

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NON-FONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU PATOGENEZİNİN
TRANSKRİPTOM ANALİZLERİ İLE İNCELENMESİ**

Nisa DEVRİM

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ
2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NON-FONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU PATOGENEZİNİN
TRANSKRİPTOM ANALİZLERİ İLE İNCELENMESİ**

Nisa DEVRİM

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd.Doç.Dr.Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU

KOCAELİ
2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

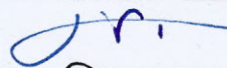
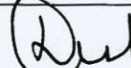
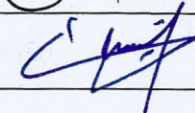
Tez Adı:Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomu Patogenezinin Transkriptom Analizleri ile İncelenmesi

Tez yazarı: Nisa DEVRİM

Tez savunma tarihi:

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Doç. Dr. Naci GİRNE	
ÜYE(DANIŞMAN)	Yrd. Doç. Dr. Deniz S. Akkoynlu	
ÜYE	Doç. Dr. Cavit İSİK YAVUZ	
ÜYE		
ÜYE		

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

30.01/2017

Prof. Dr. Sema AŞKIN KEÇELİ

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖZET

Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomu Patogenezinin Transkriptom Analizleri ile İncelenmesi

Amaç: Hipofiz adenomlarının yaklaşık %25-30'unu non-fonksiyonel hipofiz adenomları oluşturmaktadır. Non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının %40'u invazyon gösterirler. İmmünohistokimyasal çalışmalar, moleküler biyoloji teknikleri ve in vitro çalışmalar non-fonksiyonel adenomların daha detaylı sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. Amacımız; Non-Fonksiyonel hipofiz adenomları patogenezinin gen ağları ve yolak analizleriyle mRNA düzeyinde araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmamızda, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na başvuran non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanısı almış 45 tümör dokusu, 8 normal hipofiz dokusunda gen ekspresyonu mikroarray çalışması yapıldı. IPA (Ingenuity Pathway Analysis) analiziyle non-fonksiyonel hipofiz adenomları ile ilgili sinyal yolları ve PPE (protein-protein etkileşimi) ağları oluşturularak tümör oluşumuna sebep olan anahtar genler tespit edildi.

Bulgular: Yaptığımız mikroarray analizleri sonucunda 2698 genin ekspresyon değişikliği saptandı. Bu genlerden 270'nin ekspresyonun arttığı, 2428'nin ekspresyonun azaldığı tespit edildi. Ekspresyonun en çok arttığı gen CASKIN2, ekspresyonun en çok azaldığı gen S100A7A olarak bulundu. PPE ağında saptanan anahtar genler şunlardı: CCND1, BRCA1, HNF1A, POU5F1, GATA4, SOX2, NUPR1 ve FOXA1.

Sonuç: Yapılan bu mikroarray analizi sonucunda CCND1, BRCA1, HNF1A, POU5F1, GATA4, SOX2, NUPR1 ve FOXA1 genleri ileride yapılacak çalışmalara araştırılması gereken birer potansiyel biyobelirteç adayı olarak belirlendi. Elde ettiğimiz çalışmamız non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tanı ve tedavisinde yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Non-fonksiyonel hipofiz adenomları, mikroarray, gen ekspresyonu

ABSTRACT

An Investigation of Non-Functioning Pituitary Adenoma Pathogenesis by Transcriptome Analysis

Objective: Approximately 25-30% of pituitary adenomas are non-functional pituitary adenomas. Forty percent of non-functioning pituitary adenomas are invasive. Immunohistochemical studies, molecular biology techniques and in vitro studies have allowed more detailed classification of non-functioning adenomas. Our aim was to investigate the pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas is to be investigated at mRNA level by gene networks and pathway analysis.

Method: In our study, gene expression microarray was performed in 8 normal pituitary tissues and 45 tumors samples obtained from patients with non-functioning pituitary adenomas diagnosed from Kocaeli University Faculty of Medicine Neurosurgery Department. Using IPA analysis, we identified signaling pathways and PPI (protein-protein interaction) networks to identify the key genes associated with non-functioning pituitary adenomas.

Result: 270 up-regulated, 2428 down-regulated DEGs were identified in non-functioning pituitary adenoma samples compared to normal pituitary tissues. CCND1, BRCA1, HNF1A, POU5F1, GATA4, SOX2, NUPR1 ve and FOXA1.

Conclusions: CCND1, BRCA1, HNF1A, POU5F1, GATA4, SOX2, NUPR1 and FOXA1 were found to have potential for use as diagnostic biomarker for non-functioning pituitary adenomas. Our study may shed light on the diagnosis and treatment of non-functioning pituitary adenomas.

Key Words: Non-functioning pituitary adenomas, microarray, gene expression.

TEŞEKKÜR

Genetik alanında yüksek lisans ve çalışma imkanı sunduğu için Tıbbi Genetik ABD başkanı **Doç.Dr. Hakan SAVLI** 'ya,

Yüksek Lisans süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda iyi bir öğretici olan **Doç.Dr. Naci ÇİNE**'ye,

Tez danışmanlığımı üstlenen ve akademik çalışmalarımda desteğini esirgemeyip her konuda gösterdiği anlayış ve paylaştığı bilgi birikimiyle yanımda olan danışman hocam **Yrd.Doç.Dr. Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU**'ya

Tez projemin gerçekleşmesi için örneklerin sağlanması, incelenmesi konusunda klinik anlamda yardımlarını esirgemeyen Nöroşirürji Bölümü hocalarım **Prof.Dr. Kenan KOÇ** ve **Yrd.Doç.Dr. Burak ÇABUK**'a,

Her anımı paylaştığım çalışma arkadaşlığından öte bir dostluğumuz olan ekip arkadaşlarım **Uzm.Biyolog Büşra YILMAZ** ve **Gıda Mühendisi Elmas Tuna İSKENDEROĞLU**'na ve tüm laboratuvar ekibine,

Gerek tez dönemi gerekse hayatımın diğer alanlarında desteğini esirgemeyen sevgili **Giray UZKUL**'a,

Doğduğum andan itibaren beni destekleyen başarılı bir eğitim hayatı sürdürmeme imkan sağlayan sevgili ailem;

Babam **Mustafa DEVRİM** ve annem **Aslı DEVRİM**'e, canım kardeşlerim **Saba Seyran DEVRİM** ve **Şevval DEVRİM**'e sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla

Uzm.Biyolog

Nisa DEVRİM

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÇİZİMLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipofiz Bezi	2
2.1.1.Hipofiz Bezi Embriyolojisi	2
2.1.2.Hipofiz Bezi Anatomisi	3
2.1.3.Hipofiz Bezi Fizyolojisi	4
2.2. Hipofiz Adenomu	6
2.2.1. Hipofiz Adenomu Epidemiyolojisi	6
2.2.2. Hipofiz Adenomu Tarihçesi	7
2.2.3.Tümör Oluşumu	8
2.2.4.Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması	8
2.2.5. Hipofiz Adenomlarının Patolojisi	12
2.2.6.Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi	12
2.2.7.Radyolojik Bulgular	14
2.2.8.Klinik Belirti ve Bulgular	16
2.2.9. Tanı ve Tedavi	17
2.2.10. Hipofiz Adenomuna Bağlı Hastalıklar	18
2.2.10.1. Prolaktinoma	18

2.2.10.2.Cushing Hastalığı	19
2.2.10.3.Akromegali	20
2.2.10.4.Gonadotrop Adenoma (Gonadotropinoma)	21
2.2.10.5.Tirotrop Adenom	22
2.3.Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomları	22
2.3.1.Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi	23
3-GEREÇLER VE YÖNTEMLER	26
3.1. Yöntemler	27
3.1.1. Total RNA İzolasyonu	27
3.1.2. BioAnalyzer İşlemi	28
3.1.3. cDNA sentezi	29
3.1.4. cRNA sentezi	30
3.1.5. Hibridizasyon	31
3.1.6. Mikroarray Görüntü Tarama	32
3.1.7. Ekspresyon Analizi	32
3.1.8. Gen Ağı ve Yolak Analizleri	33
4-BULGULAR	34
4.1. Ekspresyonu Değişen Genler	34
4.2. PPI Gen Ağı Analizleri	35
5-TARTIŞMA	42
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR DİZİNİ	51
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- LOH** : Loss of Heterozygosity
- TSH** : Tiroid Stimüle Hormone
- GH**: Growth Hormone
- ACTH**: Adenokortikotropik Hormone
- LH**: Lüteinize edici Hormon
- FSH** : Folikül Stimüle Hormone
- MEN**: Multiple Endokrin Neoplazi
- FIPA**: Familial Isolated Pituitary Adenoma
- AIP** : Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı
- MR** : Manyetik Rezonans
- PET** : Pozitron Emisyon Tomografi
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- MEN -4** : Multiple Endokrin Neoplazi 4
- FGF** : Fibroblast Growth Factor
- HMGA** : High Mobility Group A
- FGFR** : Fibroblast Growth Factor Receptor
- POMC** : Pro-opiomelanokortin
- GHRH** : Growth Hormon Releasing Hormone
- GADD45** : Growth Arrest DNA- Damage
- MEG3** : Maternally Expressed Gene 3

