



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA ADENOM VOLÜMÜ İLE
PERİOPERATİF HORMON DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Atilla DEMİR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU**

OCAK - 2018

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKROMEGALİ HASTALARINDA ADENOM VOLÜMÜ İLE
PERİOPERATİF HORMON DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atilla DEMİR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU

OCAK- 2018

TEZ ONAY SAYFASI

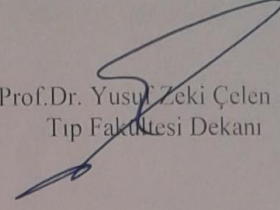
T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

08.01.2018

Tezin adı: Akromegali hastalarında adenom volumü ile perioperatif hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması

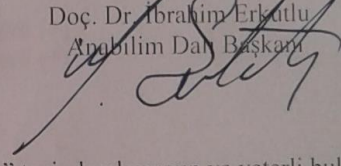
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki Çelen
Tıp Fakültesi Dekanı



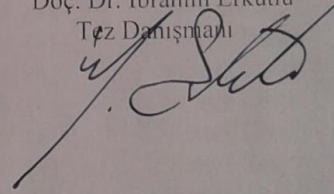
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. İbrahim Erkutlu
Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. İbrahim Erkutlu
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

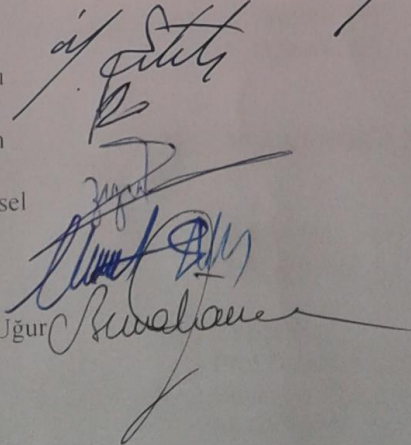
1- Doç. Dr. İbrahim Erkutlu

2- Doç. Dr. Mehmet Alptekin

3- Prof. Dr. Kasım Zafer Yüksel

4- Doç. Dr. A. Murat Geyik

5- Yrd. Doç. Dr. Berna Kaya Uğur



I. ÖNSÖZ

Beyin ve Sinir Cerrahisi eğitimim döneminde, uzmanlığımı severek ve isteyerek tamamlamama destek sağlayan, olgun felsefi düşüncelerinden faydalandığım, tecrübe, bilgi, hoşgörüsü ve sabırları ile her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Alptekin'e, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime kıymetli katkısı olan ve tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Erkutlu'ya ve samimiyet ve çalışkanlığıyla daima örnek alacağım hocamız Doç. Dr. A. Murat Geyik'e teşekkürlerimi ve minnettarlığımı borç bilirim. Saygılarımı sunarım.

Ayrıca sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarımıza, rotasyon eğitimlerim sırasında değerli bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr.Semih Giray, Prof. Dr. Avni Gökalp, Yrd.Doç. Dr. Berna Kaya Uğur ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü desteği veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşime, kızlarım Çiğdem Erva, Ecrin'e, oğlum Ahmet Tahir'e ve beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Atilla DEMİR

Ocak 2018

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET.....	IV
IV.ABSTRACT.....	VI
V.KISALTMALAR.....	VIII
VI.TABLO LİSTESİ.....	IX
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	X
VIII.RESİM LİSTESİ.....	XI
IX.GRAFİK LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Hipofiz Bezinin embriyolojik gelişimi.....	5
2.3. Anatomi.....	7
2.3.1. Nazal kavite	10
2.3.2. Sfenoid sinüs	11
2.3.3. Sella Tursıca.....	14
2.3.4.Diafragma Sella.....	14
2.3.5. Hipofiz bezi.....	15
2.3.6. Hipofiz bezi ve karotid arter.....	15
2.3.7. Kavernöz Sinüs.....	16
2.3.8. İnterkavernöz sinüsler.....	17
2.3.9. Optik sinirler ve Optik kiazma	17
2.3.10.Hipofizin damarları ve portal sistemi.....	18
2.4. FİZYOLOJİ.....	19
2.5. TÜMÖR SÜPRESSÖR GEN İNAKTİVASYONUb.....	21
2.5.1. Men Tip 1 Tümör Süpressör Geni.....	21

2.5.2. Rb Tümör Süpressör Geni.....	21
2.5.3. p53 Tümör Süpresör Geni.....	21
2.6. Hipofiz adenomlarının sınıflaması.....	22
3. AKROMEĞALİ	28
3.1. AKROMEĞALİ TANISI	32
3.2. AKROMEĞALİTEDAVİSİ	33
3.2.1. Medikal Tedavi	34
3.2.2. Radyoterapi	34
3.2.3. Cerrahi Tedavi	34
4. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM	39
6. BULGULAR	42
7. TARTIŞMA	44
8. SONUÇ	48
9. KAYNAKLAR	49

III. ÖZET

AKROMEGALİ HASTALARINDA ADENOM VOLÜMÜ İLE PERİOPERATİF HORMON DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Atilla DEMİR

Uzmanlık Tezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU

Ocak 2018, 56 sayfa

AMAÇ: Hipofiz adenomları çevre nörovasküler yapılara bası yaparak veya hormon salınımını bozarak klinik bulgu verirler. Günümüzde cerrahi yaklaşımlar hipofiz adenomlarının tedavisinde oldukça başarılı klinik sonuçlar vermektedir. Ancak hipofiz adenomlarında mevcut sınıflamalar ve cerrahi tedavinin sonuçları sadece iki boyutlu kesitlere dayalı ve hormonal ölçümler ile yapılmaktadır. Bu çalışmada akromegali hastalarında operasyon öncesi ve sonrası tümör volümleri ölçülerek hormon düzeyleri ile hacimsel tümör yükü arasındaki ilişki araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ: Bu retrospektif klinik çalışmada 2010 -2016 yılları arasında kliniğimizde hipofiz adenomuna bağlı akromegali tanısı ile opere edilen 52 hastanın klinik, radyolojik, hormonal, volümetrik ve cerrahi sonuçları incelenmiştir. Hastaların cerrahi öncesi ve sonrası hipofiz hormon değerleri ile volümetrik verileri karşılaştırılmıştır. Bu ölçümler ImageJ yazılım paketinin 1.47 versiyonu ve measure-stack eklentisi kullanılarak elde edilmiştir. Ölçümlerde ince kesitli (1 mm) dinamik ve statik MR imajları kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde tümör volümleriyle GH ve IGF-I düzeyleri arasındaki ilişki cerrahi ve sonrası dönemlerde araştırılmıştır.

BULGULAR: Elli iki olgunun 22 si (%42,3) erkek, 30 u (%57,7) kadın ve

hastaların yaş ortalaması $43,40 \pm 11,40$ yıl idi. 45 olgu(% 86,53)makroadenom, 7 olgu(% 13,47)mikroadenom özelliğinde idi. Hastaların tamamı transnazal-transseptal-transsfenoidal yol ile opere edildi. Hastaların erken preoperatif ve postoperatif hormon sonuçları karşılaştırıldığında; postoperatif dönemde hem GH(%82,1), hem volüm(%67), hemde IGF-1 (%50) seviyelerinde anlamlı düşüşler gözlemlendi (Wilcoxon signed rank testi, $p < 0.05$). Preoperatif GH düzeyleri ile tümör volümleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunurken ($r: 0,516, p < 0.05$), yine postoperatif GH düzeyleri ile tümör volümleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r: 0,755, p < 0.05$). Preoperatif ve postoperatif dönemde IGF-I düzeyleri, volüm arasında bir korelasyon ilişkisi gözlemlenmedi ($r: -0,051, p > 0.05$) ($r: 0,259, p > 0.05$). Postoperatif GH düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r: 0,303, p < 0.05$). Hastalarda herhangi bir cerrahi komplikasyona rastlanmadı.

SONUÇ: Cerrahi tedavi öncesi ve sonrası hipofiz adenomlu hastalarda tümör hacmi arttıkça hem GH hemde IGF-I seviyeleri anlamlı oranda yükselmektedir. Akromegalili hastaların cerrahi öncesi ve sonrası sınıflandırılması, cerrahi sonrası rezidü ve/veya nüksün daha nesnel ve niceliksel olarak saptanmasında hacimsel ölçümler önemli bir yere sahip olabilecektir. Bu nedenle 3 boyutlu hacim işgal eden tümör dokularının volümetrik ölçümlerle değerlendirilmesinin daha doğru olduğuna inanmaktayız.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipofiz adenomu, Cerrahi tedavi, Growth Hormon, Volüm

IV.ABSTRACT

Investigation of the relationship between perioperative hormon levels and adenom volume in akromegaly patients

Dr. Atilla Demir

Residency Thesis, Neurosurgery

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İbrahim ERKUTLU

January 2018, 56 pages

OBJECTIVE: Pituitary adenomas show clinical signs by compressing to peripheral neurovascular structures or impairing hormone secretion. Today, surgical approaches provide very successful clinical results in the treatment of pituitary adenomas. However, the classification of pituitary adenomas and the results of surgical treatment are based only on two-dimensional MR image sections and by hormonal measurements. In this study, the relationship between hormone levels and volumetric tumor burden was investigated by measuring tumor volumes before and after surgery in acromegaly patients.

MATERIAL and METHODS: In this retrospective clinical study, the clinical, radiological, hormonal, volumetric and surgical outcomes of 52 patients who were diagnosed pituitary adenoma with acromegaly in our clinic between 2010-2016 years were investigated. Before and after surgery, pituitary hormone levels and volumetric data were compared. These measurements were obtained using the 1,47 version of the ImageJ software package and the measure-stack plug-in. In the measurements, thin-section (1 mm) dynamic and static MR images were used. In statistical analyzes, the relationship between tumor volumes and GH, IGF-I levels was investigated before and after surgery.

RESULTS: 22 of the 52 cases (%42,3) were male, 30 (%57,7) were female and the mean age of the patients was 43,40±11,40 years. 45 cases (% 86,53) were macroadenoma, and 7 cases (% 13,47) were microadenoma. All of the patients

were operated on with the transnasal-transseptal-transsphenoidal route. When the early preoperative and postoperative hormone results of the patients were compared; Significant decreases were observed in GH(82,1), volumes(67) and IGF (50) levels in the postoperative period(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$). There was a positive and significant correlation between GH levels and tumor volumes before and after surgery ($r: 0,516$, $r: 0,755$, $p < 0.05$). There wasn't correlation between preoperative and postoperative IGF-I levels and tumor volumes ($r: -0,051$, $p < 0.05$) ($r: -0,051$, $p < 0.05$). There was a positive significant correlation between GH levels and IGF-1 levels in the postoperative period($r: 0,303$, $p < 0.05$). No surgical complications were observed in the patients.

CONCLUSION: As the tumor volume increases in patients with pituitary adenomas, both GH and IGF-I levels increase significantly. Pre-and post-surgical classification of acromegaly patients may have a significant impact on volumetric measurements when more objective and quantitative detection of tumor residue and recurrence is required. For this reason, we believe that it is more accurate to evaluate the tumor tissues occupying the 3D volume by volumetric measurements.

KEY WORDS: Pituitary adenoma, Surgical treatment, Growth hormone, Volum

V. KISALTMALAR

M.S.: Milattan Sonra

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

GH: Büyüme Hormonu

GHRH: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

FSH: Folikül-Stimulan Hormon

LH: Luteinizan Hormon

PRL: Prolaktin

CRH: Kortikotropin Serbestletici Hormon

TRH: Tirotropin Serbestletici Hormon

GnRH: Gonadotropin Serbestletici Hormon

PIF: Prolaktin İnhibitory factor (Dopamin)

ADH: Antidiüretik Hormon

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRI: Magnetic Resonance Imaging

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

PEG: Polietilenglikol

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

SSTR: Somatostatin Reseptörü

IRMA: İmmünoradyometric Assay

IPSS: Inferior Petrozal Sinüs Örneklemesi (IPSS)

DI: Diabetes İnsipitus

LED: Lomber Eksternal Drenaj

VI.TABLO LİSTESİ

1. Tablo-1 : Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması	24
2. Tablo-2 : yaş - cinsiyet dağılımı	42
3. Tablo-3 : Preoperatif - postoperatif değişkenlerin tanımlayıcı istatistik sonuçları	42
4. Tablo-4 : Wilcoxon işaret Testi	43
5. Tablo-5 : KorelasyonTesti	44



VII. ŞEKİL LİSTESİ

1. Şekil-1: Hipofiz Gland	7
2. Şekil-2: Hipofiz Dolaşımı	8
3. Şekil-3: Hipotalamus ve hipofiz bezi	9
4. Şekil-4: Nazal Kavite	11
5. Şekil-5: Kavernöz Sinüs	16
6. Şekil-6: Hipofiz Damarları	18
7. Şekil-7: Çift-altın immünohistokimyasal boyama gösteren elektronik mikrografi GH ve diğer prolaktin pozitif içeren salgı granülleri	22
8. Şekil-8: Volüm ölçüm örneği	41



VIII. RESİM LİSTESİ

1. **RESİM-1:** Akhenaten'in portresi 3
2. **RESİM- 2:** Roma İmparatoru Gaius Julius Verus Maximinus'un Portresi 4
3. **RESİM -3:** 14. yüzyıldan kalma bir adamın kafatasının fotoğrafı-Bosna-Hersek 5
4. **Resim-4:** Hipofiz adenomlarının Hardy Sınıflaması (Radyolojik sınıflama) 27
5. **Resim 5:** GH sekresyonunun hipotalamik düzenlenmesi 30



IX. GRAFİK LİSTESİ

1.Grafik 1:yaş-cinsiyet grafisi	42
---------------------------------------	----



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir. 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. Akromegali, büyüme hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyredir. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Büyüme hormon düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal populasyonun mortalite oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. IGF-1 değerlerinin normal değerlere indirilmeside mortalite riskini azaltmaktadır.

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme , başağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınırırlar. Volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerin etkisi ile oluşan hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Akromegalide genellikle kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlar. Aşırı kalp yetmezliği ise tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye 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.

Bu uzmanlık tezinde 2010-2016 yılları arasında kliniğimizde opere olmuş 52 akromegali hastasının cerrahi öncesi ve sonrası MR görüntülemeleri ve GH, IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmış, hipofiz adenom volümü ile hormon düzeyleri arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Günümüz verilerine göre bilimadamları, Eski Mısır'da yaşamış Firavun IV. Akhenaten'in bir akromegali hastası olduğunu düşünmektedir. Galen, M.S. 150 yılı civarında hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (müküs yolları üzerine yerleşmiş bir yapı) olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür.

İlk kez 1801'de Saucerotte, 39 yaşında bir erkek vakayı atipik bir vaka raporu olarak yayınlamıştır. 1822'de Alibert, 1868'de Friedreich, 1877 ve 1882'de Henrot tarafından da benzer özelliklere sahip vakalar yayınlanmıştır.

1886'da Paris'de Profesör Charcot'un kliniğinde nörolog olan Pierre Marie (1853-1940), patolojik çalışmalarını 2 vakada tanımlayarak yayınladı ve kendi ismini verdi (Pierre Marie Disease).(1)

Tarihsel olarak ilk transsfenoidal yaklaşım 1897 yılında kadavra üzerinde Giordano tarafından uygulanmıştır. Giordano anatomik çalışmalarında frontal sinus ön duvarı ve burunda osteoplastik rezeksiyon yaparak sellaya glabellar-nazal yaklaşımı tanımlamıştır. 1907 yılında Schloffer frontal sinüs ve fossanın rezeksiyonundan kaçınarak bu proseduru modifiye etmiş ve 16 Mart 1907'de insanda ilk sfenoidal hipofizektomiye superolateral nazoetmoidal yoldan ekstrakranial transsfenoidal yaklaşım kullanarak yapmıştır(2).

Harvey Cushing pituiter tümörlerin cerrahi tedavisi için başlangıçta transkranyal yaklaşımı kullanmıştır; sekiz subtemporal operasyon ve beş subfrontal yaklaşım

uygulamıştır. Elde ettiği ilk sonuçlar onu tamamen vazgeçirmiş ve alternatif transsfenoidal yaklaşımı benimsemiştir(3).



RESİM-1 (Akhenaten'in portresi, Mısır'da 18. hanedanın firavunudur. Akromegalinin tipik özelliği olan ağız ve alt çene'nin belirgin olması.)(90)

Cushing, 1909 yılında Schloffer'in prosedürünü akromegalili hastada kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu yapmıştır(4).

Teknolojideki ilerlemelerle klasik transsfenoidal operasyonda endoskopik mikronörocerrahi, üç boyutlu computer-assisted neuronavigation, renkli Doppler ultrasonografi ve intraoperatif MRI kullanımıyla mortalite ve morbidite oranları büyük oranda azaltılmaya çalışılmaktadır. Bushe ve Halves pituiter cerrahide endoskop kullanımını 1978'de rapor etmişlerdir(5).



