (ng/mL)	0 – 8
IGF-1 (ng/mL)	18 - 20 yaş 143 – 424
(ng/mL)	21 – 31 yaş 116 – 307
(ng/mL)	36 – 45 yaş 109 – 267
(ng/mL)	46 – 85 yaş 94 – 166

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15.0 istatistiki paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler % oran ile tanımlandı. Bulgular student T testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Haziran 2004-Ekim 2013 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hipofiz adenomu nedeniyle takip edilen 220 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 220 olgudan 129'u (%59) kadın, 91'i (%41) erkek hasta idi (Tablo 3). Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 75 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 43,7 yıl idi. Kadın hastalarda yaş ortalaması 40,9 yıl, erkeklerde 47,7 yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 3 : Olguların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	129	58,6
Erkek	91	41,4
Toplam	220	100,0

(p<0,05)

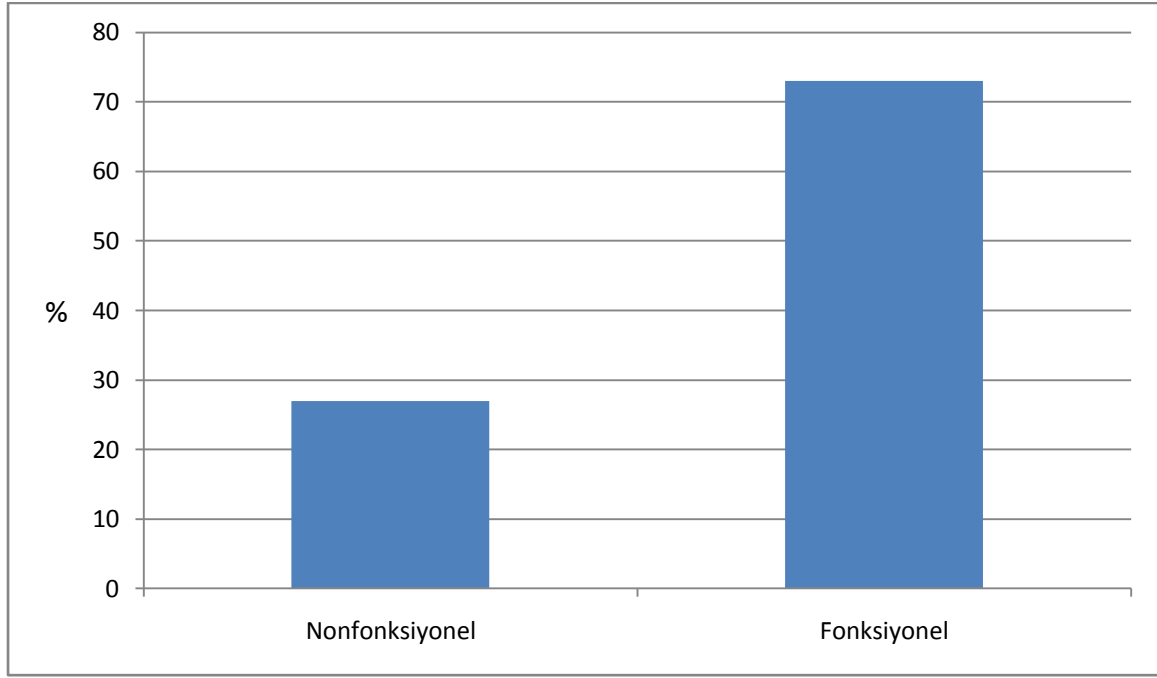
Hastaların %38'inde hipofizer mikroadenom, %62'sinde hipofizer makroadenom saptandı (Tablo 4). Mikroadenomlarda tanı yaşı ortalama 37 yıl, makroadenomlarda tanı yaşı ortalama 47 yıl olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 4: Adenom boyutu ve görülme yaşı arasındaki ilişki

	Sıklık oranı (%)	Ortalama görülme yaşı (Yıl)
Mikroadenom	38	37
Makroadenom	62	47

(p<0,05)

Klinik ve labaratuvar olarak değerlendirildiğinde hipofiz adenomlarının %73'ü fonksiyonel, %27'si nonfonksiyonel olarak bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1: Olguların fonksiyonel özelliklerine göre dağılımı

Fonksiyonel adenomlarda yaş ortalaması 41,9 yıl, nonfonksiyonel adenomlarda yaş ortalaması 48,8 yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Fonksiyonel adenomlarda mikroadenom oranı %45, makroadenom oranı %55, nonfonksiyonel adenomlarda mikroadenom oranı %18,6, makroadenom oranı %81,4 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 5).

Tablo 5: Adenom boyutu-fonksiyonalite ilişkisi

	Fonksiyonel (%)	Nonfonksiyonel (%)
Mikroadenom	45	18,6
Makroadenom	55	81,4

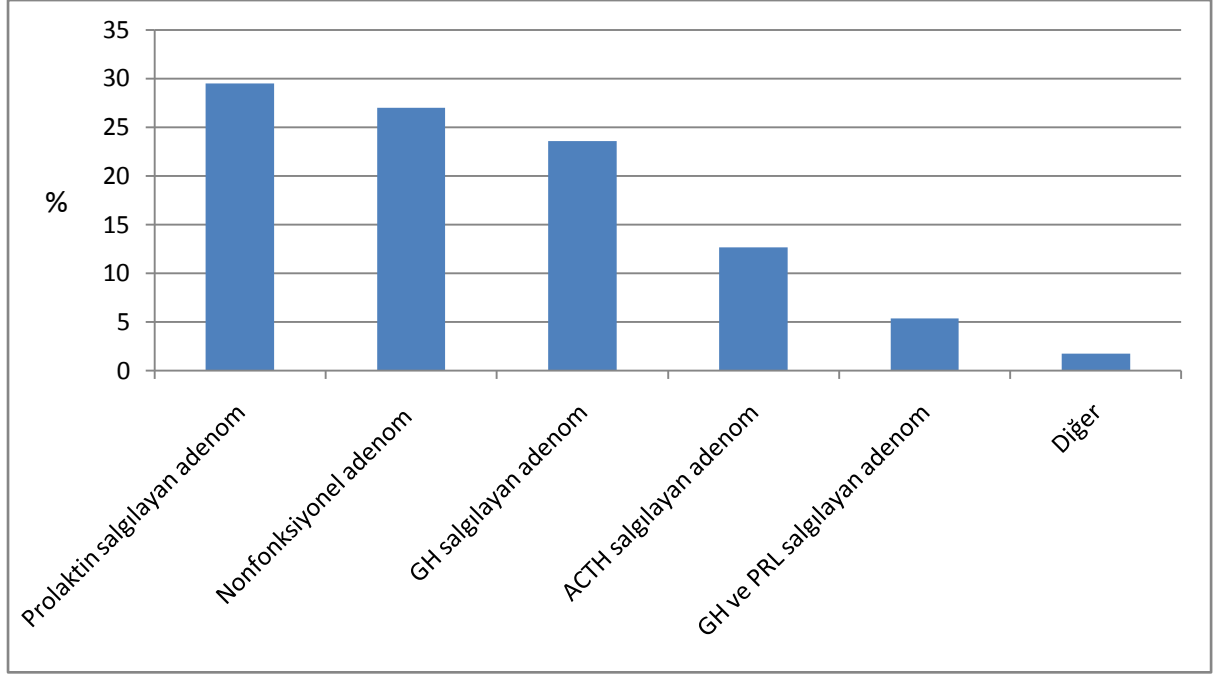
(p<0,05)

Adenom türü ve adenom boyutu karşılaştırıldığında; ACTH salgılayan adenomların %71,4'ü mikroadenom, %28,6'sı makroadenom , GH salgılayan adenomların %18,8'i mikroadenom, %81,2'si makroadenom, PRL salgılayan adenomların %60'ı mikroadenom, %40'ı makroadenom, nonfonksiyonel adenomların %18,6'sı mikroadenom, % 81,4'ü makroadenom, diğer adenomların %75'i makroadenom, %25'i mikroadenom olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Adenom türü –adenom boyutu arasındaki ilişki

	Adenom boyutu	%
ACTH salgılayan adenom	Mikroadenom	71,4
	Makroadenom	28,6
GH salgılayan adenom	Mikroadenom	18,8
	Makroadenom	81,2
PRL salgılayan adenom	Mikroadenom	60,0
	Makroadenom	40,0
Nonfonksiyonel adenom	Mikroadenom	18,6
	Makroadenom	81,4
Diğer	Mikroadenom	25,0
	Makroadenom	75,0

Fonksiyonel adenomlar, tüm hipofiz adenomları içinde değerlendirildiğinde %29,5 ‘u prolaktin salgılayan adenom, %23,6’sı GH salgılayan adenom , % 12,7si ACTH salgılayan adenom, %5,4’ü karma GH ve prolaktin salgılayan adenom, %1,8’i diğer adenomlar olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: Hipofiz adenomlu olguların türlerine göre dağılımı

Olguların başvuru anındaki semptomlarına göre değerlendirildiğinde başvuru anında olguların %90’ında semptom mevcuttu. Tüm olgular ele alındığında en sık görülen semptom baş ağrısı (%21) saptanmıştır. Bunu ellerde büyüme ve görme bozukluğu izlemektedir.

Radyolojik tanı açısından olgularımız değerlendirildiğinde olguların tanısında kullanılan ilk tetkik 196 olguda (%89) hipofiz MR’dır. Bunu beyin MR (%7,3) izlemektedir. İnsidental olarak tespit edilen 22 (%10) hipofiz adenom vakasının 21 tanesinde kullanılan görüntüleme tetkiki hipofiz MR, 1 tanesinde paranasal BT idi.

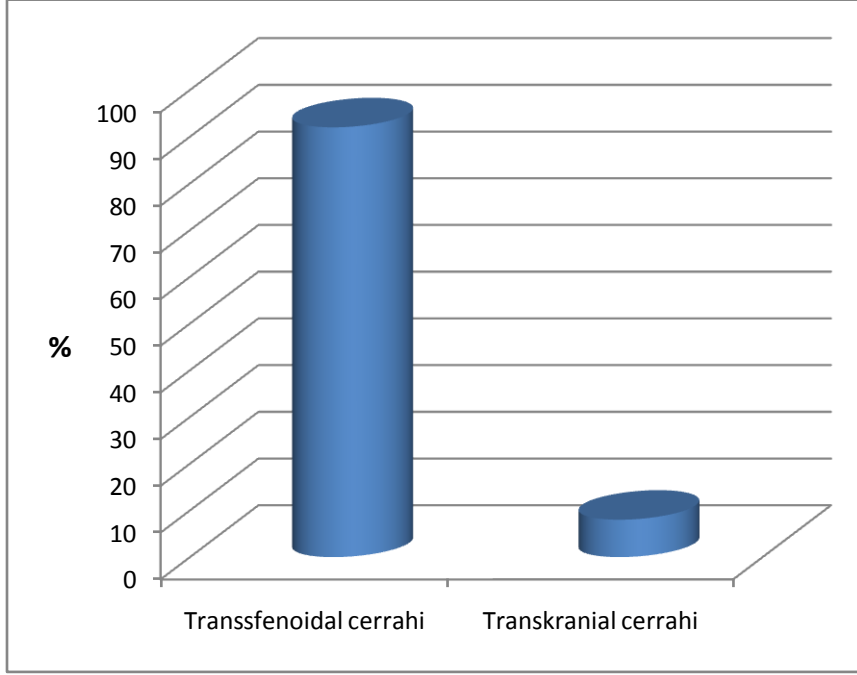
Hipofiz adenomu tanısı alan hastalar tedavi açısından incelendiğinde hastaların %64,7 ‘sine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan 141 hastanın 61’i cerrahi sonrası medikal

tedavi almıştır, 4'ü cerrahi öncesi ve sonrasında medikal tedavi almıştır, 5'i cerrahi sonrası medikal tedavi ve radyoterapi almıştır, 10 hasta cerrahi sonrası medikal tedavi ve gamaknife tedavisi almıştır. Cerrahi uygulanmayan hastaların 42'si sadece medikal tedavi, 1 hasta medikal tedavi sonrası gamaknife, 1 hasta cerrahi riskli olduğundan gamaknife tedavisi almıştır. 18 hasta tedavisiz izlenmiştir. Bir hasta da medikal tedavi sonrası takibe alınmıştır. Onaltı hastanın tedavi bilgilerine ulaşamamıştır. (Tablo 7)

Tablo 7: Olgularımızda uygulanan tedavi şekilleri

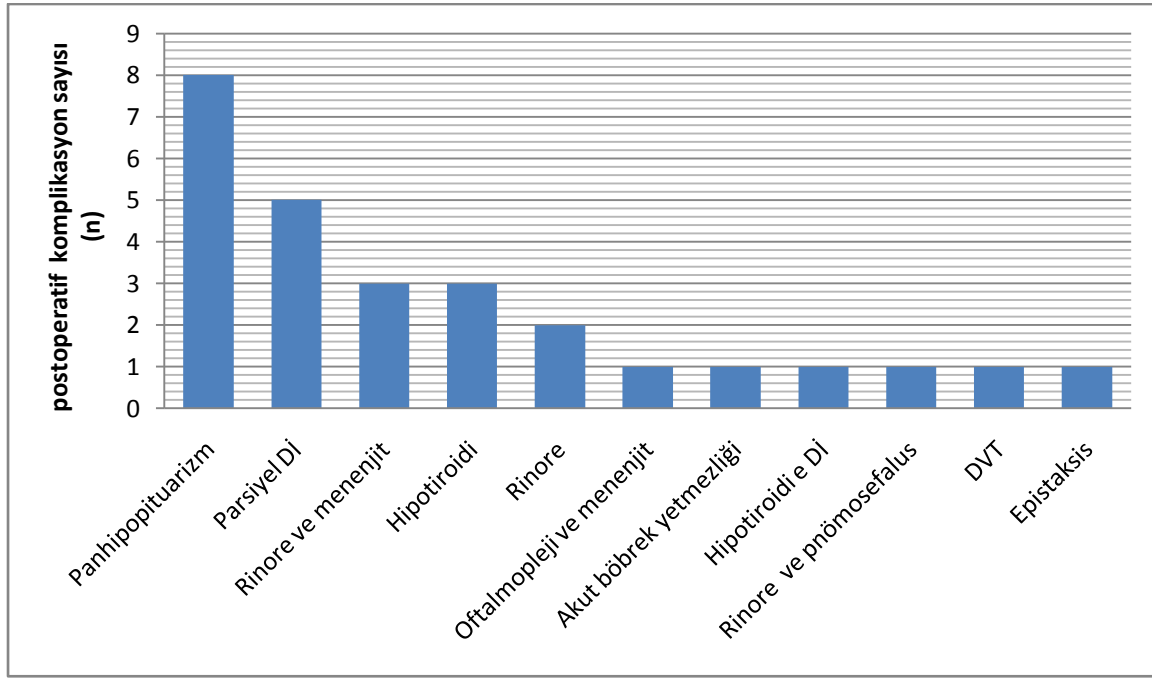
	Hasta sayısı	
	n	%
Sadece medikal	42	19,1
Sadece cerrahi	59	26,8
Cerrahi sonrası medikal tedavi	58	26,4
Preop medikal tedavi, cerrahi, postop medikal tedavi	4	1,8
Cerrahi sonrası medikal tedavi ve RT	5	2,3
Cerrahi sonrası medikal tedavi ve gamaknife	9	4,1
Cerrahi riskli, gamaknife	1	0,5
Cerrahi, nükste gamaknife	2	0,9
Medikal tedavi sonrası takip	1	0,5
Tedavisiz takip	18	8,2

