

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRANSSFENOİDAL MİKROCERRAHİ
UYGULANAN HİPOFİZ ADENOMU
OLGULARININ KLİNİKSEL ANALİZİ

Dr. Sezer ZEHİR

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TRANSSFENOİDAL MİKROCERRAHİ
UYGULANAN HİPOFİZ ADENOMU
OLGULARININ KLİNİKSEL ANALİZİ

Dr. Sezer ZEHİR

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ramazan DURMAZ

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sezer ZEHİR' e ait 'Transsfenoidal Mikrocerrahi Uygulanan Hipofiz Adenomu Olgularının Kliniksel Analizi ' adlı çalışma jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:..../..../....

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ramazan DURMAZ

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. Metin Ant ATASOY

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye:

Doç.Dr.Murat VURAL

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/..../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübeleriyle öğrenimim süresince destek olan ve tezimin yürütülmesinde, her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Ramazan DURMAZ'a deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Metin Ant ATASOY'a, Prof. Dr. Tevfik Erhan COŞAN'a, , Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a, Doç. Dr. Murat VURAL'a, Yard. Doç. Dr. Zühtü ÖZBEK'e, ve Uzm. Dr. Emre ÖZKARA'ya, çalışmamızın istatistiksel verilerin hazırlanmasında destek olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Ahmet MUSMUL'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Zehir S. Transsfenoidal mikrocerrahi uygulanan hipofiz adenomu olgularının kliniksel analizi . Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Hipofiz adenomlu ve transsfenoidal mikrocerrahi uygulanan 100 olguda yaş, cinsiyet, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı, bulguların görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar ve nüks gibi konular araştırıldı. Bu retrospektif çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim dalında 2006-2011 yılları arasında endonazal transsfenoidal yaklaşım ile opere edilmiş olan 100 olguya ait bilgilerin taranması neticesinde yapılmıştır. Olguların seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Çalışmada toplam 100 olgu kullanılmış olup olguların 48'i (%48) kadın, 52'si (%52) ise erkektir. Yaş aralığı 21-78 arasında ve ortalama $48,82 \pm 14,66004$ dir. Olguların şikayet süresi ortalama $20,4946 \pm 24,05005$ aydır. Görme alanına göre olguların dağılımına bakıldığında, 22 olguda BTH (%22), 8 olguda LTH (%8), 65 olguda N (%65), 5 olguda RTH (%5)'dir. Olguların 82'sine (%82) sadece transsfenoidal yaklaşım uygulandığı görülmektedir. Kortizol hariç diğer tüm değerlerin postoperatif dönemde daha düşük olduğu görülmüştür. Olguların 55'inde total rezeksiyon görüldü.. Erkek olguların 24'ünde total rezeksiyon sağlanmış iken kadınların 31'inde total rezeksiyon olmuştur. Tedavi sonundaki tümör durumunun radyolojik sınıfa göre karşılaştırması sonuçları ise, evre 0'da olan olguların tamamında total rezeksiyon olduğu görülmektedir. Total rezeksiyon, evre 1'de olan olguların 10'unda, evre 2'deki olguların 25'inde, evre 3'teki olguların 13'ünde ve evre 4'teki olguların ise 1'inde görülmüş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($P<0,01$). Hipofiz adenomlarında en iyi tedavi cerrahi tedavidir. Transsfenoidal mikrocerrahi daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümörün çıkarılması esnasında normal pituiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, transsfenoidal cerrahi, total rezeksiyon

ABSTRACT

Zehir S. Clinical analysis of patients with pituitary adenoma who underwent transsphenoidal microsurgical approach. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Neurosurgery, Eskisehir, 2013. The aim of this study was to analyze the clinical characteristics of 100 patients whom were operated with transsphenoidal microsurgical approach for pituitary adenoma. In these patients age, gender, symptoms, type of endocrine tumor, vision, and visual field findings, imaging techniques ,pre-and postoperative results, complications, and recurrence of pituitary adenomas were all evaluated. The study included 100 patients whom were operated in Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Neurosurgery between 2006-2011 with endonasal transsphenoidal approach. All datas were examined retrospectively. In selection of the cases, age and gender discrimination is not considered. SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) program is used to analysis the datas. The study included 100 patients with 48 (48%)female and 52 (52%) male patients. Patients age were ranged from 21 to 78 age. Mean age was 48.82 ± 14.66004 year. The average duration of complaints was 20.4946 ± 24.05005 months. Distribution of patients according to the vision field were; BTH, LTH, N and RTH in 22, 8, 65 and 5 patients respectively. For surgical intervention only transsphenoidal approach was used in 82 of the patients. All hormone levels (excluding cortisol) were lower in postoperative period than preoperative period. Total resection was determined in 55 patients. After treatment, comparison of tumor and radiological status showed that, total resection was observed in all patients with stage 0. Total resection was detected in 10, 25, 13 and 1 patients in stage 1, 2, 3 and 4 respectively. There was statistically significant ($P<0,01$). Surgical treatment is the best treatment method for pituitary adenomas. Transsphenoidal microsurgical approach is a safe and effective method for protection of the normal pituitary gland during surgery with lower morbidity and mortality rates.

Key Words: Pituitary adenoma, transsphenoidal approach, total resection

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Embriyoloji	4
2.3. Fizyoloji	6
2.4. Anatomi	8
2.4.1. Nazal Kavite	8
2.4.2. Sfenoid Sinus	9
2.4.3. Sella Tursika	11
2.4.4. Diafragma Sella	12
2.4.5. Hipofiz Bezi	12
2.4.6. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi	13
2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar	13
2.5. Epidemiyoloji	15
2.6. Patoloji	15
2.7. Sınıflama	17
2.8. Ayırıcı Tanı	22
2.9. Radyolojik Bulgular	23

	Sayfa
2.9.1. Direkt Grafi	26
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	26
2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	27
2.9.4. Serebral Anjiografi	29
2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	29
2.10. Klinik	29
2.11. Tanı ve Tedavi	31
2.11.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları	32
2.11.2. Büyüme Hormonu Salgılayan Hipofiz Adenomları	35
2.11.3. Kortikotrop Adenomlar	38
2.11.4. Tirotrop Adenomlar	41
2.11.5. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları	41
2.12. Cerrahi Yaklaşımlar	42
2.12.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Çalışmanın Amacı	52
3.2. Gereç ve Yöntem	52
3.3. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	110
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
KAYNAKLAR	117

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotrop Hormon
AD	Anabilim Dalı
ADH	Antidiüretik Hormon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BTH	Bitemporal Hemianopsi
Ca	Kalsiyum
CRH	Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DI	Diabetes İnsipitus
FSH	Folikül Stümüle Edici Hormon
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
GnRH	Gonodotropin Serbestleştirici Hormon
IGF-1	İnsulin Like Growth Factor-1(Somatomedin C)
IPS	İnferior Petrozal Sinüs Örneklemesi
IRMA	Immunoradyometric Assay
KBB	Kulak Burun Boğaz
LED	Light Emitting Diode
LH	Lüteinleştirici Hormon
LINAC	Linear Acceleratör
LTH	Sol Temporal Hemianopsi
MEN-1	Multipl Endokrin Neoplazi-1
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PIF	Dopamin(Prolaktin İnhibitör Faktör)
PRL	Prolaktin
PS	Periferik skotom
R/L NH	Sağ/Sol Nazal Hemianopsi
RTH	Sağ Temporal Hemianopsi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin(Tiroksin)
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tetraiyodotironin(Tiroksin)
TC	Transkranial
TRH	Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TS	Transsfenoidal
TSH	Troid Stimüle edici hormon
USG	Ultrasonografi
V-P	Ventriküloperitoneal
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Adenohipofiz ve nörohipofizin embriyolojik gelişimi	5
2. Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C)	10
3. Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu	44

TABLULAR

	Sayfa
1. Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması	18
2. Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması (Scheithauer et al., 1990).	20
3. Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması)	21
4. Vezina Sınıflaması	21
5. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler	23
6. Hipofiz Adenomlarının Klinik Sınıflaması	31
7. Cinsiyet dağılımı	53
8. Yaş ve şikayet süresine ilişkin ortalama değerler	53
9. Cinsiyete göre yaşın karşılaştırması	54
10. Cinsiyete göre şikayet süresinin karşılaştırması	55
11. Görme alanı dağılımı	56
12. Radyolojik inceleme tipine göre dağılım	57
13. Uygulanan cerrahi yöntemeye göre olguların dağılımı	59
14. Preoperatif ve postoperatif hormon değerleri	60
15. Radyolojik Sınıflama	62
16. Tedavi sonunda tümör durumuna göre dağılım	63
17. Cinsiyete göre tedavi sonundaki tümör durumu arasındaki ilişki	64
18. Radyolojik sınıfa göre tedavi sonundaki tümör durumu arasındaki ilişki	65
19. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı	67

1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları iyi huylu tümörler olup klinik, patolojik ve biyolojik açıdan diğer intrakranial tümörlere göre farklılık arz ederler. Bütün intrakranial tümörler içerisinde %10-15 görülme sıklığına sahiptirler ve gliomlar ve menengiomların ardından 3. sırada yer alırlar.

Hipofiz adenomları hormonların aşırı salgılanması neticesinde oluşan metabolik etkilerle veya bası nedeniyle klinik bulgular oluştururlar. İyi huylu olmalarına karşın oluşturdukları metabolik etkiler neticesinde mortal veya morbit seyredebilirler. Bu nedenle tanı, tedavi ve takibinde nöroşirurji, endokrin ve radyoşirurjiyi içeren bir interdisipliner strateji gerektirmektedir.

Hipofiz adenomlarının tedavisinde temel amaç çevredeki önemli dokuların, bilhassa normal adenohipofiz ve hipofiz sapının korunarak hipofiz adenomunun çıkarılıp kitlenin lokal etkilerinin ve hormonların hipersekresyonuna bağlı gelişebilecek metabolik bozuklukların ortadan kaldırılmasıdır.

Tarihsel süreç içerisinde cerrahlar hipofiz adenomlarının tedavisinde başlangıçta transkraniyal yaklaşımı kullanmışlar fakat yüksek mortalite ve morbidite oranları sebebiyle daha az invaziv yöntemleri bulmaya yönelmişlerdir. Bu doğrultuda transsfenoidal yöntemler gelişmiş ve ilk olarak Avusturya Innsburg'ta 16 Mart 1907'de Schloffer tarafından uygulanmıştır (Onesti and Post, 1892). Transsfenoidal cerrahi minimal invaziv bir yaklaşım olması, morbidite ve mortalinin düşük olması, hastalar açısından konforunun daha iyi olması gibi nedenlerden dolayı hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde ilk tercih haline gelmiştir.

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD'da 2006-2011 yılları arasında endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilmiş olan 100 olguda yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar ve nüks gibi konular araştırılmış, hipofiz adenomlarında transsfenoidal cerrahinin etkinliği saptanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hipofiz bezi ile ilgili ilk tanımlama M.S. 150 dolayında Galen tarafından yapılmıştır. Galen, hipofizin beyin ile burun arasındaki mukus yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve mukus salgıladığını ileri sürmüştü ve çevresinde yer alan yapıların da oldukça dayanıklı olduğunu belirtmiştir.

18. yüzyılda De Haen ilk kez hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden söz etmiştir (May, 1968). 1886'da Pierre Marie'nin iki akromegali hastasında hipofiz bezinin büyüdüğünü göstermesiyle birlikte hipofiz bezine olan ilgi artmaya başlamıştır (Marie, 1886). Pierre Marie'nin yapmış olduğu çalışmalar endokrinolojik açıdan hipofiz bezinin ortaya konulmasında ve hipofiz bezine cerrahi yaklaşımların geliştirilmesinde oldukça önemlidir.

19. yüzyıla kadar hipofiz bezine cerrahi müdahale için transkranial yol kullanılmış ancak yüksek mortalite nedeniyle cerrahlar bu uygulamadan vazgeçerek alternatif transkranial yollarla ilgili araştırmalara yönelmişlerdir (Couldwell et al., 1999).

Hipofiz bezine transfasial yolla ulaşma düşüncesini 1897'de ilk olarak Giordano ileri sürmüştü ve frontal sinüs ön duvarından sellaya transglabellar-nasal girişimi tanımlamıştır (Giordano, 1911). Giordano, 1897'de kadavrada ilk transsfenoidal girişimi gerçekleştirmiştir. 1907 yılında Schloffer, frontal sinus ve anterior fossanın rezeksiyonundan kaçınarak transglabellar-nasal yaklaşımı modifiye etmiş ve superolateral nasoetmoidal yaklaşımla ilk transsfenoidal hipofizektomiye gerçekleştirmiştir (Onesti and Post, 1892). Kocher, 1909'da submukozal septum rezeksiyonu ile transnasal girişimi tarif etmiştir (Kocher, 1909), yine aynı yıl içerisinde Kanavel de inferior nasal girişimini tanımlamıştır (Kanavel, 1909). 1910'da Hirsch, lokal anestezi ile endonasal transseptal transsfenoidal girişimi gerçekleştirmiş ve aynı yıl içerisinde Halstead ise sfenoid sinusa giden yolda ilk basamak olan sublabial gingival invazyonu tanımlamıştır. Cushing, hipofiz tümörlerinin cerrahisinde başlangıçta transkranial yöntemi kullanmış olup elde ettiği ilk sonuçlar nedeniyle bundan tamamen vazgeçerek alternatif transsfenoidal girişimi uygulamıştır (Cushing, 1914). Cushing, 1909'da Schloffer'in yöntemini akromegalili

hastasında kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu gerçekleştirmiş (Cushing, 1939), daha önce kullanmış olduğu çeşitli yöntemlerin avantajlarını değerlendirerek günümüzde de yaygın bir şekilde kullanılan prosedürü geliştirmiştir (Dott and Bailey, 1925). 1967 yılında Hardy, transsfenoidal cerrahide mikroskobu kullanmaya başlamış ve kendi ismi ile anılan mikrocerrahi aletleri tasarlamıştır (Hardy, 1967). Mikroskobun kullanımı hipofiz tümörlerinde olduğu kadar diğer sellar ve parasellar lezyonlarda da daha güvenli ve daha etkili cerrahi uygulamaların gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır (Welbourn, 1986; Hardy, 1969).

Philipp Bozzini isimli Alman fizikçi, 1793-1809 yıllar arasında dışa açılan doğal deliklerden içeri girip insan vücudunu görüntüleyen aygıtın fikrini vermiş ve 1806 yılında bu doğal boşlukların dilate edilerek daha geniş bir alan ve görüntü elde edileceğini söyleyerek ilk endoskobu icat etmiştir (Bozzini, 1806). Nöroendoskopi ise 1910 yılında Dr. Victor Darwin Lespinasse'nin hidrosefali hastalarında endoskop kullanarak koroid pleksusu koagule etmesi ile başlamıştır (Davis, 1939). Fakat nöroendoskopiye ileri taşıyan kişi Walter E. Dandy olmuştur. Dandy, kommünikan hidrosefaliyi tedavi etmek için nasal spekulumu ventrikuloskop olarak kullanmıştır (Bozzini, 1806). Ancak bu heyecan verici dönem çok uzun sürmemiş, nöroendoskopik periyot bir süre sonra karanlık döneme girmiştir. Daha sonra 1970-1980 yılları arasında mikrocerrahide oldukça önemli gelişmeler yaşanmıştır. Cerrahlar aydınlatma ve büyütmenin ne denli önemli olduğunun farkına varmışlardır. 1990'lı yıllarda teknoloji alanında yaşanan gelişmeler endoskopiye de yansımış ve transsfenoidal cerrahide yeni endoskopik prosedürlerin ilgi çekmesi sağlanmıştır (Davis, 1939). Sellar lezyonların transsfenoidal cerrahisi için endoskop kullanımı Guiot ve arkadaşları (1963) tarafından yapılmıştır. Daha sonrasında kulak-burun-boğaz (KBB) doktorları sinus cerrahisinde endoskop kullanmaya başlamışlardır (Kennedy, 1985). Endoskop sayesinde görüş açısı genişletilerek daha önce görülemeyen noktalar görülmeye başlanmıştır. 1970'li yıllarda Apuzzo ve arkadaşları (1977), Bushe ve Halves (1978) bu konsepti benimsemişler ve bu yaklaşıma daha güvenli bir bakış açısı getirmişlerdir. 1978'de Bushe ve Halves transsfenoidal cerrahide endoskop kullanımını bildirmişlerdir (Bushe and Halves, 1978).

Endoskopik endonasal yaklaşım ile hipofiz cerrahisi ilk kez 1992 yılında Jankowski tarafından tanımlanmış ve Jho, Carau ve Cappabianca tarafından da

yaygınlaştırılmıştır. 1992 yılında Jankowski endoskopun geliştirilmesi ve endoskopik cerrahi yöntemlerinin ilerlemesiyle pituitar tümörlerde endoskopik transsfenoidal yaklaşımın primer olarak kullanılması hususunda oldukça önemli bir pay sahibi olmuştur (Carrau et al., 1996; White et al., 2004; Jho, 1999).

Klasik yaklaşıma oranla komplikasyon oranı düşüktür ve bu nedenle de bu teknik son dönemlerde oldukça popüler hale gelmiştir (Jho et al., 1997). Endoskop başlangıçta dik bakış açısı ile görülemeyen tümörleri sağa-sola bakarak görmek amacıyla mikrocerrahiye destek için kullanılmıştır (Jain et al., 2007).

2.2. Embriyoloji

Embriyonal dönemde hipofiz bezini Rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) olmak üzere 2 ayrı ektodermal yapı oluşturmaktadır. İki farklı yapıdan gelişmesi sebebiyle hipofiz bezi iki farklı doku tipi içermektedir. Hipofiz bezinin ilk taslağı 8 somitli bir embriyoda 3 haftanın sonunda belirmekte iken ve 3. ile 4. aylarda ise son halini almaktadır. Glandular bir yapıya sahip olan ve hipofizin ön lobu olan adenohipofiz oral ektodermden kökenlenir. Sinir dokusu yapısında olan ve hipofizin arka lobunu oluşturan nörohipofiz ise nöroektodermden kökenlenir. Rathke kesesi, intrauterin gelişmesinin 4. haftasının ortalarında gelişmeye başlamaktadır. Bukkofarengial membranın önünde, ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır (Carlson, 2001; Larsen, 2001). Rathke kesesi, sfenoid kemiğin olduğu oreakordal kırıkdağların arasında kalan kanalis kraniofaringeus içinden ağız boşluğu vasıtasıyla kafatası içine geçer. Prosesus infundibularise doğru bu kanaldan geçerek ilerler. Zaman içerisinde sfenoid kemik oluşumu esnasında kanal daralarak 6. haftada kapanır ve böylelikle Rathke kesesi stomedum ile olan bağlantısını kaybederek prosesus infundibularis üzerine yerleşir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Adenohipofiz ve nörohipofizin embriyolojik gelişimi

Rathke kesesinin ön duvarındaki hüresel proliferasyon neticesinde anterior lobun esas bölümünü oluşturan pars distalis gelişir. Pars tuberalis ise ön lob taslağından oluşup uzayarak infundibulumun etrafını sarar. Bu esnada Rathke kesesi de damar açısından zengin bir mezenkimal doku içerisine yerleşir. Kan damarlarını etkisi ile kordonlaşmaya zorlanan hücreler sinosoidleri meydana getirir. İnsanlarda kesenin arka ince bölümü, hipofizin pars intermediasını yahut intermedial lobu meydana getirir. Hücre kordonları birbirleri ile anastomozlar yapmak suretiyle önceki düzenlerini kaybeder ve adenohipofizin parankimini meydana getirirler. Nörohipofizin gelişimi daha geç dönemde olmaktadır. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru uzanan infundibulum nörohipofize farklılaşır. Median eminens, infundibular stem ve pars nevroza infundibulumdan gelişir. Başlangıçta ince olan infundibulum duvarı nöroepitelial hücrelerin proliferasyonu ile kalınlaşır ve distali solid bir kitle haline gelir. Bu nöroepitelial hücreler pituisitlere farklılaşır. Sinir fibrilleri infundibular stemin bağlı olduğu hipotalamik alandan nörohipofiz içine doğru uzanır (Carlson, 2001; Larsen, 2001; Mullis, 2001).

İntrauterin 7-8. haftalarda portal sistem gelişmeye başlar. Median eminens ve ön lob 12. haftada kanlanmaya başlar. 20. haftada hipotalamik-hipofizer portal sistem dolaşımı oluşur. İmmünohistokimyasal yöntemler ile ACTH üreten hücreler 8. haftada, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri 9. haftada, TSH, FSH, LH beta alt

birimleri de 12. haftada gösterilebilir. İmmünopozitif PRL hücreler ise 13-16. haftalarda tespit edilmeye başlanır (Gartnerr and Hiatt, 1997).

2.3. Fizyoloji

Merkezi sinir sistemi hipotalamus-hipofiz aksı vasıtasıyla hormon üretimini ve dolayısıyla da vücudun hormonal dengesini düzenlemektedir. Hipotalamus, vücut dengesinin devamını sağlamak için farklı organların oluşturdukları fizyolojik yanıtların koordinasyonundan sorumlu olan beyin bölgesidir. Vücudun endokrin ve vegetatif fonksiyonlarının önemli bir kısmı ve bunun yanı sıra birçok duygusal davranış da hipotalamus tarafından düzenlenir. Hipotalamus esas itibarıyla endokrin fonksiyonları hipofiz bezi üzerinden hormonal veya sinirsel sinyaller ile düzenler. Fizyolojik olarak hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere iki farklı bölüme ayrılmaktadır. Hipofizden salgılanan hormonların bir bölümü hedef yapılara doğrudan etki ederken bir kısmı da tropik hormonlar olup endokrin organlarda hormon yapımını kontrol ederler. Hipofiz bezi salgılamış olduğu 8 adet peptid yapıdaki hormon vasıtasıyla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlamaktadır. Ön hipofizde ise 5 farklı hücreden 6 farklı hormon salgılanmakta olup bu hormonlar vücudun metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar. Salgılanan bu hormonlar aşağıdaki gibidir:

- **Büyüme hormonu (GH-Somatotrop hücreler):** Vücuttaki çok sayıda metabolik fonksiyonu, bilhassa protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar
- **Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler):** Bazı adrenokortikal hormonların salgılanmasını kontrol ederek glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler
- **Tiroid stimulan hormon (TSH-tirotrop hücreler):** Tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanmasını düzenler, tiroksin de vücuttaki kimyasal reaksiyonların önemli bir kısmını kontrol eder.
- **Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler):** Meme bezlerinin gelişmesini ve bu sayede süt üretimini sağlar
- **Folikül-stimulan hormon (FSH-gonadotrop hücreler):** Erkek ve kadınlarda üreme organlarına etki ederler ve bu sayede cinsel hormonların

yapımını, cinsel farklılaşmayı ve kadınlarda yumurta, erkeklerde ise sperm gelişimini sağlar.

- **Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler):** LH hormonu yumurtlamaya yakın bir dönemde önemli bir artış gösteren sonra birden seviyesi ciddi oranda düşen bir hormon olup kadınlarda yükselmesi yumurtlamaya neden olurken erkeklerde yükselmesi de sperm gelişimini etkiler.

Arka hipofizden de peptid yapısında olan iki farklı hormon salgılanmakta olup bunlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlarda sentezlenir, daha sonra nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınır. Bu hormonlar aşağıdaki gibidir:

- **Antidiüretik hormon (Vazopressin):** Böbreklerden suyun idrar vasıtasıyla atılımını kontrol etmekte olup bu yolla vücudun osmotik dengesinin düzenlenmesinde son derece önemli paya sahiptir
- **Oksitosin:** Emzirme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardımcı olur. Bunun yanı sıra gebeliğin sonunda doğuma yardımcı olduğu da düşünülmektedir.

Hipofiz bezinin hemen hemen bütün hormon sentez ve salgınlm fonksiyonu, hipotalamusun hormonal veya sinirsel kontrolü altında gerçekleşmektedir. Hipofiz arka lobunun fonksiyonu hipotalamustan başlayarak nörohipofizde sonlanan sinir lifleri tarafından kontrol edilmektedir. Bu hormonlar hipotalamus içinde salgılanarak median eminesteki akson uçlarında depolanıp hipotalamik-hipofizer portal sistem damarları vasıtasıyla adenohipofize ulaşırlar. Hipotalamik hormonlar salgılanmasını stimüle yahut inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılmaktadır. Bunlar içerisinde kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sadece stimülatör olarak rol oynar. GH salgılanması hipotalamusun hem stimüle edici hem de inhibe edici kontrolü altındadır. Büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) stimülan etki, somatostatin ise inhibe edici bir etki göstermektedir. Prolaktin salgılanması primer olarak PIF (Dopamin) ile inhibe olur. Adenohipofizin hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulumda sentezlenmekte ve veziküllerde depolanmakta olup bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestleştirici

hormonları uyarısı ile perisinüzoidal alana ekzositoz vasıtasıyla atılırlar. Hormon içeren veziküller interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma geçer. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamustan sentezlenerek gelen hormonlar nörohipofizdeki sinüzoidler vasıtasıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu tür hormonların salgılanması ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organ yapılan hormonlar arasındaki negatif feedback (geri besleme) ile denetlenir. Diğer hormonların aksine büyüme hormonu hedef bezler vasıtasıyla değil vücudun hemen hemen bütün dokularında doğrudan etkili olur (Eisenberg et al., 1994; Rauschnig, 1994; Baxter and McLeod, 1980).

2.4. Anatomi

Hipofiz bezine yönelik gerçekleştirilecek olan cerrahi girişimlerde ister transsfenoidal isterse transkraniyal yolla olsun cerrahinin başarısı bölge anatomisinin iyi bilinmesine bağlıdır. Aksi halde ender de olsa operasyon esnasında suprasellar yahut parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları, kavernoza sinus yaralanması, görme kaybı ve ekstraoküler felç gibi komplikasyonlar görülebilir (Fujji et al., 1979).

2.4.1. Nazal Kavite

Nazal kavite altta maksilla, dışta superior, middle ve inferior nazal konkalar, üstte etmoidin kribriform plağı, arkada koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulmaktadır. Transsfenoidal yolla hipofize ulaşmak için geçilmesi gereken ilk anatomik mesafe olan nazal kavitenin cerrahi olarak en önemli duvarı kırıldak ve kemik yapılardan meydana gelen septumdur. Kemik septum ön tarafta nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler kısmından meydana gelmektedir.

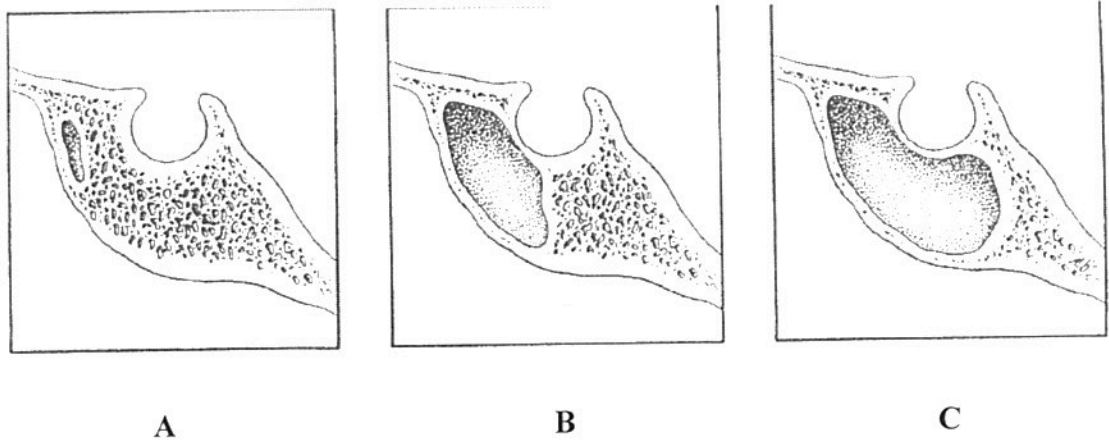
Kavitenin içi, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vasküleritesi artan mukoz membran ile kaplıdır. Nazal kavite oftalmik arterin anterior, posterior ve etmoidal dallarından kanlanır. Yalnızca nazal septumun antero-inferior kısmı genel olarak superior labial arterden anterior inferior septal dalı alır. Venöz drenajı, sfenopalatin ven ve fasial ven boyunca oftalmik venlere olmaktadır. Nazal kaviteyi oftalmik sinirin nazosilier dalı, maksiller sinirin anterior alveolar dalı, nazopalatin, anterior

palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dalları innerve eder. Septumun ön bölümü oftalmik sinirin nazosilier dalı, orta kısmı nazopalatin sinir ve arka üst kısmı etmoidal sinir dalları ile inerve edilir (Uğraş, 2005).

2.4.2. Sfenoid Sinus

Sfenoid sinus, sfenoid kemiğin korpusu içinde hava dolu bir boşluktur. Çoğunlukla asimetric olan bu boşluğu ikiye ayıran bir septum onu daha da asimetric yapmaktadır. Bazı durumlarda da septum bulunmaz. Sinusun şekli ve boyu pnömatizasyonuna göre farklılık arz eder. Doğumda kavitesi oldukça küçük iken puberte sonrası gelişir ve adolosan dönemde gerçek boyutuna ulaşır. Gelişimi esnasında sinus tavanının arka bölümü çukurlaşır ve buraya hipofiz bezi yerleşir. Sfenoid sinusun yan duvarında optik kanalın meydana getirmiş olduğu kabarıklık ve bu kabarıklığın üstünde ve altında resessus supraoptikus ve resessus infraoptikus bulunmaktadır. Daha arkada ve alt kısımda ise internal karotid arterin meydana getirmiş olduğu kabarıklık bulunur. Ön duvarın üst kısmında sinusun meatus nasi superiora açıldığı delik bulunur (Koos et al., 1985).

Erişkin bireylerde sfenoid sinusun pnömatize sfenoid kemiğin durumuna göre konkal, presellar ve sellar olmak üzere 3 tipi bulunur. Konkal tipte sfenoid sinus kemiğin korpusuna uzanmaz, küçüktür ve sella tursica ile arasında en az 10mm'lik süngerimsi kemik tabakası bulunur. Konkal tip 12 yaşından daha küçük olan çocuklar sık görülürken erişkin bireylerde ise görülme sıklığı %3'tür. Presellar tipte sfenoid sinus sellanın anterior yüzeyinin ilerisine uzanmaz. Sellar tip iyi pnömatize olup erişkinlerde görülmektedir. Sella tabanı sinus içerisine doğru girinti yapar. Sellar tip sinus klivusun üst kısmına yahut dorsum sellaya doğru uzanabilir. Erişkin bireylerde presellar tip %24, sellar tip %76 oranında görülmektedir.



Şekil 2.2. Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C).

Sfenoid sinusun derinliği, sinusun ostiumundan sellanın en yakın bölümüne kadar olan mesafedir. Sfenoid boşluğun ön-arka çapı erişkin bireylerde ortalama 17mm olup bu ölçüm transsfenoidal cerrahide enstrüman seçimini belirlemede son derece önemlidir. Transsfenoidal cerrahide sıklıkla kullanılan spekulumun uzunluğu 9cm'dir ve ucu mutlak surette sfenoid sinusun anterior duvarına konulmalıdır. Sella tabanına ulaşmak için 9cm'lik spekulum uzunluğuna sfenoid sinusun derinliği eklenmelidir. Anterior sellar duvar ve sellar tabanın kalınlığı da transsfenoidal cerrahideki diğer önemli ölçümdür. Rhoton ve Hardy yapmış oldukları çalışmada, sellar tip sinusta anterior sellar duvar kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise 0,3-1,5mm (ortalama 0,7mm) olduğunu gözlemlemişlerdir (Rhoton et al., 1979).

Transsfenoidal cerrahi yapılırken septanın durumu dikkate alınmalıdır. Septa orta hatta yakın ise transsfenoidal yaklaşımda bariz bir kolaylık sağlar. Yapılan çalışmaların büyük bölümünde görülen sfenoid sinus tipi antero-posterior eksen boyunca yönelmiş, bir septum ile ayrılmış, büyük sinuslarla birlikte, bu büyük çift sinuslar içinde multipl daha küçük sinusların olduğu tiptir (Renn and Rhoton, 1975).

Septum, sağ ve sol sfenoid sinusu ayırmakta olup hemen hemen bütün olgularda bulunur ve %25'inde de orta hattadır. Çoğunlukla yalnızca anterior kısımda orta hatta olup arka kısımda laterale doğru devriye olur ve sagittal yahut frontal planda bir yana eğim gösterebilir. Transvers septa bir yahut bütün sinuslarda

görülebilmektedir. Genel olarak sella ön duvarının üst kısmına tutunup oblik olarak aşağı ve öne doğru, daha sonra arkaya doğru uzanır. Sagittal lateral septa, intersinuzal septuma paralel uzanır ve lateral resesleri sinusun ana bölümünden ayırır. Sfenoid sinus gövdesi orta hat inferiorda rostrum, anteriorda sfenoid krest ile belirlenir. Rostrum vomer, etmoidin perpendiküler laminası ve sfenoid kristalar ile temas halindedir. Sfenoid sinusun iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzdendir ve ortalama çapı 3,3 x 2,3mm'dir. Sfenoid sinusun osteumlarını içeren sfenoetmoidal resesler yetişkin bireylerin %48,3'ünde oldukça iyi gelişmiştir. İnternal karotid arter sfenoid kemiğin latetal yüzeyinin komşuluğundadır ve karotid arterin intrakavernoz parçası bu kemikte karotid sulkusta ilerler. Ender olarak sinus yan duvarının bir bölümü açık olabilir ve olguda sinus boşluğu ile a. karotis internanın sifonu arasında yalnızca bir mukoza tabakası bulunmakta olup bu varyasyon cerrahi olarak oldukça tehlikeli bir durumdur (Uğraş, 2005).

Optik kanallar sinusun superolateral bölümünde çukıntı oluştururlar. Planum sfenoidalenin dış-alt kısmında oblik bir yol takip eder. Optik kanal altında mid-lateral duvarda düzgün geniş çukıntı şeklinde superior orbital fissur görülür ve maksiller sinir çoğunlukla inferolateral kısmında çukıntı oluşturur. Maksiller sinir olguların %40'ında, mandibular sinir ise %4'ünde sinus içine protrude olabilir. Trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları inferolateral bölümde yer alır ve iyi pnömatize olmuş sinuslarda sinus içine taşabilirler (Rhoton et al., 1979).

2.4.3. Sella Tursika

Sella tursika, sfenoid kemiğin arka-üst yüzeyinde orta hatta bulunan, önde tuberkulum sella ve anterior klinoid proses ile, arkada dorsum sella ve posterior klinoid proses ile sınırlanmış eyer şeklindeki çukurdur. Sfenoid kemiğin dorsal yüzünde yerleşmiş olan Sella tursikanın önünde optik kiazma, arkasında klivus, lateral kenarlarında kavernoza sinus ve üzerinde de hipotalamus bulunur. Sella tursikanın ortasındaki hafif çukurluk pituiter fossa olarak adlandırılmakta olup pituiter fossanın anteriorundaki kabarıklık tuberkulum selladır ve bunun iki köşesinde yer alan küçük çukıntılar da anterior klinoid proses olarak adlandırılır. Sella tabanının ön yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında 2 küçük çukıntı şeklinde middle klinoid prosesler bulunur.

Pituiter fossanın arkasını çevreleyen geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarında yer alan çıkıntılar da posterior klinoid proses olarak adlandırılmaktadır. Çoğunlukla düz yahut hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması önemli oranda transsfenoidal girişimi kolaylaştırmaktadır (Renn and Rhoton, 1975). Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16mm kadardır. Tuberkulum sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun doğru sellanın derinliğidir ve bu uzunluk 5-13mm arasında değişir.

2.4.4. Diafragma Sella

Sella tursikanın tavanını oluşturur ve hipofiz bezini çevreler. Ortasında yer alan açıklıktan pituiter hipofiz sapı geçer. Diafragma sella, infundibulum etrafında ince olup periferde doğru biraz daha kalındır. Renn ve Rhoton, yapmış oldukları anatomik çalışmalarda olguların %38'inde diafragmanın kalınlığının duranın bir yaprağının kalınlığına eşit olduğunu görmüşler ancak %62'sinde diafragmanın oldukça ince olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada diafragma açıklığı olguların %56'sında 5mm yahut daha fazla olarak tespit edilmiştir (Renn and Rhoton, 1975).

2.4.5. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi 0,6 gram ağırlığında ve yaklaşık olarak 1cm boyunda, sfenoid kemiğin dorsal yüzünün üzerinde, sella tursika içindedir. Anterior lob, pituiter hipofiz sapının alt kısmını çevreleyerek pars tuberalisi oluştururken posterior lob oldukça yumuşaktır ve sellar duvara yapışıktır, üçüncü ventrikülün ventral çıkıntısının üzerindedir ve burası genel olarak myelinize olmayan aksonlardan ve hipotalamik nukleusları içeren hücrelerden meydana gelir. Bu nöronlar ADH ve oksitosin salgılanması yapar. Anterior lob daha sert yapıdadır ve sellar duvardan kolay bir şekilde ayrılır, vasküler sinuzoidleri çevreleyen sekretuar epitelial hücrelerden meydana gelir (de Divitiis et al., 2002).

Hipofiz bezinin genişliği insanların çoğunda derinliği yahut uzunluğu ile aynı veya biraz daha fazladır. Alt yüzeyi genel olarak sella tabanının şeklini alır ancak dış ve üst kenarları farklılık arz eder. Diafragma açıklığı geniş ise bez üst tarafta hipofiz

sapının çevresinde konkav olma eğilimindedir. Üst yüzeyi karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu olarak üçgen şeklini alabilir.

2.4.6. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi

Hipofizin kanlanması superior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter sağlar. Bunlar içinde hipofizin arteriyal beslenmesinde en önemli paya sahip olan damar inferior hipofizer arterdir. Çapı hipofizin diğer arteriyal yapılarına göre daha büyüktür (Leclercq and Grisolli, 1983). İnférieur hipofizer arter, karotis internanın kavernoza parçasından çıkan meningohipofizal trunkustan ayrılır. Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arterler birer tanedir. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalı olup hipofizin ön lobunu ve hipofiz sapını besler ve çoğunlukla birden fazladır (Krisht et al., 1994).

Superior hipofizer arterler infundibulum çevresinde inferior hipofizer arterler ise nörohipofiz çevresinde birer arteriyal pleksus meydana getirirler. Superior hipofizer arterden çıkan dallar eminentia mediana ve infundibulum üst kenarındaki sinuzoitlerde, inferior hipofizer arterden çıkan dallar infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinuzoitlerde son bulurlar. İnfundibulumdaki sinuzoitler vena portalis hipofizialis vasıtasıyla adenohipofizdeki sinuzoitlere açılır ve bunların meydana getirmiş olduğu sistem hipofizin portal sistemi olarak adlandırılır. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinuzoitler vena hipofizialis inferiorlar aracılığı ile beyin venöz sinüslerine drene olurlar.

2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar

İnternal karotid arter, petroz apeksteki karotid kanaldan çıktıktan sonra ayrılır. Yukarı, öne ve içe doğru uzanarak sella tursikanın lateraline ulaşarak kavernoza sinusa girer. Genel olarak hipofiz bezinin dış yüzü ile karotid arter ayrıdır. Renn ve Rhoton yapmış oldukları çalışmada arter bezin içine girmemiş ise bez ön arterin arasındaki mesafeyi 1-7mm olarak bulmuşlardır (Renn and Rhoton, 1975).

Kavernoza sinus içinde karotid arter en medialde yer alır. İnternal karotid arter, kavernoza sinustan anterior klinoid prosesin medial yüzeyince çıkarak anterior insisural aralığa uzanır. Daha sonra posterior, superior ve lateral olarak uzanarak anterior perforans madde altındaki bifurkasyonunu yapar. Önce optik sinir ve

kiazmanın altında ilerler, daha sonra ise lateraline geçer. Optik sinire, kiazmaya ve 3. ventrikül tabanına dallar verir. Bu dallar internal karotid arter ile optik sinir arasındaki mesafeden geçer. Karotid arterin orta hatta yakınlığı hipofize yapılacak cerrahi işlem açısından son derece önemlidir. Hipofiz komşuluğundaki iki karotid arter arası mesafe ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe %82 supraklinoid alanda, %14 kavernoza sinusta ve %4 oranında da sfenoid sinusta görülmüştür (Fujji et al., 1979).

Kavernoza sinüsler sfenoid sinüs, sella ve hipofiz bezinin her iki yanında bulunmaktadır. Kavernoza sinüs dış duvarının üst bölümünde okulomotor ve troklear sinir bulunurken alt kısmından trigeminal sinirin 1. ve 2. dalları geçmektedir. Oftalmik sinir ile karotis arasında n.abdusens bulunur.

Sella içindeki interkavernoza sinüsler hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre anterior interkavernoza sinüs ve posterior interkavernoza sinüs şeklinde adlandırılır. Anterior interkavernoza sinüs posteriordan daha büyük olup varyasyonel olarak biri yahut ikisi birden bulunmayabilir. İnterkavernoza sinüsler %76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında, %32 oranında da inferior yahut posteriorunda görülmektedir. Anterior interkavernoza sinüsler çoğunlukla diafragma sella ile hipofiz bezinin ön yüzü arasındaki açıda bulunmakta olup %10'u aşağı uzanıp anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernoza sinüsler sirküler sinüsler olarak da adlandırılmaktadır. Anterior venöz sinüslerin büyük olması, transsfenoidal hipofiz cerrahisini zorlaştıran önemli bir faktördür (Fujji et al., 1979).

Optik kiazma, 3. ventrikülün tabanı ve ön duvarının birleşme bölgesinde yer alır ve üzerinde anterior serebral arter, anterior komunikan arter, lamina terminalis ve 3. ventrikül yer alır. Optik kiazmanın arkasında tuber cinereum ve infundibulum, dışında internal karotid arterler, altında ise diafragma sella ve hipofiz bezi bulunur. Optik kiazma ve lamina lateralis arasında 3. ventrikülün suprakiazmatik resesi yer alır. İnfundibular reses optik kiazmanın arkasındadır ve hipofiz sapına doğru uzanır. Optik kiazmanın tipine göre sella ile olan ilişkisi değişir ve bunun hipofize transfrontal yaklaşım açısından kritik önemi bulunur. Normal olarak kiazma diafragma sella ve hipofiz bezi üzerinde bulunurken prefikse kiazma tuberkulum sapı üzerinde, postfikse kiazma ise dorsum sella üzerindedir. Normal kiazma % 70

oranında görülür, % 30'unda ise hemen hemen eşit oranda postfikse ve prefikse kiazma görülür. Normal kiazma varlığında bile tuberkulum sellanın büyük oluşu sellaya ulaşımı kısıtlayacaktır. Tuberkulum sella düze yakın olabileceği gibi yukarı 3mm'ye kadar çıkıntı yapmış da olabilir ve posteriora, normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada superiora uzanan tuberkulum sella, transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken transkraniyal yaklaşımda suprasellar alana ulaşmayı engeller (Leclercq and Grisolli, 1983).

2.5. Epidemiyoloji

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluşturur ve bu oran biyokimyasal analizlerin ilerlemesi, görüntüleme tekniklerinin artması ile bazı serilerde %20-25'e kadar çıkmaktadır (Kovacs, 1986). Her 100 bin bireyde epidemiyolojik tahminlere göre yıllık insidans 8,2-14,7 yeni olguyu işaret etmektedir (Annegers et al., 1978). Yapılan otopsi çalışmalarına göre genel populasyonun %20-25'inde hipofiz mikroadenomu olduğu görülmüştür. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte 30-60 yaş arasında yüksek oranda görülmektedir. Genellikle nonfonksiyonel adenomlar ileri yaşlarda daha fazla görülürken fonksiyonel adenomlar ise daha genç yaşlarda görülmektedir. Yetişkinlere oranla çocuklukta daha küçük boyutlarda olup sıklıkla hormon aktivitesi gösterirler. Daha az invaziv ve agresif görünümlüdürler ve tüm pediatrik beyin tümörlerinin sadece %2'sini hipofiz adenomları oluşturmaktadır. Çocuklukta kitle etkisi gösteren nonfonksiyonel adenom olgusu oldukça enderdir. Dokunun hasarı ile GH salgılamında azalma ve dolayısıyla gelişme geriliği ortaya çıkabilir. Çocuklukta saf GH salgılayan adenomlar ender olarak görülür ve genellikle PRL ve GH salgınımı ile beraberdir. Premenapozal dönemde bulunan kadınlarda çok sayıda cerrahi serilerde hipofiz adenomlarının daha yaygın olduğu görülmüştür. Hipofiz adenomlarında genetik yatkınlık, nadir görülen multiple endokrin neoplazi tip-1 (MEN-1) ile sınırlıdır.

2.6. Patoloji

Hipofiz adenomları, anterior adenohipofiz hücrelerinden gelişen sellar ve parasellar bölgenin en fazla görülen iyi huylu tümörleridir (Taşçıoğlu ve Başar, 2008). Anterior adenohipofiz morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak

posterior nörohipofizden farklı özelliktedir ve her ikisi de neoplastik transformasyon gösterebilir. Nörohipofizin primer tümörleri ender görülür ve bunlar nöroaksın başka bir yerinden kaynaklanan tümörler ile benzerlik gösterirler. Granüler hücreli tümörler, gliomlar ve hamartomlar en fazla karşılaşılanlardır. Hipofiz bezinin %80'ini meydana getiren adenohipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalisten meydana gelmekte olup oldukça hassas olarak düzenlenen hormon sentez ve salınım yeridir. Adenohipofiz fonksiyonel ve ultrastrüktürel olarak 5 farklı sekretuar hücre tipinde meydana gelir ve bu hücreler bez içinde oldukça tutarlı bir topografik dağılıma sahiptir. Bu hücreler büyüme hormonu salgılayan somatotrop, prolaktin salgılayan laktotrop, adrenokortikotropik hormon salgılayan kortikotrop, tiroid stimulan hormon salgılayan tirotrop, luteinizan hormon ve folikül stimulan hormon salgılayan gonadotrop hücrelerden meydana gelir.

Mikroskopik olarak incelendiği zaman adenohipofizin özenli bir asiner yapıya sahip olduğu ve her bir asinüsün çeşitli sekretuar hücre tiplerinden oluştuğu görülür. Adenohipofiz içerisinde bölgesel olarak sınırları ayrılan bir topografik düzenleme bulunmaktadır ve bunun bilinmesi hipofiz cerrahisi açısından son derece önem arz etmektedir. Bu sayede mikroadenomların radyolojik olarak belirgin olmadıkları durumlarda bez içerisindeki mikroadenomları disseksiyon yolu ile araştırmada cerrahlara yol gösterici olur. Hipofiz bezine horizontal bir insizyon yapılması durumunda 2 adet lateral kanat ve ikiz kenar yamuk şeklinde santral kanat görülür. Büyüme hormonu salgılayan hücreler lateral kanatta ve özellikle de ön yüzeyine yakın bölgede yoğun miktarda bulunur. Çoğunlukla büyüme hormonu salgılayan mikroadenomlar buradan kökenlenir. PRL salgılayan hücreler bezin her yerinde görülebilirlerse de çoğunlukla lateral kanadın arka bölümünde, hemen posterior loba komşu bölümde yer alırlar ve prolaktinomalar bu bölgeyi tercih ederler. ACTH salgılayan hücreler adenohipofizal hücrelerin %10-15'ini oluştururlar ve santral kanatta, posterior lobun hemen önünde bulunurlar. Adenohipofizal hücrelerin %5'inden daha azını oluşturan tirotrop hücreler santral kanadın ön bölümünün küçük bir kısmında bulunurlar ve burası TSH salgılayan adenomların köken aldığı yerdir. Gonadotrop hücreler genel olarak anterior lobda bulunmakta olup LH ve FSH salgırlar. Gonadotrop hücrelerin ise topografik yerleşim bölgesi bulunmamaktadır.

Hipofiz adenomları genellikle makroskopik olarak sarı-gri renkte, yumuşak, kremi bir yapıda görülmekte olup bu özellikleri sert kıvamdaki normal bez yapısından ayrılmalarını sağlamaktadır. Hipofiz adenomlarının histolojik büyüme paterni diffüz, sinüzoidal ve hatta papillere kadar değişen farklı özelliklerle göstermesine karşın bu özellikleri prognostik öneme sahip değildir. Hipofiz adenomlarının sellüler monomorfizm ve asiner organizasyonunun olmaması en önemli histolojik karakteristik özellikleridir. Adenomlardaki asiner düzenin kaybı özellikle retiküler fiberlerin gümüş ile boyanması sonucu görülürler. Hipofiz adenomları genel olarak iyi sınırlı, yoğunlaşmış retikulum hücrelerden meydana gelen fibröz psödokapsül ile komşu normal adenohipofizden ayrılırlar (Scheithauer et al., 1986; Vallar et al., 1987).