RESİM- 2(Roma İmparatoru Gaius Julius Verus Maximinus'un Portresi, belirgin kaş, burun ve çene)(90)



RESİM-3 (14. yüzyıldan kalma bir adamın kafatasının fotoğrafı-Bosna-Hersek.)(90)

2.2. HİPOFİZ BEZİNİN EMBRİOLOJİK GELİŞİMİ

Santral sinir sistemi üçüncü hafta ortalarında ektodermin dorsal bir kalınlaşması şeklinde oluşan nöral plak' tan gelişir. Embriyonal hayatta üçüncü hafta ortalarında hipofiz iki ayrı ektodermal yapıdan Rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) gelişir. Hipofiz bezini iki farklı yapı oluşturduğu için de iki farklı doku tipi içermektedir. Hipofiz bezinin ilk taslağı sekiz somitli bir embriyoda üçüncü haftanın sonunda belirir ve üçüncü ile dördüncü aylarda son şeklini alır. Glandüler bir yapı olan adenohipofiz(hipofiz ön lobu) oral ektodermden köken alır. Sinir dokusu yapısında olan nörohipofiz (hipofiz arka lobu) ise nöroektodermden köken alır. Rathke kesesi(hipofizeal divertikulum) stomodeum'un (ilkel ağız) ektodermal tavanın yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofiz'e farklılaşır. İnfundibulum (nörohifizeal divertikulum) ise diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantıdır ve nörohipofize farklılaşır.

İntrauterin gelişmenin dördüncü haftasının ortalarında bukkofarengial membranın hemen önünde, stomodeumun tavanından diensefalın ön duvarına doğru bir uzantı Rathke kesesi gelişmeye başlar. Beşinci haftaya geldiği zaman divertikulum uzar ve ilkel ağzın oral ektodermine bağlandığı bölgede iyice daralır. Bu dönemde, diensefalın, nörohipofizial divertikulumdan köken alan ve aşağı doğru uzanan infundibulumla birleşir. Hipofizial divertikulumun kuyruğu kraniumun gelişmekte olan presfenoid ve bazisfenoid kemiklerinin kondrifikasyon merkezlerinin arasından geçer. Altıncı haftada ise hipofizial divertikulumun stomodeum ile bağlantısını oluşturan kuyruk kısmı dejenere olarak kaybolur ve Rathke kesesi stomodeumla bağlantısını kaybederek prosesus infundibularis üzerine yerleşir.

Gelişimin ilerlemesiyle hipofizeal divertikulum hücreleri çoğalmaya başlar. Rathke kesesinin ön duvarındaki hücresel proliferasyon sonucunda anterior lobun esas kısmı olan pars distalis gelişir. Pars tuberalis ise pars distalisin oluşmasından sonra çoğalmaya devam eden hücrelerin infundibulumun etrafını sarmasıyla oluşur. Bu sırada Rathke kesesi de damardan zengin bir mezankimal doku içine yerleşir. Kan damarlarının etkisiyle kordonlaşmaya zorlanan hücreler sinuzoidleri oluşturur. Nörohipofizeal bölgede ince bir oluşum hipofizinin pars intermediasını veya intermedial lobu oluşturur. Hücre kordonları birbirleriyle anastomozlar yaparak eski yapılarını kaybederler ve adenohipofizinin parankimini oluştururlar.

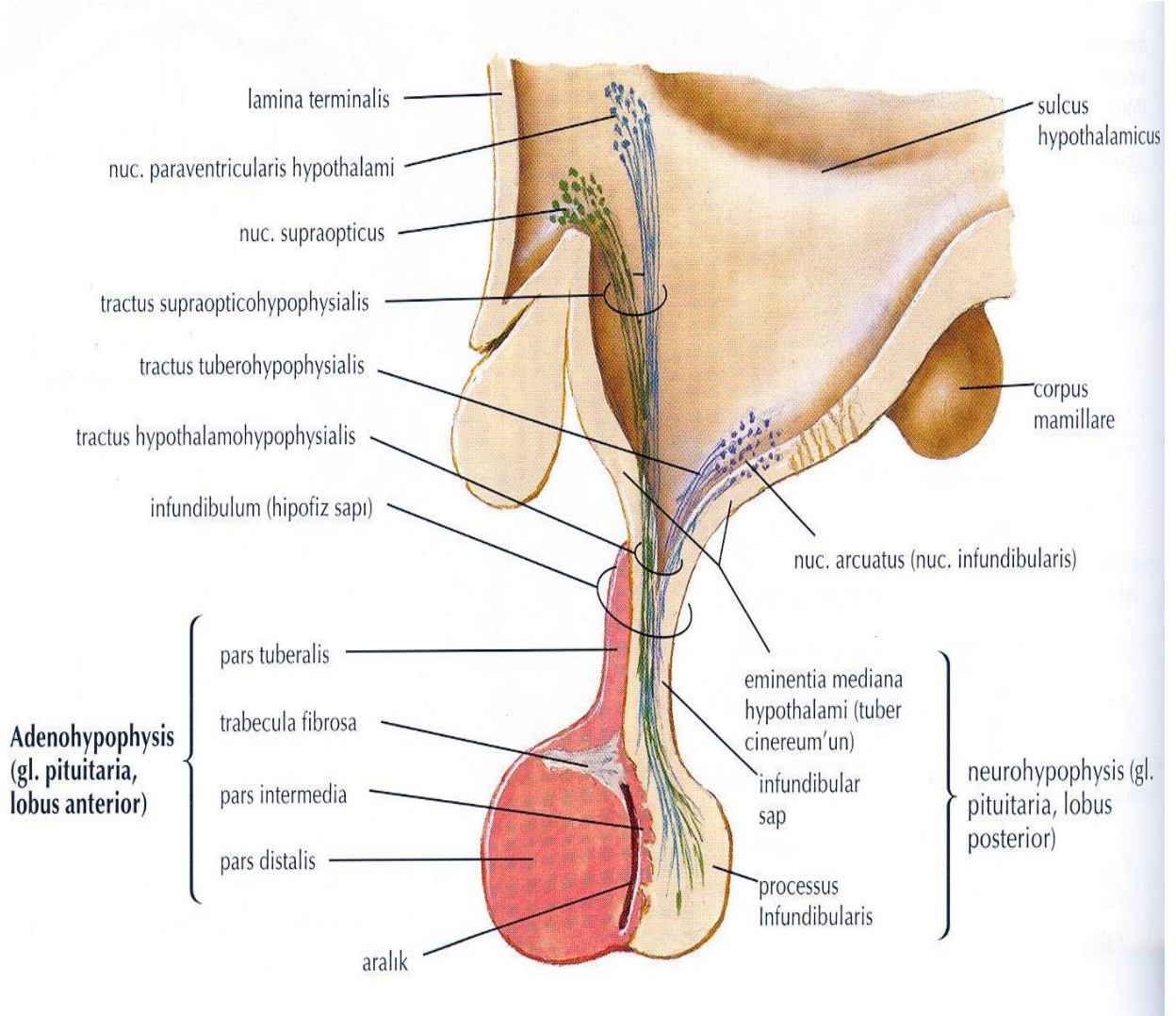
Nörohipofiz beyin nöroektoderminden geç dönemde oluşur. İnfundibulumdan median eminens, infundibular stem ve pars nervosa meydana gelir. Daha önce ince olan infundibulum duvarı nöroepitelyal hücrelerin çoğalmasıyla kalınlaşır ve distal solid bir kitle halini alır. Bu nöroepitelyal hücreler pitüsitlere farklılaşırlar. Sinir fibrilleri infundibular stemin bağlı olduğu hipotalamik alandan nörohipofiz içine doğru uzanır .

İntrauterin yedinci ve sekizinci haftalarda portal sistem gelişmeye başlar. Median eminens ve on ikinci hafta da kanlanmaya başlar. Yirminci haftada hipotalamik-hipofizer portal sistem dolaşımı oluşur. İmmunohistokimyasal tekniklerle ACTH üreten hücreler sekizinci haftada, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri dokuzuncu haftada, TSH, FSH, LH beta alt birimleri ise on ikinci

haftada gösterilebilir. İmmünopozitif PRL hücreler on üç ve on altıncı haftalar arasında saptanmaya başlar .(6,7,8)

2.3.ANATOMİ

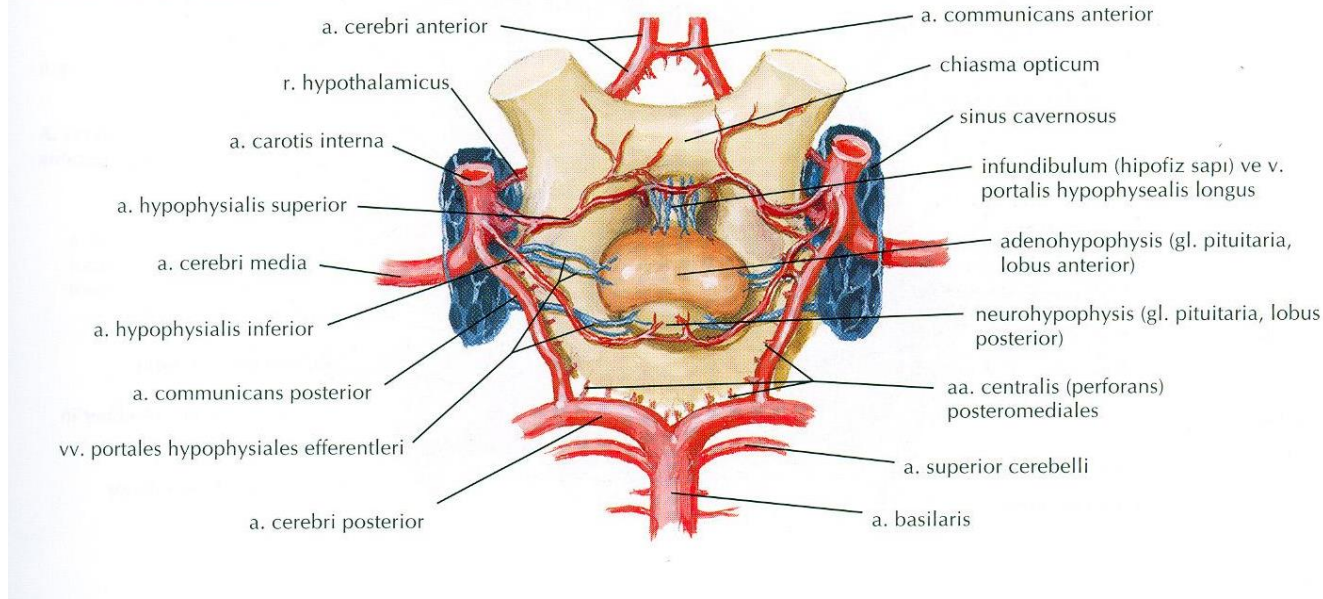
Hipofiz bezi sfenoid kemiğin sella tursica adlı kısmının tabanına oturur. Sella tursicanın ön kısmını sfenoid kanatların arka projeksiyonları, arka kısmını ise posterior klinoid prosese uzanan dorsum sella yapar. Hipofizi saran dura, klinoid çıkıntılara tutunarak hipofizin tavanını oluşturan diafragma sellayı yapar. Diaframadaki bu açıklık, hipofiz sapı (infundibulum) ve kan damarlarının geçişine izin verir. Bezin yan duvarları kavernöz sinusten dural membran ile ayrılır.



ŞEKİL-1: HİPOFİZ GLAND(91)

Optik kiazma diafragma sellanın 5-10 mm üstünde sapın ön tarafında yer alır. Hipofizin boyutları 15x10x6 mm; ağırlığı 500-900 mg'dır. Bezin 2/3'ünü ön lob oluşturur. Adenohipofiz tüm memeli dokuları arasında en çok kanlanandır. (0.8 ml/g/dk) Arteryel beslenmesi internal karotisten çıkan superior, orta ve inferior hipofiz arterleri aracılığı ile gerçekleşir. Venöz drenaj ile sistemik dolasına erişen adenohipofiz hormonları önce kavernöz sinuse, ardından superior ve inferior petrosal sinüslere ve son olarak da vena jugularise boşalır.

Damarlar: alttan görünüşü



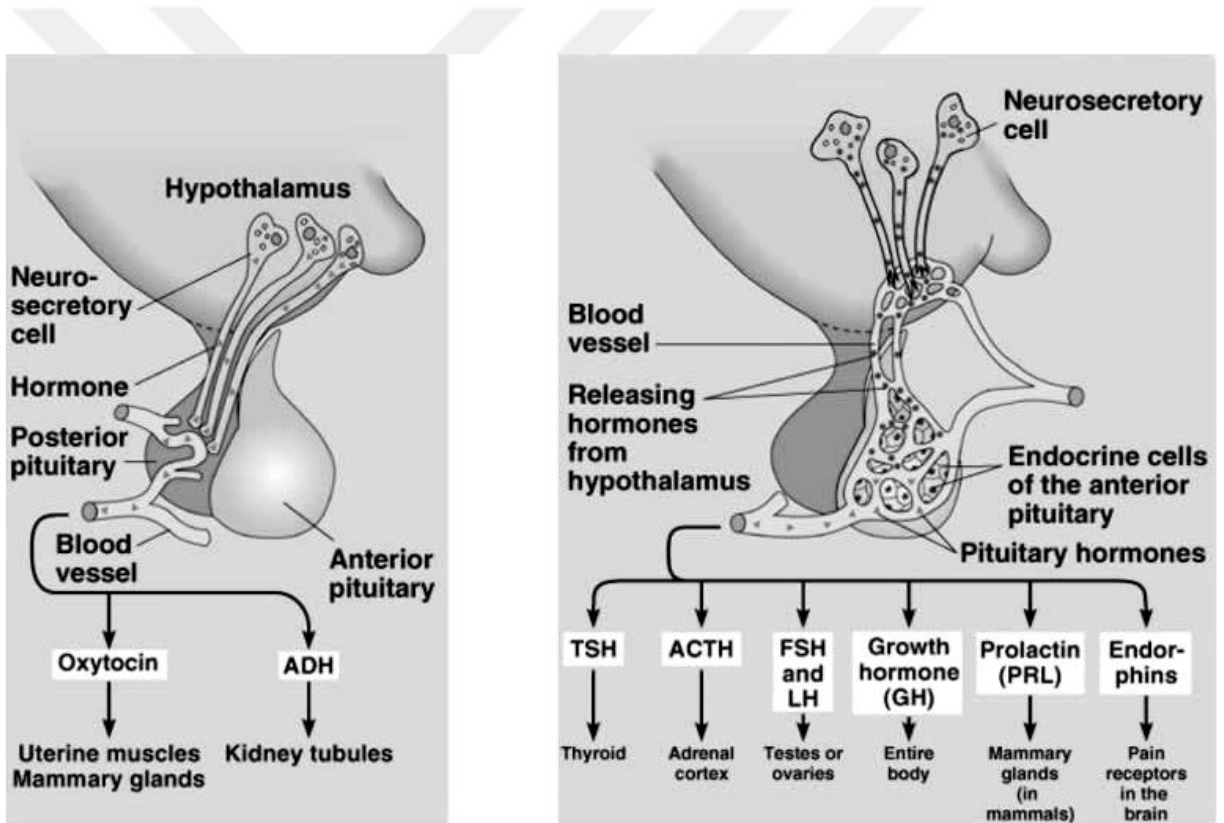
ŞEKİL-2: HİPOFİZ DOLAŞIMI (91)

Hipofizin portal dolaşımı, hipotalamik hipofizotropik hormonların ön hipofize ulaşmasını sağlar. Böylece ventral hipotalamus ve median eminens'ten hipofize kısa yoldan erişilir. Hipofiz bezi, hipotalamik, intrapituiter ve periferik hormonal sinyallere cevap olarak spesifik hücrelerinden salgıladığı hormonlar vasıtasıyla adrenal fonksiyonları, tiroid fonksiyonlarını, üreme fonksiyonlarını, büyümeyi ve metabolik fonksiyonları kontrol eder (Şekil 3.1). Önceleri asidofil, bazofil ve kromofob olarak sınıflandırılan ön hipofiz hücreleri, artık immünohistokimya ve elektron mikroskopu sayesinde salgıladıkları ürünlere göre sınıflandırılır. Somatotroflar (büyüme hormonu -GH- salgılayanlar), laktotroflar (Prolaktin -PRLsalgılayanlar), tirotroflar (Tiroid stimulan hormon -TSH-salgılayanlar), kortikotroflar (Adrenokortikotropik hormon -ACTH- salgılayanlar),

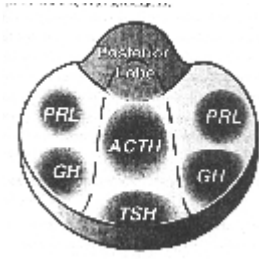
gonadotroflar (Lüteinizan hormon -LH ve Follikul stimüle edici hormon -FSH-salgılayanlar) (Şekil 3.1). Somatotrof hücreler ön hipofizin daha çok lateral kısımlarında yerleşirler (Şekil 3.2) [9].

Transsfenoidal cerrahi uygulaması esnasında, suprasellar bölge veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları; arteryel kanama, görme kaybı ve ekstraoküler felçlerin oluşması nadir de olsa görülebilir.(10)

Renn ve Rhoton 1975 yılında elli yetişkin sella ve çevre yapısını dikkatlice incelemişler ve transsfenoidal cerrahi yaklaşım için önemli varyantları araştırmışlar. Transsfenoidal yaklaşımda dezavantaj yaratabilecek varyantlar bulmuşlar(11).