Cerrahi uygulanan vakaların %92,3'ü transsfenoidal yolla, %7,6'sı transkranial yolla opere edildiği tespit edilmiştir.(Şekil 3)



Şekil 3: Uygulanan cerrahi tipine göre vaka dağılımları

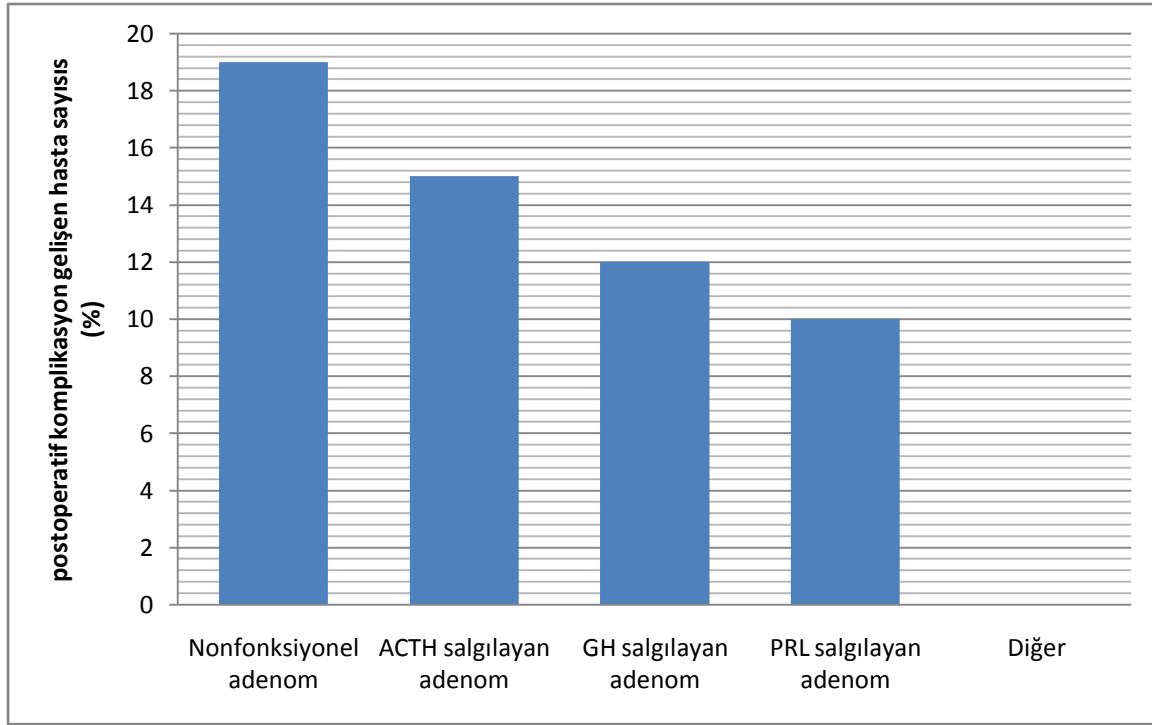
Cerrahi uygulanan olgularda postoperatif 27 vakada (%13,2) komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir. Vakaların hiçbirisinde postoperatif komplikasyona bağlı mortalite tespit edilmemiştir. Postoperatif komplikasyon gelişen vakalara bakıldığında; 8 vakada (%30) panhipopituarizm, 5 vakada (%18,5) parsiyel diabetes insipitus, 3 vakada (%11,1) rinore ve menenjit, 3 vakada (%11,1) hipotiroidi, 2 vakada (%7,4) sadece rinore, 1 vakada (%3,7) oftalmopleji ve menenjit, 1 vakada (%3,7) akut böbrek yetmezliği, 1 vakada (%3,4) hipotiroidi ve diabetes insipitus, 1 vakada (%3,4) rinore ve pnömosefalus, 1 vakada (%3,4) derin ven trombozu ve 1 vakada da (%3,4) epistaksis tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: Cerrahi uygulanan hipofiz adenom olgularında gelişen postoperatif komplikasyon dağılımı

Postoperatif komplikasyon gelişenlerin ortalama tanı yaşı 46 yıl, komplikasyon gelişmeyenlerde ortalama tanı yaşı 43 yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Postoperatif komplikasyon ile adenom türleri arasında karşılaştırma yapıldığında ACTH salgılayan adenomlarda postoperatif komplikasyon oranı %15,4, GH salgılayan adenomlarda postoperatif komplikasyon oranı %12, prolaktin salgılayan adenomlarda postoperatif komplikasyon oranı %9,5, nonfonksiyonel adenomlarda %18,9 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)(Şekil 5).



(p>0,05)

Şekil 5: Postoperatif komplikasyon ve adenom türü arasındaki ilişki

Vakaların %10'unda reoperasyon uygulandığı tespit edilmiştir. Yirmi vakada ikinci, 2 vakada üçüncü operasyon uygulanmıştır. Reoperasyonlarda vakaların %92'sine transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır. Reoperasyon nedeni vakaların %70 'inde tümör nüksü olarak tespit edilmiştir.

Reoperasyon uygulanan vakaların adenom tipi ve boyut açısından bakıldığında ACTH salgılayan adenomların 5 tanesinde (%17,9), GH salgılayan adenomların 10 tanesinde (%15,7), Prolaktin salgılayan adenomların 1 tanesinde (%1,5), nonfonksiyonel adenomların 4 tanesinde (%6,8) ve diğer adenomların 2 tanesinde (%50) reoperasyon tespit edilmiştir. Reoperasyon uygulanan vakaların 4 tanesi (%18,1) mikroadenom, 18 tanesi (%81,9) makroadenom idi.

Reopere olan hastalarda ortalama tanı yaşı 44 yıl, olmayanlarda 43 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Operasyon sonrası hastaların postoperatif izlem açısından bakıldığında 220 olgunun 58 'i (%26,3) yılda bir kez, 42'si (%19) yılda iki kez, 24'ü (%10) yılda dört kez, bir hastanın her

ay kontrole geldiği görüldü. Yüzyirmi beş olgunun düzenli takiplerini yaptığı gözlenirken diğerlerinin düzenli takibe gelmediği tespit edilmiştir.

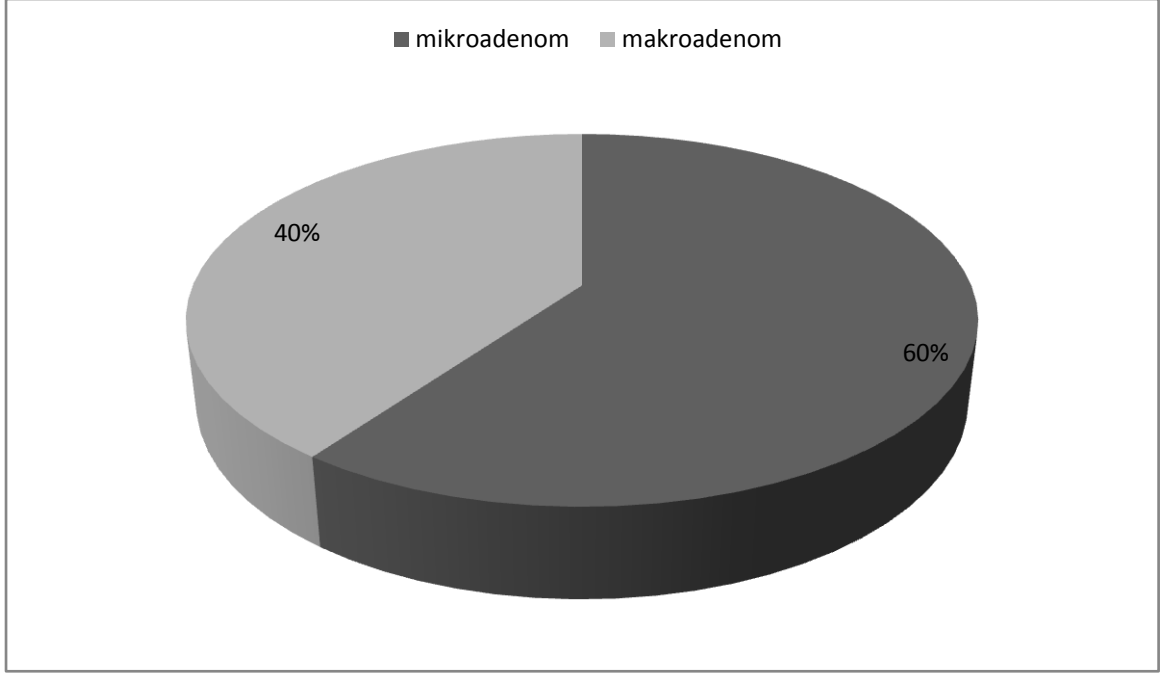
Prolaktin salgılayan adenomlu vakalar:

Prolaktin salgılayan adenomlar, tüm olguların %29,5'ünü oluşturmaktadır. Prolaktinomali vakaların %61,5'u kadın, %38,5'u erkek idi (Tablo 8) .

Tablo 8: Prolaktinomalarda cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	40	61,5
Erkek	25	38,5

Adenom boyutu açısından bakıldığında prolaktin salgılayan adenomların %60'ı mikroadenom, %40'ı makroadenom şeklindeydi (Şekil 6). Prolaktinoma vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 40 yıl idi.



Şekil 6: Prolaktin salgılayan adenomlu olgular-adenom boyutu arasındaki ilişki

Makroprolaktinoma vakalarının %67,8'inde prolaktin seviyeleri >200ng/ml tespit edilmiştir. Mikroprolaktinoma vakalarının %73'ünde prolaktin seviyeleri <200 ng/ml tespit edilmiştir.

Prolaktinomalı olguların %83'ünde tanı anında semptom olduğu tespit edildi. Bu semptomlardan en sık görülen galaktore (%36) idi. Diğer semptomlar adet düzensizliği (%16,4), libido kaybı (%13,9), baş ağrısı (%11,3), görme bozukluğu (%6,3) idi. Vakaların %15,1 'inde ise nonspesifik semptomlar tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Prolaktinomali olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı

	Semptom Sıklığı (%)
Galaktore	36,0
Adet düzensizliği	16,4
Libido kaybı	13,9
Baş ağrısı	11,3
Görme bozukluğu	6,3
Nonspesifik	15,1

Prolaktinomali olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde 7 (%1) hastaya yalnızca cerrahi tedavi, 36 (%55) hastaya medikal tedavi, 16 (%24,6) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi, 1(%1,5) hastaya cerrahi öncesi ve sonrası medikal tedavi uygulanmıştır. Bir (%1,5) hasta tedavisiz takibe, 1 (%1,5) hasta medikal tedavi sonrası takibe alınmıştır (Tablo 10).

Altmış beş vakanın 24'üne(%38,4) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan prolaktinoma vakalarının %95,4'ü transsfenoidal yolla opere edilmiştir.

Tablo 10: Prolaktinoma olgularında uygulanan tedavi şekilleri

	Hasta Sayısı	
	n	%
Sadece cerrahi	7	1,0
Sadece medikal	36	55,0
Preop ve postop medikal, cerrahi	1	1,5
Tedavisiz takip	1	1,5
Medikal tedavi sonrası takip	1	1,5
Cerrahi sonrası medikal	16	24,6

Prolaktinoma nedeni ile opere edilen 24 vakanın 6'sında (%25) postoperatif komplikasyon meydana gelmiştir. Bir olguda rinore ve menenjit, 1 olguda parsiyel diabetes insipitus, 1 olguda diabetes insipitus ve hipotiroidi, 1 olguda rinore, 1 olguda derin ven trombozu, 1 olguda epistaksis geliştiği tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Cerrahi uygulanan prolaktinoma olgularında postoperatif komplikasyon oranları

	Hasta Sayısı	
	n	%
Rinore ve menenjit	1	1,5
Parsiyel diabetes insipitus	1	1,5
Hipotiroidi ve diabetes insipitus	1	1,5
Rinore	1	1,5
Derin ven trombozu	1	1,5
Epistaksis	1	1,5

*Tablodaki % oran 65 prolaktinomali vakadaki görülme sıklığına göre hesaplanmıştır.

Cerrahi tedavi alan prolaktinoma vakalarının 1 tanesinde reoperasyon yapılmıştır. Reoperasyon sebebi postoperatif gelişen rinore tedavisidir.

Cerrahi tedavi yapılan 24 hastanın 17'si postoperatif medikal tedavi ile tedavilerine devam etmişlerdir.

Prolaktinoma nedeni ile takip edilen 65 vakanın 47'si kabergolin ile tedavi edilmişlerdir. İki vaka bromokriptin, 2 vaka kabergolin sonrasında bromokriptin, 2 vaka bromokriptin sonrası kabergolin (bromokriptin dış merkezde başlanmış) ile tedavi edilmişlerdir. İki vakaya kabergolin tedavisi yanında hipotiroidi nedeni ile levotiroksin replasmanı, 1 vakaya diabetes insipitus nedeni ile desmopressin replasmanı yapılmıştır. Yedi vakanın tedavi bilgilerine takipsizlik nedeni ile ulaşılamamıştır.

Mikroprolaktinoma vakalarının %76'sının yalnızca kabergolin sonrası, %3 'ünün yalnızca bromokriptin sonrası remisyona girdiği tespit edilmiştir. %3'ünün cerrahi tedavi sonrası, %6'sının cerrahi sonrası kabergolin ile, %3'ünün cerrahi sonrası bromokriptin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. %3'ünün kabergolin sonrası nüksedip bromokriptin ile remisyona girdiği, %3'ünün bromokriptin ile remisyona girmeyip kabergolin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir (Tablo 12). Vakaların %3 'ünün ise kabergolin ve bromokriptin tedavisine rağmen nüksettiği tespit edilmiştir.