PLAGL1 : Pleimorphic adenoma gene-like 1

SOCS1 : Suppressor of cytokine signaling 1

RNA : Ribonükleik Asit

IPA : Ingenuity Pathway Analysis

µl : Mikrolitre

Rpm : Revolutions Per Minute

Mg : Miligram

RIN : RNA Integrity Number

Ng : Nanogram

NFHA: Non fonksiyonel hipofiz adenomu

PPE: Protein-Protein Etkileşimi

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. Sella Tursika yapısı.	2
Çizim 2.2. Hipofiz Bezinin gelişimi.	3
Çizim 2.3. Hipofiz Bezi ve anatomisi.	4
Çizim 2.4. Hipofiz Adenomunda tümör oluşum aşamaları.	5
Çizim 2.5. Pitüiter Adenomların insidansı.	7
Çizim 2.6. Hardy Vezina sınıflaması.	9
Çizim 2.7. Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı.	12
Çizim 2.8. Non-fonksiyonel hipofiz adenomu nedeniyle transsfenoidal endoskopik yol ile opere edilen 52 yaşındaki kadın hastanın preoperatif koronal (A) ve sagittal (B), postoperatif koronal (C) ve sagittal (D) kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleri.	15
Çizim 2.9. Sella tursikaya transsfenoidal yaklaşımlar	18
Çizim 2.10. Cushing hastalığına sahip kişilerde yüz görüntüsü (a-b) Gövde merkezli obezite (c)	20
Çizim 2.11. Akromegali hastalarının ellerindeki büyüme, yüz hatlarında kabalaşma, prognatizm.	21
Çizim 2.12. Gigantizm olguları.	21
Çizim 4.1. Kalıtsal bozukluk, Organ yaralanmaları ve anormallikler, Hücre hareketleri ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 1)	36
Çizim 4.2. Embriyonik gelişim, Organizma gelişimi, Kardiyovasküler sistem gelişimi ve fonksiyonu ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 2)	37
Çizim 4.3. Gastrointestinal hastalıklar, Hepatik sistem hastalıkları, Karaciğer kolestazi ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 3)	38
Çizim 4.4. Hücre hareketleri, Embriyonik gelişim, Organizma gelişimi ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 4)	39
Çizim 4.5. Hücre döngüsü, Gen ekspresyonu, Embriyonik gelişim ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 5)	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Deney grubu hastalarının yaş grupları ve ortalamaları	27
Çizelge 3.2. Tarama Cihazı Formatı	33
Çizelge 4.1. En Önemli Ekspresyonu Artmış Genler	35
Çizelge 4.2. En Önemli Ekspresyonu Azalmış Genler	35
Çizelge 4.3. IPA’ da Tanımlanmış İlk 5 Gen ve Fonksiyonları	36
Çizelge 4.4. IPA kullanılarak tespit edilen en önemli 5 temel yolak	42

1.GİRİŞ

Beyin tümörleri sık rastlanan solid tümörlerdir. Hipofiz adenomları beyin tümörlerinin en az %10'unu oluşturmaktadır (Moreno ve diğ. 2005). Hipofiz adenomları, hipofiz bezi içerisindeki beş farklı hücre tipinden(somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tirotrop, gonadotrop) birinde meydana gelen mutasyonlar sonucu meydana gelir. Hormonal aktivitelerine göre hipofiz adenomları ikiye ayrılır: Fonksiyonel ve non-fonksiyonel hipofiz adenomları (NFHA). Fonksiyonel olanları endokrin disfonksiyonuna sebep olurlar ve salgıladıkları hormona göre GH (Growth hormon) salgılayan hipofiz adenomu, PRL (Prolaktin) salgılayan hipofiz adenomu, ACTH (Adenokortikotropik Hormon) salgılayan hipofiz adenomu, TSH (Tiroid Stimüle Hormon) salgılayan hipofiz adenomu, FSH (Folikül Stimüle Hormon) salgılayan hipofiz adenomu ve LH (Lüteinize edici hormon) salgılayan hipofiz adenomu olarak sınıflandırılırlar. Hormon salgılamayan grup ise non-fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır.

Hipofiz adenomları, genellikle yavaş büyüyen küçük lezyonlardır. Fakat bazen, hızla büyürler, sınırlara bası yaparak görme bozukluğuna baş ağrısına sebebiyet verirler, paranazal sinüslere, kavernoöz sinüslere ve parenkima dokusuna invazyon yaparlar, maling karakter göstererek uzak lokasyonlara metastaz yaparlar. Tanıları MRI ve hormon düzeylerine bakılarak yapılmaktadır (Gomez 2012). Fakat bu durum non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında tanıyı zorlaştırmaktadır, çünkü NFHA'lar hormon salgılamazlar, gonadotropin salgılayanlar da klinik semptom vermez (Antonio 2014).

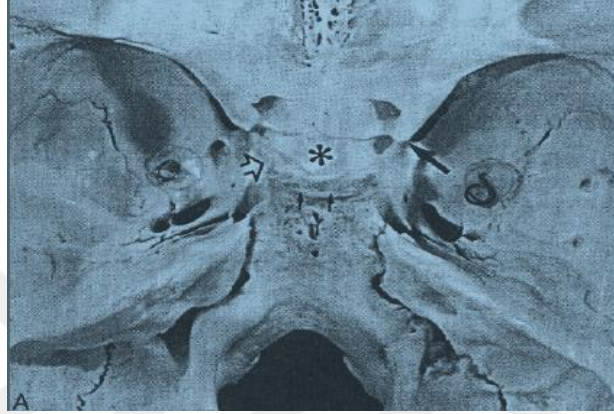
NFHA'da tanı genellikle şans eseri konulur, bu sırada tümörün boyutu 1 cm'i geçmiş olur ve makroadenom olarak tanı alır. Hipofiz adenomlarında tedavide genelde cerrahi rezeksiyon tek seçenektir. Fonksiyonel adenomlarda ameliyat sonrası remisyon fazla iken, NFHA'da düşüktür (tümörün büyüklüğünden dolayı). Post-opere hastaların 10.57'sinde ise 5 yıl içerisinde nüks gözlenmektedir. Nükseden tümör tekrar ameliyatla alınır, fakat ikinci ameliyat birincisinden daha risklidir (Gomez 2012). NFHA'nın moleküler patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda mikroarray teknolojisi kullanılarak NFHA patogenezinin gen ağları ve yolak analizleriyle gen düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.HİPOFİZ BEZİ

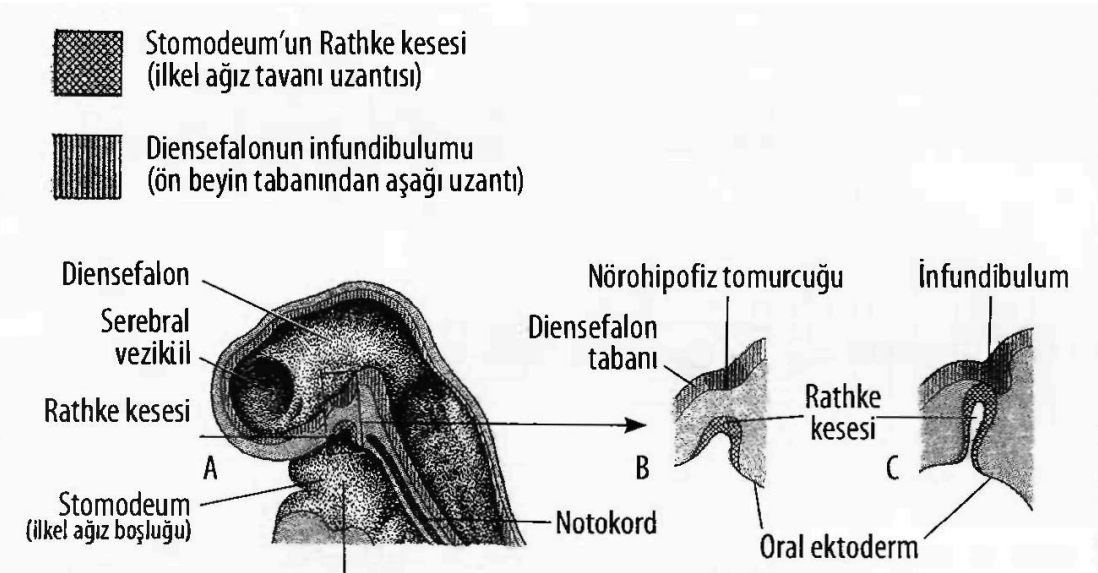
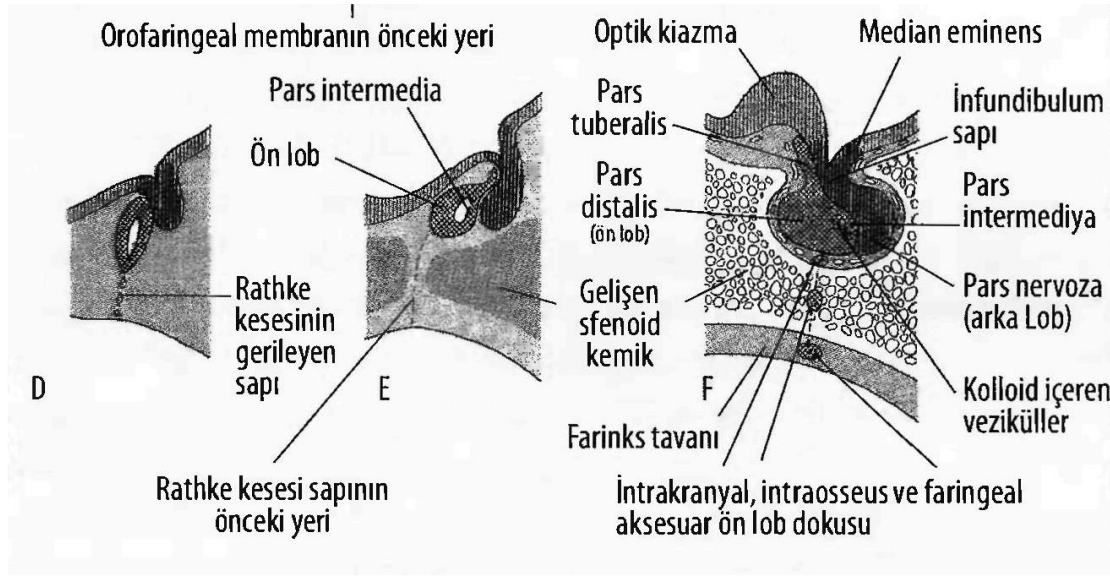
Hipofiz bezi yaklaşık 1.2 ve 1.5 çapında yetişkinlerde 0.5 ve ya 0.6 gr ağırlığında olup kafatasının tabanında yer alan ‘sella turcica’ adlı bölgede yer almaktadır (Stranding 2005).