2.7. Sınıflama

Klinikçilere göre hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasıyla ilgili en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Hipofiz adenomları, endokrin fonksiyonlarına, morfolojilerine, sitogeneze, büyüklüklerine ve radyolojik görünümüne göre sınıflandırılabilirler. Adenomlar salgı aktivitelerine göre, fonksiyonel ve nonfonksiyonel şeklinde 2'ye ayrılırlar. Fonksiyonel adenomlar gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı yahut amanore-galaktore sendromu, akromegali veya Nelson sendromu gibi farklı klinik tablolar yapan PRL, GH, TSH yahut ACTH salgılayan adenomlardır. Sessiz adenomlar, null-cell adenomlar, onkositomalar ve klinik bir hipersekretuar durum ile alakalı olmayan gonadotrop adenomlar ise nonfonksiyonel tümörlere örnek olarak verilebilir (Thapar et al., 1996).

Tablo 2.1. Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması

TSH-PRL-GH Ailesi	TSH adenomları	Sessiz tiotrop adenomlar*
		Tiotrop adenomlar
	PRL adenomları	Asidofil kök hücreli adenomlar
		Sessiz laktotrop adenomlar*
		Laktotrop adenomlar
	GH adenomları	Mammosomatotrop adenomlar
		Granülden fakir somatotrop adenomlar
		Granülden zengin somatotrop adenomlar
		Sessiz somatotrop adenomlar*
	ACTH Ailesi	ACTH adenomları
Granülden fakir kortikotrop adenomlar		
Sessiz kortikotrop adenomlar		
Gonadotrop Ailesi	Gonadotrop adenomlar	Gonadotrop adenomlar
		Sessiz gonadotrop adenomlar (Null-Cell adenomları)*
Klasifiye Olmayan Adenomlar		Atipik plurihormonal adenomlar
		İmmünonegatif adenomlar
* Non sekretuar adenomlar		

Patolojik sınıflamada hipofiz adenomları sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik şekilde sınıflandırılmıştır. Boyanmayan tümörler toplu olarak kromofobik tümörler olup hormon inaktiftirler. ACTH salgılayan adenomlar bazofilik, GH salgılayanlar ise asidofiliktir.

İmmünohistokimya ve elektron mikroskopunun kullanımı hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında altın standart yöntemdir. Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde betimleyen bu yöntem yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında yer almaktadır (Wilson, 1997). Sitoplazmanın boyanma özelliklerinin, hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogenezis ile olan ilişkisinin oldukça az olduğu görülmüştür.

Tablo 2.2. Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması (Scheithauer et al., 1990).

Adenom Tipi	İmmunhistokimyasal Özellik
GH Hücreli Adenom	Yoğun Granüllü
	Seyrek Granüllü
PRL Hücreli Adenom	Yoğun Granüllü
	Seyrek Granüllü
Kortikotrop Hücreli Adenom	ACTH salgılayan
	ACTH salgılamayan
Tirotrop Hücreli Adenom	
Gonadotrop Hücreli Adenom	
Plurihormonal Adenom	Mixt GH ve PRL hücreli adenom
	Asidofil kök hücreli adenom
	Mammosomatotropik hücreli adenom
	Sınıflandırılmamış
Null-Cell Adenom	
Onkositom	

Radyolojik olarak da hipofiz adenomları hacimleri, invazyon durumları ve büyüme özelliklerine bakılarak sınıflandırılabilir. Bu şekildeki sınıflamaya göre hipofiz adenomları 5 evreye ayrılır. Tümörler öncelikle hacimlerine göre ayrılır. 10mm'den daha küçük olan tümörler mikroadenom olarak kabul edilirken daha büyük adenomlar da makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenom tümörler sellar görünümleri normal ise "evre 0" yahut minör sellar fokal değişiklik var ise "evre 1"

olarak adlandırılır. Diffüz sellar genişleme, fokal destrüksiyon yahut kafatasında ekspansif erozyon yapan tümörler sırasıyla "evre 2, 3, 4" olarak sınıflandırılır.

Tablo 2.3. Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması)

Evre 0	İntrapituiter adenom, çap <1cm, normal sella
Evre 1	İntrapituiter adenom, çap <1cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi
Evre 2	İntrasellar adenom, çap >1cm, genişlemiş sella ancak erozyon yok
Evre 3	Diffüz adenom, çap >1cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon ve destrüksiyon

Anatomik veya Radyolojik Sınıflama

— **Vezina sınıflaması:** Sella görünümüne göre hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasıdır. Evre 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, evre 3 ve 4'te adenom invazyonu gösteren kortikal destrüksiyon bulunur (Vezine, 1978).

Tablo 2.4. Vezina Sınıflaması

Evre 1	Tabanı sağlamdır, ancak tabanda incelleme çift kontur ve kabarıklık gözlemlenebilir. Şekil olarak da sella normal sınırlar içerisindedir.
Evre 2	Taban ve duvarda defekt yoktur. Sella global olarak asimetric genişlemiştir.
Evre 3	Sella genişlemiş yada normal büyüklüktedir. Ancak sella tabanı erode olmuştur.
Evre 4	Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernoöz sinüse yayılmıştır. Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için Fantom sella olarak isimlendirilir.

Evrensel olarak kabul edilmiş Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması 5'li adenohipofizal sınıflama olup bu sınıflandırma mevcut sınıflandırmaların avantajlarını birleştirmeyi amaçlamakta, öte yandan da adenomların klinik ve patolojik yönleriyle ilgili bütün bilgilerin özetini içermektedir (Kovacs et al., 1996).

WHO sınıflaması aşağıdaki gibidir:

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. Ultrastrüktürel subtip

2.8. Ayırıcı Tanı

Anterior hipofizdeki lezyondan gönderilen örnekte tümör tanısının konulmasının ardından yapılması gereken işlem sella bölgesinde görülebilecek diğer tümörlerin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu tümörler metastatik karsinom, lenfoma, meningiom, plazmasitom, germinom, olfaktör nöroblastom ve gliomlar olabilir. Hipofiz adenomları bilhassa oligodendrogliom ve ependimomlarla karışabilir. Gliomların bu bölgede oldukça ender görülmeleri ve sellayı infiltre etmemeleri sebebiyle ayırıcı tanıda önemli bir yeri bulunmamaktadır. Ektopik supresellular adenohipofiz dokusu oldukça nadir olsa da bir adenom ile rahatlıkla karışabilir.

Tablo 2.5. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler

Adenohipofiz kaynaklı tümörler	Hipofiz adenomu
	Hipofiz adenomu-nörol koristoma
	Hipofizer karsinom
Nörohipofiz kaynaklı tümörler	Granüler hücreli tümör
	Posterior lob yada hipofiz sapı astrositomu
Non-hipofizer kaynaklı tümörler	Kraniofaringiom
	Germ Cell Tümör
	Glioma
	Meningiom
	Kondroma
Non-hipofizer kaynaklı nadir tümörler	Kondroma
	Estesionöroblastoma
	Kemiğin dev hücreli tümörü
	Glomangioma
	Hemanjioperisyom
	Lipom
	Leimyosarkom
	Melanom
Paragangliom	

Tablo 2.5. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler (devamı)

	Miksoma
	Lenfoma
	Radyasyon sonrası neoplasm
	Sarkom
	Schwannom
	Kistler, hamartomlar ve malformasyonlar, Rathke cleft kisti, araknoid kist, epidermoid kist, dermoid kist, hipotalamik hamartom, empty sella sendromu
Metastatik tümörler	Karsinom
	Plazmasitom
	Lenfoma
	Lösemi
İnflamatuvar durumlar	Piyojenik İnfeksiyon yahut abse
	Granülatöz İnfeksiyon
	Mukosel
	Lenfositik hipofizitis
	Sarkoidozis
	Langerhans hücre histiositozis

Tablo 2.5. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler (devamı)

	Giant cell granülom
Vasküler lezyonlar	Sakküler anevrizma
	Kavernöz anjiom

2.9. Radyolojik Bulgular

Sellar bölge patolojileri ve anatomisinin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Eskiden sık kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde artık yerini yüksek çözünürlüğe sahip olan bilgisayarlı tomografilere (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelere bırakmıştır. Ancak yine de rutin incelemelerde direkt lateral spot sella grafileri kullanılmaya devam etmektedir. Sellar ve parasellar patolojilerin tanı ve ayırıcı tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemi MR olarak kabul edilmektedir (FitzPatrick et al., 1999).

2.9.1. Direkt Grafi

Rutin incelemelere sella spot grafi ile başlanır. Lateral sella grafisi ile sellanın boyutları, tabanının kalınlığı ve sfenoid sinusun havalanmasının derecesi ve tipi tespit edilebilir ve yapılacak transsfenoidal cerrahi için yol gösterici olabilir. Havalanma derecesi önemli farklılıklar arz eder ve transsfenoidal ameliyatın tekniğini etkiler. Sfenoid sinus içinde yumuşak doku değerleri, sella duvarında genişleme, suprasellar yahut intrasellar kalsifikasyonlar, sella tabanı erozyonu ve dorsum sellanın incilmesi gibi patolojik bulgular görülebilir.

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sellar ve parasellar tümörlerin değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüğe sahip bilgisayarlı tomografi oldukça önemli bir tanısal tekniktir. Günümüzde yerini MR'a bırakmışsa da kemik yapıları göstermedeki üstünlüğünü korumaya devam etmektedir. Hipofiz tümörlerinde BT ile İV kontrast verilmeden önce ve verildikten sonra koronal planda 1,5mm'lik ince kesitler ile çekim yapılır. Kontrast sonrasında normal hipofiz dokusu hemen kontrast tutarken adenomlar daha geç, kontrast verildikten yaklaşık 30 dakika sonra kontrast tutar. Mikroadenom BT'de tipik olarak hipodens olarak görülür. BT'de mikroadenom bulguları; hipofiz içinde hipodansite, bezin boyutlarının artması ve üst yüzündeki konveksitenin asimetric olması ile birlikte pituitar hipofiz sapının karşı tarafa doğru itilmesi ve sellar taban erozyonudur (FitzPatrick et al., 1999). Adenoma komşu olan kemik yapıları ve ender olarak görülen kalsifikasyonları gösterme konusunda BT'nin MR'a göre üstünlüğü

bulunmaktadır (Montanera and Kuchorczyke, 1996). BT'de adenomun çevre doku bilhassa kavernoza sinus invazyonunu her zaman gösterememesi ciddi bir dezavantajdır. Adenomun sınırı ile kavernoza sinus arasındaki ilişkinin seviyesinin BT ile görülmesi olanaksızdır (Tindall and Borrow, 1997).

2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Günümüzde sellar ve parasellar tümörleri için en iyi görüntüleme yöntemi MR olarak kabul edilmektedir. Yumuşak dokuları görüntüleme konusundaki üstünlüğü, görüntülerde kemik artefaktlarının olmaması, multiplanar görüntüleme özelliğine sahip olması ve hastalar için iyonize radyasyon zararı göstermemesi gibi ciddi avantajları bulunmaktadır.

MR incelemesinde T1 ve T2 kesitlerde anterior hipofiz bezi normal beyine göre izointens olarak görünür. Serebrospinal sıvı uzun T1 relaksasyon zamanına ve bu sebepten ötürü de düşük intensiteye sahip olduğu için BOS-hipofiz sınırı MR'da kesin surette görülür. Çoğunlukla adenomlar T1 ağırlıklı kesitlerde normal beze göre hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise değişken yoğunlukla görülür. T1 ağırlıklı incelemeler ekstraaksiyal anatomik yapıları değerlendirme konusunda oldukça hassastır. MR, tümörün sella dışına uzanımını gösterme konusunda BT'ye oranla daha üstündür (Nelson et al., 1991).

İntrasellar ve parasellar patolojilere yönelik MR incelemelerinde kontrastsız ve kontrastlı çalışmalar rutin olarak yapılmaktadır. Kontrast verilmesinden sonra normal hipofiz bezi, kavernoza sinus ve pituitar hipofiz sapı kontrast tutarlar (Tindall and Borrow, 1997; Montanera and Kuchorczyke, 1996). İntravenöz kontrast madde verilmesinin ardından 0-10 dakika içerisinde görüntü elde edilir. Erken dönemde mikroadenom hipointens, hipofiz bezi hiperintens görülürken geç dönemdeki görüntülerde ise adenomun kontrast tuttuğu görülür. Kontrastlı yahut kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler 3 boyutlu, düşük açılı görüntüler ile kombine edilmesi durumunda mikroadenomları tespit etmede %90'a varan başarı elde edilir (Obenchain and Becker, 1972). Mikroadenomların tipik özelliği normal hipofiz bezine oranla daha az kontrast tutmasıdır. Dinamik inceleme ile rutin tetkikte görülemeyen mikroadenomlar ortaya konabilir. Mikroadenomlarda en fazla

karşılaşılan görüntüleme bulgusu dinamik incelemede daha az ve gecikerek kontrast tutan bir alan biçimindedir.

Dinamik kontrastlı çalışmalarda mikroadenomların büyük bölümü hipofiz bezinden önce boyanır. Daha sonra normal hipofiz bezi boyanmaya başlarken tümör boyanması kaybolmaya başlar. Bununla birlikte hipofiz mikroadenomları genel olarak komşu hipofiz bezine oranla daha az kontrast tutar (Tabarin et al., 1998). Makroadenomlarda ise MR'ın BT'ye göre avantajı ayırıcı tanıyı yapabilmek ve komşu anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlamaktır. MR karotid arterler, optik kiazma ve adenom ile parasellar yapılar arasındaki sınırı daha iyi göstermesi sebebiyle BT'den üstündür. Kontrastsız çekimlerde makroadenomlar beyine göre izointens görülürler, gadolinium infüzyonunun ardından kist formasyonu ve nekroz alanları haricinde genel olarak adenomda diffüz kontrast tutulumu görülür. Tümör içine akut kanama söz konusu ise T1 incelemelerde hiperintens, T2 incelemelerde ise hiper yahut hipointens görüşürler. T1 incelemelerdeki hiperintens görünüm kanamadan 48 ile 72 saat sonra ortaya çıkar (Nichols et al., 1988; Kulkarni et al., 1988).

Postoperatif MR görüntülemeye granülasyon dokusu, skar yahut greft materyalleri normal hipofiz bezinden ve rezidüel adenomatoz dokudan oldukça zor ayırt edilebilir. Bu sebepten ötürü postoperatif doğru bir değerlendirme cerrahiden 6 ay sonra yapılır (Montanera and Kuchorczyke, 1996). Empty sellanın MR görüntülerinde T1 ağırlıklı incelemede sella tursika içinde sinyal yoğunluğunda azalma ve T2 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal yoğunluğu vardır. Normal infundibulum ve hipofiz bezinin aşağı doğru yer değiştirdiği görülmedikçe empty sella tanısı düşünülmemelidir. Pituitar infundibulum ortaya konamamış ise intrasellar araknoid kist yahut nekrotik intrasellar tümör düşünülmemelidir (Tindall and Borrow, 1997).

2.9.4. Serebral Anjiografi

Geçmiş yıllarda kitlenin anevrizmadan ayırımı adenomun suprasellar yahut parasellar uzanımlarını tespit etmek, adenom tarafından büyük kan damarlarının tutulup tutulmadığını belirlemek ve menengioma gibi vasküler parasellar tümörlerde tümörün kanlanması tespit etmek için kullanılmaktaydı. MR ile yumuşak dokulara ilaveten vasküler yapıları göstermedeki başarısından sonra konvansiyonel serebral anjiografinin bu lezyonları değerlendirmedeki değeri azalmıştır.

2.9.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, araştırma çalışmalarında ve klinik uygulamalarda son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. PET ile invivo olarak tümörlerin biyokimyasal özellikleri ortaya konabilmektedir. Bu konuyla ilgili devam etmekte olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilk sonuçlarına göre hiperprolaktinemi ile prolaktinoma ayırıcı tanısında, bilhassa prolaktin düzeyi 20-200ng/ml arasında ise suprasellar menengioma ile endokrin inaktif adenomların ayırıcı tanısını yapmakta ve bromokriptin tedavisine tümörün yanıtının takibinde olumlu sonuçlar alınmıştır (Muhr, 1996).

2.10. Klinik

Adenomlar aşırı hormon salgılanmasına ve/veya kitle etkisine bağlı semptomlar yaparak hastalarda klinik oluştururlar. Genel olarak 3 tip klinik belirti ile ortaya çıkarlar. Adenomun aşırı hormon salgılaması neticesinde ortaya çıkan semptomlar; amenore-galaktore sendromu, akromegali, Cushing hastalığı ve sekonder hipertiroidizm klinik tablolarını içermektedir. Hipofizer yetmezliğe bağlı semptomlar, hipofiz bezine ve sapına bası yapan büyük tümörler sonucunda ortaya çıkar. Hipofiz bezi genel olarak kronik kompresyona olağanüstü fonksiyonel direnç göstermesine rağmen neticede anterior hipofizer yetmezlik gelişmektedir. Hipofizer hücrelerin bu bası etkisine göstermiş olduğu tolerans farklıdır. İlk etkilenenler ve etkiye en duyarlı olanlar gonadotrop hormonlar olup bunları tiotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler takip eder (Thorner et al., 1992).

Hipofiz adenomlarına eşlik eden hipopitüitarizm genel olarak kronik bir süreçtir ancak hipofizer apopleksi olduğu zaman akut, dolayısıyla hayatı tehdit edici olabilir. Tümörün büyüklüğü yahut basının derecesi ne olursa olsun hipofiz adenomları ender olarak hipofizer yetmezlik kliniği oluştururlar.

Hormonal değişikliklerle birlikte olsun yahut olmasın kitle etkisine bağlı semptomlar görülür. Kitle etkisine bağlı ilk ve en önemli semptom baş ağrısı olup bu durum trigeminal sinirin ilk divizyonunun inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Hipofiz adenomu olan hastalarda kitle etkisi neticesinde ortaya çıkan diğer bir semptom farklı tipte görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması sonucunda bitemporal hemianopsi ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %55-75'inde bitemporal hemianopsi görülür. Superior temporal quadranlar ilk olarak etkilenmekte olup bunları sırasıyla inferior temporal quadranlar ve inferior nazal quadranlar izler. Olayın kronikliğine, tümörün büyüklüğüne ve büyüme yönüne, kiazmanın anatomik durumuna bağlı olarak skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir.

Suprasellar uzanım gösteren adenomlar hipotalamusa yayılabilirler ki bunun neticesinde uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli istem dışı sorunlara yol açabilirler. Üçüncü ventrikül içine ilerleyen adenomlar nonkomikan hidrosefaliye neden olabilirler. Adenomun laterale doğru büyümesi halinde okülomotor sinir basısı gerçekleşir ve üçüncü sinir felci ortaya çıkar (Levy, 2004). Lateral yayılım neticesinde kavernöz sinüsün invazyonu görülür. Genel olarak asemptomatik olmakla birlikte pitozis, yüzde ağrı yahut diplopi gibi kranial sinirler ile ilişkili semptomlar ortaya çıkabilir. Lateral büyüme sebebiyle medial temporal lobun kompresyonu ve iritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere neden olabilir.

Hipofiz sapı yada hipotalamusa bası gerçekleştiren sellar kitlelerde çoğunlukla ılımlı hiperprolaktinemi (< 150 ng/mL) görülebilir. İlimli PRL yüksekliği ile beraber sellar kitle varlığında hemen bir prolaktinoma tanısı konulmamalıdır. Prolaktinomalarda PRL düzeyi genel olarak 150ng/mL'nin üzerindedir. Bu değer altında PRL yüksekliği küçük bir prolaktinomaya bağlı olabileceği gibi sellada yer kaplayan ve basıya neden olan bir lezyona da bağlı olabilir (Mc Kinley et al., 2001).

Tablo 2.6. Hipofiz Adenomlarının Klinik Sınıflaması

Endokrin Aktif
-Hipersekresyon ile ilgili klinik bulgular(PRL,GH,ACTH,TSH,v.s)
Endokrin İnaktif
-Sessiz(Silent) adenom
-Sıfır hücreli(Null Cell) adenom
-Onkositom

2.11. Tanı ve Tedavi

Hipofiz adenomu düşünülen hastalarda teşhis, endokrinolojik tetkikler ve radyolojik incelemelerin neticesinde konulmaktadır.

Endokrin teşhis ile hedefin tespit edilmesinin ardından radyolojik tetkikler ile anatomik olarak lezyon saptanmalıdır. Günümüzde yüksek çözünürlü gadoliniumlu sella MR ile yapılmakta olup bu sayede 3mm çapına kadar olan mikroadenomların yaklaşık %70'i gösterilebilmektedir.

Hipofiz adenomlarının tedavisinde hormonal dengenin düzenlenmesi, hipofiz fonksiyonlarının normale getirilmesi, bası bulguları ve nörolojik bulguların ortadan kaldırılması, yeniden tümör oluşumunun minimuma indirilip mümkünse tümörün tamamen ortadan kaldırılması ve histopatolojik açıdan kesin tanı konulması amaçlanır. Hipofiz adenomlarının tedavisi farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisini kapsamaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarını her biri çeşitli durumlarda belirli bir dereceye kadar etkin olsalar da bunların avantajları ve sınırlamaları dikkatlice göz önünde bulundurulmalı ve her hastaya kendi durumuna göre tedavi planlaması yapılmalıdır (Uğraş, 2005).

2.11.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomları içerisinde en fazla karşılaşılan adenomlar prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Genel populasyon içerisinde erkek bireylerde 1/2800, kadınlarda ise 1/1050 oranında prolaktinomaya rastlanmaktadır. Erkeklerde çoğunlukla makroprolaktinoma görülürken kadınlarda ise çoğunlukla mikroprolaktinomaya rastlanır. Erkeklerde bası bulguları oluşana kadar tanı konulamamaktadır. Çoğunluğu sporadiktir ancak multipl endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN 1) içerisinde en fazla görülen hipofiz adenomu prolaktinomadır (Molitch, 1992). Erkek bireylerde genetik yatkınlık daha fazladır. Medikal tedavi ile uzun vadede sonuçlar oldukça pozitiftir. Tanı konulduğunda kadınlarda genel olarak 20-40 yaş, erkeklerde ise daha ileri yaştadır.

Klinik belirti ve bulgular

Artmış PRL düzeyleri gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan sentezini inhibe eder. Üreme dönemindeki prolaktinomali hastalarda bu nedenle infertilite ve hipogonadizm ortaya çıkar. Prolaktinomali hastalarda görülen bulgular; üreme çağındaki kadınlarda libidoda azalma, oligo-amenore, infertilite ve spermatogenezin azalması neticesinde infertilite görülür. Menapoz sonrası dönemde kadınlarda galaktore libido azalması ile belirti vermektedir. Galaktore, hiperprolaktinemi olan kadınların %50-80'inde gözlenirken, puberte öncesi kadın ve erkeklerde galaktore gözlenmez. Spontan galaktore kadınlarda %30 oranında görülürken erkeklerde ise daha az oranda görülmektedir. Her iki eşyede de trabeküler ve kortikal kemikte hiperprolaktineminin osteopenik, osteoporotik olduğu gösterilmiştir (Molitch, 1992). Mikroadenomlar genel olarak hiperprolaktinemi bulguları ile kendilerini göstermekte olup genellikle oldukça yavaş büyürler ve ender olarak makroadenoma dönüşürler. İnvaziv özelliğe sahip olan makroprolaktinomalar ise hızlı büyüme göstererek sella tabanını erode edebilir, suprasellar, parasellar uzanım ve kavernoöz sinüs invazyonuna neden olabilir. Büyük boyutlara ulaştıklarında bası bulgularına neden olurlar, buna bağlı hipotalamik disfonksiyon ve hipopituitarizm, baş ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, 3., 4., 6. kranial sinir felçleri, 3. ventrikül obstrüksiyonuna bağlı hidrosefali görülebilir.

Laboratuvar değerlendirmesi

Sellar kitle ile birlikte ılımlı PRL yüksekliği durumunda bunun prolaktinomaya mı yoksa bası etkisine mi bağlı olduğunun ayırt edilmesi oldukça güçtür. Prolaktin seviyesi 150ng/dl'den yüksek ise genellikle neden prolaktinomadır. Serum prolaktin düzeyleri 1000ng/dl'nin üzerinde ise genel olarak kavernöz sinüslere infiltre invaziv prolaktinoma mevcuttur. Hiperprolaktinemi derecesi adenom büyüklüğü ile ilişkilidir. Serum prolaktin seviyesi 200ng/dl'nin altında ise %80 mikroadenom görülür (Molitch, 1992).

Medikal tedavi

Medikal tedavide bromokriptin, lisurid, pergolid ve kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılır. Bunlar hastaların %80'inde tümör boyutlarında en az %25 küçülmeye ve PRL düzeylerinde de düşmeye neden olur. Tedavi başlangıcından sonraki 1-2 hafta içinde tümör çapında küçülme gerçekleşir ve bu durum yıllar boyunca devam eder. tedaviye başladıktan sonra 2-3 ay makroprolaktinoma olgularında hipofiz MR'ı tekrarlanmalıdır. Dopamin agonistleri ile tedaviye en az 1 yıl devam edilmelidir. Dopamin agonistleri ile tedavi boyunca prolaktin düzeyi en az 3 yıl normal sınırlarda seyreder ve hipofiz MR görüntülemeye kitle kaybolursa dopamin agonistleri azaltılarak kesilebilir. Mikroadenomların yalnızca %5-10'u takip esnasında büyüyebilir. Postmenapozal dönemde mikroadenomların tedavisine gerek yoktur, hastalar ilaçsız olarak takip edilirler.