Şekil 3.1.: Hipotalamus ve hipofiz bezi



Şekil 3.2: Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografisi

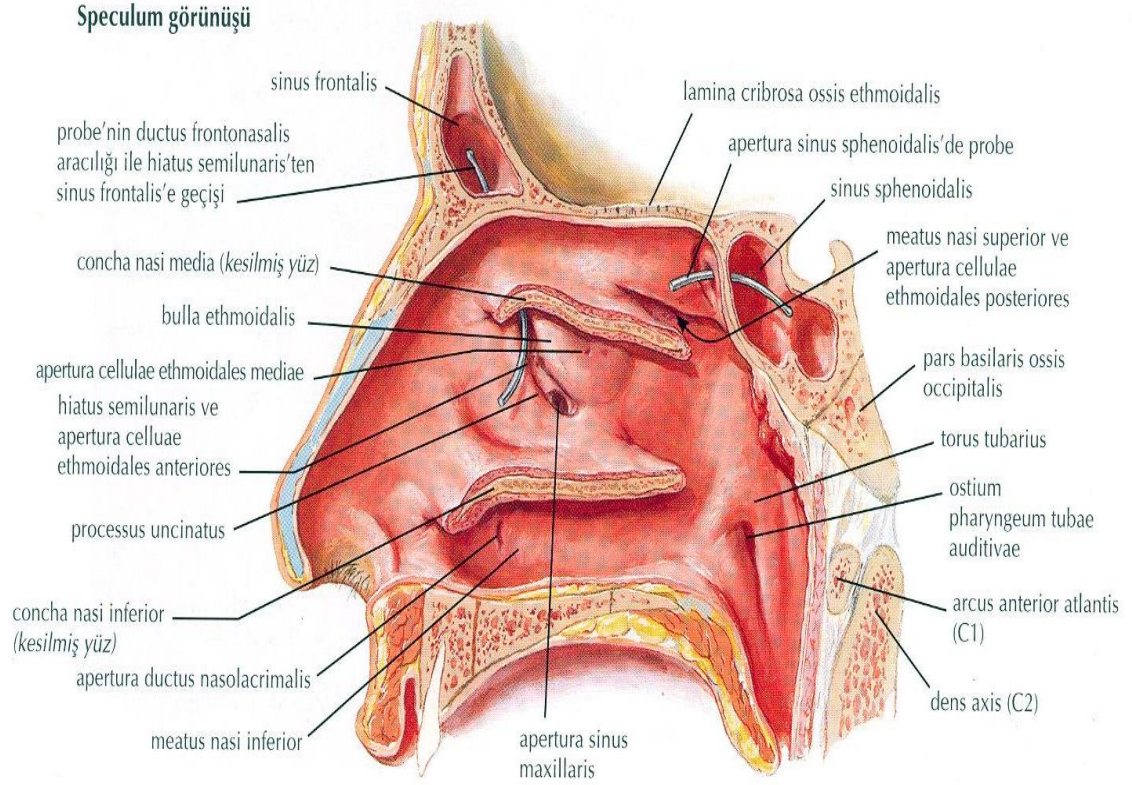
2.3.1. Nazal Kavite:

Nazal kavite inferiorda maxilla, lateralde üst, orta ve alt nazal konkalar, süperiorda etmoidin kribriform plağı, posteriorda koanalar, sfenoidin rostrumu ve korusu tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin transsfenoidal cerrahi açısından en önemli duvarı kartilaj ve kemik yapılardan ulaşan septumdur. Septumun kemik yapısı, önde nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendikuler bölümünden oluşur. Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ~ 25mm vertikal ve ~ 13 mm transversdir, sınırlarını üstte sfenoid kemiğin anterior açısı, altta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, medialde nazal septumu oluşturan vomer ve lateralde medial pterygoid plate oluşturmaktadır. Çift sfenoetmoidal resesler, süperior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde lokalizedir, bu bölge çift sfenoid ostea alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinus arasındaki bağlantıdır.

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

Nazal kavite arterleri; oftalmik arterin anterior, posterior ve etmoidal dallarıdır. Nazal septumun anterior inferior parçası genellikle süperior labial arterin anterior inferior septal dalı ile beslenir. Nazal kavite venleri, sfenopalatin ven, facial ven ve etmoid arterlerle ilerleyerek oftalmik venlerde sonlanırlar. Nazal kavitenin sinirleri; oftalmik sinirin nazosiliar dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dallarıdır. Septumun

ön kısmını oftalmik sinirin nazosiliar dalı, orta kısmını nazopalatin sinir ve arka üst kısmını etmoidal sinir dalları ile inerve olur.



ŞEKİL-4: NAZAL KAVİTE(91)

2.3.2. Sfenoid Sinüs

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

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

Sfenoid sinüsün ostiumundan sellanın en yakın parçasına kadar olan mesafe sfenoid sinüsün derinliğidir. Erişkinde kavitenin ortalama anterior-posterior çapı 17 mm'dir (12-23mm). Bu ölçüm transsfenoidal cerrahide enstrüman seçiminde önemlidir. Transsfenoidal cerrahide sıklıkla kullanılan spekulumun uzunluğu 9 cm'dir ve ucu muhakkak sfenoid sinusun anterioruna yerleştirilmelidir. Sella tursikanın tabanına ulaşımında 9 cm'lik spekulum uzunluğuna sfenoid sinüsün derinliği (2 cm veya daha fazla) eklenmelidir. Akromegalide bu mesafe daha uzun olabilir, böylece transsfenoidal enstrümanın uzunluğunun 12 cm olması önemlidir. Transsfenoidal cerrahide diğer önemli bir ölçüm, anterior sellar duvar ve sellar tabanın kalınlığıdır. Rhoton ve Hardy yaptıkları çalışmada, sellar tip sinüste anterior sellar duvar kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise 0,3-1,5 mm (ortalama 0,7mm) olduğunu tesbit etmişlerdir (12).

Sfenoid sinüsün içindeki septalar büyüklüğü, şekli, kalınlığı, lokasyonu, bütünlüğü ve sellar tabanla ilişkisi açısından çok değişiklik gösterirler. Sinüs içindeki kaviteler nadiren simetrikler, sıklıkla irregüler minor septalarla bölünürler. Transsfenoidal cerrahi planlanırken septanın pozisyonu bilinmelidir. Septa orta hatta yakın yerleşimli ise transsfenoidal yaklaşımda belirgin bir şekilde kolaylaşma sağlar. İnceleme frontal ve lateral tomografiyle veya MR'la yapılır. Çalışmaların çoğunda rastlanan sfenoid sinüs tipi; anterioposterior eksen boyunca oryante olmuş, bir septumla ayrılmış, büyük sinüslerle birlikte, bu büyük çift sinüsler içinde multiple daha küçük sinüslerin olduğu tiptir (11).

İntersinüzel septum sağ ve sol sfenoid sinüsü ayırır, yaklaşık tüm vakalarda vardır ve % 25'inde yolu orta hattadır. İncelenen örneklerin çoğunda sadece anterior kısımda orta hattadır, arka kısımda laterale doğru deviye olur ve sagittal veya frontal planda bir yana eğim gösterebilir. Transvers septa bir veya tüm sinüslerde olabilir. Genellikle sellanın ön duvarının üst kısmına tutunup, buradan oblik olarak aşağı ve öne doğru sonra arkaya doğru uzanır. Eğer inkomplet ise transvers krest diye adlandırılır. Sagittal lateral septa intersinuzal septuma daha çok veya az paralel seyreder. Lateral resesleri sinüsün ana kısmından ayırır. Medial ve frontal lateral septa daha sonra tekrar bölümlere ayrılabilir. Örneklerin % 68'inde tek bir major septa sinüsü iki büyük kaviteye ayırır. % 4'ünde sinüsü üç büyük kaviteye ayıran iki major septa vardır. Örneklerin % 46'sında major septaların sella tabanını çaprazladıkları yer orta hattın dışındadır. % 28'inde iki yana ayıran major septa bulunmayabilir ve % 18'inde de çift kaviteler içinde minor septa içermezler (11).

Sfenoid gövdenin anterior inferior görünüşleri geminin pruvası şeklindedir. Orta hat inferiorda rostrum, anteriordan sfenoid krest ile işaretlenir. Rostrum vomer, etmoidin perpendikuler lamina ile krista sfenoidalilerle kontakt halindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzdendir, lateral açısı en arkadaki etmoid hücreler yüzeyel oluşuna dokunur. Ortalama çapı 3,3 x 2,3 mm'dir. Sfenoid sinüsün osteumlarını ihtiva eden sfenoetmoidal resesler yetişkinlerin % 48,3'ünde çok iyi gelişmiştir. Sinus aperturası % 70'inde yuvarlak daire şeklinde, % 15'inde toplu iğne başı büyüklüğünde, % 28'inde ise oval şekilde görülür. İnternal karotid arter sfenoid kemiğin lateral yüzeyinin direkt karşısında bulunur ve karotid arterin intrakavernoz parçası bu kemikte karotid sulkusta ilerler. Optik kanallar, sinüsün süperolateral bölümünde çıkıntı oluştururlar. Planum sfenoidalenin lateral alt kısmında oblik bir hat izler. Optik kanal altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı süperior orbital fissürü gösterir ve maxillar sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Maxillar sinir % 40, mandibular sinir % 4, sinüs içine protrüde olabilir. Trigeminal sinirin 2. ve 3. bölümleri inferolateral kısımda bulunur ve iyi pnomatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler (12).

2.3.3 Sella tursıca

Sella tursıca, posterior sfenoid kemik üst yüzeyinde orta hatta bulunan, anterioru tüberkulum sella ve anterior klinoid prosesle, posterioru dorsum sella ve posterior klinoid prosesle sınırlanmış deforme U şeklinde çukurdur. Sella tursikanın orta kısmındaki hafif çukurluk pituiter fossa adını alır. Pituiter fossanın anterior kısmındaki enine geniş kabartı tüberkulum selladır ve bunun iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı halinde middle klinoid prosesler bulunur. Pituiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Adullarda sella tabanı Frankfurt horizontal planının 13,2 mm üzerinde (-2,3+22,3 mm kadar) yerleşmiştir. Sıklıkla düz veya hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması belirgin bir şekilde hipofize transsfenoidal yaklaşımı kolaylaştırır. Renn ve Rhoton sella tabanının kemik kalınlığını %18 vakada 1mm'den daha kalın (en kalın 4mm), %82 vakada 1mm veya daha az, %40 vakada 0.5mm veya daha az, bazı vakalarda sadece birkaç mikron kalınlıkta olduğunu tesbit ettiler(33). Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tüberkulum sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir.

2.3.4. Diafragma Sella

Diafragma sella, sella tursikanın tavanını yapar ve pituiter bezi çevreler. Sadece pituiter stalk'ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diafragma sirkülerden çok köşeli ve düzden çok konveks yada konkav olma eğilimindedir. İnfundibulum etrafında inceyken periferde biraz daha kalındır. Transsfenoidal operasyon esnasında suprasellar yapıları yeterli koruyamayan, ince yapıya sahiptir. Erken anatomik çalışmalarda Renn ve Rhoton %38'inde diafragmanın kalınlığını, duranın bir yaprağının kalınlığında bulmuşlar fakat diğer % 62'sinde diafragma oldukça ince olarak tesbit etmişler. Diafragmanın merkezindeki açıklık, pitüiter stalktan daha büyük boyuttadır. Diafragmanın açıklığı vakaların % 56'sında 5mm veya daha fazla bulunmuş. Araknoid, diafragmanın açıklığından sella tursikaya, yaklaşık hastaların

yarısında protrude olur. Cerrahi sırasında açılırsa postoperatif BOS kaçağının potansiyel nedenidir.

2.3.5. Hipofiz bezi

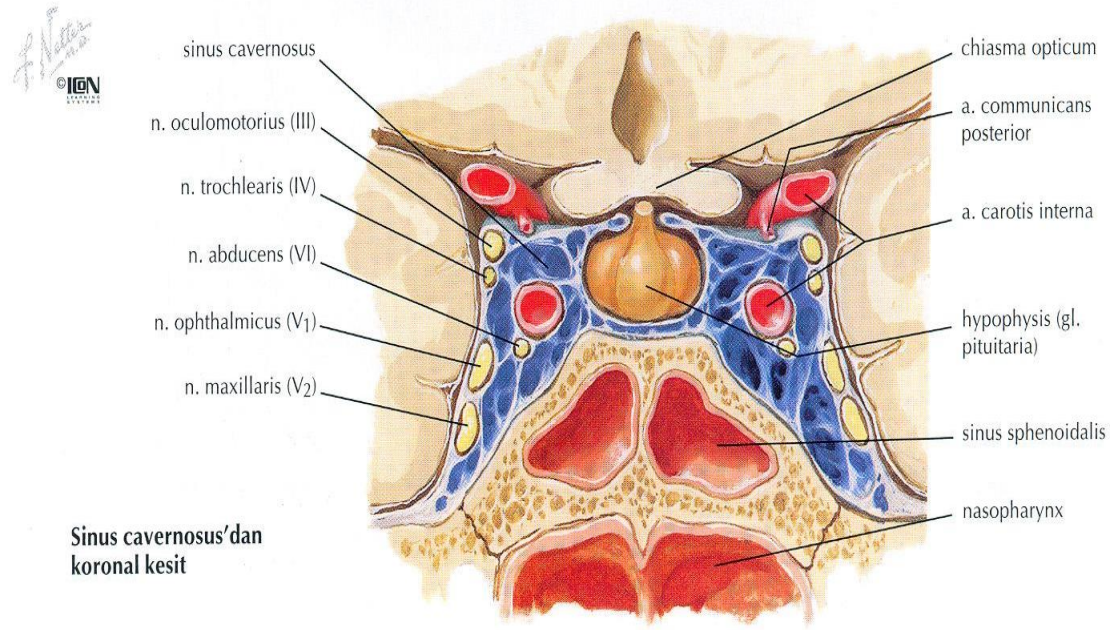
Pituiter gland 0,6 g ağırlığındadır. Diafragma alttan yaklaşımda pituiter bezin posterior lobunun üst yüzeyi anterior lobundan açık renklidir. Anterior lob pituiter stalk'ın alt parçasını çevreleyerek pars tuberalisi oluşturur. Posterior lob yumuşak, nerdeyse jelatinozdur ve sellar duvara yapışıktır. Anterior lob sıkındır ve sellar duvardan kolaylıkla ayrılır. Bezin genişliği çoğu hastalarda derinliği veya uzunluğuyla aynı veya biraz fazladır. Alt yüzeyi genellikle sella tabanının şekline uygundur fakat lateral ve süperior kenarları varyasyon gösterir. Çünkü bu duvarlar yumuşak dokudan çok kemik içerir. Eğer diafragma açıklığı genişse bez superiorda stalk'ın çevresinde konkav olma eğilimindedir. Süperior yüzey karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu üçgen şeklini alabilir. Anterior lob posterior lobdan ayrılırken, pars tuberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir. Küçük ara lob kistleri sıklıkla anterior ve posterior loblar ayrılırken görülür.

2.3.6. hipofiz bezi ve karotid arter

İntrakranial internal karotid arterler; petroz piramidin apeksindeki karotid kanaldan çıktıktan sonra başlar. Burada arter gasser ganglionunun hemen medialinde ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır, yukarı, öne ve mediale uzanarak posterior sella tursikanın lateral bölümüne ulaşır ve kavernoöz sinüse girer. Karotid arterin medial sınırını ayıran mesafe ve pituiter bezin lateral yüzeyi transsfenoidal cerrahi için önemlidir. Genellikle bezin lateral yüzeyi ile karotid arter ayırıcıdır. Renn ve Rhoton yaptıkları çalışmalarında, arter bezin içine girmemişse bez ve arterin arasındaki mesafeyi 1-7mm arası (ortalama 2,3mm) olarak belirlemişlerdir(11). Karotid arter kavernoöz sinüs içindeki en medial yapıdır. İnternal karotid arter kavernoöz sinüsten anterior klinoid processin medial yüzeyi boyunca çıkarak anterior insisural boşluğa ulaşır. Bu boşluğa girdikten sonra posterior, superior ve lateral yönde ilerleyerek anterior perforated substance altındaki bifurkasyonuna ulaşır. Önce optik sinir ve kiazmanın altında sonra lateralinde olur. Dallarını optik sinir, kiazma, 3. ventrikül tabanı ve traktına verir. Bu dallar internal karotid arter ile optik sinir arasındaki boşluktan geçer ve yine bu dallar internal karotid arter, optik sinir ve anterior serebral arterin

oluşturduğu trianguler aralığa yönelik cerrahi girişimlerde engel oluşturabilirler. Karotid arterin orta hatta yakınlığı pituiter cerrahi açısından oldukça önemlidir. Hipofiz bölgesindeki iki karotis arter arası uzaklık ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe % 82 supraklinoid alanda, % 14 kavernoöz sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste bulunmuştur(10).