Çizim 2.1. Sella Tursika yapısı (Uğraş 2005)

2.1.1.Hipofiz Bezi Embriyolojisi

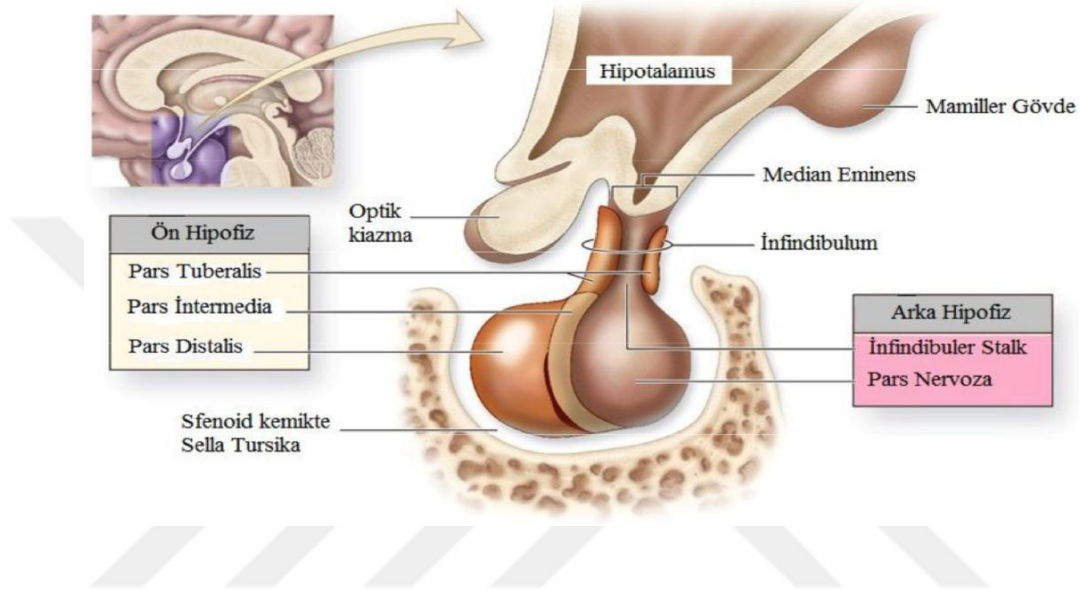
Hipofiz bezi embriyonik 3-4. haftalarda nöral tüp içinde oluşmaya başlar. Gestasyonel 5.haftada 3.ventrikül tabanında, Rathke kesesi denilen ektodermal çıkıntıdan ön hipofiz (adenohipofiz) 8.haftada ventral hipotalamus ve üçüncü ventrikülden arka hipofiz (nörohipofiz) oluşur. Ön hipofiz embriyolojik 11. haftada Rathke kesesinin kaybolması ile hipotalamik bölgeden stalk denilen sap ile ayrılan, farklı hormon üretimi yapabilen farklı hücre gruplarından oluşur. Gelişimin üçüncü ve dördüncü aylarında ön lob hücreleri asidofil, bazofil ve kromofob hücreler olarak farklılaşır ve kan sinuzoidleri çevresinde kolonlar halinde dizilir. Gebeliğin 7. haftasında adenohipofiz immünohistokimyasal olarak gösterilebilen hormon salgılamaya başlarlar. Fetal hipofizin yaptığı hormon tiroid ve adrenal bezin normal gelişimi için önemlidir (Patıroğlu 1996).



Çizim 2.2. Hipofiz bezinin gelişimi: A. 36 günlük embriyonun kranyal ucunun sagittal kesitinde stomodeumdan yukarı doğru gelişen Rathke kesesi ve ön beyinden aşağı doğru uzanan nörohipofiz tomurcuğu. B-D: Hipofiz gelişiminin birbirini takip eden evreleri. 8. haftada Rathke kesesinin ağız boşluğu ile bağlantısı kopar ve hipofizin infundibulum ve arka lobu ile birleşir. E-F: Hipofiz kesesinin ön duvarının hipofizin ön lobunu oluşturmak için proliferasyonunun görüldüğü ileri basamaklar (Moore ve diğ. 2013).

2.1.2.Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi yetişkinlerde fasulye şeklinde, bilateral simetrik küçük bir organdır. Yaklaşık olarak 500-900 mg ağırlığında ve 10-15 mm çapındadır. Bez iki önemli anatomik yapıya sahiptir, kırmızımsı kahverengi adenohipofiz ve soluk gri nörohipofiz (Patıroğlu 1996).



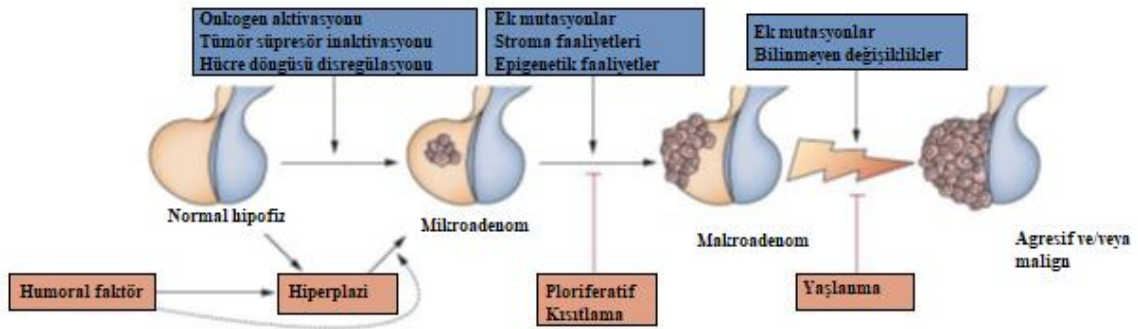
Çizim 2.3. Hipofiz bezi ve anatomisi (Özaslan 2012)

Hipofiz sella tursika içerisinde yerleşik olan etrafında altında sfenoid kemik ile çevrili olan bir bezdir. Üzerini diafragma sella bölümü örter. Diafragma ortasından hipofiz sapı geçer. Yan duvarlarını ise kavernöz sinüsler oluşturur (Özata 2005). Hipotalamusun ‘‘eminentia media‘‘ denilen damar yapısı ile portal damarlar aracılığıyla ilişki halinde olan çok zengin damar yapısına sahiptir. Arteryal kanlanması internal karotis arterden çıkan hipofiz arterleri ile sağlanır. Hipotalamik nöronlarda yapılan ve ön hipofiz hücrelerini uyaran hormonlar portal dolaşım ile önhipofize ulaşır. Adenohipofiz kendi içinde 3 gruba ayrılmıştır bunlar; Pars intermedia, pars tuberalis ve pars distaledir. Nörohipofiz de kendi içinde 3 gruba ayrılır bunlar; Pars nervosa, median eminans ve infundibular stalktır (Özata 2005). Ön lob total hipofiz ağırlığının %75’ini oluşturmaktadır. Kadınlarda gebelik sırasında bu ağırlık iki katına çıkabilir. Tartışmalar olmasına rağmen genel olarak ön hipofizin hem portal damardan, hem de ‘arteria carotis interna’ dan çıkan superior hipofiz arterinin dallarından doğrudan arterial kan aldığı düşünülmektedir. Posterior lob doğrudan inferior arterinden alır (Erdoğan 2005). Hipofizin çevresi ile anatomik olarak ilişkisi,

hipofiz tümörlerinin sıklıkla komşu canlı yapıları baskıya uğratması nedeniyle, semptomların anlaşılması yönünden önemlidir. Optik kiazma, üçüncü ventrikül ve hipotalamus direkt olarak bezin üzerinde yer alır. Hipofizin tam yanlarında her iki tarafta kavernoöz sinüsler, internal karotid arter ve kraniyal sinir 3, 4,5 ve 6 yer alır. Bu komşulukların minör anatomik değişimleri hipofizin tümör veya palyatif amaçla çıkarılması sırasında cerrah açısından büyük öneme sahiptir (Patıroğlu 1996).