Cerrahi tedavi

En iyi cerrahların ellerinde bile prolaktinomaların transsfenoidal cerrahi ile rezeksiyonu %75 oranında başarı sağlayabilmekte ve çoğunlukla nüks görülmektedir. Prolaktinomalı hastalarda medikal ve cerrahi tedavinin başarı oranları birbirine yakındır. Bu durum operasyon riskleri dikkate alındığında medikal tedavinin öncelikli olarak tercih edilmesine neden olmaktadır.

Cerrahi endikasyonlar:

A) Mikroprolaktinomalar

- 1- Medikal tedaviye direnç veya düşük yanıt
- 2- Medikal tedavinin tolere edilememesi
- 3- Hastanın uzun medikal tedaviyi tercih etmemesi

B) Makroprolaktinomalar

- 1- Pitüiter apopleksi
- 2- Kistik prolaktinoma
- 3- Medikal tedaviye direnç veya suboptimal yanıt
- 4- Medikal tedavi ve radyoterapinin etkisini artırmak için tümör hacminin azaltılması
- 5- Adenomun küçülmesinin rinore riski olduğu sfenoid sinüsü erode etmiş büyük prolaktinomalar
- 6- Gebe kalma isteği
- 7- Gebelik sırasında kitle etkisinin görülmesi
- 8- Prolaktinoma teşhisi kesinleştirilememiş veya doku tanısı gerekiyorsa

Kesin cerrahi endikasyonun olduğu tartışmasız tek durum pitüiter apopleksidir. Medikal tedaviye direncin olduğu yada tolere edilemediği durumlarda da cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Sfenoid sinüse uzanan, sellayı genişçe erode etmiş olan büyük makroprolaktinomalarda da rinore riskinden dolayı cerrahi tedavi tercih edilebilir.

Mikroadenomlarda özellikle PRL düzeyi 100ng/ml'nin altında ise cerrahi ile kür oranları yüksektir. Cerrahi öncesinde PRL düzeyleri 100ng/ml'nin üzerinde olan mikroadenomlu hastaların yalnızca %50'sinde kür sağlanabilmektedir (Molitch, 1992).

Prolaktinomada cerrahi sonrası uzun süreli biyokimyasal kür oranları mikroadenomlarda yaklaşık %91 iken makroadenomlarda ise %33'tür.

Cerrahi tedavinin etkinliği değerlendirilirken yeniden tümör oluşumu dikkate alınmalıdır. Semptomatik büyüme riski mikroadenomlarda %1,6 iken makroadenomlarda ise %15,5'tir. Makroadenomlara yönelik daha önce cerrahi yahut radyoterapi uygulanmamış ise risk %4,3'e kadar düşmektedir (Molitch, 1985). Hamilelik planlananlarda yahut hamilelerde tedavinin fetusa etkisi mutlak surette dikkate alınmalıdır. Gebelik boyunca cerrahi müdahale fetus kaybı riskini taşımaktadır. İlk trimesterde cerrahi müdahale sonrası fetus kaybı riski 1,5 kat daha yüksek olup gebeliğin son dönemlerinde ise bu risk 5 katına kadar çıkmaktadır (Brodsky et al., 1980).

2.11.2. Büyüme Hormonu Salgılayan Hipofiz Adenomları

Akromegali her iki eşyde de eşit oranda görülen, ortalama 40-50 yaşlarında tanı konulan ve ender görülen bir hastalık olup insidansı milyonda 3-4 vaka, prevalansı ise milyonda 40-60 vakadır. Hastaların %80-85'inde neden büyüme hormonu (GH) salgılayan makroadenom iken %15-20'sinde ise mikroadenomlardır.

Klinik belirti ve bulgular

Akromegali hastalarında GH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı salınımı neticesinde oluşan metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun doğrudan kitle etkisi ile morbidite ve mortalite artmaktadır. Hastaların yaklaşık %60'ı kardiyovasküler hastalıklar sonucu, %25'i solunum hastalıkları ve %15'i de kanser sonucunda hayatını kaybetmektedir. Tedavi ile GH düzeylerinin 2,5ng/L'nin altına indirilmesi ile mortalite oranlarının normale geldiği gösterilmiştir (Holdaway et al., 2004). IGF-1 değerlerinin de yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere getirilmesi mortalite riskini azaltmaktadır (Sheppard, 2005). Klasik olarak yüz ifadeleri karakteristiktir, yüz hatları kabalaşmıştır. Prognatizm, dudaklarda kalınlaşma, nazolabial kıvrımlarda derinleşme, burunda genişleme, artmış frontal kabartı, dental maloklüzyon ve dişler arasındaki mesafede artış görülebilir. Dilde büyüme, nazal polipler ve yumuşak doku şişliği neticesinde solunum fonksiyonları etkilenmektedir. Laringeal hipertrofi ve paranazal sinüs genişlemesine bağlı olarak ses düşük ve derin

rezonanslıdır, horlama ve uyku apnesi görülebilir. Akromegali hastalarının yaklaşık %60'ında obstruktif uyku apnesi gelişmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Yumuşak dokunun hipertrojisinden dolayı eller ve ayaklarda aşırı büyüme, el hacmi ve topuktaki yastığı kalınlığı artmıştır. Hastaların %70'inde görülen eklem ağrıları eklem kartilajında kalınlaşma, periartiküler kalsifikasyonlar ve osteosit oluşumu sonucudur.

Tedavi edilmeyen hastalarda ileri dönemlerde konsantrik myokard hipertrofisi ve diastolik kalp yetmezliği gelişir. Hastaların yaklaşık %60'ında aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları görülür.

Akromegalik hastalarda gastrointestinal, beyin, tiroid ve kemik kanseri açısından insidansın arttığı görülmüştür (Baris et al., 2002). Kolonik polipli hastaların hemen hemen tamamında ciltte akrokordonlar gösterilmiştir. Akrokordonun üçün üzerinde olması, erkek cinsiyet, 50 üzeri yaş, kolon kanseri için pozitif aile hikayesi ve kolonik polip hikayesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir (Bates et al., 1993).

Laboratuvar değerlendirilmesi

Hormonal tanı kriterleri; bazal GH seviyesi (>5ng/ml), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yetersiz baskılanma, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğini kapsamaktadır. OGTT testi esnasında GH değerlerinin ölçülmesi akromegali tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Akromegalik hastalarda OGTT esnasında en düşük GH değeri 1µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (Tzanela, 2006). Akromegali tanısı için OGTT sonuçlarıyla birlikte mutlak surette serum IGF-1 düzeyleri de dikkate alınmalıdır. Random olarak ölçülen GH düzeyi <0,4µg/L ve IGF-1 değeri cinsiyet ve yaşa göre normal sınırlarda ise hastada akromegali tanısı ekarte edilir (Melmed, 2006).

Medikal tedavi

Akromegalinin medikal tedavisinde bromokriptin, kabergolin gibi dopamin agonistleri, okretoid, lanretoid gibi somatostatin analogları ve GH reseptörü antagonisti kullanılmaktadır. Somatostatin analogları pituiter somatotroplardan GH sekresyonunu fizyolojik olarak inhibe ederler. Dopamin agonistleri akromegalinin primer ve adjuvant tedavisinde kullanılmasına karşın çok az yanıt alınır. Hastaların oldukça az bir bölümünde GH düzeylerini normale döndürür ve hatta tümör boyutunda dikkat çekici bir azalma oldukça nadirdir. Jaffe ve Barkan yapmış oldukları çalışmada bromokriptin tedavisi alan hastaların sadece % 0'sinde GH düzeylerini 5ng/ml'in altında gözlemlemişlerdir, vakaların %10'unda IGF-1 düzeylerini normal sınırlarda tesbit etmişlerdir (Jaffe and Barkan, 1992).

Cerrahi tedavi

Transsfenoidal cerrahiden sonra akromegalili hastaların %80'inden fazlasında remisyon uzun süre devam eder. Remisyon elde edilemeyen hastalar çoğunlukla radyoterapi ile tedavi edilirler. Bazı hastalarda okretoid kullanılarak medikal tedavi ile başarı elde edilebilir. Tedavi hedefleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (Laws, 1999):

- GH'nin OGTT sırasında 1µg/L altında olması ve IGF-1 (cinsiyet ve yaşa uygun) değerlerinin normale gelmesi.
- Baş ağrısı ve optik sinir basısı gibi adenoma bağlı kitle etkisinin kaldırılması.
- Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu diğer hipofiz hormon yetersizliklerinin ortadan kaldırılması.
- Hipertansiyon, kardiyomiyopati, diabetes mellitus, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması.
- Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi.
- Normal yaşam süresine ulaşılması.

Hipofiz adenomunun boyutu ve cerrahi tedavi öncesindeki serum GH değerleri cerrahi remisyonu belirleyen en önemli unsurlardır. Cerrahi öncesi bazal GH değerlerinin 40µg/L'den düşük olması remisyonun sağlanabileceğini göstermektedir. Mikroadenomlarda cerrahi tedavi ile hastaların %70'inde

biyokimyasal kür sağlanabilirken makroadenomlarda ise bu oran %50'dir. Cerrahi remisyondun diğer önemli bir belirleyicisi cerrah ve ekibinin tecrübesidir (Laws, 1996).

Radyasyon tedavisi

Radyasyon tedavisi, cerrahi sonrası hastalığın nüksünde yahut devamında adjuvant tedavi olarak düşünölmelidir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon redavisinin biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam manasıyla görölməsi 15 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife ve LINAC gibi yöntemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi uygulanan hastaların %50'den fazlasında 10 yıl içerisinde hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi ile hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gözlenmiştir (Sheehan et al., 2006).

2.11.3. Kortikotrop Adenomlar

Hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması neticesinde ortaya çıkan klinik tablo Cushing hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Cushing hastalığı ile Cushing sendromununun ayırt edilmesi tedavi yaklaşımında önem arz eden bir durumdur. Cushing sendromu nonspesifik etiyojide herhangi bir patolojik yahut iatrojenik glikokortikoid fazlalığı durumudur. Cushing hastalığı ise 3-4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görölmektedir. Erişkinlerde noniatrojenin Cushing sendromu vakalarının %70'inden bu tümörler sorumlu iken pediatrik yaş grubunda yalnızca %30'unu açıklar; bu yaş grubunda primer adrenal tümörler en sık görölen nedendir. Tedavi edilmeyen hastalarda beş yıllık mortalite oranı %50'ye kadar çıkabilir (Brown and Weiss, 2006).

Klinik belirti ve bulgular

Cushing hastalığının semptomları aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması neticesinde ortaya çıkar. Santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması gibi durumlar Cushing hastalığının en önemli klinik bulguları arasında yer almaktadır. Cushing hastalığında cilt ve ciltaltı dokusunun atrofisine bağlı ve bağ dokunun değişiklikleri neticesinde cilt incelerek minör travmalara bile duyarlı hale gelir. Kapiller fragilite artar, yüzde ve ciltte pletorik görünüm ve kolay spontan morarma ortaya çıkabilir. Hastalarda kas atrofisi neticesinde belirgin kas gevşekliği ve yorgunluk görülür. Proksimal myopati, bilhassa merdiven inip çıkma yada oturup kalkma sırasında belirgin hale gelir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı yahut diabetes mellitus, Cushing hastalarında sık karşılaşılan klinik bulgular arasında yer almaktadır (Mc Kinley et al., 2001; Brown and Weiss, 2006).

Laboratuvar değerlendirmesi

Hipofizer ACTH hipersekresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan endojen hiperkortikolizmin gösterilmesi ile Cushing hastalığı tanısı konmaktadır.

Endokrin tanıda ilk aşama hiperkortizoleminin tespit edilmesidir. İlk seçim 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümüdür. İdrarda serbest kortizol düzeyinin 250-300µg/24 olması durumunda kesin olarak Cushing hastalığı tanısı konur. Diğer bir tarama testi, düşük doz dexamethasone süpresyon testi olup hiperkortizolemiyi doğrulamada kullanılır. Düşük doz dexamethasone süpresyon testi ile hipotalamik hipofizer adrenal aksdaki otonomi gösterilir (Smard, 2004).

İkinci aşama, hiperkortizolemi nedenlerinin ACTH bağımlı olmayandan ACTH bağımlı olanın ayırt edilmesidir. Plazma ACTH düzeylerinin ölçümü ilk ipucunu sağlamaktadır. ACTH düzeyleri primer adrenal hastalıklarda süpresedir ancak kortikotrop adenomları, ektopik ACTH sendromu ve bazı CRH üreten tümör vakalarında yükselir.

Üçüncü aşama, ektopik ACTH'nin Cushing hastalığından ayrımıdır. Kortikotrop adenomların glikokortikoidlerin negatif feedback etkisine yanıtı devam etmektedir, yeterli büyüklükteki glikokortikoid değişikliklerinde kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi süprese olabilir (dexamethasone supresyon testi).

Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (IPS), hipofiz kaynaklı ACTH fazlalığının doğrulanması yahut dışlanması faydalı olabilir (Mamelak et al., 1996). ACTH fazlalığının kaynağı pituitar adenom ise ACTH konsantrasyonu IPS'de periferik kandakinden yüksek olmalıdır.

Medikal tedavi

Cushing hastalığında medikal tedavi yalnızca adjuvant olarak uygulanır. Ender olarak bilateral adrenaektomiden başka bütün tedavilere dirençli olan hastalarda uzun süreli medikal tedavi gerekli olabilir. Medikal tedavide kullanılan iki temel ilaç bulunmakta olup bunlardan ilki santral etkilidir, ACTH sekresyonunu doğrudan süprese eder. Cyproheptadine, bromokriptin, somatostatin analogları ve sodyum valproat bu grupta yer almaktadır. İkinci ve daha etkili grup ajanlar ise periferik etkili adrenal blokerler olup adrenal steroidogenezisi inhibe ederler. Ketoconazole, etomidate, metyrapone, aminoglutethimide ve trilostane bu gruptandır (Phillips et al., 1995).

Cerrahi tedavi

Hiperkortikolizmin nedenini kortikotrop adenom olduğu tespit edildikten sonra tedavide ilk seçenek cerrahidir. Cushing hastalarında transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması neticesinde %80 kür sağlanır (Vance, 2003; Brown and Weiss, 2006). Hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi ameliyattan sonra 18 ay kadar uzun sürebilir (Utz et al., 2005). ACTH üreten adenomlar için ACTH değerinin 10-90pg/ml olması ve sabah kortizol düzeyleri 5µg/dl(50 nmoI/L)'den düşük olması durumunda kür düşünülmalıdır. Cerrahiyle başlangıçta kür elde edilemeyen hastalarda tedavide dört seçenek söz konusu olup bunlar; transsfenoidal eksplorasyonun tekrarlanması, medikal tedavi, radyasyon tedavisi ve bilateral adrenaektomidir (Bronstein, 2005; Brown and Weiss, 2006).

Radyasyon tedavisi

Transsfenoidal cerrahiye cevap alınamayan hastalarda ikinci seçenek radyoterapidir. Konvansiyonel yahut gamma-knife şeklinde radyoterapi uygulanabilir. Tsang ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada postoperatif devam eden yahut yeniden tümör oluşumu görülen 29 Cushing hastasında %53 remisyon başarıları rapor etmişlerdir. Remisyon 2 yıl içerisinde olur. Gamma-knife ile hastaların %50-60'ında 12-20 ay içinde hiperkortizoleminin normal sınırlara düşürüldüğü bildirilmiştir (Rausching, 1994).

2.11.4. Tirotrop Adenomlar

TSH salgılayan (Tirotrop) adenomlar hipofizin hormon aktif tümörleri içerisinde oldukça nadiren görülür ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin mutasyonu neticesinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle, suprasellar uzanımı olan makroadenom yahut invaziv makroadenom şeklindedir. Hastaların %30'unda ise mikroadenom veya intrasellar makroadenom görülür (Sanno et al., 2001).

TSH salgılayan adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve somatostatin analogları ile medikal tedavi olup bunlar arasından ilk tercih cerrahi tedavidir.

2.11.5. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık olarak %25-30'nu bu türden adenomlar oluşturmakta olup bu tümörler 4. ve 5. dekatta erkek bireylerde ve postmenapozal kadınlarda daha fazla görülmektedir. Gonadotrop salgılayan hipofiz adenomları genel olarak klinik açıdan nonfonksiyonel adenom olarak kabul edilmekte (Chanson and Brochier, 2005) olup bu adenomlar salgıladıkları hormonlar ile tanımlanabilir klinik göstermezler. Tedavi için ilk tercih edilen yöntem transsfenoidal adenom eksizyonudur. Cerrahide amaç kitle etkisini ortadan kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonları düzeltmek ve hipofiz fonksiyonlarını korumak yahut restorasyonunu kapsamaktadır.

2.12. Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi yaklaşım seçimi çok sayıda faktöre bağlı olup bunlardan en önemlileri sellanın büyüklüğü, mineralizasyon derecesi, sfenoid sinüsün büyüklüğü, tipi ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve kıvrımlılığı, herhangi bir intrakranial tümör varlığı ve yönü, lezyonun patoloji hakkında herhangi bir şüphenin olup olmaması ve önesinde tedavi alıp almadığıdır. Transsfenoidal yaklaşım bütün hipofiz adenomlarının yaklaşık olarak %96'sına uygulanabilir. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında hepsinde tercih edilmektedir. Adenomun anterior kranial fossa içerisine önemli ölçüde uzantısının olması yahut posterior kranial fossa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren kum saati şeklindeki tümörlerde küçük bir diafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceği için transsfenoidal cerrahi tercih edilmez. Ender olmakla beraber tipik olarak kum saati şeklindeki tümörlerde transsfenoidal yaklaşım yahut transkranial tek bir yaklaşım ile tümörün total rezeksiyonu yapılamayabilir ki bu durumlarda cerrahi yaklaşımlar kombine edilebilir. Sellar bölgeye yapılacak olan cerrahi girişimler genel olarak 3 temel gruba ayrılmakta olup bunlar aşağıdaki gibidir (Thapar and Laws, 2004):

1- Transsfenoidal yaklaşımlar

- Endonazal submukozal transseptal transsfenoidal yaklaşım
- Endonazal submukozal septal yaklaşım
- Endoskopik transsfenoidal yaklaşım

2- Transkranial yaklaşımlar

- Pterional kraniotomi
- Subfrontal kraniotomi
- Subtemporal kraniotomi

3- Alternatif kafa tabanı yaklaşımları

- Kranial- orbital- zigomatik osteotomi yaklaşımı
- Derome'nin transbazal yaklaşımı
- Lateral rinotomi yada paranazal yaklaşım
- Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
- Transetmoidal yaklaşım

2.12.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar

Sella Tursika'ya yapılan bütün yaklaşımlardan hedefe giden yoldaki son ortak basamak sfenoid sinüstür. Sfenoid sinüse girmek için 5 farklı yaklaşım kullanılmıştır. Hipofiz tümörlerinin büyük bölümü için transsfenoidal yaklaşım tercihlerinden birinin seçilmesi uygun yoldur (Laws, 1993; Laws, 1995). Genel olarak bu yaklaşım seçimi standart submukozal transseptal transsfenoidal mikrocerrahi yöntem şeklindedir. Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur, hipofiz bezi ve komşu sellar patolojilere doğrudan ve üstün bir görülebilirlik sağlar. Günümüzde Sella Tursika'ya yapılan bütün yaklaşımlar inferior nazal yaklaşımlar ile yapılmaktadır. Primer kavernoöz sinüs tümörleri yalnızca bazı özel durumlarda etmoid sinüsten ekstra aksiyel yaklaşımlar kullanılabilir (Lalwani et al., 1992):

a) Orta hat yaklaşımları (Aksiyel yaklaşımlar)

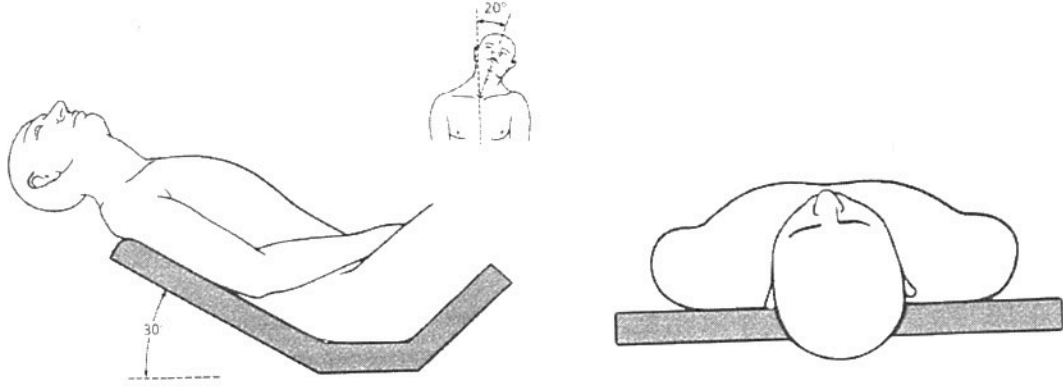
- Süperior nazal yaklaşım
- İnférieur nazal yaklaşım
- Transpalatal yaklaşım

b) Ekstraaksiyel yaklaşımlar

- Süperior transetmoidal yaklaşım
- İnférieur transmaksiller yaklaşım

Hastaların pozisyonu son derece önemli olup bu konuya çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastalar yarı oturur supin pozisyonda uzanmalı ve sağ omzu masanın üst sağ köşesine gelmelidir. Operasyon tarafı kalp düzeyinin üzerinde olmalıdır. Baş Mayfield başlıkta laterale 20 derece yatırılarak sol kulak sol omuza yaklaştırılır. Cerrahların çoğu baş pozisyonunda minör ayarlamalar yapabilmek amacıyla rijid pinleri tercih etmez. Ameliyat masası pozisyonlanarak hastanın başı odanın duvarına paralel konuma getirilir. Bu lateral görüntülemeye ve operasyon odasına göre hastanın orta hattına oryante olmaya imkan tanır. Mikroskop ve baş ayarlanarak cerrahın görüş alanında doğrudan burun ve sella getirilir. Bu genel olarak hastanın burnu tavana paralel hale getirilerek yapılmaktadır (Şekil 2.3). Bundan sonraki aşamada sfenoid sinüse giriş yöntemi belirlenmekte olup endonazal ve sublabial yaklaşım temel iki yöntemdir. Burun deliğinin ve lezyonun büyüklüğüne, cerrahın

sahip olduğu deneyime bağlı olarak giriş tercihi yapılmakta olup büyük ve daha zor lezyonlarda sublabial insizyon geniş bir koridor sağladığı için tercih edilir (Lalwani et al., 1992).



Şekil 2.3. Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu

Endonazal yaklaşımlar

Sfenoid sinüse ve sellaya transnazal transseptal yöntem ile ulaşılabilir ki bu sayede sublabial yaklaşımdaki gingival insizyondan kaçınmakla birlikte anterior nazal çıkıntının rezeke edilmesi neticesinde ortaya çıkan üst dişlerde uyuşukluk şikayeti'nin görülmesi azalır. Bunun yanı sıra vestibülde meydana gelen skar sebebiyle takma dişleri olan bazı hastalarda tekrar bu dişlerin yerine adaptasyonundaki zorluklardan kaçınılmış olunur. Transnazal transseptal yaklaşımın dezavantajları arasında küçük burun delikleri, eksternal alar relaksasyon insizyonu gerekmesi ve spekulum kullanılması sayılabilir (Lalwani et al., 1992).

Hastaya uygun pozisyon verilmesinin ardından antiseptik solüsyon ile cilt ve yüz temizlenir. Daha sonra %5 kokain solüsyonu ile ıslatılmış olan gazlı bezler nazal spekulum va bayonet forsepslerle burun deliklerine yerleştirilir. 5-10 dakika nazal mukoza ile temas etmesi beklendikten sonra gazlı bezler çıkarılır. 1/200.000 epinefrin içeren %0,5 Xylocaine, nazal septumun inferior perçası boyunca ve en son nazal septumun lateral bölümlerine submukozal olarak enjekte edilir ki bu şekilde nazal mukozayı kartilaj septumdan ayırmak kolaylaşır.