2.3.7. Kavernoöz Sinüs



ŞEKİL-5:KAVERNÖZ SİNÜS(91)

Kavernöz sinüsler sfenoid sinüs, sella ve pituiter glandın her iki tarafında lokalizedirler. Kavernoöz sinüsün lateral duvarının üst kısmında okülomotor ve troklear sinir yerleşmiş olup, alt kısmından trigeminal sinirin 1. ve 2. kısımları geçmektedir. Oftalmik sinir ile karotis arasında abducens lokalizedir. Kavernoöz sinüsün medial duvarı sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur.

Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka konnektif dokudan ve 3.,4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur. Sinüs önde fissura orbitalis superiordan giren oftalmik venlerle başlar. Arkada sinus petrosus superior ve inferiorlara açılır.

2.3.8. İnterkavernöz sinüsler

Sella içindeki interkavernöz bağlantılar genellikle hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre adlandırılır. Hipofizin anteriorundan geçenlere anterior interkavernöz sinüs, hipofizin posteriorundan geçenlere de posterior interkavernöz sinüs adı verilir. Anterior sinüs posteriordan daha büyüktür, biri yada ikisi birden bulunmayabilir. İnterkavernöz bağlantılar % 76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında , % 32 oranında da inferior veya posteriorunda görülmüştür. Anterior interkavernöz sinüsler sıklıkla diafragma sella ile glandın anterior yüzü arasındaki açıda lokalizedir, % 10'u aşağı ulaşıp, anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirkuler sinüsler adı da verilir. Büyük anterior venöz sinüsler transsfenoidal hipofiz cerrahisini daha zor kılar(10).

2.3.9. Optik sınırlar ve Optik kiazma

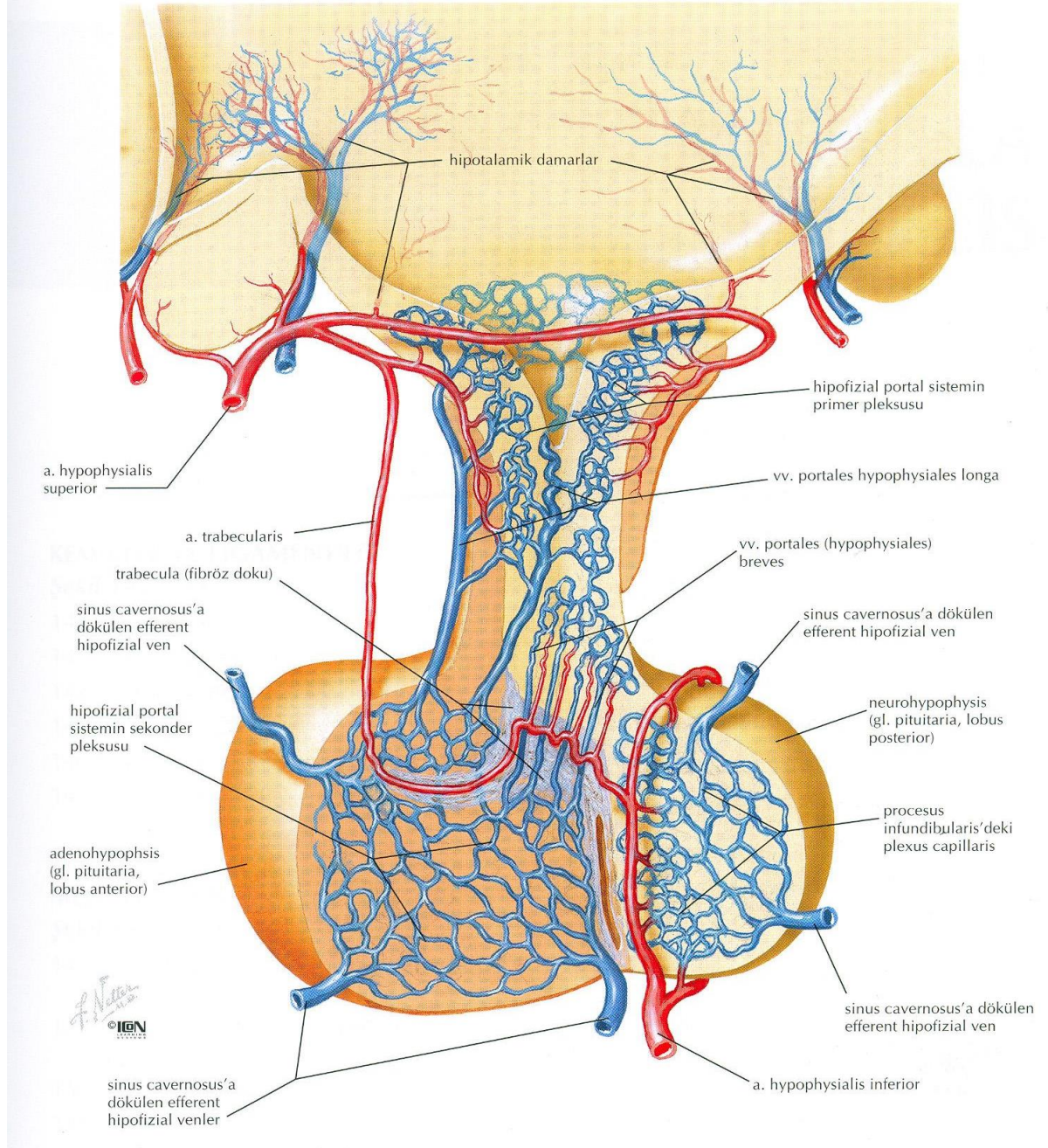
Optik kiazma üçüncü ventrikülün tabanı ve anterior duvarın birleşme yerindedir.

Anterior serebral arter , anterior komunikan arter, lamina terminalis ve üçüncü ventrikül kiazmanın üstünde lokalizedir. Optik kiazmanın posteriorunda tuber cinereum ve infundibulum, lateralinde internal karotid arterler, inferiorunda diafragma sella ve pituiter gland bulunur. Üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi kiazma ve lamina terminalis arasında lokalizedir. Pituiter stalk'a uzanan infundibular reses optik kiazmanın arkasındadır. Sella ile kiazma arasındaki ilişki kiazmanın tipi ile değişkenlik gösterir ve hipofize transfrontal yaklaşım için kritik önemi vardır. Normal kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde , prefikse kiazma tuberkulum sella üzerinde, postfikse kiazma dorsum sella üzerinde yerleşir. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise yaklaşık yarı yarıya postfikse ve prefikse kiazma görülür .

Normal kiazma varlığında bile belirgin tuberkulum sella, sella erişimini kısıtlayacaktır. Tuberkulumun yapısı nerdeyse düz olabileceği gibi yukarı 3mm'e kadar protrüde de olabilir, posteriora normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada, süperiora protrüde tuberkulum sella transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken, transkranyal yaklaşımda suprasellar alana ulaşımı engeller. Karotid

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

2.3.10. Hipofizin damarları ve portal sistemi



ŞEKİL-6 : HİPOFİZ DAMARLARI (91)

Hipofiz; süperior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter tarafından beslenir. Hipofizin en önemli arteriyal beslenmesini sağlayan damar inferior hipofizer arterdir. Çapı bölgeye akan diğer arteriyal yapılardan daha geniştir(14). İnferior hipofizer arter karotis internanın kavernöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusun dalıdır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arter sağ ve sol tarafta birer adettir. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olarak çıkar, hipofiz ön lobunu ve sapı besler ve genellikle sayısı birden fazladır(13). Superior hipofizer arterler infundibulum çevresinde, inferior hipofizer arterler ise nörohipofiz çevresinde birer arter ağı oluştururlar. Superior hipofizer arterden çıkan dallar genel olarak eminentia mediana ve infundibulumun üst kenarındaki sinüzoidlerde , inferior hipofizer arterden çıkan dallar genel olarak infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde sonlanır. İnfundibulumdaki sinüzoidler vena portalis hipofizialis aracılığı ile adenohipofizden sinüzoidlere açılır. İnfundibulumdaki sinüzoidler, vena portalis ve adenohipofizdeki sinüzoidlerin oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi adı verilir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinüzoidler vena hipofizialis inferiorlar aracılığı ile beyin venöz sinüslerine drene olurlar.

2.4.FİZYOLOJİ

Fizyolojik açıdan hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır; adenohipofiz ve nörohipofiz. Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı periferik yapılara direkt olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup, endokrin organlarda hormon yapımını kontrol eder. Hipofiz bezinde biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonun kontrolü 8 tane peptid hormonla sağlanır. Anterior lobda 5 farklı hücre bulunur ve 6 farklı hormon salgılanır. Hipofiz ön lobu hormonları bütün vücudun metabolik fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar.

1) Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücre), vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar.

2) Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler), bazı adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler.

3)Tiroid stimulan hormon (TSH-tirotrop hucreler), tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanma hızını kontrol eder, tiroksin de tüm vucuttaki kimyasal reaksiyonlardan çoğunun hızını ayarlar.

4)Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler), meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini sağlar.

5) Folikül-stimulan hormon (FSH-gonadotrop hucreler)

6) Lüteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler).

Hipofiz arka lobundan salgılanan 2 hormon ise farklı fonksiyonları yürütürler.

1) Antidiüretik hormon (vazopressin) suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, bu yolla vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder. 2) Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ve gebeliğin sonunda da doğuma yardımcı olduğu sanılmaktadır. Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz; bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlarda yapılmaktadır. Hormonlar daha sonra, nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir. Hipofiz arka lobunun sekresyonu hipotalamusta başlayarak, hipofiz arka bezinde sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir. Buna karşın hipofiz ön lobunun sekresyonu hipotalamus serbestletici ya da inhibe edici hormonları (faktörler) denen hormonlarla kontrol edilir. Bu hormonlar hipotalamusun kendi içinde salgılanarak, median eminesteki akson uçlarında depolanarak, hipotalamik-hipofizer portal damarlar adı verilen küçük kan damarlarıyla hipofiz ön lobuna iletilirler. Hipotalamik hormonlar salıverilmesini stimule veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar. Bunlardan Kortikotropin serbestletici hormon (CRH), Tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) yalnız stimulator olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimulan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak PIF (Dopamin) ile inhibe edilir. Adenohipofizin sekrete eden hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulum'da sentez edilir ve

veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzozoz ile atılırlar. Hormon granülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar ile negatif feed back sonucu regülasyonu sağlanır. Öteki hormonların tersine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur.(15,16,17,18,19)

2.5.TÜMÖR SÜPRESSÖR GEN İNAKTİVASYONU

Hipofiz adenomlarında üç tane tümör supressor geni tanımlandı. Bunlar; MEN tipi 1, retinoblastom (Rb) geni ve p53 genidir.

2.5.1.Men Tip 1 Tümör Süpressör Geni

Hipofiz adenomu gelişmesine olan genetik yatkınlık tek bir nadir görülen durum ile sınırlanmıştır. Bu da MEN tip 1 dir. Bu otozomal dominant durumda, pankreas, paratiroid gland ve hipofiz bezinde aynı zamanda tümör gelişimi olur. Bu durumun penetrasyonu değişik oranlarda olduğu için, hastaların ancak %25'inde hipofiz adenomu gelişir. Bunlardan çoğu PRL ve GH hipersekresyonu yapan makroadenomlardır (20). Yaklaşık olarak hipofiz adenomlarının %3'u MEN tip 1 ile birlikte olmaktadır.

2.5.2.Rb Tümör Süpressör Geni

Kaba olarak RB geni mutasyonunun, hipofiz adenomu vakalarında nadir olarak görüldüğü bilinmektedir (21). Bunun da oluşumu ileri derecede invaziv ve/veya ileri derecede malign hipofizer tümörlerde daha sık olarak görülmektedir.

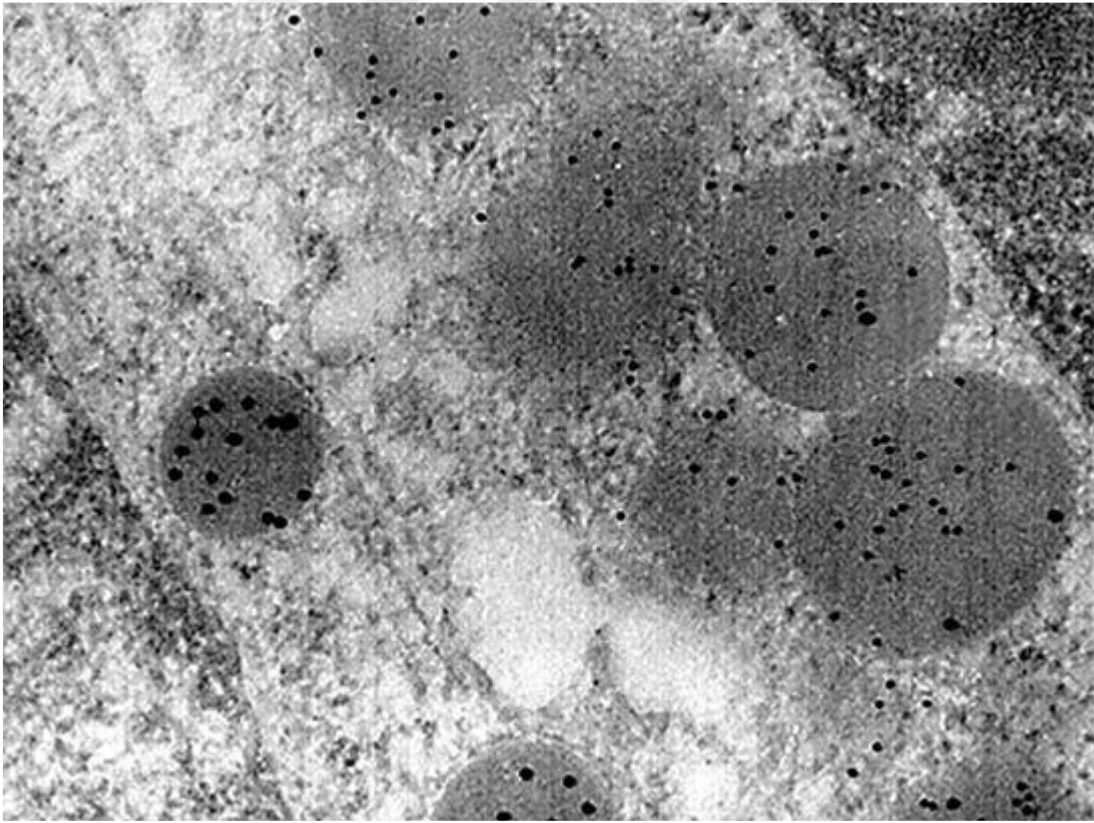
2.5.3.p53 Tümör Süpresör Geni

p53 geni mutasyonları, insan kanserleri içinde en sık olarak görülen mutasyondur. Nadir p53 mutasyonlarının, hipofiz tümörögenesinde geç dönemde görülen olaylardan olmasına rağmen, yapı olarak ileri derecede invaziv ve son derecede malign olaylardır (22).

2.6.Hipofiz adenomlarının sınıflaması

Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve hücresel köken temelinde betimleyen bu metod yeni pituiter adenom sınıflamalarının başında gelmektedir Tablo 2.1'de hipofiz adenomlarının fonksiyonel sınıflaması görülmektedir [23]. Günümüzde spesifik transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması ile pituiter tümörlerin tanınması ve ayrımı kolaylaşmıştır.

Pituiter adenomların sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflaması'dır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destruksiyon vardır [24].Günümüzde immunhistokimya ve elektron mikroskop kullanımı pituiter adenomların sınıflandırılmasında altın standart metoddur.



ŞEKİL-7:Çift-altın immünohistokimyasal boyama gösteren elektronik mikrografi,GH (sol) ve diğer prolaktin pozitif içeren salgı granülleri (sağda)(90)

Vezina sınıflaması

Grade I: Sella Şekil açısından normal limitler içerisindedir. Tabanı sağlamdır. Ancak tabanda incelme çift kontur ve kabarıklık gözlenebilir.

Grade II: Sella global olarak asimetric geniŐlemiŐtir. Taban ve duvarda defekt yoktur.

Grade III: Sella genişlemiş veya normal bylktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur.

Grade IV: Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destruksiyona uğrar, kontrları belirgin

olmadığı için 'Fantom sella' adı verilir. Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıŐtır.