2.1.3.Hipofiz Bezi Fizyolojisi

Hipofiz bezi dolaylı olarak ya da direkt olarak hormon salgılayıcı nöronlar sebebiyle hipotalamusun kontrolü altındadır (Kandel ve diğ. 2000). Bilindiği gibi hipofiz adenomları adenohipofiz hücrelerinden meydana gelmektedir. Tümör gelişimi açısından bakıldığında zaman zaman iki farklı teori bilinmektedir. Hipotalamik teori ve Hipofizer teoridir. Hipotalamik teoride sorunun hipotalamustan kaynaklandığı, hipofizin hipotalamus tarafından devamlı uyarılmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Hipofizer teoride ise adenohipofizden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipofiz adenomlarının monoklonal orjinli olması yani tek bir adenohipofiz hücresinden meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Monoklonal olma durumu göz önüne alındığında hipofizer teori daha geçerli olarak görülmektedir. Tümör oluşumu ile ilgili genetik çalışmalar hala devam etmektedir.



Çizim 2.4. Hipofiz adenomunda tümör oluşum aşamaları (Melmed 2011)

2.2. Hipofiz Adenomu

Genel olarak sella turcica'da gelişim göstermelerine karşın infundilum, hipofiz sapı, 3.ventrikül tabanı, nazofarinks ve pituitar fossa arasındaki sfenoid kemik ve hatta nazal kavite alanı olmak üzere nadir lokalizasyonları da söz konusudur (Baker ve diğ.1969).

Yapılan çalışmalarda hipofiz adenomlarının prognozunun hastanın cinsiyeti, tümör tipi ve boyutu, yaşı, bazal hormon seviyeleri, kavernoöz sinüs invazyonu ve immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin etkileyebileceğini göstermiştir.

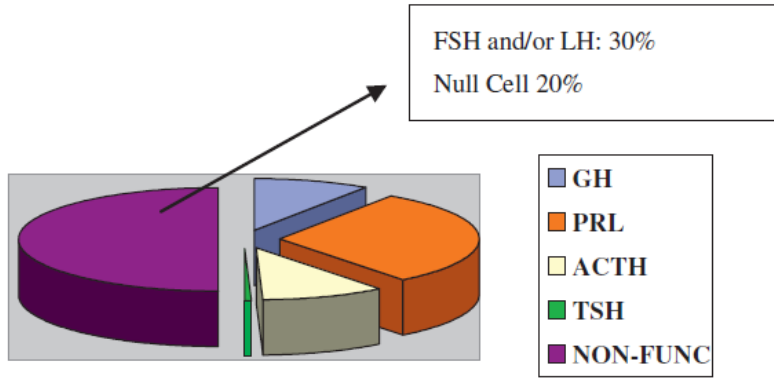
2.2.1. Hipofiz Adenomu Epidemiyolojisi

Hipofiz adenomları primer intrakraniyal tümörlerin yaklaşık olarak %10-15 'ini oluşturur (Kovacs ve Horvarth 1987). Yapılan otopsielerde rastlanma oranı %1-35 arasında (Burrow ve diğ. 1981) radyolojik bulgularda ise %10-40 arasında değişim göstermektedir (Chambers ve diğ. 1982). Bu otopsi sonuçlarından saptanan tümörler 10 mm'den küçük boyutlardadır. Tümörler nedeni belli olmaksızın kadınlarda daha sık görülmektedir (Thapar ve diğ.1995). Yapılan metaanalizler sonucunda ortalama oran %16,7 yani her 5 kişiden 1'inde klinik bulgu vermese de hipofiz adenomu bulunduğu saptanmıştır (Ezzat ve diğ.2004).

Meninjiomlardan ve gliomlardan sonra en sık rastlanan primer beyin tümörleri arasında yer alırlar, diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterirler. Adenohipofizer hücreden köken alan hipofiz adenomları sellar tümörlerin % 85'ini oluştururlar ve iyi huylu neoplazilerdir (Greenman ve diğ. 2003).

Hastalığın prevalansı yapılan otopsielerde %2-27 arasında değişmektedir. Hipofiz tümörü sebebi ile ameliyat olan hastaların %90 kadarı hipofiz adenomu tanısı almıştır. Hipofiz adenomları yavaş büyüme gösteren benin tümörlerdir fakat bazen bir kısmı sellayı aşmış optik kiazmaya, sfenoid sinüse, kavernoöz sinüse ve komşu bölgelere yayılım gösterme eğilimindedirler (Asa SL 2008).

Cerrahi operasyon sonuçları değerlendirildiğinde çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Adenom olgularının %3'ünde otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans gösteren MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) sendromu görülür. MEN sendromlu olguların % 25'inde hipofiz adenomları görülmektedir. MEN sendromlu olgular çoğunlukla PRL veya GH salgılayan hormonal aktif adenomlardır (Pamir 2005).



Çizim 2.5. Pitüiter Adenomların insidansı (McCutcheon 2013).

MEN sendromu dışında kalan ailesel hipofiz adenomları “Familial Isolated Pituitary Adenoma” (FIPA) olarak adlandırılmaktadır. Bunların “Aryl hydrocarbon receptor interacting protein” (AIP) geni ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Leontiou ve diğ. 2008). Hipofiz adenomlarının %70 ‘i hormonal olarak aktiftir ve en sık olarak 3-5. dekadlarda görülmektedir (Erbaş 2008).

2.2.2.Hipofiz Adenomu Tarihçesi

Galen hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegme (mukus) yolları üzerinde olduğunu ve mukus salgıladığını ileri sürmüştür hipofiz ile ilgili en eski tanım Galen ‘e aittir. Bu düşünce 18.yy ‘a kadar geçerliliğini korumuş ve 18.yy ‘da De Haen hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir X ışınının klinik olarak uygulanmaya başladığı yıl olan 1895 ‘ten önce sadece klinik bulgularla tanıya gidilmeye çalışılmaktaydı. Bu tarihten itibaren sella tursikadaki değişikliklerin gözlenebilir olması ile başlayan radyolojik tanı, 1927’de anjiyografinin, 1967’de ise bilgisayarlı tomografinin ve sonunda 1980’lerde MR’ın kullanıma girmesiyle bugün ki duruma ulaşmıştır. Bu gelişmelerin sayesinde daha fazla hipofiz lezyonu daha erken teşhis edilmeye başlanmıştır (Korfalı ve Zilleli 2010).

20. yy ‘ın başlarında ise Pierra Marie ve Cushing’in çalışmaları ile hipofiz hormonları izole edilmiştir. 1910 yılında Cushing transsfenoidal cerrahi ile 20 yılda 247 hasta opere etmiştir (Liu ve diğ. 2001). Daha sonraları transkranyal yol ile yapılan cerrahi

müdahaleler transsfenoiadal cerrahi ile yapılmaya başlanmıştır bunun sonucunda daha az mortalite ve morbidite görülmeye başlanmıştır (Giustina ve diğ. 2011).

2.2.3.Tümör oluşumu

Tümör gelişiminde iki farklı teori bilinmektedir. İlki Hipotalamik teori; hipotalamustan kaynaklanan bir sorun neticesinde aşırı uyarımlarla adenom geliştiği düşünülmektedir. İkinci teori ise Hipofizer teori; sorunun adenohipofizden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipofizer teoriyi destekleyen durum hipofiz adenomlarının monoklonal orjinli olduğunu ve tek bir adenohipofiz hücresinin değişime uğrayarak çoğalmasıyla meydana geldiğini gösteren genetik çalışmalar sayesinde savunulmaktadır (Alexsander ve diğ. 1990). Tümörün başlaması ve gelişmesinde rol oynayan genetik etkenleri, invazyondan sorumlu olabilecek genleri ve kanserleşmeye neden olan ek genetik bozulmaları ortaya koymak adına moleküler düzeyde çalışmalar yapılmaktadır. Tümörün başlangıcında onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonun sorumlu olduğu görülmektedir. Tümörün progresyonundan ise ek genetik mutasyonlar (Two hits ,multiple hits teorileri) özellikle de tümör supresör genlerdeki inaktivasyonlar (p53, p27 ,p16, p9, ras ,Rb ,nm23) ve çevresel faktörler veya reseptör duyarlılığı bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. Onkogen aktivasyonu dominant bir etki göstermekte iken tümör supresör genlerdeki inaktivasyonun tek bir allelde görülmesi tümör oluşumu için yeterlidir (Korfalı ve Zileli 2010). Sağlıklı allelin de genetik bozulmaya uğraması, heterozigotluğun kaybı (LOH) durumunda tümör gelişimi başlar (Kontogeorges ve Kovacs 2004, Landolt ve diğ. 1988).

2.2.4.Sınıflandırma

Hipofiz adenomları yapısal özellikleri, endokrin yapıları, radyolojileri, morfolojileri ve sitogenezi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Luis ve diğ. 2015). Fonksiyonel sınıflandırma adenomların yapısal özellikleri, hormon üretimleri ve histolojik özelliklerine göre yapılmıştır (Al-Shraim ve diğ.2004). İmmünohistokimyasal tekniklerin gelişimi ile hipofiz adenomları sınıflandırılması yeni bir boyut kazanmıştır. Hormona karşı olarak gelişen immunohistokimyasal reaksiyon sayesinde hücre tipine göre sınıflandırma mümkün olmuştur (Andrew ve diğ. 2001). Hormonal faaliyetler incelendiğinde hipofiz adenomları fonksiyonel ve non-fonksiyonel olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Fonksiyonel

sınıflandırmada adenomlarının histolojisi ve hormon üretimi göz önünde bulundurulmuştur. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde adenomlar laktotrop, somatotrop, ganodotrop, kortikotrop ve tirotrop hücre boyanması gösterdikleri gibi multiple hormonal hücre varlığında göstermektedirler (Lillehei ve diğ. 1998).