Küçük L şeklinde mukoza insizyonu yapılmasının ardından vertikal insizyonla kemik ve kartilajinöz septum birleşiminin posterioruna ve paraleline, daha sonra maksillanın kartilajinöz septum yapışma yerine paralel olarak ilerlenir. Nazal mukoza, kartilaj septumun kemik septum ile birleşim yerine doğru diseke edilerek ayılır. Daha sonra vertikal insizyon yapılarak etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafında posterior submukozal tüneller açılır. Kartilajinöz septum ile maksillanın birleşim yeri bundan sonra rahat bir şekilde diseke edilerek karşı tarafın üzerine inferior mukozal tünel oluşturulur ki bu sayede mukozal yırtıklar oluşturmadan kartilajinöz septum laterale doğru hareket ettirilebilir. Etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafına ve sfenoid sinüsün ön yüzüne nazal spekulum yerleştirilerek sabitlenebilir. Bazı durumlarda, bilhassa çocuklarda ve daha önce nazal, septal yahut transsfenoidal cerrahi geçirmiş olan hastalarda alternatif endonazal bir yöntem olan endonazal septal push-over yöntemi kullanılabilir. Anterior septal mukozal tünel oluşturmak yerine burun deliğinden girilerek kartilajinöz ve kemik septum birleşim yerine nazal septumun lateral mukoz membranında insizyon yapılır. Bu kemik önceden çıkarılmış ise insizyon sfenoidin ön yüzüne taşınır. Nazal septum dikkatli bir şekilde mobilize edilir, karşı taraf inferior tünel oluşturulur ve septum laterale ekarte edilir. Etmoidin perpendiküler plate'i ve sfenoidin ön yüzü ortaya konur. Bu yöntem hızlı olsa da standart submukozal yaklaşım kadar zarif olmayabilir ancak konvansiyonel yaklaşımın zor olduğu durumlarda oldukça etkin olarak kullanılabilir (Thapar and Laws, 2004).

Endoskopik yaklaşım

Transsfenoidal yolun cerrahi anatomik yapısı bir endoskobun ihtiyacı olan herşeyi barındırmaktadır. Doğal bir kavite içerir ve dilate etmeyi gerektirmez (Cappabianca and de Divitiis, 2004). Endoskopik cerrahi alanındaki gelişmeler cerrahları endoskop yardımıyla mikrocerrahi yapma hususunda heveslendirmiştir (Kennedy et al., 1985). Daha sonraki dönemlerde cerrahlar endoskobun yalnızca açılımda kullanıldığı, ameliyatın mikroskopik transnazal transsfenoidal yolla yapıldığı ve ameliyatın sonunda rezidü kontrolünün yine endoskop ile yapıldığı bir yöntemi benimsemişlerdir (Cappabianca et al., 1998).

Endoskop ile seçilen burun deliğinden girilir. İlk görülen yapılar lateralde alt konka, medialde ise nazal septumdur. Alt konkanın hemen üzerinde orta konka görülür. Nazal kavite boyunca endoskop orta konkaya kadar uzanır. Medial kenarı vomerdir ve burası orta hattı işaret eder ve çatısı sfenoid sinüsün inferior duvarı tarafından oluşturulur. Nazal septum ile orta konka arasında yeterli boşluk sağlandıktan sonra endoskop konkanın 1,5cm üzerine yerleştirilerek sfenoid sinüse kadar ilerlenir. Enstrümanlar daima medialden orta hatta doğru ilerler ki böylelikle preoperatif komplikasyonlar azalır, osteomeatal komplekse travma riski minimuma iner. Mikroadenomlu hastalarda insizyon esnasında muhtemel ektazik karotis arter hasarını engellemek için özen gösterilmelidir. Mikroadenomun çıkarılması esnasında endoskopun sellar kaviteye çok fazla girmemesi önerilmektedir. Endoskop ve aletlerin birbirine çok yakın olması durumunda cerrahi alanda karışıklık olur. Makroadenomların çıkarılması sıralı bir şekilde yapılmalıdır. Inferior ve lateral parçalar süperiordan önce çıkarılmalıdır.

Sublabial yaklaşım

Bu yaklaşım endonazal transseptal yönetime kıyasla sella tabanı, klivus ve lateral sfenoid sinüste daha geniş bir görüş açısı sağlamaktadır. Bu sebepten ötürü özellikle sfenoid sinüsü dolduran ve klivusun üst ½'sini infiltre eden tümörlere cerrahi yöntem olarak seçilebilir. Çocukluk döneminde burun deliklerinin küçük olması da bu yöntemin tercih edilme neden olabilir. Sublabial yaklaşımda üst dudak mukozasında her iki taraftaki kanin dişleri arasında buccogingival birleşimde insizyon yapılır. Priform apertürün inferior sınırı ve maksiler rostrum ortaya çıkana dek subperiostal disseksiyon yapılır. Eprı dissektörler ile lateral sınırın medialinden çalışarak sert damağın süperior yüzeyinden mukoza disseksiyonu ile iki inferior nazal tünel oluşturulur. Keskin disseksiyon ile sol anterior tünel ve sol inferior tüneller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının tamamı etmoidin perpendiküler plate'in gerisinde ortaya konulur. Nazal septumun bazalinin sol tarafı boyunca künt disseksiyon yapılır. Nazal septumun kartilajinöz kısmı mobilize edilir ve sağa yer değiştirilir. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel oluşturulmakta olup bu aşamada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktörün yerleştirilmesinin ardından vomer kolaylıkla ayırt edilebilir. Daha sonraki aşamalar

endonazal yolla ayındır. Operasyon sonrası da sütür kullanılması, geniş insizyon, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekmesi, üst dişlerde his kaybı, maksillofasial ödem ve hastanede kalış süresinin uzunluğu gibi unsurlar bu yaklaşımın dezavantajlarıdır (Liu et al., 2003; Thapar and Laws, 2004).

Sfenoidotomi ve sellar giriş

Sfenoid sinüs ön yüzüne ulaşılmasının ardından retraktör bacaklarının yeri ve pozisyonunu belirlemek için c-kollu skopi kullanılır. Bu aşamada orta hat oryantasyonu son derece önemlidir ve sfenoid bölgenin tomografi görüntüleri, kemik anatomisinin değerlendirilmesi ve sfenoidal giriş planının yapılmasında oldukça yardımcı olmaktadır. Operasyon alanındaki kemik septum punch forsepsi ile çıkarılır. Alınan kartilaj ve kemik parçalar kapatma esnasında kullanılmak üzere saklanmalıdır. Sfenoid retraktörün açılması ile vomerin karinası ve sfenoidin ön yüzü ortaya konur. Operasyon mikroskobu eşliğinde sfenoidin anterior duvarı açılır ve sfenoid sinüse girildikten sonra görüş açısı genişletilir. Sinüsün mukozası cup forseps ile rezeke edilir. Mukozanın rezeksiyonu kanamanın azalmasını ve postoperatif mukosel oluşum riskinin önüne geçer. Skopi görüntüleri ile operatif anatomi arasında ilişki kurulur ve orta hat korunarak operasyon sürdürülür.

Sellar taban açık bir şekilde ortaya konmalıdır. Bazı tümörlerde sella tabanı erodedir yahut çok incedir ve keskin olmayan hook ile kırılabilir. Sellar tabanın kalın olması durumunda küçük bir chisel ile açılabilir. Tekrar tümör oluşumu söz konusu ise sella tabanının görüntüsü oldukça kompleks olabilir. Tamamen skar dokusundan oluşabilir ve sfenoid sinüsün içine uzanan skar dokusundan dolayı operasyonu zor olabileceği gibi bazı vakalarda sella döşeme yeniden oluşarak daha önce operasyon geçirmemiş gibi görünebilir. Sellar tabana girilmesinden sonra Kerrison tipi punch ile açıklık büyütülür. Sella tabanı genişçe açılarak sağ ve sol kavernöz sinüslerin anterior sınırı ve süperior kavernöz sinüsün inferior sınırı ortaya konulmalıdır. Nüks durumlarının olduğu vakalarda sellar tabanın geniş açılımı duranın ortaya konulmasını sağlamakta olup bu sayede dura ile skar dokusu arasındaki plan açık bir şekilde tespit edilir. İnvaziv tümörler durayı erode edebilir ancak vakaların büyük bölümünde dura intaktır. Dura açılmadan önce karotis arterlerin pozisyonu, hastaya ait radyolojik tetkikler tekrar incelenerek

değerlendirilmelidir. Bazı kistik hipofiz adenomlarında uzun iğne vasıtasıyla kist içeriği boşaltılabilir ve dura açılmadan önce kist içeriği değerlendirilir. Duranın açılma bölgesi seçilerek bipolar ile koterize edilir, haç şeklinde insizyon yapılır yahut dural pencere oluşturularak dura geniş bir şekilde açılmalıdır (Thapar and Laws, 2004).

Tümör çıkarılması

Tümörü çıkarmaya başlamadan önce disektör ile dura etrafındaki sınır palpe edilir ki bu sayede tümör çevre duradan sıyrılır, mobilize edilir. Genellikle makroadenomların süperior bölümden önce inferior ve lateral bölümü çıkarılır. Bu durum tümörün suprasellar kısmının aşağı düşerek ortaya çıkmasını sağlar. Bu işlem uygulanırken 45 derece açılı halka küret kullanılması tercih edilir. Patolojik tetkik için yeteri kadar tümör örneğinin alınması gerekmektedir. tümörün santral ve süperior kısımlarının alınması esnasında diafragma erkenden ameliyat alanına gelerek geri kalan tümörün görünmesini engeller, disseksiyonu zorlaştırır ve BOS kaçağına yol açma şansını artırır. Tümör nispeten serbestleştirilinceye kadar süperior kısmını disseksiyonu geciktirilmelidir ki böylelikle pituiter hipofiz sapı travması ve hipotalamusa travmanın sekonder etkileri azaltılır. Her ne kadar tümörün intrasellar kısmının çıkarılması suprasellar uzanımının görüş alanına girmesini sağlasa da 10ml hava yahut salin, lomber kateter ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sella içine geçmesine imkan tanınır. LED takılmamışsa valsalva manevrası genellikle yeterli olur. Alternatif olarak bilateral jugular ven kompresyonu yapılabilir. Tümör hala gelmemiş ise halka küret skopi kontrolü altında dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Tümörün çıkarılmasının ardından diafragma genel olaak aşağı prolabe olmaktadır ki bu genellikle komplet rezeksiyonu gösterir. Hemostaz için gelfoam ve pamuklu tamponlar kullanılır.

Bütün hastalarda normal hipofiz dokusunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffüz adenomlarda normal hipofiz dokusu genel olarak sellar duvarın karşı süperolateralinde bulunur ve ince bir membran gibi görünür. Hipofiz bezi turuncu-sarı renkte görülürken tümör dokusu sarı-gri renkte ve tipik granüler yapıda görünür. Şüpheli durumlarda biyopsi alınabilir.

Dura açıldığında mikroadenomların büyük bir kısmı direkt olarak görülemediği için farklı bir cerrahi strateji ile normal hipofiz bezinden itibaren sistematik olarak taranır. Hipofiz bezine transvers insizyon yapılır. Daha sonra subdural disseksiyon uygulanarak lateral kanatlar mobilize edilir. İnsizyon yeterli derinliğe ulaşmış ise Hardy disektörü ile lateral basınç genel olarak mikroadenomun operasyon alanına gelmesini sağlar. Böylelikle tümörün lokalizasyonu belirlenebilir. Kavitenin içine girilerek küçük halka küret ve cup forceps yardımıyla total olarak çıkarılır (Thapar and Laws, 2004).

Rekonstrüksiyon ve kapama

Tümör rezeksiyondan sonraki aşama hemostazdır. Kullanılan yöntem ne olursa olsun transsfenoidal yaklaşımlarda dar koridor sebebi ile aşırı kanama operasyon süresinin uzamasına yol açar. Bunun yanı sıra hem tümör rezeksiyonunun hem de normal bezin tanınmasını engeller ve bazen çok ender de olsa operasyon sonlandırılır. Dar sahadan dolayı bipolar koter kullanımı kısıtlıdır. Bonewax, kemik sfenoid ve sellar sınırlarda kullanılırken gelfoam ise çıkarılan tümör yatağında kullanılır. Bunlara rağmen ısrarlı kanama olabilir. BOS kaçağı bulunan hastalarda kapatmada abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ ile sella doldurulur ve bazı cerrahlar doku yapıştırıcı kullanırlar. Sellar tabanın rekonstrüksiyonu için nazal septumdan alınan kemik ve kartilaj kullanabilir. Rekonstrüksiyon aşaması ilerideki reeksplorasyonun daha kolay yapılabilmesini sağlar ve semptomatik sekonder boş sella sendromunu engeller (Uğraş, 2005).

Komplikasyonlar

Transkraniyal yaklaşım ile karşılaştırıldığında kozmetik sonuçları, düşük mortalite ve morbiditesi, düşük komplikasyon oranı ile transsfenoidal cerrahi hastalara büyük oranda rahatlık sağlamaktadır. Çeşitli retrospektif kümülatif serilerde operatif mortalite oranı %0,5 ve majör morbidite oranı da %2,2 olarak bulunmuştur (Zervas, 1984). Operasyona bağlı ölümler genel olarak intrakraniyal kanama, hipotalamik hasar yahut BOS fistülü sebebiyle ortaya çıkan menenjit neticesinde gerçekleşir. Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- İnfeksiyon (Sellar abse, sinüzit, menenjit, yara infeksiyonu)
- Rinore (BOS kaçağı yahut pnömocefali)
- Hipotalamik hasar (Direkt yaralanma, yaralanmaya sekonder infarkt yahut kanama)
- Pituitar (Diabetes insipidus, hipopituitarizm, sellar pnömosel)
- Kranial sinir hasarı
- Kanama, travmatik anevrizma, karotid kavernöz fistül, venöz hava embolisi
- Hidrosefali, hemiparezi, anosmi, postoperatif nöbet, postoperatif psikoz, narkolepsi, hepatit.

Hipotalamus hasarı doğrudan cerrahi manüplasyon sonucu yaralanma ile hemoraji veya iskemi neticesinde oluşabilir. Hipotalamik hasarın klinik sonuçları ölüm, koma, DI, hafıza kaybı ve vejetatif değişiklikler olabilir. Önceden transkranial yolla opere edilmiş yahut radyasyon tedavisi almış olan hastalarda sık karşılaşılan durumlardır (Laws et al., 1985).

Optik sinir yahut kiazma hasarı, doğrudan cerrahi manüplasyon sonucu yaralanma ile hemoraji veya iskeminin sonucu oluşabilir. Transsfenoidal retraktörlerin kontrolsüz açılması ve yanlış yerleştirilmesi ile kemik yapıların fraktürleri neticesinde optik sinir hasarı oluşabilir. Daha önce geçirilmiş kranial cerrahi ve radyasyon tedavisi neticesinde fibröz yapışıklıkları olan hastalarda daha sık görülür (Laws et al., 1985).

Operatif mortalitenin temel nedeni vasküler yaralanmadır (Laws, 1999). Hemen hemen her transsfenoidal seri içerisinde en az bir ciddi arterial yaralanma görülür. Karotit arterin intrakavernöz bölümü yaralanmaya oldukça açıktır. Tümörün tamamen arteriyal yapılara yapışık olmasından dolayı laserasyon, perforasyon veya spazm yada damar içi trombüs gelişmesiyle hasar ortaya çıkabilir. Tüm bunların neticesinde intrakranial kanama, trombotik veya embolik inme, karotikokavernöz fistül ortaya çıkabilir. Vasküler yaralanma şüphesi varsa kanama kontrolünde tampon kullanılmalı ve acil postoperatif anjiyografi elde edilmelidir.

BOS rinoresi ve bunun sonucu olarak menenjit gelişmesi, genel olarak incelenmiş sellar diafragmanın yapışık tümörden dolayı doğrudan yahut traksiyonla

açılması sonucunda oluşur. Sellanın dikkatli rekonstrüksiyonu oldukça önemlidir. Postoperatif rinore genellikle nazal tampon çıkarıldıktan sonra belli olur. Bu durumda hemen transsfenoidal yolla yeniden operasyon yapıp defekti belirlemek ve yeniden onarmak en iyi yaklaşımdır.

Bazı hipofiz adenomlarında tümör yalnızca kavernöz sinüsün medial duvarını invaze ederken, fazla invazif tümörler sinüsün küçük boşluklarına invazyon gösterebilirler. Karotid arter ve 6. kranial sinir, cerrahi manevralarda hasara en açık durumdadırlar, 3. ve 4. kranial sinir daha az yaralanır. Dikkatli cerrahi müdahale, anatomik yapıların iyi görülmesi, tamponla tam hemostaz bu komplikasyonları azaltır.

Birçok cerrahi müdahale sonrasında mevcut hipofiz fonksiyonları genellikle korunur. Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada mikroadenomlar için hipofiz fonksiyon kaybı hastaların yaklaşık %3'ünde gözlenmiştir. Makroadenomlarda %95'ten fazla olguda anterior hipofiz fonksiyonu korunabilmiştir. Tekrar operasyon geçirmiş nüks veya kraniotomi yapılan hastaların büyük bölümünde postoperatif endokrin defisit eğilimi söz konusudur. Beyin sapı yaralanması, klivusun bozulması yada büyük tümörün klivusu erode etmesiyle yanlış cerrahi oryantasyon sonucunda oluşur. Nüks hipofiz adenomlarında ikinci operasyon oldukça yüksek komplikasyon oranı taşır (Laws, 1992). Konu üzerinde yapılan 158 hastalık bir çalışmada nüks nedeni ile yeniden transsfenoidal cerrahi ile opere edilen olgularda operatif mortalite oranı %2,5 ve yeni komplikasyon oranı %29 olarak tespit edilmiştir (Laws et al., 1985).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı transsfenoidal mikrocerrahi uygulanan hipofiz adenomlu olguların kliniksel analizini yapmak olup bu amaç doğrultusunda endonazal transsfenoidal yöntem ile opere edilmiş olan 100 olguda yaş, cinsiyet, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı, bulguların görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar ve nüks gibi konular araştırılarak hipofiz adenomlarında transsfenoidal cerrahinin etkinliği tespit edilmeye çalışılmıştır. ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 09 Aralık 2011 Gün ve 01 Sayılı Kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlanılmıştır.

3.2. Gereç ve Yöntem

Yapılan çalışma retrospektif bir çalışma olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim dalında 2006-2011 yılları arasında endonazal transsfenoidal yaklaşım ile opere edilmiş olan 100 olguya ait bilgilerin taranması neticesinde elde edilen veriler kullanılmıştır. Olguların seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve yüzde değerleri, standart sapma ve dağılımlar gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyet dağılımı

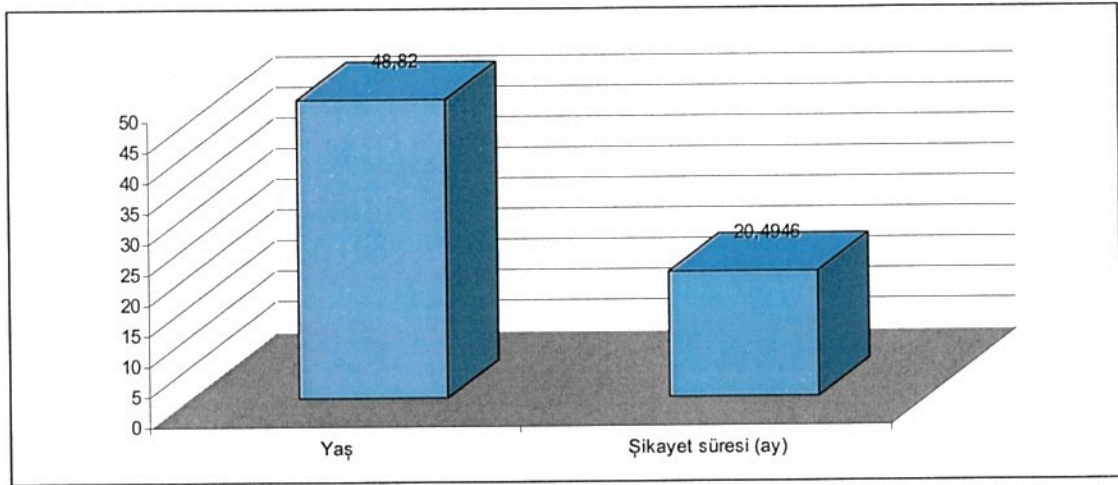
		N	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	52	52,0
	Kadın	48	48,0
	Total	100	100,0

Çalışmada toplam 100 olgu kullanılmış olup bunların cinsiyetlerine göre dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde olguların 48'ini (%48) kadınların, 52'sini (%52) ise erkeklerin oluşturduğu görülmektedir.

Tablo 4.2. Yaş ve şikayet süresine ilişkin ortalama değerler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS (\pm)
Yaş	100	21,00	78,00	48,8200	14,66004
Şikayet süresi (ay)	100	,03	120,00	20,4946	24,05005

Yapılan çalışmada kullanılan olguların yaş ortalaması ve şikayet sürelerine ilişkin bulgular yukarıdaki gibidir. Buna göre olguların yaş aralığını 21-78 arasında değiştiği ve ortalama $48,82 \pm 14,66004$ olduğu görülmektedir. Olguların şikayet sürelerine bakıldığında ise ortalama $20,4946 \pm 24,05005$ ay olduğu görülmüştür.

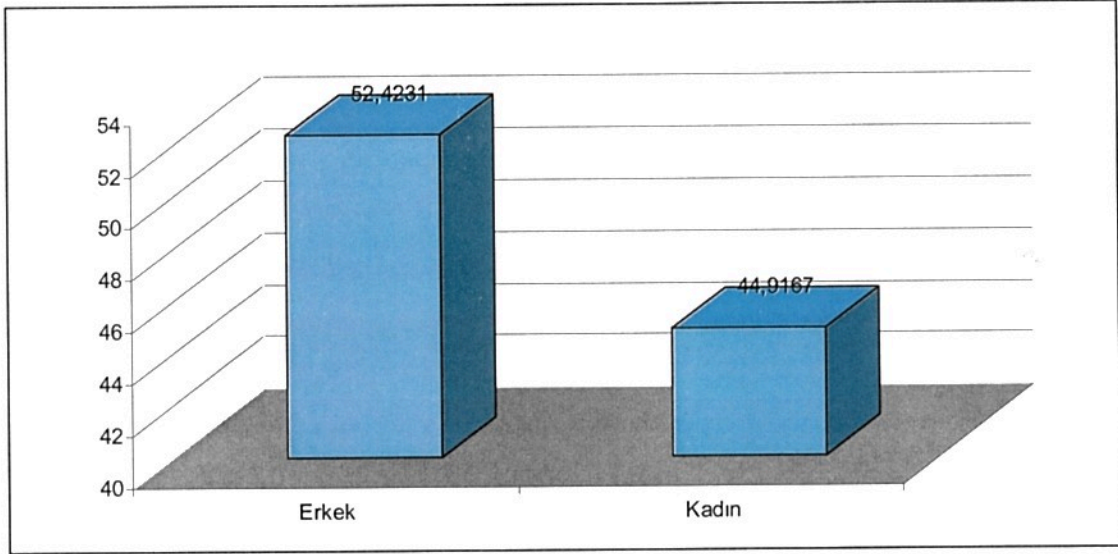


Grafik 4.1. Ortalama yaş ve şikayet süresi

Tablo 4.3. Cinsiyete göre yaşın karşılaştırması

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (\pm)	P
Yaş	Erkek	52	52,4231	13,38326	,010
	Kadın	48	44,9167	15,11352	

Cinsiyete göre yaşın karşılaştırması için yapılan t testi sonuçları yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde Buna göre olguların yaş aralığını 21-78 arasında değiştiği ve ortalama $48,82 \pm 14,66004$ olduğu görülmektedir. Olguların şikayet sürelerine bakıldığında ise ortalama $20,4946 \pm 24,05005$ ay olduğu görülmüştür.

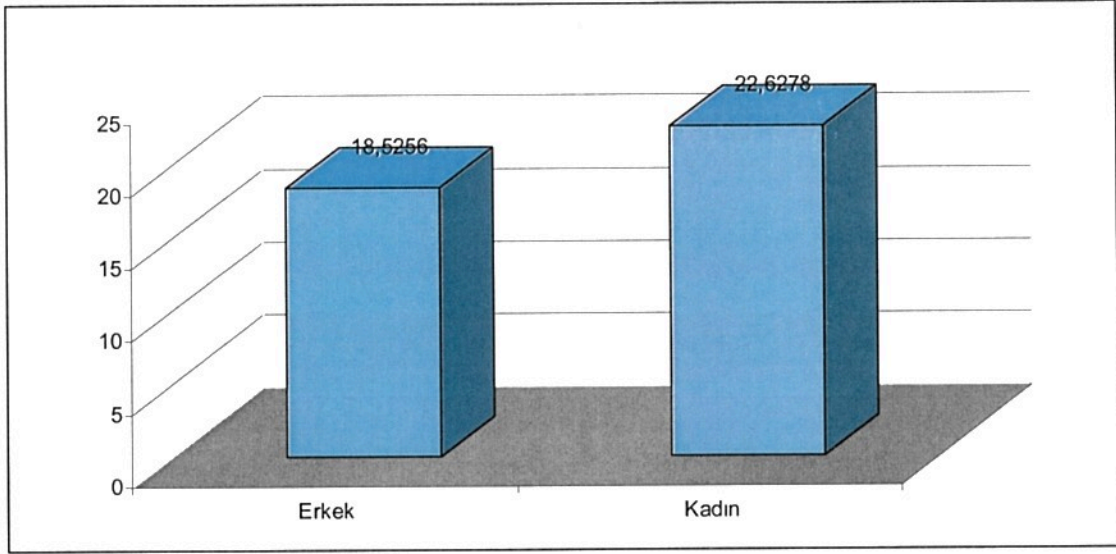


Grafik 4.2. Cinsiyete göre yaş ortalaması

Tablo 4.4. Cinsiyete göre şikayet süresinin karşılaştırması

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (\pm)	P
Şikayet süresi (ay)	Erkek	52	18,5256	22,95041	,397
	Kadın	48	22,6278	25,25583	

Olguların şikayet süresinin cinsiyete göre farklılık arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan istatistiksel analizden yukarıdaki tabloda görülen sonuçlar elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde erkeklerin şikayet süresinin ortalama $18,5256 \pm 22,95041$, kadınların ortalama şikayet süresinin ise $22,6278 \pm 25,25583$ ay olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($P>0,05$).



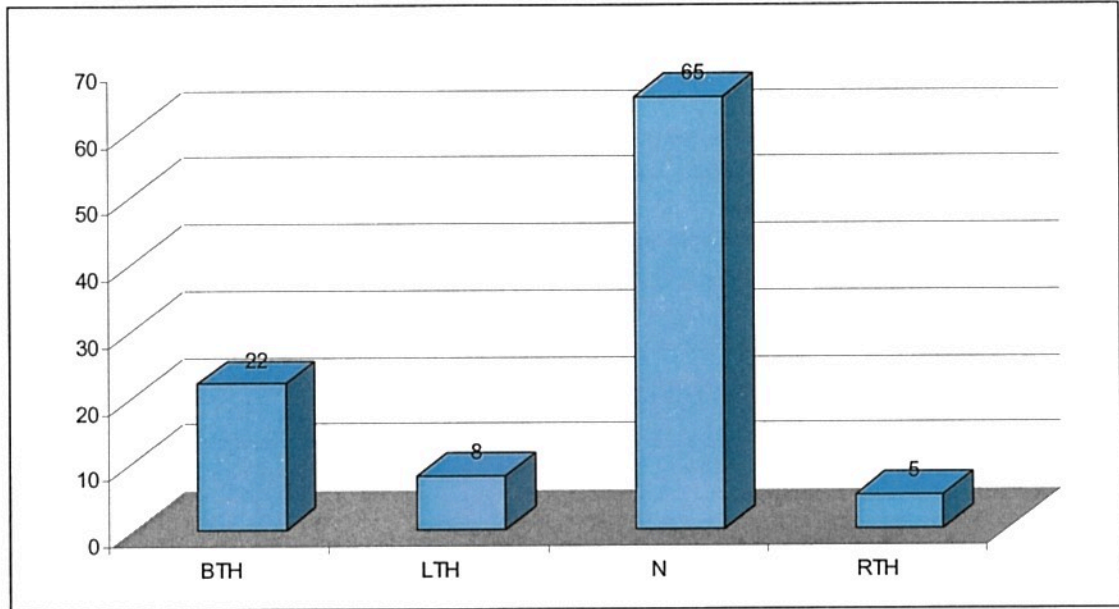
Grafik 4.3. Cinsiyete göre ortalama şikayet süresi

Yapmış olduğumuz çalışmada olguların büyük bölümünde baş ağrısının olduğu, aynı zamanda baş ağrısının yanında akromegali, galaktore, amenore, görme bozukluğu, adet düzensizliği, görme kaybı, halsizlik, iştahsızlık, unutkanlık, susama, denge kaybı, spontan ejakulasyon, el ve ayaklarda şişme, ağız kuruluğu gibi semptom ve bulguların da baş ağrısına birlikte bulunduğu görülmüştür. Olguların %45 inde baş ağrısı ilk semptom olurken , bunu %18 lik oranla görmede azalma ve/veya kayıp, %9 luk oranla amenore, yine %9 luk oranla akromegali ve %6 lik oranla adet düzensizliği takip etmektedir.

Tablo 4.5. Görme alanı dağılımı

GÖRME ALANI	N	Yüzde (%)
BTH(Bitemporal hemianopsi)	22	22,0
LTH(Sol temporal hemianopsi)	8	8,0
N	65	65,0
RTH (Sağ temporal hemianopsi)	5	5,0
Total	100	100,0

Görme alanına göre olguların dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre 22 olguda BTH (%22), 8 olguda LTH (%8), 65 olguda N (%65), 5 olguda RTH (%5)'dir.

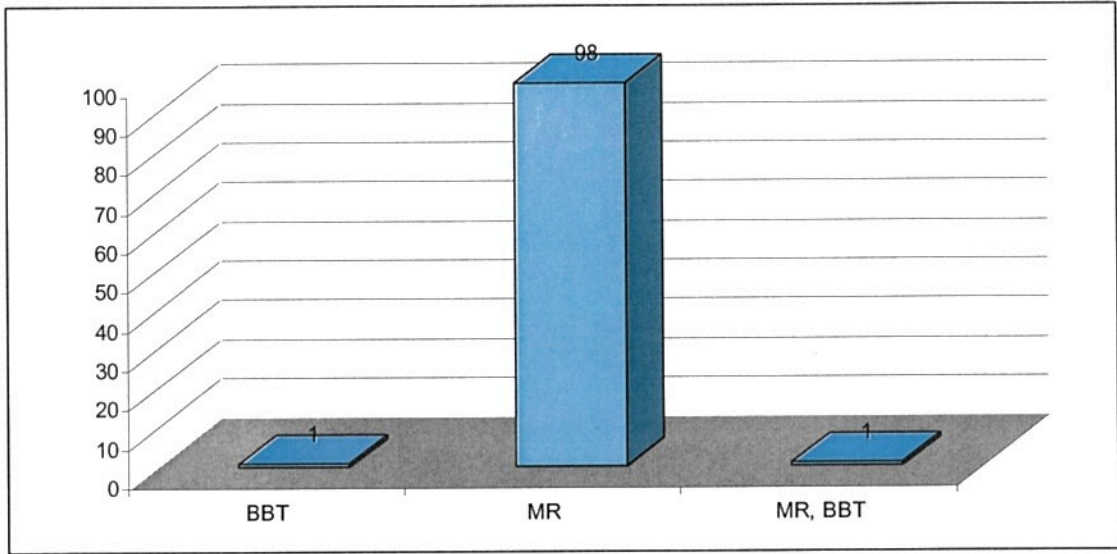


Grafik 4.4. Görme alanına göre dağılım

Tablo 4.6. Radyolojik inceleme tipine göre dağılım

Radyolojik İnceleme	N	Yüzde (%)
BBT(Tomografi)	1	1,0
MR(Manyetik Rezonans)	98	98,0
MR, BBT	1	1,0
Total	100	100,0

Yapılan çalışmada olgulara uygulanan radyolojik inceleme yönteminin dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde olguların 98'inde (%98) MR, 1'inde BBT, 1 olguda da MR+BBT uygulanmıştır.



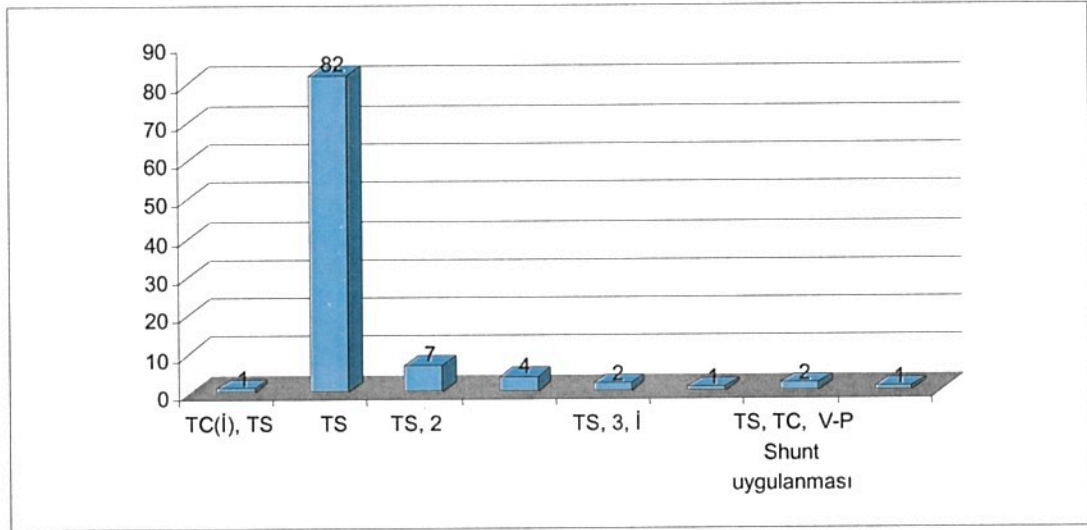
Grafik 4.5. Radyolojik inceleme tipine göre dağılım

Tablo 4.7. Uygulanan cerrahi yöntemlere göre olguların dağılımı

		N	Yüzde (%)
Cerrahi Yöntem	TC (Transkranial)(İ), TS (Transsfenoidal)	1	1,0
	TS (Transsfenoidal)	82	82,0
	TS (Transsfenoidal), 2	7	7,0
	TS (Transsfenoidal), 2, İ	4	4,0
	TS (Transsfenoidal), 3, İ	2	2,0
	TS (Transsfenoidal), TC Transkranial)	1	1,0
	TS, TC, V-P Shunt uygulanması	2	2,0
	TS, TC, V-P Shunt uygulanması	1	1,0
	Total	100	100,0

TS: Transsfenoidal; TC: Transkranial, İ: İlk cerrahisi başka klinikte yapıldı; 2: 2. operasyonu BOS fistül tamiri; 3:3.operasyon

Olgulara uygulanan cerrahi yöntemlerin dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre olguların 82'sini (%82) sadece transsfenoidal yaklaşım uygulandığı görülmektedir. Bununla birlikte 7 hastaya transsfenoidal yaklaşım + BOS fistül tamiri, 4 hastaya transsfenoidal yaklaşım + BOS fistül tamiri uygulanmış ve bu 4 hastanın ilk cerrahisi başka klinikte yapılmıştır.

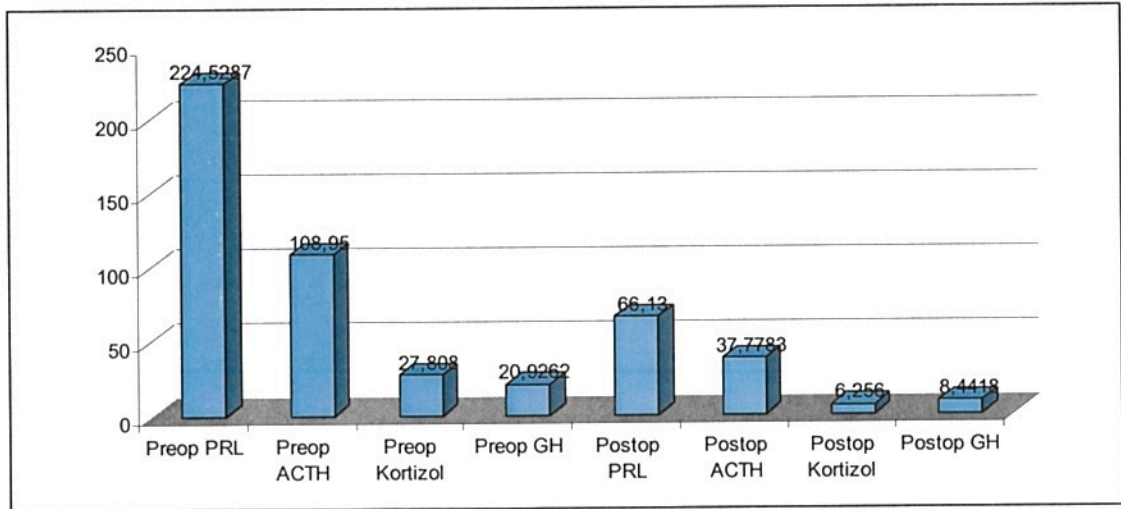


Grafik 4.6. Uygulanan cerrahi yönetime göre olguların dağılımı

Tablo 4.8. Preoperatif ve postoperatif hormon değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS (\pm)
Preop PRL	20,56	1293,00	224,5287	351,36713
Preop ACTH	77,70	160,00	108,9500	39,04993
Preop Kortizol	14,10	63,44	27,8080	20,55740
Preop GH	5,44	41,00	20,9262	15,03059
Postop PRL	,04	739,10	66,1300	153,89439
Postop ACTH	5,77	105,00	37,7783	35,47057
Postop Kortizol	,36	13,19	6,2560	5,66294
Postop GH	,28	38,90	8,4418	10,20706

Yapılan çalışmada olguların preoperatif ve postoperatif hormon değerleri yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde preoperatif PRL değerlerinin ortalama $224,5287 \pm 351,36713$, postoperatif PRL değerlerinin ise $66,1300 \pm 153,89439$; preoperatif ACTH değerlerinin ortalama $108,95 \pm 39,04993$, postoperatif ACTH değerlerinin ise $37,7783 \pm 35,47057$; preoperatif kortizol değerlerinin ortalama $27,8080 \pm 20,55740$, postoperatif kortizol değerlerinin ise ortalama $6,2560 \pm 5,66294$; preoperatif GH değerlerinin ortalama $20,9262 \pm$ postoperatif GH değerlerinin $8,4418 \pm$ postoperatif GH değerlerinin ise $8,4418 \pm 10,20706$ olduğu görülmektedir. Buna göre kortizol değerleri hariç diğer tüm değerlerin postoperatif dönemde daha düşük olduğu görülmüştür.

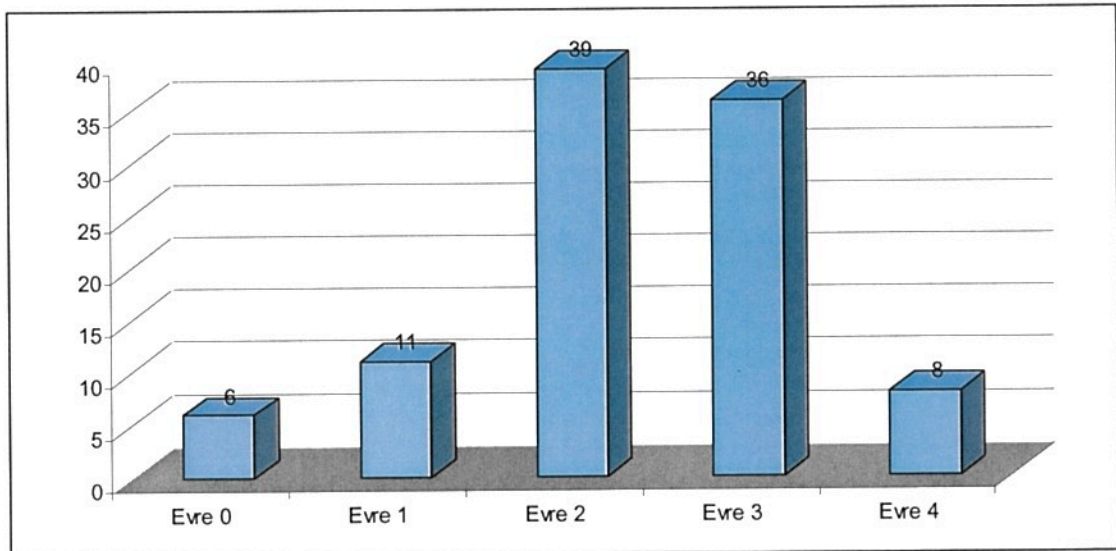


Grafik 4.7. Preoperatif ve postoperatif hormon değerleri

Tablo 4.9. Radyolojik Sınıflama

	N	Yüzde (%)
Evre 0	6	6,0
Evre 1	11	11,0
Evre 2	39	39,0
Evre 3	36	36,0
Evre 4	8	8,0
Total	100	100,0

Olguların radyolojik sınıfına göre dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre evre 2'de 39 hasta, evre 3'te 36 hasta, evre 1'de 11 hasta, evre 4'te 8 hasta ve evre 0'da da 6 hasta olduğu görülmüştür.

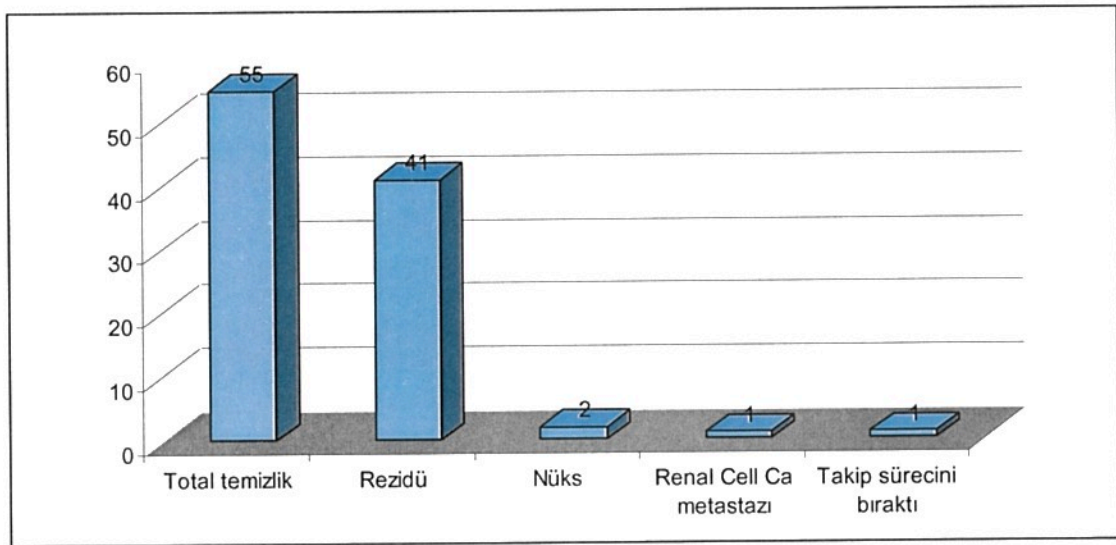


Grafik 4.8. Radyolojik sınıflamaya göre dağılım

Tablo 4.10. Tedavi sonunda tümör durumuna göre dağılım

	N	Yüzde (%)
Total Rezeksiyon	55	55
Rezidü	41	41
Nüks	2	2,0
Renal Cell Ca metastazı	1	1,0
Takip sürecini bıraktı	1	1,0
Total	98	100,0

Yapılan transsfenoidal yaklaşım sonunda tümör durumuna göre olguların dağılımı yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde olguların 55'inde total rezeksiyon olduğu, 41'inde rezidü kaldığı görülmekte olup nüks eden olgu sayısı ise yalnızca 2'dir. Olgulardan 1 tanesi takip sürecini bırakmış, 1 tanesinde de Renal Cell Ca metastazı tespit edilmiştir.

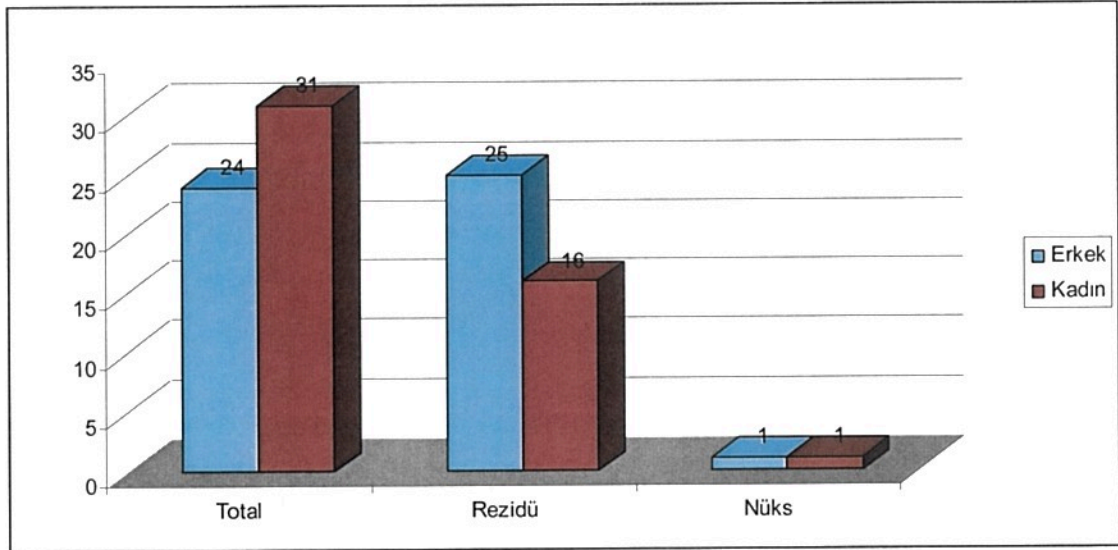


Grafik 4.9. Tedavi sonunda tümör durumuna göre dağılım

Tablo 4.11. Cinsiyete göre tedavi sonundaki tümör durumu arasındaki ilişki

		Tümör Durumu			P
		Total	Rezidü	Nüks	
Cinsiyet	Erkek	24	25	1	,243
	Kadın	31	16	1	

Cinsiyete göre tedavi süreci sonunda tümör durumu arasındaki ilişki yukarıdaki tabloda görülmektedir. Buna göre erkek olguların 24'ünde total rezeksiyon sağlanmış iken kadınların 31'inde total rezeksiyon olmuştur. Erkek olguların 25'inde, kadın olguların ise 16'sında rezidü kalmıştır. Bunun yanı sıra 1 erkek ve 1 kadında da nüks saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($P>0,05$).

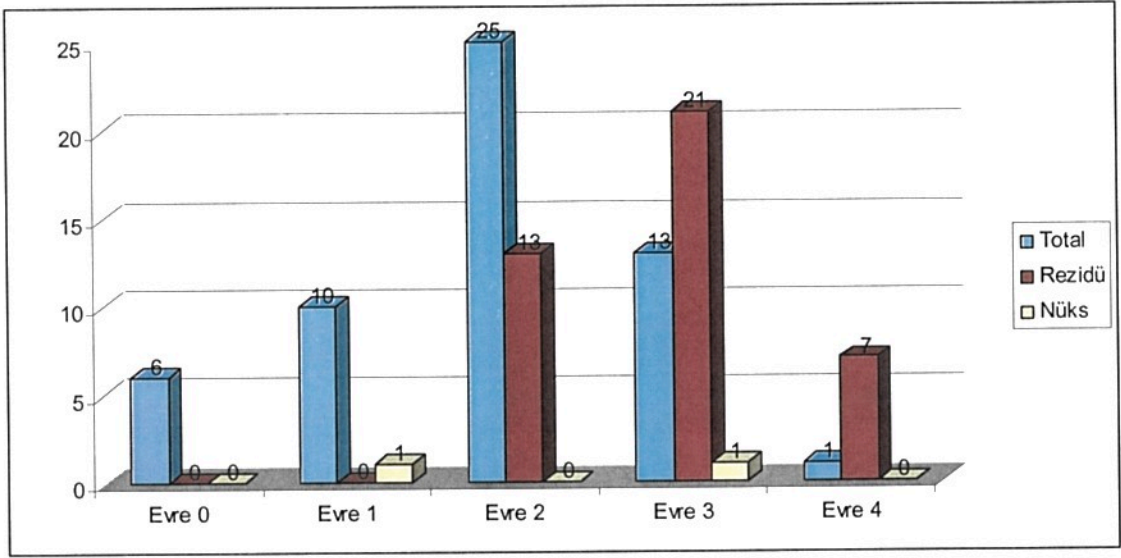


Grafik 4.10. Cinsiyete göre tedavi sonundaki tümör durumu

Tablo 4.12. Radyolojik sınıfa göre tedavi sonundaki tümör durumu arasındaki ilişki

	Tümör Durumu			P
	Total	Rezidü	Nüks	
Evre 0	6	0	0	,000
Evre 1	10	0	1	
Evre 2	25	13	0	
Evre 3	13	21	1	
Evre 4	1	7	0	

Tedavi sonundaki tümör durumunun radyolojik sınıfa göre karşılaştırması sonucunda yukarıdaki tabloda görülen bulgular elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde Evre 0'da olan olguların tamamında total rezeksiyon olduğu görülmektedir. Evre 1'de olan olguların 10'unda total rezeksiyon gerçekleşirken 1 olguda ise nüks gözlenmiştir. Evre 2'deki olguların 25'inde total rezeksiyon, 13'ünde ise rezidü gözlenmiştir. Evre 3'teki olguların 13'ünde total rezeksiyon, 21'inde rezidü ve 1'inde de nüks gözlenmiştir. Evre 4'te yer alan olguların ise 1'inde total rezeksiyon, 7'sinde ise rezidü gözlenmiş olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde kuvvetli farklılık saptanmıştır ($P<0,01$).