Tablo1: Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması

Adenom tipi	Sıklık (%)	E/K Oranı	İmmünohistokimyasal profili	Klinik Görünüm
Seyrek granüllü PRL cell adenom	2.7	1:2.5	PRL	Amenore-galaktore sendromu (kadınlarda) Sellar kitle, hipogonadizm (erkeklerde)
Yoğun granüllü PRL cell adenom	0.04	-	PRL	
Yoğun granüllü GH cell adenom	7.1	1:0.7	GH, α -subunit(PRL, TSH, LH, FSH)	Akromegali
Seyrek granüllü GH cell adenom	6.2	1:1.6	GH (PRL α -subunit)	
Mixed GH hücre-PRL cell adenom	3.5	1:1.1	GH, PRL (α -subunit, TSH)	Akromegali+hyperprolaktinemi
Mammomatotrop adenom	1.2	1:1.1	GH, PRL(α -subunit, TSH)	
Asidofil stem cell adenom	1.6	1:1.5	PRL, GH	Hyperprolaktinemi; nadiren akromegali
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	9.6	1:5.4	ACTH (LH, α -subunit)	Cushing hastalığı; Nelson sendromu
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	Nadir	-	ACTH	
Tirotrop adenom	1.1	1:1.3	TSH (GH, PRL, α subunit)	Hipertiroidizm
Gonadotrop adenom	9.8	1:0.8	FSH, LH, α -subunit (ACTH)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz kortikotrop adenom subtip 1	1.5	1:1.7	ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle; pitüiter apoplexy
Sessiz kortikotrop adenom subtip 2	2.0	1:0.2	β -endorfin, ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz subtip 3	1.4	1:1.1	Anterior pitüiter adenomla herhangi bir kombinasyonu	Prolaktin salgılayan adenoma benzer (kadınlarda) Nonfonksiyone sellar kitle (erkeklerde)
Null cell adenom	12.4	1:0.7	immünonegatif (FSH, LH, TSH, α -subunit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Onkositoma	13.4	1:0.5	immünonegatif (FSH, LH, TSH, α -subunit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sınıflanamayan adenomlar	1.8	-	-	Değişken

Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması (25)

Dağınık granüllü PRL hücreli adenom %26.6

Dens granüllü PRL hücreli adenom % 0.6

Dağınık granüllü GH hücreli adenom % 7.3

Dens granüllü GH hücreli adenom % 6.7

Plurihormonal adenoma:

Mixt GH-PRL hücreli adenoma % 4.8

Mammomatotrop adenoma % 1.4

Asidofil stem hücreli adenoma % 2.2

Sınıflandırılmayan adenomlar % 3.8

Fonksiyonel kortikotrop hücreli adenoma % 8.0

Sessiz kortikotrop hücreli adenoma % 6.0

Gonadotrop adenoma % 6.4

Tirotrop adenoma % 1.0

Null cell adenoma %16.3

Onkositik adenoma % 8.9

Pituiter adenomları hacimlerine, invazyon durumları ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Bu sınıflamaya Hardy sınıflaması denir. Büyüklüklerine göre pituiter adenomlar mikroadenom ve makroadenom olarak ayırt edilir. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm ve daha büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır.

Radyolojik Sınıflama (Hardy Sınıflaması):

Grade 0: intrapituiter adenom, çap < 1cm, normal sella

Grade I: intrapituiter adenom, çap < 1cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi

Grade II: İntrasellar adenom, çap >1cm, genişlemiş sella ,fakat erozyon yok

Grade III: Diffuz adenom, çap >1cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon

Grade IV: İnvaziv adenom, çap >1cm, kemik yapılarda ekstansif destrüksiyon(Fantom sella)

Makroadenomlar ayrıca sellar uzanımlarına göre daha ileri sınıflandırılabilirler(Resim4).

Suprasellar büyümeye göre makroadenomların sınıflaması:

Simetrik A : Sadece suprasellar sisterne büyümüş

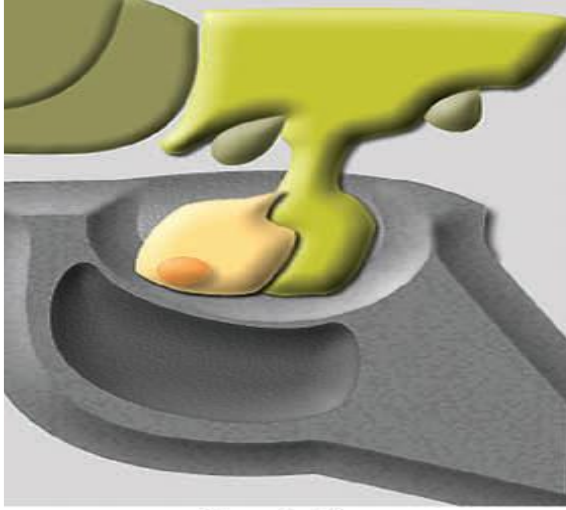
B : 3. ventrikül reseslerine uzanmış

C : 3. ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş

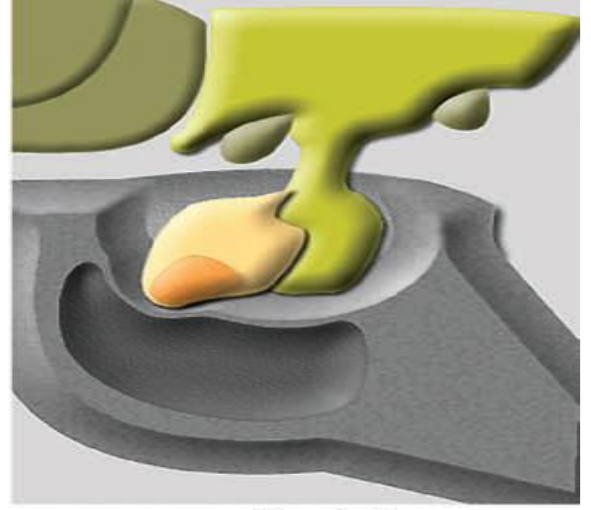
Asimetrik D : intrakranial, intradural, anterior, medial, posterior

E : Extrakranial ve extradural (lateral kavernoza)

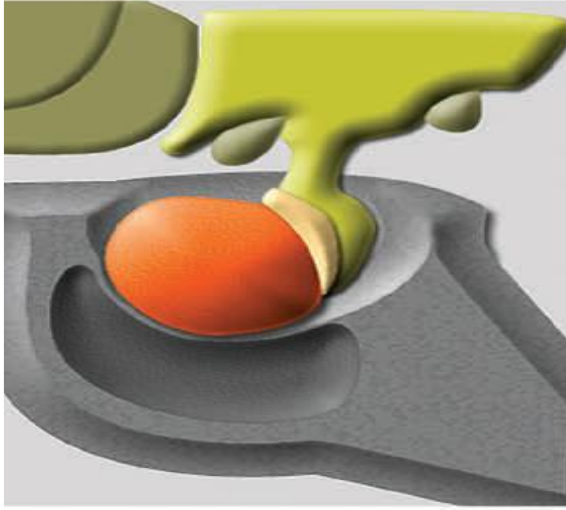




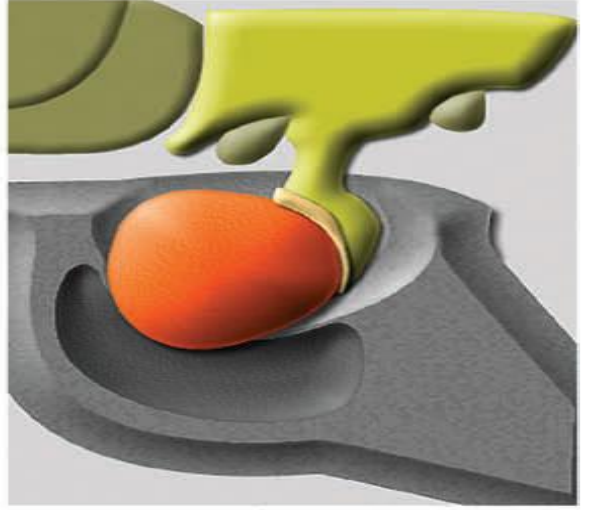
Grade 0



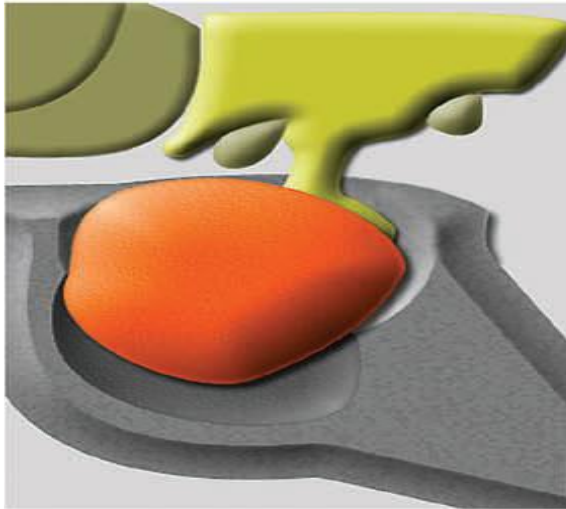
Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4

Resim 4: Hipofiz adenomlarının Hardy Sınıflaması (Radyolojik sınıflama)(90)

Evrensel olarak kabul edilmiş Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması beşli adenohipofizyel sınıflamadır [26].

DSO sınıflaması;

- 1- Salgı aktivitesi ve klinik prezentasyon (akromegali gibi)
- 2- Büyüklük ve yaygınlık (Hardy grade)
- 3- Histolojik özellikler (tipik veya atipik histoloji)
- 4- İmmunhistokimyasal profil
- 5- Utrastrüktürel subtip

Bu sınıflandırma, mevcut sınıflandırma yapılarının avantajlarını birleştirmeye çalışmaktadır, aynı zamanda herhangi bir adenomun klinik ve patolojik yönleriyle ilgili tüm bilgilerin pratik bir özetini sunmaktadır.

3.AKROMEGALİ

Akromegali; sıklıkla GH sentezleyen pituiter tümörün neden olduğu, sirkülasyondaki GH ve IGF-1 seviyelerinin arttığı, somatik bozuklukların ve sistemik tutulumun görüldüğü nadir bir hastalıktır. Prevalansı milyonda 40-70, insidansı ise milyonda 3-4/yıl'dır.(27)

Akromegali vakaların %98'inde GH sentezleyen pituiter adenoma (somatotrop adenom) bağlı olarak gelişir ve bu adenomlar genellikle benigndir. Hipofiz bezindeki somatotrop adenomlar, seyrek veya yoğun granüllü hücrelerden oluşmaktadır. Vakaların %25'inde mammosomatotrop ya da asidofilik kök hücrelerin varlığıyla birlikte GH'a ek olarak prolaktin (PRL) salgılanmaktadır. Nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon ACTH]] da salgılandığı plurihormonal adenomlar görülmektedir (27).

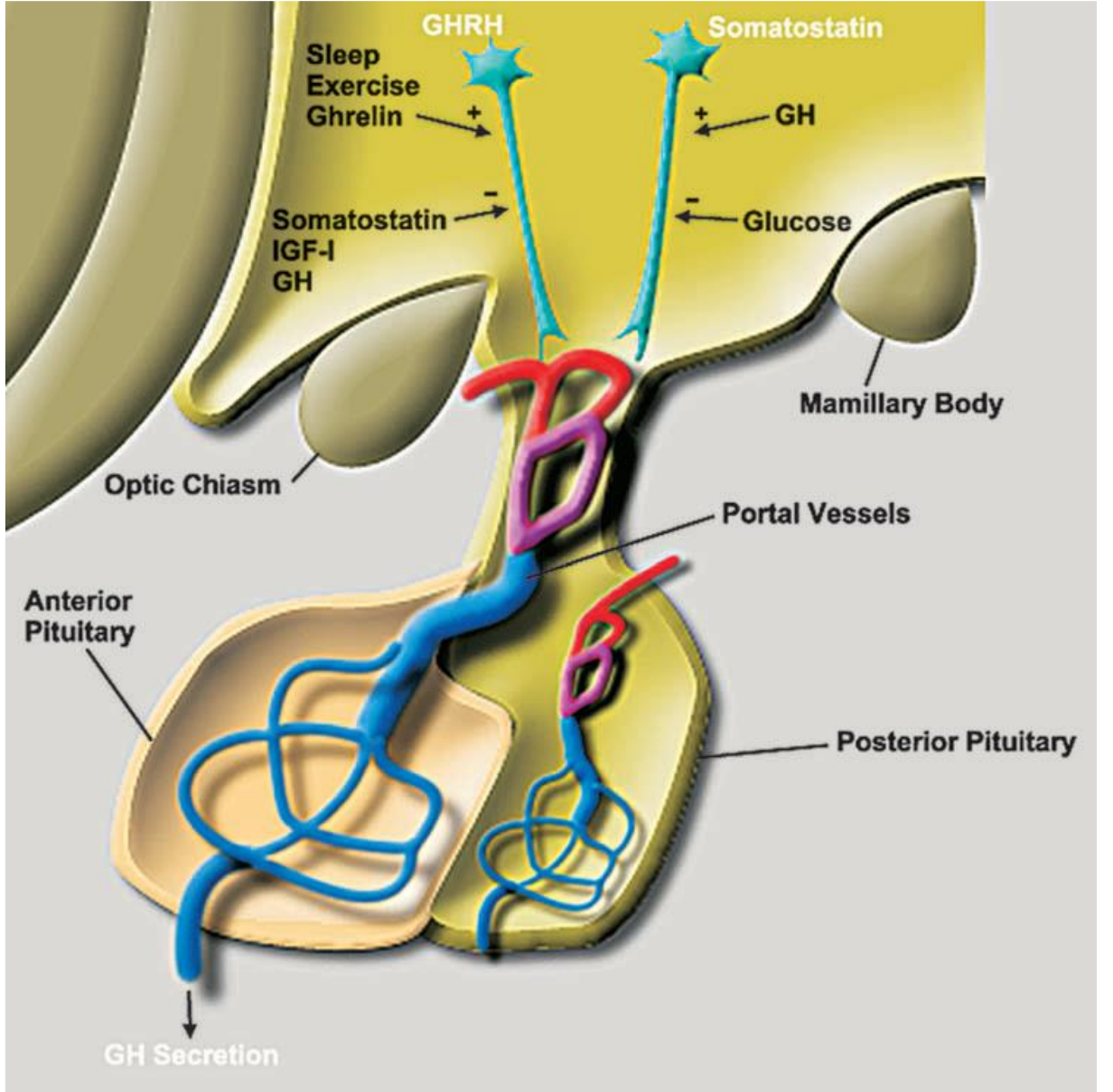
Akromegalide klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir.(28)

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ayakkabı numarasında artış veya yüzük boyutunda genişleme gibi semptomları olan ekstremitelerde büyüme şikayeti ile başvururlar. Diğer başvuru sebepleri ise direkt tümör

boyutundan kaynaklanan başağrısı, görme bozuklukları gibi bası semptomlarıdır(29)

Eşlik eden hastalıklar ise kardiyovasküler hastalıklar, uyku apne sendromu, tip 2 diyabet, artropatiler ve malignitelerdir. Hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde aşikar kalp yetmezliği görülebilir. GH ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir.

İskelet büyümesi ve yumuşak dokuda artış hastalık seyrinde görülen erken değişikliklerdir. Büyük dudak ve burun, frontal kafatasında hipertrofi, mandibular büyümeye bağlı prognatizm, maxiller genişleme nedeniyle diş aralarının açılması, çenede maloklüzyon yüzde meydana gelen değişikliklerdir. Büyümüş ayak ve yüzük numaraları sıklıkla bu hastalarda bildirilmiştir (30).



Resim 5; GH sekresyonunun hipotalamik düzenlenmesi(90)

Akromegalide görülen klinik belirti ve bulgular;

1-Lokal tümör etkisi

Hipofizde genişleme

Görme alanı defekti

Kranial sinir felci

Baş ağrısı

2-Somatik sistem

Akral büyüme

El ve ayaklarda yumuşak doku kalınlığında artış

3-Kas iskelet sistemi

Gigantizm

Prognatizm

Çene maloklüzyonu

Artralji, artrit

Karpal tünel sendromu

Akroparestezi

Proksimal myopati

Frontal kemik hipertrofisi

4-Cilt ve Gastrointestinal sistem

Hiperhidrozis

Yağlı cilt

Cilt katlantıları

Kolon polipi

5-Kardiyovasküler sistem

Sol ventrikül hipertrofisi

Asimetrik septal hipertrofi

Kardiyomiyopati

Hipertansiyon

Konjestif kalp yetmezliği

6-Pulmoner sistem

Uyku bozuklukları

Uyku apnesi (santral ve obstruktif)

Narkolepsi

7-Viseromegali

Dil

Tiroid bezi

Tükrük bezleri

Karaciğer

Dalak

Böbrek

Prostat

8-Endokrin ve metabolik sistem

Üreme sistemi

Menstruel bozukluklar

Galaktore

Azalmış libido, impotans, seks hormon bağlayıcı globülin düşüklüğü

MEN Tip 1

Hiperparatiroidi

Pankreas adacık hücre tümörü

Karbonhidrat

Bozulmuş glukoz toleransı

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

Diabetes mellitus

Lipid

Hipertrigliseridemi

Mineral

Hiperkalsiüri

25 hidroksi Vitamin D3 düzeylerinde artış

Üriner hidroksiprolin

Elektrolit

Düşük renin düzeyi

Artmış aldosteron düzeyi

Tiroid

Nodüler guatr

Düşük tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi

(31)

3.1. AKROMEGALİ TANISI

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphelenilmesi sonucu tanı alır. GH düzeyinin tek başına ölçümü hastalık tanısında değerli değildir. GH düzeyleri sirkadian ritm, pulsatil sekresyon, egzersiz, açlık ve kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Tanı için GH sekresyonundaki otonominin gösterilmesi gereklidir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), akromegali tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan

dinamik testtir. Sağlıklı bireylerde 75 gram oral glukoz yüklenmesinden 2 saat sonra GH düzeyleri 1 mikrogram/litre ($\mu\text{g/L}$), tercihen de 0,4 $\mu\text{g/L}$ 'nin altındadır (31). Bu kriter sıklıkla akromegali tanısında ve tedavi takibinde kullanılır. Hepatik ve renal hastalık, kontrolsüz diyabet, malnutrisyon, gebelik, östrojen kullanımı gibi durumlarda OGTT sırasında GH baskılanmayabilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (32). OGTT ile birlikte GH'un periferik biyolojik etkisinin göstergesi olan IGF-1 düzeyleri de değerlendirilmelidir. Uzun yarı ömrü ve GH'a göre stabil serum seviyeleri nedeni ile IGF-1 hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Yaş IGF-1'i dramatik olarak etkiler, buna rağmen optimal yaş aralıklarına göre uniform standartizasyon mevcut değildir. Buna ilaveten vücut kitle indeksi ve ırksal farklılıklar pek çok çalışmada düzeltilmemiştir. IGF-1'i etkileyen diğer faktörler; sirkadien ritm, nutrisyon, insülin, tiroksin ve steroid seviyeleridir (33). Dolaşımdaki IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) ve serbest IGF-1 ölçümünün ek tanısal katkısı gösterilememiştir (34).

Anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi için iki milimetre (mm) ve üzeri adenomların tespitine olanak tanıyan ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebileceği yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih edilir. Ektopik yerleşimli GH ya da GHRH hipersekresyonu düşünülüyorsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG'den yararlanılabilir (35).

3.2.AKROMEGALİ TEDAVİSİ

Akromegalide tedavi hedefleri ;

1. Serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması,
2. GH düzeylerinin glukoz yüklemesi sonrası $<1,0$ ng/ml altında tutulması,
3. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir basısı gibi),
4. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması,
5. Doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi
6. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi(29)

Akromegali tedavisinde cerrahi tedavi, medikal tedavi ve radyoterapi olmak üzere üç yöntem mevcuttur. Çoğu vakada ilk seçenek cerrahi tedavidir(29) Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda medikal tedavi ve/veya radyoterapi uygulanır(36)

Cerrahinin etkinliği; tümörün boyutu, büyüme paterni, operasyon öncesi GH seviyeleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır, ancak en önemli etken cerrahi ekip deneyimidir.

3.2.1. Medikal Tedavi

3.2.1.1 Somatostatin reseptör ligantları (SRL)

Somatostatin analogları günümüzde akromegali tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.

3.2.1.2. Dopamin agonistleri

Hastaların bir kısmında, dopamin GH sekresyonunu azalttığı için bromokriptin ve kabergolin gibi D2 reseptör agonistleri akromegalide primer tedavi ya da adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

3.2.1.3 Büyüme hormonu reseptör antagonistleri

Bir GH reseptör antagonisti olan pegvisomant; GH reseptörüne bağlanarak postreseptör sinyalizasyon kaskadının aktifleşmesini engeller ve IGF-1 sentezini bloke eder.

3.2.2. Radyoterapi

Cerrahi tedavi veya medikal tedavi ile kür veya kontrol sağlanamayan hastalarda rezidüel kitlenin tedavisi ve hormonal kontrol için kullanılacak bir diğer tedavi yöntemi radyoterapidir(37)

3.2.3. Cerrahi Tedavi

4. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

4.1. Transsfenoidal yaklaşımlar

Transsfenoidal yaklaşım için en yaygın endikasyon, hipofiz adenomlarının rezeksiyonudur. Yaklaşım, hipofiz mikroadenomlarının rezeksiyonunda güvenle kullanılabilir. Ayrıca büyük, geniş tabanlı hipofiz makroadenomlarının rezeksiyonu içinde kullanılabilir. Hipofiz adenomu ile benzer tipik sellar değişiklikler ve özellikleri olmayan sellar tümörlerde pek tercih edilmemelidir. intrasellar

menenjiom bir örnektir. Kranyofarenjioma, olguların büyük birçoğunda, kraniyal yaklaşımla en iyi şekilde opere edilen diğer bir tümördür.(38)

4.1.1. Endonazal submukozal transseptal transsfenoidal yaklaşım

Transseptal transsfenoidal yaklaşımda kıkırdak septuma, sağ burun deliği yolu ile yaklaşılır, fakat submukozal diseksiyon septumun sol taraf mukozası altında yapılır. Septumun en ön kısmındaki mukozaya, genellikle çok yapışıktır. Bu nedenle, başlangıçtaki submukozal diseksiyon septumun beyaz parlayan kıkırdağı görülünceye kadar çok yavaş ve dikkatlice yapılır. Saha avasküler olmalıdır ve plan kolayca diseke edilmelidir. Mukozal diseksiyon , kemik septuma ulaşınca kadar superoinferior plan boyunca submukozal pencere genişletilerek posteriora doğru ilerlenir. Septumun sol tarafında submukozal diseksiyonla , sfenoidin anterior yüzünün sol tarafına ulaşınca kadar posteriora devam edilir. Tüm bu diseksiyon işlemi esnasında orta hat ,spekulumun sol tarafında tutulur. Sfenoidin anterior yüzünün lokalizasyonu saptandığında, spekulum daha fazla açılır ve nazal spekulumun sol kolu kullanılarak septumun ince kısmını kırmak için çevrilir ve septum kırılır sonrasında spekulum , hastanın sağ tarafında submukozal planda ilerletilir. Transsfenoidal aspirasyon, bu mukozal planının septumun her iki tarafında superiora ve inferiora doğru daha ileri diseksiyon için kullanılır. Daha sonra otomatik bir transsfenoidal ekartör yerleştirilir. Sfenoidin anterior yüzü, bir geminin omurgasına benzer karakteristik bir görünüme sahiptir. Daha sonra sfenoidin ön yüzünde sfenoid ostium saptanır ve ağızları yukarı ve aşağı bakan Kerrison ronguer lar ile ön yüz alınır. Sfenoidin anterior yüzünün lateral duvarları, sellanın her iki lateral yüzü, özellikle internal karotid arterlerin infrasellar çıkıntıları iyice görülünceye kadar alınır.

Hipofiz adenomlarının büyük çoğunluğunda sella tabanı, bir küret veya disektörle nazikçe bastırıldığında kolayca kırılacak kadar incedir. Daha sonra Kerrison ronguerler kullanılarak alınır. Taban alınırken, anterior interkavernöz sinüsten olabilecek kanamalardan kaçınmak için frontal kafa tabanına doğru pek gidilmez. Sellar boşluğa bıçağı sokmadan duranın kesilmesi çok önemlidir. Bazı vakalarda karotid arter hem mediale hemde anteriora doğru yer değiştirebileceği için dura açılışı esnasında kolayca yaralanabileceği unutulmamalıdır. Dura genelde

artı şeklinde ve olası tümör lokalizasyonu merkezli olarak açılır. Açılan sella tabanı,tümör rezeksiyonu ilerledikçe kademeli olarak genişletilir.(38)

4.1.2.Endoskopik Yaklaşım

2.12.1.2. Endoskopik Yaklaşım

Transsfenoidal yolun cerrahi anatomik yapısı bir endoskobun ihtiyacı olan her şeyi içerir. Doğal bir kavite içerir ve dilate etmeyi gerektirmez (39). Endoskopik gereçler endoskop, fiberoptik kablo, ışık kaynağı, kamera, monitor ve video kaydedici sistem gibi farklı komponentlerden oluşur. Ekrandaki görüntü cerraha sadece cerrahi alanı gösterir (40). Operasyon sırasında cerrahın sol tarafında masaya konulan endoskop tutucu ile daha efektif olabilir, cerrahın eli boş kalır. Ek bir Mayo standı cerrahın sol tarafına yerleştirilerek endoskop tablasına destek sağlanır, fiberoptik loollar ve kamera kordonu bu alanda korunur (41). Seçilen burun deliğinden endoskopa girilir. Lateralde alt konka medyalde nazal septum ilk görülen yapılar. Alt konkanın hemen üzerinde orta konka görülür. Endoskop nazal kavite boyunca ortakonkaya kadar uzanır. Medyal kenarda vomer bulunmaktadır ve burası orta hattı gösterir; üst kısmı sfenoid sinüsün inferior duvarı tarafından oluşturulur. Yeterli boşluğun sağlanması sonrası nazal septumla orta konka arasında sonra endoskop konkanın 1.5 cm üzerine lokalize edilerek sfenoid sinüse kadar ilerlenilir. Enstrümanlar daima medialden orta hatta doğru ilerler. Böylece peroperatif komplikasyonlar azalır osteomeatal komplekse travma riski en aza iner. Eğer ihtiyaç duyulursa prosedürün başında orta konka lateralize edilebilir. Literatürde kavernoöz sinüse uzanan tümörlerde bu tanımlanmıştır (42). Sfenoid ostium sfenoid kaviteye girmek için kullanılır. Sfenoid kaviteye ulaşılması sonrası sfenoetmoid reses ve sfenoid ostium koagülasyonuna başlanır bu sayede sfenopalatin arterin dallarından kaynaklı kanamalardan korunulmuş olunur. Bu aşamada sfenoid rostrumdan nazal septum nazikçe ayrılır. Sfenoidotomi sonrasında sfenoid kavitede yeni çalışma alanı sağlanır. Sfenoid sinüsün anterior duvarı nerdeyse tamamen görünür hale gelir ve mikrodriller vasıtasıyla dairesel olarak genişletilir. Sfenoid sinüsün anterior duvarının alınması sellaya ulaşmadan önce zorunludur, aksi takdirde endoskopa görülen alana aletlerin girmesi mümkün olmaz. Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra etraf dokudan sızan kanamalar koagüle edilir (43). Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra

sfenoid sinüs içinde bir veya daha fazla septa görülür. Sfenoid septa alındıktan sonra sfenoid sinüsün posterior ve lateral duvarları görülür; bu sırada ortada sella tabanı hemen üstünde sfenoetmoid planum, altında klivus bulunur. Sella tabanının lateralinde intrakavernöz kemik çıkıntı ve optik sinir görülür. Sellanın açılması aşamasından itibaren mikrocerrahi yaklaşımdaki kurallar geçerlidir. Sella farklı tekniklerle ve farklı aletlerle, ihtiyaç duyulduğunda genişletilecek ölçüde açılabilir (40).

Endoskopik tekniğin süperior ve panoramik intrasellar görüntüleme, daha az travmatik, postoperatif nazal tamponlardan kurtulma ve daha kısa hastanede kalış avantajları bulunmaktadır. Halen standart mikrocerrahi yaklaşım ile endoskopik yöntemi karşılaştıran çalışmalar yapılmaktadır.

4.1.3. Sublabial Yaklaşım

Sublabial transsfenoidal yaklaşım, endonazal transseptal yönteme kıyasla sella tabanı, klivus ve lateral sfenoid sinüste daha geniş görüş açısı sağlamaktadır. Özellikle sfenoid sinüsü dolduran ve klivusun infiltrate edildiği tümörlerde cerrahi yöntem olarak seçilebilir. Ayrıca küçük nazal açıklığı olan hastalar, standart spekulum konulamayan pediatrik hastalarda tercih edilir. Bu yaklaşımda üst dudak retrakte edilerek her iki taraftaki kanin dişleri arasında buccogingival birleşimde insizyon yapılır. Priiform aperturun inferior sınırı ve maksiler rostrum ortaya çıkana kadar subperiostal diseksiyon yapılır. Eğri disektörler ile lateral sınırın medialinden çalışarak, sert damağın superior yüzeyinden mukoza diseksiyonu ile iki inferior nazal tünel yaratılır. Keskin diseksiyonla sol anterior tünel ve sol inferior tüneller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının bütünü etmoidin perpendiküler plate'nin gerisinde ortaya konulur. Nazal septum bazalının sol tarafı boyunca künt diseksiyon yapılır, nazal septumun kartilajinöz kısmı hareket ettirilir ve sağa yansıtılır. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel oluşturulur ve bu aşamada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktör yerleştirildikten sonra vomer kolaylıkla ayırt edilebilir. Bundan sonraki aşamalar endonazal yolla aynıdır. Vomerin orta omurgasını ve sfenoidin rostrumunun superior yüzeyini tanımak kritiktir. Operasyon sonrasında sütür kullanılması, geniş insizyon, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekmesi,

üst dişlerde his kaybı, maksillofasial ödem ve hastanede kalış süresinin uzunluğu dezavantajlarını oluşturmaktadır (44).

4.2. Transkranial Yaklaşımlar

Hipofiz bezi ve sellar bölgenin cerrahi tedavisinde günümüzde subfrontal, pterional ve subtemporal yaklaşım olmak üzere üç temel transkranial yaklaşım kullanılmaktadır. Hipofiz adenomları için ilk tercih transsfenoidal yaklaşım olmasına rağmen transsfenoidal yaklaşımın kontrendike olduğu durumlarda transkranial yaklaşım tercih edilir.

4.2.1. Subfrontal Yaklaşım:

Krause tarafından yüzyılın başında tasarlanmış ve daha sonra Frazier tarafından modifiye edilmiştir ve oblik subfrontal yaklaşım olmak üzere subfrontal yaklaşımın iki varyantı vardır. Hipofizektominin iyileştirilmesi amacıyla orta hat subfrontal yaklaşım 1950'lerde Ray tarafından popülerleştirildi. En belirgin avantajı cerrahın optik sinirler arasında kolaylıkla çalışabilmesi ve hipofiz bezi sapı ile karotis arterlerinin kolaylıkla identifiye edilebilmesidir. Prefikse kiazma burada major bir problem olmayıp frontal sinüslerin idaresi daha kolaydır. Bu yaklaşımın önemli dezavantajı beynin ağır retraksiyonunu gerektirmesidir. Sellar bölgeye ulaşım için inferior frontal lobun en medial parçasının olfaktör çukurdan yukarıya doğru retrakte edilmesi gerekir.

Orta hat subfrontal yaklaşım ile oblik subfrontal yaklaşım arasındaki tek fark yaklaşımın oblik yaklaşımda orta hat boyunca değil de orbitanın çatısı üzerinde olmasıdır. Böylece frontal lobun retraksiyon gerekliliği azalır ve karşı taraf olfaktör traktusunun gerilmesi sonucu oluşabilecek anozmi riski azalır. Dezavantajı ise sella kavitesinin daha az ulaşılabilir olması ve cerrahın sağ optik sinir üzerinde çalışmasını gerektirmesidir (45).

4.2.2. Pterional Yaklaşım:

İlk kez Adson tarafından tarif edilmiş olan pterional yaklaşım halen en çok kullanılan transkranial yaklaşım yoludur. Tek taraflı cilt insizyonu ile lateral olarak frontotemporal kemik kaldırılır. Sfenoid kemik büyük kanadı orbita meningeal arter sınırı belli olana kadar drille alınır. Duranın açılmasını takiben silvian fissür disseksiyonu yapılır. Bu sayede sfenoid kemiğin posterior kanadı boyunca karotid

artere, optik kiazmaya ve tümöre kolayca yaklaşma olanağı sağlar. Bu yaklaşımın avantajı olfaktör sinirin korunması ve frontal lobun ekartasyonunun daha az olmasıdır (45).

4.2.3. Subtemporal Yaklaşım:

Sir Victor Horsley paramedian subfrontal yaklaşıma bir alternatif teşkil edecek şekilde subtemporal yaklaşımı tanımlamışsa da bu yaklaşım ilk kez Caton ve Paul tarafından kullanılmış, fakat adenoma ulaşmak mümkün olamamıştır. Bu yaklaşımda temporal kraniektomi yapılarak dura açılır ve temporal lobun yukarı doğru retraksiyonu ile sellar bölgeye ulaşım sağlanır. Retrokiazmatik lezyonlar için bu yaklaşım faydalı olabilirse de dezavantajları oldukça fazladır. Temporal lobun retraksiyonu oldukça fazla olup preopontinsisternadaki yapıları görmekte zorlanılır. Aynı taraf posterior serebral arter ve süperior serebellar arterler yeterince görülebilir. Fakat kontralateral taraftaki aynı yapıları ve karşı 3. kranial siniri görmek imkansızdır. Aynı taraf 3. ve 4. kranial sinirler yaklaşım yolu üzerinde olması sebebiyle hasarlanmaya meyillidirler (45).

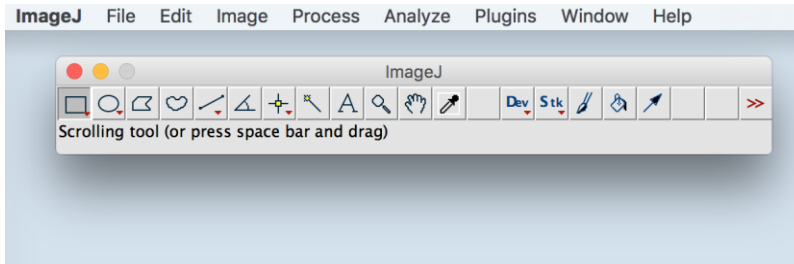
5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2010-2016 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniğinde Akromegali nedeniyle opere edilen 52 olgu çalışmaya alınmış ve preoperatif-postoperatif hormon profili ile preoperatif-postoperatif tümör volümü arasındaki ilişki araştırılmıştır.