Hipofiz adenomları tümörlerinin sınıflandırılması boyut ve fonksiyonlarına göre; çapı 1 cm'den küçük olanlara mikro 1 cm'den büyük olanlara ise makroadenom olarak adlandırılmıştır. Makroadenomlar benin tümörler olarak kabul edilseler de hipopituitarizm ve nörovasküler bası ile klinikte kötü etki gösterebilirler. Yapılan otopsi bulgularında tespit edilen makroadenomların %80-90'ı non-fonksiyonel adenomlardır (Donovan ve Corenblum 1995, Lillehei ve diğ. 1998). Pitüiter adenomlar hacimleri, invazyon durumları ve büyüme karakterleri göz önüne alınarak radyolojik açıdan sınıflandırılabilir (Hardy sınıflaması)(Eisenberg ve diğ. 1994).

Sella Tursika			
Noninvaziv (Sınırlı)	Gr 0		Tabanı sağlam Normal kontur
	Gr I		Tabanı sağlam Lokal bombeleşme
	Gr II		Tabanı sağlam Sella genişlemiş
İnvaziv	Gr III		Taban kısmen destrükte
	Gr IV		Taban total destrükte

EKSRASELLAR EKSTANSİYONLAR				
Simetrik			Asimetrik	
A	B	C	D	E
Suprasellar sisterna	3. ventrikül tabanı	Anterior 3. ventrikülün tamamı	Superior	Lateral

* Division of Neurosurgery, Department of Surgery, ** Department of Radiology, Notre-Dame Hospital, University of Montreal, Quebec, Canada

Çizim 2.6. Hardy-Vezina sınıflaması (Korfalı ve Zilleli 2010).

Bu sınıflamaya göre adenom, olması gerektiği normal anatomik yapının sınırlarını aşarak bir başka boşluğa doğru uzandığında "invaziv" adenom kabul edilmiştir. Grade 0-2 tümörler non-invaziv (sınırlı) adenomlardır. Grade 3-4 tümörler invaziv tümörlerdir. Aynı şekilde ekstrasellar uzanımı olan tümörlerde invaziv adenomlardır (Korfalı ve Zilleli 2010). Radyolojik olarak invaziv görünümün pek çok adenomun biyolojik davranış olarak invaziv olmadığı, sınırların dışına uzansa veya kemik destrüksiyonu yapsa bile bunu yavaş büyümesi sırasında neden olduğu kronik bası etkisiyle yapabildiği, doğrudan o dokuyu infiltre etmesi anlamına gelmediği bilinmektedir. İnvazyonun radyolojik görüntüler, cerrahi bulgular ya da histolojik bulgulara göre mi sınırlandırılacağı henüz netleşmemiştir. Günümüzde tümör kavernöz sinüsün içine giriyorsa invaziv kabul edilmektedir, bazı

araştırmacılar ise kavernöz sinüsün medial sinüs içine doğru tümörün bu doğal boşlukları izleyerek girebileceğini göstermiştir. Bu nedenle tümör kavernöz sinüs içinde bulunsa dahi invaziv olduğu kesin değildir (Korfalı ve Zilleli 2010).

2004 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre olan (DSÖ) sınıflandırmada hipofiz tümörleri yapısal olarak sınıflandırılmıştır ve farklı olarak yeni bir kavram olan "atipik adenom" kavramına yer verilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflandırmaya göre hipofiz tümörleri hipofiz adenomları ve karsinomları olarak iki gruba ayrılmıştır. Hipofiz adenomları ise kendi içinde tipik ve atipik olarak ikiye ayrılmıştır (DeLellies ve diğ. 2004).

Hipofiz adenomlarının salgıladıkları hormona göre sınıflandırması;

- PRL salgılayan adenom (Prolaktinoma veya Forbes-Albright sendromu)
- GH salgılayan adenom (Akromegali /Gigantizm)
- ACTH salgılayan adenom (Cushing)
- TSH salgılayan adenom (Tirotropinoma)
- FSH-LH salgılayan adenom (Gonadotropinoma)
- Mikst salgı yapan adenom (GH+PRL, ACTH +PRL, vb)
- Salgı yapmayan adenom (Non-fonksiyonel adenom) (Korfalı ve Zileli, 2010)

Hipofiz adenomları yavaş seyirli büyüyen iyi sınırlı tümörlerdir. Tümörün iki katına çıkma süresi 100 ile 700 gün arasında gerçekleşmektedir (Kitz ve Pernecky 1989). Tümörlerin bazıları çevre dokulara nadiren BOS veya kan yoluyla metastaz yaparlar. Histolojik özelliklerine göre hücreleri stoplazmalarının hematoksilin eozin boyasıyla boyanma durumlarına göre asidofil, bazofil ve kromofob olarak üç gruba ayrılmıştır.

Histolojik özelliklere göre sınıflandırma (DSÖ)

- GH-salgılayan adenomlar
- Yoğun granül içeren somatotrop adenomlar
- Seyrek granül içeren somatotrop adenomlar
- Mikst somatotrop –laktotrop adenomlar
- Mamosomatotrop adenomlar
- Asidofil kök hücre adenomlar
- Plürihormonal Gh salgılayan adenomlar

- Prolaktin salgılayan adenomlar
- Yoğun granül içeren laktotrop adenomlar
- Seyrek granül içeren laktotrop adenomlar
- Asidofil kök hücre adenomlar
- TSH salgılayan adenomlar
- ACTH salgılayan adenomlar
- ACTH salgılayan sessiz adenomlar (1 ve 2 alt grupları)
- Gonodotropin salgılayan adenomlar
- ‘Null Cell ‘ adenomlar ve onkositomalar
- Plurihormonal adenomlar (Korfalı ve Zileli 2010).

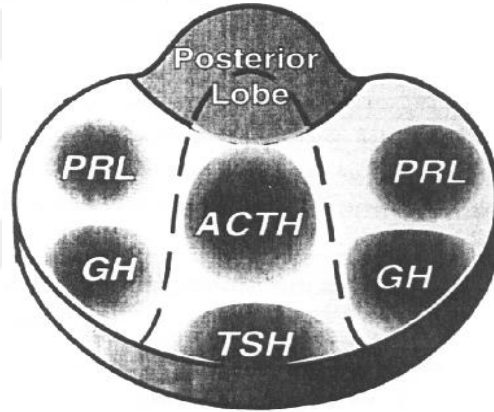
Pitüiter adenomlar kromofob hücrelerden oluşmaktadır. Bazofil hücre adenom insidansı bilinmemektedir. Günümüzde yapılan histolojik çalışmalar hem normal bez hem de pitüiter hücreler içerisinde ki hormonları tanımlayan immünoperoksidaz boyama tekniklerine dayanmaktadır. Bu metod kromofob ya da asidofil hücrelerinin prolaktin, büyüme hormonu (GH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH), buna karşın bazofil hücrelerinin adenokortikotropik hormon (ACTH) ,beta –lipotropin, lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgıladığını göstermiştir (Allan ve Robert 2011).

Hipofiz adenomlarında cerrahi, radyolojik ve histolojik olarak kemik, nazofarinks, kavernoöz sinüs, dura invazyonu görülübilmektedir. Radyolojik ve cerrahi olarak saptanan kavernoöz sinüs ve nazofarinks invazyonu rekürrens olasılığını artırma ve fonksiyonel adenomlarda biyokimyasal olarak hormon düzeylerinin normale dönmemesi gibi prognostik süreçte önem taşır (Selman ve diğ. 1986).

Son moleküler genetik çalışmalar göz önüne alındığında prognozda belirleyici olabilecek Ki-67 (MIB -1) proliferatif indeksi ve mutant p53 varlığında bir sınıflandırma parametresi olarak dünya sağlık örgütünün son sınıflamasına eklenmiştir (Lloyd ve diğ. 2004). Ancak tümör sınıflandırılmalarında süreçlerin sürekli değiştiği, moleküler ve sitogenetik gelişmeler ile hormon üretiminde ve hücre farklılaşması gibi konularda rol oynayan yeni transkripsiyon faktörlerinin yeni sınıflandırmalar gündeme gelecektir (Andrew ve diğ. 2001).

2.2.5.Hipofiz Adenomlarının Patolojisi

Pitüiter adenomlar genellikle adenohipofiz olarak adlandırılırlar. Ön bezden ayrı bir nodül şeklinde oluşum gösterirler. Kırmızı –gri renkli, yumuşak (neredeysse jelötinoz) ve sıklıkla kısmi kistik kompetenti olan tümörün bazı tiplerinde kalsiyum halkası bulunmaktadır (Allan ve Robert 2011). Adenomatöz hücreler az miktarda bağ dokusu ve birkaç kan damarı içeren hücrelerdir ve yaygın olarak ya da farklı şekillerde dizilim gösterirler. Daha az oranda sinüzoidal veya papiller şekilde dizilim gösterebilirler. Nükleer yapıda değişiklik olması hücresel pleomorfizm, hiperkromatizm ve mitotik şekiller malinite işaretidir. Pitüiter adenomlar genellikle sınırları belli ve kendisine bitişik non-tümöröz adenohipofizial hücrelerden yoğunlaşmış, hücrelerden fibroz psodokapsül ile ayrılırlar (Scheithauer ve diğ. 1986).



Çizim 2.7. Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı (Scheithauer ve diğ.1986).