Tablo 12: Mikroprolaktinoma olgularında tedaviye cevap oranları

	Hasta Sayısı (%)
Kabergolin ile remisyon	76
Bromokriptin ile remisyon	3
Cerrahi ile remisyon	3
Cerrahi sonrası bromokriptin ile remisyon	3
Cerrahi sonrası kabergolin ile remisyon	6
Kabergolin sonrası nüks bromokriptin ile remisyon	3
Bromokriptin sonrası kabergolin ile remisyon	3
Kabergolin ve bromokriptin sonrası nüks	3

Makroprolaktinoma vakalarının %24'ünün kabergolin ile remisyona girdiği, %36'sının cerrahi sonrası kabergolin ile, %8'inin yalnızca cerrahi tedavi ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Vakaların %16'sinin cerrahi sonrası remisyona girmediği bu vakaların %4'ünün kabergolin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Vakaların %8'i kabergolin sonrası nüks etmiştir. %8'i cerrahi sonrası nüks edip bu vakaların %4'ünün kabergolin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13 : Makroprolaktinoma olgularında tedaviye cevap oranları

	Hasta Sayısı (%)
Kabergolin ile remisyon	24
Cerrahi ile remisyon	8
Cerrahi sonrası kabergolin ile remisyon	36
Cerrahi sonrası remisyona girmeyen	16
Kabergolin sonrası nüks	8
Cerrahi sonrası nüks	8

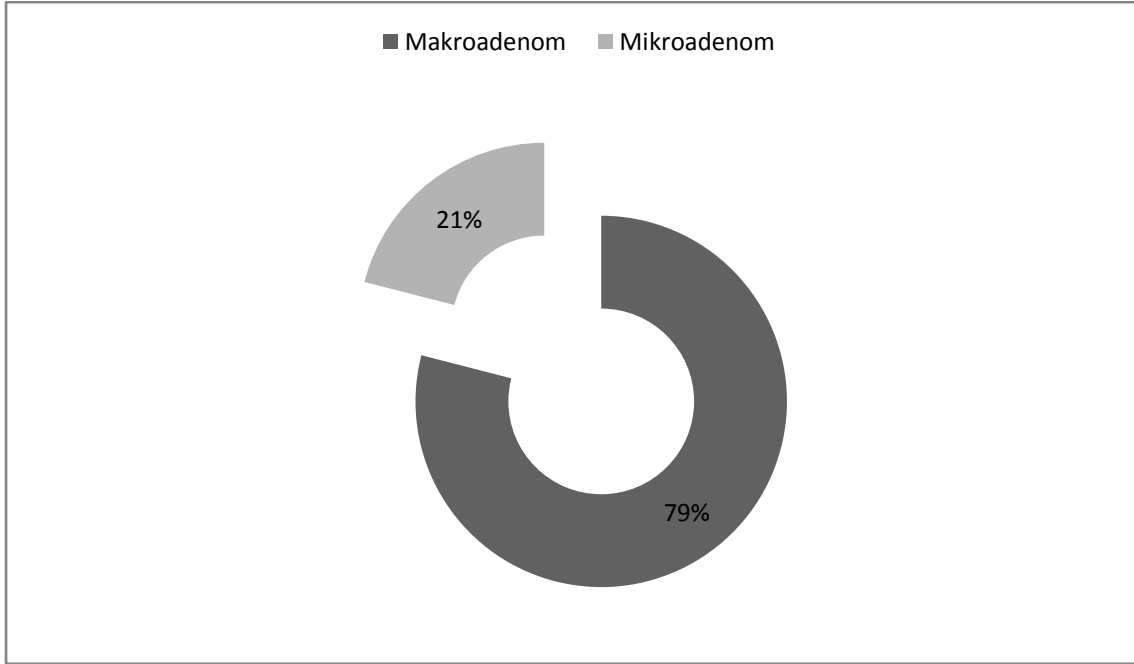
GH salgılayan adenomlu vakalar:

GH salgılayan adenomlar tüm olgularımızın %29,1'ini oluşturmaktadır. GH salgılayan adenomlarda %57 olgu kadın, %43 olgu erkek idi (Tablo 14). GH salgılayan adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 45'dir.

Tablo 14: GH salgılayan adenomlu vakaların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	37	57
Erkek	28	43

GH salgılayan adenomların %79'u makroadenom, %21'i mikroadenom şeklindedir (Şekil 7).



Şekil:7 GH salgılayan adenomlu vakalar-adenom boyutu ilişkisi

Olguların %92,2'sinde tanı anında semptom mevcuttu. En sık görülen semptom ellerde ve ayaklarda büyüme (%68,7) idi. Diğer semptomlar baş ağrısı (%18,7), görme bozukluğu (%7,8), ses kısıklığı (%1,5), cinsel isteksizlik (%1,5), dilde büyüme ve horlama (%1,5) idi (Tablo 15).

Tablo 15: GH salgılayan adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı

	Hasta Sayısı (%)
El ve ayaklarda büyüme	68,7
Baş ağrısı	18,7
Görme bozukluğu	7,8
Ses kısıklığı	1,5
Cinsel isteksizlik	1,5
Dilde büyüme,horlama	1,5

GH salgılayan adenomlu vakaların %20'sinde prolaktin yüksekliği de tespit edilmiştir.

Altmış beş akromegali vakası tedavi açısından incelendiğinde 19 (%29) hastaya yalnızca cerrahi tedavi, 4 (%6,1) hastaya medikal tedavi, 21 (%32) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi, 1 hasta medikal tedavi sonrası gamaknife, 2 (%3) hastaya cerrahi öncesi ve sonrası medikal tedavi uygulanmıştır. Bir (%1,5) hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Üç (%4,6) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi ve RT, 9 (%15,3) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi ve gamaknife uygulanmıştır. Cerrahi sonrası medikal tedavi alan hastalardan nüks nedeni ile birine gamaknife, diğerine RT önerilmiştir (Tablo 16). Dört hastanın tedavi bilgilerine ulaşılammıştır.

Tablo 16: Akromegali olgularında uygulanan tedavi şekilleri

	Hasta Sayısı	
	n	%
Sadece cerrahi	19	29
Sadece medikal tedavi	4	6,1
Preop, postop medikal tedavi ve cerrahi	2	3
Tedavisiz takip	1	1,5
Cerrahi sonrası medikal tedavi ve RT	3	4,6
Cerrahi sonrası medikal tedavi ve gamaknife	9	15,3
Cerrahi ve medikal tedavi sonrası nüks, öneri gamaknife	1	1,5
Cerrahi ve medikal tedavi sonrası nüks, öneri RT	1	1,5
Cerrahi sonrası medikal tedavi	21	32

Altmış beş vakanın cerrahi tedavi açısından incelendiğinde 55'ine (%90) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Beş hasta cerrahi tedavi almamıştır. Bir hasta tedavisiz izleme alınmıştır. Dört hastanın da tedavi bilgilerine ulaşılammadı. Cerrahi tedavi uygulanan akromegali vakalarının %91,4'ü transsfenoidal yolla opere edilmiştir.

Akromegali nedeni ile opere edilen 55 vakanın 5'inde (%9) postoperatif komplikasyon meydana gelmiştir. Bir olguda rinore ve menenjit, 1 olguda parsiyel diabetes insipitus, 1 olguda hipotiroidi, 1 olguda oftalmopleji ve menenjit, 1 olguda panhipopituarizm oluşmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Cerrahi uygulanan akromegali olgularında postoperatif komplikasyon oranları

	Hasta Sayısı	
	n	%
Rinore ve menenjit	1	1,5
Parsiyel diabetes insipitus	1	1,5
Hipotiroidi	1	1,5
Oftalmopleji ve menenjit	1	1,5
Panhipopituarizm	1	1,5

*Tablodaki % oran 64 GH salgılayan adenomlu vakadaki görülme sıklığına göre hesaplanmıştır.

Cerrahi yapılan akromegali vakalarının 10'unda (%15,7) reoperasyon yapılmıştır.

Cerrahi tedavi yapılan 55 hastanın %61,4'ü postoperatif dönemde medikal tedavi ile tedavilerine devam etmişlerdir. Bu hastalardan 6 'sinde medikal tedaviye ek olarak gamaknife, 2'sinde RT uygulanmıştır. Dokuz hasta postoperatif dönemde tedavisiz izleme alınmıştır. Bir hasta cerrahi tedavi sonrası RT almıştır.

Akromegali nedeni ile takip edilen 65 vakanın medikal tedavisi incelendiğinde 33 hastaya octreotid uygulanmıştır. Octreotid alan hastalardan 3'ü beraberinde pegvisomant, 3'ü pegvisomant ve kabergolin, 2'si kabergolin kullanmıştır. İki hastaya preoperatif dönemde lanreotide, postoperatif dönemde octreotid tedavisi uygulanmıştır. İki hasta sadece lanreotid tedavisi almıştır. Bir hasta lanreotid sonrası pegvisomant, 1 hasta octreotid sonrası lanreotid, 2 hasta da octreotid ve kabergolin tedavisi almıştır. Onüç hastanın medikal tedavi bilgilerine ulaşılamadı (Tablo 18)

Tablo :18 Akromegali vakalarında uygulanan medikal tedavi şekilleri

	Hasta Sayısı	
	n	%
Octreotid	25	60,9
Octreotid ve pegvisomant	3	7,3
Octreotid,pegvisomant ve kabergolin	3	7,3
Octreotid ve kabergolin	2	4,8
Preop lanreotid, postop octreotid	2	4,8
Lanreotid	2	4,8
Lanreotid sonrası pegvisomant	1	2,4
Octreotid sonrası lanreotid	1	2,4
Octreotid ve kabergolin	2	4,8

GH salgılayan adenom vakalarının %11,8 'sinde cerrahi tedavi ile kür elde edildiği tespit edilmiştir. Vakaların %13,5'inde yalnızca cerrahi ile, %6,7'si yalnızca medikal tedavi ile, %13,5'u cerrahi ve medikal tedavi ile, %3,3'ünde cerrahi, medikal ve gamaknife tedavisi ile, %1,6'sı cerrahi ve RT tedavisi ile %3,3'ünde medikal ve gamaknife tedavisi ile remisyon elde edilmiştir. Vakaların %11,8'inde cerrahi sonrası nüks gelişmiştir. Nüks gelişen vakaların %28,5'i medikal tedavi ile %14,2'si cerrahi ve medikal tedavi ile, %14,2'si cerrahi, medikal ve gamaknife tedavisi ile remisyona girmiştir. Vakaların %32'si uygulanan tedavilere rağmen remisyona girmemiştir. Bunlardan 9 tanesine cerrahi ve medikal tedavi, 8 tanesine cerrahi tedavi, 1 tanesine cerrahi, medikal ve 2 kez RT, 1 tanesine medikal tedavi uygulanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Akromegali vakalarında tedaviye cevap ve oranları

	Hasta Sayısı
	%
Cerrahi tedavi ile kür	11,8
Cerrahi ile remisyon	13,5
Medikal tedavi ile remisyon	6,7
Cerrahi ve medikal tedavi ile remisyon	13,5
Cerrahi,medikal ve gamaknife tedavisi ile remisyon	8,6
Cerrahi ve RT tedavisi ile remisyon	3,3
Medikal ve gamaknife tedavisi ile remisyon	1,6
Cerrahi sonrası nüks	11,8
Tedaviye rağmen remisyona girmeyen	32

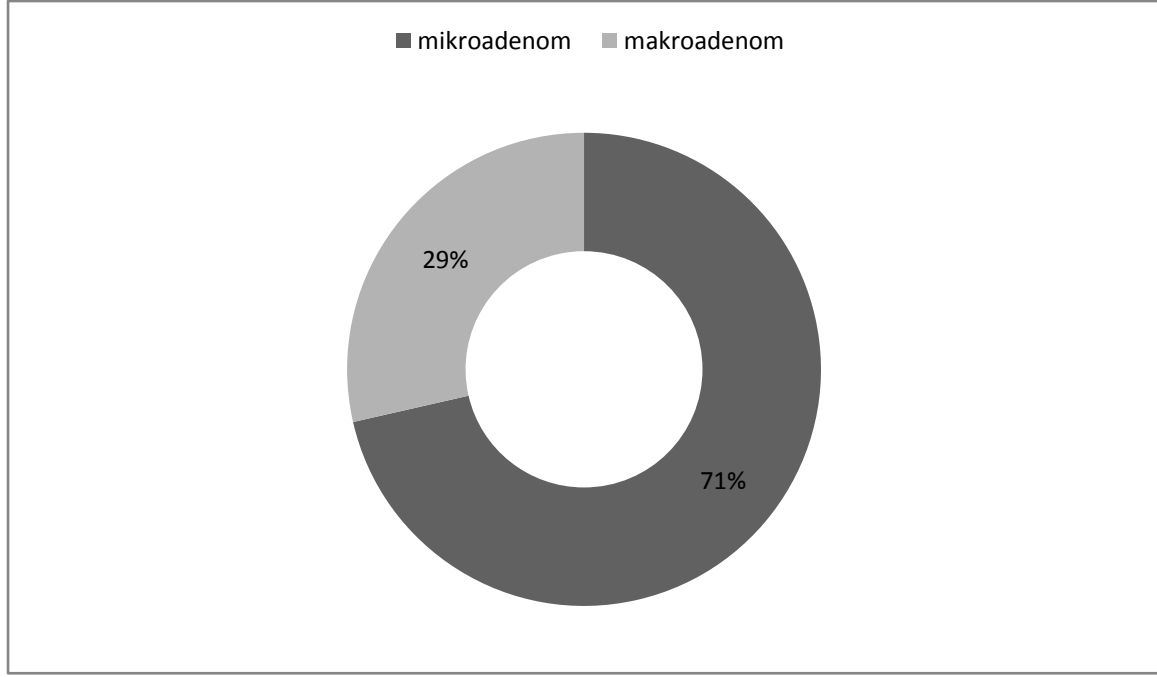
ACTH salgılayan adenomlu vakalar:

ACTH salgılayan adenomlar tüm olgularımızın %12,7'sini oluşturmaktadır. ACTH salgılayan adenomlarda %82,1 olgu kadın ,%17,9 olgu erkek idi (Tablo 20). ACTH salgılayan adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 37 yıl idi.

Tablo 20: ACTH salgılayan adenomların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	23	82,1
Erkek	5	17,9

ACTH salgılayan adenomların %71,4'Ü mikroadenom ,%28,6'sı makroadenom şeklindedir (Şekil 8).



Şekil 8: ACTH salgılayan adenomlu olgular- adenom boyutu ilişkisi

ACTH salgılayan adenomlu olguların %100'ünde tanı anında semptom mevcuttu. En sık görülen semptom kilo alımı (%26) idi. Sık görülen diğer semptomlar kolay morarma (%18), vücutta şişme (%18), kıllanma artışı (%12), galaktore (%6), baş ağrısı (%6), infertilite (%4), görme bozukluğu (%2), regüle olmayan diabetes mellitus (%2) idi. Olguların %6'sında nonspesifik semptomlar mevcuttu (Tablo 21)

Tablo 21: ACTH salgılayan adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı

	Hasta Sayısı
	%
Kilo alma	26
Kolay morarma	18
Vücutta şişme	18
Kıllanma artışı	12
Galaktore	6
Baş ağrısı	6
İnfertilite	4
Görme bozukluğu	2
Regüle olmayan DM	2
Nonspesifik	6

Yirmi sekiz Cushing hastalığı vakasının tedavisi incelendiğinde 21 (%84) hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bir hastaya cerrahi riskli olduğundan gamaknife tedavi uygulanmıştır. Üç (%12) hasta tedavisiz izleme alınmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan vakaların %100'ünün transsfenoidal yolla opere edildiği tespit edilmiştir. Üç hastanın tedavi bilgilerine ulaşamamıştır.

ACTH salgılayan adenom nedeni ile opere edilen 21 vakanın 4'ünde (%19) postoperatif komplikasyon meydana gelmiştir. Bir olguda rinore ve pnömosefalus, 1 olguda parsiyel diabetes insipitus, 2 olguda hipotiroidi oluşmuştur (Tablo 22).

Tablo:22 Cerrahi uygulanan Cushing hastalığı olgularında postoperatif komplikasyon oranları

	Hasta Sayısı	
	n	%
Rinore ve pnömosefalus	1	3,5
Parsiyel diabetes insipitus	1	3,5
Hipotiroidi	2	7

*Tablodaki % oran 28 ACTH salgılayan adenomlu vakadaki görülme sıklığına göre hesaplanmıştır.

Cerrahi yapılan Cushing hastalığı vakalarının 5 tanesinde reoperasyon yapılmıştır.

Cushing hastalığı olan vakaların %20'sinde cerrahi sonrası nüks gelişmiştir. Vakaların %45'inde cerrahi sonrası kür, %15'inde cerrahi sonrası remisyon tespit edilmiştir. Vakaların %20'i rezidü tümör nedeni ile cerrahi sonrası remisyona girmemiştir. Bu hastalardan 1 tanesine metirapon tedavisi uygulanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23: Cushing Hastalığı vakalarında tedaviye cevap ve oranları

	Hasta Sayısı
	%
Cerrahi sonrası kür	45
Cerrahi sonrası remisyon	15
Cerrahi sonrası remisyona girmeyen	20
Cerrahi sonrası nüks	20

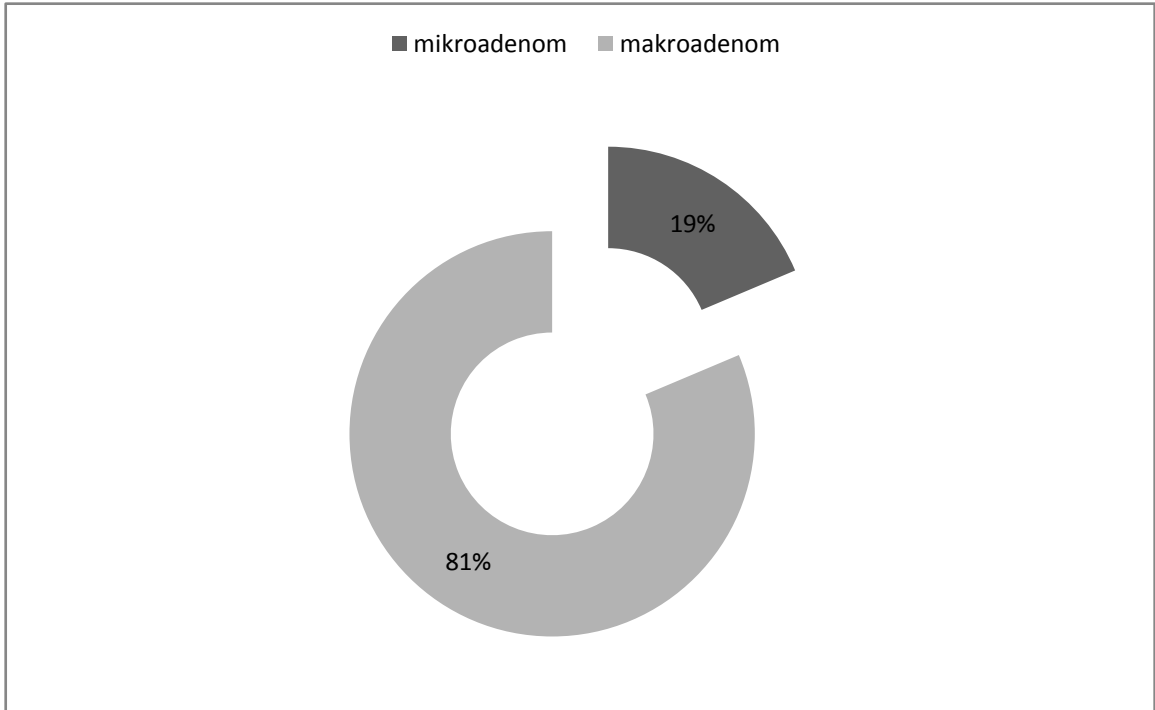
Nonfonksiyone adenomlu vakalar:

Nonfonksiyone adenomlar tüm olguların %26,8'ini oluşturmaktadır. Nonfonksiyone adenomlu vakaların %47,5'u kadın, %52,5'u erkekti (Tablo 24). Nonfonksiyone adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 48 yıl idi.

Tablo 24: Nonfonksiyone adenomlu vakalarda cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	28	47,5
Erkek	31	52,5

Adenom boyutu açısından bakıldığında nonfonksiyone adenomların %18,6'sı mikroadenom, %81,4'ü makroadenom şeklindeydi (Şekil 9).



Şekil 9: Nonfonksiyone adenomlu olgular-adenom boyutu arasındaki ilişki

Nonfonksiyone adenomlu olguların %89,8’inde tanı anında semptom olduğu tespit edildi. Bu semptomlardan en sık görüleni baş ağrısı (%35,4) idi. Diğer semptomlar görme bozukluğu (%22,5), cinsel isteksizlik (%4,8) idi. Vakaların %27,4’ünde nonspesifik semptomlar mevcuttu (Tablo 25). Hastaların %32’sinde laboratuvar incelemede hipofizer yetmezlik mevcuttu.

Tablo 25: Nonfonksiyone adenomlu olguların tanı anındaki semptomlara göre dağılımı

	Hasta Sayısı
	%
Baş ağrısı	35,4
Görme bozukluğu	22,5
Cinsel isteksizlik	4,8
Nonspesifik	27,4

Nonfonksiyone adenomlu olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde 39 (%69,6) hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi olan hastaların 13 (%23,2) tanesine hipofizer yetmezlik nedeni ile hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. Onbeş (%26,7) hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Bu hastalardan 2 tanesine hipofizer yetmezlik nedeni ile hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. Bir hastaya cerrahi sonrası RT uygulanmıştır. Üç vakanın tedavi bilgilerine ulaşamamıştır. Cerrahi tedavi uygulanan nonfonksiyone adenom vakalarının %89,1’i transsfenoidal yolla opere edilmiştir.

Nonfonksiyone adenom nedeni ile opere edilen 39 vakanın 11’inde (%28,2) postoperatif komplikasyon meydana gelmiştir. Bir olguda rinore ve menenjit, 2 olguda parsiyel diabetes insipitus, 6 olguda hipotiroidizm, 1 olguda geçici kreatinin yüksekliği ,1 olguda rinore tespit edilmiştir (Tablo 26).

Tablo 26: Cerrahi uygulanan nonfonksiyone adenom olgularında postoperatif komplikasyon oranları

	Hasta Sayısı	
	n	%
Rinore ve menenjit	1	1,6
Parsiyel diabetes insipitus	2	3,2
Hipotiroidi	6	9,6
Rinore	1	1,6
Geçici kreatinin yüksekliği	1	1,6

*Tablodaki % oran 59 nonfonksiyonel adenomlu vakadaki görülme sıklığına göre hesaplanmıştır.

Cerrahi tedavi alan nonfonksiyone adenom vakalarının 4 tanesinde reoperasyon yapılmıştır.

Nonfonksiyone adenomlu vakaların %3,5’inde cerrahi sonrası nüks tespit edilmiştir. Vakaların %17,8’inde cerrahiye rağmen rezidü tümör nedeniyle remisyon olmamıştır. Vakaların %8,9’u cerrahi sonrası remisyona girmiştir. %19,6’sında cerrahi sonrası kür tespit edilmiştir. %26,7 hasta tedavisiz takibe alınmıştır. On bir (%20) hastanın cerrahi sonrası takip bilgilerine ulaşamadı (Tablo 27).

Tablo 27: Nonfonksiyone adenom vakalarında tedaviye cevap ve oranları

	Hasta Sayısı
	%
Cerrahi sonrası kür	19,6
Cerrahi sonrası remisyon	8,9
Cerrahi sonrası remisyona girmeyen	17,8
Cerrahi sonrası nüks	3,5
Tedavisiz takip	26,7

TSH salgılayan adenomlu vakalar:

Olgularımızın 3'ü TSH salgılayan adenomdur. Vakaların ikisi erkek biri kadın idi. İkisinde hipofizer makroadenom birinde hipofizer mikroadenom saptanmıştır. Hipofizer mikroadenom olan kadın hasta tedavisiz takibe alındı. Diğer iki olgu cerrahi tedavi aldı. Cerrahi olan olgulardan biri transsfenoidal yolla operasyondan sonra octreotid ile takip edildi. Diğer de transsfenoidal olmak üzere iki kez opere edildi. Nüks nedeni ile üçüncü kez operasyon planlanan hasta kabul etmeyince octreotid ile takip edildi.

Diğer vakalar:

Olgulardan 1 tanesinde akromegali ve Cushing hastalığı birlikte görülmüştür. Hasta hipofizer makroadenomu olan erkek hastadır. Hasta ilki transkranial ikincisi transsfenoidal olmak üzere iki kez opere olmuştur. Hasta IGF-1 düzeylerinin yüksek seyretmesi üzerine octreotid ve pegvisomant tedavisi ardından gamaknife tedavi almıştır. Takibinde nüks gelişen hastaya cerrahi tedavi önerilmiştir.

5. TARTIşMA

Pituiter adenomlar pituiter hastalıklar içerisinde oldukça sık görülür. Tüm intrakranial kitleler içerisinde %10-%15 arasında görülen benign hipofiz tümörleridir (Lake ve ark., 2013). Sellar tümörlerin ise %85'ini oluşturur (Diri ve ark., 2014). Otopsi ve radyolojik çalışmalar ile prevalans %20'ye yükselebilir ki bunların çoğunu da klinik önemi olmayan insidentomalar oluşturur (Hall ve ark.,1994; Ezzat ve ark., 2004).

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterirler. Hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmeleri bu farklılığı oluşturur. Böylece bu tümörler bir takım endokrinolojik bozukluklara neden olurlar. Bu tümörlerin %70'i hormonal olarak aktiftir. Hipofiz adenomlarının büyüme, hormon salgılama, invazyon yapma özellikleri farklıdır ve önceden tespit edilemez. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalıp zamanla az bir büyüme göstermesine rağmen diğer bazı tümörler hızla progresyon göstererek etrafındaki kemiklere, vasküler ve nöral yapılara invazyon gösterirler (Diri ve ark., 2014).

Pituiter adenomlar yavaş büyüyen benign tümörler olmasına rağmen bazıları sellayı aşarak optik kiazma, kavernöz sinus, sphenoid sinus ve diğer komşu bölgelere invazyon yapabilirler (Asa, 2008). Bu durum pituiter adenomun agresif davranış göstereceğini veya tekrarlayacağını tek başına gösteren bir parametre değildir. Ayrıca alışmalar gösteriyor ki prognoz; hastanın yaşı ve cinsiyetine, tümörün tipine, büyüklüğüne, kavernöz sinus invazyonuna ve pituiter adenomun bazal hormon seviyelerine bağlı olabilir (Roelfsema ve ark.,2012).

Pituiter adenomlar, primer hücre kökenine ve sekrete edilen hormonun tipine göre sınıflandırılırlar. Eğer adenom sonuçta klinik semptom oluşturamıyorsa veya kanda saptanabilir düzeyde hormon sentezleyemiyorsa nonfonksiyonel olarak adlandırılır (Lake ve ark., 2013). Prolaktinomalar tüm adenomların %40 - %57'sini, nonfonksiyonel adenomlar %28-%37'sini, GH sekrete eden adenomlar %11-%13'n, ACTH sekrete eden adenomlar %1-%2 'sini oluştururlar. FSH, LH ve TSH sekrete eden adenomlar nadirdir (Fernandez ve ark., 2010; Daly ve ark., 2006).

Hipofiz tümörleri boyutlarına göre sınıflandırılırlar. Eğer tümör 10 mm'den büyükse makroadenom, 10 mm'den küçükse mikroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenomlar makroadenomlardan hafifçe daha sık görülürler (57,4% vs. 42,6%) (Daly ve ark., 2006).

Pituiter adenomlu hasta tek başına ya da kombine olarak üç tablo ile müracacat edebilir. Bunlardan ilki hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Bu durumda amenore-galaktore sendromu, Akromegali, gigantizm, Cushing hastalığı, sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekreteruar bulgu ve hastalıklar görülür. Bunların tersine büyük nonfonksiyone hipofiz adenomunda ve nadir olarak da hipofiz apopleksi sonucunda normal hipofiz glandının ya da stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişir. Son olarak da hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, fonksiyonel durumu, tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi ve dolayısıyla da prognozu etkileyen faktörlerdir. Hipofiz adenomlarının tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi veya radyoterapi ile, ya tek başına ya da kombine şekilde yapılır (Grigsby ve ark., 1989).

Transsfenoidal operasyon günümüzde hipofiz tümörlerinin ve selladaki diğer lezyonların çıkarılmasında temel cerrahi tekniktir. Son otuz yıl içinde transsfenoidal cerrahinin etkin ve emniyetli olduğu mortalitenin %0 ile %1 arasında olduğu ispatlanmıştır (Black ve ark., 1987; Ciric ve ark., 1997; Fahlbusch ve Buchfelder, 1988; Faria ve Tinndall., 1982; Wilson, 1984).

Çalışmamızda 220 olgunun %29,5 'u prolaktin salgılayan adenom, %27'si nonfonksiyonel adenom, %23,6'sı GH salgılayan adenom, %12,7'si ACTH salgılayan adenom, %5,4'ü GH ve prolaktin salgılayan adenom, %1,8'i TSH salgılayan adenom olarak tespit edilmiştir. Osamura ve arkadaşlarının hipofiz adenomlarının patolojisini araştırmak için yaptığı 382 olguluk bir çalışmada NFA'lar %31,5, GH salgılayan adenomlar %26,8, PRL salgılayan adenomlar %17,8 ve plurihormonal salgı yapan adenomlar %10,6 olgularda en sık görülen adenomlar olarak değerlendirilmiştir (Osamura ve ark., 2008). Diri ve arkadaşları pituiter adenom ve diğer sellar tümörleri değerlendirdikleri 243 vakalık çalışmasında 79 hasta akromegali, 75 hasta nonfonksiyone adenom, 42 hasta prolaktinoma, 7 hasta Cushing hastalığı, 2 hasta TSHoma, 15 hasta kraniofarinjioma, 12 hasta meningiom ve 12 hasta diğer sellar tümörler olarak belirtilmiştir (Diri ve ark., 2013).

Çalışmamızda 220 olgudan 129'u (%59) kadın, 91'i (%41) erkek idi. Olgularımızın tanı anındaki yaşları 18 ile 75 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 43,7 yıl idi. Kadın hastalarda yaş ortalaması 40,9 yıl, erkeklerde 47,7 yıl olarak tespit edilmiştir.

Olgularımızın yaş aralığını değerlendirdiğimizde tanı anındaki yaşları 18 ile 75 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 43,7 yıldır. Kadın hastalarda yaş ortalaması 40,9 yıl, erkeklerde 47,7 yıl olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Mikroadenomlu hastalarda tanı yaşı ortalama 37 yıl, makroadenomlu hastalarda tanı yaşı ortalama 47 yıl olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Farooq ve arkadaşlarının 100 olguluk makroadenom serisinde de makroadenomlar en sık 4. ve 5. dekatlarda (24 olgu) görülmüştür. Makroadenomun görülme sıklığı 40'lı yaşlarda (5. dekat) en fazladır (Farooq ve ark., 2010).