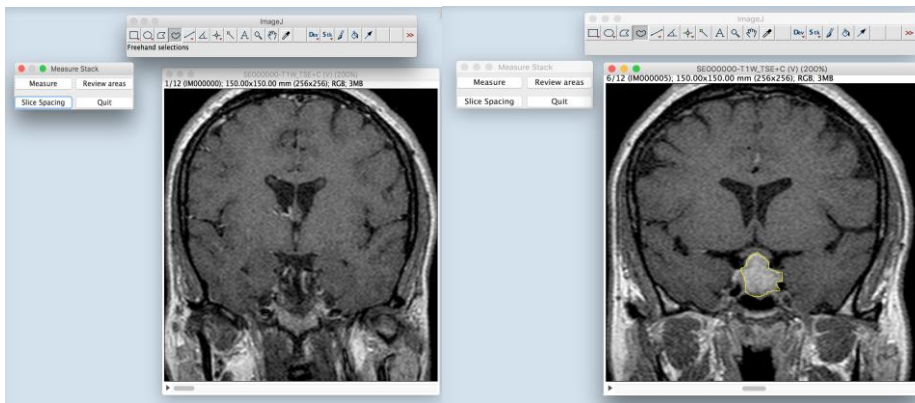
Endokrinolojik değerlendirmede tüm vakalarda anterior pituiter fonksiyonla ilgili veriler preoperatif ve postoperatif GH ve IGF 1 düzeyleri incelenerek elde edildi.

Radyolojik değerlendirmede tüm vakalarda tümör volümüyle ilgili veriler preoperatif ve postoperatif hipofiz MR ları(1,5 Tesla Dinamik Hipofiz MR'ları kesit aralığı 1mm) incelenerek ve ImageJ (46,47,48) bilgisayar programıyla volüm değerleri hesaplanarak elde edildi.

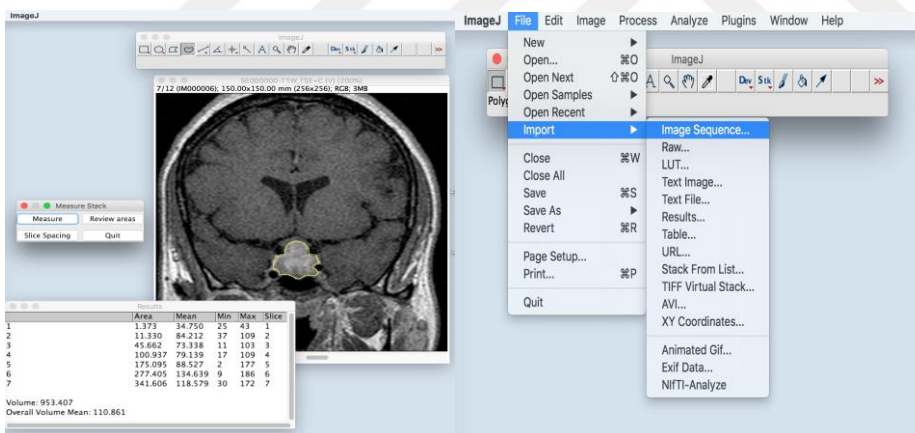
1-



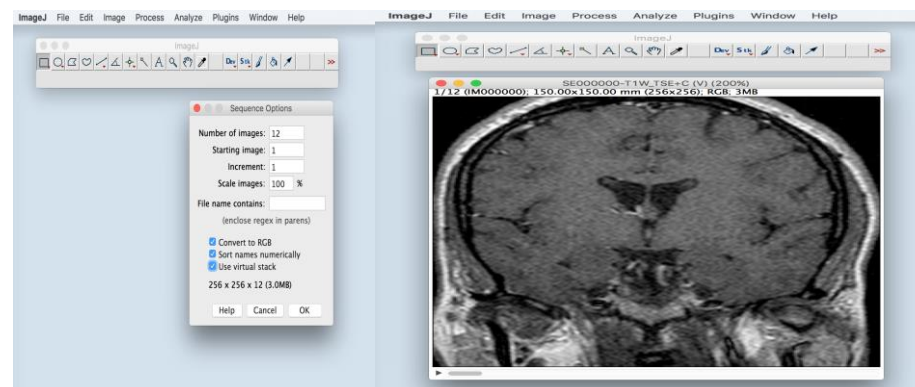
2-



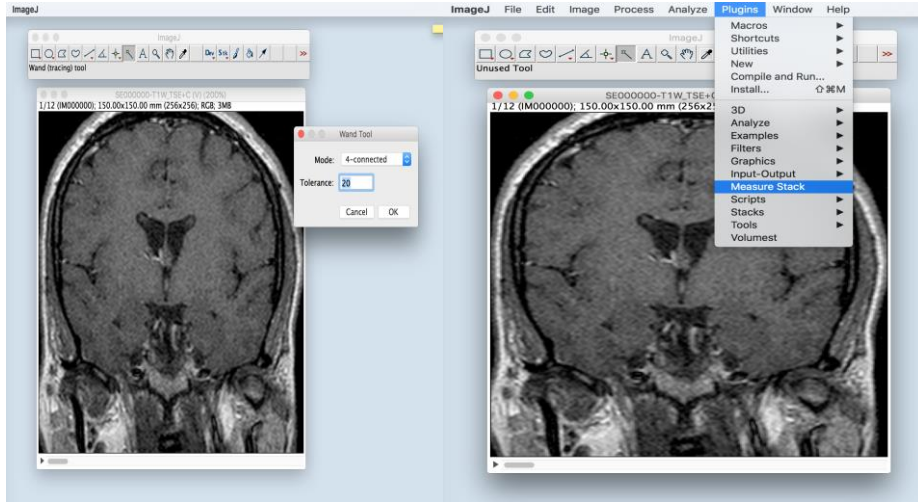
3-



4-



5-



6-



Şekil-8:Volüm ölçüm örneği

Cerrahi prosedür olarak 52 hastaya standart endonazal transsfenoidal girişim yapılmıştır.

İstatistiksel yöntem: Yapılan çalışmada elde edilen niceliksel veriler SPSS istatistik programı(IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp., Gaziantep Üniversite lisansı) ile yapılmıştır. Veriler homojeniteleri ve normal dağılım uyumlulukları açısından değerlendirildiklerinde; hem preoperatif hemde postoperatif tüm elde edilen verilerin normal dağılıma uymadıkları gözlemlendi (Kolmogorov-Smirnov testi, $p < 0,001$).

Verilerin parametrik test varsayımlarını karşılayamaması nedeniyle, grup içi farkları araştıran karşılaştırmalarda (bağımlı grup) *Wilcoxon İşaretli Sıra testi*

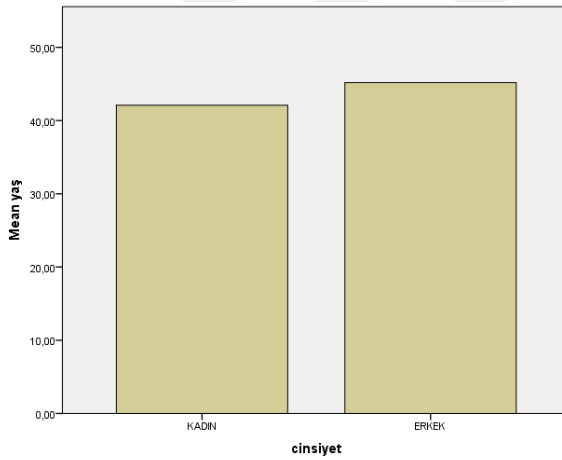
(*Wilcoxon signed-rank test*) kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında ise, çift değişkenli korelasyon testi (*Pearson Correlation*) uygulandı. Tüm testlerde p değeri 0,05 in altında olan değişken karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6.BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın 30 u (%57,7) kadın, 22 si (%42,3) erkekti. Kadınların yaş ortalaması $42,10 \pm 11,53$, erkeklerin yaş ortalaması $45,18 \pm 11,23$ bulunmuştur.

	cinsiyet	N	ortalama
yaş	KADIN	30	42,10
	ERKEK	22	45,18

Tablo 2: yaş-cinsiyet dağılımı



Grafik 1 :yaş-cinsiyet grafisi

	Preop. GH	Postop. GH	Preop. Volüm	Postop. Volüm	Preop. IGF-1	Postop. IGF-1
Median	13,95	2,53	166,00	55,50	948,50	474,00
Std. Error	2,09	1,00	16,92	10,65	41,26	42,45

Tablo 3: Preoperatif-postoperatif değişkenlerin tanımlayıcı istatistik sonuçları

Çalışmada preoperatif tümör dokusu volüm ölçümü $166,00 \pm 16,92 \text{ mm}^3$ iken, postoperatif ölçümü $55,50 \pm 10,65 \text{ mm}^3$ olarak görülmüş ve postoperatif dönemde %67 oranında bir volüm düşüklüğü tespit edilmiştir (Wilcoxon işaret testi , $p \leq 0,001$)

Çalışmada preoperatif GH düzeyi $13,9 \pm 2,09 \text{ µg/L}$ iken, postoperatif düzeyi $2,5 \pm 1,0 \text{ µg/L}$ olarak görülmüş ve postoperatif dönemde %82,1 oranında GH düşüklüğü tespit edilmiştir. (Wilcoxon işaret testi, $p \leq 0,001$)

Çalışmada preoperatif IGF-1 düzeyi $948 \pm 41 \text{ ng/ml}$ iken, postoperatif erken dönemde düzeyi $474 \pm 42 \text{ ng/ml}$ olarak görülmüş ve hastanın %50 oranında IGF-1 düşüklüğü postoperatif dönemde tespit edilmiştir. (Wilcoxon işaret testi , $p \leq 0,001$)

Çalışmada preoperatif dönemde “hastaların GH düzeyindeki artış ile volüm ölçümleri arasında bir ilişki var mıdır ?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.(tablo5,*Pearson Correlation* , $r:0,516, p<0,001$)

Parametre	median	SE	p değeri**
Preop GH	13.95	2.09	0,001
Postop GH(%82 düşüş)	2.53	1.00	
Preop volüm	166.00	16.92	0,001
Postop volüm(%67 düşüş)	55.50	10.65	
Preop IGF-1	948.50	41.26	0,001
Postop IGF-1(%50 düşüş)	474.00	42.45	

Tablo 4: Wilcoxon işaret Testi

Çalışmada preoperatif dönemde “hastaların IGF-1 düzeyindeki artış ile volüm değeri arasında bir ilişki var mıdır?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.(tablo5,*Pearson Correlation* , $r:-0,051, p:0,722$)

Çalışmada postoperatif dönemde “hastaların GH düzeyindeki azalma ile volüm değeri arasında bir ilişki var mıdır?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.(tablo5,*Pearson Correlation* , $r:0,755 , p<0,001$)

Çalışmada postoperatif dönemde “hastaların IGF-1 düzeyindeki azalma ile volüm değeri arasında bir ilişki var mıdır ?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

(tablo5, *Pearson Correlation*, r:0,259, p:0,064)

Parametre -1	Parametre -2	r değeri	p değeri*
Preop volüm	Preop GH	0,516	0,001*
Preop volüm	Preop IGF-1	-0,51	0,722
Postop volüm	Postop GH	0,755	0,001*
Postop volüm	Postop IGF-1	0,259	0,064
Preop GH	Preop IGF-1	-0,90	0,524
Postop GH	Postop IGF-1	0,303	0,029*

Tablo 5: Korelasyon Testi

Çalışmada preoperatif dönemde “hastaların GH düzeyindeki artış ile IGF-1 düzeyi arasında bir ilişki var mıdır?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

(tablo5, *Pearson Correlation* ,r: -0,90, p: 0,524)

Çalışmada postoperatif dönemde “hastaların GH düzeyindeki azalma ile IGF-1 düzeyi arasında bir ilişki var mıdır?” sorusunu cevaplamak için korelasyon testi yapıldığında istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.(tablo5, *Pearson Correlation*, r: 0,303, p<0,001)

7.TARTIŞMA

Bu çalışma; akromegalili hastalarda cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında tümör hacmini perioperatif dönemde ölçerek cerrahi tedavinin volüm ve hormonal profil üzerine etkisini araştıran retrospektif ilk bilimsel çalışmalardan birisidir. Biz bu çalışmada daha önce yapılan çalışma ve sınıflamalarda kullanılan adenom çapı yerine, adenom volümünün daha anlamlı olacağı düşüncesiyle volüm ölçümleri ve hormon değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bunun nedeni mevcut sınıflandırmalarda üç boyutlu bir tümörün iki boyutlu bir ortamda sınıflandırılmaya çalışılmasıdır. Çünkü üç boyutlu ve çevre yapılarına invazyon

ve/veya invaginasyon gösterebilen bir yapının sadece sellanın ve ICA lerin en iyi görüntülediği koronal kesitler ile değerlendirilmesi ile yapılan sınıflandırmaların yetersiz olduğu gerçeği; bu sınıflamalara ilişkin yıllar içinde farklı görüşlerin ortaya çıkması ve ortak bir konsensüsün oluşmamasından anlaşılmaktadır (49,50,51). Ayrıca yapılan operasyonun başarısı günümüzde hala niceliksel değil niteliksel ve bir o kadarda nesnel olmayan yöntemler ile değerlendirilmektedir (52). Bu çalışmada bu yöntemler nesnelleştirme açısından önemli bir rol alacağı ve belkide sınıflandırma açısından önemli bir yol açabileceği düşünülerek çalışmamız planlanmıştır. Tümör hacmi değerlendirmesi son derece standart ve yüksek çözünürlüklü bir yazılım uygulaması ve yazılım eklentisi yardımı ile yapılmıştır (53).

Plazma IGF-1'in yarı ömrü uzun olduğundan, normal kişilerde ve akromegalili hastalarda nispeten sabit bir seviyeye sahiptir. Bu nedenle akromegalinin teşhisi için, IGF-1'in ölçümü, GH sekresyonunun rastgele pulsatil niteliğinden dolayı GH ölçümünden daha güvenilirdir. Akromegalide hipofiz tümörü GH üretirken, IGF-1 karaciğerde plazma GH'ye yanıt olarak üretilir; IGF-1'in, GH ve IGF-1 arasındaki hormon-reseptör etkileşimlerinin bir sonucu olarak GH ile sigmoid şekilli bir ilişkisi vardır; GH düzeyleri GH reseptörlerini doyurmaya yetecek seviyelere ulaştıktan sonra IGF-1 platoya ulaşır (54,55). Dolayısıyla, akromegali hastalarında GH'nın rastgele ölçümleri, nispeten sabit bazal GH seviyesini yansıtmaktadır. GH tümör tarafından aşırı üretildiğinden, plazma GH düzeylerinin tümör boyutu ile ilişkili olacağı mantıklı görünmektedir. Ancak farklı tümörlerin GH üretimlerinin farklı potenslerine sahip olması durumunda, bu korelasyonun eğimi hastadan hastaya farklılık gösterebilecektir.

Schwzyer ve ark. yoğun tanelenmiş tümörlerin, doku hacminin birimi başına seyrek olarak granüle edilmiş tümörlere göre daha yüksek plazma GH seviyeleri ürettiğini göstermiştir. Benzer bir eğilim tümör hacmi birimi başına düşen plazma IGF-1 seviyelerinde de ortaya çıkmıştır (56). Bu durum Fougner ve arkadaşlarının 78 tümör analizinde, yoğun tanelenmiş tümörlerin tümör hacminin bir birimi başına seyrek biçimde granüle edilmiş tümörlerden daha fazla IGF-1 ürettiklerini, olduğu sonucuna ulaştıkları yakın tarihli bulgularla uyumludur (57).

Obari ve ark. daha önce granüler ve karışık tümörlü hastalarda düşük granülasyonlu tümörlü hastalara kıyasla daha yüksek ortalama plazma GH düzeyleri bildirmişti. Bakhtiar ve ark. daha önce GH üreten endeksin (tümörün santimetreküp başına periferik GH düzeyleri) yoğun granüllü tümörlere kıyasla seyrek granüllü tümörlerin daha düşük GH düzeyleri olduğunu bulmuştu(58,59). İşte tüm bu yayınlar sadece tümörün volümünün değil histopatolojik yapısında hormon seviyelerini direkt olarak gösterdiğini ifade etmektedir.

Colao ve ark. daha önce tümör boyutu artışı ile IGF-I seviyelerinin ilgisiz olduğunu ifade etmişlerdir(60). Bizde bu çalışmada bu yayın ile uyumlu olarak IGF-1 ile bir ilişki olmadığını fakat özellikle preoperatif ve postoperatif dönemlerde tümörün hacimsel yükü ile GH üretimi arasında pozitif bir ilişki yada doğru deyiş ile anlamlı bir korelasyon gözlemledik. Ayrıca postoperatif dönemde daha önce hiç bir çalışmada belirtilmeyen postoperatif GH ve IGF-1 de birbirleriyle korele hemde erken postoperatif dönemde anlamlı bir düşüş gözlemledik.