2.2.6. Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi

Hipofiz adenomlarının çoğu sporadik şekilde ortaya çıkmasına rağmen, kalıtsal ya da ailesel sendromlar olarakta görülebilirler. Ailesel olarak geçiş gösteren hipofiz adenomları Familial izole hipofiz adenomu (FIPA), Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1), McCune-Albright sendromu, Carney kompleksi (3) ve Multipl endokrin neoplazi tip 4 (MEN-4) olarak bilinmektedir (Jiang ve Zhang 2013). Hipofiz adenomu gelişmesine olan genetik yatkınlık MEN tip 1'dir. Bu otozomal dominant durumda, paratiroid gland, hipofiz bezi ve pankreasta aynı zamanda tümör gelişimi olur. Hastaların yaklaşık %25'inde

hipofiz adenomu gelişir. Bunlardan çoğu GH ve PRL hipersekresyonu yapan makroadenomlardır (Scheithauer ve diğ. 1987). Hipofiz adenomlarında tümör oluşumu çok basamaklı bir olaylar dizisinden oluşmaktadır. Tümör oluşumunda tümör baskılayıcı genler, onkogenler, hücre döngüsü elemanları, genetik mutasyonlar, mikroRNA'lar ve epigenetik modifikasyonlar rol almaktadır (Ezzat ve diğ. 2004, Jiang ve Zhang 2013).

Onkogenlerin ekspresyonun yüksek olduğu durumlarda hipofizde tümör oluşumu gerçekleşmektedir (Rostat 2012). Hipofiz adenomlarında RAS, C-MYC, PTTG, GNAS(ya da GSP), CCND1, FGFR4, HMGA2 ve PIK3CA onkogenlerinin rolü vardır (Çalış ve diğ. 2001, Dworakowska ve Grossman 2010, Iorio ve Croce 2009, Melmed 2015, Renjie ve Haiqian, 2015). Hipofiz adenomlarının %27-30 'unda PRL salgılayan hipofiz adenomlarının %27-57'sinde, GH salgılayan hipofiz adenomlarının %25-50'sinde, non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının %25-42'sinde, ACTH salgılayan hipofiz adenomlarının %20-50'sinde hücre proliferasyonu ve apoptozda rol oynayan C-MYC onkogeninin aşırı ekspresyonu görülmektedir. Agresif tümörlerde C-MYC onkogeninin aşırı ekspresyonunun olduğu görülmesi hipofiz adenomlarının progresyonunda etkili olduğu düşünülmektedir(Al-shraim ve diğ, 2004). Hücre döngüsü progresyonunda siklinler önemli bir görev üstlenmişlerdir ve siklinlerde meydana gelen mutasyonlar aktivasyonlarını bozarak kontrolsüz bir hücre çoğalmasına sebebiyet verirler. İnvaziv adenomlarda siklin D1 (CCND1) geninin amplifikasyonlarına non-invaziv olan adenomlara göre daha çok rastlanmaktadır (Al-shraim ve diğ. 2004).

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve onların reseptörlerinin farklılaşma, anjiyogenez, gelişim, mitogenez veya tümöröenez gibi olaylarda etkili olduğu görülmektedir (Dworakowska ve Grossman 2012). HMGA 'lar (High mobility group A) ailesi histon olmayan kromatin proteinleri arasında yer alırlar ve embriyogenez, hücre proliferasyonu, tümöröenez ve apoptoz gibi süreçlerde etkin oldukları bilinmektedir, yetişkinleri normal dokularında yer almazlar (Jiang ve Zhang 2013, Rostad 2012). HMGA2'deki protein seviyeleri ki-67 ve invazyon ile benzerlik göstermektedir (Jiang ve Zhang 2013). PTTG mutasyonu hayvanlarda hipofiz adenomunun gelişmesine sebep olmakta ve insan hipofiz adenomları tarafından yüksek eksprese edilmektedir. İnvazyon ile ilgilidir.

17.Kromozomda lokalize olan p53 tümör süpresör olarak rol oynar. Hücrenin DNA 'sı hasar gördüğünde p21 üzerinden etki edip hücre siklusunu durdurur ve DNA'daki hasarın giderilmesini sağlar bu durum hücreyi apoptoza götürür. p53 geninde bir mutasyon olması durumunda DNA hasarı olan hücre hızla çoğalmakta ve invaziv tümör oluşmaktadır

(Leblebicioğlu 2005). 11q13 'te lokalize olan siklin D1 hücre siklusunu kontrol etmektedir, CCND-1/CDK4 yolu ile hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçmesini sağlamaktadır. Exon 4/ intron 4 bölgesinde G/A gen polimorfizmi (G870A) görülebilmektedir. İnsanda non- fonksiyonel adenomlarda %59, BH adenomlarında %31 oranında gösterilmiştir. (Leblebicioğlu 2005). Hipofiz adenomlarında PIK3CA geninde somatik mutasyonlar ve amplikasyonlar görülmüş ve bu gendeki mutasyonların daha çok agresif ve rekürren tümörlerde olduğu saptanmıştır (Jiang ve Zhang 2013).

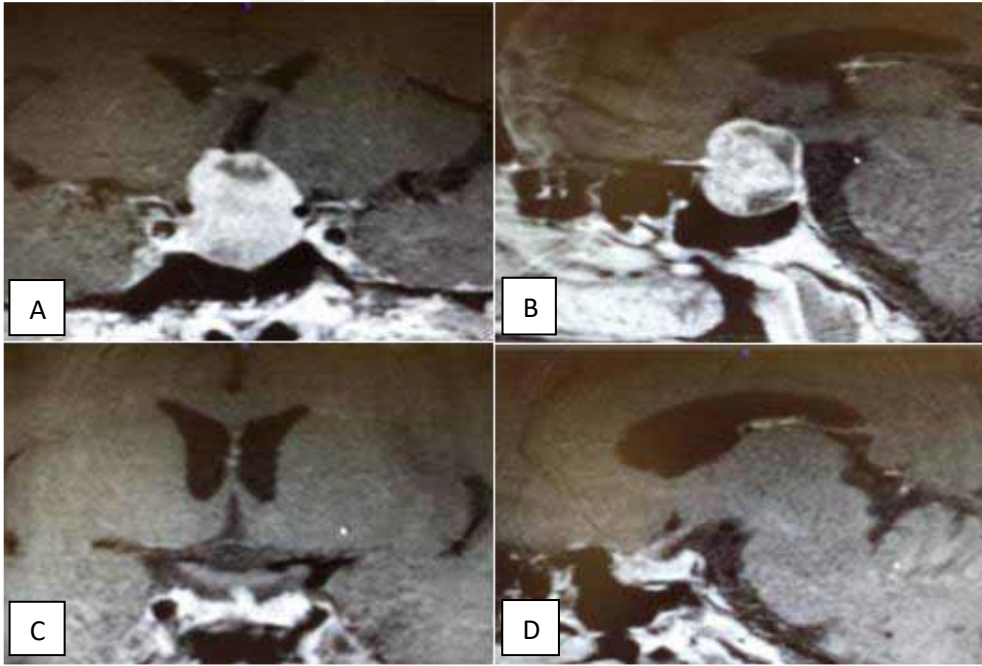
Hipofiz adenomlarında tümör oluşum sürecinde rol alan ve tümör baskılayıcı genler olarak bilinen genler; MGMT, AIP, BMP-4, CDH1, CDH13, GADD45, P53, MEG3, MEN1, RB, PLAGL1, RASSF1, RASSF3 ve SOCS1'dir. Tümör baskılayıcı genlerin inaktif olmasında epigenetik ve genetik mutasyonlar rol almaktadır (Zhou ve diğ. 2014). RB geninin mutasyonunun hipofiz adenomlarında nadir olarak görülür. (Melmed 1993). Hipofiz adenomunun gelişiminin multifaktöriyel olduğu düşünölmektedir. Başlangıçta sadece tek bir hücrede somatik mutasyonun olmasıyla başlayıp ikincil mutasyonlar, çevre faktörleri, büyüme faktörleri, reseptördeki değişiklikler, hormonların tümör oluşumunda biyolojik etki gösterdiği düşünölmektedir ve tümör oluşumundaki basamaklar hala tam olarak bilinmemektedir (Leblebicioğlu 2005).

2.2.7.Radyolojik Bulgular

Parasellar ve sellar patolojilerin görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (FitzPatrick ve diğ. 1999). Olguların %75'inde homojen görünömlü adenohipofiz içerisinde kontrast öncesi T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens lezyon görölmektedir (Bonneville ve diğ.2005). Hipofizer makroadenomun en sık görölen bulgusu selladan köken alan, ekstrasellar uzanım gösteren kontrast sonrası T1A görüntülerde hipointens şekilde görölen kitledir (Lum ve diğ.2002).