Çalışmamızda olgularımıza adenom boyutu açısından bakıldığında hastaların %38'inde hipofizer mikroadenom, %62'sinde hipofizer makroadenom tespit edilmiştir. Diri ve arkadaşlarının opere hipofiz adenomlarını inceledikleri retrospektif 243 olguluk çalışmasında vakaların %14'ü mikroadenom, %84'ü makroadenom olarak belirtilmiştir (Diri ve ark., 2014).

Olgularımıza başvuru anındaki şikayetleri açısından bakıldığında, en sık görülen semptomun baş ağrısı (%21) olduğu saptanmıştır. Bunu ellerde büyüme ve görme bozukluğu izlemektedir. Poon ve arkadaşlarının çalışmasında 29 makroadenom olgusundan 25'inde (%86) görme ile ilgili semptomlar tespit edilmiştir (Poon ve ark., 1995). Farooq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında makroadenomlu olguların %90'ında görme ile ilgili semptomlar gözlenmiştir (Farooq ve ark.,2010). Bu çalışmada görme ile ilgili semptomlardan sonra en sık görülen ikinci semptomun başağrısı olduğu belirtilmektedir. Nonfonksiyone adenomlarda en sık semptom Ebersold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında %72 ile görme bozukluğu, Comtois ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında %74 ile yine görme bozukluğudur (Ebersold ve ark.,1986; Comtois ve ark; 1991). Çalışmamızdaki görme ile ilgili semptomların daha düşük oranda çıkmasının sebebi, olguları sorgularken kendilerini en çok rahatsız eden şikayetlerinin ön planda belirtilmiş olması, görme bozukluğu semptomunun geri planda kalması olabilir. Ayrıca bazı olguların, özellikle yaşlıların görmede azalma veya görme alanı defekti olmasına rağmen, bu semptomların henüz farkına varamamış olmaları da bir diğer sebep olabilir.

MR günümüzde sellar ve parasellar bölgedeki tümörler için en iyi görüntüleme tekniğidir. Küçük doku farklılıklarını ayırt edebilme yeteneği MR'ı hipofiz bezini değerlendirmedeki en önemli araç haline getirmiştir. MR'ın hipofiz mikroadenomlarını saptamadaki güvenilirliği BT'den daha yüksektir, %70 civarında adenom saptanabilir (Asa ve ark.,1984).

Çalışmamızda olguların tanısında kullanılan ilk tetkik 196 olguda (%89) hipofiz MR'dır. Bunu beyin MR(%7,3) izlemektedir. Çalışmamızda insidental olarak tespit edilen 22 (%10) hipofiz adenom vakasının 21 tanesinde kullanılan görüntüleme tetkiki hipofiz MR, 1 tanesinde paranasal BT idi.

Sellar ve parasellar bölgede önemli nörovasküler yapılar bulunmaktadır. Bu yapıların anatomik ve fonksiyonel bütünlüklerinin korunması gereklidir. Bu nedenle transsfenoidal girişim zaman zaman karmaşık bir teknik haline gelebilmektedir. Sudkahar ve arkadaşlarının transsfenoidal cerrahi komplikasyonlarını araştırdıkları çalışmasında 85 makroadenomlu olgudan %23,5'de cerrahi sonrasında hipopituitarizm, %13'de rinore tespit etmişlerdir (Sudkahar ve ark.,2004) . Müslüman ve arkadaşlarının transsfenoidal cerrahi sonuçlarını değerlendirdikleri 103 olguluk çalışmasında olguların %8,9'unda ameliyat sonrası panhipopituitarizm, %2,9'unda rinore tespit etmişlerdir (Müslüman ve ark.,2011). Çalışmamızda cerrahi uygulanan olgularda postoperatif 27 vakada (%13,2) komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir. Vakaların hiçbirisinde postoperatif komplikasyona bağlı mortalite tespit edilmemiştir. Postoperatif komplikasyon gelişen vakalara bakıldığında; 8 vakada (%30) panhipopituitarizm, 5 vakada(%18,5) parsiyel diabetes insipitus, 3 vakada (%11,1) rinore ve menenjit, 3 vakada (%11,1) hipotiroidi, 2 vakada (%7,4) sadece rinore, 1 vakada (%3,7) oftalmopleji ve menenjit, 1 vakada (%3,7) akut böbrek yetmezliği, 1 vakada (%3,4) hipotiroidi ve diabetes insipitus, 1 vakada (%3,4) rinore ve pnömosefalus, 1 vakada (%3,4) derin ven trombozu ve 1 vakada da (%3,4) epistaksis tespit edilmiştir.

Prolaktin salgılayan adenomlar tüm hipofiz adenomları arasında en sık (%40-45) görülen adenomlardır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülürler (Arafah ve Nasrallah, 2001). Prolaktinomalar genellikle 20-50 yaş arasında görülür ve bu yaş aralığında kadınlarda erkeklerin 10 katı sıklığındadır (Mindermann ve Wilson, 1994). Prolaktinomaların çoğunu (>%90) mikroadenomlar oluşturur (Schlechte, 2003). Çalışmamızda da Prolaktin salgılayan adenomların en sık (%29,5) görüldüğü tespit edilmiştir. Daly ve arkadaşlarının hipofiz adenomlu hastalar ile yaptıkları çalışmasında prolaktinomalar %66, null cell adenomlar %14,7, somatotrop adenomlar %13,2 ve kortikotrop adenomlar %5,9 olarak belirtilmiştir (Daly ve ark., 2006).

Prolaktinoma vakalarımızın %61,5'u kadın, %38,5'u erkekti. Hastalarımızdaki ortalama tanı yaşı 40 bulunmuştur. Vakalarımızın %60'ı mikroadenom, %40'ı makroadenom şeklindeydi.

Mikroadenomlu vakaların literatüre göre daha az görülme sebebini genellikle hipofiz polikliniğimize makroadenomların refere edilmeleri ile açıklayabiliriz.

Prolaktinomalarda genellikle PRL düzeyleri ile tümör büyüklüğü arasında pozitif bir ilişkiden bahsedilir (Colao ve ark., 2003). Çalışmamızda da makroprolaktinoma vakalarının %67,8'inde prolaktin seviyeleri >200ng/ml, mikroprolaktinoma vakalarının %73'ünde prolaktin seviyeleri <200 ng/ml tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu idi.

Hiperprolaktinomaya bağlı başlıca klinik bulgular adet düzensizliği, galaktore, infertilite, libido kaybı, impotans, jinekomasti ve puberte gecikmesidir. Baş ağrısı, görme alanı defekti, hipopituitarizm bulguları, kranial sinir tutulumları (kavernöz sinus sendromu) ve rinore de kitle etkisine bağlı görülebilir (Mah ve Webster, 2002). Colao ve arkadaşları hiperprolaktinematik hastaları cinsiyete göre karşılaştırdıkları çalışmasında kadınlarda adet düzensizliğini %70, galaktoreyi %52, infertiliteyi %41, baş ağrısını %40 ve görme alanı defektini %12 sıklığında belirtmişlerdir. Aynı çalışmada erkeklerde libido kaybı-impotans %84, baş ağrısı %31, galaktore %14, görme alanı defekti %38 ve infertilite %18 olarak belirtilmiştir (Colao ve ark., 2003). Çalışmamızda prolaktinomalı olguların %83'ünde tanı anında semptom mevcuttu. Bu semptomlardan en sık görülen galaktore (%36) idi . Diğer semptomlar adet düzensizliği (%16,4), libido kaybı (%13,9), baş ağrısı (%11,3), görme bozukluğu (%6,3) idi. Vakaların %15,1 'inde ise nonspesifik semptomlar mevcuttu.

Prolaktinomalı olguların tedavi seçenekleri konusundaki tartışma hala güncelliğini korumaktadır. Tedavi edilmeyen mikroprolaktinomaların doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Erken osteoporozun önlenmesi, kalıcı hipogonadizm ve doğurganlığın düzeltilmesi için tüm mikroadenomlu hastalarda tedavi önerilmektedir (Schlechte ve ark., 1987; Biller ve ark., 1992). Çoğu otorite mikroprolaktinomalarda ilk tedavinin medikal tedavi olması görüşündedir. Bazı otoriteler ise medikal veya cerrahi tedavi ile başarı sağlanabileceğine inanmışlardır (Turner ve ark., 1999).

Makroprolaktinomalarla mikroprolaktinomaların tedavisi benzerdir, ana fark makro prolaktinomalarda cerrahi mikroprolaktinomalar kadar başarılı değildir (Arafah ve Nasrallah, 2001).

Prolaktinomalarda en uygun tedavi seçeneğinde tümör boyutları, serum PRL seviyesi, hastanın yaşı, cerrahi riski, hastanın medikal tedaviye uyumu ve fertilitiyi istemesi gibi faktörler rol oynar (Wilson, 1997). Prolaktinomalarda tedavide amaç tümör kitlesinin

azaltılması, hiperprolaktineminin düzeltilmesi ve anterior pituiter fonksiyonun korunmasıdır. Hedef prolaktin seviyelerinin tam olarak normale dönmesidir. Çünkü hiperprolaktinemi osteoporoz ve hipogonadizm gibi hormonal ve metabolik sonuçlara neden olabilir (Colao ve Lombardi, 1998).

Prolaktinomalarda primer tedavi genellikle medikaldir. Bu amaçla sıklıkla dopamin agonisti ajanlar (bromokriptin ve kabergolin) kullanılmaktadır. Mikroprolaktinomaların ve makroprolaktinomaların büyük kısmı kabergolin ve bromokriptin gibi ergo türevi dopamin reseptör agonistlerine cevap verirler (Levy, 2004). Primer olarak dopamin agonisti ile tedavi hastalarda başarılı, güvenli ve etkilidir (Schlechte, 2007). Colao ve arkadaşlarının dopamin agonistlerinin uzun dönem etkilerini inceledikleri çalışmasında normal prolaktin seviyelerine ulaşmada ilk seçenek kabergolin tedavisini güvenli olarak değerlendirilmiştir (Colao ve ark., 2003). Wang ve arkadaşlarının metaanalizinde normoprolaktinemiye ulaşmada, amenore/oligomenore ve galaktorenin düzeltilmesinde kabergolin tedavisinin bromokriptin tedavisinden daha efektif olduğunu belirtmişlerdir (Wang ve ark., 2012). Bromokriptin tüm prolaktinomalarda % 60-90 oranında prolaktin seviyesini normale getirir. Makroadenomaların % 60-80'inde tümör hacmini %25 oranında azaltır (Jaquet, 1993).

Çalışmamızda prolaktinomali olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde 7 (%1) hastaya yalnızca cerrahi tedavi, 36 (%55) hastaya medikal tedavi, 16 (%24,6) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi, 1(%1,5) hastaya cerrahi öncesi ve sonrası medikal tedavi uygulanmıştır. Bir (%1,5) hasta tedavisiz takibe, 1 (%1,5) hasta medikal tedavi sonrası takibe alınmıştır

Çalışmamızda Prolaktinoma nedeni ile takip edilen 65 vakanın 49'u kabergolin ile tedavi edilmişlerdir. İki vaka bromokriptin, 2 vaka kabergolin sonrasında bromokriptin, 2 vaka bromokriptin sonrası kabergolin ile tedavi edilmişlerdir.

Cerrahi tedavi prolaktinomalar için etkili ve güvenli bir tedavidir. Prolaktin sekrete eden adenom kistik, kısmen nekrotik anlamlı kan kolleksiyonu içermedikçe, kan prolaktin düzeyi tümörün boyutunu gösterir. Ayrıca preoperatif bazal PRL düzeyi sonucu doğru tahmin etmemizi sağlar, cerrahi kür sağlanabilirliği direkt olarak bazal PRL düzeyiyle ters ilişkilidir. Hatta postoperatif 1-2 gün içerisinde elde edilen PRL düzeyi sonucu daha doğru tahmin etmemizi sağlar; ölçülemeyen düzey (2 µg/L) %90'dan fazla kür olabileceğini gösterir. Postoperatif düzeylerin normal düzeyin üst limitinin biraz üzerinde olması adenomun inkomplet çıkarıldığını gösterir (Wilson, 1997). Transsfenoidal cerrahi sonrası

mikroprolaktinomalarda normal prolaktin sonuçlarının elde edilme oranı % 60-90 arasındadır. Çalışmamızda altmış beş prolaktinoma vakasının 24'üne (%38,4) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan prolaktinoma vakalarının %95,4'ü transsfenoidal yolla opere edilmiştir. Massoud ve arkadaşlarının 64 mikroprolaktinomalı olguların çalışmasında olguların % 90'ında normal prolaktin konsantrasyonunu elde ettiklerini bildirmişlerdir (Massoud, 1996). Feigenbaum ve arkadaşlarının çalışmasında makroadenomaların % 85,7'sinde, mikroadenomların % 77'sinde kür elde ettiklerini bildirmişlerdir. Olguların % 74,3'ünde total tümör eksizyonu, % 6'sında rezidü tümör bildirmişlerdir (Feigenbaum ve ark.,1996). Gillam ve arkadaşlarının primer cerrahi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında remisyon oranlarını mikroprolaktinomalarda (%74,7), makroprolaktinomalardan (%33,9) daha yüksek saptamışlardır (Gillam ve ark., 2006).

Çalışmamızda mikroprolaktinoma vakalarının %76'sının yalnızca kabergolin sonrası, %3'ünün yalnızca bromokriptin sonrası remisyona girdiği tespit edilmiştir. %3'ünün cerrahi tedavi sonrası, %6'sının cerrahi sonrası kabergolin ile, %3'ünün cerrahi sonrası bromokriptin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. %3'ünün kabergolin sonrası nüksedip bromokriptin ile remisyona girdiği, %3'ünün bromokriptin ile remisyona girmeyip kabergolin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Makroprolaktinoma vakalarının %24'ünün kabergolin ile remisyona girdiği, %36'sının cerrahi sonrası kabergolin ile, %8'inin yalnızca cerrahi tedavi ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Vakaların %16'sinin cerrahi sonrası remisyona girmediği bu vakaların %4'ünün kabergolin ile remisyona girdiği tespit edilmiştir. Medikal tedaviye cevap oranları literatürle uyumlu idi.

GH salgılayan adenomlar tüm pituitar tümörlerin %20'sini oluşturur (Arafah ve Nasrallah,2001). Akromegali vakalarının %95'inde sebep hipofizer tümörden GH hipersekresyonudur. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülürler. En sık hayatın dördüncü veya beşinci dekatında görülürler (Arafah ve Nasrallah, 2001). Çalışmamızda GH salgılayan adenomlar tüm olgularımızın %29,1'ini oluşturmaktadır. GH salgılayan adenomlarda %57 olgu kadın ,%43 olgu erkek idi. GH salgılayan adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 45 olarak saptandı. Literatürle uyumlu idi.

Literatüre bakıldığında hipofizer akromegali hastalarında %30 sıklıkla hiperprolaktinemi bulgusu saptanmaktadır. Bunun sebebi hipofiz sapına bası veya tümör hücrelerinden eş zamanlı prolaktin salgılanmasıdır (Arafah ve Nasrallah, 2001). Moyes ve arkadaşlarının 15

akromegali hastasını inceledikleri çalışmalarında hastaların 2 (%13) tanesinde hiperprolaktinemi bulunmuştur (Moyes ve ark., 2008).