Grafik 4.11. Radyolojik sınıfa göre tedavi sonundaki tümör durumu

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı

Cinsiyet	Yaş	Şikayet süresi	Endokrin tip	Preop hormon	Semptom Bulgu	Vizyon Keskinlik	Görme alanı	Radyolojik inceleme	Veziña hardy grade	Radyolojik sınıf	Cerrahi	Komplikasyon	Total(T) Rezidü(R) Postop CT-MR	Postop hormon
E	49	5 yıl	PRL:	1250 ng/ml	Baş ağrısı Hipertrofi	N	N	MR	2-A	2	TS		R	PRL: 415,9 ng/ml
E	61	4 yıl	ACTH : 77.7 pg/ml	Kortizol: 14.1 uq/dl	baş ağrısı, akromegali	N	N	MR	1-A	1	TS		T	ACTH: 5.77pq/ml Kortizol: 0.491 uq/dl

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	5	3 yıl	Endokr in İnaktif	baş ağrısı,	R 7/10 L 8/10	BT H	MR	4-C	4	TS		R	
E	5	6 ay	ACTH : 119 pg/ml Kortiz ol; 18.03 uq/dl	Sol gözde görme kaybı	L 7/10 R N	LT H	MR	3-B	3	TS		R	ACTH: 105 pg/ml Kortizol13.19 uq/dl

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	7 8	1 YI L	Endokr in İnaktif	Başında ağırılık hissi	N	N	MR	3-D	3	TS		R	
E	3 2	6 Ay	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	2-A	2	TS		T	
K	6 0	2 yıl	Endokr in İnaktif	Sol gözde görme kaybı	L 4/10 R N	LT H	MR	3-B	3	TS		R	patolojisi menenjiom
K	4 0	5 yıl	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	4-D	4	TS		R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	5 3	7 ay	Endokr in İnaktif	Sağ Kulakta işitme azlığı, Hipotro di	N	N	MR	2-A	2	TS	Rinorc, Panhipo puitari zm Endokri n kln sevk	R	
K	4 1	1 yıl	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı, gözlerde ağrı	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	4-D	4	TS		T	
K	7 3	6 ay	PRL: 57.6 ng/ml	baş ağrısı	N	N	MR	2-	2	TS		R	PRL: 11.11 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	2	7	Endokr in İnaktif	baş ağrısı, unutkanlık, göğüs- ten sıvı gelmesi, adet düzensiz- liği	N	N	MR	2-	2	TS	T	
E	5	2	Endokr in İnaktif	baş ağrısı, görmede azalma	L 3/10 R 8/10	BT H	MR	3-A	3	TS 2 i	R	dış merkez opere,

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	5 7	1 yıl	Endokr in inaktif	görmede azalma	L 3/10 R N	LT H	MR	3-B	3	TS		R	
E	5 4	1 yıl	PRL: 22.9 ng/ml	görmede azalma	L 4/10 R N	LT H	MR	3-D	3	TS		T	PRL: 11.10 ng/ml
E	4 7	3 ay	Endokr in inaktif	sol gözde görmede azalma	L 6/10 R 8/10	BT H	MR	3-B	3	TS 2		R	1 yıl sonra reopere

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	6	1	Endokr in İnaktif	nöbet geçirme	L 8/10 R 8/10	BT H	MR	3-B	3	TS		R	
E	4	2	Endokr in İnaktif	görmede azalma, iştahsızlık, halsizlik	L 6/10 R 8/10	BT H	MR	3-C	3	TS TC	Panhipo pituitari zım Endokri n Klin devir	R rezidi, 5 ay sonra transkraniyal cerrahi yapıldı	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	3 2	6 ay	GH: 11.6 ng/ml IGF-I: 891 ng/ml	baş ağrısı, akromeg alilik	N MR N N	1-	0	TS 2 i	T 3 yıl önce ilk TS cerrahisi dış merkezde yapılmış	GH: 2.74 ng/ml IGF-I: 641 ng/ml
K	4 0	3 yıl	Endokr in inaktif	adet düzensiz liği, galaktör e, görmede azalma	L 7/10 R 9/10	BT H 3-A	2	TS	R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3 8	6 ay	PRL: 159 ng/ml	amenore , galaktore	N	N	MR	2-	2	TS		T	PRL: 13 ng/ml
K	5 9	5 ay	Endokrin İnaktif	baş ağrısı, su içme isteği	N	N	MR	3-A	3	TS		R	
E	6 4	6 ay	GH: 12.7 ng/ml IGF-I: 683 ng/ml	baş ağrısı, akromeg alilik	L 7/10 R N	LT H	MR	2-	2	TS		R	GH: 12.7 ng/ml IGF-I: 450 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	2 3	1,5 yıl	PRL: 85.8 ng/ml	baş ağrısı, amenore	N	N	MR	2-A	2	TS		T	PRL: 28.6 ng/ml
E	3 9	1,5 yıl	PRL: 146 ng/ml	baş ağrısı, spontan ejakulas yon	N	N	MR	3-A	3	TS		T	PRL: 56.9 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	6 7	6 ay	Endokr in İnaktif	baş dönmesi , görme bulanıklı ğı, denge kaybı	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	3-B	3	TS	R	
E	5 1	3 yıl	Endokr in İnaktif	görmede azalma, sağda 6.CN felci	L N R 7/10	RT H	MR	3-C	3	TS	R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3 4	1 yıl	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı	N	N	MR	1-	1	TS	T	
E	4 5	3yıl	PRL: 470 ng/ml	Baş ağrısı, impotan s	L 8/10 R 9/10	BT H	MR	2-	2	TS	T	PRL: 17,9 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	60	1 ay	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı, ara ara kusma, bilinç değişikli ği	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	4-D	4	TS	CSF Rinore sonrası menenjit Eksitus	R	
E	56	1 yıl	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı, kulakta çınlama,	N	N	MR	2-	2	TS		T	
K	56	3 ay	Endokr in İnaktif	sol gözde görmede azalma	L 6/10 R N	LT H	MR	3-A	3	TS 2		R 1 yıl sonra reopere	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	2 6	3 ay	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı, adet düzensiz liği	N	N	MR	1-	1	TS	T	
E	3 8	3 ay	GH: 5.44 ng/ml IGF-I: 394 ng/ml	akromeg ali, seste baş ağrısı	N	N	MR	1-	1	TS 2 i	nüks, ilk cerrahi dış merkez, 7 yıl sonra reopere	GH: 0.765 ng/ml IGF-I: 311 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	39	2 hafta	Endokrin inaktif	baş ağrısı, kulakta çınlama,	N	N	MR	3-D	3	TS	uygunsuz ADH, Hidrosefal, Eksituz	T	
K	29	4 yıl	PRL: 44.1 ng/ml	Amenore, Galaktore	N	N	MR	3-C	3	TS		T	PRL: enfeksiyon??
E	59	2 hafta	Endokrin inaktif	baş ağrısı, sol kolda uyuşma	N	N	MR, BBT	3-A	3	TS		R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	7	7	2 ay	Endokr in İnaktif	baş ağrısı, sağ gözde görme kaybı	L N R 6/10	RT H	MR	4- D, E	4	TS		R	
E	7	1	5 yıl	PRL: H > 150 ng/ml	baş ağrısı, baş dönmesi	N	N	MR	3-A	3	TS		T	PRL: 13 ng/ml
E	6	5	2 haft a	Endokr in İnaktif	sağ kol ağrısı	N	N	MR	2-	2	TS		T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	6	1	Endokr in İnaktif	görmede azalma	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	3-A	3	TS		T	
K	7	1	PRL: 34.64 ng/ml	baş ağrısı, baş dönmesi	N	N	MR	3-B	3	TS 2		R	PRL: 18 ng/ml
E	6	3	Endokr in İnaktif	baş ağrısı, baş dönmesi	N	N	MR	4-D, E	4	TS TC V-P Shunt uygulanm ası	1 hafta sonra kraniyal girişim, Eksitus	R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	57	3 yıl	GH: > 40 ng/ml	baş ağrısı, akromegali	N	N	MR	2-	2	TS	Panhipo pituitari zm Endokri n Kln.sev k	T	GH: 38.9 ng/ml
K	42	2 yıl	PRL: 240.1 ng/ml	adet düzensiz liği	N	N	MR	1-	1	TS		T	PRL: 38.9 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3	6	PRL: 247.3 ng/ml	amenore , galoktor e, yüzde uyuşma	N	N	MR	2-A	2	TS		R	PRL: 235.3 ng/ml
K	6	5	GH: 6.9 ng/ml IGF-I: 629 ng/ml	akromeg ali	N	N	MR	2-	2	TS		R	GH: 0.28 ng/ml IGF-I: 230 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	2 2	2 2	2 2	2- 2	MR MR	N N	N N	adet düzensiz liği, galoktoe	PRL: 52.66 ng/ml ACTH : 59.8 ng/ml	TS	T	PRL: 13.3 ng/ml ACTH: 44.5 ng/ml
E	5 3	5 3	5 3	3-B	MR MR	N N	N N	baş ağrısı, ağız kuruluğ u	Endokr in İnaktif	TC(İ) TS	R ilk cerrahi dış merkez kraniyal 5 ay sonra rezidü sebebiyle TS	

Tablo 4.13. Tüm ölçümlerin bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	5 0	3 yıl	Endokr in inaktif	amenore	N	N	MR	2-	2	TS	T	
K	4 7	4 yıl	PRL: 62.06 ng/ml GH: 24.8 ng/ml	akromeg ali , baş dönmesi	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	2-A	2	TS	T	PRL: 42.06 ng/ml GH: 4.3 ng/ml
K	3 6	6 ay	Endokr in inaktif	baş ağrısı, görme bozuklu ğu	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	3-A	3	TS	T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	5	10 yıl	GH: H > 40 ng/ml	akromeg ali	N	N	MR	3-C	3	TS	R	GH: 19.3 ng/ml IGF-I: 171 ng/ml
	4											
E	3	3 yıl	GH: 27.8 ng/ml	akromeg ali	N	N	MR	1-	1	TS	T	GH: 3.4 ng/ml IGF-I: 307 ng/ml
	5											

Tablo 4.1.3. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	6	2	Endokr in inaktif	baş ağrısı, çift görme	N	N	MR	2-	2	TS	T	
E	3	1	Kortiz ol: 27.37 uq/ml	Cushing oid görünü m	N	N	MR	1-	1	TS	T	ACTH: 19.40ng/ml
	6											
	2											

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	48	2 hafta	Endokrin inaktif	baş ağrısı	N	N	BBT	2-	2	TS	Panhipo pituitari zm Endokrin klin sevk	T	Kortizol: 0.359 uq/dl
E	50	5 hafta	Hipofizer Apopleksi	sol gözde bulanık görme	L 8/10 R N	LT H	MR	2-	2	TS		T	
E	23	4 ay	PRL: H> 1000 ng/ml	sağ gözde görme kaybı	L N R 6/10	RT H	MR	3-A	3	TS		T	PRL: 739.1 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3	1	Endokr	Boğazda	N	N	MR	1-	1	TS	T	
	3	3	in İnaktif	sıkışma Hipersomni	N	N	MR	1-	1	TS	T	
E	3	5	GH:	akromeg	N	N	MR	2-	2	TS	T	GH: 4.1 ng/ml
	9	9	IGF-I:	ali	N	N	MR	2-	2	TS	T	IGF-I: 538 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3	6 ay	PRL: 55.79 ng/ml	amenore , görme bozuklu ğu	L 7/10 R 6/10	BT H	MR	4 -D	4	TS TC V-P Shunt uygulanm ası	R 2 ay sonra transkraniyal girişim	PRL: 34.52 ng/ml
K	5	1 yıl	Endokr in inaktif	galaktör e	N	N	MR	1-	1	TS	T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3	2	PRL: 34.07 ng/ml	baş ağrısı, adet düzensiz liği, sol gözde görmede azalma	L 7/10 R N	N	MR	1-	1	TS	T	PRL: 26.29 ng/ml
E	2	7	GH: H>40 ng/ml IGF-I: 687 ng/ml	akromeg ali	N	N	MR	2-	2	TS	T	GH: 10.6 ng/ml IGF-I: 923 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	6 7	3 ay	Endokr in İnaktif	sağ gözde görme de azalma	L N R 8/10	N	MR	2-A	2	TS		T	
E	7 4	1 yıl	Endokr in İnaktif	görme azalması	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	4-D,E	4	TS		R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	6	3	Endokr in inaktif	görmede azalma, Hipotroi di	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	2-A	2	TS TC V-P Shunt uygulanm ası	R 1 yıl sonra reopere	
E	5	4	Endokr in inaktif	baş ağrısı, halsizlik , Hipotroi di	N N	N	MR	2-	2	TS	R	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	47	1 ay	Endokrin inaktif PRL: 20.56 ng/ml	L N R 7/10	N	MR	3-A	3	TS		R	PRL: 18.6 ng/ml
K	28	10 ay	PRL: 199.35 ng/ml	N	N	MR	1-	0	TS		T	PRL: 9.45 ng/ml
K	45	6 yıl	PRL: 54.54 ng/ml	N	N	MR	1-	0	TS		T	PRL: 16.27 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	2	1	PRL: 117.58 ng/ml	adet düzensiz liği,	N	N	MR	2-	2	TS		T	PRL: 11 ng/ml
K	5	1	Endokr in	baş ağrısı,	N	N	MR	2-	2	TS		R	
	4	4	İnaktif	halsizlik									
K	4	5	Endokr in	amenore	N	N	MR	2-A	2	TS		R	
	0	0	İnaktif										
E	4	6	Endokr in	baş ağrısı,	L	BT	MR	3-A	3	TS		R	
	7	7	İnaktif	gözünde yanma hissi	8/10	H							öncesinde dış merkezde 2 kez opere
					R								
					9/10								

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	5 1	1 yıl	Endokr in İnaktif	amenore	L N R 9/10	N	MR	2-A	2	TS 2	R 1 yıl sonra reopere TS	
E	6 4	4 ay	Endokr in İnaktif	görme azalması	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	3-A	3	TS	T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	6 4	6 ay	PRL: 60.49 ng/ml FSH: L, LH: L ,TSH: L, FrT4: H	görmede azalma, bilateral ekzoftal mus	L 6/10 R 8/10	BT H	MR	2-A	2	TS	RENAL cell CA metastazi, RadOnk sevk	PRL: 6.71 ng/ml FSH:L , LH: L, TSH: L, FrT4: N
---	--------	------	--	--	------------------------	---------	----	-----	---	----	--	--

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	6	5	6	1	747	akromeg ali	N	N	MR	3-A	3	TS	Takip sürecini bıraktı	IGF-I: 540 ng/ml
E	5	6	2	hafta	Endokr in inaktif	çift görme	N	N	MR	2-A	2	TS	T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	4	5	6	GH: 16.3 ng/ml	ellerde , ayaklard a büyüme	N	N	MR	2-	2	TS	T	GH: 5.3 ng/ml IGF-I : 426 ng/ml
E	7	4	2	PRL: 30.92 ng/ml	her iki gözde az görme	L 7/10 R 8/10	BT H	MR	3-A	3	TS	R	PRL: 13.89 ng/ml
E	4	5	2	GH: 7.7 ng/ml	Baş ağrısı	N	N	MR	1-	0	TS	T	GH: 2.9 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	4 6	Endokr in İnaktif	Baş ağrısı	L N R 7/10	RT H	MR	3-A	3	TS 2	R 5 yıl sonra Reopere TS	
K	3 6	PRL: 52.2ng /ml	Baş ağrısı , galoktor e	N	N	MR	2-	2	TS	T	PRL: 6.22 ng/ml
K	7 1	Endokr in İnaktif	görme azalması , unutkanlı ık	L 8/10 R 7/10	BT H	MR	3-B	3	TS	T	

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3	2	Endokr in inaktif	Baş ağrısı, adet düzensiz liği	N	N	MR	1-	0	TS	T	
K	2	1,5	PRL: 168.6n g/ml	amenore	N	N	MR	1-	0	TS	T	PRL: 10.02 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

K	3 7	9 ay	GH: H >40ng/ ml, IGF-I: 752 ng/ml	ellerde, ayaklard a büyüme	N	N	MR	2-	2	TS		T	GH: 3.4 ng/ml IGF-I: 426 ng/ml
K	4 3	1 yıl	Prl: 320.8 ng/ml	sağ gözde ağrı	L N R 8/10	N	MR	2-	2	TS		T	PRL: 30.92 ng/ml
E	3 0	4 yıl	GH: H >40ng/ ml, Fe T3 : L<1.76 ng/ml	İşitme azlığı, akromeg ali	N	N	MR	2-A	2	TS		T	GH: H> 10.03 ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	7	6 ay	ACTH : 160ng/ml Kortizol: 63.44/ml	Cushingoid görünüm, m,	N	N	MR	1-	1	TS	T	ACTH: 19.4ng/ml Kortizol: 9.33ng/ml
E	4	9 yıl	ACTH : 79.1 ng/ml, Kortizol: 16.1 ng/ml	halsizlik, güçsüzlük	N	N	MR	3-	3	TS	T	ACTH: 32.6 ng/ml, Kortizol: 7.91ng/ml

Tablo 4.13. Tüm olguların bazı özelliklerine göre dağılımı (devamı)

E	38	2 yıl	PRL: 1293n g/ml	Baş ağrısı, impotans	N	N	MR	3-C	3	TS 2	R	PRL: 14.49 ng/ml
E	58	3 ay	Endokrin İnaktif	baş ağrısı, bulantı, kusma	N	N	MR	2-A	2	TS 2 i	T 5 yıl önce dış merkez op, Reopere TS	

Kısaltmalar: K: Kadın, E: Erkek, N: Normal, R: Sağ, L: Sol, BTH: Bitemporal hemianopsi, RTH: Sağ temporal hemianopsi, LTH: Sol temporal hemianopsi, R/LNH: Sağ/sol nasal hemianopsi, PS: Periferik skotomlar, TS: Transsfenoidal, TC: Transkraniyal, i: İlk cerrahisi başka klinikte yapıldı, R: Radyoterapi, PRL: Prolaktin, GH: Büyüme Hormonu, T: Total, R: Rezidü

5. TARTIŞMA

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve davranış özellikleri bakımından diğer intrakraniyal tümörlerden bir çok farklılık gösterirler. Bu farklı davranış kalıbı beraberinde tek başına yada kombine tedavi protokollerinin ortaya çıkmasını zorunlu kılmıştır. Hipofiz adenomlarının tedavisinde dopamin agonistleri, somatostatin analogları, radyoterapi, cerrahi tedavi tek başına yada kombine olarak uygulanmaktadır.

Transkraniyal yaklaşım, transseptal yaklaşımın giderek daha popüler hale gelmesi ile popüleritesini kaybetmiştir (Cappabianca ert al., 1998). Transsfenoidal operasyon günümüzde hipofiz tümörlerinin ve selladaki diğer lezyonların çıkarılmasında temel cerrahi tekniktir. Mikrocerrahide kullanılan mikroskoplar, teknoloji alanında yaşanan gelişmelere paralel olarak hızlı bir gelişme göstermiş ve direkt optik büyütmede olağanüstü görüntüler elde edilmeye başlanmış olup bu sayede normal dokularla patolojik dokuların ayrımı daha net yapılmaya başlanmıştır. Tüm bu gelişmeler mikrocerrahi teknik ile selektif adenoidektomi yapılabilmesine imkan sağlamış ve normal hipofiz bezinin korunabilirliği artmış, buna bağlı olarak da komplikasyonlar azalmıştır (Cushing, 1914; Laws, 1996). Teknoloji alanında yaşanan gelişmeler transsfenoidal yaklaşımda da etkisini göstermiş ve yeni geliştirilen nöronevigrasyon, doppler USG, CT, MRI ve endoskop gibi yöntemler tanı ve cerrahi rezeksiyonda önemli katkılar sağlamıştır. Son otuz yıl içerisinde transsfenoidal cerrahi sonrası mortalitenin %0 ile %1 arasında olduğu ispatlanmıştır.

Transsfenoidal yaklaşım mikroadenomlarda, sella içerisinde lokalize makroadenomlarda, orta hatta simetrik suprasellar şekilde büyüyen adenomlarda, sfenoid sinüs içerisine doğru büyüyen adenomlarda, kavernöz sinüse doğru lateral genişleyen tümörlerde, klivüs 1/3 üst ve 1/3 orta kısımda ekstradural yerleşimli olan tümörlerde endikedir. Düzensiz multilobüle suprasellar tümörlerde, retrosellar subfrontal tümörlerde, intrasellar kısmı küçük, suprasellar kısmı büyük olan Dumbell tümörlerde ve klivüs 1/3 alt kısmında intradural yerleşimli olan tümörlerde ise kontrendikedir Ayrıca MR görüntülerinde yumuşak tümör içeriği, adenom içinde kanama veya kist formasyonu yoksa, asimetric suprasellar büyüme ve konstriktif diaframa sella varsa transsfenoidal girişim için relatif kontrendikasyon mevcuttur. Hipofiz adenomlarının kavernöz sinüsü invaze etmesi, tümörün merkezinin karotid

arterin lateralinde olması haricinde transsfenoidal yaklaşım için kontredikasyon oluşturmaz. Hastada sfenoid sinüzit ve intrasellar vasküler anomali olması durumunda transsfenoidal girişim için mutlak kontrendikasyon mevcuttur. (Onesti et al., 1990; Thapar et al., 1996; Hardy, 1996).

Çocukluk döneminde uygulanan transsfenoidal yaklaşım ile erişkinlere uygulanan standart transsfenoidal yaklaşım arasında bariz farklılıklar bulunmamaktadır. Pediatrik hastalarda en fazla karşılaşılan teknik farklılık prepnömatize, konkal tipte bir sfenoid sinüsün drillenmesi gereksinimidir (Kane et al., 1994; Kunwar and Wilson, 1999; Partington et al., 1994). Sellar bölgenin cerrahisinde mikroskobun giderek daha fazla kullanılmaya başlanması bölgenin daha ayrıntılı anatomik incelemelerini de gerekli kılmıştır. Transsfenoidal cerrahide önemli olan anatomik varyantlara çok fazla dikkat edilmelidir (Fujji et al., 1979; Krisht et al., 1994; Renn and Rhoton, 1975; Rhoton et al., 1979). MRI günümüzde sellar ve parasellar bölge patolojilerinin değerlendirilmesinde en değerli görüntüleme aracı olarak kullanılmaktadır.

Hipofiz adenomlu olan hastalar tek başına yahut kombine olarak 3 tablo ile başvurabilir. İlki hipofizin hiperfonksiyonu olup bu durumda Amenore-Galaktore sendromu, akromegali, gigantizm, Cushing hastalığı, sekonder hipertiroidizm gibi bazı hipersekretuar etkiler görülür. Bunların aksine büyük nonfonksiyone hipofiz adenomu ender olarak hipofiz apopleksisi neticesinde normal hipofiz bezinin veya stalkın kompresyonu neticesinde hipofizde hipofonksiyon ortaya çıkar. Son olarak hipofiz adenomlu hastalar nörolojik semptom ve bulgular ile başvurabilirler. Tümörün büyüklüğü, fonksiyon durumu, tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır (Hardy, 1996).

Yapılan çalışmada 2006-2011 yılları arasında transsfenoidal yaklaşım uygulanan 100 olgu kullanılmış olup bunların 52'si erkek, 48'i ise kadındır. Hastaların yaşları 21-78 arasında değişmekte olup ortalama ise $48,82 \pm 14,66$ şeklindedir. Hastaların şikayet süreleri ise ortalama $20,49 \pm 24,05$ aydır.

Hastalara uygulanan radyolojik inceleme yöntemleri incelendiğinde 98 hastaya MR, 1'er hastaya da BBT ve MR+BBT uygulandığı görülmüştür. Bu sonuçlar göstermektedir ki MR hem tedavi planındaki yol haritasının hazırlanmasında hemde takipte en popüler görüntüleme yöntemidir.

Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarında baş ağrısı, görme bozuklukları, hipopituitarizm ve bazılarında hipopituitar yüz ifadesi görülür, en fazla görülen bası semptomu görme bozukluklarıdır (Bitemporal hemianopsi) ve hastaların yaklaşık %40-50'sinde tespit edilir. Bizim çalışmamızda hastaların en sık baş ağrısı yakınması ile başvurduğu saptanmış olup, literatür ile uyumsuzluğu nonspefisik bir bulgu olmasına bağlanmıştır. (Ebersold et al., 1986). Nonfonksiyonel makroadenomlar hastaların %90'ında hipogonadizme yol açarken %80'inde hipotiroidi ve %60'ında adrenal yetmezliğe neden olur. (Minniti et al., 2007). Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile progresif hipofiz fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. İlk olarak gonadotropik fonksiyon, daha sonra sırasıyla GH, tiroid fonksiyon ve en sonunda da ACTH fonksiyon kaybı gerçekleşir ve sonuçta progresif panhipopituitarizm ortaya çıkar. Tedavi için ilk tercih edilen yöntem transsfenoidal adenom eksizyonudur. Cerrahide amaç kitle etkisini ortadan kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonları düzeltmek ve hipofiz fonksiyonlarını korumak yahut restorasyonunu kapsamaktadır. Çalışmamızda 50 hasta (%50) preop dönemde nonfonksiyonel hipofiz adenomu(Endokrin İnaktif) olarak değerlendirilmiş olup 1 hastanın postop patolojisi menenjiom olarak raporlandırılmıştır.

Tüm hipofiz adenomları içinde yaklaşık %25 ini oluşturan prolaktinoma en sık görülen (endokrin aktif) tiptir. Prolaktinomalı hastalarda; 1-Hormonal hiperfonksiyonun etkileri,2-Tümör kitlesinin etkileri göz önünde bulundurulmalı, hastaların %95 inde mikroadenomun 4-6 yıl arasında büyüme gösterdiği bilinmelidir. Prolaktinomaların tedavi seçenekleri hala tartışma konusu olmakla birlikte, prolaktinomaların infertilitenin sık ve önemli bir sebebi olduğu , uzun süreli hiperprolaktinemi ile birlikte osteoporoz riskinin arttığı unutulmamalıdır.

Çalışmamızda 29 hastada (%29) hiperprolaktinoma saptanmış olup , bu hastaları 23 ünde(%79) preop PRL değeri 50 ng/ml üzerinde tespit edilmiştir. Postop çalışılan PRL değerlerinde belirgin düşme olduğu, ancak tüm hastalarda normal değerlerin elde edilemediği görülmüştür. Transsfenoidal cerrahi sonrası mikroprolaktinomalarda normal PRL sonuçlarının elde edilme oranı %60-90 arasındadır. En iyi sonuçlar preoperatif PRL değeri 200 ng/ml altında olan hastalarda alınmaktadır. Makroprolaktinomalarda radyolojik invazyon bulgusu yoksa mikroadenomlara benzer sonuçlar alınmaktadır. Büyük tümörlerde yüksek PRL

değeri eğilimi olduğundan 200ng/ml üzerindeki değerlerde normale dönme şansı azalmaktadır. Bizim çalışmamızda bu bağlamda literatür ile paralellik göstermektedir.

Hipofizer ACTH hipersekresyonuna bağlı Cushing hastalığı tespit edildikten sonra tedavide ilk seçenek selektif transsfenoidal adenomektomidir. Cushing hastalarında transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması neticesinde %80 kür sağlanır (Vance, 2003; Brown and Weiss, 2006). Hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi ameliyattan sonra 18 ay kadar uzun sürebilir (Utz et al., 2005). ACTH üreten adenomlar için ACTH değerinin 10-90pg/ml olması ve sabah kortizol düzeyleri 5µg/dl(50 nmol/L)'den düşük olması durumunda kür düşünülmelidir.Çalışmamızda ACTH salgılayan 5 (%5) hipofiz adenomlu olgunun 4 ünde (%80) kür kabul edilecek postop ACTH değerleri elde edilirken 1 hastada (% 20) ACTH değerinin 105pq/ml olduğu tespit edilmiştir.

Akromegali hastalarında hipofiz adenomunun boyutu ve cerrahi tedavi öncesindeki serum GH değerleri cerrahi remisyonu belirleyen en önemli unsurlardır. Cerrahi öncesi bazal GH değerlerinin 40µg/L'den düşük olması remisyonun sağlanabileceğini göstermektedir. Mikroadenomlarda cerrahi tedavi ile hastaların %70'inde biyokimyasal kür sağlanabilirken makroadenomlarda ise bu oran %50'dir. Cerrahi remisyonun diğer önemli bir belirleyicisi cerrah ve ekibinin tecrübesidir (Laws, 1996).Çalışmamızda 14 hastada (%14) preop GH yüksekliği saptanmış olup bunlardan 5 tanesinde (%35) preop GH değerinin 40µg/L'dan yüksek olduğu görülmüştür.Bu hastalardan sadece 1tanesinde (%20) postop panhipopitüitarizm gelişmiş olup diğer 4 hastada (%80) remisyon sağlandığı tespit edilmiştir.

Literatürde geniş serilerde pituiter apopleksi insidensi %0.6-12.3 arasında bildirilmekle birlikte asemptomatik pituiter apopleksi insidensinin daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda 1 hastada (%1) pitüiter apopleksi saptanmış olup literatür ile uyumludur. 4 hastada (%4) ise postoperatif panhipopitüitarizm geliştiği tespit edilmiş ve endokrinoloji kliniğince takip ve tedavi planlanmıştır.

Transsfenoidal girişimin en sık(%3-4) komplikasyonlarından birisi rinoredir. Vakaların yaklaşık 2/3 üne yakınında postop rinore spontan olarak rezorbe olur veya seri LP lere yada lomber drenaj sistemi uygulanmasına ihtiyaç gösterir.(Black PM et

al.,1987) Freidberg transsfenoidal cerrahi sonrasında CSF kaçağı olduğunda hemen reekplorasyon yapılarak sellanın doldurulup tabanının kıkırdak varsa kıkırdak ile veya sentez titanyum plak ile doldurulması gerektiğini bildirmiştir.Bizim klinik olarak uyguladığımız sella içine batından aldığımız yağ grefti doldurup sella tabanını vomer varsa vomer ile yoksa perpendiküler lamina ile destekleyip postop 3 gün immobilizasyon ve gerektiğinde seri lomber ponksiyon ve /veya lomber drenaj sistemi uygulanması şeklindedir.CFS kaçağı olan iki olgumuz dan birisinde kaçak seri lomber ponsiyon ile birisinde de lomber drenaj sistemi uygulanarak kontrol altına alınmıştır.

Transsfenoidal cerrahi sonrası ensik görülen pitutüer fonksiyon bozukluğu diabetes insipitus dur.Geçici diabetes insipitus görüle oranı %15-60 arasında değişirken, kalıcı diabetes insipitus gelişme oranı nadirdir.

Transsfenoidal cerrahiye takiben nadirde olsa minör epistaksis epizotları görülebilmekle birlikte, masif epistaksis görülmesi halinde komşu vasküler yapıların veya kavernöz sinüsün yaralanması akla gelmelidir.Transsfenoidal cerrahi sonrasında hematoma gelişme insidansı %0-1,2 dir.

Yapmış olduğumuz çalışmada tedavi sonunda tümör durumuna göre olguların dağılımı incelendiğinde 55 olguda total rezeksiyon olduğu, 41 olguda rezidü kaldığı ve sadece 2 hastada nüks gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra hastalardan 1 tanesi takip sürecini bırakmış, 1 tanesinde de renal cell Ca metastazı saptanmıştır. Transsfenoidal yöntem ile adenomun total olarak çıkarılması her zaman mümkün olmasa da çoğunlukla uzun süreli semptomsuz intervaller gerçekleştirilebilir (Ebersold et al., 1986; Kurosaki et al., 2000).Genç hastalarda fertilitate ve hipofiz fonksiyonlarını korumak için daha az radikal davranmak gerekir.Bu rekürrens riskini artırır.Rekürrent adenomların tedavisi semptom ve bulgulara bağlıdır.Sadece MR da kitle varsa , semptom yoksa takip edilmelidir.

Bu çalışmada tedavi sonundaki tümör durumunun radyolojik sınıfa göre karşılaştırması sonucunda Evre 0'da olan olguların tamamında total rezeksiyon olduğu görülmektedir. Evre 1'de olan olguların 10'unda total rezeksiyon gerçekleşirken 1 olguda ise nüks gözlenmiştir. Evre 2'deki olguların 25'inde total rezeksiyon, 13'ünde ise rezidü gözlenmiştir. Evre 3'teki olguların 13'ünde total rezeksiyon, 21'inde rezidü ve 1'inde de nüks gözlenmiştir. Evre 4'te yer alan

olguların ise 1'inde total rezeksiyon, 7'sinde ise rezidü gözlenmiş olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde kuvvetli farklılık saptanmıştır ($P<0,01$).

Hipofiz adenomları biyolojik ve morfolojik açıdan farklılık göstermektedir. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalarak uzun yıllar büyüme göstermezken ender de olsa metastaz yapan hipofiz karsinomları da görülmektedir. Fakat bu tümörler histolojik olarak bening tümörlerdir. En invaziv hipofiz adenomları bile cerrahi ve radyoterapi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Adenoma yapılacak olan cerrahi girişime karar vermede ve postoperaf rezidü kontrolünde BBT ve bilhassa da MR oldukça önemli paya sahiptirler. Preoperatif ve postoperatif endokrinolojik değerlendirmeler endokrinopatilerin varlığının tespit edilmesinde ve cerrahi tedavi, radyoterapi ve medikal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önem arz etmektedir.

Nonfonksiyonel adenomlarda cerrahinin öncelikli amacı adenomun totale yakın yahut subtotal çıkarılması ve normal hipofiz fonksiyonunun korunmasıdır. Fonksiyonel adenomlarda ise tam bir endokrinolojik kürün sağlanabilmesi için adenomun total çıkarılması gerekmektedir. Mikroadenomlarda selektif adenoidektomi ile tam bir tedavi sağlanabilir. Transsfenoidal teknikle adenomun total çıkarılması her zaman mümkün olmasa da uzun süreli semptomsuz bir dönem sağlanabilmektedir. Hipofizde rezidüel adenomu olan hastaların hepsine radyoterapi uygulanmamalıdır. Bunun yanı sıra radyoterapinin etkilerinin geç ortaya çıkacağı da göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipofiz adenomları morfolojileri ve biyolojik davranış karakterleri açısından farklılıklar göstermektedirler. Bazı tümörler çok uzun yıllar mikroadenom olarak kalıp büyüme göstermezken nadir de olsa metastaz yapan hipofiz karsinomları görülebilmektedir. En agresif davranış gösteren hipofiz adenomları dahi cerrahi ve radyoterapi ile kontrol altına alınabilmektedir.

Hipofiz adenomlarının tedavisinde temel amaç çevredeki önemli dokuların, bilhassa normal adenohipofiz ve hipofiz sapının korunarak hipofiz adenomunun çıkarılıp kitlenin lokal etkilerinin ve hormonların hipersekresyonuna bağlı gelişebilecek metabolik bozuklukların ortadan kaldırılmasıdır.

Hipofiz adenomlarında en iyi tedavi cerrahi tedavidir. Transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümörün çıkarılması esnasında normal pituiter bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır.

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD'da 2006-2011 yılları arasında endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilmiş olan 100 olguda yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, komplikasyonlar ve nüks gibi konular araştırılmış, hipofiz adenomlarında transsfenoidal cerrahinin etkinliği saptanmaya çalışılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında transsfenoidal yaklaşımın hipofiz adenomlarında son derece etkili bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alfieri A, Jho HD. (2001). Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: Surgical approaches. *Neurosurgery* 49:354-360.
2. Annegers JF, Coulam CB, Abboud, Laws ER, Jr., Kurland LT. (1978). Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age. *Mayo Clin Proc* 53 (14):641-643.
3. Apuzzo MLJ, Heifetz M, Weiss MH, Kurze T. (1977). Neurosurgical endoscopy using the side-viewing telescope: Technical note. *J Neurosurg* 16:398-400.
4. Baris D., Gridley G., Ron E., Weiderpass E., Mellekjaer L., Ekblom A., Olsen JH., Baron JA., Fraumeni JF Jr. (2002). Acromegaly and cancer risk a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 13:395-400.
5. Bates A, Van't Hoff W, Jones J, Clayton R. (1993). An audit on the outcome of acromegaly. *QJ Med* 86:293-299.
6. Baxter, J.D., and MacLeod, K.M. (1980). 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., p. 104.
7. Beck-Peccoz P., Persani L., Montovani S., Cortelazzi D, Asteria C. (1996). Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism* 45 (8 Suppl 1): 75-79.
8. Black PM , HSV WD, Klibanski A., Kliman B et al. (1987). Hormon production in clinically non functioning pituitary adenomas. *J:Neurosurgery* 66: 244-250.
9. Bozzini, P. (1806). Lichtleiter: Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung. *J der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst* 24:107-124.
10. Brodsky J, Cohen E, Brown B, et al. (1980). Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 138:1165-1167.
11. Bronstein, MD. (2005). Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31-38.
12. Brown, RL., Weiss RE. (2006). An approach to evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 6 (Suppl 9):S37-46.

13. Bushe, KA, Halves E. (1978). Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. *Acta Neurochir (Wien)* 41:163–175.
14. Cappabianca, P, Alfieri A, de Divitiis E. (1998). Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invasive Neurosurg*, 41:66 – 73.
15. Cappabianca, P., Cavallo ML., Colao A., de Divitiis E. (2002). Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97:293–298.
16. Cappabianca, P., Cavallo LM., de Divitiis E. (2004). Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 55:933-941.
17. Cappabianca, P., de Divitiis E. (2004). Endoscopy and Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 54:1043-1050.
18. Carlson, BM. (2001). *Human Embryology and Developmental Biology*, III.Ed, Ch 11, pp.259-260.
19. Carrau RL, Jho HD, Ko Y. (1996). Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope* 106:914-918.
20. Chanson P., Brochier S. (2005). Non-unctioning pitiutary adenomas. *J Endocrinol Invest* 28 (11 Suppl International):93-99.
21. Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH, et al. (1999). Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): *Principles of Surgery*, ed 7. New York: McGraw-Hill, pp 1613-1659.
22. Cushing, H. (1914). The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. *JAMA* 63: 1515-1525.
23. Cushing, H. (1939). Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). *Br J Surg* 26: 811-921.
24. Davis, L. (1939). *Neurological Surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger.
25. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. (2002). Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 51:699-705
26. Dott, NM., Bailey, P. (1925). A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 13: 314-366.

27. Ebersold MJ, Quast LM, Laes ERJ, et al. (1986). Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J. Neurosurgery* 64: 713-719.
28. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD. (1994). Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds): *Principles of neurosurgery* pp: 34.2-34.19, Mosby-year book Europe Ltd England.
29. Ezzat S, Mehmed S. (1991). Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 72:245-249.
30. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. (1999). Imaging of sellar and parasellar pathology. *Imaging in Ophthalmology* Vol:37, No:1.
31. Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. (1979). Neurovascular relationships of the sphenoid sinus. *J. Neurosurg* 50: 31-39.
32. Garthner, L.P, Hiatt, JL. (1997). *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 250, 257.
33. Giordano, F. (1911). *Compendio di Chirurgia Operativa Italiana*, ed 2. Torino, Italy: UTET.
34. Guiot J, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, Groux R. (1963). Intracranial endoscopic explorations. *Presse Med.* 71: 1225- 8.
35. Hardy, J. (1967). Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods. *Union Med Canada* 96: 702-712.
36. Hardy J. (1996). Transsphenoidal pituitary Approach to the Gland in Robert H Wilkins, setti S Rengachary (eds). *Neurosurgery Vol I* 1375-1384.
37. Hardy, J. (1969). Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological. pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217.
38. Holdaway IM., Rajasoorya RC, Gamble GD. (2004). Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674.
39. Jaffe CA, Barkan A. (1992). Treatment of acromegaly with dopamine agonist. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:713-735.

40. Jain A K., Gupta A. K., Pathak A., Bhansali A., Bapuraj, JR. (2007). Excision of pituitary adenomas: randomized comparison of surgical modalities. *British Journal of Neurosurgery* 21:4; 328 – 331.
41. Jho HD. (1999). Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 2:139-154.
42. Jho HD, Carrau RL, Ko Y, et al. (1997). Endoscopic pituitary surgery: An early experience. *Surg Neurol* 47:213-222.
43. Kanavel, AB. (1909). 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.
44. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, Bergstrahl EJ, Laws ER Jr et al. (1994). Pituitary Adenomas in Childhood and Adolescence. *Journal of Clin. Endocrinol and Metab* 79(4):1135-1140.
45. Kennedy, DW. (1985). Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol.* 111:643-9.
46. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. (1985). Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol,* 111:576 – 82.
47. Kocher, T. (1909). Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. *Dtsch Z Chir* 100:13-37.
48. Koos WT., Spetzler RF., Pendl K., Perneczky A., Lang J. (1985). *Color Atlas of Microsurgery.* Stuttgart, New York: Thieme-Stratton Inc pp.27-36.
49. Kovacs KH. (1986). *Tumors of the pituitary gland.* Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology.
50. Kovacs K, Scheithauer B, Horvath E, Lloyd R. (1996). The World Health Organization classification of adenohypophyseal neoplasms: A proposed five-tier scheme. *Cancer* 78:502-510.
51. Kreutzer J, Vance M. L., Lopes M. B. S., Laws E. R., Jr. (2001). Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 86(9):4072-4077.

52. Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al. (1994). The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. *Neurosurgery* Vol 35, No:5, November.
53. Kulkarni MV, Lee KF, Mc Andle CB et al. (1988). Microadenomas technical considerations and CT correlation *Am. J. Neuroradiol* 9: 5-11.
54. Kunwar S, Wilson CB. (1999). Pediatric Pituitary Adenomas. *Journal of Clin. Endocrinol and Metab*, 84(12):4385-4389.
55. Kurosaki M, Ludecke DK, Flitsch J, Saeger W. (2000). Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurg*, 47(4):843-849.
56. Labeur M., Theodoropoulou M., Sievers C., Paez-Pereda M., Castillo V., Arzt E., Stalla GK. (2006). New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 5:169-178.
57. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. (1992). The transtmoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 31:1008-1014.
58. Larsen, WJ. (2001). *Human Embryology, III. Ed, Ch.13, Development of the brain and cranial nerves*, Churchill Livingstone pp.442-444.
59. Laws ER. (1992). Pituitary Tumors. In Little JR, Awad IA (eds): *Reoperative Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp 106-112.
60. Laws ER. (1993). Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, pp 357-362.
61. Laws ER. (1995). Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, pp 283-292.
62. Laws ER. (1996). Acromegaly and gigantism in Robert H Wilkins, setti spangachy (eds) *Neurosurgery* pp:1317-1320.
63. Laws ER. (1999). Vascular complications of transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2:163-170.
64. Laws ER, Fode NC, Redmond MJ. (1985). Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy: an assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 63:823-829.

65. Leclercq AT, Grisoli F. (1983). Arterial blood syophy of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg* 58: 678-681.
66. Levy A. (2004). Pitiutary disease: presentation, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (Suppl 3): iii47-52.
67. Liu JK., Weiss MH., Couldwell WT. (2003). Surgical approaches to pitiutary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14:93-107.
68. Mamelak AN, Dowd FC, Tyrrell JB, McDonald FJ, and Wilson CB. (1996). 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.
69. Marie, P. (1886). Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale, des extremités superieures, inferieures, et cephaligue. *Rev med* 6:297-333.
70. May, TM. (1968). On the usefulness of th parts of the body I. (Translation from Grek with an introduction and Commentary). Ithaca, New York: Cornell University Pres pp.429-430.
71. Mc Kinley M.J., Allen A.M., Mathai M.L., May C., MacAllen R.M., Oldfield B.J., and Weisinger R.S. (2001). Brain angiotensin and body fluid homeostasis. *Jpn. J.physiol.* 51:281-289.
72. Melmed S. (2006). Medical progress: Acromegaly. *N.Engl J Med* 355:2558-2573.
73. Minniti G., Jaffrain-Rea ML., Osti M., Cantore G., Enrici RM. (2007). Radiotherapy for nonfunctioning pitiutary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation tecniques. *Neurosurg Rev* 30:167-175.
74. Molitch, M. (1985). Pregnancy in the hyperprolactinemic woman. *N Engl Med* 312:1365-1370.
75. Montanera W, Kuchorczyke W. (1996). Imaging of sellar and parasellar lesions. *Neurosurg* (Eds) Robert H Wilkins settings Rengachary second edition USA Vol:1, page 1253-1272.

76. Muhr C. (1996). Positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: landolt AM, Vance ML, Reilly PL. Pituitary Adenomas new York Curcill livingstone, pp. 353-361.
77. Mullis, PE. (2001). Transcription factors in pituitary development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 185:1-16.
78. Nelson BP, Robinson GA, Hirsch W. (1991). Postoperative computed tomography Evaluation of patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation Therapy *J. Neurosurgery*. Vol: 28, No: 2.
79. Newll-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. (1998). The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19: 647-672.
80. Nichols AD, Laws ER J, Housen WD and Abboud FC. (1988). Comparison of magnetic rezonans imaging and computed tomography in the preoperative evolution of pituitary adenomas. *Neurosurgery*, Vol: 22, No: 2.
81. Obenchain TG, Becker DP. (1972). Apscess formation in a rathke's cleft cyst:Case report *J Neurosurg* 1972;36:359-362.
82. Onesti, TS, Post, DK. (1892). Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intra cranial Neurosurgery, Thieme medical puplushing New York P 61:63.
83. Onesti TS, Wisniewski T, Post DK. (1990). Clinical versus subclinical pituitary apoplexy presentation surgical management and outcome in 21 patients. *Neurosurgery* Vol:26, No:6.
84. Partington MD, Davis DH, Laws ER, Scheithauer BW. (1994). Pituitary adenomas in childhood and adolescence: Result of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 80: 209-216.
85. Phillips M.I., Wang H.,Kimura B., Speth R.C. and Ghazi N.(1995). Brainangiotensin and the female reproductive cycle. _n Mukhopadhyay, A.K. and Raizada M.K. (ed.), Tissue renin-angiotensin systems, Plenum, New York, pp.357-370.

86. Rauschnig W. (1994). Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in Diagnostic neuroradiology (eds) Anne 6. OSBORN printed in USA pp. 461-485.
87. Renn HW, Rhoton AL. (1975). Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg* Vol:43, September.
88. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM. (1979). Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 12:63-104.
89. Sanno N., Teramoto A., Osamura Ry. (2001). Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J neurooncol* 54:179-186.
90. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr., and Raymond V. (1986). Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 65:733-744.
91. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N. (1990). Effects of estrogen on the human pituitary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin. Proc.* 65: 461-474.
92. Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB. (1999). Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc* 74:661-670.
93. Sheehan JP., Jagannathan J., Pouratian N, Steiner L. (2006). Stereotactic radiosurgery for pituitary Adenomas: a review of the literature and our experience. *Front Horm Res* 34: 185-205.
94. Sheppard MC. (2005). GH and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 28(11Suppl International):75-77.
95. Smard M. (2004). The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurg Focus* 16:E4.
96. Spencer W, Das K, Nwagu C, et al. (1999). Approaches to the sellar and parasellar region: Anatomic comparison of the microscope versus endoscope. *Laryngoscope* 109:791-794.

97. Strasburger CJ., Bidlingmaier M. (2005). How robust are laboratory measures of growth hormone status? *Horm Res* 64 (Suppl 2):1-5.
98. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier Puel F, Lescene R. (1998). Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol*, 49:293-300
99. Taşçıoğlu B., Başar R. (2008). Sellar Bölgenin ve Hipofiz Bezinin Anatomisi. 1. Baskı. Editör: Ziyal İ., Erbaş T. Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara pp12-21.
100. Thapar K., Laws ER. (2004). Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company* pp 1169-1206
101. Thapar K, Kovacs K, Hirvath E, et al. (1996). Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins settings Rengachary Second edition. Vol:1, p 1273-1289, USA.
102. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K. (1992). The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, pp 221-310.
103. Tindall GT, Borrow LD. (1997). Tumors of the sellar and parasellar area in aduly in Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company* pp: 3347-3504.
104. Tzanela M. (2006). Dynamic tests and basal values of defining active acromegaly. *Neuroendocrinology* 83:200-2004.
105. Uğraş S. (2005). Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.
106. Utz AL., Swearingen B., Biler BM. (2005). Pituitary surgery and post operative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* 34:459-478.
107. Welbourn, RB. (1986). The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100:1185-1190.

108. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, et al. (2004). Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope* 114:1945-1948.
109. Wilson CB. (1997). Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 82, No:8.
110. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. (1987). Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 330:566-568.
111. Vance ML. (2003). Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg clin N Am* 14:81-87.
112. Vezine JL. (1978). Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in: *progress in prolactin physiology and pathology* C Robyn, M Horder G (eds) Elsevier North Holland Biomedical press Amsterdam New York pp 351-360.
113. Zervas NT. (1984). 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, pp 377-385.