Hipofiz adenomunun tanımlanması ve büyüme tahmininin yapılması için PET (Pozitron Emisyon Tomografi) yöntemi önemlidir. Operasyon sonrası durumlarda hipofiz adenomlarının ayrımı BT ile zor yapılabilir. Radyasyon alanını hesaplanması gerektiğinde tekrar bir cerrahi müdahale gerektiğinde ve ilaç tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde metabolik olarak aktif tümör rekürrensini fibrozise ait hipometabolizmadan ayırabildiğinden PET bu durumlarda kullanılır. Bu nedenle hem fonksiyonel hem de non-fonksiyonel adenomların tedaviye yanıtlarının izlenmesinde ve

rekürren tümör ile fibrozisi ayırmada faydalı olmaktadır (Francilla ve diğ.1991). Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin hem yumuşak doku komponentini hem de kemik yapıları yüksek çözünürlükte göstermesi hipofiz adenomu tanımalarında BT 'yi tercih etmeye sebep olmuştur. Fakat BT 'de mikroadenomlar tam olarak gözlenemediği için MR yöntemini kullanmaya yönelmişlerdir, mikroadenomların BT ile teşhis edilme oranı %50 'den daha azdır. Hipofiz adenomu ile kavernoöz sinüs invazyonu, tümörün lateral kenarı ile kavernoöz sinüs arasındaki ilişkinin saptanması BT ile imkansızdır (Mocan ve Oğuz 2008). BT tekniği günümüzde MR 'ın kullanılmadığı durumlarda mikroadenomların kemik yapılarının değerlendirilmesi ayrıca makroadenomlarda eşlik eden eşlik eden kemik değişikliklerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Pituitar adenomdan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde dorsum sellanın değişik gelişimsel anomalileri düşünülmelidir. Kemik deformiteler normal glandüler dokunun suprasellar sistern içine yer değiştirmesine yol açar ve pituitar adenom sanılarak yanlışlığa düşülebilir (Lamasters ve diğ. 1982).



Çizim 2.8. Non-fonksiyonel hipofiz adenomu nedeniyle transsfenoidal endoskopik yol ile opere edilen 52 yaşındaki kadın hastanın preoperatif koronal (A) ve sagittal (B), postoperatif koronal (C) ve sagittal (D) kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleri. (Kılıç ve diğ. 2002).

2.2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipofiz adenomlarının yol açtığı semptomlar iki gruptur, birincisi endokrin semptomlar ikincisi bası semptomları. Endokrin semptomları anlayabilmek için adenohipofiz hormonları ve bunların hedef organlarda salgıladıkları hormonları dikkate almak gereklidir. Bunlar Prolaktin yüksekliği, GH yüksekliği, ACTH yüksekliği, TSH yüksekliğine neden olur. Prolaktin yüksekliği kadında; galaktore, mastodini, primer veya sekonder amonere, infertilite, libido azalması, erkekte; jinekomasti, libido azalması, impotans gibi semptomlara sebebiyet verir. GH yüksekliği; Gigantizm ve Akromegali, ACTH yüksekliği; Cushing hastalığı, Nelson sendromu, TSH yüksekliği; Hipertroidi belirtiler ile kliniğe yansır. Tümörün komşu dokulara bası yapmasıyla bası semptomları ortaya çıkar, genelde makroadenomlarda görülür. En sık rastlanan bası belirtisi başağrısı, kiazma basısına bağlı bitemporal hemianopsi, görme keskinliğinde körlüğe kadar giden azalma, hipofiz sapı basısına bağlı hiper prolaktinemi veya birden çok hormonda yetersizlik veya panhipopitüitarizmdir .(Korfalı ve Zileli 2010). Hipofiz adenomu görülen hastalarda endokrin ve görme bozuklukları ön plandadır. Baş ağrısı makroadenomların yaklaşık yarısında görülmektedir. Görme bozuklukları yavaş yavaş ilerler ve hastanın farkında olmadığı tam ya da kısmi bitemporal hemianopsi şeklindedir (Allan ve Robert 2011).Hastalarda ani görme azalması, papilla ödemi, okülomotor anomalileri ve oftalmopleji görülebilmektedir. En sık rastlanan görme defekti; bitemporal hemianopsi ve superior temporal defektir (Melen 1987).

İlk zamanlarda görme alanının üst kısmı bu durumdan etkilenir. Hastaların küçük bir kısmında bir gözde tam körlük, diğerinde temporal hemianopsi görülebilmektedir(dikey orta hat sol veya sağ taraftaki görme alanı kaybıdır). Bilateral santral hemitemporal hemianopsik skotom daha nadir görülen bir durumdur. Kiazmanın arka bölgesinde olan hareket kısıtlılığı nedeniyle bası oluşur ve çaprazlaşma yaparak diğer optik sinirlere giden bazı nazal retinal lifleri etkilemektedir (Allan ve Robert 2011).

Vakaların %5-10'unda, kavernoöz sinüse yayılan adenom oküler motor felci kombinasyonlarına sebep olabilmektedir. Nadiren nörolojik anomaliler arasında temporal lob basısına bağlı nöbetler, hipotalomik basıya bağlı diabetes insipitus, hipotermi, uykuya meyil ve burundan BOS akıntısı görülebilir (Allan ve Robert 2011).

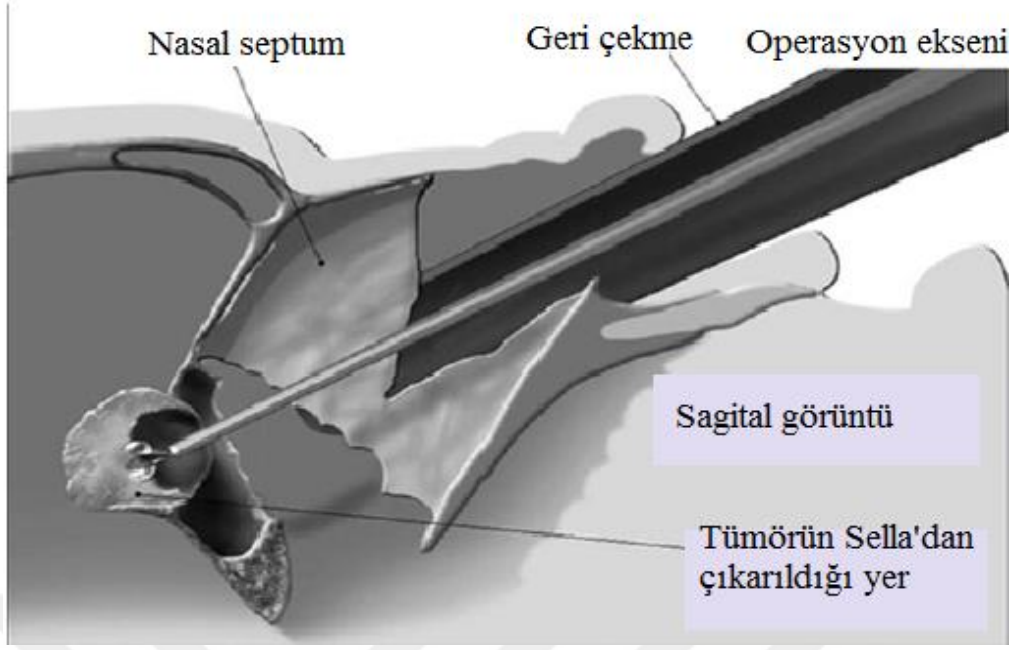
2.2.9.Tanı ve Tedavi

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %70 'i hormonal olarak aktif adenomlardır ve çeşitli hormon salgıladıkları için farklı klinik tablo özellikleri gösterebilirler. En sık rastlanılan hipofiz adenomları prolaktinomalardır (Ekberov ve diğ. 2016). Hormonal açıdan aktif olmayan hipofiz adenomları stalk basısına neden olup bazı hormonların yükselmesine sebep olurken diğer organlarda yetmezliğe sebep olurlar (Ziyal ve Erbaş 2008).

Tedavi için transsfenoidal adenom eksizyonu yapılır. Cerrahi tedavi öncesinde hastalarda mutlaka görme alanı, nörolojik muayene ve hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Rezidüel adenomlara ise konvansiyonel veya stereotaktik radyoterapi yöntemleri uygulanır (Minniti ve diğ. 2007).

Cerrahi tedavide genellikle uygulanan iki seçenek vardır. Transkranyal ve transsfenoidal tedavilerdir (Welbourn 1986). Kafa tabanında bulunan hipofiz bezine kafatası açılarak beynin boşlukları kullanmak suretiyle yukarıdan (transkranyal) veya ağız ya da burun boşluklarından girip sfenoid sinüse ulaşarak aşağıdan (transfenoidal yol ile) ulaşılabilir. Her iki tekniğinde kendine özgü zorlukları, endikasyonları ve komplikasyonları vardır. Her vakada hastanın yaşı, tümörün büyüklüğü ve yayılımı göz önünde bulundurularak cerrahi yöneme karar verilir (Korfalı ve Zileli 2010). Günümüzde en çok kullanılan ve en uygun yöntem olarak endoskopik transsfenoidal cerrahidir (Gönül ve diğ. 2012). Transkranyal cerrahi yöntemi daha çok riskli ve transfenoidal yolla çıkarılması zor adenomlar için kullanılan bir yöntemdir (Youssef ve diğ. 2005).

Cerrahi tedavinin amacı tümörü çıkararak çevredeki nöral yapılara doğru büyüyüp zarar vermesini engellemektir. Bu tümörler hormon salgılayan yapıda oldukları içinde amaç sadece tümörü çıkarmak ve basıyı engellemekle sınırlı kalmamalıdır. Tümörün metabolik etkileri ile sistematik hastalıklara morbidite ve mortaliteye sebep olduğu bilindiğinden salgılanan hormonun kan değerlerinin istenilen düzeylere indirilmesi de tedavinin amaçlarından biridir (Korfalı ve Zileli 2010).



Çizim 2.9. Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar (Edward ve diğ. 2005).