Çalışmamızda GH salgılayan adenomlu vakaların %20'sinde prolaktin yüksekliği de tespit edilmiştir.

GH salgılayan adenomlarda tanı anında tümör boyutu genellikle 1 cm'den büyüktür. %10'dan azında mikroadenom mevcuttur (Aron ve ark., 1995). Swearingen ve arkadaşlarının yaptıkları 162 hastayı içeren retrospektif çalışmada 129 hastada (%80) tanı anında makroadenom mevcuttu (Swearingen ve Barker, 1998). Çalışmamızda GH salgılayan adenomların %79'u makroadenom, %21'i mikroadenom şeklinde idi. Literatürle uyumlu idi.

Akromegalide GH'un kronik hipersekresyonuna bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Kemiklerde büyüme özellikle de kafatası ve mandibula kemiklerinde büyüme ile karakterizedir (Aron ve ark., 1995). Çoğu hastada 5-10 yıllık hikayesi olan yüz değişikliği, kemiklerde büyüme, yumuşak doku kalınlaşması, deri değişiklikleri, DM, HT ve kardiyovasküler semptomlar ile kendini gösterir. Ek olarak bazı hastalarda uyku bozuklukları, hipopituitarizm, baş ağrısı ve görme bozuklukları görülebilir (Arafah ve Nasrallah,2001). Çalışmamızda olguların %92,2'sinde tanı anında semptom mevcuttu. En sık görülen semptom ellerde ve ayaklarda büyüme (%68,7) idi. Diğer semptomlar baş ağrısı (%18,7), görme bozukluğu (%7,8), ses kısıklığı (%1,5), cinsel isteksizlik (%1,5), dilde büyüme ve horlama (%1,5) idi.

GH fazlalığı ve onların bilinen komplikasyonlarının kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine olan olumsuz etkisi nedeni ile tüm akromegali hastalarında tedavi endikedir. GH salgılayan adenomlarda tedavide hemen hemen tüm otoritelerde fikir birliği transsfenoidal adenomektomidir. Cerrahi adenomektomi GH salgılayan adenom hastalarında en iyi primer tedavi yöntemidir. Rezidü tümörü olan veya cerrahi yapılamayan hastalarda radyoterapiyle beraber veya olmaksızın medikal tedavi ile tedavi edilmelidirler. Medikal tedavi bir dopamin agonisti (kabergolin, bromokriptin), octreotid (uzun etkili somatostatin analogu) veya ikisini içermelidir. Somatostatin analogları akromegali hastalarının çoğunda ilk seçilen medikal tedavidir. Octreotid ve lanreotid sentetik somatostatin analoglarıdır. Bu analogların depo formları octreotid LAR, lanreotide LAR ve lanreotide jel'dir. Freda ve arkadaşlarının çalışmasında octreotid LAR ile tedavi edilen hastaların %57-%67'sinde GH düzeyi <2,5 µg/l ve normal IGF-1 düzeyine ulaşarak adjuvan tedavi sağlanmıştır. Lanreotid LAR ile tedavi edilen hastaların %47-%48'inde GH düzeyi <2,5 µg/l ve normal IGF-1 düzeyine ulaşarak

adjuvan tedavi sağlanmıştır (Freda ve ark., 2005). GH reseptör antagonisti olan pegvisomant'ın piyasa sunulmasıyla bazı hastaların tedavi yönetimine yeni bir boyut kazandırmıştır. Pegvisomant cerrahi ve /veya RT ve diğer medikal tedavilere cevap vermeyen veya insulin rezistansında faydalı olabileceğinden glukoz kontrolü sağlanması gereken hastalarda kullanılır (Biller ve ark., 2010). Tüm tedavi şekillerinde hedef plazma IGF-1 konsantrasyonunu normale getirmek olmalıdır. Cozzi ve arkadaşlarının geniş vaka serisine sahip çalışmasında 51 hastada primer, 59 hastada adjuvan tedavi olarak octreotid LAR kullanılmıştır. Dört yıl sonunda %72 hastada GH hipersekresyonunda baskılanma ($GH < 2 \text{ ng/ml}$), %75 hastada IGF-1 normalizasyonu sağlamıştır (Cozzi ve ark., 2003)

Colao ve ark. yeni tanı 56 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmasında ilk seçenek octreotid LAR ile tedavi edilen hastaların 24 ay sonunda %80'inde GH ve IGF-1 kontrolü sağladıklarını belirtmişlerdir (Colao ve ark., 2007). Çalışmamızda altmış beş akromegali vakası tedavi açısından incelendiğinde 19 (%29) hastaya yalnızca cerrahi tedavi, 4 (%6,1) hastaya medikal tedavi, 21 (%32) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi, 1 hasta medikal tedavi sonrası gamaknife, 2 (%3) hastaya cerrahi öncesi ve sonrası medikal tedavi uygulanmıştır. Bir (%1,5) hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Üç (%4,6) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi ve RT, 9 (%15,3) hastaya cerrahi sonrası medikal tedavi ve gamaknife uygulanmıştır. Cerrahi sonrası medikal tedavi alan hastalardan nüks nedeni birine gamaknife, diğerine RT önerilmiştir.

Akromegali nedeni ile takip edilen 65 vakanın medikal tedavisi incelendiğinde 33 hastaya octreotid uygulanmıştır. Octreotid alan hastalardan 3'ü beraberinde pegvisomant, 3'ü pegvisomant ve kabergolin, 2'si kabergolin kullanmıştır. İki hastaya preoperatif dönemde lanreotide, postoperatif dönemde octreotid tedavisi uygulanmıştır. İki hasta sadece lanreotid tedavisi almıştır. Bir hasta lanreotid sonrası pegvisomant, 1 hasta octreotid sonrası lanreotid, 2 hasta da octreotid ve kabergolin tedavisi almıştır.

Tedavi hedefi erken dönemde hipofizer adenomlu tüm hastalarda GH sekresyonunu normale getirmek, pituiter fonksiyonları normale döndürmek ve tümörün mekanik etkilerini çevre dokulardan korumak olmalıdır (Arafah ve Nasrallah, 2001). Tedavi edilmemiş akromegali mortalite riskini iki kat artırır. Tedavi sonrası GH seviyelerinin tekrar normal seviyeye gelmesi ile beklenen yaşam süresi uzatılır (Serri ve ark., 2004). GH salgılayan adenomlarda postoperatif ölçülen değerin 5 ng /ml 'nin altında olması gerekir (Ross ve Wilson, 1988). IGF-1 (somatomedin C) GH sekresyonu tarafından regüle edilen, GH'un etkilerinin periferik mediatörüdür. IGF-1 seviyesi gün içinde fluktuasyon göstermez, kandaki seviyesi GH

sekresyonun güvenilir bir göstergesidir. Swearingen ve arkadaşlarının 1979-1996 yılları arasında takip ettikleri, transsfenoidal cerrahi uygulanan ve remisyon kriteri olarak; bazal GH<2,5 ng/ml, glukoz yüklemesi sonrası GH<2ng/ml ve İGF-1'in normal seviyede olması olarak kabul ettikleri 162 akromegali hastasının %57'sinin postoperatif remisyonu girdiğini belirtmiştir (Swearingen ve Barker, 1998). Abosch ve ark. 254 akromegali olgusunda transsfenoidal mikrocerrahi adenom rezeksiyonu ile %76 remisyon, %24 hastalığın devam ettiğini bildirmişlerdir (Abosch ve ark.,1998). Shimon ve ark. 98 transsfenoidal cerrahi geçiren akromegali olgusunda endokrinolojik takipleri değerlendirmişler ve tek operasyonla %74 remisyon elde etmişlerdir (Shimon ve ark., 2001). Ross ve ark. 214 growth hormon sekrete eden adenomlu olguda transsfenoidal cerrahi sonrası sonuçları değerlendirmişler ve olguların %56'sında postoperatif GH düzeylerini 5 ng/ ml'nin altında tesbit etmişlerdir. Postoperatif GH düzeyi 5 ng/ml'nin altında olan bütün hastalarda klinik olarak düzelme gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (Ross ve Wilson, 1988).

Çalışmamızda bazal GH <5 ng /ml, IGF-1 düzeyinin yaşa göre normal seviyede olması remisyon kriteri olarak kabul edildi. Sheaves ve arkadaşlarının 1985-1993 yılları arasında transsfenoidal cerrahi uygulanan 100 akromegali hastasını inceledikleri ve GH<5 mU/l seviyelerini remisyon kabul ettikleri retrospektif çalışmada, hastaların %42'si postoperatif remisyonu girdiği belirtilmiştir (Sheaves ve Jenkins, 1996). Çalışmamızda GH salgılayan adenom vakalarının %11,8'sinde cerrahi tedavi ile kür elde edildiği tespit edilmiştir. Vakaların %13,5'inde yalnızca cerrahi ile, %6,7'sinde yalnızca medikal tedavi ile, %13,5'inde cerrahi ve medikal tedavi ile, %3,3'ünde cerrahi, medikal ve gamaknife tedavisi ile, %1,6'sında cerrahi ve RT tedavisi ile %3,3'ünde medikal ve gamaknife tedavisi ile remisyon elde edilmiştir.

Transsfenoidal cerrahiyi takiben en sık rastlanan pituiter disfonksiyon diabetes insipidus'dur. Özellikle suprasellar adenomlarda olmak üzere geçici Dİ görülme riski %15-60'dır ve kalıcı Dİ daha nadirdir (Zervas, 1984). Rinore transsfenoidal girişimin en sık (%3-4) komplikasyonlarından biridir (Ciric ve ark. 1997). Sheaves ve arkadaşlarının 1985-1993 yılları arasında transsfenoidal cerrahi uygulanan 100 akromegali hastasını inceledikleri çalışmada sekiz hastada kalıcı diabetes insipidus, 21 hastada postoperatif pituiter hormon eksikliği bildirilmiştir (Sheaves ve Jenkins, 1997) . Swearingen ve arkadaşlarının 1979-1996 yılları arasında takip ettikleri, transsfenoidal cerrahi uygulanan hastaların %8'inde postoperatif hipofiz hormon eksikliği, %1,3'ünde kalıcı diabetes insipidus bildirmişlerdir (Swearingen ve Barker, 1998).

Çalışmamızda akromegali nedeni ile opere edilen 55 vakanın 5'inde (%9) postoperatif komplikasyon meydana gelmiştir. Bir olguda rinore ve menenjit, 1 olguda parsiyel diabetes insipitus, 1 olguda hipotiroidi, 1 olguda oftalmopleji ve menenjit, 1 olguda panhipopituitarizm oluşmuştur.

ACTH salgılayan adenomlar tüm pituiter adenomların yaklaşık olarak %10-12 kadarını oluşturur. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadın erkek / oranı 8:1 dir. Yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatında görülme insidansı pik yapar (Mindermann ve Wilson, 1994; Tsigos ve ark., 1995). ACTH salgılayan adenomlar endojen hiperkortizolizmin en yaygın sebebidir, Cushing sendromunun ise %65-70 sebebi Cushing hastalığıdır. Genellikle benign olmasına rağmen diğer pituiter adenom tümörlerinden daha invazivdir (Arafah ve Nasrallah, 2001).

Çalışmamızda ACTH salgılayan adenomlar tüm olgularımızın %12,7'sini oluşturmaktadır. ACTH salgılayan adenomlarda %82,1 olgu kadın, %17,9 olgu erkek idi. ACTH salgılayan adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 37 yıl idi. Literatürle uyumlu idi.

Cushing hastalığında adenomlar genellikle mikroadenomdur. Çalışmamızda ACTH salgılayan adenomların %71,4'ü mikroadenom, %28,6'sı makroadenom şeklinde idi. Literatürle uyumlu idi.

ACTH salgılayan adenomlarda semptom ve bulgular aşırı ACTH salgılamasına ve bunun sonucu olarak glukokortikoid üretiminin artmasına bağlıdır. Tanı anında bu tümörlerin çoğunun küçük, bazılarının invaziv ve diğer kısmının büyük olmasına rağmen hastalar görme bozuklukları ve baş ağrısı ile başvurabilirler. Büyük adenomlu hastalarda hastalığın ilk başvurusu pituiter tümör apopleksisi olabilir. Hiperkortizolizmin semptom ve bulguları santral obezite, kolay morarma, hiperlipidemi, diabetes melitus, proksimal kas miyopatisi, mor stria, hiperpigmentasyon, hipertansiyon, hirsutizm, akne, adet düzensizliği, duygu değişiklikleri, supraklavikuler ve dorso servikal yağlanmada artış, kötü yara iyileşmesi, libido kaybı, osteoporoz ve hiperglisemidir (Arafah ve Nasrallah, 2001; Biller ve ark., 2010).

Çalışmamızda ACTH salgılayan adenomlu olguların %100'ünde tanı anında semptom mevcuttu. En sık görülen semptom kilo alımı (%26) idi. Sık görülen diğer semptomlar kolay morarma (%18), vücutta şişme (%18), kıllanma artışı (%12), galaktore (%6), baş ağrısı (%6), infertilite (%4), görme bozukluğu (%2), regüle olmayan diabetes mellitus (%2) idi. Olguların %6'sında nonspesifik semptomlar mevcuttu.

Cushing hastalığı olan hastalarda ilk tedavi uzman pituiter cerrah tarafından yapılan pituiter cerrahidir. Pasireotide ve kabergolin gibi medikal tedavi ile yapılan küçük çalışmaların erken sonuçları cesaret verici olsa da daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Biller ve ark., 2010). ACTH sekrete eden adenomların ortalama boyutu 4 mm civarındadır. ACTH sekrete eden adenomların ortalama üçte biri 3 mm' den küçüktür. Kontrastlı yüksek rezolüsyonlu koronal planda MR incelemesi sonucu saptanma oranı %70 civarındadır (Luadecke ve ark., 1996). Radyolojik yöntemlerle hipofizde adenom saptanmayan olgularda yüksek doz deksametazon süpresyon testinde %50 veya daha fazla süpresyon sağlanıyorsa tedavi hipofize yönelik olmalıdır (Chandler ve ark., 1987). Bu olgularda petrozal sinus kateterizasyonu sırasında alınan venöz kan örneğinde, aynı anda periferden alınan kana göre daha yüksek ACTH seviyesi tesbit edilmesi hipofiz adenomunu destekler. Cerrahi eksplorasyon ile adenom genellikle ortaya çıkarılır, adenom bulunmazsa ve hasta fertilite istemiyorsa hipofizin % 80-90' ı çıkarılmalıdır (Ram ve ark., 1994; Tindal ve ark., 1990; Luadecke ve ark., 1996). ACTH salgılayan pituiter adenomlarda hızlı klinik cevap, düşük komplikasyon oranı ve etkinliğinden dolayı birinci tedavi selektif transsfenoidal rezeksiyondur. Selektif mikrocerrahi ile tedavi mikroadenomlu hastaların yaklaşık %85-%90' ında hiperkortizolizmi başarılı bir şekilde düzeltmiştir (Luadecke, 1991; Mampalam ve ark., 1988). İkinci aşama tedavi radikal cerrahi, RT, stereotaktik radyocerrahi, medikal tedavi ve bilateral adenalektomidir (Biller ve ark., 2008; Oyesiku, 2007). On yıl sonunda Cushing hastalığında kür oranları pituiter cerrahi ve RT 'de sırasıyla yaklaşık olarak %77 ve %55 'dir (Sonino ve ark., 1996).

Şu anda Cushing hastalığında küratif medikal tedavi yoktur. Yaygın olarak kullanılan ajanlar adrenal bezlerde steroidogenez inhibisyonu yaparak kortizol düzeylerini azaltırlar böylece hedef hastalığın altta yatan sebebine yönelik değildir. Adrenale yönelik direk tedavi (örn.ketokonazol ve metirapon) genellikle ciddi hastalığı olan hastalarda preoperatif veya radyasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılır. Cushing hastalığının pituiter beze yönelik tedavisinde kullanılan ajanlar rosiglitazone ve pioglitazon gibi PPAR- γ agonistleri, bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri ve pasireotide gibi somatostatin analoglarıdır (Biller ve ark., 2010).

Çalışmamızda yirmi sekiz Cushing hastalığı vakasının tedavisi incelendiğinde 21 (%84) hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bir hastaya cerrahi riskli olduğundan gamaknife tedavi uygulanmıştır. Üç (%12) hasta tedavisiz izleme alınmıştır. Bir hastaya da cerrahiye cevap

alınmadığından metirapon tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan vakaların %100'ünün transsfenoidal yolla opere edildiği tespit edilmiştir.

Transsfenoidal cerrahi sonrası remisyon oranı %85-90 arasında bildirilmiştir (Luadecke ve ark., 1996). Bogan ve arkadaşlarının 100 vakalık Cushing çalışmasında cerrahi ile %78 başarı belirtilmiştir (Bogan ve ark., 1983). Shimon ve ark. 82 Cushing olguluk çalışmasında bir operasyonla %78 remisyon bildirilmiştir (Shimon ve ark., 2002). Çalışmamızda postoperatif 1 mg dxt supresyon testi sonrası kortizol <1,8 µg/dL değeri remisyon kriteri olarak kabul edilmiş olup vakaların %45'inde cerrahi sonrası kür, %15'inde cerrahi sonrası remisyon tespit edilmiştir. Literatüre göre remisyon oranlarının daha düşük olmasının sebebini, kliniğimize tanıda ve tedavide geç kalınmış veya dirençli vakaların başvurmuş olmasıyla açıklayabiliriz.

Cushing hastalığında rekürrens oranı Kartal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk üç yılda mikroadenomlu hastalarda %11, makroadenomlu hastalarda %25 olarak belirtilmiştir (Kartal ve ark., 2011). Çalışmamızda Cushing hastalığı olan vakaların %20'sinde cerrahi sonrası ilk üç yıl içerisinde nüks gelişmiştir.

Klinik olarak nonfonksiyonel pituiter adenomlar hipofizer hormon aşırı üretiminin klinik ve biyokimyasal kanıtlarının yokluğu ile karakterizedir. Yinede immunohistokimya gösteriyor ki, klinik nonfonksiyonel adenomların çoğunda pituiter hücre pozitifliği mevcuttur. %20-40'ında immunohistokimyasal pituiter hücre negatiftir. Bunlara null cell adenomlar denir. Klinik olarak nonfonksiyonel pituiter adenomların %40-65'inde gonadotrop hücre pozitifliği mevcuttur (Dekkers ve ark., 2008).

Bundan yaklaşık birkaç yıl önce tüm adenomların %20-25 'i nonfonksiyonel yada sekrete etmeyen adenom olarak düşünülüyordu. Son çalışmalarda kullanılan duyarlı yöntemler göstermiştir ki bu tümörlerin çoğu FSH, LH veya her ikisini üretiyorlar. Bu tümörlerde hormon sekresyonu minimal yada ineffectif ve klinik davranışları ise inaktif tümördür (Samuels ve Ridgway, 1995; Snyder, 1995; Arafah ve Nasrallah, 2001). Bu tümörler 4.ve 5. dekatta erkeklerde kadınlardan sık görülürler.

Dekkers ve ark. 28 nonfonksiyonel makroadenomlu hastayı içeren çalışmasında ortalama yaş 55 yıl olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada erkek /kadın oranı 15/13 olarak bildirilmiştir (Dekkers ve ark., 2007). Çalışmamızda nonfonksiyone adenomlar tüm olguların %26,8'ini oluşturmaktadır. Nonfonksiyone adenomlu vakaların %47,5'u kadın, %52,5'u erkekti. Nonfonksiyone adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 48 yıl idi.

Nonfonksiyonel hipofizer adenomlar genellikle makroadenomdur, bu yüzden kitle etkisi veya hipopituitarizm ile başvururlar. Çalışmamızda nonfonksiyone adenomların %18,6'sı mikroadenom, %81,4'ü makroadenom şeklindeydi. Literatürle uyumlu idi.

Nonfonksiyone hipofiz adenom tanısı koyarken akromegali veya Cushing hastalığı gibi hormonal aktif pituiter adenomların bulgu ve semptomlarını içeren fizik muayene ve medikal hikaye değerlendirilmeli ve aşırı hormon üretimi dışlanmalıdır (Dekkers ve ark., 2008).

Klinik nonfonksiyonel pituiter adenomlar sella tursikaya sınırlıdır ve herhangi bir bulgu ve semptoma neden olmazlar. Bunlar genellikle diğer endikasyonlar için uygulanan radyolojik görüntüleme sırasında insidental olarak saptanırlar (Karavitaki ve ark., 2007). Klinik nonfonksiyonel makroadenomların klinik bulgu ve semptomları tümörün kitle etkisine bağlıdır. Ana şikayetler baş ağrısı, görme keskinliğinde azalmayla beraber veya beraber olmadan görme alanı defektleri ve hipopituitarizm etkileridir (Dekkers ve ark., 2006). Diğer semptomlar apopleksi, kranial sinir defisitleri ve optik sinir atrofisidir (Zhang ve ark., 1999; Nielsen ve ark., 2006) .Baş ağrısı vakaların %40-60'ında mevcuttur. Görme alanı defektleri de makroadenom ile başvuran hastaların çoğunda mevcuttur (Scheithauer ve ark., 2000). Dekkers ve ark. 28 nonfonksiyonel makroadenomlu hastayı içeren çalışmasında hastaların ilk başvurusunda %44'ünde hipofizer yetmezlik, %14'ünde görme alanı defektleri, %14'ünde apopleksi ve %7'sinde kronik baş ağrısı bildirilmiştir (Dekkers ve ark., 2006)

Çalışmamızda nonfonksiyone adenomlu olguların %89,8'inde tanı anında semptom olduğu tespit edildi. Bu semptomlardan en sık görüleni baş ağrısı (%35,4) idi. Diğer semptomlar görme bozukluğu (%22,5), cinsel isteksizlik (%4,8) idi. Vakaların %27,4'ünde nonspesifik semptomlar mevcuttu. Hastaların %32'sinde hipofizer yetmezlik mevcuttu.

Pituiter mikroadenom tümörlerin büyümesi çok nadir gözlenir (Feldkamp ve ark., 1999). Otopsi serilerinde tüm adenomların %99'u mikroadenom bulunmuştur, sadece 0.4% makroadenomdur (Molitch, 2008). Tüm bunlar destekliyor ki mikroadenomların makroadenoma progresyonu çok nadirdir (Burrow, 1981).

Nonfonksiyonel makroadenomlarda tedavi seçimi transsfenoidal cerrahidir. Özellikle görme alanı defektlerinde tedavi transsfenoidal cerrahidir. Çünkü optik sinirin acil dekompresyonu sadece cerrahi ile mümkündür. Cerrahi hastaların yaklaşık %80'inde görme fonksiyonlarını düzeltir (Dekker ve ark., 2006). Cerrahinin amacı tümör kitlesini küçültmek, komşu vital

yapılar üzerindeki basıyı kaldırmak ve patolojik tanıyı elde etmektir. Transsfenoidal teknikle adenomun total çıkarılması her zaman mümkün olmasa da çoğunlukla uzun süreli semptomsuz dönemler gerçekleştirilebilir (Ebersold ve ark., 1986; Rodziewicz ve ark., 1996). Şu anda nonfonksiyonel adenomlar için standart bir medikal tedavi yoktur. Postoperatif RT yetersiz cerrahi sonrası kullanılabilir (Aron ve ark., 1995).

Çalışmamızda 39 (%69,6) hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi olan hastaların 13 (%23,2) tanesine hipofizer yetmezlik nedeni ile hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. On beş (%26,7) hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Bu hastalardan 2 tanesine hipofizer yetmezlik nedeni ile hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. Bir hastaya da cerrahi sonrası RT uygulanmıştır.

TSH sekrete eden adenomlar yaygın değildir, tüm pituiter adenomların yaklaşık %1'ini oluşturur. Beck-Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tespit etmişlerdir (Beck-Peccoz ve ark., 1996). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülürler. Kadın/erkek oranı: 1.7/1 'dir. Çalışmamızda 220 vakadan 3'ü TSH salgılayan adenomdur. Vakaların ikisi erkek biri kadın idi.

TSH salgılayan adenomlu hastalar genellikle tirotoksikoz, guatr ve serumda tiroid hormonlarının her ikisinin de yükselmesiyle başvururlar (Aron ve ark., 1995). Çalışmamızda da hastalarımızda başvuruda yüksek tiroid hormonlarına rağmen suprese olmayan TSH düzeyi mevcuttu.

Transsfenoidal cerrahi ile adenom rezeksiyonu en iyi tedavi yöntemidir. Cerrahiye rağmen TSH hipersekresyonu devam ediyorsa medikal tedavi (somatostatin analogları; octreotid) veya RT kullanılır. Radyasyon tedavisinden fayda yıllar sonra görülür ve hipopituitarizm ile ilişkili yan etkileri vardır. Octreotid tedavisinde; kısa etkili ve uzun etkili preparatlar hastaların %80-90'ında TSH aşırı sekresyonunun kontrolünde etkilidir (Comi ve ark., 1989; Chanson ve ark.,1993). Beck –Peccoz ve arkadaşları 177 vakalık çalışmada yalnızca cerrahi ile %62,5 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tiotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvan radyoterapi gerektiğini bildirmişlerdir (Beck-Peccoz ve ark., 1996). Sanno ve arkadaşları 16 tiotropin pituiter adenom olgusunda cerrahi ile %62,5, cerrahinin radyasyon ve medikal tedavi ile kombinasyonu ile %87,5 remisyon bildirmişlerdir (Sanno ve ark., 2000).

Çalışmamızda TSH salgılayan hipofizer mikroadenomu olan kadın hasta tedavisiz takibe alındı. Diğer iki makroadenom olgusu cerrahi tedavi aldı. Cerrahi olan olgulardan biri transsfenoidal yolla operasyondan sonra octreotid ile takip edildi. Diğer de ikinci operasyon da transsfenoidal olmak üzere iki kez opere edildi. Nüks nedeni ile üçüncü kez operasyon planlanan hasta kabul etmeyince octreotid ile takip edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipofiz adenomlarının biyolojik ve morfolojik özellikleri değişkenlik gösterir. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalıp yıllarca büyüme göstermezken, nadir de olsa metastaz yapan hipofiz karsinomlarına da rastlanabilmektedir. Ancak bu tümörler histolojik olarak benign tümörlerdir.

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

Hipofiz adenomlarının en iyi tedavisi cerrahi tedavidir. Transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümör çıkarılırken normal pituiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır. Prolaktinomalarda ise diğer adenomlardan farklı olarak öncelikli tedavi medikal tedavidir. Medikal tedavi ile prolaktinomalarda kür ve remisyon oranları yüksektir.

Hipofiz adenomlarının erken tanısı, tedaviye uyum ve hastanın düzenli kontrollerine gelmesi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Bu amaçla hastaların bilinçlendirilmesi gereklidir.

7. KAYNAKLAR

- **Abosch A, Tyrrell JB., Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:** Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(10):3411-3418
- **Al-Brahim NY, Asa SL:** My approach to pathology of the pituitary gland. J Clin Pathol 2006; 59:1245-1253
- **An endocrine Society Clinical practice, Guideline :**J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273-288
- **Arafah BM, Nasrallah MP:** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. Endocr Relat Cancer 2001; 8:287-305
- **Aron DC, Tyrrell JB, Wilson CB:** Pituitary Tumors Current Concepts in Diagnosis and Management. West J Med 1995; 162: 340-352
- **Asa SL, Ezzat S:** The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. Endocr Rev 1998; 19:798-827
- **Asa SL, Ezzat S:** The pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Cancer 2002; 2: 836-849
- **Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Ezrin C, Weiss MH:** Sellar glomangioma. Ultrastruct Pathol 1984; 7: 49-54
- **Asa SL:** Practical pituitary pathology: What does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med 2008; 132:1231-1240
- **Asa SL:** The pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clinic North Am 1999, 28 (1) :13-43
- **Balkancı ZD, Sevgili AM:** Biyolojik ritimler ve anestezi. Anestezi dergisi 2005; 13(4): 223-236
- **Barker FG, Klibanski A, Swearingen B:** Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4709-4719
- **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L.:** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 1996; 17:610-638

- **Beck-Peccoz P, Persani L, Mantovani S, Cortelazzi D, Asteria C:** Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism* 1996; 45(8 Suppl 1): 75-79
- **Beck-Peccoz P, Persani L:** Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 83-88
- **Bilbao JM:** Pituitary Gland. In Rosai J, ed. *Ackerman's Surgical Pathology*, St. Louis, Mosby, 1996; 8(2):2415-2447
- **Biller BMK, Baum HBA, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A:** Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:692-697
- **Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M:** Treatment of ACTH dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2454-2462
- **Biller MK, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M:** Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *Biller et al. BMC Endocrine Disorders* 2010; 10(10):1-14
- **Black PM, Zervas NT, Candia G.:** Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987; 20:920-927
- **Bogan JE, Tyyrell BJ, Wilson CB:** Transsphenoidal microsurgical management of cushing's disease : Report of 100 cases. *J Neurosurg* 1983; 59: 195-200
- **Brown RL, Weiss RE:** Ann aproach to the evaluation and treatment of cushing disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(Suppl 9): 37-46
- **Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K:** Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 1981; 304:156-158
- **Chandler WF, Scheteingart DE, Lloyd RV:** Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg* 1987; 66:204-212
- **Chanson P, Brochier S:** Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(11 Suppl International): 93-99

- **Chanson PH, Weintraub BD, Harris AG:** Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119:236-240
- **Childs GV:** Division of labor among gonadotropes. *Vitam Horm*, 1995; 50:215-286
- **Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D:** Complications of Transsphenoidal surgery: results of a national survey, Review of the literature and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-237
- **Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, di Somma C, Pivonello R, Lombardi G:** Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349:2023-2033
- **Colao A, Lombardi G:** Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352:1455-1461
- **Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G:** Beneficial effect of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:579-587
- **Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G:** Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:325-331
- **Colohan ART, Grady MS, Bonnin JM, Thorner MO, Kovacs K, Jane JA :** Ectopic pituitary gland simulating a suprasellar tumor. *Neurosurgery* 1986; 20; 43-48
- **Comi RJ, Maton PN, Go VL, Gorden P:** Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201–995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Annals of Internal Medicine* 1989; 110: 35-50
- **Comtois R, Beauregard H, Somma M:** The Clinical and Endocrine Outcome to Transsphenoidal Microsurgery of Nonsecreting Pituitary Adenomas. *Cancer* 1991; 68: 860-866
- **Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G:** Four year treatment with octreotid long acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3090-3098

- **Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A:** High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4769-4775
- **Daniel PM, Prichard MM:** Observations on the vascular anatomy of the pituitary gland and its importance in pituitary function. *Am Hearth J* 1966; 72(2):147-52
- **Dekkers OM, Hammer S, Keizer RJW, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JWA, Romijn JA and Pereira AM:** The natural course of non-functioning pituitary Macroadenomas. *Eur J Endocrinol* (2007); 156:217-224
- **Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA:** Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3717-3726
- **Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, Smit JW, Romijn JA:** Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1796-1801
- **DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C:** Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. In DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C eds., *World Health Organization Classification of Tumours*, IARC Press, Lyon, 2004; 10-12
- **Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, Tucer B, Simsek Y, Ozturk F, Durak AC, Bayram F:** Prognostic Factors Obtained from Long-Term Follow-up of Pituitary Adenomas and Other Sellar Tumors. *Turk Neurosurg* 2014; 24(5):679-687
- **Ebersold J, Quast LM, Laws ER JR, Scheithauer, Randall RV :** Long term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1986; 64: 713-719
- **Ellison DW, Perry A, Rosenblum M, Asa SL, Reid R, Louis DN:** Tumours: nonneuroepithelial tumours and secondary effects. In Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. *Greenfield's Neuropathology*, New York, Arnold, 2008; 8(2):2088-2106
- **Erbaş T:** Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi, Hipofiz Adenomları. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2008; 138-168
- **Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE:** The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3):613-619

- **Fahlbusch R, Buchfelder M.** Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. *Acta Neurosurgery (Wien)* 1988; 92:93-99
- **Faria MA, Jr. Tinndall GT:** Transsphenoidal microsurgery for prolactine-secreting pituitary adenomas: results in 100 women with the amenorrhea-galactorrhea syndrome *J neurosurg* 1982; 56:33-43
- **Farooq K, Rashid AL, Malik TG:** Pituitary macroadenomas: demographic, visual and neuro-radiological patterns. *Professional Med J Dec* 2010;17(4): 623-627
- **Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB:** Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5):1711-1719
- **Feigenbaum SL, Martin MC, Wilson CB, Jaffe RB:** Lymphocytic adenohypophysitis: a pituitary mass lesion occurring in pregnancy. Proposal for medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1549-1555
- **Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA:** Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas—results of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999; (Oxf) 51:109-113
- **Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA.** Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3):377-382
- **Forsyth IA, Wallis M:** Growth hormone and prolactine-Molecular and functional evolution. *J Mammary Gland Biol* 2002; 7(3):291-312
- **Freda PU, Katznelson L, Lely AJ van der, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D:** Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4465-4473
- **Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A:** Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80:1523-1631
- **Giannattasio G, Bassetti M:** Human pituitary adenomas. Recent advances in morphological studies. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(5): 435-54
- **Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A:** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27:485-534

- **Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Melmed S:** A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3141–3148
- **Goldenberg N, Barkan A:** Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrine Metab Clin N Am* 2007; 36:37-55
- **Gorczyca W, Hardy J:** Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery* 1987; 20(3):369-378
- **Grigsby PW, Simpson JR, Fineberg B. :**Late regrowth of pituitary adenomas after irradiation and/or surgery *Cancer* 1989; 63:1308-1312
- **Gronfier C, Branderberger G:** Ultradian rythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev* 1998; 2(1):17-29
- **Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C:** Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the hearth. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94:11704-11709
- **Guyton AC, Hall JE:** *Tibbi Fizyoloji*, Zeynep Solakoğlu (çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003; 575-584
- **Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH.:** Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120(10):817-882
- **Hauger RL, Risbrough V, Brauns O:** Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurological Disorders-Drug Targets* 2006; 5:453-479
- **Heaney AP:** Pituitary tumour pathogenesis. *Br Med Bull* 2006; 75-76: 81-97
- **Heitz PU, Landolt AM, Zenklusen HR, Kasper M, Reubi JC, Oberholzer M, Roth J:** Immunocytochemistry of pituitary tumors. *J Histochem Cytochem* 1987; 35(9):1005-1011
- **Herrman BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K:** Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:225-230
- **Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, Llyod R:** Regional Neuropathology. Hypothalamus and Pituitary. In Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology* New York, Arnold, 1997; 6(1):1007-1094

- **Jaquet P:** Medical therapy of prolactinomas. *Acta Endocrinologica* 1993; 129 (suppl) 31-33
- **Jenkins PJ:** Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83:218-223
- **Jorgensen JOL, Moller L, Krag M:** Effects of hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrin Metab Clin N Am* 2007; 36:75-87
- **Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA:** What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol* 2007; (Oxf) 67:938-943
- **Kartal İ, Kubat AÜ, Mert M, Tamer G, Özbey N ve Aral F:** Cushing Hastalığında endoskopik endonazal transsfenoidal adenomektomi sonrası alınan sonuçlar. *Nobel Med* 2011; 7(2): 45-49
- **Kayalı H, Satıroğlu G, Taşyürekli M:** İnsan Embriyolojisi. 7. Basım, Alfa basım – yayın, 1992; 167-169
- **Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stallo GK:** New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 2006; 5: 169-178
- **Lake MG, Krook LS and Cruz SV:** Pituitary Adenomas: An Overview. *Am Fam Physician*, 2013; 88(5):319-327
- **Lang J:** Skull base and related structures. *Atlas of clinical anatomy*. Foreword by M.Samii. Stuttgart, Newyork: Schattauer 1995; 49:175-210
- **Leng G, Caquineau C, Sabatier N:** Regulation of oxytocin secretion. *Vitam Horm* 2005; 71:27-58
- **Levy A:** Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl III): 47-52
- **Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A:** Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006; 83:211-217
- **Luadecke DK, Knoppe UJ, Glogla G:** Cushing's disease surgical results and prognosis. Landolt AM, Vance ML, Rilly PL. *Pituitary Adenomas* New York Churchill Livingstone 1996; 353-361
- **Luadecke DK:** Transnasal microsurgery of Cushing's disease 1990- Overview including personal experiences with 256 patients. *Pathol Res Pract* 1991; 187:608-612

- **Mah PM, Webster J:** Hiperprolactinemia: etiology, diagnosis and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20(4):365-374
- **Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB:** Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Ann Intern Med* 1988; 109:487-493
- **Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard H:** Transsphenoidal Adenectomy for Microprolactinomas: 10 to 20 years of follow up. *Surg Neurol* 1996; 45:341-346
- **Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D and Giustina A:** Guidelines for acromegaly management. An update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-1517
- **Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Chigo E, Ho K, Jaguet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A:** Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:737-740
- **Melmed S:** Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573
- **Mindermann T, Wilson CB:** Age-related and gender-related occurrence of pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:359-364
- **Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM:** Radiotherapy for non functioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation technique. *Neurosurg Rev* 2007; 30:167-175
- **Mitchell DH, Owens B:** Replacement therapy: Arginine vasopressin (AVP), growth hormone (GH), cortisol, thyroxine, testosterone. *J Neurosci Nurs* 1996; 8(3):140-152
- **Molitch ME:** Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:151-171
- **Moller N, Kenneth C, Copeland KC:** Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:89-100
- **Morris DG, Grossman AB, Nieman LK:** 'Cushing' Syndrome. In: De Groot L, Jameson JL, eds. *Saunders Elsevier, Philadelphia*, 2006; 429-464
- **Moyes V, Metcalfe K, Drake W:** Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2008; 159(5):541-545
- **Mukai K:** Pituitary adenomas. Immunocytochemical study of 150 tumors with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1983; 52(4): 648-53

- **Müslüman MA, Cansever T, Yılmaz A, Kanat A, Oba E, Çavuşoğlu H, Şirinoğlu D, Aydın Y:** Surgical Results of Large and Giant Pituitary Adenomas with Special Consideration of Ophthalmologic Outcomes. *World Neurosurg* 2011; 76 [1/2]:141-148
- **Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Laurberg P:** Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 2006; (Oxf) 64: 319-322
- **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM and Montori VM:** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-1540
- **Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S and Teramot A:** Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*, 2008; 130: 495-507
- **Oyesiku NM:** Stereotactic radiosurgery for Cushing disease: a review. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (6):E14 :1-3
- **Özata M,** Endokrinoloji, 2.Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2011; 57-59
- **Pemicone PJ, Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K:** Pituitary and Sellar Region. In Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*, New York, Lippincott- Raven Press, 1997; 2:1053-1074
- **Pollack IF:** Brain tumors in children. *N Engl J Med* 1994; 331(22):1500-1507
- **Poon A, McNeill P, Harper A, Oday J:** Patterns of visual loss associated with pituitary macroadenoma. *Aust NZJ Ophthalmol* 1995; 23:107-115
- **Quentien MH, Barlier A, Franc JL:** Pituitary transcription factors: from congenital deficiencies to gene therapy. *J Neuroendocrinol* 2006; 18(9):633-642
- **Ram Z, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppman JL and Oldfield EH :** Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 1994; 80: 37-45
- **Ramsay JA, Kovacs K, Scheithauer BW, Ezrin C, Weiss MH:** Metastatic carcinoma to pituitary adenoma; report of two cases. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92: 69-76
- **Richmond CA:** The role of arginine vasopressin in the thermoregulation during fever. *J Neurosci Nurs* 2003; 35(5):281-286
- **Robson H, Siebler T :** Interactions between GH, IGF-1, glucocorticoids and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res* 2002; 52(2):137-147

- **Rodziewicz GS, Kelley RT, Kellman RM, Smith MV:** Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland; technical note. *Neurosurgery* 1996; 39:189-193
- **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
- **Ross DR, Wilson CB:** Result of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in series of 214 patients. *J Neurosurg* 1988; 68:854-867
- **Samuels MH, Ridgway EC:** Glycoprotein-secreting pituitary adenomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9:337-358
- **Sanno N, Teramoto A, Osamura RY:** Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol* 2001; 54:179-186
- **Sanno N, Teramoto A, Osamura Y:** Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2000; 93: 194-200
- **Sautner D, Saeger W:** Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol Res Pract* 1991; 187(5): 632-636
- **Scanarin M, Mingrino S :** "Functional classification of pituitary adenomas". *Acta Neurochir (Wien)* 1980; 52 (3-4): 95-202
- **Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Laws Jr ER, Young Jr WF:** Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 2000; 47:723-729
- **Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randall RV:** Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 1986; 65(6):733-744
- **Scheithauer BW, Laws ER Jr, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA:** Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1987; 4(3):205-211
- **Schlechte J, El-Khoury G, Kathol M, Walkner L:** Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1021-1026
- **Schlechte JA:** Update in Pituitary 2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1-8
- **Schlechte JA:** Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349(21):2035-2041

- **Schlechte JA:** Long-term management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2861-2865
- **Schubiger O:** Radiology of pituitary adenomas. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL. Pituitary Adenomas New York Churchill livingstone 1996;177-219
- **Serri O, Beauregard C, Hardy J:** Long-Term Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperativ Patients with Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 658-661
- **Sheaves R, Jenkins P:** Outcome of transsfenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. Clin Endocrinol 1996; 45(4):407-413
- **Sheppard MC:** GH and mortaliy in acromegaly. J Endocrinol Invest 2005; 28(11 supply international):75-77
- **Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M:** Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Endocrinological Follow-up of 98 Patients. Neurosurgery 2001; 48(6):1239-1245
- **Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M:** Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: Endocrinological Follow-up Monitoring of 82 Patients. Neurosurgery 2002; 51(1): 57-62
- **Simard M:** The biochemical invastigation of Cushing syndrome. Neurosurg Focus 2004; 16(4):1-5
- **Snyder PJ:** Extensive personal experience: gonadotroph adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1059-1061
- **Sonino N, Zielezny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M:** Risk factors and long term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2647-2652
- **Spada A, Mantovani G, Lania A:** Pathogenesis of prolactinomas. Pituitary 2005; 8:7-15
- **Strasburger CJ:** IGF-1 and mortality in patients with acromegaly. J Endocrinol Invest 2005; 28(11 supply internatonal):78-80
- **Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA:** Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. Br J Neurosurg 2004; 18 (5):507- 512
- **Swearingen B, Barker FG:** Long-term mortality after transsfenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998; 80(10):3419-3426

- **Thapar K, Kovacs K, Hirvath E:** Classification and pathology of pituitary tumors. In Wilkins RH, Rengachary S eds., Neurosurgery, 2nd ed., Vol:1, New York, 1980; 62:1273-1289
- **Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Muller PJ:** Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. The Practice of Neurosurgery Tindall GT, Cooper PR, Barrow BL 1995; 94:1021-1065
- **Themmen APN, Huhtaniemi IT:** Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev 2000; 21(5):551-583
- **Thorner MO, Lee Vance M, Laws ER, Hovarth E, Kovacs K:** The anterior pituitary. Williams textbook of Endocrinology. Edit. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Saunders Company, 1998; 249-273
- **Tindal GT, Herring CI, Clark RV, Adams DA , Watts NB:** Cushing's disease results of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. J Neurosurg 1990; 72:363-369
- **Tsigos C, Papanicolau DA, Chrousos GP:** Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1995; 9:315-336
- **Turner HE, Adams CB, Wass J:** Transsphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? Eur J Endocrinol 1999; 140:43-47
- **Vance ML:** Medical treatment of functional pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 2003; 14:81-87
- **Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ:** Endocrine control of body composition in infancy, childhood and puberty. Endocr Rev 2005; 26(1):114-146
- **Vezine JL:** Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in: progress in prolactin physiology and pathology. In Robyn C, Horder M eds., Elsevier, North Holland Biomedical press, Amsterdam New York, 1978; 351-360
- **Wang AM, Mullan RC, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, Fernandez-Balsells MM, Bagatto A, Coto-Yglesias F, Carey J, Elraiyah TA, Erwin PJ, Gandhi GY, Montori VM and Murad MH:** Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Wang et al. Syst Rev, 2012; 1(33):1-12
- **Weiss M.** Pituitary tumors: an endocrinological and neurosurgical challenge. Clin Neurosurg 1992; 39:114-22

- **Wilson CB:** A decade of pituitary microsurgery: Une Nedsedu Olivecrone lecture. J Neurosurg 1984; 61:814-833
- **Wilson CB:** Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(8):2381-2385
- **Yin J, Su CB, Wang RZ:** The microsurgical anatomy of the suprasellar and parasellar region with reference to extended transsfenoidal approach. Zhonghua, 2006; 1543-1547
- **Zervas NT:** Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): Secretory Tumors of the Pituitary Gland. New York, Raven Press, 1984; 377-385
- **Zhang X, Fei Z, Zhang J, Fu L, Zhang Z, Liu W, Chen Y:** Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. Surg Neurol 1999; 52:380-385
- **Zoeller H, Tan WS, Tyl RW:** General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Crit Rev Toxicol 2007; 37(1):11-53