Birçok çalışmada hipofiz tümörlerinin hacimsel değerlendirmesi sıklıkla basit hacim hesaplama formülleri kullanarak yapıla gelmiştir. Örneğin Di Chiro ve Nelson formülü ile tümörün çoğunlukla şekli yaklaşık olarak bir elipsoid konfigürasyonunda olduğu kabul edilerek hacim hesaplanır. Buda yeterince hassas ve tanımlayıcı değildir. Her ne kadar bu formül özellikle düzgün yuvarlak yada elipsoid formlu tümörlerde formül bazlı hacim hesaplamada hala güvenilir bir yöntem olsada volüm içindeki hacimsel girinti ve çıkıntıları çıkarılarak hesaplanmadığı için yeterli bilimsel hassasiyete sahip değildirler(61). Ayrıca bu ve buna benzer yöntemler günümüzdeki teknik imkanların çok gerisinde olup günümüzde ROI (Range of Interest) tabanlı volumetri özelliğine sahip daha ileri ve hassas teknikler mevcuttur. Üstelik özellikle kavernoöz sinüs invazyonu yada invaginasyonu söz konusu ise yapılan ROI tabanlı volümetri ile daha iyi değerlendirilirler(47,62,63,64). Normalde gömülü (embedded) yazılımlar içeren MR cihazlarındaki volüm ölçüm programları klinik çalışmalar için amaçlanmış olmasına rağmen, çok zaman alıcı işlem süreçleri ve ekonomik olarak çok pahalı olduklarından günlük pratikte uygulanamamaktadır (65,66) .

Literatürde ilginç olan bir konuda hipofiz ile ilgili volümetrik yayınların geneli şizofreni ve benzeri psikiatrik hastalıklar ile ilgili oluşudur(67,68). Çok az sayıda

yayın hormonal profile ilişkilendirilmiş ve daha çok büyüme-gelişme eksenli yayınlardır(69,70,71). Hipofiz tümörlerinde bu tur 3 boyutlu ölçümlere ilişkin yayın sayısı çok azdır(72,73,74). Akromegali ilgili yayınlarda yapılan bu üç boyutlu çalışmaların cerrahi ile ilgili olan birkaçı dışında (73,75) hemen hemen hepsi medikal tedavi ile tümör volüm yükü azalması arasındaki ilişki araştırılmıştır(76,77,78,79,80,81,82,83). Bu çalışmada sonuçlar bize tümörün hacimsel yükü ile hormonal artış arasında özellikle GH açısından ciddi bir ilişki olduğunu göstermektedir.Mevcut literatürde hipofiz tümörlerinin sınıflanmasında; yerleşim yeri, invazyon paterni, iki boyuttaki büyüklüğü ve kavernoöz sinüs ile olan ilişkilerine dayalı şemalar kullanılmıştır(84,85). Burada tartışılması gereken en önemli konulardan biriside üç boyutta yer işgal eden bir yapının iki boyutlu kriterler ile tarif edilmeye çalışmasıdır. Aslında ideal olanı mevcut sınıflama ve takip kriterlerine üç boyutlu volüm ölçümlerinin de eklenerek daha nesnel bir yaklaşım yapılabilmesidir. Böylece hem tümör dokusunun takibinde hemde ameliyat öncesi planlamada daha anlamlı kararlar verilebilecektir.Buna ek olarak rezidü ve rekürrens olgularında takip sadece hormonal düzey değil hacimsel plandada yapılabilecektir.Cerrahiden sonra GH düzeylerinde azalma oranının, rezeke edilen tümör yüzdesi ile sıkı bir şekilde bağlantılı olması pratik açıdan potansiyel bir etkiye sahiptir.Örneğin, GH üreten tümörler için radyoterapi ve tıbbi tedavinin başarısı, GH yüksekliğinin derecesine bağlıdır.Bunun anlamı tümör yükü arttıkça başarı şansı azalacaktır (86,87,88,89). Cerrahi sonrası uygulanacak tıbbi veya radyasyon tedavisi ile normal bir GH ve IGF-1 seviyesine ulaşma şansını tahmin etmede yine bu ölçümler prediktif olarak kullanılabilir. Bazen preoperatif görüntüleme, tümörün ameliyatla tamamen çıkarılabiliyor çıkarılamayacağını gösterir.Ayrıca postoperatif GH'deki azalma düzeyinin cerrahi olarak çıkarılabilen tümör fraksiyonunun hacmi ile ilişkisini bilmek, hastanın ek ameliyata ihtiyacı olup olmayacağına dair ek bir bilgi sağlayabilecektir.

8-SONUÇ

Her bir GH salgılayan tümörün tümör kütlesi başına kendine özgün bir GH üretim seviyesine sahip olduğunu ve bu seviyenin kendi tümör kütlesi üzerinde homojen olduğu görülmektedir. Bu çalışmamızın eksikliği GH ve IGF-1 değerlerinin postoperatif geç dönemde tekrarlayan ölçümlere devam edilmemesi olsada eğer çok daha geniş olgu serilerinde ölçüm yapılabilir ise tümör hacmi ile hormon düzeyleri arasında karakteristik eğriler çizilebilir. Dolayısıyla hacim yada hormon seviyeleri bilindiğinde diğer parametrenin niceliği hakkında ölçüm yapmaksızın bu karakteristik eğri kullanılarak yorum yapılabilir. Ameliyat sonrası çıkarılan volüm ile beklenen hormon düşüş düzeyleri tahmin edilebilir. Volüm ölçümleri ; hastalık takibi, rezidü, rekkürens ve sınıflamasında ek bir bilgi olarak kullanılabilir.

9-KAYNAKLAR

- 1-Pierre M. Two cases of acromegaly. Translated by Proctor S Hutchinson.London
- 2-Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intra cranial Neurosurgery, Thieme medical publishing Newyork P 61:63,1892.
- 3- Cushing H: The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 63: 1515-1525, 1914
- 4- Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). Br J Surg 26: 811-921
- 5- Bushe KA, Halves E: Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. Acta Neurochir 41: 163-175
- 6-- Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology, III. Ed, Ch 11,pp.259-260
- 7- Larsen WJ. Human Embryology, III. Ed, Ch.13, Development of the brain and cranial nerves, Churchill Livingstone pp.442-444
- 8- Moore KL, Persaud TVN: The developing human, clinically oriented embryology; VII. Edition, Ch. 18, The nervous system, Saunders pp.445-448, 2003
- 9- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. In Basic and Clinical Endocrinology 7th ed. Eds: Greenspan FS, Gardner DG, McGraw Hill Companies
- 10- Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relations of the sphenoid sinus. J. Neurosurg 50: 31-39, 1979
- 11- Renn HW, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. J.Neurosurg Vol:43, September 1975
- 12- Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg Neurol 12:63-104, 1979.
- 13- Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. Neurosurgery Vol 35, No:5, November 1994
- 14- Leclernco AT, Grisolli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. J. Neurosurg 58: 678-681, 1983

- 15- Dillon, R. S.: Handbook of Endocrinology: Diagnosis and Management of Endocrine and Metabolic Disorders, 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980
- 16- Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, settu S Reganchhory (eds): Principles of neurosurgery pp: 34.2-34.19, 1994. Mosby-year book Europe Ltd England.
- 17- Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classucation and Differential Diagnosis in Diagnostie neuroradiology (eds) Anne 6. OSBORN painted in USA pp. 461-485, 1994
- 18- Taner D, AtaseverA, Durgun B: Fonksiyonel noroanatomy. ODTU Geliştirme Vakfı yayıncılık ve İletişim De. Şubat 1998.
- 19- Baxter, J.D., and MacLeod, K. M.: Molecular basis for hormone action. In Bondy, P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): Metabolic Control and Disease, 8th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980, p. 104.
- 20- Scheithauer BW, Laws ER, Kovacs K, et al. Pituitaryadenomas of the multiple doocrine neoplasia type 1 syndrome. Seminars in Pathol 1987; 4: 205-211.
- 21- Prager Melmed S. Molecular pathology of sporadic pituitary tumors. Endocr Pathol 1993; 4: 175-177.
- 22- Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Muller PJ: Classification and pathology of sellar and parasellar tumors.
- 23- Thapar K, Kovacs K, Hirvath E. Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins. Second edition. Vol:1, p 1273-1289, 1996 USA
- 24- Vezine JL: Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in progress in prolactin physiology and pathology C Robyn, M Horder G (eds) Elsevier Nort Holland Biomedical press Amsterdam New York pp 351-360, 1978.
- 25- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N. Effects of estrogen on the human pituitary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Maya Clin. Proc.
- 26- Al-Shraim M, Asa SL, The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta Neuropathologica 2006 111: 1-7
- 27- Anat BS, Shlomo M. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37: 101-122.
- 28- Lugo G, Pena L, Cordido F. Int J Endocrinol. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly, Epub ahead of print, 2012

- 29- TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Akromegali. Hipofiz hastalıkları tanı tedavi ve izlem kılavuzu, genişletilmiş ve güncellenirilmiş 8. Baskı, 9-16, 2015
- 30- Nabarro JD. Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26 (4): 481–512.
- 31- Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355 (24): 2558-73.
- 32- Freda PU, Reyes CM, Naruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose suppressed GH levels less than 1 microgram/L in newly diagnosed acromegaly. Pituitary 2003; 6: 175-180.
- 33- Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. Pituitary 2007;10 (2):121–8.
- 34- Stoffel-Wagner B, Springel W, Bdlingmeier F (1997) a comparison of different methods for diagnosing acromegaly. Clin Endocrinol, 46:531-537.
- 35- Frohman LA. Ectopic hormone production by tumors: growth hormone releasing factor. Neuroendocrine Perspect 3: 201-224.
- 36- Minniti G, Scaringi C, Maurizi R. Radiation techniques for acromegaly. Radiation Oncology, 6:1, 2011
- 37- Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, eds. Diagnosis and management of pituitary tumours. 1st ed. New Jersey Humana Press; 2001. p.91-154.
- 38- Laligam S, Richard F Nöroşirurji Teknikleri Atlası-556
- 39- Cappabianca, P., de Divitiis E. Endoscopy and Transsphenoidal Surgery. Neurosurgery 54: 1043-1050, 2004
- 40- Cappabianca P., Cavallo LM., de Divitiis E. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Neurosurgery 55: 933-941, 2004
- 41- Spencer W, Das K, Nwagu C, et al: Approaches to the sellar and parasellar region: Anatomic comparison of the microscope versus endoscope. Laryngoscope 109: 791-794, 1999.
- 42- Alfieri A, Jho HD: Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: Surgical approaches. Neurosurgery 49: 354-360, 2001.
- 43- Cappabianca P., Cavallo LM., de Divitiis E. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. Neurosurgery 55: 933-941, 2004

- 44- Liu JK, Weiss MH, Couldwell WT. Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14: 93-107, 2003
- 45- Uğras S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nörosirürji Kliniği, İstanbul, 2005.
46. Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2016.
47. Schneider, C.A., Rasband, W.S., Eliceiri, K.W. "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis". *Nature Methods* 9, 671-675, 2012.
48. Abramoff, M.D., Magalhaes, P.J., Ram, S.J. "Image Processing with ImageJ". *Biophotonics International*, volume 11, issue 7, pp. 36-42, 2004.
49. -The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary, *Acta Neuropathol* 1769-8
50. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K., et al. (1993) Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33, 610 – 617
51. A magnetic resonance imaging-based classification system for indication of trans-sphenoidal hypophysectomy in canine pituitary-dependent hypercortisolism. *J Small Anim Pract.* 2016 May;57(5):240-6).
52. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging appearance of the normal residual pituitary gland following macroadenoma resection: Clinical implications. *Surg Neurol Int.* 2012;3:67
- 53- Liver Volumetry Plug and Play: Do It Yourself with ImageJ: *World J Surg* (2007) 31:2215–2221, DOI 10.1007/s00268-007-9197
- 54- LM, Vance ML, et al: Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest* 94:1277–1288, 1994
- 55- Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afshar F, et al: Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1645–1652, 2001

- 56-Lucia Schwyzer MD, : Percent reduction of growth hormone levels correlates closely with percent resected tumor volume in acromegaly *Journal of Neurosurgery Apr 2015 / Vol. 122 : 798-802*
- 57- Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J: Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:96–102, 2012
- 58- Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, et al: Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinomas. *Eur J Endocrinol* 163:531–539, 2010
- 59-Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al: Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol* 19:82–91, 2008
- 60-Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G 2006; Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 154:467–477
- 61-Di Chiro G, Nelson NB.: The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962 Jun;87:989-1008.
- 62-Pierre-Louis Bazin, Jennifer L. Cuzzocreo, Michael A. Yassa, William Gandler, Matthew J. McAuliffe, Susan S. Bassett, and Dzung L. Pham : Volumetric Neuroimage Analysis Extensions for the MIPAV Software Package. *J Neurosci Methods.* 2007 Sep 15; 165(1): 111–121.
- 63- Jan Egger, Tina Kapur, Christopher Nimsy, Ron Kikinis: Pituitary Adenoma Volumetry with 3D Slicer . *PLOS ONE.* December 2012, Volume 7-12-51788
- 64- Mayer KN, Latal B, Knirsch W, Scheer I, von Rhein M, Reich B, Bauer J, Gummel K, Roberts N, Tuura RO. Comparison of automated brain volumetry methods with stereology in children aged 2 to 3 years *Neuroradiology* (2016) 58:901–910
- 65- Benesch H, Felber SR, Finkenstedt G, Kremser C, Stockhammer G, Aichner

FT.MR volumetry for monitoring intramuscular bromocriptine treatment in macroprolactinomas. *J Comput Assist Tomogr* 19:866–870

66-McGrath GA, Goncalves RJ, Udupa JK, Grossman RI, Pavlou SN, Molitch ME, Rivier J, Vale WW, Snyder PJ. New technique for quantitation of pituitary adenoma size: use in evaluating treatment of gonadotroph adenomas with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1363–1368

67-Cullen AE, Day FL, Roberts RE, Pariante CM, Laurens KR. Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia. *Psychol Med*. 3281-92.

68-Shah JL, Tandon N, Howard ER, Mermon D, Miewald JM, Montrose DM, Keshavan MS Pituitary volume and clinical trajectory in young relatives at risk for schizophrenia. *Psychol Med*. 2813-24.

69-Kessler M, Tenner M, Frey M, Noto R. Pituitary volume in children with growth hormone deficiency, idiopathic short stature and controls. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1195-1200

70-Deeb A, Attia S, Elhag G, El Fatih A, Reddy J, Nagelkerke N. Pituitary gland size is a useful marker in diagnosing isolated growth hormone deficiency in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 981-4.

71-Pieper CC, Teismann IK, Konrad C, Heindel WL, Schiffbauer H. Changes of pituitary gland volume in Kennedy disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2294-7.

72-Tirosh A. 3D Volumetric Measurements of GH Secreting Adenomas Correlate with Baseline Pituitary Function, Initial Surgery Success Rate, and Disease Control. *Horm Metab Res*. 440-445.

73-Schwyzler L, Starke RM, Jane JA Jr, Oldfield EH. Percent reduction of growth hormone levels correlates closely with percent resected tumor volume in acromegaly. *J Neurosurg*. 798-802.

74-Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, Arita N, Ohnishi T, Kohara H, Izumoto S, Yoshimine T. Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: predictors of tumor shrinkage. *Endocr J*. 125-32

75- Amit Tirosh. 3D Volumetric Measurements of GH Secreting Adenomas Correlate

- with Baseline Pituitary Function, Initial Surgery Success Rate and Disease Control, *Horm Metab Res* 0043-107245
- 76- Annamaria Colao. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary* pp 210–221
- 77 - Andrea G, Gherardo M. Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly Published : [pone.0036411](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036411)
- 78- Przemysław Witek MD, Marta Gutowska MD. Acromegaly: the effect of somatostatin analogues on tumour volume shrinkage *ONCOREVIEW* 162-168
- 79- Preoperative Octreotide Treatment of Growth Hormone-Secreting and Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas: Effect on Tumor Volume and Lack of Correlation with Immunohistochemistry and Somatostatin Receptor Scintigraphy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 7905-1416
- 80- Tomás Lucas. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *European Journal of Endocrinology* 161 27–35
- 81- M Buchfelder. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *European Journal of Endocrinology* 161 27–35
- 82- Jan-Hendrik B., Tumor Volume of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas during Treatment with Pegvisomant: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 552–558
- 83- Andrea Giustina, Gherardo Mazziotti, Valter Torri, Maurizio Spinello, Irene Floriani, Shlomo Melmed. Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly [www.plosone.org](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036411) Issue 5, 36411
- 84- Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, Bird CR, Chapple K, White WL, Little AS. Rater Reliability of the Hardy Classification for Pituitary Adenomas in the Magnetic Resonance Imaging Era. *J Neurol Surg B Skull Base*, 413-418.
- 85- Hwang J, Seol HJ, Nam DH, Lee JI, Lee MH, Kong DS. Therapeutic Strategy for Cavernous Sinus-Involving Non-Functioning Pituitary Adenomas Based on the Modified Knosp Grading System. *Brain Tumor Res Treat*. 2016 Oct;4(2):63-69. Epub 2016 Oct 31.

- 86- Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4554–4563
- 87-Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al: Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91:85–92
- 88-Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V, et al: Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:970–975
- 89-Roth J, Gorden P, Brace K: Efficacy of conventional pituitary irradiation in acromegaly. *N Engl J Med* 282:1385–1391, 1970
- 90-Aart J., Albert B., Adrian FD. Acromegaly, Pathology, diagnosis and Treatment Book. 2005 by Taylor & Francis Group, LLC
- 91-Netter FH. İnsan Anatomi Atlası. 6. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi