

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

**HİPOFİZ ADENOMLARINDA TRANSSFENOİDAL
MİKROCERRAHİNİN ENDOKRİNOLOJİK KÜR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Densel ARAÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA

2013

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

HİPOFİZ ADENOMLARINDA TRANSSFENOİDAL
MİKROCERRAHİNİN ENDOKRİNOLOJİK KÜR
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Densel ARAÇ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Erkan ÜSTÜN

KONYA

2013

1. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden, yanısıra hayat tecrübesinden yararlandığım, kendini ve bizleri hep daha ileriye taşıyan değerli hocalarım Prof. Dr. Ertuğ ÖZKAL, Prof. Dr. M. Erkan ÜSTÜN, Prof. Dr. Yalçın KOCAOĞULLAR, Prof. Dr. A. Önder GÜNEY, Doç. Dr. Erdal KALKAN, Yrd. Doç. Dr. Şahika Liva CENGİZ, Yrd. Doç. Dr. Fatih KESKİN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KAYA, Yrd. Doç. Dr. Fatih ERDİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma arkadaşlarım Dr. Serhat DÜNDAR, Dr. Yaşar KARATAŞ, Dr. Erdiç KURTOĞLU, Dr. Tolga AKBIYIK ve sevgili sekreterimiz Nurcan ERDURAN ile tüm servis, ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen eşim Esra ARAÇ ve oğlum Mustafa ARAÇ'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

2. ÖZET

HİPOFİZ ADENOMLARINDA TRANSSFENOİDAL MİKROCERRAHİNİN ENDOKRİNOLOJİK KÜR ÜZERİNE ETKİSİ

Densel ARAÇ

KONYA 2013

Çalışmaya alınan 61 endokrin aktif olgunun 46 'sı kadın (75.4 %), 15 'i erkek (24.5 %), 2'si pediatrik (3.27 %) olgulardır.Olguların ortalama yaşı kadınlarda 42.7, erkeklerde 49.1 olup, 26 (42.6 %) hasta prolaktinoma, 17 (27.8 %) GH hormon sekrete eden adenoma, 11 (18 %)hasta Cushing, 6 (9.8 %) hasta GH ve prolaktin sekrete eden adenom, 1 (1.6%) olgu da puberte prekoks olarak tespit edildi.

61 olgunun hepsine transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır ve en az 3 ay takip edilmişlerdir.Hastalarda transfenoidal cerrahi sonrası endokrinolojik kür oranları makro ve mikroadenomlarda; akromegali olgularında 76.4 %, Cushing olgularında 90.9%, prolaktinomalı hastalarda 80.7% oranında bulunmuştur.Kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen mikro ve makroadenomlu; akromegali vakalarında kür oranı 71.4% iken 2010 yılından sonra opere edilen vakalarda kür oranı 80%'e yükselmiştir.Cushing olgularında 2010 yılından önce kür oranı mikroadenomlarda 100% iken 2010 yılından sonra opere edilen mikroadenomlarda kür oranı %100,makroadenomlarda %75, toplamda kür oranı %88.8 olarak bulunmuştur. Prolaktinomalı hastalarda 2010 yılından önce opere olan vakalarda kür oranı 75 % iken 2010 yılından sonra bu oran 85.7 %'ye yükselmiştir. 2010 yılından sonra tüm hormon gruplarında ki kür oranı yükselmesi cerrahi teknik ve yöntemdeki iyileşmeye bağlıdır. 2010 yılından sonra ki yüksek kür oranları literatürde ki iyi sonuçlarla uyumludur.

Kliniğimizde opere edilen olgularda ciddi bir cerrahi komplikasyon gözlenmedi. Transsfenoidal mikrocerrahi girişim hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde etkin ve güvenli bir ameliyat olmasının yanı sıra endokrin iyileşmede önemli bir etkinliğe sahiptir.

3. ABSTRACT

EFFECT OF TRANSSPHENOİDAL MICROSURGERY ON ENDOCRINOLOGICAL REMISSION OF PITUITARY ADENOMAS

Densel ARAÇ

KONYA 2013

We treated surgically overall sixty one patients. Forty six (75.4%) patients were female whose median age was 42.7 and fifteen (24.5%) patient were male whose median age was 49.1 and two (3.27%) patient were pediatric with pituitary adenomas. Twenty six patients (42.6 %) had prolactinoma, seventeen patients (27.8 %) had GH secreting pituitary adenoma, eleven patients (18 %) had ACTH secreting pituitary adenoma and six patients (9.8 %) had GH and prolactin secreting pituitary adenoma and one patient (1.6%) had puberte precox.

All patients were operated via endonasal transsphenoidal surgery and followed up for three months. Our endocrinological remission rates in micro and macroadenomas operated with transsphenoidal surgery were 76.4% in GH secreting adenoma, 90.9 % in ACTH secreting adenoma and 80.7% in prolactin secreting adenoma. Our remission rate in 2007-2010 were 71.4% in GH secreting adenomas, 75% in prolactinomas whereas our remission rates between 2010-2012 were 80% in GH secreting adenomas, 85.7 % in prolactin secreting adenomas. Our remission rate in 2007-2010 were 100% in ACTH secreting microadenomas whereas our remission rate in 2010-2012 were 100% in microadenomas, 75% in macroadenomas and 88.8 % in ACTH secreting macro and microadenomas. After 2010, increase in the remission rates of all hormone groups were depend on improvement in surgical techniques and methods and these high remission rates were compatible with good results in literature.

Patients were operated in our clinic have no serious complications after surgery. In conclusion endonasal transsphenoidal microsurgery is a safe and effective procedure for the operative treatment of pituitary adenomas.

4. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. TEŞEKKÜR	i
2. ÖZET	ii
3. ABSTRACT	iii
4. İÇİNDEKİLER	iv
5. TABLOLAR DİZİNİ	vi
6. ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
8. GİRİŞ VE AMAÇ	1
9. GENEL BİLGİLER	2
9.1. Embriyoloji	2
9.2. Anatomi	3
9.2.1. Nazal Kavite	3
9.2.2. Sfenoid Sinüs	4
9.2.3. Sella Tursika	7
9.2.4. Diafragma Sella	8
9.2.5. Pitüiter Gland	9
9.2.6. Pitüiter Bez ve Karotid Arter	9
9.2.7. Kavernöz Sinüs	10
9.2.8. İnterkavernöz Sinüsler	10
9.2.9. Optik Sinirler ve Optik Kiazma	11
9.2.10. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi	12
9.3. Fizyoloji	12
9.4. Epidemiyoloji	14
9.5. Sellar Bölge Tümörlerinin Sınıflandırılması	15
9.6 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması	17
9.7 Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi ve Patogenezi	21
9.7.1 Hipofiz Adenomlarının Klonal Orjini	21
9.7.2 Endokrin Faktörler ve Hipofiz Adenomları	22
9.7.3 Tümör Süpressör Gen İnaktivasyonu	23
9.8. Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarında Klinik Belirti ve Bulgular	24
9.8.1. Prolaktin Salgılayan Pitüiter Adenomlar	26
9.8.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular	26
9.8.1.2. Laboratuar Değerlendirmesi	27
9.8.2. Growth Hormon Salgılayan Pitüiter Adenomlar	28
9.8.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular	28
9.8.2.2. Laboratuar Değerlendirmesi	29
9.8.3. Kortikotrop Adenomlar	30

9.8.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular	30
9.8.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi	31
9.8.4. Tirotrop Adenomlar	33
9.8.5. Gonadotrop Adenomlar.....	34
9.9. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Klinik Belirti ve Bulguları	35
9.10. Hipofiz Adenomlarında Radyolojik Bulgular.....	36
9.11. Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarında Medikal tedavi.....	39
9.11.1. Prolaktinomalarda Medikal Tedavi	39
9.11.2. GH Salgılayan Adenomlarda Medikal Tedavi	41
9.11.3. Kortikotrop Adenomlarda Medikal Tedavi	42
9.12. İnsidental Pitüiter Adenomlar	42
9.13. Pitüiter Apopleksi	44
9.14. Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Yaklaşımlar	45
9.14.1. Tarihçe	45
9.14.2. Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Endikasyonlar	47
9.14.3. Sellar Bölge Cerrahi Teknikleri.....	48
9.14.3.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar	50
9.14.3.1.a. Endonazal Yaklaşımlar	52
9.14.3.1.b. Endoskopik Yaklaşım	53
9.14.3.1.c. Sublabial Yaklaşım	54
9.14.3.1.d. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş.....	55
9.14.3.1.e. Tümör Çıkarılması	56
9.14.3.1.f. Rekonstrüksiyon ve Kapama	58
9.14.3.1.g. Komplikasyonlar	58
9.14.3.2. Transkranyal Yaklaşımlar	62
9.14.3.2.a Subfrontal Yaklaşım:	62
9.14.3.2.b. Pterional Yaklaşım.....	63
9.14.3.2.c. Subtemporal Yaklaşım.....	63
9.14.3.2.d. Komplikasyonlar.....	63
9.15. Hipofiz Adenomlarında Radyasyon ve Diğer Tedavi Seçenekleri	64
9.16. Patoloji	66
9.17. Ayırıcı Tanı	68
10. GEREÇ VE YÖNTEM.....	71
11. BULGULAR	75
12. TARTIŞMA.....	85
13. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
14. KAYNAKLAR.....	92
15. EKLER	101
15.1. Olgu Örnekleri	101

5. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 9.1: Pitüiter adenomların fonksiyonel sınıflandırması	17
Tablo 9.2: Vezina Sınıflaması	19
Tablo 9.3: Radyolojik Sınıflama	19
Tablo 9.4: Suprasellar büyümeye göre sınıflama	20
Tablo 9.5: Modifiye Wilson Sınıflaması	21
Tablo 9.6: Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Endikasyonlar.....	48
Tablo 9.7: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar.....	49
Tablo 10.1: Kliniğimizde Opere Edilen Hipofiz Adenomlarının Genel Özellikleri	72
Tablo 10.2: Hipofiz Adenomlarında Endokrinolojik Kür Kriterleri	74
Tablo 11.1: Opere Edilen Endokrin Aktif Hipofiz Adenomlarının Adenom Tipine ve Cinslere Göre Dağılımı	75
Tablo 11.2: Opere Edilen Olguların Tümör Boyutlarına Göre Dağılımı	75
Tablo 11.3: Opere Edilen Olguların Adenom Tiplerine ve Tümör Boyutlarına Göre Dağılımı.....	76
Tablo 11.4: Kadınlarda Adenom Tipleri, Preoperatif ve Postoperatif Hormonal Değerleri	77
Tablo 11.5: Erkeklerde Adenom Tipleri, Preoperatif ve Postoperatif Hormonal Değerleri	78
Tablo 11.6: Kliniğimizde 2010 Öncesi ve Sonrası Opere Edilen Hastalardaki Kür Oranları.....	79
Tablo 11.7: Kliniğimizde 2010 Öncesi ve Sonrası Opere Edilen Hastalardaki GH+PRL Olgularının GH Sekrete Eden Adenom ve Prolaktinoma Olgularıyla Birlikte Değerlendirilmesiyle Elde Edilen Kür Oranları	80
Tablo 11.8: Kliniğimizde Opere Edilen Endokrin Aktif Adenomların Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları	80
Tablo 11.9: Prolaktinoma Hastalarının Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları	81
Tablo 11.10: GH+PRL Salgılayan Adenomlu Hastalarla Prolaktinoma Hastalarının Birlikte Değerlendirilerek Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları	81
Tablo 11.11: GH Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları.....	82
Tablo 11.12: GH+PRL Salgılayan Adenomlu Hastalarla GH Sekrete Eden Adenomlu Hastaların Birlikte Değerlendirilerek Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları	82
Tablo 11.13: GH ve Prolaktinoma Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları	83
Tablo 11.14: Kortikotrop Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları.....	83

6. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 9.1: Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C).....	4
Şekil 9.2: Sfenoid sinüs septaları.....	6
Şekil 9.3: Sella tursika.....	8
Şekil 9.4: Optik kiazma tipleri.....	11
Şekil 9.5: Hardy ve Vezina sınıflaması	20
Şekil 9.6: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar.	50
Şekil 9.7: Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu	52
Şekil 10.1: GH sekrete eden mikroadenom olgusu pre-op (A) ve post-op (B) MR incelemesi	101
Şekil 10.2: Prolaktinoma makroadenom olgusu pre-op (A) ve post-op (B) MR incelemesi.....	102

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	: Anterior serebral arter
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
DDAVP	: Desmopressin
DI	: Diabetes İnsipitus
ER	: Endoplazmik retikulum
FSH	: Folikül stimulan hormon
GH	: Grown hormon
GHRF	: Grown hormon relasing faktör
LH	: Luteinizan hormon
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
RT	: Radyoterapi
PRL	: Prolaktin
TS	: Transsfenoidal
TK	: Transkranyal
TSH	: Tiroid sitümulan hormon
ICA	: İnternal karotid arter
OCS	: Oral kontraseptif
CBG	: Kortizol binding globulin

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyinde endokrin sisteme ait iki bez vardır. Birincisi hipofiz bezi, ikincisi epifiz bezidir. Epifiz bezini ilgilendiren tümörler çok seyrek görülürken, hipofiz bezini ilgilendiren tümörler tüm beyin tümörleri arasında %10-15 oranında saptanmaktadır. Hipofiz adenomları adenohipofizyal hücrelerden köken alan benign epitelyal tümörlerdir. Klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterirler. Bu farklılıkların çoğu bu tümörlerin hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlı meydana gelmektedir.

Hipofiz adenomları lokal bası etkisi ve hormon salgıları nedeniyle ciddi morbidite ile seyretmektedirler. Tedavideki amaç ise bu bası etkisinin ortadan kaldırılması, hormon hipersekresyonunun normale getirilmesi, normal ön ve arka hipofiz fonksiyonlarının korunması ve olası rekürrens ihtimalinin ortadan kaldırılmasıdır. Cerrahi başarıda rol oynayan faktörler tümörün hacmi, hormonal fonksiyonu, biyolojik davranışı, cerrahi yaklaşım ve kavernoöz sinüs invazyonu olarak sayılabilir. Total eksize edilen bir tümörün aynı zeminde tekrar büyümesi nüks olarak değerlendirilmektedir. Hormon salgılayan (endokrin aktif) hipofiz adenomlarında endokrinolojik remisyon elde edilmesi tümörün total eksize edildiğini, endokrinolojik kür elde edilememesi ise rezidü tümör kaldığını gösterir.

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

Bu uzmanlık tezinde 2007 ve 2012 yılları arasında N.E. Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.D.'da hipofiz tümörü nedeniyle aynı cerrah tarafından transfenoidal mikrocerrahi yapılan endokrin aktif 61 hastanın 46'sı (75.4%) kadın, 15'i (24.5%) erkek, 2'si (3.27%) pediatrik olmak üzere ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası erken dönem ve üçüncü ayda alınan hormon değerlerine göre endokrinolojik remisyon oranları retrospektif olarak incelenmiştir ve literatür ile karşılaştırılmıştır

Genel incelemenin yanı sıra 2010 yılı ve sonrası cerrahi teknikteki yenilik ve iyileşmenin endokrin kür oranına olumlu etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır.

9. GENEL BİLGİLER

Sella tursika oldukça dar sınırlara sahip olmakla birlikte içinde nöral, endokrin, vasküler, osseöz ve meningeal yapılar karmaşık bir anatomi oluşturmuşlardır. Sella tursikanın merkezinde bulunan hipofiz bezi neoplastik değişimlere eğilimlidir ve bu değişimler sonucunda iyi bilinen bazı klinik sendromlar oluşabilir.

9.1. Embriyoloji

Hipofiz bezi embriyolojik olarak ağız ektodermi ve nöral ektoderm olmak üzere iki ayrı bölümden gelişir. Adenohipofiz membrana bucco – pharyngica'nın önünde ve stomodeumun tavanında beliren ektodermal bir divertikül olan Rathke kesesinden, nörohipofiz ise Diencephalon'un tabanından oluşan processus infundibularisten gelişir. Hipofizin ilk taslağı embriyoda 3 haftanın sonunda belirir ve 3. ile 4. aylarda son şeklini alır. Stomodeum tavanında ağız ektodermi yukarıya doğru Rathke kesesi adı verilen bir çıkıntı yapar. Bunun hemen arka üst tarafında bulunan nöral ektoderm ise aşağıya doğru çıkıntı verir. Bu iki çıkıntı birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam eder. Rathke kesesinin kıvrılan kenarları birbirine dokunarak kaynaşır. Tam kapalı bir kese haline gelen parça, bölgedeki mezoderm içinden yukarıya doğru göçüne devam eder. Sfenoid kemik ve onun sinüsü bu mezodermin ileri doğru gelişmesi ile oluşacaktır. Böylece ağız ektoderminden ayrılan Rathke kesesi kemiğin içinde kalır. Bu dönemde Rathke kesesinin dip kısmı genişleyerek Rathke cebi adını alırken onu başlangıçtaki çıkış yerine bağlayan kanal gittikçe daralır sonunda tamamen körelir. Yalnız Rathke kesesinin başlangıç kısmından pharyngeal hipofizin geliştiği ufak tomurcuk geri kalır. Rathke kesesinin arka üst bölümünden ona yaklaşan nöral ektoderm uzantısının eminentia mediana altında kalan kısmı kesenin verdiği bir uzantıya sarılır. Kesenin bir uzantısına pars tüberalis denir. Son şeklini almış olan kesenin şişkin olan alt kısmına pars distalis adı verilir. Rathke kesesinin ortasındaki lümen bir yarık halinde devamlı olarak kalır. Erişkinde bu yarığın bulunduğu alana da pars intermedia denir. Bu durumda oral ektodermden (Stomodeum) gelişen adenohipofiz pars tüberalis, pars intermedia ve pars distalisten oluşmuştur.

Nörohipofizin gelişimi: Bu kısmın gelişimi bir parça daha geç başlar. Rathke kesesi (vaya cebi) ortaya çıktıktan sonra diencephalon hizasında yerleşir. Bundan sonra mezenkim Rathke kesesi ile diencephalon arasına girmeye başlar. Tam bu esnada nörohipofiz taslağının diencephalon tabanında bir kalınlaşma şeklinde ortaya çıktığı

görülür. Çok kısa bir süre sonra Nörohipofiz taslağından aşağıya doğru bir çıkıntı belirir. Buna Recessus infundibuli adı verilir. Çıkıntı gittikçe derinleşir ve processus infundibuli oluşur. Processus infundibuli Rathke kesesinin ön duvarını bütün boyunca izler. Bu iki kısmın temas ettikleri bölge cinsel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Rathke kesesi stomodeum'dan ayrıldıktan sonra üst tarafı hafif çukurluk gösterir. Buraya Processus infundibularis yerleşir ve genişleyerek posterior veya sinirsel lobu yapar (Kayalı ve ark., 1992, Dere 1996, Tindall ve ark. 1997).

9.2. Anatomi

Transsfenoidal hipofiz cerrahisini uygulamak operasyon sahasının cerrahi anatomisini büyük ölçüde bilmeye bağlıdır. Transsfenoidal cerrahi uygulaması esnasında, suprasellar bölge veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları; arteriyel kanama, görme kaybı ve ekstraoküler felçlerin oluşması nadir de olsa görülebilir (Fuji ve ark. 1979). Transsfenoidal cerrahide mikroskopun giderek artan kullanımı bu bölgenin daha detaylı anatomik incelemelerinin yapılması gerekliliğini ortaya koydu. Transkranial ve transsfenoidal cerrahi yaklaşımlarda anatomik varyantların bilinmesi çok önemlidir. Literatürde bu konuda yapılmış birçok araştırma mevcuttur (Kaplan ve ark. 1976, Leclercq ve ark. 1983, Krisht ve ark. 1994). 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 (Renn ve ark. 1975). Cerrah preoperatif radyolojik incelemelerle sıklıkla bu varyantları tanımlayabilir; ilaveten optik sinirlerin ve karotid arterlerin sfenoid sinüse ekspoze olması gibi potansiyel varyantların bulgusu cerrahin tekniğini, operatif yaklaşımını ve enstruman seçimini değiştirebilir.

9.2.1. Nazal Kavite

Transsfenoidal girişimde hipofize ulaşmak için ilk anatomik bölge nazal kavitedir. Nazal kavite inferiorde maxilla, lateralde superior, middle ve inferior nazal konkalar, superiorde etmoidin kribriiform plağı, posteriorde koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu 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 perpendiküler bölümünden oluşur. Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ~ 25mm vertikal ve ~ 13 mm transversdir, sınırlarını üstte sfenoid kemiğin anterior açısı,

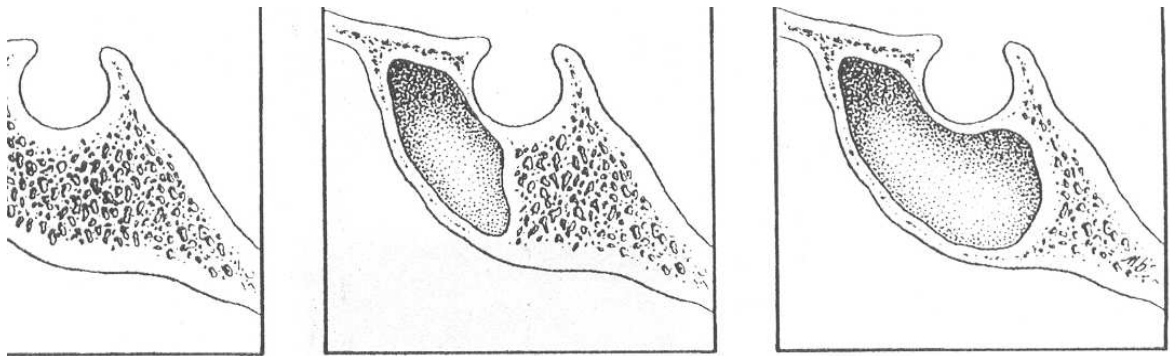
altta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, medialde nazal septumu oluşturan vomer ve lateralde medial pterygoid plate oluşturmaktadır. Çift sfenoetmoidal resesler, superior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde lokalizedir, bu bölge çift sfenoid ostea alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinus arasındaki bağlantıdır.

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

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

9.2.2. Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs kavernöz sinüsleri, karotid arterlerin kavernöz segmentlerini, optik sinir, extraoküler ve trigeminal sinirleri ayırır. Bunun yanı sıra sfenoid sinüs nazal kaviteden pitüiter bezi ayırır. Sfenoid sinüs şekli ve boyu pnömatizasyon seviyesine göre farklılık gösterir. Sfenoid sinüs doğumda çok az kavitesi varken esas gelişimini püberte sonrası gerçekleştirir. Hayatın erken safhasında presellar alanın arkasında ve sella tursikanın arka aşağısındaki alana yayılırken, tam boyutuna adölesan dönemde ulaşır.

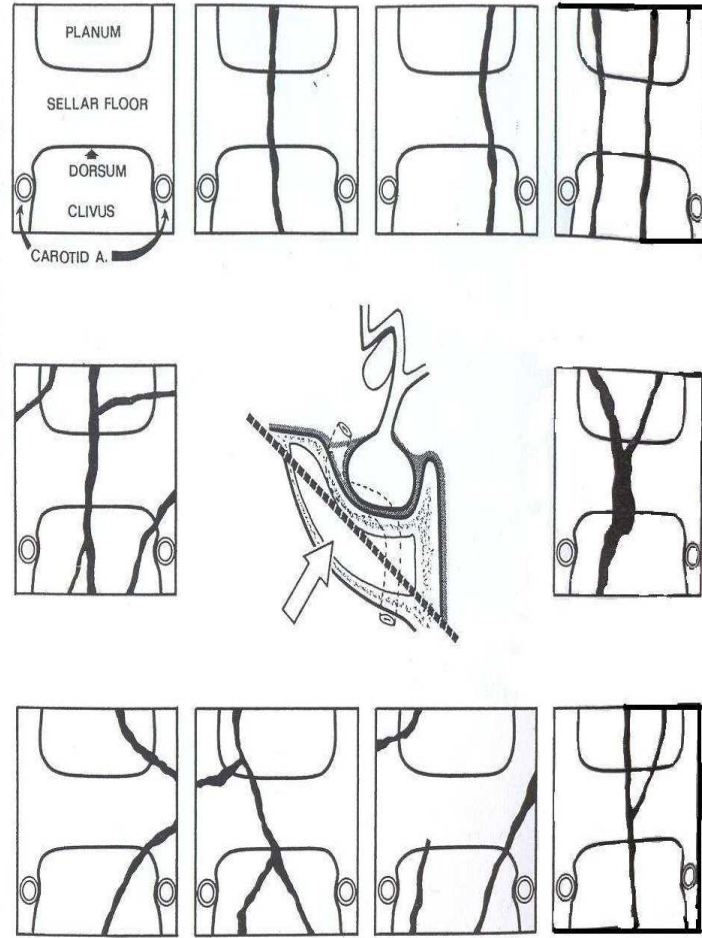


Şekil 9.1: Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C)

Sfenoid sinüsün Erişkinde konkal, presellar ve sellar tip olmak üzere, pnömatize sfenoid kemiğin boyutuna bağlı olarak üç tipi vardır. Konkal tipte sfenoid sinüs kemiğin gövdesine ilerlemez, küçüktür ve sella tursikadan en az 10 mm.lik süngerimsi kemik tabakasıyla ayrılır. Konkal tip 12 yaş öncesi çocuklarda sık görülür. Erişkinlerde görülme oranı % 3'dür. Presellar tipte sfenoid sinüs sellanın anterior yüzeyinin ilerisine penetre olmaz. Sellar tip erişkinde görülür ve iyi pnömatize olmuştur. Sellar taban sinüs içine çıkıntı yapar. Sellar tip sinüs klivusun üst parçasına veya dorsum sellaya doğru uzanabilir. Erişkinde presellar tip % 24, sellar tip %76 oranında görülür (Şekil 9.1).

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

Transsfenoidal cerrahide yapılması gereken diğer bir anatomik 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 (Rhoton Jr ve ark. 1979).



Şekil 9.2: Sfenoid sinüs septaları

Sfenoid sinüsün içindeki septalar büyüklüğü, şekli, kalınlığı, lokasyonu, bütünlüğü ve sellar tabanla ilişkisi açısından çok değişiklik göstermektedirler. Sinüs içindeki kaviteler nadiren simetriktirler, sıklıkla irregüler minör septalarla bölünürler. Transsfenoidal cerrahi planlanırken septanın pozisyonu bilinmelidir. Septa orta hatta yakın yerleşimli ise transsfenoidal yaklaşımın rahatça uygulanabilir. Sfenoid sinüs İncelemesi frontal ve lateral tomografiyle veya MR'la yapılır. Çalışmaların çoğunda rastlanan sfenoid sinüs tipi; anterior posterior eksen boyunca oryante olmuş, bir septumla ayrılmış, büyük sinüslerle birlikte, bu büyük çift sinüsler içinde multiple daha küçük sinüslerin olduğu tiptir (Renn ve ark. 1975). 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 deviyeye olur ve sagittal veya frontal planda bir yana eğim gösterebilir. Transvers septa bir veya tüm sinüslerde olabilir. Transvers septa

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 intersinüzal 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 minör septa içermezler (Şekil 9.2) (Renn ve ark 1975).

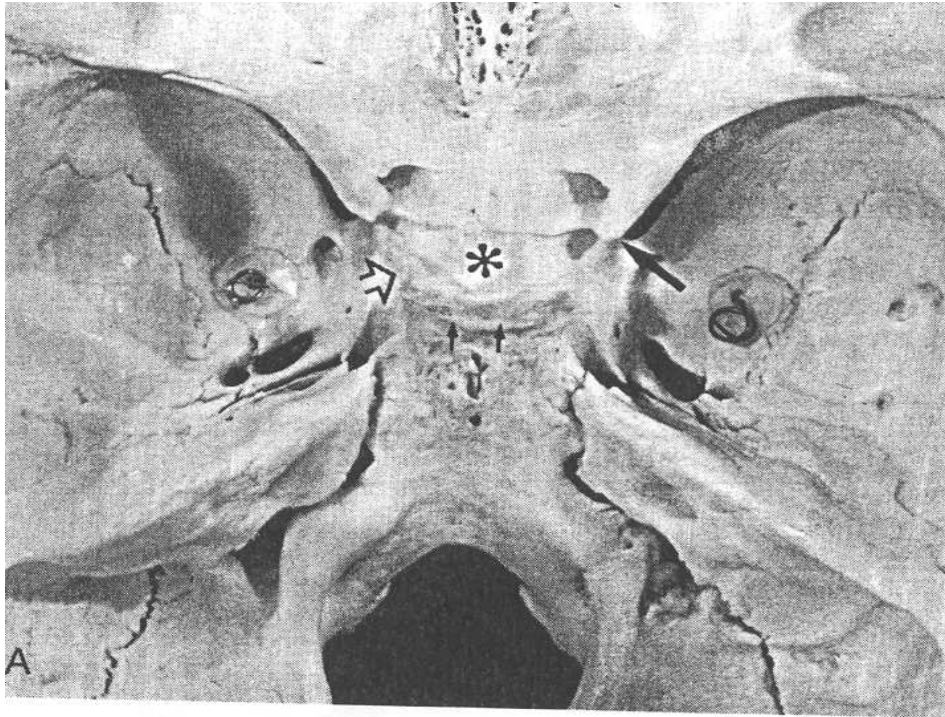
Sfenoid gövdenin anterior inferior görünümüleri geminin pruvası şeklindedir. Orta hat inferiorunda rostrum, anteriorundan sfenoid krest ile işaretlenir. Rostrum vomer, etmoidin perpendiküler laminası ile krista sfenoidalisler kontakt halindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzedir, lateral açısı en arkadaki etmoid hücreler yüzeyel oluşuna dokunur. Ortalama çapı 3,3 x 2,3 mm'dir. Sfenoid sinüsün osteumlarını içeren sfenoetmoidal resesler yetişkinlerin % 48,3'ünde çok iyi gelişmiştir. Sinüs 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 intrakavernöz parçası bu kemikte bulunan karotid sulkusta ilerler. Optik kanallar, sinüsün superolateral bölümünde çıkıntı oluştururlar. Planum sfenoidalenin lateral alt kısmında oblik bir hat izler. Optik kanal altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı superior 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 pnömatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler (Rhoton Jr ve ark. 1979).

9.2.3. Sella Tursika

Sella tursika, posterior sfenoid kemik üst yüzeyinde orta hatta bulunan, anterioru tuberkulum sella ve anterior klinoid prosesle, posterioru dorsum sella ve posterior klinoid prosesle sınırlanmış deforme U şeklinde bir çukur şeklindedir. Sella tursikanın orta kısmındaki hafif çukurluk pitüiter fossa adını alır. Pitüiter fossanın anterior kısmındaki enine geniş kabartı tuberkulum selladır ve bunun iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara

anterior klinoid proses denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı halinde middle klinoid prosesler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Yetişkinlerde 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 (Renn ve ark. 1975). Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tüberkülüm sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mmarasında değişir (Şekil 9.3).



Şekil 9.3: Sella tursika

9.2.4. Diafragma Sella

Diafragma sella, sella tursikanın tavanını yapar ve pitüiter bezi çevreler. Sadece pitüiter stalk'ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diafragma köşeli ve konveks yada

konkav olma eğilimindedir. İnfindibulum etrafında incelirken 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, yaklaşık olarak hastaların yarısında diafragmanın açıklığından sella tursikaya protrüde olur. Cerrahi sırasında açılırsa postoperatif BOS kaçağının potansiyel nedenidir.

9.2.5. Pitüiter Gland

Pitüiter gland 0,6 g ağırlığındadır. Diafragmaya alttan yaklaşımda pitüiter bezin posterior lobunun üst yüzeyi anterior lobundan açık renklidir. Anterior lob pitüiter stalk'ın alt parçasını çevreleyerek pars tüberalisi oluşturur. Posterior lob yumuşak, nerdeyse jelatinözdür ve sellar duvara yapışıktır. Anterior lob sıkıdır 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 superior kenarları varyasyon gösterir. Çünkü bu duvarlar yumuşak dokudan çok kemik içerir. Eğer diafragma açıklığı genişse bez superiorda stalk'ın çevresinde konkav olma eğilimindedir. Superior yüzey karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu üçgen şeklini alabilir. Anterior lob posterior lobdan ayrılırken, pars tüberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir. Küçük ara lob kistleri sıklıkla anterior ve posterior loblar ayrılırken görülür.

9.2.6. Pitüiter Bez ve Karotid Arter

İntrakranial internal karotid arterler; anatomik olarak petroz piramidin apeksindeki karotid kanaldan çıktıktan sonra başlar. Burada arter gasser ganglionunun hemen medialinde bulunur ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır, yukarı,öne ve mediale uzanarak posterior sella tursikanın lateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüse girer. Karotid arterin medial sınırını ve pitüiter bezin lateral yüzeyini ayıran mesafe 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 (Renn ve ark. 1975).

Karotid arter kavernöz sinüs içindeki en medialde bulunan yapıdır. İnternal karotid arter kavernöz 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 seyrederek. Dallarını optik sinir, kiazma, 3. ventrikül tabanı ve tractına verir. Bu dallar internal karotid arter ile optik sinir arasındaki boşuktan geçer ve yine bu dallar internal karotid arter, optik sinir ve anterior serebral arterin oluşturduğu triangüler aralığa yönelik cerrahi girişimlerde engel oluşturabilirler.

Karotid arterin orta hatta yakınlığı pitüiter cerrahi açısından oldukça önemlidir. Hipofiz bölgesindeki iki karotis arter arası uzaklık ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe % 82 supraklinoid alanda, % 14 kavernöz sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste bulunmuştur (Fujji ve ark. 1979).

9.2.7. Kavernöz Sinüs

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

9.2.8. 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 posteriorundan daha büyüktür, biri yada ikisi birden bulunmayabilir. İnterkavernöz bağlantılar % 76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında, % 32 oranında da

inferior veya posteriorun dural yaprağında görülmüştür. Anterior interkavernöz sinüsler sıklıkla diafragma sella ile glandın anterior yüzü arasındaki açıda lokalizedir, % 10'u aşağı ulaşır, anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirküler sinüsler adı da verilir. Büyük anterior venöz sinüsler transsfenoidal hipofiz cerrahisinin uygulanabilirliğini zorlaştırabilirler (Fujji ve ark. 1979).

9.2.9. Optik Sinirler ve Optik Kiazma

Optik kiazma üçüncü ventrikülün tabanı ve anterior duvarın birleşme yerindedir. Anterior serebral arter, anterior komünikan arter, lamina terminalis ve üçüncü ventrikül kiazmanın üstünde lokalizedir. Optik kiazmanın posteriorunda tuber cinereum ve infundibulum, lateralinde internal karotid arterler, inferiorunda diafragma sella ve pitüiter gland bulunur. Üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi optik kiazma ve lamina terminalis arasında lokalizedir. Pitüiter stalk'a uzanan infundibular reses optik kiazmanın arkasındadır. Sella ile kiazma arasındaki ilişki kiazmanın tipi ile değişkenlik gösterir ve hipofize transfrontal yaklaşım için kritik bir önemi vardır. Normal kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde, prefikse kiazma tüberkülüm sella üzerinde, postfikse kiazma dorsum sella üzerinde yerleşir. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise yaklaşık yarı yarıya postfikse ve prefikse kiazma görülür (Şekil 9.4).

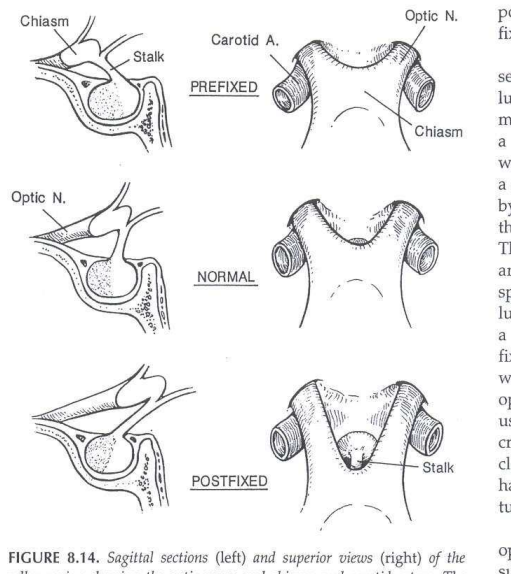


FIGURE 8.14. Sagittal sections (left) and superior views (right) of the

Şekil 9.4: Optik kiazma tipleri

Normal kiazma varlığında bile belirgin tüberkülüm sella, sella erişimini kısıtlayacaktır. Tüberkülümün yapısı nerdeyse düz olabileceği gibi yukarı 3mm'e kadar

protrüde de olabilir, posteriora normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada, superiora protrüde tüberkülüm sella transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken, 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 önem taşımaktadır. Karotid arter ve optik sinir klinoid process anteriorunun medialindedirler. Arter kavernöz sinüsün hemen altından ve optik sinirin biraz lateralinden çıkar.

9.2.10. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi

Hipofiz bezi; superior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter tarafından beslenir. Hipofizin en önemli arteriyal beslenmesini sağlayan damar inferior hipofizer arterdir. Çapı bölgeye akan diğer arteriyal yapılardan daha geniştir (Leclercq ve ark. 1983). Inferior hipofizer arter karotis internanın kavernöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusun dalıdır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arter sağ ve sol tarafta birer adet bulunurlar. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olarak çıkar, hipofiz ön lobunu ve sapı besler ve genellikle sayısı birden fazladır (Krisht ve ark. 1994).

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. İfundibilumdaki sinüzoidler vena portalis hipofizialis aracılığı ile adeno hipofizden sinüzoidlere açılır. İfundibilumdaki 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.

9.3. Fizyoloji

Vücut fonksiyonları iki büyük sistemle düzenlenir; sinir sistemi ve hormonal ya da endokrin sistem. Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir.

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. Hipofiz bezinin Anterior lobda 5 farklı hücre bulunur ve 6 farklı hormon salgılanır. Hipofiz ön lobu hormonları bütün vücudun metabolik fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar.

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

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

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

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

5) Folikül-stimülan hormon (FSH-gonadotrop hücreler),

6) Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler).

Hipofiz bezi 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 hücreler 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 bezi ön lobunun sekresyonu hipotalamustan salgılanan serbestletici ya da inhibe edici hormonları (faktörler) denen hormonlarla kontrol edilir. Bu hormonlar hipotalamusun kendi içinde salgılanarak, median eminesteki akson uçlarında depolanır ve hipotalamik-hipofizer portal damarlar adı verilen küçük kan damarlarıyla hipofiz ön lobuna iletilirler. Hipotalamik hormonlar salıverilmesini stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar. Bunlardan Kortikotropin serbestletici hormon (CRH), Tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) yalnız stimülatör olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimülan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak PIF (Dopamin) ile inhibe edilir.

Adenohipofizin sekresyon hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulum'da sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzostoz ile atılırlar. Hormon granülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hormonlar hipotalamusta 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 (Dillon 1980, Baxter. ve ark. 1980, Eisenberg ve ark. 1994, Rauschnig 1994, Taner ve ark. 1998).

9.4. Epidemiyoloji

Pitüiter tümörler primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturur. İnsidans ve prevalans araştırmanın araçları, çalışılan populasyon ve çalışmanın periyoduna bağlı olarak değişiklik gösterir. Epidemiyolojik tahminler yıllık insidansın her 100.000 populasyonda 8,2 ile 14,7 vakayı işaret etmektedir. Selektif olmayan otopsi çalışmalarında genel popülasyonun % 20-25'inde pitüiter mikroadenomlar tesbit edilmiştir.

Pitüiter adenomlar tüm yaş gruplarında görülse de yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidanda görülür. Genel bir kural olarak fonksiyonel pitüiter tümörler daha genç yaşlarda görülme eğiliminde iken nonfonksiyone adenomlar yaşın artmasıyla beraber daha belirginleşir. Pitüiter adenomlar tüm primer pediatrik beyin tümörlerinin sadece % 2'sini oluşturur.

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

9.5. Sellar Bölge Tümörlerinin Sınıflandırılması

Sella tursikanın oldukça dar sınırları içinde karmaşık anatomik yapılar toplanmıştır. Burada nöral, endokrin, vasküler, osseöz ve meningeal kaynaklı yapılar iç içe bulunmaktadır. Nöroaksisin dar olan bölgesinde, bu tür hücreli ve fonksiyonel ayrı elemanların birarada olabilmesi, sellar ve parasellar bölgede görülen neoplazilerin geniş bir spektrumda olmasını açıklar. Merkezde bulunan hipofiz bezi, neoplastik transformasyona eğilimlidir. Etrafında bulunan embriyonik artıklar, çeşitli gelişimsel kistler kraniofarenjioma ve germ hücreli tümörlere substrat sağlar. Etrafında bulunan glial, meningeal ve mezensefalin dokular, çeşitli tümör tiplerini oluşturur.

SELLAR BÖLGE KİTLELERİNİN SINIFLANDIRILMASI

- Adenohipofizyal kaynaklı tümörler
 - Pitüiter adenom
 - Pitüiter karsinom
- Nörohipofizyal kaynaklı tümörler
 - Granüler hücreli tümör
 - Posterior lob veya stalk astrositoması
- Nonpitüiter kaynaklı tümörler
 - Kraniofarenjioma
 - Germ hücreli tümör
 - Menengioma
 - Hemangioperistoma
 - Kordoma

Hemangioblastoma

Lipoma

Fibröz displazi

Sarkoma (kondrosarkom, osteosarkom, fibrosarkom).

Postradyasyon sarkomu

Paraganglioma

Shwannoma

Glomanjioma

Estezionöroblastoma

Primer lenfoma

Melanoma

● Kistler, Hamartomlar ve Malformasyonlar

Ratke kleft kisti

Araknoid kist

Epidermoid kist

Dermoid kist

Gangliositoma

Empty sella sendromu

● Metastatik tümörler

Karsinoma

Plazmositoma

Lenfoma

Lösemi

● İnflamatuvar Durumlar

İnfeksiyon ve apse

Mukosel

Lenfositik Hipofizit

Sarkoidoz

Langerhans hücreli histiositozis

Dev hücreli granülom

● Vasküler Lezyonlar

İnternal karotid arter anevrizması

Kavernöz anjiom

9.6 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Pitüiter adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümüne, endokrin fonksiyonlarına, morfoloji ve sitogeneziye uygun olarak sınıflandırılabilirler. Klinikçiler tarafından pitüiter adenomlarının sınıflandırılmasına yönelik en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Bu sınıflamada tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya nonfonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyonel adenomlar amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı veya Nelson sendromu gibi klinik fenotipleri yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Klinik bir hipersekresyon durumuyla alakasız gonadotrop adenom, null cell adenomlar, onkositomalar ve çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi nonfonksiyonel adenomlardır (Thapar ve ark. 1996).

Tablo 9.1: Pitüiter 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
Yoğun granüllü PRL cell adenom	0.04	-	PRL	(kadınlarda) Sellar kitle, hipogonadizm (erkeklerde).
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

Pitüiter adenomların patolojik sınıflaması eski bir sınıflamamdır ve uzun bir dönem boyunca kullanılmıştır. Sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak sınıflamasıdır. Asidofilik adenomlar GH salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise ACTH salgılayan adenomlardır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Bu üçlü sınıflandırma kolaylığından dolayı yıllarca kullanılmıştır. Yeni metodların kullanılmasıyla birlikte sitoplazmanın boyanma özelliklerinin hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogenezisi ile düşük düzeyde bir bağlantısı olduğu anlaşılmıştır. İmmünohistokimya ve elektron mikroskop kullanımı pitüiter adenomların sınıflandırılmasında gold standart metoddur. Tümörleri hormonal içerik, ultrastruktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde inceleyen bu metod yeni pitüiter adenom sınıflamalarının başında gelmektedir (Tablo 9.1) (Wilson 1997).

Pitüiter adenomların sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflamasıdır. Grado 1 ve 2’de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4’te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır (Tablo 9.2) (Vezine 1978).

Tablo 9.2: Vezina Sınıflaması

Grade I Sella şekil açısından normal sınırlar içerisindedir. Tabanı sağlamdır. Ancak tabanda inceltme çift kontur ve kabarıklık gözlenebilir

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

Grade III Sella genişlemiş veya normal büyüklüktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur

Grade IV Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için Fantom sella adı verilir. Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıştır.

Pitüiter adenomları hacimleri, invazyon durumları ve büyüme karakterleri gibi özelliklerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya Hardy sınıflaması denir (Eisenberg ve ark. 1994). Büyüklüklerine göre pitüiter adenomlar mikroadenom ve makroadenom olarak ayırt edilir. Çapı 10 mm’den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm’den büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenomlar sellar görünümüne göre Grade 0 ve 1, diffüz sellar genişleme, fokal destrüksiyon yada kraniyumda ekstansif erozyon yapan tümörler sırasıyla Grade 2, 3, 4 olarak sınıflandırılırlar (Tablo 9.3).

Tablo 9.3: Radyolojik Sınıflama

Grade 0 İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, normal sella

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

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

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

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

Makroadenomlar ayrıca sellar uzanımlarına göre daha ileri sınıflandırılabilirler (Şekil 9.4 ve Şekil 9.5) (Tindall ve ark. 1997).

Tablo 9.4: Suprasellar büyüme göre sınıflama

Simetrik A Sadece suprasellar sisterne büyümüş

B 3. ventrikül reseslerine uzanmış

C 3. ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş

Asimetrik

D İntrakranial intradural, anterior,medial,posterior

E Extrakranial, extradural (lateral kavernöz).

Evrensel olarak kabul edilmiş Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması beşli adenohipofizial sınıflamadır (Kovacs ve ark 1996).

WHO sınıflaması;

1- Salgı aktivitesi ve klinik prezentasyon (akromegali gibi).











2- Büyüklük ve yaygınlık (Hardy grade).

3- Histolojik özellikler (tipik veya atipik histoloji).

4- İmmünohistokimyasal 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.

	Sella Tursika Radyolojik Klasifikasyonu		Ekstrasellar Uzanım				
			Supra			Para	
ENCLOS	Gr 0 (normal)		A	B	C	D	E**
	Gr I						
	Gr II						
«I» NVASIF	GR III						
	Gr IV		Simetrik			Asimetrik	

* J. Hardy et J.L. Vézina
** Suggéré par C.B. Wilson

Şekil 9.5: Hardy ve Vezina sınıflaması

Tablo 9.5’de hipofiz adenomlarında modifiye Wilson sınıflaması verilmiştir.

Tablo 9.5: Modifiye Wilson Sınıflaması

0: Uzanım yok

A: İntrasellar yerleşimli

B: İntrasellar yerleşimli

C: Suprasellar yerleşimli

C1: Optik kiazma tutulumu

C2: Anterior reses tutulumu

C3: Foramen Monro tutulumu

D: Frontal ve/veya temporal lob tutulumu (intradural).

E: Kavernoöz sinüs tutulumu (ekstradural).

9.7 Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi ve Patogenezi

İnsan tümörögenезisi ile uyumlu olarak, hipofiz adenomalarının gelişmesi birçok basamaklı ve çok sebepli bir olaydır ve kısa olan formlarında, önce bir irreversible tümör başlama fazı vardır, bunu tümör promosyon fazı takip eder (Thapar ve ark. 1995). Günümüzdeki bilgilerin yetersiz olmasına bağlı olarak, bu fazlarla birlikte olan durumlar ancak yüzeysel olarak bilinmektedir. Bilinenler ise herediter yatkınlık, endokrin ve hipotalamik faktörler ve spesifik genomik mutasyonlardır. Bunların tamamının hipofiz adenomlarının başlamasında ya/yada ilerlemesinde rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu faktörlerin kısmen etkili olduğunun kabul edilmesinden önce, hipofiz bezindeki tümörögenезinin monoklonal bir olay olduğunu bilmek gerekir.

9.7.1 Hipofiz Adenomlarının Klonal Orjini

Hipofiz tümörögenезisi ile geleneksel fikirlerde de birbirine zıt iki perspektif vardır. Hipotalamik hipotezde, disfonksiyonel hipotalamusun aşırı trofik etkisinin aşağıya doğru gelerek bunun pasif etkisinden hipofiz adenomunun oluştuğu öne sürülmektedir. Buna alternatif olan hipofizer hipotezde ise, izole adenohipofiz hücresindeki primer defekt ile hipofiz adenomunun oluştuğu savunulmaktadır. Burada hipotalamusun etkisi olmadan transformasyon oluşmaktadır. Bu iki hipotezi önemli miktarda bulgu desteklemesine rağmen, son hipotez daha çok kabul görmektedir. Çünkü hipofiz adenomu ile birlikte

peritümöral hiperplazi yoktur ve hipofiz adenomlarının çoğunda cerrahi olarak çıkartılmalarından sonra tam olarak şifa sağlanmaktadır (Thapar ve ark. 1995).

Günümüze kadar çalışılan hipofiz adenomlarında elde edilen bilgilerin tamamı, monoklonal oluşum üzerinedir. Burada tek bir istisnai durum vardır, o da kortikotrop adenomlardır, burada izole poliklonal tümörler tespit edilmektedir. Kortikotrop adenomların istisna olmaları sürpriz sayılmamalıdır, çünkü bu tümörler için hipotalamik etyoloji diğer hipofizer tümör tiplerine göre daha güçlüdür.

9.7.2 Endokrin Faktörler ve Hipofiz Adenomları

Tüm hipofiz adenomları için, intrensek adenohipofizeal etyolojiyi gösteren sınırlı sayıda da olsa bulgu olmasına rağmen, hipotalamik disfonksiyonun ve diğer endokrin olayların tümör gelişmesindeki güçlü etkisi, tam olarak anlaşılammıştır. Özellikle hedef gland yetersizliği sonucunda olan hormonal durumların, bazı hipofiz adenomlarının sıklığına ve davranışına etki yaptığı kabul edilmektedir Addison hastalığı ve hipotiroidizm durumunda olduğu gibi hedef organ yetmezliği ya da ablasyonu olması halinde, kortikotrop tümörleri ve TSH adenomları diğer kontrol vakalarına göre daha sık olarak görülmektedir. Daha kuvvetli ve pratik anlamda önemli olan bir başka durumda, bilateral adrenaektomi durumunda kortikotropların, total tiroidektomi durumunda da tirotrop adenomlarının durumudur. Bu tür tümörler, normal hipofiz bezi-hedef organ aksı olan hastalara göre daha agresif karakterde olmaktadır. Bu da hedef organ feedback inhibisyonunun bu tür tümörlerin gelişmesinde ve ilerlemesindeki etkisini göstermektedir.

Hipofiz tümörögenезisindeki hipotalamusun rolü, tümör gelişmesindeki çok basamaklı modelde büyük ihtimalle promosyon fazında etki etmektedir. Hedef organ yetmezliğinde olduğu gibi, ister primer disfonksiyon isterse fizyolojik hiperfonksiyon olsun, aşırı hipotalamik stimülasyon transforme olmuş hücrelerin proliferasyonunu ortaya çıkartır. Bununla ilgili olarak, aberran hipotalamik regülasyonun, tümörün büyüme hızı, invazyon özelliği, sekretuar aktivitesi, cerrahi yetersizlik yada post operatif rekürrens gibi tümörün çeşitli parametreleri üzerinde önemli derecede etkileri olabilir. Hipotalamusun tümörün başlamasında da kolaylaştırıcı etkisi olabilir (Thapar ve ark. 1995). Son bir endokrin konu olarak, özellikle PRL yapan adenomlarda hipofiz adenomlarının genезisinde, hipofizin transformasyonunda ve neoplastik progresyonunda mediatör olarak, östrojenlerin üzerinde durulmaktadır. Bu seks steroidlerinin tümör promosyon yapıcı

etkileri, çeşitli östrojen reseptörleri tarafından transdükte edilir. Kemiricilerde kronik östrojen alınması ile PRL oluşturan tümörlerin oluşması iyi tesbit edilmesine rağmen, bunun insanlarda daha az olmaktadır (Furth ve ark. 1973, Kovacs ve ark. 1986, Scheithauer ve ark. 1990.). Premenapozal dönemdeki kadınlarda, yüksek oranda prolaktinoma görülmemesinin bir açıklaması olarak, bunun eksternal verilen oral kontraseptiflere bağlanması, vaka kontrollü çalışmaların gözden geçirilmesi ile değerini kaybetti (Rutka ve ark. 1991). Bunun dışında östrojen insan hipofiz hücrelerinde endokrin aktivitede ve morfolojide değişikliğe neden olmaktadır (Scheithauer ve ark.. 1990). Bu durum anterior hipofizin östrojen etkisi için önemli bir hedef organ olduğunu göstermektedir. Bir dekat önce ilk olarak insan hipofiz adenomlarında östrojen reseptörleri gösterilmiştir (Pichon ve ark.. 1980). Kısa süre sonra mRNA östrojen reseptörlerinin mevcudiyeti, tüm hipofiz adenomlarında ve normal hipofiz bezinde gösterildi (Stefaneanu ve ark. 1994). Bunun dışında, tek bir vaka da olsa, yüksek doz östrojen tedavisi alan bir transeksüel hastada, prolaktin yapan adenom geliştiği gösterilmiştir (Kovacs ve ark 1994).

9.7.3 Tümör Süpressör Gen İnaktivasyonu

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

Men Tip 1 Tümör Süpressör Geni

Hipofiz adenomu gelişmesine neden olan genetik yatkınlık tek bir nadir görülen durum ile sınırlanmıştır. Bu da MEN tip 1 dir. Bu otozomal dominat 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 (Scheithauer ve ark. 1987). Yaklaşık olarak hipofiz adenomlarının %3'ü MENa tip 1 ile birlikte olmaktadır.

Rb Tümör Süpressör Geni

Kaba olarak RB geni mutasyonunun, hipofiz adenomu vakalarında nadir olarak görüldüğü bilinmektedir (Prager Melmed. 1993). RB gen mutasyonu ileri derecede invazif ve/veya ileri derecede malign hipofizer tümörlerde daha sık olarak görülmektedir.

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 olan tümörlerde görülür (Thapar ve ark. 1995).

Onkojen Aktivasyonu

İnsan hipofiz adenomlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde bazı onkojenlerin aktif mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (Thapar ve ark. Adv.Tech. Stand Neurosurg). Günümüze kadar, gsp onkojeninin karakteri ve keşfi önemli bir aşamadır. Bu onkojen ilk olarak GH yapan hipofiz adenomlarında tesbit edildi (Vallar L. Spada A ve ark. 1987, Landis ve ark. 1990).

9.8. Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarında Klinik Belirti ve Bulgular

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

İkinci tip klinik belirtiler pitüiter yetersizliğini içerir ve tipik olarak nontümoral pitüiter gland veya stalka bası yapan büyük tümörlerle beraber gözüdürler.Genel olarak pitüiter gland kronik kompresyon ve distorsiyon varlığında bile olağan üstü fonksiyonel direnç gösterir. Ancak sonunda anterior pitüiter yetmezlik meydana gelir. Kronik kompresyona her bir pitüiter aksın gösterdiği tolerans farklıdır. Gonadotropolar etkiye en açık olan ve ilk etkilenenlerdir. Ondan sonra tirotrop, somatotrop ve kortikotrop fonksiyonlar sırasıyla etkilenir (Thorner ve ark. 1992). Tümörün büyüklüğü veya glandın yada stalkın basısının derecesi ne olursa olsun pitüiter adenomlar nadiren posterior pitüiter yetmezlikle prezente olurlar; bu durumun preoperatif varlığı neredeyse pitüiter adenom tanısını dışarıda bırakır. Pitüiter adenomlara eşlik eden hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, ama pitüiter apopleksi olduğunda akut, beklenmedik ve acil hayatı tehdit edici olabilir.

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

Suprasellar büyümenin devam etmesi ile pitüiter tümörler hipotalamusa yayılabilirler, bunun sonucunda uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygu bozuklukları gibi çeşitli istem dışı rahatsızlıklara neden olabilirler.

Bazı pitüiter tümörler 3. ventrikül içine doğru uzanarak foraminal obstrüksiyon yapıp hidrosefaliye neden olabilirler. Kavernoöz sinüsün penetrasyonu ile laterale doğru büyüme pitüiter adenomlar için nadir değildir. Kavernoöz sinüs invazyonu durumunda genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomlar gösterirler. Lateral intrakranial büyüme ile birlikte mezial temporal lobun kompresyonu ve iritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir.

Pitüiter veya nonpitüiter sellar kitlelerde sıklıkla ılımlı bir hiperprolaktinemi (< 150 ng/mL) görülebilir. Bu fenomen, pitüiter stalk veya hipotalamusu içeren kompresif yada destrüktif lezyonların sonucudur. Bu fenomenin önemi farkına varılmasıyla alakalıdır. Çünkü hemen hemen sellanın herhangi bir yapısal, infiltratif, neoplastik veya inflamatuvar süreç içermesi bu etkiye neden olabilir. Sellar kitleyle ilişkili ılımlı yükselen PRL düzeyinin varlığı hemen bir prolaktinoma teşhisine yol açmamalıdır. Genellikle 150 ng/mL'i aşan PRL düzeyi PRL üreten tümörün sonucudur. Bu seviyenin altında, lezyon hala küçük bir prolaktinoma olabilir, ancak herhangi bir başka sellar patolojiye de bağlı olabilir.

Pitüiter tümörler bazen tesadüfi olarak bulunabilirler. Tipik olarak hastaya başağrısı yada diğer nonspesifik semptomlarla yapılan rutin beyin görüntülemelerinde büyüklük, şekil veya sella içeriğinde anormalliğin gözlenmesiyle tanınabilir. Dikkatli bir şekilde incelendiğinde pitüiter glanddaki hafif sinyal değişiklikleri rutin MR taramalarının % 10-12'sinde yada daha fazlasında tesbit edilebilirler. Fakat MR'da rastlantısal anormalliğin tek başına varlığı bir adenom varlığını işaret etmez, dikkatli klinik ve endokrinolojik korelasyon gerekmektedir.

9.8.1. Prolaktin Salgılayan Pitüiter Adenomlar

Prolaktinomalar adenohipofizin en sık görülen primer tümörleridir ve pitüiter tümörlerin %30-40'ını oluştururlar. Çoğu monoklonal olup, sadece prolaktin salgırlar, % 10'u gerek laktotrop gerekse somatotrop veya somatomamotrop hücrelerden ibarettir ve hem PRL hem de GH salgırlar. Tanı sıklıkla 20-40 yaşındaki kadınlarda konulur; erkeklerde tanı konulduğunda tümör daha büyüktür ve erkeklerde tümörün kalıtsal geçişine daha fazla eğilim vardır. Çoğu sporadiktir, ancak nadiren MEN tip 1'in parçası olabilirler. Medikal tedavi uzun dönemde iyi sonuçlar vermektedir.

9.8.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Prolaktin sekrete eden pitüiter adenomların klinik özellikleri prolaktineminin hormonal sonuçlarıyla ve genişleyen kitlenin nörolojik hasarıyla ilişkilidir. Yükselen PRL düzeyi gonadotropin-serbestleştirici hormonun (GnRH) pulsatil sekretuar aktivitesini etkiler, hiperprolaktineminin primer endokrinolojik sonucu hipogonadizmdir. Üreme çağındaki kadınlarda menstrüel disfonksiyon en önemli belirtidir. Tipik olarak sekonder amenore olarak kendini gösterir, oligomenore, menarşın gecikmesi, primer amenore veya infertilite ile birlikte düzenli menstrüel siklus gibi formları da görülebilir. Galaktore bu hastaların % 30'dan % 80'e kadar değişen oranda görülür. Östrojen eksikliğinin belirtileri mesela azalmış libido ve disparonia hastalık kronikleştikçe gözlenebilir. Etkilenen bayan hastaların hemen hemen yarısı başağrısından şikayetçidir ama bayanlardaki çoğu tümörler mikroadenom olduklarından tümör boyutu ile başağrısı gözlenmesi arasında doğru orantı yoktur. Benzer olarak açıklanamayan düşmanlık, anksiyete, depresyon gibi çeşitli fizyolojik ve vejetatif semptomlar nadiren prolaktinomalı bayanlarda ortaya çıkabilir.

Erkeklerde ve postmenapozal bayanlarda menstrüel değişiklikler gibi göze çarpan belirtiler olmasa da birkaç erken semptom görülür. Çoğu tümör kitle etkisi yapacak kadar büyüyene kadar belirti vermez. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda tipik olarak başağrısı ve vizüel disfonksiyon görülür. Tümörün uzanımına bağlı olarak oftalmopleji ve diğer nörolojik bulgular olabilir. Sıklıkla bu tümörlerin büyük boyutlu olması ve normal pitüiter beze baskı yapması nedeniyle çeşitli derecedeki hipopitüitarizmi görülebilir. Bayanlarda olduğu gibi PRL aşırılığı erkekte de hipogonadizm oluşturur. Libido azalması, impotans, relatif infertilite sıklıkla görülür ama genellikle gözden kaçır. Galaktore hiperprolaktinomalı erkeklerin üçte birine kadar görülebilir ama gözlenmesi için sert göğüs manuplasyonu gerekir. Hiperprolaktinomalı erkek ve kadınlarda kemik demineralizasyonu sık görülen bir komplikasyondur.

9.8.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Şüpheli prolaktinomanın endokrin değerlendirilmesi artmış PRL seviyelerinin ölçülmesiyle başlar. Normal serum PRL seviyeleri 5-20 ng/ mL'dir. Gebelikte PRL seviyesi 3. trimesterde 100-250 ng/ml'dir. Serum PRL düzeyinin > 200 ng/ml olması prolaktinoma için tanı koydurucudur. PRL yüksekliklerinin daha az intrasellar lezyonların çeşitliliğine, çeşitli sistemik hastalıklara ve çeşitli ilaçlara (klorpromazin, haloperidol, metoklopramid, verapamil, simetidin) bağlı olabilirler, bu nedenle gözlem altında tutulmalıdırlar. Serum PRL seviyelerini yorumlarken hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği ve sirozun orta hiperprolaktinomaya eşlik edebileceği göz önüne alınmalıdır (Molitch 1992). Özellikle hipotiroidizm ciddi pitüiter genişleme ile birlikte olabilir, bu tirotrop hiperplazi sonucudur ve tümörü taklit eder.

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

Tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi rezeksiyon ve radyasyon terapisiidir.

9.8.2. Growth Hormon Salgılayan Pitüiter Adenomlar

Somatotrop adenomlar GH'un hipersekresyonu ile çocukluk çağında jigantizm, erişkinlerde akromegaliye neden olur. Somatotrop adenomlar kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak benzer sıklıkta görülür ve vakaların birçoğuna dördüncü ve beşinci dekatta ortaya çıkar (Eisenberg ve ark.. 1994).

9.8.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Büyüyen tümörün kitle etkisi veya aşırı GH sekresyonunun endokrinolojik sonuçları kliniği oluşturur. GH aşırı sekresyonunun hormonal sonuçları puberte sonrası akromegali, epifizyal kapanmadan önce jigantizm fenotiplerini oluşturur. GH'nun fizyolojik aktivasyonu geniş spektruma sahiptir, akromegalinin endokrinolojik belirtileri çeşitlidir. Major alanlardaki patolojik ilişki deri ve konnektif dokudaki bozuklukları içerir; muskuloskeletal anormallikler, kardivasküler, respiratuar sistem ve glukoz toleransının bozulması. Hastalarda çoğu kez dramatik fiziksel transformasyonla akromegalinin tipik özellikleri görülür, hastalığa nadiren erken aşamada tanı konur. Akromegali sinsi ilerler ve hastalığın başlangıcıyla teşhis arasındaki süre yaklaşık 8.7 yıldır (Molitch 1992).

Genellikle hastalar karakteristik vücut lokalizasyonlarında görülen kemik ve yumuşak dokuda aşırı büyümesiyle prezente olurlar. Yüz karakterleri klasiktir; dudaklarda kalınlaşma, nazolabial kıvrımlarda abartı, burunda genişleme, frontal kabartı, prognatizm, maksiller genişleme, dental maloklüzyon ve dişler arası genişliğin artması. Ses düşük ve derin rezonanslıdır, laringeal hipertrofi ve paranasal sinüs genişlemesine bağlı horlama ve uyku apnesi gözlenebilir. Makroglossi sık görülür ve yumuşak doku aşırı büyümesi sonucudur, akromegaliyle ortaya çıkan generalize visseromegalinin göstergesidir. Yumuşak dokunun hipertrofsi sonucu eller ve ayaklarda aşırı genişleme vardır, el volümü ve topuk ped kalınlığı artmıştır. Ter ve sebace bezlerin hipertrofisi sonucu aşırı yağlı ve pis kokulu terleme gözlenir. Muskuloskeletal anomalilerden özellikle artropatiler akromegalinin sakatlık yapan komponentleridir. Periosteal yeni kemik oluşumu vertebraların uzamasına ve genişlemesine yol açar, beraberinde intervertebral disklerde dejenerasyon ve osteofit formasyonu olması sonucu kifoz deformitesi ve spinal stenoz gözlenir. Kostakondral eklemlerin epifizlerinin kapanma kusuruna bağlı kosta elongasyonu

ve karakteristik fıçı göğüs deformitesi olur. Bu hastaların % 70'inde artropati mevcuttur ve tutulanların % 50'sinde günlük aktiviteleri kısıtlayacak kadar ciddidir. Özellikle kalça ve diz eklemlerini tutan irreversible osteoartrit mevcuttur. Hipertansiyon, kardiyomyopati ve aritmi gibi kardiovasküler komplikasyonlar hastaların üçte birinde gözlenir ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar.

Akromegali hastalarında malign tümörlerin birlikte görülme sıklığı artmıştır. Özellikle kolonik karsinomlar veya premalign polipler ile birlikteliği yüksektir, risk 3-8 kat artmıştır. Kolonik poliplerin periferik işareti olduğu düşünülen akrokordonlar hemen hemen tüm kolonik polipli hastalarda gösterilmiştir. Akrokordonlar sık görülen, yumuşak, küçük, et renkli veya hiperpigmente pedinküle lezyonlardır, genellikle multiple olurlar ve boyunda, aksillada ve uylukta bulunurlar. Genellikle asemptomatiklerdir. Üçten fazla akrokordon olması, erkek cinsiyet, 50 ve üzeri yaş, kolon kanseri için pozitif aile hikayesi ve kolonik polip hikayesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir (Ezzat S., Mehmet S. ve ark. 1991. Ezzat S., Strom C. ve ark. 1991).

Akromegalinin hayat süresini kısalttığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Bir İngiliz çalışmasında erkek ve dişi akromegaliklerde kontrol grubuna göre erkeklerde 4.8 ve dişilerde 2.4 kez yüksek mortalite oranları gözlenmiştir (Alexander ve ark. 1980).

9.8.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Her ne kadar klinik fenotip genelde karakteristik ise de GH artışı muhakkak laboratuvar tetkikleri ile doğrulanmalıdır. Endokrin kriterleri yükselmiş bazal GH düzeyi (>5 ng/ml), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yetersiz baskılanma, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğini içerir. Serum GH düzeylerinin pulsatil salınımı akromegali tanısını güçleştirir. Normalde GH değerlerinin % 70-80'i 1µg/ l'nin altındadır. Bununla birlikte 24 saatlik zaman içinde 1µg/l'nin üstündeki değerler erkeklerde iki kez, kadınlarda ise yedi kez gözlenir. 20-40 µg/ l düzeyine ulaşan ana sekretuar epizot gece erken yavaş dalga uykusuna geçildiğinde ortaya çıkar. Random GH düzeyi > 0.4 ng/ml ise akromegali düşünülmelidir. 24 saatlik GH düzeyi ortalaması < 2.5 ng/ml ise akromegali dışlanır. Random GH düzeyi > 0.4 ng/ml ve artmış IGF-1 düzeyi veya 75 g OGTT sırasında en düşük GH düzeyi > 1 ng/ml ise akromegali tanısı konur. Somatomedin C (IGF-1) günün her saatinde sabittir (Eisenberg ve ark.. 1994, Tindall ve ark 1997).

Hipofiz adenomu araştırılırken ektopik akromegalinin olasılığı çok az olsada daima göz önünde bulundurulmalıdır. GH sekrete edici hormon (GHRH) üreten karsinoid tümörler gastrointestinal sistem yada akciğer, pankreas adacık hücre tümörleri, akciğerin küçük hücreli karsinoması ve nadiren feokromasitomayı içerir (Faglia ve ark 1992).

9.8.3. Kortikotrop Adenomlar

Pitüiter tümörlerin aşırı ACTH sekresyonu yapması sonucu gelişen hiperkortizolemik durum Cushing hastalığıdır, 1932 yılında Harvey Cushing tarafından tanımlanmıştır. Cushing hastalığı spontan hiperkortizoleminin en sık nedenidir (% 60-80). Cushing hastalığı ile Cushing sendromunu ayırt etmenin acil pratik önemi vardır. Cushing sendromu nonspesifik etyolojide, herhangi bir patolojik yada iatrojenik glikokortikoid fazlalığı durumunu tariflemektedir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir, kadın-erkek oranları 3: 1 ile 10: 1'dir. Kortikotrop adenomlar herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, insidans üçüncü ve dördüncü dekatlar arasında en sık görülür. Erişkinde noniatrojenik cushing sendromu vakalarının % 70'inden bu tümörler sorumlu olduğu halde, pediatrik popülasyonun hiperkortizolemik durumlarının sadece % 30'unu açıklar; bu yaş grubunda primer adrenal tümörler dominant nedendir.

9.8.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Cushing hastalığının klinik özellikleri iyi bilinir ve doğrudan kronik glukokortikoid fazlalığına bağlanabilir. En göze çarpan özelliği sentripetal yağ depolanması ile birlikte kilo artışıdır, sık görülür ve hastalar karakteristik bu şikayetle prezente olurlar. Yüzde, suprakalvikular bölgede ve dorsoservikal bölgede yağ birikimi yoğunlaşarak tipik aydede yüz ve bufalo hörgücü görünümü olur. Toraks ve abdomende visseral yağ depolanması ve yağ birikimiyle trunkal obesite gelişir. Cushing hastalığında epidermis atrofisi ve konnektif dokunun değişimi sonucu cilt incelerek minör travmalara bile hassas duruma gelir. Kapiller frajilite ile birlikte yüzde ve ciltte pletorik görünüm ve kolay spontan morarma oluşumu meydana gelebilir. Abdomen ve yanlarında geniş mor strialar tipik olarak birçok hastada mevcuttur, hirsutizm, frontal saç dökülmesi ve nadiren hiperpigmentasyon görülebilir.

Metabolik değişmeler Cushing hastalığında önemli bir rol oynar ve yüksek mortalite oranlarını izah eder. Hipertansiyon ve çeşitli derecelerde glukoz intoleransı, ateroskleroz ve diğer kardiovasküler komplikasyonların oluşumuna katkıda bulunur. Osteoporoz bazı

derecelerde hemen hemen bütün hastalarda bulunur. Kemik demineralizasyonu özellikle vertebra açısından önemlidir, asemptomatik hastaların önemli bir oranında kompresyon fraktürü saptanabilir. Özellikle kaburgada, ayaklarda ve pelvisde patolojik fraktür görülebilir. Sellar tümörün genişlemesinden ziyade kortizol aktivitesinin neticesinde kafa grafilinde dorsum sellada demineralizasyon sıklıkla görülür. Başka sık görülen bulgu muskuloskeletal problem steroid myopatidir.

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

9.8.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Kortikotrop adenomlarda tanı koyma üç basamaklıdır. ACTH bağımlı yada ACTH bağımsız hiperkortizolemi ayırt edilebilir. Adenomlarda ve Cushing hastalığında endokrin profili şunları içerir: idrarda serbest kortizol düzeyi yükselir, düşük doz dexamethasone testinde kortizol süprese olmaz, yüksek doz dexamethasone testinde kortizol süprese olur ve ACTH düzeyleri ılımlı artar.

Hormonal teşhiste birinci basamak hiperkortizolemiyi saptamaktır. 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü hiperkortizoleminin ortaya konmasında ilk seçimdir. Üriner serbest kortizol, önceki 24 saatlik periyot süresince plazma serbest kortizol aktivitesini yansıtır. İkinci tarama testi, düşük doz dexamethasone süpresyon testidir, hiperkortizolemiyi doğrulamak için kullanılmalıdır. Normal bireylerde, hipotalamus ve hipofizde negatif feedback inhibisyon yolu ile düşük doz dexamethasone (1-4 mg) ACTH sekresyonunu süprese eder, sabah kortizol düzeyleri 5 µg/dl'nin altına düşer. Hiperkortizolemi oluşturan bütün durumlarda düşük doz dexamethasone süpresyonuyla kortizol seviyelerinde azalma görülmez. Çeşitli teknikleri olan testin ayaktan takibe imkan veren en iyi formu; hastaya gece saat 11: 00'de 1 mg dexamethasone verilir, sabah saat 08: 00'de plazma kortizol seviyesi ölçülür. Sabah kortizol düzeyleri 5 µg/dl'nin altına düşerse Cushing hastalığı ekarte edilir. Yüksek değerlerde daha ileri süpresyon testleri yapılmaktadır. Klasik test 2

gün günde 4 kez düşük doz 0,5 mg dexamethasone verilir. Normal bireylerde idrar serbest kortizol düzeyi % 50'nin altına düşecektir. Phenytoin, phenobarbitone, carbamezepine ve rifampisin deksametazonun klerensini artırır ve yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yine estrogen kullanan kadınlarda da CBG (kortizol binding globulin) artışına bağlı total kortizol artışı yalancı pozitif sonuçlara neden olur. Klinik olarak Cushing sendromunu düşündüren ve hiperkortizoleminin bazı biyokimyasal özelliklerini taşıyan hastalarda psödo Cushing oluşturan durumlar; depresyon, alkol kullanımı, ekzojen obezite, hiperöstrojenemi durumları, OCS (oral kontraseptif) kullanımı, gebelik ve stres olarak sıralanabilir.

İkinci basamak, hiperkortizolemi nedenlerinin ACTH bağımlı olmayandan, ACTH bağımlı olanın ayırt edilmesidir. Plazma ACTH seviyelerinin ölçümü ilk aşamadır. ACTH seviyeleri primer adrenal hastalıklarda süpresedir ama kortikotrop adenomları, ektopik ACTH sendromu ve bazı CRH üreten tümör vakalarında yükselir. Genellikle kortikotrop adenomlarda ACTH (80-200 pg/ml) ılımlı bir artış gösterirken, ektopik ACTH üreten lezyonlarda tipik olarak > 200 pg/ml'nin üzerindedir.

Üçüncü basamak, ektopik ACTH'ın Cushing hastalığından ayırt edilmesidir. Kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi, ektopik ACTH üreten lezyonlardan farklıdır. Kortikotrop adenomların glikokortikoidlerin negatif feedback etkisine cevabı devam etmektedir, yeterli büyüklükteki glikokortikoid değişikliklerinde kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi süprese olabilir. Klasik olarak tanımlama, standart yüksek doz 48 saatlik periyotta günde 4 kez 2mg oral deksametazon verilir, üriner kortizol veya 17-hidroksikortikosteroid ölçülür. Üriner steroid ekskresyonunun % 50 azalması kortikotrop adenomları akla getirir. Yüksek dozlarda da süpresyon sağlanamazsa ektopik kaynaklı ACTH veya adrenal tümör düşünülür (Eisenberg ve ark..1994) yüksek doz dexamethasone testinin daha az zaman alan tek gecelik versiyonunda gece saat 11: 00'de 8 mg dexamethasone verilir ve sabah plazma kortizol düzeyleri ölçülür. Bu testin Cushing hastalığı için sensitivitesi % 89, spesifitesi % 100 ve teşhisin doğruluğu % 91'dir (**Luciano** ve ark. 1990). Yüksek doz süpresyon testi kortikotrop adenomların endokrin profiliyle uyumlu olduğu halde kesinlikle hatasız değildir, zaman zaman ektopik ACTH üreten lezyonlar benzer süpresyon gösterebilir.

CRH stimülasyon testi ektopik ACTH üreten lezyonlardan kortikotrop adenomların ayırımında kullanılan ek bir testdir. CRH 0,1 µg/kg IV bolus şeklinde verilir. Kortikotrop

adenomlu hastaların ayırımında CRH stimülasyonu ile ACTH ve kortizol seviyelerinde dramatik bir artış gözlenir. Pozitif cevap kriterleri plazma ACTH düzeylerinde % 50 artış veya plazma kortizol düzeylerinde % 20 artışı içerir. Ektopik ACTH üreten lezyonlarda CRH stimülasyonuna cevap alınmaz.

Hastaların az bir kısmında atipik, uyumsuz sonuçlar yada diğer sonuçlara ulaşılamadığında ek araştırmalar gerekir. Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (IPS) pitüiter kaynaklı ACTH fazlalığının doğrulanması yada dışlanmasında yararlı olabilir (Mamelak ve ark. 1996). Eğer ACTH fazlalığının kaynağı pitüiter adenom ise ACTH konsantrasyonu IPS’de periferalkandakinden yüksek olmalıdır. Prosedür transfemoral, retrograd kateterizasyonla bilateral IPS’i gerektirir. Kortikotrop adenomlu hastaların bazal sentral-periferel gradienti hemen hemen daima 2’den büyüktür. Ektopik ACTH üreten lezyonlu hastalarda bu gradient 1,7’den daha azdır. Santral-periferel gradientin 3’den büyük olması Cushing hastalığı için diagnostiktir. IPS ile adenomun pitüiter glandın hangi tarafında lokalize olduğu belirlenir. Bilateral IPS sonrasında bir tarafın ACTH konsantrasyonunun oranı 1,5’den fazla ise tümörün ACTH konsantrasyonu yüksek olan tarafta olma ihtimali yüksektir. Newell-Price ve arkadaşları IPS’nin Cushing hastaları için sensitivitesinin % 96, spesifitesinin % 100 ve adenomun lateralizasyon uygunluğunun doğruluğunu % 78 olarak tesbit etmişlerdir (Newell-Price ve ark 1998).

9.8.4. Tirotrop Adenomlar

Tirotrop adenomlar pitüiter hormon aktif tümörlerin en az görülen tipidir, tüm pitüiter adenomların % 1’inden azında görülür. Beck- Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tesbit etmişlerdir (Beck- Peccoz ve ark 1996). Başlangıç özelliklerinden hipertiroidizm ve guatr TSH’ın tümöral hipersekresyonuyla uyumludur. Prezantasyonda sıklıkla primer hipertiroidizmden ayırt edilemez ve birçok hastaya yanlış teşhis konulur. Bu karışmada bir zaman için semptomlar iyileşse de takibinde semptomlarda progresyon ve sellar kitlede genişleme görülür.

Tirotrop adenomlar tüm yaş gruplarında (11-84 yaş) görülebilir, belli bir cinsiyet yatkınlığı gösterilmemiştir. Birçok tirotrop adenomlar hipertiroidizmin klasik işaretleri ve semptomlarıyla birlikte dir. Genellikle diffüz büyümüş tiroid gland gösterilebilir. Bu tümörler GH sekrete edebilselerde hastaların küçük bir kısmında gerçek akromegali ile presente olurlar. Tümör büyüklüğüne ve gland yada stalk kompresyon derecesine bağlı

olarak, hipopitüitarizm ve ılımlı hiperprolaktinemi endokrin prezentasyonda özelliklere eklenebilir. Nörolojik semptomlar sık görülür, özellikle tiroidektomi geçirmiş hastalarda görülür. Beck- Peccoz ve arkadaşları kitleyi hastaların üçte birinde sellaya sınırlı, üçte birinde sellanın dışına uzanmış ve üçte birinde parasellar yapılara gross invazyon yapmış olarak göstermişlerdir. Hastaların yarısından fazlasında görme alanı defekti gösterilmiştir (Beck- Peccoz ve ark 1996).

Bu tümörlerde anahtar endokrinolojik özellik, TSH düzeylerinin ve sirkülasyonda tiroid hormon seviyelerinin yüksekliğinin gösterilmesidir. Her ne kadar uygunsuz TSH sekresyonunun medikal durumlarla ilişkisi nadirse de familial disalbüminemi içermesi, ilaç kullanımı (amiodarone, amphetamine, oral kontrast ajanlar), tiroid hormonlara periferik rezistans ve protein transportunu artıran durumlar (tiroid bağlayıcı globin, albümin, transtiretin) klinik hikaye ve sorgulamada ekarte edilmelidir. Tirotrop adenomların % 80'inde glikoprotein α -subunit ölçümlerde fazlalığa yol açar. α -subunit'in TSH'a oranının 1'i aşması tirotrop adenom lehine ek kanıttır. GH, PRL yada her ikisinin yüksek ölçülmesi hastaların üçte birinde görülebilir, FSH ve LH yüksekliği oldukça nadirdir.

Tirotrop adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radioterapi ve somatostatin analogları ile medikal tedavidir. Cerrahi tirotrop adenomlu hastalarda ilk tercihtir. Beck-Peccoz ve arkadaşları 177 vakalık gözden geçirmelerinde yalnızca cerrahi ile % 33 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tirotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radioterapi gerektiğini rapor etmişlerdir. Preoperatif okreotid kullanımı tümör küçülmesinde ve TSH kontrolünde etkili değildir.

9.8.5. Gonadotrop Adenomlar

Gonadotropin üreten adenomlar, gonadotrop hücrelerden köken alan,FSH ve LH üreten nadir neoplasmlardır.afaonksiyonel adenomlar erkeklerde daha siktir, kadınlarda daha nadir teşhis edilirler.Genellikle, sessiz adenomların immünhistokimyasal olarak FSH ve/veya LH eksprese ettiklerinin saptanması ile tanı konabilir.Erişkinde tüm hipofiz adenomları içerisinde görülme sıklıkları %10 civarında iken çocukluk çağında oldukça nadir görülen tümörlerdir.Çocuklarda cinsiyet ayırımı yoktur.FSH ve LH salgılanımına bağlı puberte prekoks ile ortaya çıkarlar.

9.9. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Klinik Belirti ve Bulguları

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

Bu kategorideki adenomlar sekretuar hormonlarla tanımlanabilir bir klinik göstermezler. Tanı konulduğunda, vakaların büyük çoğunluğu vizyonda azalma ve bazı hipopitüiter yüz ifadesi, tipik olarak gonadotropik yetersizlik, birlikte veya olmaksızın başağrısıyla presente olurlar. Nadir durumlar dışında, semptomatik endokrin inaktif adenomlar boyut olarak büyüktür, sadece baş ağrısıyla presente olabilir. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarında başağrısı vakaların % 40'ında bulunur. Sıklıkla nonspesifiktir, temel olarak vertekste sıkıcı vasıfta, pozisyon veya zamanla değişmeyen ağrı tanımlarlar. Görme semptomları vakaların % 60-70'inde bulunur. Genellikle bir yada her iki gözde temporal alanın kaybı, görme keskinliği kaybı ile bulgu verir. Libido kaybı daha çok erkeklerde, amenore bayanlarda görülür. Cinsel isteksizlik, yumuşak solgun deri, kronik yorgunluk gibi panhipopitüitarizm bulguları görülebilir. Ayrıca stalk'ın kompresyonu sonucu prolaktinde ılımlı bir yükselme görülebilir. Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile ilerleyici pitüiter fonksiyon kaybı oluşur. İlk olarak gonadotropik fonksiyon sonra sırasıyla GH, tiroid fonksiyon ve sonunda da ACTH kaybı oluşur. Bunun sonucunda progresif hipopitüitarizm gelişir.

Cerrahi ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Cerrahide amaç kitle etkisini kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonların geri kazanımı ve pitüiter fonksiyonları korumak yada restorasyonunu içerir. Neredeyse bütün semptomatik, endokrin inaktif makroadenomlar genişlemiş sella tursika sınırlarının dışına uzanır. Nadir durumlar dışında, kavernöz sinüs yada middle fossa içine lateral ekstansiyon ve sifenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffüz destrüksiyonu cerrahi olarak total eksizyonu engeller. Dura

invazyonunda kavernöz sinüsten sella ayrılır, sinüsün kendi içine ekstansiyon olmasa bile, fokal invazyon olmadıkça tümör cerrahisi rezeke edilemez hal alır. Bu vakalarda bazen durayı çıkarmak gereklidir. Büyük boyuttaki tümör çoğunlukla dura invazyonu olmaksızın kavernöz sinüsün uzak lateral intakt dura duvarından çıkarılır ve koronal MR ekstrem lateral ekstansiyon göstermedikçe, sinüs duvarı invaze olmaktan çok gerilir. Her ne kadar pitüiter fonksiyonun korunması genellikle başarılsa da tesbit edilmiş defisitlerin restorasyonu çok daha zordur. Preoperatif hipopitüitarizm saptanamayan hastaların % 97'si postoperatif normal pitüiter fonksiyonlarını devam ettirmişlerdir. Preoperatif endokrin defisit tesbit edilen hastaların parsiyel veya komplet restorasyonunda başarı sadece % 16'dır. Kalıcı diabet insipidus komplikasyonu hastaların % 3-5'inde görülebilir (Ebersolod ve ark. 1986).

Semptomatik rekürrens gelişimi hastaların az bir kısmında görülür. Wilson adenomları ilk 2 yıl 6 ay arayla ve sonra yılda 1 kez MR'la görüntülemiş ve 5 yıl sonrasında rekürrens oranını % 5 tesbit etmiştir (Wilson 1997.). Herne kadar daha önceleri inkomplet eksize edilen tümörlerde postoperatif radyoterapi sıklıkla uygulansa da günümüzde rutin radyoterapi terk edilmiştir. Yavaş büyüyen lezyonlarda semptomatik rekürrenslili hastalarda operasyonun tekrarlanması genellikle radioterapiye tercih edilir. Agresif varyantlı tümörlerde yeniden hızlı büyüme görülebileceği için radioterapi bu hastalarda tavsiye edilir.

9.10. Hipofiz Adenomlarında Radyolojik Bulgular

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

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yüksek rezolüsyonlu BT pitüiter ve parapitüiter tümörlerin değerlendirilmesinde değerli diagnostik bir yöntemdir. Ancak rezolüsyonun daha yüksek olması, değişik planlarda görüntü elde edebilmesi ve anatomik detayların daha fazla olması nedeni ile BT'nin yerine MR'ın geçmesine neden olmuştur.

Hipofiz tümörlerinde BT koronal planda ve intravenöz kontrast madde verilerek çekilir. Kesitler dorsum selladan başlayıp tüberkülüm sellaya doğru 1.5 mm'lik ince kesitlerle yapılır. Glandın yüksekliği, diafragma sellanın konturu, suprasellar sisternin görünüşü BT ile değerlendirilebilir. Sellar tabanı ve sfenoid sinüsü görmek için kemik pencereler de çekilir. Özellikle sfenoid sinüs kemik anatomisi hakkında yararlı bilgiler verir.

Normal hipofiz bezi ve infundibulum kan beyin bariyerinin dışındadır, kontrastlı BT'lerde heterojen görünürler bu yüzden mikroadenom varmış gibi yorumlanabilirler (McComp ve ark. 1983, McCutcheon ve ark. 1990.). Çoğu pituiter lezyonlar kontrast tutmazlar veya normal hipofizden daha az kontrast tutarlar. Mikroadenomun BT kriterleri; fokal hipodens veya hiperdens lezyonlar, eleve edilmiş diafragma sella, anormal gland yüksekliği, displase olmuş infundibulum ve sellar tabanın erezyonudur. Bu bulguların hiçbirisi diagnostik değildir, bunların dışında mikroadenomlu hastaların çoğunda hiçbir radyolojik anormallik yoktur (Berland ve ark. 1968).

Makroadenomlar superiora doğru uzanabilirler veya sellar tabanı erode edip inferiora sfenoid sinüse doğru uzanırlar. Mikroadenomlarda sayılmış özelliklere ek olarak en önemli özelliği orjinlerini sella içinden almış olmalarıdır (Kovacs ve ark. 1986). BT rekürren adenomlarda daha az faydalı olmaktadır. Makroadenomların takibinde kullanılabilir. Kemik yapının aydınlatılmasında oldukça yararlıdır.

Serebral Anjiografi: MR kullanılmaya başlamadan önce kitlenin anevrizma olmadığını saptamak, hipofiz tümörünün suprasellar veya parasellar uzanımlarını belirlemek, tümör tarafından majör kan damarlarının tutulup tutulmadığını saptamak ve memengiom gibi vasküler parasellar tümörlerde tümörün kanlanması saptamak için kullanılırdı. MR'ın keşfinden sonra konvansiyonel serebral anjiografinin bu lezyonları değerlendirmedeki değeri azalmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): MR günümüzde sellar ve parasellar bölgedeki tümörler için en iyi görüntüleme tekniğidir. Küçük doku farklılıklarını ayırt edebilme yeteneği MR'ı hipofiz bezini değerlendirmedeki en önemli görüntüleme yöntemi haline getirmiştir. Serebrosipinal sıvı uzun T1 relaksasyon zamanına ve bu yüzden düşük intensiteye sahip olduğu için serebrosipinal sıvı – hipofiz sınırı MR'da kesin olarak görülür.

T1 ve T2 kesitlerde gland normal beyine göre izointenstir. Adenomların çoğu ise T1 lerde normal glanda göre hipointenstir, T2'lerde ise değişken intensite gösterirler. MR'ın hipofiz mikroadenomlarını saptamadaki güvenilirliği BT'den daha yüksektir, %70 civarında adenom saptanabilir (Asa ve ark. 1984). Kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler üç boyutlu düşük açılı görüntülerle kombine edildiğinde mikroadenomları saptamada %90 başarıya ulaşılır, yanlış pozitiflik oranı ise çok düşüktür (Obenchain ve ark. 1972). T1 ağırlıklı koronal kesitler hipofiz bezinin, karotid arterlerin, infundibulumun ve optik kiazmanın en iyi anatomik tanımlamasını sağlar. Kontrastsız MR'larda küçük tümörler düşük sinyal intensiteli alanlar olarak görülürler. T2 ağırlıklı kesitlerde tümör normal glanddan daha yüksek sinyal intensitesinde görülebilir. T2 ağırlıklı kesitler mikroadenomlarda çok duyarlı değildir, özellikle çok küçük adenomlar genellikle Cushing hastalığında görülür ve bunları MR ile saptama çok zordur. Makroadenomlar ise hem BT hem de MR ile görüntülenebilmelerine karşın MR'da daha yüksek rezolüsyonlu görüntüleri elde edilir (Feigenbaum ve ark. 1991., Schubiger. 1996). MR'de multiplanar görüntü elde etme imkanı olduğundan kitlenin optik kiazma ile ilişkisi ve büyük intrasellar veya suprasellar anevrizma ayırıcı tanısında büyük fayda ve kolaylık sağlar. Kontrastsız çekimlerde büyük hipofiz tümörleri beyine göre izointens görülürler gadolinyum infüzyonundan sonra kist formasyonu ve nekroz alanları dışında genellikle tümörde homojen kontrast tutulumu görülür. Tümör içine akut kanama olduysa T1'lerde hiperintens T2'lerde hiper veya hipointens görünürler. T1'lerdeki hiperintens görüntü 48 ile 72 saat sonra ortaya çıkar. Halihazırda hiçbir görüntüleme tekniği güvenilir olarak kavernoöz sinüsün invaze olup olmadığını göstermez. Yüksek rezolüsyonuna rağmen MR bile kavernoöz sinüsün medial duvarını kesin olarak gösteremez. Karotid arterin lateralinde kontrast tutan bir tümör varsa kavernoöz sinüs invazyonu ile karışabilir.

Paradoksik olarak hem tümör hem de kavernoöz sinüs kontrast tuttuğu için kontrast madde tümör tarafından kavernoöz sinüs invazyonu olup olmadığının saptanmasını zor hale getirebilir. Operasyon sonrası yapılan kontrol MR ve BT incelemelerinde operasyon poşunun, greftin, olası nüks alanının değerlendirilmesinde hastanın pre-op incelemelerine ve kısa ameliyat özetine ihtiyaç vardır. İlk ameliyatta yerleştirilen materyallere dikkat etmek gerekir. Operasyonda yerleştirilen kas dokusu bir adenom görüntüsü verebilir, görünümü homojen değildir. Sfenoid sinüs içine konulan maddeler nonhomojen görünüm verirler ve takiplerinde küçülme gözlenmektedir. Doğru tanı takiplerinde progresif

büyüme ve/veya küçülmenin gösterilmesi ile konulur. Bu da erken postoperatif çalışmanın gerekliliğini göstermektedir.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Son yıllarda Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) araştırma çalışmalarında ve klinik uygulamalarda giderek önem kazanmaktadır. PET ile *invivo* olarak biyokimyasal karakterizasyon yapılabilir. Böylece tümörün karakteristikleri ortaya çıkar. Bu konu hakkında halen devam etmekte olan pek çok araştırma vardır. İlk araştırma sonuçlarına göre hiperprolaktinemi ile prolaktinoma ayırıcı tanısında, özellikle prolaktin seviyesi 20 ile 200 ng/ml arasında ise, suprasellar menengiömler ile endokrin inaktif adenömlerin ayırıcı tanısını yapmakta ve bromokriptin tedavisine tümörün cevabının takibinde yararlı sonuçlar alınmıştır (Mühr. 1996).

9.11. Fonksiyonel Hipofiz Adenömlerinde Medikal tedavi

9.11.1. Prolaktinömlerde Medikal Tedavi

Etkin medikal tedavilerin gelişimiyle beraber cerrahi tedaviye pratik alternatifler imkanı sağlamıştır. Ergot türevi olan bromokriptin prolaktinömler için günümüzde mevcut olan standart farmakoterapidir. Kullanılan diğer ilaçlar Lusipride, Pergolid, Cabergoline, Qinagolide'dir. Bu ilaçlar içinde en sık kullanılan bromokriptindir. Dopaminerjik ajanların etki mekanizması tip 2 (D2) dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile PRL yapımı ve sekresyonunun inhibisyonunu sağlamalarıdır. Bromokriptin protein sentez aktivitesini azaltarak, stoplazma volümünde ve ilgili intrasellar organellerin boyutlarında azalma yaparak prolaktinömlerde belirgin hücresel küçülmeye neden olur. Hücresel boyutlardaki bu küçülme geri dönüşümlüdür. Dopaminerjik ajanların uzun süreli kullanımında değişik derecelerde kalsifikasyon, amiloid birikimi, perivasküler ve interstisyel fibrozis gözlenir. Bu fibrozis eğer aşırı bir durumdaysa ileride yapılabilecek olan cerrahi çıkarımı güçleştirebilir.

Bu ilaçların kullanımında İki önemli farmakolojik faktör bilinmelidir. İlki her ne kadar dopaminerjik ajanlara çoğu hastada iyi cevap alınsa da farmakolojik cevap çeşitlilik gösterir. Çok iyi cevap veren hastalarda ciddi serum PRL düzeyi azalması, objektif visüel iyileşme ve saatler içinde radyolojik ortaya konabilen tümör hacminde azalma gözlenebilir. Tam tersine bazı tümörlerde ise hemen hemen hiç cevap görülmez. Prolaktin hormon düzeyindeki azalma tümör küçülmesinden önce olur. Bazı örneklerde

dopamin reseptörü veya postreseptör defektleri gösterilmiştir. İkinci önemli nokta bu ajanların tüm farmakolojik etkisi fibrotik değişiklikler hariç ilacın kesilmesiyle tamamen geri döner. Yani farmakoterapi tümörisidal değildir.

Bromokriptin genellikle etkilidir ve iyi tolere edilir günlük doz 5-10mg'dır. Hastaların % 80-90'ında menstruel disfonksiyon normalleşir ve fertilitate sağlanır. Görme alanı defekti olan hastaların yaklaşık % 90'unda düzelme görülür. Gebe kadınlarda gerektiğinde fetus için en güvenilir olan ilaçtır, bu yönden en emin gebelik dönemi ilk 1 aydır. Tümör hücresinin membranındaki D2 reseptör azlığına bağlı vakaların % 10'unda ilaca duyarsızlık vardır. Bromokriptin tedavisi ile küçülen tümörlerin büyük kısmında tedavi kesildikten sonra prolaktin düzeyleri artar ve tümör tekrar büyür (genellikle birkaç hafta – birkaç ay zarfında); %10- 20'sinde tedavi kesildikten sonra tümör büyümmez. Tedavi sırasında bazen prolaktin azalmasına rağmen tümör büyümesi görülebilir. Bromokriptinin yan etkileri bulantı (% 50), kusma (% 10-15); genellikle geçicidirler ve her bir doz artımıyla tekrarlayabilirler; hastaların % 5'i bunlar ve diğer yan etkiler sebebiyle ilacı kullanamaz. Baş ağrısı % 20, ortostatik hipotansiyon % 20, nazal konjesyon ve kabızlık % 5 oranında görülür. Nadiren kistik dejenerasyonlu ve intrasellar ekstansiyonlu makroadenom vakalarında tümör küçülmesine ve tümörün tıkaç etkisinin kalkmasına bağlı serebrospinal sıvı rinoresi görülebilir (Eisenberg ve ark.. 1994).

Kabergolin hiperprolaktineminin kontrol altına alınmasında ve adenom boyutlarının küçülmesinde bromokriptine göre çok daha etkili olan bir dopamin agonistidir. Haftada bir ve iki kez 0.5-2 mg gibi değişen dozlarda oral alınmaktadır. prolaktin normal düzeylere inene kadar doz ayda bir artırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır. Yan etkisi bromokriptine oranla daha azdır. Kabergolinin yarı ömrü uzun olduğundan prolaktin seviyeleri ilaç kesildikten dört ay sonraya kadar düşük kalabilir (Coalo ve ark. 2006, Schlechte 2007).

Dopamin agonistlerinin kullanılmasının mümkün olmadığı koşullarda fertilitateyi sağlamak için klomifen, pulsatil GnRH veya egzojen gonadotropinler kullanılabilir. çocuk isteği olmayan hipogonad kadınlarda estrojenler kullanılabilir. Ancak bu hastalarda daha sık prolaktin ve MRG takipleri yapılmalıdır.

9.11.2. GH Salgılayan Adenomlarda Medikal Tedavi

Akromegalini medikal tedavisinde dopamin agonistleri (bromokriptin,kabergolin), somatostatin analogları (okreotid,lanreotid) ve GH reseptörü antagonisti (pegvisomant) kullanılmaktadır.Doğal somatostatinin hipotalamustan GHRH ve pitüiter bezden GH salınımını süprese ederek, GH sekresyonunu kontrol ettiğine inanılır. Kısa yarılanma ömrü ve infüzyon sonrası rebound hipersekreyon nedeni ile klinik kullanımı pratik değildir. Somatostatin analogları pitüiter somatotroplardan GH sekresyonunu fizyolojik olarak inhibe ederler.

Sellüler küçülmeye ve tümör histolojisinde göze çarpan değişimlere neden olurlar. Somatostatin analoguyla tutarlı olmayan morfolojik değişim görülür, bu ajanların güçlü antiproliferatif etkisiyle, tümör büyüme fraksiyonunda azalmaya neden olurlar. Biyokimyasal düzelmeye bazen hastaların akromegalik semptomlarında dramatik gerileme olabilir. Baş ağrısı ve artralji hızla yok olur, yumuşak doku şişliğinde regresyon, parestezi ve hiperhidrozis oldukça uniform bulunurlar. Okreotid uzun etkili (yarılanma ömrü 80-100 dakika, endojen somatostatinin ise 1-3 dakika) sentetik somatostatin analogudur. Subkutan 300-600 µg/gün günde üç kez uygulanır. 6 aylık okreotid tedavisi alan 116 hastanın % 71'inde GH'da azalma, % 93'ünde IGF-1 düzeylerinde azalma tesbit edilmiştir (Ezzat ve ark. 1991).Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilmekle birlikte ishal, abdominal ağrı, mide bulantısı, hafif malabsorbsiyon ve safra taşı oluşumu gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

GH reseptör agonisti olan pegvisomat, GH reseptörüne bağlanarak doğal GH'nin etkisini reseptör düzeyinde engeller (Van Der Lely ve ark. 2006).Fonksiyonel GH-reseptör sinyalini engellediği için IGF-1 sentezi azalır.Pegvisomat, somatostatin analoglarına intoleransı veya rezistansı olan hastalarda kullanılmalıdır.Klinik çalışmalarda günlük injeksiyon şeklinde kullanılan 10-40 mg pegvisomantın akromegalik hastaların 90% 'ında IGF-1 değerlerini azalttığı gösterilmiştir (Burt ve ark. 2006).Buna karşın,GH düzeylerinde 76% 'nın üzerinde artış oluşturmaktadır.Bası semptomu olan akromegalik hastalarda kullanılması uygun değildir.Pegvisomat kullanan hastalarda ilk 6 ay boyunca her ay,daha sonra her 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.Akromegalik hastalarda uzun etkili somatostatin analogları ile haftada 2 injeksiyon şeklinde verilen pegvisomatın IGF-1 düzeylerini kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir.Fakat bu gruptaki diyabeti olan akromegalik hastalarda geçici karaciğer enzim bozukluğu

gelişmesinde artış görülmüştür (Neggers ve ark. 2007). Tümör büyümesi olabileceği için her 6 ayda bir hipofiz mr çekilmelidir. Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti, kullanımını kısıtlayıcı etkenler olabilir.

Dopamin agonistleri akromegalinin primer ve adjuvant tedavisinde kullanılır, ancak çok etkili değildirler. Hastaların çok azında GH düzeyleri normale döner ve hatta tümör boyutunda kayda değer bir azalma gözlenebilir. Jaffe ve Barkan bromokriptin tedavisi alan hastaların sadece % 20'sinde GH düzeylerini 5 ng/ml'in altında gözlemlemişlerdir, vakaların % 10'unda IGF-1 düzeylerini normal sınırlarda tesbit etmişlerdir (Jaffe ve ark. 1992). Okreotidle kullanımında bazı hastalarda etkili olabilir.

9.11.3. Kortikotrop Adenolarda Medikal Tedavi

Kortikotrop adenomlar için medikal tedavi günümüzde çok fazla tercih edilen bir yöntem değildir. Medikal tedaviye değişken yanıt, potansiyel toksisitesi ve tedavide yakın monitorizasyon gereksinimi nedeniyle, bu tedavi üçüncü seçenektir. Hiperkortizolemi sonucunda aşırı rahatsız debilitasyon hastalarda, operatif prosedürün ve güvenli bir anestezinin sağlanması için preoperatif kortizol düzeylerinin düşürülmesi gereklidir. Radioterapötik cevap beklenirken hiperkortizolemi kontrolünde farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Nadiren bilateral adrenalectomiden başka bütün tedavilere refraktör hastalarda uzun dönem medikal tedavi gerekli olabilir.

Cushing hastalığı iki temel ajanla tedavi edilir. İlk ajan santral etkilidir, ACTH sekresyonunu direkt olarak süprese eder. Cyproheptadine, bromokriptin, somatostatin analogları ve sodyum valproat bu kategoridedir. İkinci ve daha etkili grup ajanlar periferik etkili adrenal blokerlerdir, adrenal steroidogenezi inhibe ederler. Ketoconazole, etomidate, metyrapone, aminoglutethimide ve trilostane bu gruptandır.

9.12. İnsidental Pitüiter Adenomlar

Gittikçe yaygınlaşan yüksek rezolüsyonlu MR kullanımı tesadüf ve asemptomatik yeni bir pitüiter adenom kategorisi oluşturmuştur. Radyografik olarak varsaydığımız adenomların bir bölümü kistik adenomdan farklı olarak sadece kisttir, ama kist 1cm çapa ulaşmışsa tedavi adenoma yaklaşım gibi olmalıdır. Çünkü bu çapta kist ve adenomun her ikisinde, 1cm'den büyük yada küçük olsada daha fazla büyüme potansiyelleri vardır. Varsayılan hipofiz adenomunun tanımlanmasında belirleyici özellikleri:

1) Asemptomatikler

2) Normal anterior pitüiter fonksiyona sahiptirler ve provakatif testlere GH yanıtı normaldir

3) Kalsifikasyon yoktur

4) Lezyon sellaya sınırlıdır.

Anterior pitüiter hücre tiplerinden, gonadotropolar kompresyona çok hassastırlar, bunu somatotropolar ikinci sırada izler. GH hayatın başından sonuna kadar fizyolojik rol oynar, GH sekresyonu çocuğun normal gelişimi için şarttır. GH sekresyonu normal ise, bütün diğer anterior pitüiter fonksiyonları neredeyse kesinlikle normaldir. Herhangi bir insidental adenom veya kist yukarıdaki kriterleri karşılamalıdır.

Relatif cerrahi endikasyonlar:

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

Bu tabloda gösterilen cerrahi kriterleri kesin değildir. Bundan başka, 1 yıl içinde boyutu iki katına çıkanlar, buna rağmen asemptomatik olabilir. Bu adenomlarda nadir görülen bir durumdur. Bu endikasyon parametreleri klinik yargıyla birlikte kullanılmalıdır. Pür kist, boyutuna göre, insidental adenom gibi sınıflandırılırsa daha fazla büyüme potansiyeline sahiptir, zararsız küçük kistler sıklıkla pars intermediada görülür, 1cm veya daha büyük kistler Wilson'ın kanaatına göre daha fazla büyürler ve bu büyüme oranı tahmin edilemez (Wilson. 1997).).

9.13. Pitüiter Apopleksi

Pitüiter apopleksi, genellikle tümörde büyüme ile birlikte infarkt, nekroz ve hemoraji yada tümör içine akut kanama sonucunda ani gelişen klinik durumdur. Bu klinik sendrom akut başağrısı, meningismus, vizüel bozulma, oftalmopleji ve bilinç değişikliklerini içerir. Pitüiter apopleksi vakalarında predispozan faktörler; hamilelik, endokrinolojik manüplasyonlar (östrojen verilmesi gibi), bromokriptin kullanımı, kafa travması, hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes ketoasidoz, antikoagülan ilaçlar, serebral anjiografi ve hipofiz tümörlerinin radyasyon tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (Ebersold ve ark. 1983., Onesti ve ark. 1990). Hastaların çoğu pitüiter adenomun farkında değildir, apopleksi sıklıkla ilk belirtidir. Pitüiter apopleksi tüm pitüiter adenomların % 1-2'sinde gelişen bir komplikasyondur. Literatürün genel olarak gözden geçirilmesi ile artmış hemoraji insidansı gösteren bir tümör tipi görülmemiştir.

Pitüiter apopleksinin patofizyolojik temeli spekülatif olarak kalmıştır. Hızlı büyüyen tümörlerde iskemik nekroz, pitüiter tümöre özgü intrinsik vasküler anomali ve sellar diafragmaya karşı superior hipofizeal arterin kompresyonunun apoplektik hemorajide payı olduğu öne sürülmektedir (Cardoso ve ark. 1984). Apopleksinin patolojik profili tümör ve etrafındaki glandda infarktla başlar, bunu hemoraji ve ödem takip eder. İntratümöral basınç aniden artar ve tümörde volüm genişlemesine neden olur, bunu optik apparatusların ve kavernoöz sinüs içindeki yapıların mekanik kompresyonu takip eder. Kanın subaraknoid boşluğa ekstrasvazasyonu nadir olarak meydana gelse de hemoraji hacmi genellikle gergin tümör duvarlarının içinde kontrol altına alınır. Glandüler yıkım apoplekside görülen patolojik özelliktir ve total, geçici veya kalıcı hipopitüitarizmin kısmi bir açıklaması olabilir. Posterior pitüiter kendi kan ihtiyacını karşılar, genellikle hasardan kurtulur.

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

9.14. Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Yaklaşımlar

9.14.1. Tarihçe

Hipofiz bezi ile ilgili gelişmeler ilk olarak 1886 yılında Pierre Marie'nin hipofiz bezi büyümüş iki akromegali hastasını tanımlamasıyla başlamıştır (Marie 1886). Marie'nin yazısı nöroendokrin fizyolojinin başlangıcında ve hipofiz bezine cerrahi yaklaşımların gelişmesinde dönüm noktası olmuştur. Sella tursikaya ilk yaklaşımlarda transkranial yol denenmiştir, ancak mortalite oranının yüksek olması 19. yüzyılda bu girişimlerin engellenmesine neden olmuştur (Collins 1974., Couldwell ve ark. 1999.). 1900'lü yılların başında %50-80 mortalite oranı olan meslektaşlarına göre Horsley'nin 10 hastalık serisinde mortalite oranının %20 olması önemli bir gelişmeydi. Transkranial yaklaşımın yüksek mortaliteli oranları cerrahları güvenli, alternatif ekstrakranial yolları araştırmaya yöneltmiştir.

Hipofiz bezine transfasial yaklaşım yoluyla ulaşılabileceğini ilk 1897 yılında Giordano tarafından kadavra üzerinde uygulanmıştır (Giordano 1911 (Referans unverified)). Giordano anatomik çalışmalarında frontal sinüs ön duvarı ve burunda osteoplastik rezeksiyon yaparak sellaya transglabellar-nazal yaklaşımı tanımlamıştır. 1907 yılında Schloffer frontal sinüs ve fossanın rezeksiyonundan kaçınarak bu prosedürü modifiye etmiş ve 16 Mart 1907'de insanda ilk sfenoidal hipofizektomiye superolateral nazoetmoidal yoldan ekstrakranial transsfenoidal yaklaşım kullanarak yapmıştır (Onesti ve ark 1892). 1908 yılında Viyana'da Eiselsberg ve Hocheneg hipofiz cerrahisinde superior nazal yolu uygulamışlardır. Menenjit ve istenilen düzeyde olmayan kozmetik komplikasyonlar transnazal yaklaşımın modifikasyonlarının artmasını teşvik etmiştir (Liu ve ark. 2001). Theodor Kocher 1909 yılında submukozal septum rezeksiyonuyla transnazal yaklaşımı geliştirmiştir (Kocher 1909). Aynı yıl Allen Kanavel inferior nazal yaklaşımı tanımlamıştır (Kanavel 1909). Sonradan Samuel Mixter ve Alex Quackenboss infranazal yaklaşımı uygulamışlardır. 1910 yılında Oskar Hirsch, lokal anestezi altındaki hastada endonazal transseptal transsfenoidal yaklaşımı uygulamıştır. Aynı yıl Albert E. Halstead sfenoid sinüse ulaşım için ilk basamak olan sublabial gingival insizyonu tanımlamıştır.

Harvey Cushing pituitar tümörlerin cerrahi tedavisi için başlangıçta transkranial yaklaşımı kullanmıştır, sekiz subtemporal operasyon ve beş subfrontal yaklaşım uygulamıştır. Elde ettiği ilk sonuçlar onu tamamen transkranial yaklaşımdan vazgeçirmiş

ve alternatif transsfenoidal yaklaşımı benimsemiştir (Cushing 1914). Cushing, 1909 yılında Schloffer'in prosedürünü akromegalili hastada kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu yapmıştır (Cushing 1939). 1912 yılında modifiye cerrahi yaklaşımını tanımlamıştır; bu yaklaşımda A. E. Halstead'in sublabial insizyonunu kullanmış ve Kocher'in submukoz septal rezeksiyonunu benimsemiştir. Cushing (1912,1914) çeşitli tekniklerin avantajlarından yararlanarak bugün de yaygın olarak kullanılan prosedürü geliştirmiştir. Henderson'ın rapor ettiğine göre, Cushing 1910 ve 1925 yılları arasında 231 pituiter tümörlü hastayı transsfenoidal yolla opere etmiştir ve mortalite oranı sadece %5.6 dır (Dott ve ark. 1925). Bu esnada Norman Dott, 1923 yılında Cushing'den transsfenoidal yaklaşımı öğrendi ve Edinburg'a dönünce transfenoidal yaklaşımı uygulamaya devam etti (Horwitz 1999).

Paris'li Guiot, Dott'dan transsfenoidal prosedürü öğrendi ve 1960 yıllarının başında Avrupa'da bu metodu yeniden canlandırıp, popüler hale getirerek haklı bir ün kazandı. Ayrıca intraoperatif flurosکopi Guiot tarafından geliştirilmiştir. Guiot kombine transsfenoidal dekompresyon ve postoperatif radyasyon tekniğinde uzmanlaşarak çok iyi sonuçlar elde etmiştir. Guiot kranyofarengioma, klival kordoma ve parasellar lezyonların tedavisinde transsfenoidal yaklaşımı kullanmıştır (Hardy 1996).

1962 yılında transsfenoidal yaklaşımı Guiot'den öğrenen Hardy 1967'de transsfenoidal cerrahide mikroskobu kullanmaya başladı ve kendine özgü mikrocerrahi aletleri tasarladı (Hardy 1967). Mikroskobun kullanımı pituiter tümörlerin, diğer sellar ve parasellar lezyonların güvenli ve daha efektif rezeksiyonuna izin vermiştir. Mikrocerrahi yöntemi kullanılan ilk 50 hastada mortalite ya da morbidite gözlenmemiştir (Welbourn 1986). 1968 yılında, Hardy sella tursikada deformasyon yapmaksızın endokrinolojik anormalliklere neden olan mikroadenom kavramını ileri sürdü (Hardy 1969). Hardy 1971'deki yayında 300'den fazla hastada transsfenoidal mikrocerrahiyle total hipofizektomi, selektif mikroadenom çıkarılması, kranyofaringeom çıkarılması ve sellar veya klival kordoma menengiömların çıkarılmasını anlatmıştır. Morbidite ve mortalite oranı transkranyal yaklaşımdan daha azdı ve BOS rinore riskini oldukça düşürmüştü. Bu prosedür sonraki 30 yılda pek çok deneyimli cerrah tarafından uygulanmış ve mortalite oranları %0 ile %1 arasında rapor edilmiştir. Bu yaklaşım Amerika ve Avrupa'da çeşitli cerrahlarca bugüne kadar uygulanmıştır. Özellikle Edward Laws'ın 3850 vaka ve Charles

Wilson'ın 3182 vakalık serileri yöntemin geniş uygulanma alanına sahip olduğunu göstermektedir.

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. 1978'de Bushe ve Halves pitüiter cerrahide endoskop kullanımını öne sürmüşlerdir (Bushe ve ark. 1978). Yaniv ve Rappaport kombine yaklaşımı tarif etmişlerdir; ilk yaklaşım sfenoid sinüse endoskopiyle, takibinde değişerek standart transsfenoidal mikrocerrahi yaklaşımıyla tümör rezeksiyonudur (Yaniv ve ark. 1997). Jho ve Carrau endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi geçirmiş hastalardaki oldukça yüz güldürücü sonuçları rapor etmişlerdir (Jho 1997). Transsfenoidal endoskopik cerrahide asıl eleştirilen stereoskopik vizyon yokluğu ve yeterli alet olmayışıdır. Tek burun deliği gibi sınırlı bir alanda çalışma cerrahın eli ve endoskop arasında uyumsuzluk gibi bir sorun oluşturabilir. Selektif mikrocerrahi adenomektomi ile normal glandın korunması olanaklı hale gelmiş ve böylece hormonal yerine koyma tedavisi olmaksızın pitüiter fonksiyonlar korunmuştur (James ve ark. 2001).

9.14.2. Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Endikasyonlar

Hipofiz adenomu tanısı konulduğunda tedavinin hedefi iki yönde değerlendirilmelidir. Hipofiz adenomları diğer intrakranyal tümörlerden farklı olarak endokrin aktiviteye sahiptir ve endokrinopatinin düzeltilmesi ilk hedef olarak belirlenmelidir. ikincisi yer işgal eden bir lezyon olmasından dolayı bası altında kalan önemli yapıların rahatlatılması ve nörolojik defisit düzeltilmesidir.

Genel olarak, prolaktinoma dışındaki tüm semptomatik hipofiz adenomlarında ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Prolaktinoma tedaviye direnç gösterirse veya ilaca karşı intolerans gelişirse cerrahi olarak çıkarılabilir. Cerrahi semptomatik apoplekside tümör tipine bakılmaksızın gereklidir. Tablo 9.6'de hipofiz adenomlarında cerrahi endikasyonlar gösterilmiştir.

Tablo 9.6: Hipofiz Adenomlarında Cerrahi Endikasyonlar

Adenom Tipi	Cerrahi Endikasyon
Hormon İnaktif	Görme Kaybı
	Baş Ağrısı
	Hipopituitarizm
	Rezidü / Nüks Kitle
	Kitle Etkisine Bağlı Nörolojik Defisit
	Apopleksi
GH	Hormon Seviyesinin Düşürülmesi
	Kitle Etkisine Bağlı Nörolojik Defisit
	Apopleksi
	Rezidü / Nüks
Prolaktinoma	Tıbbi Tedaviye Drenç ve Başarısızlık
	Tıbbi Tedavinin Tolere Edilememesi
	Kitle Etkisine Bağlı İlerleyici Nörolojik Defisit
	Apopleksi
	Rezidü / Nüks Kitle Medikal Tedaviye Cevap Alınamayan Durumlarda
	Uzun Süre Tıbbi Tedavi İstemeyen Hasta
Cushing	Hormon Seviyesinin Düşürülmesi
	Rezidü /Nüks Kitle
	Makroadenom Varlığında Kitle Etkisine Bağlı Nörolojik Defisit
	Apopleksi

9.14.3. Sellar Bölge Cerrahi Teknikleri

Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar genellikle üç temel grupta kategorize edilebilir (Tablo 9.6).

Tablo 9.7: Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar

- Standart transsfenoidal yaklaşımlar
- Endonazal submukozal transseptal transsfenoidal yaklaşım
- Endonazal submukozal septal yaklaşım
- Endoskopik transsfenoidal yaklaşım
- Standart transkranyal yaklaşımlar
- Pterional kraniotomi
- Subfrontal kraniotomi
- Subtemporal kraniotomi
- Alternatif kafa tabanı yaklaşımları
- Kranial-orbital-zigomatik osteotomi yaklaşımı
- Derome'nin transbazal yaklaşımı
- Lateral rinotomi yada paranazal yaklaşım
- Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
- Transsetmoidal yaklaşım
- Sublabial transantral yaklaşım

Tüm pitüiter adenomların yaklaşık % 96'sına transsfenoidal yaklaşılabılır. Cerrahi yaklaşımın seçimi bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri sellanın büyüklüğü, mineralizasyon derecesi, sifenoid sinüsün büyüklüğü ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve tortuozitesi, herhangi bir intrakranial tümörün varlığı ve yönü, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir tereddüt varlığı ve öncesinde tedavi verilip verilmediğidir. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında genellikle tüm adenomlarda tercih edilir. Anterior kranial fossa içine tümörün önemli anterior uzantısının bulunması veya tümörün middle yada posterior kranial fossa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren tümörler ki kum saati biçiminde olan tümörlerde küçük bir diafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceğinden transsfenoidal cerrahi tercih edilmez. Ayrıca tümörün suprasellar uzanımının yoğunluğunun fibröz olduğuna şüpheleniliyorsa kollaps ve sella içine çökmeyi engeller. Bazı durumlarda transsfenoidal yada transkranyal tek bir yaklaşımla tümörün komplet rezeksiyonu yetersiz olabilir. Bu durum nadirdir ve tipik olarak halter şeklindeki tümörlerle ilişkilidir.

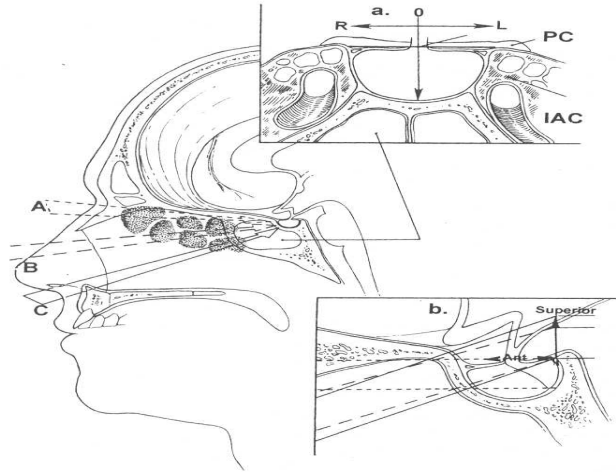


Fig. 1. Diagram summarizing each of the approaches utilized: (A)

Şekil 9.6: Sella tursikaya transsfenoidal yaklaşımlar (A: transetmoidal, B: transnazal-transsfenoidal, C: sublabial transsfenoidal. a: sellanın koronal görüntüsü; ICA: internal karotid arter, PC: posteriorklinoid. b: sellanın sagittal görüntüsü).

9.14.3.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar

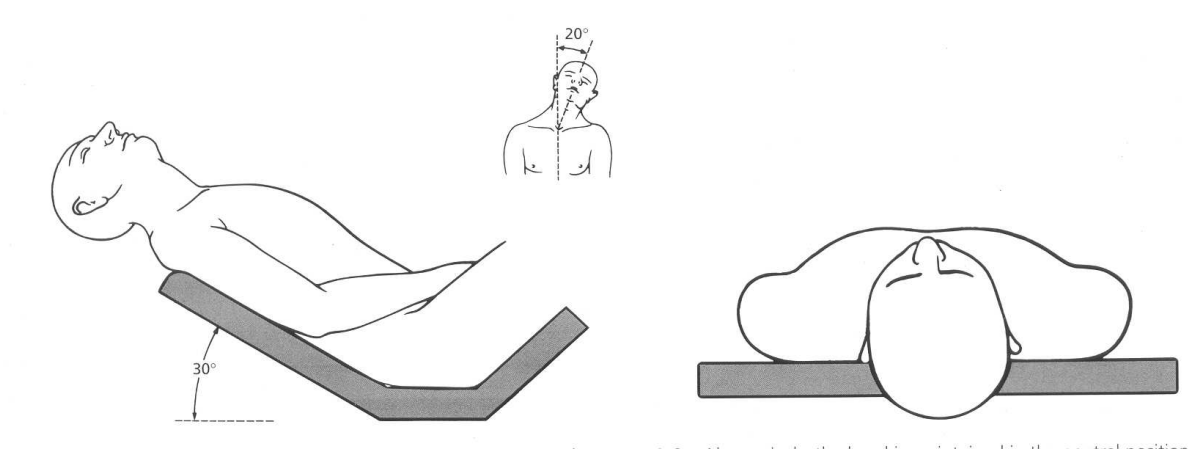
Pitüiter tümörlerde sıklıkla transsfenoidal yaklaşımın biri veya varyasyonu en uygun yoldur (Şekil 9.6) (Laws 1993, Laws 1995). Genellikle bu yaklaşım standart submukozal transeptal transsfenoidal mikrocerrahi prosedürdür. Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur, pitüiter gland ve komşu patolojilere doğrudan ve diğer yöntemlere göre üstün bir görülebilirlik sağlar.

Ameliyat öncesi hastalara fizik muayene, nörolojik muayene, perimetri ile görme alanı muayenesi, tam bir endokrinolojik değerlendirme, kulak burun boğaz muayenesi, sella spot grafisi, sella tomografisi ve MR incelemeleri yaptırılır. Anamnezlerinde diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan olgular uygun tedavi ile normotansif ve normoglisemik düzeylerde operasyona alınırlar. Serum kortizol ve tiroksin seviyeleri özellikle incelenerek hipopituitarizm bulguları olanlara tamamlama tedavileri yapılır. Hastalara ameliyat öncesi akşamı dişler temizliği ve burun serum fizyolojik ile iki saat arayla üç kez yıkanarak temizliği sağlanır. Ameliyattan önceki akşam deksametazon 8 mgr im yaptırılır.

Hipofiz adenomu operasyonu olacak hastalara ameliyat öncesi akşam 5 mgr oral diazepam verilir. Ameliyattan ortalama 45 dakika önce 0.5 mg Atropin + 1 gr/kg Fentanyl ile premedikasyon yapılır. EKG, SpO₂ ve non invaziv arteriel basınç monitorizasyonunu

takiben indüksiyonda 5-7 mg/kg Thiopenton ve 0.5 mg/kg Atrakuryum kullanılarak olgular ikinci dakikada entübe edilirler.İnvaziv arteriel basınç ve sağ subklavian vene santral venöz kateter yerleştirildikten ve monitorizasyon tamamlandıktan sonra yaklaşık 15 dakika içinde hastalar çivili başlık sıkılmadan 2-3 dakika önce 2 gr/kg Fentanyl uygulanabilir. Anestezinin idamesi %50 N₂O + %0.8-1.2 konsantrasyonunda isofloran ve gereğinde 1-2 gr/kg Fentanyl ve 0.1 mg/kg Atrokuryum ile sürdürülebilir. Proflaktik antibiotik olarak (1 gr seftriakson iv) uygulanır. Per-op her hastaya 40-80 mgr metil prednizolon iv olarak verilir.

Hastaya pozisyon verilmesi çok önemlidir. Hasta supin pozisyonda uzanmalı ve sağ omzu masanın üst sağ köşesine gelmelidir. Hasta yarı oturur pozisyonda, operasyon tarafı kalp seviyesinin üzerinde olacak ve sella ile sfenoid sinüs seviyesinde venöz drenaja izin verecek şekilde yatırılır. Toraks 20-25 derece eleve edilerek intraop lumbur kataterden gerektiğinde hava enjeksiyonuna yardımcı olunulur. Baş Mayfield atnalı fiksatorle laterale 20 derece yatırılarak sol kulak sol omuza yaklaştırılır. Çoğu hastada baş pozisyonunda küçük ayarlamalar yapabilmek için rijid pinler tercih edilmez. Ameliyat masası pozisyonlanarak hastanın başı odanın duvarına paralel hale getirilir. Bu lateral görüntülemeye ve operasyon odasına göre hastanın orta hattına oryante olmaya olanak sağlar. Baş ve mikroskop ayarlanarak cerrahın görüş alanına direk burun ve sella getirilir. Bu genel olarak hastanın burnu tavana paralel hale getirilerek yapılır. Masanın cerrah tarafına doğru hafif eğilmesi ile cerrah hastanın üzerine doğru uzanmadan dik durarak operasyonu yapabilir. Bu eğimi vermek yine servikal spondilozlu hastalar için de boyun çok fleksiyona gelmediği için yararlıdır. Venöz hava embolisi majör sorun teşkil etmez. Bu pozisyonda venöz basınç düşerek kanama azalır, kanama operasyon sahasına değil sinüslerin reseslerine akar. Her ne kadar kuru operasyon sahası avantaj olsa da endoskopl mikroadenomlar üzerinde çalışılıyorsa daha önemli hale gelirken Cushing hastalığında işe yaramaz. Azalmış kanama orofarinkse rutin konulan tamponu gereksiz hale getirir. Alternatif pozisyonda cerrah supin pozisyonundaki yatan hastanın başındadır fakat kanama azalması olmadığı için özellikle endoskopik yaklaşımda zorluk çekilir (Şekil 9.7).



Şekil 9.7: Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu

Burada amaç hastanın çok iyi pozisyonda olması içindir çünkü böylece cerrahinin sonuna dek sellaya yaklaşım açısı ve lokalizasyon standardize edilir. Hastanın kafası masaya fikse edilmediği için kavernoöz sinüs bölgesinde mikroskopu ayarlamadan baş çevrilerek geniş görüş elde edilebilir. Bundan sonra transsfenoidal prosedürün sfenoid sinüse giriş rotası belirlenir. Temel iki seçim endonazal yaklaşım ve sublabial yaklaşımdır. Burun deliğinin ve lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak cerrah seçim yapar. Sublabial insizyon büyük ve daha zor lezyonlarda cerrahide geniş bir koridor sağladığı için tercih edilir.

9.14.3.1.a. Endonazal Yaklaşımlar

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

Küçük L şeklinde mukoza insizyonu ile girilerek vertikal insizyonla kemik ve kartilajınöz septum bileşkesinin posterioruna ve paraleline daha sonra anteriora maksilla kartilajınöz septum yapışma yerine paralel gidilir. Kartilaj septumun kemik septumla birleşimine doğru diseksiyonla nazal mukoza kaldırılır. Burada vertikal insizyonla etmoidin

perpendiküler plate'in her iki tarafında bilateral posterior submukozal tüneller oluşturulur. Kartilajinöz septum ile maxillanın artikülasyonu ondan sonra rahatça diseke edilir ve karşı tarafın üzerine inferior mukozal tünel kaldırılmaya çalışılır, böylece inferior mukozal yırtıklar oluşturmadan kartilajinöz septum laterale doğru yerinden çıkarılabilir. Etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafına nazal spekulum yerleştirilerek sabitlenebilir ve sfenoid sinüsün ön yüzü ortaya konulur. Eğer burun delikleri standart spekulum ile uyumlu olamayacak kadar küçük ise alar ring içinde hemitransfiksiyon insizyonunun inferior uzatılması sıklıkla exposure için yeterlidir. Eğer burun küçük yada daha geniş exposure gerekli ise, genellikle sağ inferior ala boyunca alar insizyon yapılır. Alarotomi mutlaka plastik teknik ile kapatılmalıdır.

Bazı hastalarda özellikle çocuklarda ve daha önce nazal, septal yada transsfenoidal cerrahi geçirmiş hastalarda, endonazal septal pushover tekniği denilen alternatif endonazal yakalaşım kullanılır. Anterior nazal tünel yaratmak için submukozal insizyon yerine burun deliğinden girilerek, maxiller ridge üstündeki septumun yerleşiminin temelinde nazal septumun lateral mukoz membranında insizyon yapılır. İnsizyon kartilajinöz ve kemik septum birleşim yerine yada bu kemik önceden çıkarılmış ise sfenoidin ön yüzüne taşınır. Nazal septum dikkatlice disartiküle edilir, karşı taraf inferior tünel geliştirilir ve mukoz membrana bitişik iki yaprakla birlikte septum etmoidin perpendiküler plate'i ve sfenoidin ön yüzünü ortaya koymak için laterale aksettirilir. Bu hızlı metod standart submukozal yakalaşım kadar zarif olmayabilir ama konvansiyonel yakalaşımın zor olduğu durumlarda oldukça efektif olabilir.

9.14.3.1.b. Endoskopik Yakalaşım

Bu yakalaşımında tek görüntüleme aracı olarak yada operasyon mikroskopuna ek olarak düz ve açılı endoskoplar kullanılır. Endoskop kullanımı cerrahın sol tarafına masaya konulan endoskop tutucu ile daha efektif olabilir, cerrahın elleri boş kalır. Ek bir Mayo standı cerrahın sol tarafına yerleştirilerek endoskop tablasına destek sağlanır, fiberoptik looplar ve kamera kordonu bu alanda korunur. Sellaya birkaç çeşit endoskopik yakalaşım kullanılır (Spencer ve ark. 1999). Standart endonazal submukozal transseptal ve transetmoidal yakalaşımın endoskopik varyasyonlarını içerirler ve submukozal diseksiyondan kaçınılan direkt endonazal sfenoidotomi yakalaşımında kullanılırlar (Jho ve ark. 1997). Direkt endonazal sfenoidotomi yakalaşımı Jho ile popülerize olmuştur, sfenoetmoidal reses düzeyinde sfenoid rostrum üstünde küçük mukozal insizyonla direkt

anterior sfenoidotomi yapmak için kullanılır. Endonazal landmark, orta turbinate ile nazal septum arasındaki mesafedir. Jho tutarlı anatomik landmarkı orta turbinate'in alt sınırı olarak vurgulanmıştır, bu sınır cerrahi sfenoid sinüs içindeki sellar mucazanın yaklaşık 1 cm aşağısındaki alana götürür.

Endoskop genellikle sol nostrile konulur ve orta tirbunate duvarı boyunca ilerletilerek sfenoid anterior duvarına kadar uzatılır. Künt diseksiyon aleti ile sfenoid ostium açılır. Sfenoid anterior duvarı açılı punç ile genişçe açılır. Posterior nasal septumun küçük bir segmenti exposure'a yardımcı olması için genellikle rezeke edilir. Arteriyal kanama inferolateral bölümlerdeki sfenoidotomi sırasında sfenopalatin arterin zedelenmesiyle oluşabilir. Monopolar veya bipolar emici koter bu durumda kullanılabilir. Endoskop daha sonra masadaki endoskop tutucuya bağlanarak sol sfenoidotomi defektine yerleştirilir. Endoskop shaftı burnun içine yerleştirilmiş plastik tüp içinden içeri sokup çıkarılabilir, böylelikle çevredeki mukozaya zarar vermez. Sağda küçük kendinden durabilen nasal spekulum kullanılabilir. Alternatif olarak tüm manüplasyonlar tek bir nostrilden yapılabilir. Sellar duranın ortaya konulması standart transsfenoidal cerrahideki gibidir.

Endoskopik teknik savunucuları bu tekniğin süperior ve panoramik intrasellar görüntüleme, daha az travmatik, postopertaif nazal tamponların olmaması ve daha kısa hastanede kalış süresi avantajlarını vurgularlar. Her ne kadar ilk sonuçlar cesaret verici olsa da bu yaklaşımın standart mikrocerrahi yaklaşıma göre yararları tartışmalıdır

9.14.3.1.c. Sublabial Yaklaşım

Her ne kadar geçmişte en sık kullanılan koridor olsa da artık bu yaklaşım sadece endonasal exposure yetersizliğinde kullanılır. Bu anterior kranial taban prosedürleri, küçük nazal açıklığı olan hastalar, standart spekulum konulamayan pediatrik hastalarda tercih edilir. Yine endonasal yaklaşımla yeterince görülemeyen geniş tümörlerde özellikle kavernoöz sinüs içine lateral uzanım gösteren veya klivus geniş yayılımı olan hastalarda kullanılır.

Büyütme altında üst dudak retrakte edilir ve insizyon buccogingival birleşimde bir kanin dişten diğerine yapılır. Piriform aperturun inferior sınırı ortaya çıkana kadar maxiller ridge ve anterior nazal çıkıntıdan mukozayı dikkatlice kaldırmak için subperiostal

diseksiyon kullanılır. Eğri disektörler kullanılarak ve lateral sınırın medialinden çalışarak, sert damağın süperior yüzeyinden mukoza diseksiyonu ile iki inferior nazal tünel yaratılır. Keskin diseksiyonla sol anterior tünel ve sol inferior tüneller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının bütünü etmoidin perpendiküler plate'inin gerisinde sergilenir. Nazal septumun bazalinin sol tarafı boyunca künt diseksiyon yapılır, nazal septumun kartilajöz kısmı disloke edilir ve sağa yansıtılır. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel geliştirilir. Bu noktada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktör yerleştirildikten sonra vomer karina şeklindeki görüntüsüyle kolaylıkla ayırt edilebilir. Nasal spine dikkatlice korunmalıdır çünkü nasal spine ve kesici dişler anterior orta hattı gösterir. Yaklaşımı sağdan yapma eğilimi genellikle sola kaymayla sonuçlanır. Vomerin orta omurgasını ve sfenoidin rostrumunun superior yüzeyini tanımak kritiktir.

9.14.3.1.d. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş

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

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

Sellar taban net bir şekilde görülebilir olmalıdır. Bazı tümörlerde sellar döşeme erodedir yada oldukça incedir ve keskin olmayan hook ile kırılabilir. Sellanın tabanı

kalınsa küçük bir chisel kemiği çıkarmak için kullanılabilir. Rekürrens ortamında sellar dökşemenin görüntüsü oldukça değişik olabilir. Tamamen skar dokusundan oluşan ve sfenoid sinüsün içinde skar dokusunun devamlılığıyla karşılaşılan zor vakalar olabileceği gibi bazı vakalarda sellar dökşeme yeniden oluşarak daha önce operasyon geçirmemiş gibi görünebilir. Sellar dökşemeye girildikten sonra Kerrison tip punch ile açıklık genişletilir. Yeterli kemik exposure transsfenoidal yaklaşımın başarısında, özellikle büyük tümörlerle ilişkililerde çok önemlidir. Sella tabanı genişçe açılmalı, böylelikle sağ ve sol kavernöz sinüslerin anterior sınırı ve superior kavernöz sinüsün inferior sınırı ortaya konmalıdır. Rekürrent tümörlerde geniş kemik açılımı, dokunulmamış duranın ortaya çıkmasına müsaade edebilir. Bu dura ile skar dokusu arasındaki planın tesbitinde oldukça yardımcıdır. İnvazif tümör durayı erode edebilir ama birçok vakada dura intaktır.

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

9.14.3.1.e. Tümör Çıkarılması

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

Makroadenomların bölümleri sırayla çıkarılmalıdır. Genel olarak cerrah superior bölümden önce inferior ve lateral bölümü çıkarır. Bu tümörün suprasellar bölümünün aşığı

düşerek ortaya çıkmasına neden olur. Tercihen 45 derece açılı halka küret kullanılmalıdır. Laboratuvar analizi için alınabildiği kadar tümör alınmalıdır. Santral ve superior bölümlerinin alınmaya başlanmasıyla diyafragma erkenden ameliyat alanına doğabilir, geri kalan tümörün görünmesini engeller, disseksiyonu zorlaştırır ve BOS kaçağına sebep olma şansını artırır. Tümörün lateral bölümlerinin alınması, özellikle kavernoöz sinüsün içine girenlerin alınması muhakkak yumuşak olarak künt uçlu küret ile yapılmalı ve karotid arter ve kraniyal sinirler korunmalıdır. Bu teknik tecrübe ile elde edilir. Lezyon nispeten serbest hale gelinceye kadar süperior diseksiyon geciktirilmelidir, böylece pitüiter stalk travması ve hipotalamusa travmanın sekonder yayılımı minimize edilir. Her ne kadar tümörün intrasellar bölümünün alınması suprasellar uzanımının görüntüye prolapsına neden olsa da 10ml hava veya salin lumbar kateter ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sellanın içine geçmesine olanak sağlanır. Eğer lomber dren mevcut değilse valsalva manevrası genelde yeterli olur. Alternatif olarak bilateral juguler ven kompresyonu yapılabilir. Eğer tümör hala inmemişse ring küret intrakranial alanda ihtiyatla kullanılabilir, ancak sadece direkt floroskobik kontrol altında kullanılmalıdır. Rezeksiyondan sonra diafragma genellikle prolabe olur ve genellikle komplet rezeksiyonu gösterir. İçinde hava bulunan genişlemiş suprasellar sistem videofloroskopi ile bakılarak tümörün tam çıkarıldığından emin olunabilir. Tümör çıkarıldıktan sonra hemostaz gelfoam ve pamuklu tamponlar ile sağlanır

Tüm vakalarda normal pitüiter dokunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffüz adenomda normal glandüler doku genellikle sellar duvarın karşı süperolateralinde konumlanmış ince bir membran gibi görünür. Turuncu-sarı renkteki gland sağlam yapısıyla birlikte gri renkte tipik hassas granüler yapıyla tümörden ayırt edilir. Kuşkulanan glandüler kalıttan biopsi alınabilir.

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

9.14.3.1.f. Rekonstrüksiyon ve Kapama

Tümör çıkarıldıktan sonraki basamak hemostazdır. Endoskopik, endonasal veya sublabial transsfenoidal yaklaşımların dar koridoru nedeni ile aşırı kanama operasyon süresini çok uzatır, olayı zorlaştırır, hem tümör rezeksiyonunu hem de normal pitüiter bezin tanınmasını engeller ve bazen de çok nadir olarak operasyonu sonlandırır. Transsfenoidal pitüiter cerrahide bilinen hemostaz yöntemleri cerrahi alanın farklılığından dolayı modifiye edilmiştir. Dar yaklaşım nedeniyle bipolar koter kullanımı kısıtlıdır. Bonewax kemik sfenoid ve sellar sınırlarda kullanılırken gelfoam tümör yatağında kullanılır. Bu tekniklere rağmen ısrarlı kanama olabilir. Yeni ve kuvvetli hemostatik ajan olan Floseal,steril jelatin matriks ve trombin komponent karışımıdır, son zamanlarda bazı cerrahlarca tercih edilmektedir. Bazı cerrahlar BOS kaçağı olan hastalarda kapatmada fibrin glue kullanırlar. Abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ ile sella doldurulur. Yağ kloramfenikol solusyonunda ıslatılır, uygun şekilde kesilir ve sellanın içine yerleştirilir. Nasal septumdan alınan kemik ve kartilaj sellar tabanın rekonstrüksiyonu için kullanılır. Bu rekonstrüksiyon prosedürü önemlidir çünkü ilerdeki reeksplorasyonu sağlar ve semptomatik sekonder boş sella sendromunu engeller

Tüm hastalarda postop su ve elektrolit dengesi monitorize edilmelidir. Postoperatif dönemde çeşitli derecelerde diürezis görülür, ama bu diabetes insipidus tanısını yada vazopressin ihtiyacı gerekliliğini göstermez. Bu durum hızlı bir diürezis eşlik eden, serum sodyum ve serum yada idrar osmolaritesinde karakteristik değişiklikle kendini gösteren gerçek diabet insipidustan ayırt edilmelidir. Diabetes insipidus oluştuğunda genellikle geçicidir. Eksojen stres steroid seviyelerini postoperatif ilk günün başlangıcında hızla azaltır.Pitüiter adrenal aks fonksiyonu hakkında şüphe varsa fizyolojik doz (20 mg/g hidrokortizon) steroid replasmanı endokrin testler yapılana kadar verilmelidir. Profilaktik antibiotik nazal tampon çıkarılana kadar verilir.Post-op 4. gün nazal tamponlar çekilir. Komplikasyon görülmeyen hastalar için hastanede kalış süresi 2-4 gündür. Cerrahiden sonra 6. haftada hastaya endokrin testler tekrarlanır. Yaklaşık 3 ay sonra gadoliniumlu MR görüntüleme yapılır.

9.14.3.1.g. Komplikasyonlar

Transkranyal yaklaşımla karşılaştırıldığında görülebilir skar dokusu olmaksızın, düşük mortalite ve morbiditesi, düşük komplikasyon oranı ile transsfenoidal cerrahi

hastalarda büyük oranda tercih edilmektedir. Antibiyotiklerin gelişmesi, steroid replasman terapisi ve mikrocerrahi tekniklerle transsfenoidal cerrahiyi takiben cerrahi mortalite belirgin şekilde azalmıştır. Yakın zamanda seçilmiş serilerde mortalite oranları % 0-1,75 arasında değişmektedir (Ciric ve ark. 1997). Wilson 1000 hastalık serisinde mortalite oranını % 0,2 olarak bildirmiştir (Wilson 1984). Zervas tarafından yapılan uluslararası bir yayında makroadenomlar için 2677 transsfenoidal girişimde 23 ölüm (% 0,9) ve mikroadenomlar için 2606 transsfenoidal girişimde 7 ölüm (% 0,3) bildirilmiştir (Zervas 1984). Operasyona ait ölümler genellikle intrakranial kanama, hipotalamik hasar yada BOS fistülü sonucunda gelişen menenjitin sonucudur. Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları:

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

Rinore transsfenoidal girişimin en sık (% 3-4) komplikasyonlarından biridir (Ciric ve ark. 1997). Vakaların 2/3'üne yakınında postop rinore spontan olarak rezorbe olur yada spinal drenaj veya seri yapılan LP'lere ihtiyaç gösterir (Black ve ark. 1987). Transsfenoidal cerrahi sırasında araknoid yırtılmışsa BOS kaçağını önlemek için sellanın içinin

doldurulması ve bu paketin desteklenmesi gerekir (Laws ve ark. 1996). Freidberg transsfenoidal cerrahi sonrası BOS kaçağı olduğunda hemen reeksplorasyon yapılarak sellanın doldurulup tabanının kıkırdak varsa kıkırdak veya Syntez titanyum plakla desteklenmesi gerektiğini bildirmiştir (Freidberg ve ark. 1994).

Literatürdeki geniş serilerde pitüiter apopleksi insidansı %0,6-12,3 arasında bildirilmektedir (Onesti ve ark. 1990). Asemptomatik pitüiter apopleksi insidansının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Onesti ve ark. pitüiter apopleksili hastalarda normal nörolojik muayeneden bilateral körlüğe kadar çeşitli semptomlar olacağını 21 hastalık serisinde göstermiştir (Onesti ve ark. 1990). Ebersold ve ark. 10 yıldan fazla takip edilen 940 adenomlu hastadan 13'ünde (% 1,4) pitüiter apopleksi bildirmişlerdir. 13 hastanın 11'inde (% 85) meningeal iritasyon bulguları ve 12'sinde (% 92) görme alanı bulguları yada oküler sinir paralizileri tesbit etmişler (Ebersold ve ark. 1983).

Hipotalamus hasarı direkt cerrahi yaralanma ile hemoraji veya iskeminin sonucu olabilir. Klinik özellikleri ölüm, koma, DI, hafıza kaybı ve vejetatif değişiklikleri içerir. Önceden kraniotomi yapılmış yada radyasyon tedavisi almış hastalarda sık görülür (Laws ve ark. 1985).

Optik sinir yada kiazma hasarı, direkt cerrahi travma, hemoraji veya iskeminin sonucunda olabilir. Transsfenoidal retraktörlerin agresif açılması ve yanlış yerleştirilmesiyle kemik yapıların fraktürleri sonucunda optik sinir hasarı oluşabilir. Daha öce geçirilmiş kranial cerrahi ve radyasyon tedavisi sonucunda yapışıklık olan hastalarda görülmesi daha olasıdır (Laws ve ark. 1985).Cerrahi anatomisinin tayini, dikkatli ve nazik teknik, efektif floroskopi kullanımı bu komplikasyonlardan uzaklaştırır.

İntrakranial damarlar yada kavernöz sinüsün yaralanması transsfenoidal cerrahinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Zervas'ın uluslar arası serisinde vasküler yaralanma transsfenoidal cerrahi ile ilgili ölümlerin % 29'undan sorumlu bulunmuştur (Zervas 1984).Transsfenoidal cerrahiye takiben masif epistaksis vasküler yada kavernöz sinüs yaralanmasını düşündürür. Bununla birlikte cerrahiye takiben nadir de olsa minör epistaksis epizotları bildirilmiştir. Transsfenoidal cerrahiye takiben hematoma oluşma insidansı % 0-1,2'dir (Circic ve ark. 1997).

Pitüiter tümörler oldukça düzenli bir kavernoöz sinüs ihtiva ederler. Bazı vakalarda tümör sadece sinüsün medial duvarını invaze ederken, ileri invazif tümörler sinüsün küçük boşluklarına invazyon gösterebilirler. Karotid arter ve 6. kranial sinir manevralarda hasara en açık durumdadırlar, 3. ve 4. kranial sinir daha az hasar görürler. Hassas teknik, anatomik yapıların iyi görülmesi, Gelfoam ve tamponla tam hemostaz bu komplikasyonlardan koruyabilir.

Birçok durumda mevcut pitüiter fonksiyon genellikle korunur. Mikroadenomlar için pitüiter fonksiyon kaybı bir çalışmada vakaların yaklaşık % 3'ünde tesbit edilmiştir. Makroadenomlarda % 95'den çok vakada anterior pitüiter fonksiyon korunabilmiştir. Preoperatif endokrin defisit tesbit edilen hastaların sadece % 16'sında parsiyel yada komplet onarım başarılmıştır. Hastaların üçte birinde geçici diabetes insipidus görülürken, hastaların % 3'ünde kalıcı posterior pitüiter yetmezlik tesbit edilmiştir (Laws ve ark. 1999). Tekrar operasyon geçirmiş veya kraniotomi yapılan hastaların çoğunda ve sıklıkla postoperatif endokrin defisit eğilimi vardır.

Beyin sapı hasarı klivusun bozulması yada büyük tümörün klivusu erode etmesiyle yanlış yönelim sonucunda oluşur. Retraktörün dikkatsiz kullanımı sert damak veya cribriform plate'in ayrılmasına yada fraktürüne neden olur. Cribriform plate'in kırılması rinore kaynağını oluşturur. Postoperatif periyotta sifenoid sinüs mukozası enfekte olabilir, febril sinüzite neden olabilir ve sonunda mukosel gelişir. Nazal kısmın yetersiz hemostazı yara yüzeyinden kanamaya ve şişliğe neden olabilir. Nazal septum, nazal spine ve nazal mukozada yanlış teknik, kozmetik ve fonksiyonel olarak üzücü eksternal nazal deformiteyle sonuçlanabilir. Nazal mukozanın sinir sonlanmasındaki hasar koku alma duyusunun kaybına neden olabilir. Bazal piriform açıklığın aşırı büyütülmesi alveolar sinirler ve damarların hasarına neden olarak dişeti ve dişlerde canlılık kaybı ve uyuşmayla sonuçlanır.

Endonazal veya sublabial transsfenoidal cerrahi sonrası nazal septum perforasyonu riski % 2-40 arasındadır (D'Arrigo ve ark. 1994). D Arrigo ve ark. nazal septum perforasyonunu engellemek için basit bir teknikten bahsetmişlerdir. Mukoperikondriumun septal kartilaj üzerindeki hareketinin engellenmesi yara iyileşmesini kolaylaştırdığından mukoperikondriumun fibrin glu ile yapıştırılmasını önermektedirler (D'Arrigo ve ark. 1994).

Pitüiter adenomlarda reoperasyon oldukça yüksek komplikasyon oranı taşır (Laws 1992). Yeniden transsfenoidal cerrahi ile tedavi edilen 158 hastalık bir çalışmada operatif mortalite oranı % 2.5 ve yeni komplikasyon oranı % 29 olarak tesbit edilmiştir (Laws ve ark. 1985). Birinci yaklaşımı transkranial prosedür olan hastaların önemli bir çoğunluğunda operatif komplikasyon oldukça sıktır. İlk transsfenoidal yaklaşım yapılmış hastalarda skar, yapışıklık ve anatomik yapıların bozulması komplikasyonlara yatkınlaştırır. Daha önce radyasyon tedavisi veya medikal tedavi alanlarda tümörde fibrotik değişikliklere neden olması beklenir.

9.14.3.2. Transkranial Yaklaşımlar

Pitüiter gland ve sellar bölgenin cerrahi tedavisinde günümüzde üç transkranial yaklaşım kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar subfrontal, pterional ve subtemporal yaklaşımdır. Transsfenoidal yaklaşım pitüiter adenomlar için ilk tercih olmasına rağmen transsfenoidal yaklaşımın kontrendike olduğu durumlarda transkranial yaklaşım tercih edilir.

9.14.3.2.a Subfrontal Yaklaşım:

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

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

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

9.14.3.2.b. Pterional Yaklaşım

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

9.14.3.2.c. Subtemporal Yaklaşım

Paramedian subfrontal prosedüre bir alternatif teşkil edecek şekilde Sir Victor Horsley subtemporal yaklaşımı tanımlamışsa da bu yaklaşım ilk kez Caton ve Paul tarafından kullanılmış ancak tümöre ulaşmak mümkün olamamıştır. Subtemporal yaklaşımda temporal kraniektomi yapılır. Dura açılır ve temporal lob süperiora retrakte edilerek, sellar bölgeye ulaşım sağlanır. Herne kadar bu yaklaşım retrokiazmatik lezyonlar için faydalı olabilirse de dezavantajları oldukça fazladır. Temporal lobun ağır retraksiyonu gerekir ve preoptin sistemadaki yapılar zorlukla görülür. Cerrah ipsilateral posterior serebral ve süperior serebellar arterleri yeterince iyi görebilir. Ancak karşı taraftaki eş değerlerini ve karşı 3. kranial siniri görmek imkansızdır. Aynı zamanda ipsilateral 3. ve 4. kranial sinirler yaklaşım yolu üzerindedir ve bu yüzden yaralanmaya meyillidirler.

9.14.3.2.d. Komplikasyonlar

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

9.15. Hipofiz Adenomlarında Radyasyon ve Diğer Tedavi Seçenekleri

Transsfenoidal adenomektomi ile mükemmel sonuçlar alınmasında dolayı radyoterapi rekürren ya da rezidüel tümörü olan hastalar için kullanılmaktadır.

Radyasyon verme metodları; Eksternal radyasyon, proton ışın tedavisi, interstisyel radyasyon ve stereotaktik kobalt beam (gamma knife)'dir.

Hipofiz adenomlarında radyoterapi kullanımı üç çeşittir.

1. Primer (Radikal) radyoterapi
2. Post-operatif (Adjuvan).
3. Nükslerde

Primer RT: Hipofiz adenomlarında ilk tedavi seçeneği cerrahi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi ile hormonal cevap ve basıya bağlı semptomlar kısa sürede ortadan kalkmaktadır. Radyoterapi ile bu süre 3-6 ay bazen 2 yılı almaktadır. Ayrıca kistik komponentleri olan tümörlerde radyoterapiye yanıt düşüktür. Tüm bunlara rağmen;

1. Cerrahi istemeyen

2. Operasyonu medikal olarak yüksek risk taşıyan hastalara yalnız başına radyoterapi uygulanıp, cerrahi başarıya benzer sonuçlar geç de olsa alınabilmektedir (Grigsby ve ark. 1993).

Post-operatif RT: Hipofiz adenomlarında cerrahi sonrası rezidüel kitle kalmışsa bu hastalarda %60 oranında bir süre sonra nüks gözlenmektedir. Radyoterapi uygulaması ile nüks oranları %4'e düşmektedir. İnkomplet razeksiyon ve cerrahi sonrası yüksek hormonal değerlerin devam etmesi durumunda post-operatif radyoterapi yapılması endikasyonu vardır (Grigsby ve ark. 1993).

Nükslerde RT: Cerrahi olarak tedavi edilen ve takiben radyoterapi yapılmayan hastalarda nüks gözlendiği takdirde radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi primer ve rekürren pituitar adenomların tedavisinde oldukça etkili bir yöntemdir. 4000 cGy lik yüksek doz bazı riskler taşımaktadır. Optik kiazmanın nekrozu hipotalamik ve temporal

lop nekrozları görülebilmektedir. Optik nöropati radyoterapiden 6 ay ile 2 yıl sonra görülmekte ve önlenememektedir (Gey ve ark. 1991).

MRI ile nekrozun erken teşhisi konulabilir. Bu BT ile gösterilememektedir. Daha önce radyoterapi uygulanmış adenomlara reirradiyasyon yapılabilir fakat optik sinir ve temporal lob hasarlarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Eğer bu uygulanacaksa ciddi bir hesaplama yapılmalı önceki uygulama tarihi göz önünde bulundurulmalıdır. Reirradiyasyon oldukça yararlı olmasına rağmen hemen hemen total pituitar fonksiyon kaybı ile karşılaşmaktadır.

Akromegali olgularında RT sonrası GH seviyelerinin kabul edilebilir seviyelere gelmesi için 2-10 yıl gerekir, bu sırada aktif akromegali bulguları devam eder. Cerrahi öncesi RT yapılan hastalarda cerrahinin başarısı düşük, BOS kaçağı olma insidansı ve menenjit riski yüksektir (Ross ve ark. 1988). Ross ve ark. 214 hastalık akromegali serisinde GH düzeylerini uzun dönem sonunda (70 ay) % 84 hastada 5 ng/ml'nin altında saptamıştır

Stereotaktik radyocerrahi (Gama knife) rekürrent tümörlerde önerilen tedavi metodlarıdır. Bu yöntem daha önce radyoterapi görmüş hastalara gerekli doz hesaplamaları yapıldıktan sonra da kullanılabilir. Stephomian (1992) nin çalışmasında dört akromegalik hastanın üçünde 12 ay sonra normal GH seviyelerine ulaşılmış, 6 ACTH adenomlu hastanın da birinde normal değere ulaşılmış, 18 hastanın sekiz tanesinde tümör nekrozu ve adenomunda belirgin küçülme gözlenmiştir. Bu yöntemle görme bozukluğu olan hastalarda iyileşme de saptanmıştır. Reoperasyon sırasında direk olarak radyoaktif I-125 veya itrium 90 maddesinin implantasyonu uygulanabilir. Bu tekrar tümör gelişimini önlediği, kalan rezidüv tümörü yok ettiği belirtilmektedir (Al-Mefty ve ark. 1990).

GH salgılayan Pituitar adenomlarda Gama- Knife cerrahi'nin uzun dönem sonuçlarıyla ilgili çalışmada, GH salgılayan rekürrens ve rezidüel tümörlerde Gama-Knife cerrahisinin diğer pituitar tümör cerrahisi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır: 67 hasta incelenmiş ortalama tümör boyutu 19,2 mm., volüme 5 cm³, ortalama max doz 35,3 Gy, ortalama marjin doz 18,9 Gy., ortalama takip süresi 63,3 ay (13-142 ay arası). Tüm hastalarda tümör büyümesi saptanmamış tümör kontrol oranı %100 hastaların %4.8 'inde GH istenilen düşük düzeyde GH < (1.0ng/dl),%1.9'un da normale yakın (<2.0ng/ml), %23.8 'in de belirgin düşme (<5.0ng/ml), %21.4'ün de düşme saptanmış;hastaların

%21.4'ün de GH seviyelerinde değişiklik görülmemiş, %16.7'sinde ise yükselme saptanmış,serum IGF-1 değerleri ise GH hormon değişikliklerine hemen hemen paralel seyretmiş, hastaların %40.7 'sinde belirgin şekilde azalma (IGF- 1<400ng/ml), %29.6'sında azalma gözlenmiş % 8.5'unda değişiklik görülmemiş, % 11.1 ' in de yüksek saptanmış.

Gama-Knife cerrahi emin ve güvenilir yoldur GH ve IGF-1 salgılayan tümörlerde GH ve IGF.1 salgılayan tümörlerde ve büyük tümörlerde zordur. Gama-Knife cerrahi yüksek doz terapi gerektirenlerde ve küçük tümörlerde endikedir (Robayasi ve ark. 2004).

Gama-Knife cerrahi hipersekresyon yapan Pitüiter adenomlarda multimodalite yaklaşımların bir parçası olarak, medikal ve cerrahinin yetersiz kaldığı durumlarda GH salgılayan tümörlerin kontrolünde GN surgery (Gama-Knife) kullanılmıştır. 220 sekretueur adenom tedavi edilmiştir.

Akromegalili 64 hasta 18 ay, 45 Cushingli hasta 18 ay takip edilmiş, Nelson sendromlu 14 hasta 27 ay, prolaktinomalı 19 hasta en az 12 ay takip edilmiş (Robayasi ve ark. 2004) GH salgılayan tümörlerin %36'sında Cushing hastaların %73'ünde, Nelson sendromlu hastaların %14'üne hiperprolaktinomaların %11'inde remisyon sağlanmıştır. Cushing hastalıklı dört hastada biyokimyasal remisyon sağlandıktan sonra nüks görülmüş. Akromegalilerin %28'inde, Cushinglilerin %31'inde, Nelson hastalarının %36'sında, prolaktinomalıların %21'inde yeni hormonal defisit tesbit edilmiştir (Jane Jr ve ark 2003).

9.16. Patoloji

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

Pars distalis, pars intermedia ve pars tüberalis'i içeren adenohipofiz, çok hassas bir şekilde kontrol edilen hormon sentez ve salınım yeridir. Pitüiter bezin % 80'ini teşkil eder. Anterior lob başlıca beş sekretuar hücre tipinden oluşur, her biri fonksiyonel ve

ultrastruktürel olarak farklıdır ve bez içinde oldukça tutarlı bir topografik dağılım gösterirler. Bu beş hücre tipi growth hormon salgılayan somatotrop, prolaktin salgılayan laktotrop, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan kortikotrop, tiroid stimülan hormon (TSH) salgılayan tirotrop, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) salgılayan gonadotrop hücrelerdir. Mikroskobik olarak anterior pitüiter hassas bir asiner yapı gösterir ve her bir asinüs çeşitli sekretuar hücre tiplerinin karışımından oluşmaktadır. Bezin içinde bölgesel olarak kesin ve farklı bir topografik düzenleme vardır. Bu topografik organizasyonu bilmek pitüiter cerrahide önemlidir. Çünkü bu durum olasılıkla gland içerisindeki mikroadenomları disseksiyon yolu ile araştırmada cerraha önemli ölçüde yardım eder. Mikroadenomların radyolojik olarak belirgin olmadıkları durumlarda çok önemlidir. Pitüiter glanda horizontal bir kesi yapıldığında iki adet lateral kanat ve ikiz kenar yamuk şeklinde santral kanat görülür (şekil). Growth hormon salgılayan hücreler lateral kanatta, özellikle de anterior yüzeyine yakın bol miktarda bulunur. GH salgılayan mikroadenomlar genellikle buradan çıkarlar. PRL salgılayan hücreler glandın her yerinde bulunabilirler. Fakat daha çok lateral kanadın posterior parçasında hemen posterior loba bitişik alanda bulunurlar. PRL salgılayan mikroadenomlar bu bölgeyi tercih ederler. Adenohipofizial hücrelerin % 10-15'ini oluşturan adreno kortikotropik hormon (ACTH) salgılayan hücreler santral kanatta posterior lobun hemen anteriorunda bulunurlar. Adenohipofizial hücrelerin % 5'inden daha azını oluşturan tirotrop hücreler tiroid stimülan hormonu (TSH) yaparlar. Santral kanadın anterior parçasının küçük bir bölümünü işgal ederler. Bu bölge TSH salgılayan adenomların orijin yeridir. Gonadotrop hücreler genellikle anterior lobda bulunurlar ve LH ve FSH salgırlar. Gonadotrop hücreler diğerleri gibi orijin aldıkları topografik bölgeye sahip değildirler.

Genel olarak pitüiter tümörler mora çalan sarı-gri renktedirler. Pitüiter tümörler genellikle yumuşak, sıvı, kremi bir yapısı vardır ve bu yapı onları sert kıvamdaki normal glandüler yapıdan ayırt ettirir. Pitüiter adenomların histolojik büyüme tarzı diffüz, sinüzoidal ve papiller başta olmak üzere değişkenlik gösterirler ve bu özellikleri prognostik önem taşımaz. Pitüiter adenomlarda sellüler monomorfizm ve asiner organizasyon yokluğu en önemli histolojik karakteristiğidir. Adenomlardaki asiner yapının bozulması özellikle retiküler fiberlerin gümüşle boyanması ile görülmektedir. Pitüiter adenomlar genellikle iyi sınırlıdır ve kendisine bitişik nontümöroz adenohipofizial hücrelerden retikülün hücrelerden meydana gelen fibröz psödokapsül ile ayrılırlar (Scheithauer ve ark. 1986.). Diğer lokalizasyonlardaki birçok benign tümörler fibröz kapsül içermezler.

Standart immünohistokimyasal dizi PRL, GH, ACTH, LH, FSH, TSH'ın immünoreaksiyonlarını ve glikoprotein hormon α - subunitini içermelidir. Pitüiter adenomlarının teşhisi için ışık mikroskopisi ve hormon immünohistokimyasal çalışma genellikle yeterlidir. Daha kesin bir sınıflama için ultrastrüktürel bir araştırma gereklidir. Herhangi bir tümörün ultrastrüktürel yapı profili tümör sitogenezi, diferansiasyon derecesi ve sellüler yapısı ile ilgili bilgiler sağlar.

9.17. Ayırıcı Tanı

Anterior hipofizden alınan materyale tümör tanısı konduktan sonra yapılması gereken iş, sella bölgesinde görülebilecek diğer monoton küçük çekirdekli tümörlerin ayırt edilmesidir. Bunlar metastatik karsinom, plazmositom, lenfoma, menenjiom, germinom, olfaktör nöroblastom ve gliomlardır (Asa ve ark. 1984). Hipofiz adenomları özellikle oligodendrioglioma ve ependimomaları taklit edebilmelerine rağmen, bu bölgede çok ender bulunmaları ve sellayı infiltre etmemeleri nedeniyle ayırıcı tanıda gliomların yeri önemli değildir. Oldukça nadir olmakla birlikte hipofiz adenomu içinde metastatik adenokarsinom da bildirilmiştir (Ramsay ve ark. 1988). Çok daha nadir olmakla birlikte suprasellar adenohipofiz dokusu adenomla kolayca karışabilir (Colohan ve ark. 1986).

İnvazif Adenoma: Tanı metodları farklılaştığında invazyon sıklığının farklı olduğu görülür. Radyolojik invazyon %10, cerrahi invazyon %35, mikroskopik invazyon %85 civarındadır. Hipofiz adenomlarında Osseöz ve kavernoöz sinüs invazyonu lokal rekürrens riskini artırır. Dural mikroinvazyon mikroadenomlarda % 66, makroadenomlarda %87, suprasellar ekstansiyon gösteren makroadenomlarda %95' tir. Gros invazyon tüm adenomların %35'inde görülür.

Pitüiter Karsinom: Nadir lezyonlardır, pitüiter karsinom tanısı koyabilmek için lezyonun intrakranial multipl veya özellikle lenf düğümleri, karaciğer ve kemik gibi ekstrakranial metastazın olması gerekmektedir.

Pitüiter Apopleksi: Bu ani ve nadir olarak da katastrofik olarak hipofiz adenomunun akut hemorajik infarksiyonudur. Bu klinik sendrom, akut baş ağrısı, meningismus, visüel bozukluk, oftalmopleji ve şuur durumundaki değişiklikler ile tespit edilir. Zamanında müdahale yapılmadığı takdirde hastada subaraknoid kanama ya da akut hayati tehdit eden hipofizer yetmezlik gelişebilir. Pitüiter apopleksinin tüm hipofiz adenomlarının %1-

2'sinde oluştuğu kabul edilmektedir. Kanama, nekroz veya kistik değişiklikler ile birlikte hipofiz adenomu içine subklinik kanama, cerrahi örneklerin %10 kadarında görülebilmektedir (Thapar ve ark. 1995). Literatürde hangi tümörün apoplektik kanamaya neden olabileceğine dair bir fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar akromegali ve Cushing hastalığı birlikte olan hormonal olarak aktif olan adenomların daha yatkın olacağını bildirmelerine rağmen, diğer bazıları ise geniş, hormonal olarak aktif olmayan tmrlerin daha yatkın olduğunu bildirmektedirler (Thapar ve ark 1995).

Pitüiter apopleksinin patofizyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Ani olarak büyüyen tümörün iskemik nekrozu, pitüiter tümöre özel intrensek vasküler anomaliler ve sellar diafragmaya karşı süperior hipofizeal arterin kompresyonu, her biri apoplektik kanamanın patogenezinde sorumlu tutulan faktörlerdir. Apopleksi ile birlikte olduğu kabul edilen predispozan faktörler ise, bromokriptin tedavisi, antikoagülasyon, diabetikketoasidoz, kafa travması, östrojen tedavisi ve pitüiter irradiasyondur (Thapar ve ark. 1995). Bunlara rağmen hastaların çoğunda predispozan bir faktör tesbit edilemez. Pitüiter kanamanın subaraknoid mesafeye ekstrasvazyonuna sıklıca rastlanır. nemli derecede suprasellar komponenti olan geniş makroadenomlarda, hidrosefali de eklenebilir. Çeşitli derecelerde gland destrüksiyonunun olması apoplekside genel olarak görülen bir durumdur ve bu durum parsiel, geçici ya da kalıcı hipopitarizme neden olmaktadır. Kalıcı endokrin defisit gelişmesi için glandın %75-90'dan fazlasının tahrip olması gerekir. Kendi kendine kanlanmaya sahip olan posterior hipofizde genellikle yaralanma olmaz. Bu yüzden olarak diabetes insipitus, pitüiter apopleksinin nadir olarak görülen bir komplikasyonudur.

Akut ve subakut komplikasyonlara ilave olarak, empty sella sekonder olarak pitüiter apopleksinin geç komplikasyonu olarak görülebilir (Thapar ve ark. 1995).

Adenohipofizeal Hücre Hiperplazisi: Tanım olarak hiperplazi, hücre sayısında neoplastik olmayan bir artışı anlatmaktadır. Gebelikte PRL hücrelerinin hiperplazisi gibi fizyolojik hiperplazi düzenli olarak hipofiz bezini etkilemesine rağmen, hipofizer hücre hiperplazisinin patolojik form alması, uzun sreden beri sorgulanmaktadır. Günümüze kadar bu konuda hala tartışmalar vardır. Yapılan araştırmalar kesin olarak göstermektedir ki, hiperplazinin patolojik formları olmakta ve bu durum nadir olarak da olsa, hem hipofizde genişlemeye hem de adenom yokluğunda hipersekretuar bir etkiye neden olmaktadır. Uzun süreli östrojen verilmesinde PRL adenomu, Addison hastalığında ACTH,

hipotiroidizmde TSH adenoması görülmesine rağmen, hipofizer hücre hiperplazisinin insanlarda adenom formasyonunun öncüsü olup olmadığı hakkında hala yeterli bir bilgi yoktur (Thapar ve ark. 1995).

Posterior Hipofiz Tümörleri: Posterior hipofiz bezi disfonksiyonuna, diabetes insipidus olarak görülmesine rağmen, posterior lob tümörlerine nadir olarak rastlanılır. Bunlar primer olarak iki şekilde görülürler. Bir tanesi nadir olan granüler hücreli tümör ve daha da nadir olan infundibular gliomdur.

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2007-2012 yılları arasında aynı cerrah tarafından N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Nöroşirürji servisinde hipofiz adenomu nedeniyle Endonasal Transsfenoidal yöntemle opere edilen 61 endokrin aktif olgunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası erken dönem ve üçüncü ayda alınan hormon değerlerine göre endokrinolojik remisyon oranları restrospektif olarak incelenmiş ve literatür ile karşılaştırılmıştır. Genel incelemenin yanı sıra 2010 yılı ve sonrası cerrahi teknikteki yenilik ve iyileşmenin endokrin kür oranına olumlu etkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre endokrin aktif tümörü olan hastalar salgıladıkları hormon ve 10 mm'den büyük ve küçük olmalarına göre makro ve mikro olarak gruplandırıldı. Tüm hastalara standart transfenoidal mikrocerrahi uygulandı. Tablo 3.1'de 61 hastanın demografik, klinik ve radyolojik dökümleri yapılmıştır. Post-op ilk 48 saat ve 3. ayda hastaların hormonları çalışıldı. Tablo 3.2 'deki endokrin kür kriterlerine göre endokrinolojik kür olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrıldı. Kliniğimizde prolaktinoma olgularında makroadenomlarda ilerleyici defisit olması, mikroadenomlarda ise ilaç yan etkisi ilaç başarısızlığı nedeniyle hastalar opere edilmişlerdir. Kliniğimizde opere edilen mikroadenom prolaktinoma 5 olgunun 3'ünde ilaç tedavisi intoleransı, 1'inde tedavi başarısızlığı, 1'inde ise ilaç tedavisi almak istememesi üzerine operasyon kararı verilmiştir.

Öncelikle 2007 ve 2012 yılları hipofiz tümörü nedeniyle transfenoidal mikrocerrahi yöntemiyle opere olan hastalar genel olarak ele alındı. Tüm grupları 2010 öncesi ve sonrası olarak tekrar ikiye ayırdık. Çünkü 2010 yılından itibaren endoskop veya açılı ayna ile tümör loju kontrol edilip, gözden kaçan bazı tümör dokusu da temizlenmeye başlandı, ayrıca septa veya normal doku tarafından sarılmış tümör dokusu mikroinsizyon yöntemi ile çıkarılmaya başlandı. Cerrahi enstrüman ve teknikteki gelişme endokrin kür oranına olumlu etki yapabilir düşüncesi ile vakaları 2010 öncesi ve sonrası olarak da ayırdık. Aynı cerrahın 2002 ve 2007 yılları arasında yaptığı vakalara hem kayıt defterlerindeki sorun, hem de bilgisayar kayıtlarının yeterli olmaması nedeni ile ulaşamadı

Tablo 10.1: Kliniğimizde Opere Edilen Hipofiz Adenomlarının Genel Özellikleri

<u>NO</u>	<u>YAŞ</u>	<u>CİNS</u>	<u>ŞİK.SÜRE</u>	<u>TİPİ</u>	<u>ŞİKAYET</u>	<u>VİZYON</u>	<u>RADYOLOJİ</u>	<u>ADE. BOYUTU</u>
1	20	K	3 ay	GH+PRL	Akromegali+Amenore	N/N	MR	18X22X19 MM
2	51	K	5 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	2 MM
3	54	E	5 ay	GH	Akromegali	N/N	MR	17 MM
4	49	K	2 ay	PRL	Görmede azalma	sağ amoroz/0.3	MR	25 MM
5	74	E	2 yıl	PRL	Görmede azalma	0.3/sol amaro	MR	36X18X21 MM
6	47	K	6 ay	PRL	Dismenore	N/N	MR	2MM
7	61	K	2 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	4 MM
8	52	K	10 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	1X2 MM
9	30	K	6 yıl	GH+PRL	Akromegali+Amenore	N/N	MR	25X18X18 MM
10	45	K	1 yıl	Cushing	Amenore+Görmedeazalma	sağ0.7/sol0.6	MR	29X28X18 MM
11	62	K	6 ay	Cushing	İdrara sık çıkma	N/N	MR	2.5 MM
12	29	K	6 ay	GH+PRL	Akromegali+Amenore	N/N	MR	10X8X17 MM
13	34	K	5 yıl	GH+PRL	Akromegali+Amenore	N/N	MR	18X10 MM
14	41	K	10 yıl	Cushing	Amenore+Obesite	N/N	MR	3.5 MM
15	65	K	1 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.1/sol 0.2	MR	58X45X35 MM
16	55	K	1 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ 0.6/N	MR	40X20X25 MM
17	68	K	3 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.1/sol0.2	MR	50X35X35 MM
18	56	K	2 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.8/sol0.1	MR	20X18X21 MM
19	36	K	10 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	10X10 MM
20	56	E	6 ay	Cushing	Görme azalması	N/N	MR	20X15X15 MM
21	53	K	3 ay	GH	Akromegali	N/N	MR	3 MM
22	69	K	4 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.1/sol0.2	MR	34X24X33 MM
23	36	K	6 ay	Cushing	Obesite+Amenore	N/N	MR	3 MM
24	47	E	1 yıl	PRL	Görmede azalma	N/sol0.6	MR	30X50X30 MM
25	58	K	1.5 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.2/sol0.1	MR	30X30X20 MM
26	48	E	1 yıl	GH	Akromegali+Görmede azalma	N/N	MR	2 MM
27	61	K	1 yıl	PRL	Galaktore	N/N	MR	7X8 MM
28	22	K	4 yıl	Cushing	Obesite	N/N	MR	2X1 MM
29	52	K	15 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	15 MM
30	35	K	13 yıl	PRL	Amenore	N/N	MR	10 MM
31	42	E	2 yıl	Cushing	Görmede azalma	N/N	MR	24X15 MM
32	17	E	3 yıl	Cushing	Obesite	N/N	MR	3 MM

<u>NO</u>	<u>YAŞ</u>	<u>CİNS</u>	<u>ŞİK.SÜRE</u>	<u>TİPİ</u>	<u>ŞİKAYET</u>	<u>VİZYON</u>	<u>RADYOLOJİ</u>	<u>ADE. BOYUTU</u>
33	75	K	10 yıl	PRL	Görmede azalma	sağ0.5/N	MR	33X21 MM
34	21	K	3 yıl	PRL	Amenore+Galaktore	N/N	MR	34X14 MM
35	25	K	1 ay	PRL	Amenore+Galaktore	N/N	MR	39X32X19 MM
36	52	E	1 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	12X14 MM
37	36	K	6 ay	GH	Akromegali	N/N	MR	6X5 MM
38	29	K	4 ay	Cushing	Amenore+Obesite	N/N	MR	8X3X4 MM
39	43	K	5 yıl	Cushing	Görmede azalma	N/N	MR	10 MM
40	67	E	4 ay	Cushing	Görmede azalma	amoroz/amoroz	MR	35X20 MM
41	46	E	2 ay	PRL	Baş ağrısı	N/N	MR	35X35X25 MM
42	43	K	6 ay	GH+PRL	Galaktore+Akromegali	N/N	MR	20 MM
43	47	K	6 yıl	GH+PRL	Galaktore+Akromegali	N/N	MR	10X14 MM
44	33	K	1 yıl	PRL	Amenore+Galaktore	N/N	MR	16 MM
45	28	K	6 ay	PRL	Amenore+Galaktore	N/N	MR	2 MM
46	52	K	6 ay	GH	Görmede azalması	sağ0.6amaroz	MR	30X30 MM
47	29	K	6 ay	PRL	Amenore	N/N	MR	14X12X12 MM
48	39	E	1 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	9X10X5 MM
49	10	K	2 yıl	Puberte	Prekoks Telarj	N/N	MR	9.5X5.5 MM
50	21	K	6 ay	GH	Akromegali sağ 0.1/	N	MR	27X21X27 MM
51	58	E	3 ay	GH	Baş Ağrısı	N/N	MR	30X25X22
52	40	K	1.5 yıl	PRL	Dismenore	N/N	MR	13X12X10
53	63	E	2 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	5X7 MM
54	36	E	2 yıl	GH	Akromegali sağ	0.8/sol0.6	MR	7X12 MM
55	50	K	1 yıl	PRL	Baş Ağrısı	N/N	MR	5X15 MM
56	36	K	1 yıl	PRL	Baş Ağrısı	N/N	MR	10X18 MM
57	36	K	3 ay	PRL	Baş ağrısı	N/N	MR	20X15 MM
58	39	K	1.5 yıl	GH	Akromegali	N/N	MR	13X15 MM
59	20	K	1 yıl	PRL	Galaktore	N/N	MR	5X3 MM
60	66	K	2 ay	PRL	Görmede azalma	sağ0.4/sol0.6	MR	38X23X25 MM
61	38	E	6 ay	PRL	Baş Ağrısı	N/N	MR	30X40X25 MM

Tablo 10.2: Hipofiz Adenomlarında Endokrinolojik Kür Kriterleri**Prolaktinoma:**

Ameliyattan sonra ortalama 6 hafta içinde serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlarda olması veya dopamin agonistlerinin kesilmesi sonrası 6 hafta içinde alınan serum prolaktin düzeylerinin normal sınırlar içinde olması. Ortalaması 6 hafta olmakla birlikte klinik olarak biz hem erken hem de 12. haftada prolaktin düzeylerine baktık. 12. haftada prolaktin değeri normal olanlar kür kabul edildi.

Cushing:

- 48-72 saat içinde serum kortizol değerlerinin normal sınırların altında olması
- Serum ACTH ve kortizol düzeylerinin ve 24 saatlik idrar kortizol konsantrasyonunun normal sınırlarda veya normal sınırların altında olması
- Gece düşük doz deksametazon inhibisyon testi (matinal serum kortizol düzeyi <18 mg / l).
- En az iki kriterin sağlanması yeterlidir.

Akromegali:

- Serum GH düzeyinin <1 ng/ml olması
- 12. haftada IGF-I düzeyinin cins ve yaşa göre normal sınırlarda olması
- OGTT testi ile GH düzeyinin <1 ng/ml olması
- En az iki kriterin sağlanması yeterlidir.

11. BULGULAR

Çalışmaya alınan 61 endokrin aktif olgunun 46'sı (75.4 %) kadın, 15'i (24.5 %) erkek, 2'si (3.27 %) pediatrik olguların ortalama yaşı kadınlarda 42.0 ± 1.5 , erkeklerde 48 ± 1.4 olup, 26'sı (42.6 %) prolaktinoma, 17'si (27.8 %) GH hormon sekrete eden adenoma, 11'i (18 %) Cushing, 6'sı (9.8 %) GH ve prolaktin sekrete eden adenom, 1 (1.6%) olgu da puberte prekoks olarak bulundu. Endokrin aktif hipofiz adenomlarının adenom tiplerine ve cinse göre dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 11.1: Opere Edilen Endokrin Aktif Hipofiz Adenomlarının Adenom Tipine ve Cinslere Göre Dağılımı

Adenom Tipi Kadın Yüzde Erkek Yüzde Toplam Yüzde

GH Sekrete eden adenom	10	16.3%	7	11.4%	17	27.8%
Prolaktinoma	22	36%	4	6.5%	26	42.6%
Kortikotropik adenom	7	11.4%	4	6.5%	11	18%
GH+ Prolaktinoma	6	9.8%	-	-	6	9.8%
Puberte Prekoks	1	1.6%	-	-	1	1.6%
Toplam	46	75.4%	15	24.5%	61	

Opere edilen olguların kadın ve erkeklerde tümör boyutlarına göre makro (>10 mm) ve mikro (<10mm) olarak dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 11.2: Opere Edilen Olguların Tümör Boyutlarına Göre Dağılımı

Cins	Makro	Yüzde	Mikro	Yüzde
Kadın	28	45.9 %	18	29.5%
Erkek	11	18 %	4	6.5 %
Toplam	39	63.9 %	22	36.06 %

61 olgunun radyolojik olarak tümör boyutları ölçülmüştür. 61 olgunun 39 (63.9 %) 'unda makroadenom mevcuttur. Makroadenom olgularından 28 (45.9 %) 'i kadın, 11 (18 %) 'i erkek hastalardır. 61 olgunun 22 (34.4 %) 'si mikroadenomdur; bunlardan 18 (29.5 %) 'i kadın, 4 (6.5 %) 'ü erkek hastalardır.

Opere edilen endokrin aktif hipofiz adenomlarının adenom tiplerine ve tümör boyutlarına göre dağılımı Tablo 11.3’de verilmiştir.

Tablo 11.3: Opere Edilen Olguların Adenom Tiplerine ve Tümör Boyutlarına Göre Dağılımı

Adenom Tipi	Sayı	Oran	Makro	Oran	Mikro	Oran
GH Sekrete eden adenom	17	27.8 %	8	47.05%	9	52.9 %
Prolaktinoma	26	42.6 %	21	80.7%	5	19.2%
Kortikotropik adenom	11	18 %	4	36.3%	7	63.6%
GH+ Prolaktinom	6	9.8 %	6	100 %	-	-
Puberte Prekoks	1	1.6 %	-	-	1	100%
Toplam	61		39	63.9%	22	36.06%

Kliniğimizde opere edilen hastaların adenom tiplerine göre, 17 (27.8 %) olgu GH sekrete eden adenom, 26 (42.6 %) olgu prolaktin sekrete eden adenom, 11 (18 %) ‘sı kortikotropik adenom, 6 (9.8 %) olgu GH ve prolaktin sekrete eden adenom,1 (1.6%) olgu puberte prekoks olmak üzere toplam 61 hasta bulunmaktadır

61 olgunun 47 ‘sinde vizyon muayenesi normal olarak bulundu 16 olguda vizyon bozukluğu tesbit edildi.Vizyon kaybı olan olguların 4 ‘ü erkek 12 ‘si kadın olarak tespit edildi.Visyon bozukluğu olan olguların 3’ü GH sekrete eden adenom, 11 ‘u hiperprolaktinoma, 2 olgu kortikotrop salgılayan adenomdu.

Kadın ve erkeklerde tümör tipine göre pre-op ve post-op hormon değerleri Tablo 11.4 ve 11.5’de verilmiştir.

Tablo 11.5: Erkeklerde Adenom Tipleri, Preoperatif ve Postoperatif Hormonal Değerleri

ERKEK	0-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80	
	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP	PRE-OP	POST-OP
PRL					PRL >600	PRL 26.7	PRL >209	PRL >209					PRL >470	PRL 13.97
							PRL 34.02	PRL 7.02						
GH					IGF-1 >1600	IGF-1 32	IGF-1 654	IGF-1 192	IGF-1 1202	IGF-1 130.82	IGF-1	IGF-1 140.08		
					GH 5.544	GH 0.011	GH 4.234	GH 0.638	GH 24.6	GH 0.026	GH 22.848	GH 0.840		
					IGF-1	IGF-1 182.81			IGF-1 >600	IGF-1 63.65				
					GH 9.59	GH 0.026			GH 28.861	GH 0.314				
									GH 4.274	GH 0.373				
CUSHİNG	KOR 19.12	KOR 1.44					KOR 23.62	KOR 5.44	KOR 18.96	KOR 0.49	KOR 53.61	KOR 45.37		
	ACTH 84.55	ACTH 3.87					ACTH 88.22	ACTH 21.33	ACTH 52.58	ACTH	ACTH 555	ACTH 455		

Kliniğimizde opere olan hastaların tümör tiplerine ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.6’de verilmiştir.

Tablo 11.6: Kliniğimizde 2010 Öncesi ve Sonrası Opere Edilen Hastalardaki Kür Oranları

KADIN + ERKEK	2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
ŞİKAYET									
AKROMEGALİ	7	5	71.4%	10	8	80%	17	13	76.4%
AKROMEGALİ + PRL	2	1	50%	4	3	75%	6	4	66.6%
CUSHİNG	2	2	100%	9	8	88.8%	11	10	90.9%
PRL	12	9	75%	14	12	85.7%	26	21	80.7%
PUBERTE PREKOKS	-	-	-	1	1	100%	1	1	100%

12. haftada prolaktin değeri normal olan ve kür kabul edilen hastaların % 80.9’unda erken dönemde (ilk 48 saat) prolaktin değeri normal bulunmuştur.

Kliniğimizde transsfenoidal cerrahi yöntemiyle opere edilen tüm hastalardaki endokrin kür oranları akromegali olgularında 76.4 % akromegali ve prolaktinomali olgularda 66.6 % cushing olgularında 90.9% prolaktinomali hastalarda 80.7% oranında bulunmuştur. Kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen akromegali vakalarında kür oranı 71.4% iken 2010 yılından sonra opere edilen vakalarda kür oranı 80%’e yükselmiştir. Akromegali ve prolaktinoma olgularında 2010’dan önceki kür oranı 50% iken 2010’dan sonra opere edilen vakalarda 75 %’e yükselmiştir. Cushing olgularında 2010 yılından önce kür oranı 100% iken 2010 yılından sonra opere edilen hasta sayısının artması ile bu oran 88.8 %’e gerilemiştir. Prolaktinoma hastalarında 2010 yılından önce opere olan vakalarda kür oranı 75 % iken 2010 yılından sonra bu oran 85.7 % ‘ya yükselmiştir.

Kliniğimizde 2010 yılı öncesi ve sonrası transsfenoidal cerrahi yöntemiyle opere edilen hastaların GH+PRL sekrete eden adenomlu hastaların prolaktinoma ve GH sekrete eden adenomlarla beraber değerlendirilerek elde edilen kür oranları tablo 11.7’da gösterilmiştir.

Tablo 11.7: Kliniğimizde 2010 Öncesi ve Sonrası Opere Edilen Hastalardaki GH+PRL Olgularının GH Sekrete Eden Adenom ve Prolaktinoma Olgularıyla Birlikte Değerlendirilmesiyle Elde Edilen Kür Oranları

KADIN + ERKEK	2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
ŞİKAYET									
AKROMEGALİ	9	6	66.6%	14	11	78.5%	23	17	73.9%
CUSHİNG	2	2	100%	9	8	88.8%	11	10	90.9%
PRL	14	10	71.4%	18	15	83.3%	32	25	78.1%
PUBERTE PREKOKS	-	-	-	1	1	100%	1	1	100%

Kliniğimizde 2010 yılı öncesi ve sonrası transsfenoidal cerrahi yöntemiyle opere edilen hastaların GH+PRL sekrete eden adenomlu hastaların prolaktinoma ve GH sekrete eden adenomlarla beraber değerlendirilerek elde edilen kür oranları akromegali olgularında %73.9, Cushing olgularında %90.9, prolaktinoma olgularında %78.1 olarak bulunmuştur. 2010 yılından önce opere olan akromegali olgularında kür oranı 66.6% iken bu oran 2010 yılından sonra %78.5'e yükselmiştir. 2010 yılından önce opere olan Cushing olgularında kür oranı %100 iken 2010 yılından sonra hasta sayısının artmasıyla bu oran %88.8 olarak bulunmuştur. 2010 yılından önce opere edilen prolaktinoma olgularında kür oranı %71.4 iken 2010 yılından sonra bu oran %83.3'e yükselmiştir.

Kliniğimizde opere olan endokrin aktif adenomların tümör boyutlarına ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.8'da verilmiştir.

Tablo 11.8: Kliniğimizde Opere Edilen Endokrin Aktif Adenomların Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

HİPOFİZ ADENOMU		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	>10MM	17	12	70.5%	23	18	78.2%	40	30	75%
MİKRO	< 10 MM	6	5	83.3%	15	14	93.3%	21	19	90.4 %

Kliniğimizde opere edilen hipofiz adenomu olgularının tümör boyutlarına göre kür oranları makro adenom için 75%, mikro adenomlar için 90.4% olarak bulunmuştur. 2010 yılından önce opere edilen hastalarla 2010 yılından sonra opere edilen karşılaştırıldığında makroadenom hastalarında 70.5%'den 78.2%' ye yükselen bir oran bulunmuştur; mikroadenomlarda 83.3 %'den 93.3%'e yükselme mevcuttur.

Kliniğimizde opere olan prolaktinomali hastaların tümör boyutlarına ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.9'da verilmiştir.

Tablo 11.9: Prolaktinoma Hastalarının Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

PRL		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	10	7	70%	11	9	81.8%	21	16	76.1%
MİKRO	< 10 MM	2	2	100 %	3	3	100 %	5	5	100 %

Kliniğimizde opere olan prolaktinoma hastalarında makro adenom için kür oranı 76.1%, mikro adenomlar için 100% bulunmuştur. 2010 yılından önce opere olan makroadenomlarda kür oranı 70% iken 2010 yılından sonra bu oran 81.8%'e yükselmiştir. 2010 yılından önce yapılan mikroadenomlarda kür oranı 100% iken bu oran 2010 yılından sonra opere olanlarda da değişmemiştir.

Kliniğimizde opere olan multihormonal GH+PRL salgılayan adenomlu ve prolaktinomali hastaların birlikte değerlendirilerek tümör boyutlarına ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.10'da verilmiştir.

Tablo 11.10: GH+PRL Salgılayan Adenomlu Hastalarla Prolaktinoma Hastalarının Birlikte Değerlendirilerek Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

GH + PRL İLE PRL		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	12	8	66.6%	15	12	80%	27	20	74.07%
MİKRO	< 10 MM	2	2	100 %	3	3	100 %	5	5	100 %

Kliniğimizde opere edilen GH+PRL salgılayan adenomlarla prolaktinoma hastalarının birlikte değerlendirilerek ele alınan değerlerde 2010 öncesi makroadenomlarda kür oranları 66.6% iken 2010 yılından sonra bu oran 80%'e yükselmiştir. Mikroadenomlarda 2010 yılından önce opere edilen hastalarda kür oran 100% iken 2010 yılından sonra bu oran 100% olarak kalmıştır.

Kliniğimizde opere edilen GH sekrete eden adenomlu hastaların tümör boyutları ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.11'de verilmiştir.

Tablo 11.11: GH Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

GH		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	4	3	75%	4	3	75 %	8	6	75%
MİKRO	< 10 MM	3	2	66.6%	6	5	83.3%	9	7	77.7%

Kliniğimizde opere olan GH sekrete eden adenomlu hastalarda makroadenom için kür oranı 75% mikroadenom için 77.7 % bulunmuştur. 2010 yılından önce opere olan makroadenomlarda kür oranı 75% iken 2010 yılından sonra 75% olarak kalmıştır. 2010 yılından önce yapılan mikroadenomlarda kür oranı 66.6% iken 2010 yılından sonra 83.3%'ye yükselmiştir.

Kliniğimizde opere olan multihormonal GH+PRL salgılayan adenomlu ve GH sekrete eden adenomlu hastaların birlikte değerlendirilerek tümör boyutlarına ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.12'de verilmiştir.

Tablo 11.12: GH+PRL Salgılayan Adenomlu Hastalarla GH Sekrete Eden Adenomlu Hastaların Birlikte Değerlendirilerek Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

GH+PRL İLE GH		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	6	4	66.6%	8	6	75 %	14	10	71.4%
MİKRO	< 10 MM	3	2	66.6%	6	5	83.3%	9	7	77.7%

Kliniğimizde opere edilen GH+PRL salgılayan adenomlarla GH sekrete eden adenomlu hastaların birlikte değerlendirilerek ele alınan değerlerde 2010 öncesi makroadenomlarda kür oranları 66.6% iken 2010 yılından sonra bu oran 75%'ye yükselmiştir. Mikroadenomlarda 2010 yılından önce opere edilen hastalarda kür oran 66.6% iken 2010 yılından sonra bu oran 83.3% olarak bulunmuştur.

Kliniğimizde opere edilen GH sekrete eden adenom ve prolaktinomali hastaların tümör boyutları ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.13'de verilmiştir

Tablo 11.13: GH ve Prolaktinoma Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

GH + PRL		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	2	1	50 %	4	3	75%	6	4	66.6%
MİKRO	< 10 MM	-	-	-	-	-	-	-	-	-

GH ve prolaktinoma sekrete eden miks tip adenomlu hastalarda makroadenom kür oranı 66.6% bulunmuştur. 2010 yılından önce opere edilen makroadenomlu hastalarda kür oranı 50% iken 2010 yılından sonra 75% kür oranına ulaşmıştır.

Kliniğimizde opere edilen kortikotrop sekrete eden adenomlu hastaların tümör boyutları ve 2010 yılı öncesi ve sonrası endokrinolojik kür oranlarına göre dağılımı Tablo 11.14'de verilmiştir.

Tablo 11.14: Kortikotrop Sekrete Eden Adenomlarda Tümör Boyutlarına Göre Kür Oranları

CUSHİNG		2007-2010			2010-2012			TOPLAM		
		HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE	HASTA	KÜR	YÜZDE
MAKRO	> 10MM	-	-	-	4	3	75%	4	3	75%
MİKRO	< 10 MM	2	2	100%	5	5	100%	7	7	100%

Kliniğimizde kortikotropik hormon sekrete eden makroadenomlu hastalarda kür oranı 75 %, mikroadenomlarda 100% kür sağlanmıştır. 2010 yılından önce makroadenomlu hasta opere edilmemiştir. 2010 yılından sonra opere edilen makroadenomlarda kür oranı 75% olarak bulunmuştur. 2010 yılından önce opere edilen mikroadenomlu hastalarda kür oranı 100% iken 2010 yılından sonra bu oran korunmuştur.

Kliniğimizde 2010 yılından sonra opere edilen 1 puberte prekoks olgusunda endokrinolojik kür elde edilmiştir.Hastanın kliniğinde de (pubertede) gerileme olmuştur.

12. TARTIŞMA

Hipofiz adenomlu hasta tek başına yada kombine olarak üç tablo ile müracaat edebilir. Birinci tablo hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Bu durumda Amenore Galaktore sendromu, Akromegali, Gigantizm, Cushing hastalığı, sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekretuar etkiler görülür. İkinci tablo büyük nonfonksiyone hipofiz adenomu, nadir olarak da hipofiz apopleksisi sonucunda normal hipofiz glandının yada stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişir. Son olarak üçüncü tabloda ise hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, fonksiyon durumu, tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi etkileyen faktörlerdir (Hardy 1996). Bu nedenle hipofiz adenomlarının klinik seyirleri, tedavi yaklaşımları farklı olacağından her bir adenom tipi ayrı olarak incelenecektir.

Prolaktinomalı olguların tedavi seçenekleri konusundaki tartışma hala güncelliğini korumaktadır. Tedavi edilmeyen mikroprolaktinomaların doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. En uygun tedavi seçeneği tümör boyutları, serum PRL seviyesi, hastanın yaşı, genel sağlık ve ilgili cerrahi riski, hastanın medikal tedaviye uyumu ve fertilitiyi istemesi gibi faktörler rol oynar (Wilson.1997). Prolaktinomalarda tedavide amaç tümör kitlesinin azaltılması, hiperprolaktineminin düzeltilmesi ve anterior pitüiter fonksiyonun korunmasıdır. Bu tedavide prensip prolaktin seviyelerinin tam olarak normale dönmesidir. Çünkü uzamış hiperprolaktinemi durumu önemli derecede osteoporoz ve infertilite nedenidir (Couldwell ve ark. 1995).Son dönemlerde yapılan çalışmalarda PRL hastalarında ilk tedavi seçeneğinin Dopamin agonistleriyle yapılan medikal tedavi olduğu savunulmaktadır (Casanueva FF ve ark. Clin Endocrinol 2006).

Bromokriptin tüm prolaktinomalarda % 60-90 oranında prolaktin seviyesini normale getirir. Makroadenomaların % 60-80'inde tümör hacmini %25 oranında azaltır (Jaquet 1993). Bromokriptin tedavisi ile prolaktin seviyelerindeki azalma saatler içinde, tümör boyutlarındaki küçülme ise birkaç günde başlar. Maksimum küçülme 3-12 ay arasında sağlanır. Bromokriptin tedavisi tümörosidal değildir. Hastalar bu ilacı hayat boyu almak zorunda oldukları için uzun dönem takiplerinin yapılması gerekmektedir. Böyle bir uygulama yüksek maliyetlere sebep olmakta ve hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir (Kars M ve ark. Eur J Endocrinol 2007) Bununla beraber dopamin agonisti kullanımını bırakan hastaların yapılan kontrollerinde %21 oranında prolaktin seviyeleri normal

bulunmuştur (Dekkers OM ve ark. J Clin Endocrinol Metab. 2010).Bromokriptin tedavisi perivasküler fibrozis ve cerrahi klivaj alanının obliterasyonuna neden olabilir. Landolt ve ark. en az 1 yıl bromokriptin tedavisi alan hastalar ile almayan hastaların cerrahi sonuçlarını kıyasladılar. Bromokriptin alan hastalarda başarı oranı % 44 iken ilaç almayanlarda % 81 olarak buldular ve bromokriptin tedavisi ile oluşan fibrozisin hastalardaki kür oranını etkilediğini ileri sürdüler. Fibrozisin tümörün tam olarak çıkarılmasına engel olduğu kanaatine vardılar (Landolt 1990).. Bizim dopamin agonisti kullanan olgularımız ile ilgili yeterli dosya bilgisi olmadığı için dopamin agonisti kullanımının operasyon başarısını nasıl etkilediği ile ilgili bir yorum yapamıyoruz.Ancak kullanım süresini kesin bilmemekle birlikte dopamin agonisti kullanmış mikroadenomlu olgularda operasyon sırasında ciddi fibrozise rastlanmamıştır.

Kadın hastalarda tümör 12 mm'den geniş ise gebe kalmayı arzu ediyorsa, gebelikte tümör büyümesi riskinden ve nörolojik semptomlardan kaçınmak için gebe kalmadan önce tümör rezeksiyonu tercih edilir. Şayet tümör 12 mm'den küçük ise gebelik esnasında nörolojik disfonksiyon riski % 1'den azdır (Eisenberg ve ark. 1994)). Hamilelik esnasında tümör genişlemesi varsa bromokriptin tedavisi etkili ve güvenlidir. Konjenital anomali, spontan abortus yada multiple doğumların riskini artırmaz. Hamilelik esnasında bromokriptin tedavisi alan kadınların çocuklarında motor ve fizyolojik gelişmeler normaldir.

Kliniğimizde opere edilen 26 prolaktinomali hastanın 11'inde görmede azalma ve vizyon defekti 3'ünde frontal veya temporal lob basısına bağlı epileptik nöbet,2'sinde hipotalamik disfonksiyon,diğer opere edilen prolaktinomali hastalarda ise medikal tedaviye rezistans, intolerans gelişmesi veya medikal tedaviyi istememe gibi nedenlerle operasyon kararı verilmiştir.

Son yıllardaki çalışmalar mikrocerrahi yöntemiyle opere edilen mikro prolaktinomali hastalarda cerrahi komplikasyonun çok az bir oranda olduğunu ve endokrinolojik remisyonun son derecede yüksek düzeyde olduğunu vurgulamaktadır (Kreutzer ve ark. 2008,,Babey ve ark. 2011). Prolaktin sekrete eden adenom kistik, kısmen nekrotik, anlamlı kan kolleksiyonu içermedikçe, kan prolaktin düzeyi tümörün boyutunu gösterir. Ayrıca preoperatif bazal PRL düzeyi sonucu doğru tahmin etmemizi sağlar, cerrahi kür sağlanabilirliği direkt olarak bazal PRL düzeyiyle ters ilişkilidir. Hatta postoperatif 1-2 gün içerisinde elde edilen PRL düzeyi sonucu daha doğru tahmin etmemizi sağlar; ölçülemeyen

düze (2 µg/L) %90'dan fazla kür olabileceğini gösterir. Postoperatif düzeylerin normal düzeyin üst limitinin biraz üzerinde olması adenomun inkomplet çıkarıldığını gösterir (Wilson 1997). Transsfenoidal cerrahi sonrası mikroprolaktinomalarda normal prolaktin sonuçlarının elde edilme oranı % 60-90 arasındadır. En iyi sonuçlar preoperatif PRL düzeyi < 200ng/ml'nin altında olan hastalarda alınmaktadır (Tindall ve ark 1996. Reilly 1996). Massoud ve ark. 64 mikroprolaktinomalı olgunun % 90'ında normal prolaktin konsantrasyonunu elde ettiklerini bildirmişlerdir (Massoud ve ark. 1996). Makroadenomlarda orta derecede suprasellar ekstansiyon varsa ve radyolojik olarak invazyon bulgusu yoksa mikroadenomlarla benzer sonuçlar alınmaktadır (Landolt 1990). Feigenbaum ve ark. makroadenomların % 77'sinde, mikroadenomların % 85.7'sinde kür elde ettiklerini bildirmişlerdir. Olguların % 74,3'ünde total tümör eksizyonu, % 6'sında rezidü tesbit etmişlerdir (Feigenbaum ve ark. 1996). Bizim olgularımızda makroadenomların %76.1 'inde, mikroadenomların %100'ünde kür sağlanmıştır. Randall ve ark.'ları 84 prolaktinoma serisinde preop PRL düzeyi < 100 ng/ml olan olgularda % 88 kür, preoperatif PRL düzeyi 100ng/ml veya daha fazla olanlarda % 50 kür ve diffüz adenomların % 50'sinde, invaziv adenomların % 25'inde başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (Randall ve ark. 1983). Tyrrell ve ark. 219 prolaktinoma olgusunda preoperatif PRL düzeyi < 100ng/ml olan olguların %92'sinde, intrasellar mikroadenomlu olguların %91'inde remisyon elde etmişler; intarsellar makroadenom yada ılımlı suprasellar ekstansiyonu veya fokal sfenoid sinüs invazyonu olan makroadenomlu olgularda % 80-88 remisyon elde etmişler. Bizim olgularımızda PRL düzeyi <100 olan 16 hastada %87.5, PRL düzeyi >100 olan 10 hastada %60 kür elde edilmiştir. Literatürle uyumludur. 2010 yılından önce opere olan 12 prolaktinoma olgusunda kür oranı %75 iken 2010 yılından sonra opere edilen 14 prolaktinoma olgusunda kür oranı %80.7'ye yükselmiştir. Kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen 10 makroadenomlu prolaktinoma hastalarında kür oranı %70 iken 2010 yılından sonra opere edilen 11 makroadenomlu prolaktinoma vakasında kür oranı %81.8'e yükselmiştir. 2010 yılından önce opere edilen 2 mikroadenomlu prolaktinoma hastasında kür oranı %100 iken 2010 yılından sonra opere edilen 3 mikroadenomlu prolaktinoma hastada kür oranı %100 olarak bulunmuştur. 2010 yılı sonrası kür oranlarında ki %10 ve üstü artış ile literatürdeki yüksek yüzdelerle daha çok yaklaşmıştır. Cerrahi teknik ve yöntemlerdeki iyileşme kür oranlarını da olumlu etkilemiştir.

Tedavi edilmemiş akromegali mortalite riskini iki kat artırır. Her akromegali olgusunu mutlaka tedavi etmek bir zorunluluktur. Tedavi sonrası GH seviyelerinin tekrar

normal seviyeye gelmesi ile beklenen yaşam süresi uzatılır (Seri ve ark. 2004). Akromegalili hastaların primer tedavisinde cerrahi tercih edilir. Bazı akromegali hastalarında, kontrol edilemeyen diabet, hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği olabilir ve bu hastaların anestezi alması sakıncalıdır. Bu hastalarda somatostatin içeren preoperatif medikal hazırlık mantıklı olabilir. Yine de bugün akromegali için kesin tedavi transsfenoidal cerrahidir.

Preop bazal GH değerleri 50 ng/ml'nin altında olan hastalar cerrahi sonrası remisyon şansı yüksek olan hastalardır. Mikroadenomlu hastalar cerrahi sonrası iyileşme meyilleri en iyi olanlardır. En kötü sonuçlar belirgin derecede yüksek GH seviyeleri olan invaziv tümörlü hastalarda görülür (Laws Jr 1996).

Abosch ve ark. 254 akromegali olgusunda transsfenoidal mikrocerrahi adenom rezeksiyonuyla % 76 remisyon, %24 hastalığın devam ettiğini bildirmişler (Abosh ve ark. 1998). Shimon ve ark. 98 transsfenoidal cerrahi geçiren akromegali olgusunda endokrinolojik takipleri değerlendirmişler ve tek operasyonla % 74 remisyon elde etmişlerdir. Kliniğimizde opere edilen GH sekrete eden adenomların %76.4'ünde post-op GH düzeyleri <1.0 ng/ml olarak tespit edilmiş ve bu hastalarda klinik olarak düzelme gözlenmiştir. 11-20 mm makroadenomların % 73'ünde, 20 mm'den büyük makroadenomların % 20'sinde remisyon başarabilmişlerdir. Preop GH düzeyleri 50 ng/ml'nin altında olanlarda % 85, 50 ng/ml'nin üzerinde olanlarda % 30 remisyon elde ettiklerini bildirmişlerdir (Shimon ve ark. 2001). Bizim serimizde preop GH düzeyi < 50 ng/ml olan 17 olgunun %76.4'ünde remisyon elde edilmiştir ve literatürle uyumludur. GH sekrete eden adenom nedeniyle kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen 7 hastada kür oranı %71.4 iken 2010 yılından sonra opere edilen 10 hastada kür oranı %80'e yükselmiştir. Makroadenom 8 olgumuzda remisyon oranı %75, mikroadenom olan 9 hastada remisyon oranı %77.7 olarak tespit edildi. Literatürle uyumludur. Kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen 4 makroadenomlu olguda kür oranı %75 iken bu oran 2010 yılından sonra opere edilen 4 makroadenomlu hastada %75 olarak kalmıştır. Kliniğimizde 2010 yılından önce opere edilen 3 mikroadenomlu olguda kür oranı %66.6 iken 2010 yılından sonra opere edilen 6 hastada bu oran %83.3'e yükselmiştir. 2010 yılından sonra GH salgılayan adenomlarda genel olarak %10' a yakın kür oranında artış, mikroadenomlarda ise %20'ye yakın kür oranında artış elde edilmiştir ve literatürdeki yüksek oranlar yakalanmıştır.

Hem GH, hemde prolaktin salgılayan multihormonaladenomların bizim serimizde hem sayısının az olması, hem de hepsinin makroadenom olması, bunların sadece GH veya sadece prolaktin salgılayan adenomlarla kür oranının kombine edilmesi saf GH veya prolaktin salgılayan adenomların kür değerlerinde hafif bir düşmeye neden olmuştur.

Cushing hastalığının genel olarak kabul edilen primer tedavisi selektif transsfenoidal adenomektomidir (Mampalam ve ark. 1988).Cerrahi eksplorasyon ile adenom genellikle ortaya çıkarılır, adenom bulunamazsa ve hasta fertilitte istemiyorsa hipofizin % 80-90'ı çıkarılmalıdır. Cerrahi serilerde negatif eksplorasyon oranı % 5-20 bildirilmiştir (Tindal ve ark. 1990).Bu yüzden Cushing hastalığında titiz bir cerrahi eksplorasyon gerekliliği açıklanmaktadır.

Bogan ve ark. 100 vakalık Cushing serilerinde % 78 başarı ve şifa sağlandığını belirttiler. Olguların % 12'sinde spesifik tanı bilinmeden kalmış, bu oran Hardy'nin 75 vakalık serisinde % 13'dür. Olguların % 71'inde tümör sella içinde sınırlanmış ve bu tümörlerde % 11 terapotik başarısızlık elde edilmiş. Makroadenom insidansını % 22, Hardy ise %11 olarak bildirmiştir (Bogan ve ark. 1983). Transsfenoidal cerrahi tedavi sonrası mikroadenomlarda remisyon oranı % 85-95 arasında bildirilmektedir (Luadecke ve ark. 1996). Shimon ve ark. 82 Cushing olgusunda kür oranı % 78 olarak bildirmişlerdir (Shimon ve ark. 2002). Bizim serimizdeki Cushing olgularında % 90 remisyon elde edilmiştir ve literatürdeki iyi sonuçlarla uyumludur.Makroadenomlarda remisyon oranı daha düşük oranda bildirilmektedir. Laws 36 hastalık makroadenom serisinde remisyon oranı % 58 olarak bildirilmiştir (Luadecke ve ark. 1996). Kliniğimizde opere edilen makroadenomlu Cushing olgularında endokrin kür oranı %75, makroadenomlarda ise kür oranı %100 olarak bulunmuştur.Kliniğimizde 2010 yılından sonra opere edilen 4 makroadenomlu hastada kür oranı %75, 5 mikroadenomlu hastada kür oranı %100 olarak bulunmuştur.Kliniğimizde 2010 yılından öncesi opere edilen 2 mikroadenomlu hastanın kür oranı %100 olarak bulunmuştur ve 2010 yılı sonrası opere edilen mikroadenomlu vakalarda kür oranı yine 100% olarak kalmıştır. 2010 yılı öncesi makroadenomlu olgu olmadığı için 2010 yılı sonrası ile kıyaslama yapılamamıştır.

Tirotrop adenomlar pitüiter hormon aktif tümörlerin en az görülen tipidir, tüm pirüiter adenomların % 1'inden azında görülür. Beck- Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tesbit etmişlerdir (Beck-Peccoz ve ark. 1996). Tirotrop adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radioterapi ve somatostatin analogları

ile medikal tedavidir. Cerrahi tirotrop adenomlu hastalarda ilk tercihtir. Beck-Peccoz ve arkadaşları 177 vakalık gözden geçirmelerinde yalnızca cerrahi ile % 33 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tirotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radioterapi gerektiğini rapor etmişlerdir. Preoperatif okreotid tümör küçülmesinde ve TSH kontrolünde etkili değildir. Sanno ve ark. 16 tyotropin pitüiter adenom olgusunda cerrahi ile % 62,5, cerrahinin radyasyon ve medikal tedaviyle kombinasyonu ile % 87,5 remisyon bildirmişlerdir (Sanno ve ark. 2000). Mindermann ve Wilson'ın serilerinde 20 (% 63) invazif tümörlü olgu mevsutmuş ve bunların 6'sına postoperatif sellar irradyasyon uygulanmış. 6 olgudan 1'ine irradyasyon sonrası rekürrens nedeniyle ikinci operasyon uygulanmış (Mindermann ve ark. 1993). Bizim serimizde tirotrop adenom yoktur.

Kliniğimizde opere edilen bir puberte prekoks olgusunda transfenoidal cerrahi sonrası GnRH LH ve FSH düzeylerinde düşme gözlenmiş ve klinik olarak da pubertede gerileme elde edilmiştir.

13. SONUÇ VE ÖNERİLER

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

Hipofiz adenomlarında en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümör çıkarılırken normal pitüiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır. CT ve özellikle de MR adenoma yapılacak cerrahi girişime karar vermede ve postoperatif rezidü kontrolünde yardımcı görüntüleme teknikleridir. Preop ve postop endokrinolojik değerlendirmeler endokrinopatilerin varlığının saptanmasında ve cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde rol oynarlar.

Nonfonksiyonel adenomlarda cerrahi tedavinin primer amacı, adenomun totale yakın veya subtotal çıkarılması ve normal hipofiz fonksiyonunun korunmasıdır. Fonksiyonel adenomlarda ise tam bir endokrinolojik kürün sağlanabilmesi için total çıkarılmasıdır. Mikroadenomlarda selektif adenomektomi ile tam bir iyileşme sağlanır. Kavernoöz sinüs invazyonu olan veya suprasellar uzanımı olan makroadenomalarda cerrahi tedavi ile tam bir iyileşme sağlamak daha zordur. Hipofizde rezidüel adenomu olan hastalara radyoterapi yapılması uygun olmakla birlikte her hasta için uygun görülmemektedir. Ayrıca radyoterapinin etkilerinin geç ortaya çıkacağı da akılda bulundurulmalıdır. Cerrahi tedavi sonrası radyolojik veya semptomatik bulgu olmasa bile hastalara uzun süreli takip yapılmalıdır.

Sonuç olarak hipofiz adenomları için transsfenoidal cerrahi hem makro hem de mikroadenomlarda güvenli ve etkin bir yöntem olmasının yanı sıra normal hipofiz dokusunun korunmasında ve endokrinolojik iyileşmede de uygun bir tekniktir.

14. KAYNAKLAR

- Marie P:** Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale, des extremités superieures, inferieures, et cephaligue. Rev med 6: 297-333, 1886
- Collins WF:** Hypophysectomy: historical and personal perspective. Clin Neurosurg 21: 68-78, 1974
- Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH, et al:** Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery, ed 7. New York: McGraw-Hill, 1999, pp 1613-1659
- Giordano F:** Compendio di Chirurgia Operativa Italiana, ed 2. Torino, Italy: UTET, 1911 (Reference unverified).
- 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.
- Liu JK, Das K, Weis MH, Laws ER Jr, Couldwell WT:** The history and evolution of transsphenoidal surgery. J Neurosurg. 2001 Dec;95 (65): 1083-96.
- Kocher T:** Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. Dtsch Z Chir 100: 13-37, 1909
- Kanavel AB:** The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation with a description of the technic. JAMA 53: 1704-1707. 1909
- Cushing H:** The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 63: 1515-1525, 1914
- Cushing H:** Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). Br J Surg 26: 811-921, 1939
- Dott NM, Bailey P:** A consideration of the hypophyseal adenomata. Br J Surg 13: 314-366, 1925
- Horwitz NH:** Library: historical perspective: Norman M. Dott (1897-1973). Neurosurgery 45: 944-948, 1999
- Hardy J:** Transsphenoidal pituitary Approach to the Gland in Robert H Wilkins, setti S Rengachary (eds). Neurosurgery Vol I 1375-1384, 1996 USA.
- Hardy J:** (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) Union Med Canada 96: 702-712, 1967 (Fr).

- Welbourn RB:** The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100: 1185-1190, 1986
- Hardy J:** Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217, 1969
- Bushe KA, Halves E:** Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. *Acta Neurochir* 41: 163-175, 1978
- Yaniv E, Rappaport ZH:** Endoscopic transseptal transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Neurosurgery* 40: 944-946, 1997
- Jho HD, Carrau RL:** Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87: 44-51, 1997
- James K. Liu, M.D., Kaushik Das, M.D., Martin H. Weiss, M.D., Edward R. Laws, Jr., M.D., and William T. Couldwell, M.D., Ph.D.:** The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 95: 1083-1096, 2001
- Dere F:** Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji. Çukurova Üniversitesi Tıp. Fak. Yay. Kurulu Adana 1996
- Kayalı H, Satioğlu G, Taşyürekli M:** İnsan Embriyolojisi. 7. Basım Alfa Basım – yayın Sayfa 167-169, 1992 99
- Tindall GT, Borrow LD:** Tumors of the sellar and parasellar area in aduty in youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company pp* 3347-3504, 1997
- Dillon, R. S.:** Handbook of Endocrinology: Diagnosis and Management of Endocrine and Metabolic Disorders, 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980
- 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.*
- 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
- 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.*
- Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr.** Neurovascular relation ships of the sphenoid sinüs. *J. Neurosurg* 50: 31-39, 1979
- Kaplan AH, Browden J, Kriegen JA:** İntracavernous connections of the cavernous sinuses. *J. Neurosurg Vol: 45, August 1976*

- Krisht FA**, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. *Neurosurgery* Vol 35, No: 5, November 1994
- Leclernco AT**, Grisolli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg* 58: 678-681, 1983
- Renn HW**, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg* Vol: 43, September 1975
- 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. 100
- Furth J**, Veda G, Clifton KH: the pathophysiology of pituitaries and their tumors: Methodological advances. In Buusch H. Ed. *Methods in Cancer research* vol. 10. New. York. Academic press 1973: 201-277.
- Kovacs K**, Horvath E. Tumors of the pituitary gland. In: Hartmann WH, Subin LH, ed. *Atlas of tumor pathology. Fascicle 21.21nd series.* Washington DC: Armed forces Institute of Pathology, 1986: 1-269.
- 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.* 1990: 65: 461-474.
- Rutka JT**, Hoffman KJ, Drake JM, et al. Suprasellar and sellar tumors in childhood and adolescence. *Neurosurg clin. N Am* 1991, 113; 1066-1070.
- Pichon MF**, Bression D, Peillon F, Milgrom E. Estrogen receptors in human pituitary adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51: 897-902.
- Stefaneanu L**, Kovacs K, Horvath E, et al. In situ hybridization of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 83-88.
- Kovacs K**, Stefaneanu L, Ezzat S, Smyth HS. Prolactin producing pituitary adenoma in a male to female transsexual patient following profl. estrogen administration: A morphologic study. *Arch Pathol Lab med* 1994; 118: 562-565.
- Scheithauer BW**, Laws ER, Kovacs K, et al. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Seminars in Pathol* 1987; 4: 205-211.
- Prager Melmed S**. Molecular pathology of sporadic pituitary tumors. *Endocr Pathol* 1993; 4: 175-177.
- Thapar K**, Kovacs K, Laws ER Jr. The pathology and molecular biology of pituitary adenomas. *Adv. Tech. Stand Neurosurg* (in press).

- Landis CA**, Harsh G, Lyons J et al. Clinical carecteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J clin Endocrinol Meteb* 1990; 71: 1416-1420.
- Vallar L**, Spada A, Giannnattasio G. Altered Gs and adnylate cyclase activity in human GH secreting pituitary tumors. *Nature* 1987; 330: 566-567.
- Thapar K, Kovacs K**, Hirvath E, et al.: Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins settins Rengachary Second edition. Vol: 1, p 1273-1289, 1996 USA.
- Wilson CB**: Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 82, No: 8, May 1997.
- Vezone 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.
- Kovacs K**, Scheithauer B, Horvath E, Lloyd R: The World Health Organization classification of adenohypophyseal neoplasms: A proposed five-tier scheme. *Cancer* 78: 502-510, 1996.
- Asa SL**, Kovacs K, Horvath E, et al. Sellar glomangioma. *Ultrastruct pathol* 1984; 7; 49-54.
- Ramsay JA**, Kovacs K, Scheithauer BW et al. Metastatic carcinoma to pituitary adenoma; report of two cases. *Exp. Clin. Endocrinol* 92: 69-76.1988.
- Colohan ART**, Grady MS Bonnin JM, et al. Ectopic pituitary gland simulating a suprasellar tumor. *Neurosurgery* 20; 43-48. 1986.
- McComp DJ**, Ryan N, Horvath E, Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. *Arch pathol Lab Med* 1983; 107: 488-491.
- McCutcheon IE**, Weintraub BD, Oldfield EH. Surgical treatment of thyrotropin secreting pituitary adenomas. *J. Neurosurg* 1990; 73; 674-683.
- Berland RM**, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent strctures in 225 human autopsy cases *J Neurosurg* 1968; 28; 93-99.
- Obenchain TG**, Becker DP. Apscess formation in a rathke's cleft cyst: Case report *J Neurosurg* 1972;36: 359-362.
- Feigenbaum SL**, Martin MC, Wilson CB, Jaffe RB. Lymphocytic adenohypophysitis: a pituitary mass lesion occuring in pregnancy. Priposal for medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1549-1555.

- Schubiger O:** Radology of pituitary adenomas. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL. Pituitary Adenomas New York Churchill livingstone 1996: pp. 177-219.
- Muhr C,** positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: landolt AM, Vance ML, Reilly PL. Pituitary Adenomas new York Curchill livingstone 1996; pp. 353-361.
- Thorner MO,** Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, (eds): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 221-310.
- Molitch ME:** Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 877-901, 1992.
- Ezzat S, Mehmed S:** Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia ? *J Clin Endocrinol Metab* 72: 245-249, 1991.
- Ezzat S,** Strom C, Mehmed S: Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 114: 754-758, 1991.
- Alexander L,** Appleton D, Hall R, Ross WM: Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 12: 71-79, 1980.
- Faglia G,** Arosio M, Bazzoni N: Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 575-595, 1992.
- Jaffe CA,** Barkan A: Treatment of acromegaly with dopamine agonist. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 713-735, 1992.
- Laws ER,** Thapar K: Recurrent pituitary adenomas. In Landolt A, Vance M, Reilly P (eds): Pituitary Adenomas. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1996, pp 385-394.
- Luciano MG,** Oldfield EH: The diagnosis of Cushing's disease. In Cooper PR (eds): Cotemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990, pp 101-123.
- Mamelak AN,** Dowd FC, Tyrrell JB, McDonald FJ, and Wilson CB: Venous Angiography is Needed to Interpret Inferior Petrosal Sinus and Cavernous Sinus Sampling Data for Lateralizing Adrenocorticotropin-Secreting Adenomas. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 81, No.2, 475-481, 1996.
- Newll-Price J,** Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19: 647-672, 1998.
- Beck-Peccoz P,** Brucker-Davis F, Persani L, et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 17: 610-638, 1996.

- Ebersold MJ**, Quast LM, Laes ERJ, et al: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 64: 713-719, 1986.
- Ebersold MJ**, Laws ER, Schelthaver BW, et al: Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery. A clinicopathological and immunocytochemical study. *J Neurosurg* 58: 315-320, 1983.
- Onesti TS**, Wisniewski T, Post DK: Clinical versus subclinical pituitary apoplexy presentation surgical management and outcome in 21 patients. *Neurosurgery* Vol: 26, No: 6, 1990.
- Cardoso E**, Peterson E: Pituitary apoplexy: A review. *Neurosurgery* 14: 363- 373, 1984.
- Laws ERJ**: Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 283-292.
- Laws ERJ**: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 357-362.
- 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.
- Jho HD**, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *J Neurosurg* 87: 44-51, 1997.
- Zervas NT**: Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, 1984, pp 377-385.
- Laws ER**, Fode NC, Redmond MJ: Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy: an assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 63: 823-829, 1985.
- Laws ER**, Thapar K: Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28: 119-131, 1999.
- Laws ER**: Pituitary Tumors. In Little JR, Awad IA (eds): *Reoperative Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 106-112.
- Laws ER Jr**: Acromegaly and gigantism in Robert H Wilkins, setti spangachy (eds) *Neurosurgery* pp: 1317-1320, 1996.
- Couldwel TW**, Simard TM, Weiss HM: Surgical management og Growth hormone-secretery and prolactin-secreting pituitary adenomas in Schimidek HH, Sweet WH (eds), *operative neurosurgical techniques, indications, methods and results*. pp. 305-313, 1995.

- Jaquet P:** Medical therapy of prolactinomas *Acta Endocrinologica* 129 (suppl) 31-33, 1993.
- Landolt AM:** Prolactinomas; Pre-operative bromocriptine treatment perspectives in *Neurological surgery* 1: 105-119, 1990.
- Tindall GT, Reisner A:** Prolactinomas in Robert H Wilkins, settis Rengachery. *Neurosurgery* pp. 1299-1307, 1996.
- Reilly PL:** Prolactinomas; Surgical results and prognosis. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL: *Pituitary adenomas*. New York Curchill Livingstone pp 363-375, 1996.
- Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beaugard:** Transsphenoidal Adenectomy for Microprolactinomas: 10 to 20 years of follow up. *Surg Neurol* 45: 341-346, 1996.
- Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB:** Extensive Personal Experience: Transsphenoidal Pituitary Resection for Preoperative Diagnosis of Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma in Women: Long Term Follow-Up. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 81, No: 5, 1996.
- Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, Ebersold MJ, et al:** Transsphenoidal Microsurgical Treatment of Prolactin-Producing Pituitary Adenomas. *Mayo Clin Proc* 58: 108-121, 1983.
- Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:** Transsphenoidal Microsurgical Therapy of Prolactinomas: Initial Outcomes and Long-term Results. *Neurosurgery* Vol: 44, No: 2, 1999.
- Serri O, Beaugard C, Hardy J:** Long-Term Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperativ Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2): 658-661, 2004.
- Ross DR, Wilson CB:** Result of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in series of 214 patients. *J Neurosurg* 68: 854-867, 1988.
- Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR et al:** Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and LongTerm Results. *J Clin Endocrinol and Metab* Vol. 83, No. 10, 1998.
- Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M:** Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Endocrinological Follow-up of 98 Patients. *Neurosurgery* Vol. 48, No. 6, 2001.
- Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB:** Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease. *Annals of Internal Medicine* 109: 487-493, 1988.
- Tindal GT, Herring CI, Clark RV et al:** Cushing's disease result of transsphenoidal microsurgery with emphasis on surgical failures. *J Neurosurg* 72: 363-369, 1990.

- Bogan JE**, Tyyrell BJ, Wilson CB: transsphenoidal microsurgical management of cushing's disease: Report of 100 cases. *J Neurosurg* 59: 195-200, 1983
- Shimon I**, Ram Z, Cohen Z et al: Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: Endocrinological Follow-up Monitoring of 82 Patients. *Neurosurgery* Vol. 51, No. 1, 2002.
- Sanno Naoko**, Teramoto A, Osamura Yoshiyuki: Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg* 93: 194-200, 2000.
- Mindermann T**, Wilson CB: Thyrotropin-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg* 79: 521-527, 1993.
- Onesti St**, Wisniewski T, Post KD: Clinical versus subclinical pituitary apoplexy presentation surgical management and outcome in 21 patients *Surgical Neurology* 26: 980-986, 1990.
- Ciric I**, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D: Complications of Transsphenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. *Neurosurgery* Vol. 40, No. 2, 1997. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery the Herbert olivecrona lecture. *J Neurosurg* 61: 814-833, 1984.
- Black PM**, Zervas NT, Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation. For pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20: 920-924, 1987.
- Freidberg SR**, Hybels RL, Bohigian RK: Closure of cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal surgery: Technical note. *Neurosurgery* 35: 159-160, 1994.
- D'Arrigo C**, Landolt AM: Fibrin sealing of mucopericondrial flaps in endonasal-transsphenoidal surgery: Technical note. *Neurosurgery* 35: 529- 532, 1994.
- Coalo A**, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G: Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2.200-210, 2006
- Schlechte JA**: Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2861- 2865, 2007
- Van Der Lely AJ**, Kopchick JJ: Growth hormone receptor antagonist. *Neuroendocrinology* 83: 264-268, 2006
- Burt MG**, Ho KK: Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J* 36: 437 - 444, 2006
- Neggers SJ**, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herper WW, van der Lely AJ: Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (12): 4598-4601, 2007

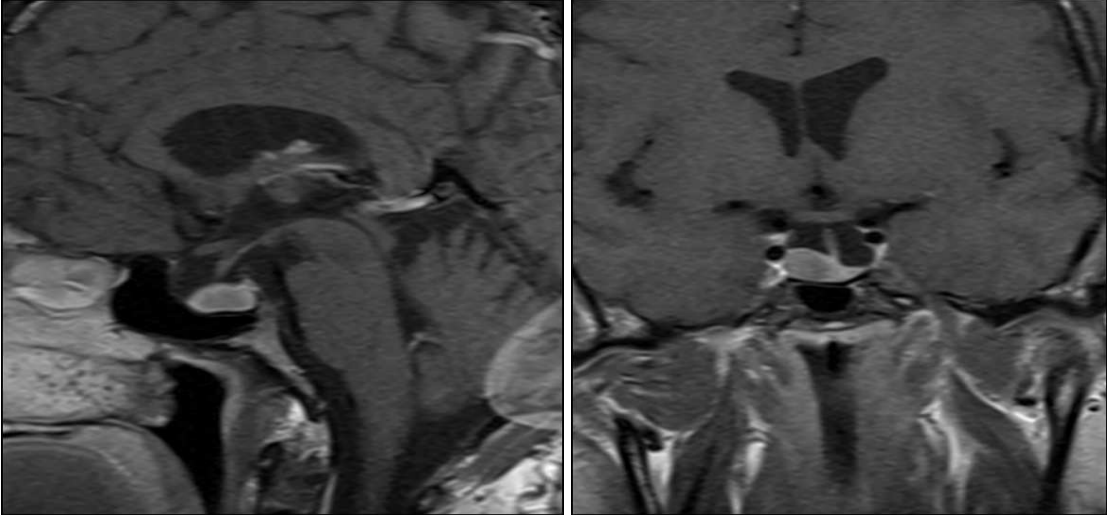
- Grigsby PW**, Sheline GE. Pituitary in principles and practice of Radiation oncology Perez C, Brady LW, J.B Lippincott company, Philadelphia ch. 24: 564-582. 1993.
- Gey J**, Moncusso A, Back R, et al. Radiation induced optic neuropathy. A Magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 74: 426-432, 1991.
- Al-Mefty O**, Roth JK, Smith R. The long side effects of radiation therapy for benign tumors in adults. *J Neurosurg* 73: 502-512, 1990.
- Robayasi T**, Moni Y, Uchiyana Y, et al. *J Clin Endocrin Met* 89: 6348-6357, 2004.
- Jane JA Jr**, Vance ML, Laws ER Jr. Stereotactic radiosurgery for hypersecreting pituitary tumors. *Neurosurgical Focus* 14 (5), 2003.
- Thapar K**, Kovacs K, Scheithauer BW, Muller PJ: Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. 94The Practice of Neurosurgery Tindall GT, Cooper PR, Barrow BL pp. 1021-1065: 1995.
- Casanueva FF**, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65: 265- 73. Medline: 16886971 doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562
- Kars M**, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2007;157: 133-9. Medline: 17656590 doi: 10.1530/EJE-07-0259
- Dekkers OM**, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 43-51. Medline: 19880787 doi: 10.1210/jc.2009-1238
- Kreutzer J**, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol*. 2008;158: 11-8. Medline: 18166812 doi: 10.1530/EJE-07-0248
- Babey M**, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011;14: 222-30. Medline: 21170594 doi: 10.1007/s11102-010-0283-y
- Scheithauer BW**, Kovacs KT, Laws ER Jr., and Raymond V. Randall: Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 65: 733-744, 1986.

15. EKLER

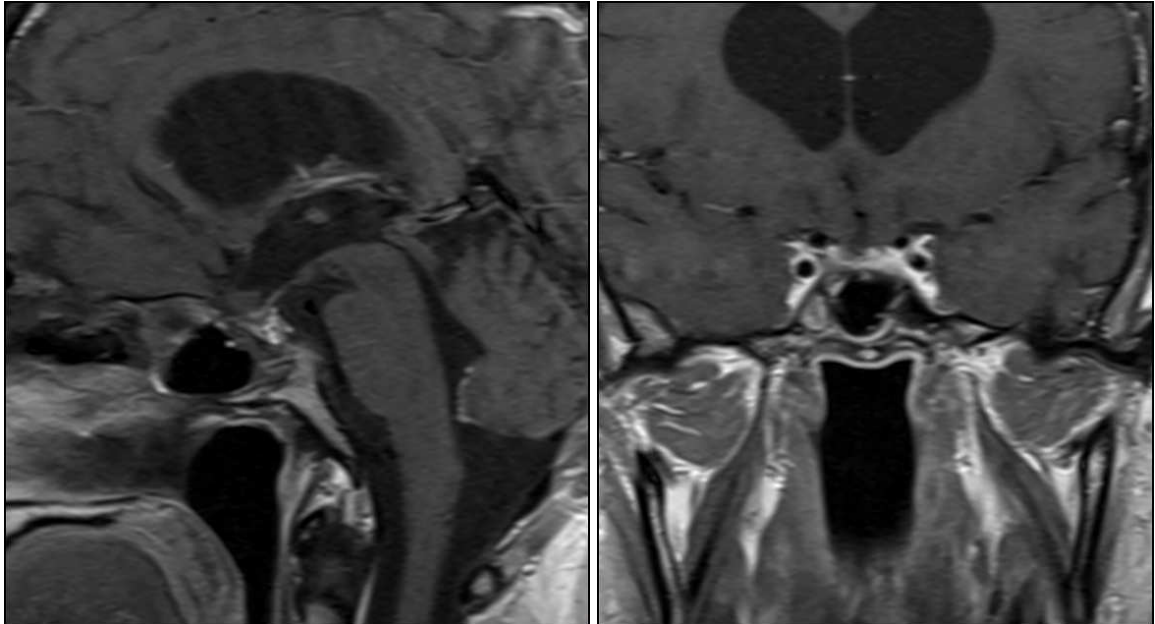
15.1. Olgu Örnekleri

(PREOPERATİF VE POSTOPERATİF MR İNCELEMELERİ)

Olgu No: 48



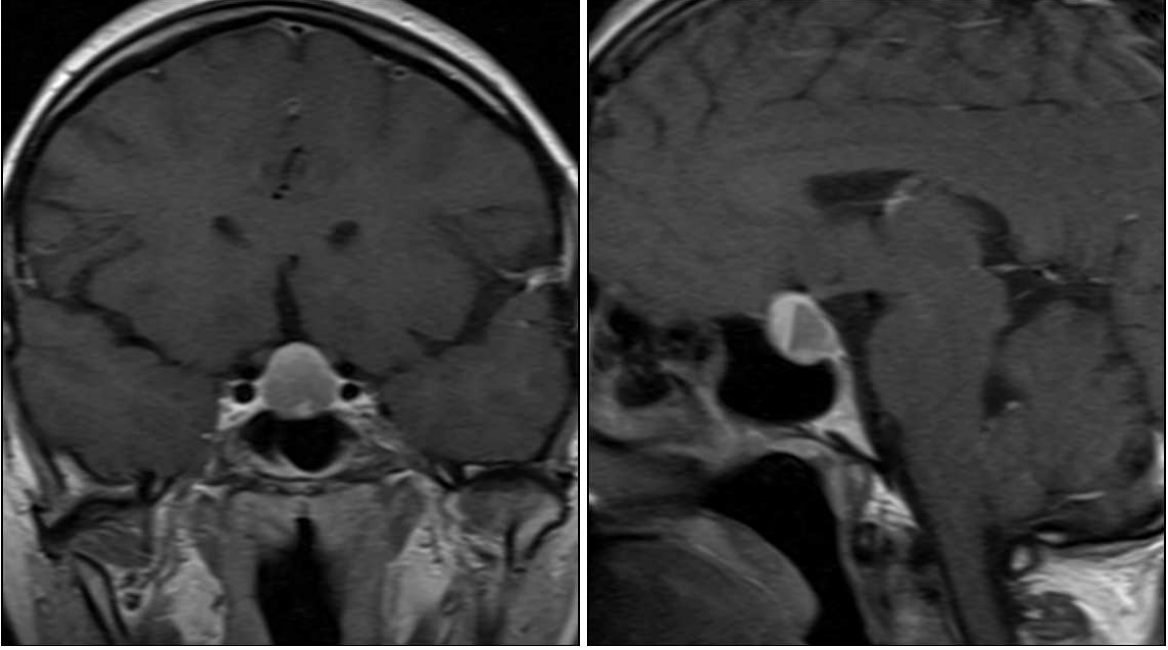
A: Preoperatif MR Görüntüsü



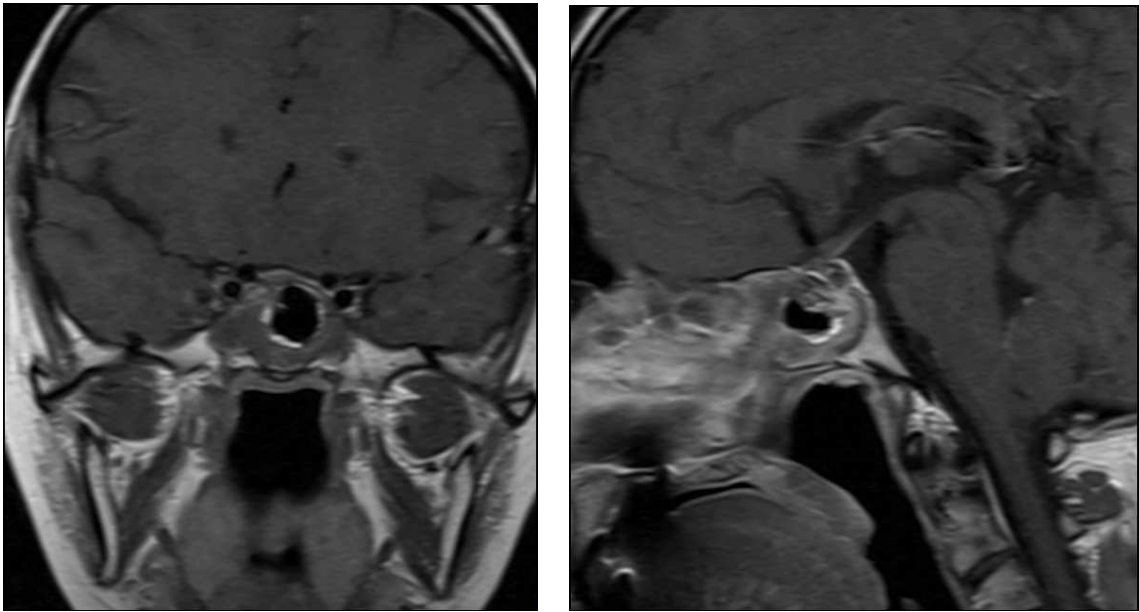
B: Postoperatif MR Görüntüsü

Şekil 10.1: GH sekrete eden mikroadenom olgusu pre-op (A) ve post-op (B) MR incelemesi

Olgu No: 47



A: Preoperatif MR Görüntüsü



B: Postoperatif MR Görüntüsü

Şekil 10.2: Prolaktinoma makroadenom olgusu pre-op (A) ve post-op (B) MR incelemesi