2.2.10. Hipofiz Adenomuna Bağlı Hastalıklar

2.2.10.1. Prolaktinoma

Hipofiz adenomları arasında en sık rastlanan tiptir. Prolaktin meme gelişimini ve memeden süt salgılanmasını uyarır. Gece uykuda meme başı uyarılması, gebelik ve laktasyonda fizyolojik olarak artar(Korfalı ve Zileli 2010). Erişkinlerde normal serum PRL değeri kadınlarda 10-25 ng/ml erkeklerde 10-20 ng/ml olarak belirtilmiştir. Bu değerlerin üzeri hiperprolaktinemi olarak değerlendirilmektedir (Yarman 2016).

Hiperprolektinemi nedenleri;

- Hipotroidi
- Gebelik
- Laktasyon
- Kronik karaciğer yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- Stres
- Depresyon
- Hipoglisemi

- Bazı ilaçlar (antidepresanlar, nöroleptikler, bazı hipertansifler) (Korfalı ve Zileli 2010).

Tümör gelişimi mekanizması henüz bilinmemektedir. Embriyolojik gelişim sırasında etkilenen hipofizer laktotrop kök hücrelerinin, genetik mutasyonların ve sonrasında gelişim evresindeki çeşitli faktörlerinde etkisiyle oluşan prolaktin salgılayan hücrelerdeki kontrolsüz hücre proliferasyonunun prolaktinomada tümör gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Spada ve diğ. 2005). Sekonder amonere, oligoamonere ve hiperprolaktinemi tanısı ile başvurmuş hastaların %15-20'sinde, infertiliteli ve galaktoreli hastaların %30'unda ve amonere –galaktoreli hastaların %75'inde rastlanır. Erkeklerde en sık libido azalması, erektil disfonksiyon gözlenir, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanır. Makroprolaktinomalarda basıya bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopitüitarizm bulguları mevcuttur (Guyton ve Hall 1996).

2.2.10.2. Cushing Hastalığı

ACTH salgılayan adenomlar tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık olarak %10-15'ini oluşturur. Bunun neden olduğu hiperkortizolomi sonucu gelişen klinik tabloya ‘‘Cushing Hastalığı’’ adı verilir (Yarman, 2016). Hastalık 3. ve 4. dekatlarda görülür tedavi edilmemesi durumunda mortalite oranı %50 ‘ye kadar ulaşır. Klinik bulgular arasında santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması gözlenmektedir. Cilt dokusunun atrofisine bağlı ciltte incelmeye, mor renkli strialar, yüzde plethore ve kolay morarma görülür (Çizim 2.10). Sekonder kas güçsüzlüğü, yorgunluk özellikle merdiven inip çıkmada proksimal miyopati görülmektedir (Labeur ve diğ, 2005). Etkin bir ilaç tedavisi olmadığından primer tedavi olarak cerrahi uygulanmaktadır.



Çizim 2.10. Cushing hastalığına sahip kişilerde yüz görüntüsü (a-b) Gövde merkezli obezite (c) (Korfalı ve Zileli 2010).

2.2.10.3. Akromegali

Akromegali büyüme hormonu (GH) hormonunun aşırı miktarda salınımı sonucunda oluşan bir hastalıktır. Prevalansı milyonda 40 ile 60 arasında seyrederek (Lugo ve diğ. 2012). Nadir olarak MEN-1, McCune Albright sendromu, ailesel Akromegali ve Carney sendromu gibi genetik sendromlarla birlikte görülmektedir. Hastalığın başlama evresi tanı arasında geçen süre 6 ile 10 yıl kadardır (Ertaş 2008). GH yüksekliği puberteden önce başlamışsa gigantizme (devliğe), puberteden sonra ise ilk belirtiler ellerde, ayaklarda ve yumuşak dokularda büyüme, yüz görünümünün kabalaşması ve prognatizm, aşırı terleme, halsizlik ve kilo artışıdır (Çizim 2.11.). GH salgısı gün içerisinde sürekli değildir. Normal erişkinde 3-4 saatlik aralarla pikler yapar, gençlerde en yüksek pik derin uykunun başlangıcından 60-120 dk. sonra başlar. Akromegali tedavisinde kullanılan etkin ilaçlar;

- Somatostatin analogları
- GH reseptör antagonisti
- Dopamin antagonistleri



Çizim 2.11. Akromegali hastalarının ellerindeki büyüme, yüz hatlarında kabalaşma, prognatizm (Korfalı ve Zileli 2010).



Çizim 2.12. Gigantizm olguları (Korfalı ve Zileli 2010).

2.2.10.4. Gonadotrop Adenoma (Gonadotropinoma)

FSH ve LH salgılayan monoklonal adenomlardır. Sadece bazı bulgularıyla ortaya çıkarlar. Cerrahi operasyonla alınan tümörün immünohistokimyasal yöntemle FSH ve LH ile boyanmasıyla tabii konur(Korfalı ve Zileli 2010). Çok sayıda yapılan moleküler çalışmalara rağmen patogenezi hala açıklanamamıştır. Kendilerini çoğu kez klinik olarak fonksiyonsuz adenom olarak ya da nadiren hiperfonksiyonel adenom olarak iki şekilde belli ederler (Yarman 2016).

2.2.10.5. Tirotrop Adenom

TSH salgılayan bu adenomlar tüm hipofiz adenomlarının %2 'sini oluşturur. Genellikle makroadenom olup invaziv özelliklerine göre iyi benin yapıdadır. Adenomdan aşırı TSH salınımı hem guatr hem de hipertroidi semptom ve bulgularına (çarpıntı, aritmi, kilo kaybı, tremör, sinirlilik) yol açmaktadır. Diğer taraftan da adenomun kitle basısına bağlı görme alanı defekti, kafa sinir felçleri ve baş ağrısı semptomları görülmektedir (Yarman 2016). Bu adenomlar daha çok kadınlarda gözlenir ve agresif yapıdadırlar tanısı ve tedavisi zor olan adenomlardır. Primer tedavisi cerrahidir. Ameliyat sonrası kardiyak komplikasyonlar ve mortalite bu grupta sık görülebilmektedir. Kontrol altına alınamayan olgularda radyocerrahi ek olarak uygulanabilir (Korfalı ve Zileli 2010).

2.3. Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %25-30 'unu non-fonksiyonel hipofiz adenomları oluşturmaktadır. Gonodotrop salgılayan adenomlarda klinik açıdan benzerlik gösterdiği için non-fonksiyonel adenom olarak kabul edilmektedir. Erkeklerde ve genellikle postmenopozal dönemde olan kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir (Chanson ve Brochier 2005). Non -fonksiyonel hipofiz adenomlarının %40 'ı invazyon gösterirler. Sella Tursikayı aşip sfenoid kemiğin inferiorundan kavörnöz sinüsün laterale doğru çevre dokulara yayılım gösterirler (Gallan ve diğ. 2010).

İmmünohistokimyasal çalışmalar, moleküler biyoloji teknikleri ve in vitro çalışmalar sayesinde non-fonksiyonel adenomların daha detaylı sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. Klinik olarak bakıldığında non-fonksiyonel adenomlar null cell adenomlar, sessiz kortikotropların alt tipleri, onkositomalar gibi çeşitli tümör tiplerini içerir. Tedavi için transfenoidal cerrahi işlemi uygulanır ve cerrahi işlemden önce hastalara mutlaka görme alanı kontrolü, hipofiz fonksiyonların değerlendirilmesi işlemi ve nörolojik muayene yapılması gerekmektedir (Minniti ve diğ, 2007).

Cerrahi operasyonlar vasküler ve sinir yapılarına zarar verme nedeniyle risklidir. Cerrahi operasyon sonrasında tümör kalıntılardan tekrar tümör oluşumu gözlenebilir dolayısıyla tekrar bir cerrahi müdahale veya radyasyon terapisi gerekebilir. Bütün bunlar hastada komplikasyon riskine sebep olur. Bazı makroadenomlar mikroadenomların invazyon özelliğine karşın yayılım göstermez. Genellikle preoperatif görüntülemeler ve bulgular adenomun invaziv olup olmadığını göstermektedir. Ayrıca şüpheli belirsizlik

içeren durumlarda hasta uzun süreli gözetim altında tutulur (Gallan ve diğ. 2010). Literatürde ACTH ile boyanan non-fonksiyonel adenomlar sessiz kortikotrop olarak adlandırılmış ve ACTH ile boyananların prognozunun daha kötü ilerlediği belirtilmiştir (Minniti ve diğ. 2007) .

2.3.1. Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Moleküler Biyolojisi

Non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının %25-42 'sinde apoptozda ve hücre proliferasyonunda görev alan C-MYC onkogeninin aşırı ekspresyonu görülmüştür. C_MYC onkogeninin agresif tümörlerde görülmesi ile hipofiz adenomunda progresyonunda etkili olabileceği düşünülmektedir (Al-Shraim ve diğ. 2004). Sessiz kortikotropların mekanizması tam olarak çözülememekle birlikte üç mekanizma ileri sürülmüştür. Birincisi POMC (pro-opiomelanokortin) anormal olarak translasyonu ve translasyon sonrası modifikasyonları nedeniyle ACTH 'ın fonksiyonel olarak inaktif olması. İkinci mekanizma galectin3 ekspresyon düşüklüğüne bağlı adenomdan ACTH salınması, üçüncü mekanizma ise salınımının düzensiz ve az olmasıdır (Adriana ve diğ. 2012). Hormon salgılamayan bu adenomların % 10'unda Gsp mutasyonu gözlenmiştir. GHRH reseptörü/Gproteini/ Adenil-siklaz/ cAMP yolunda GTPaz mutasyonu varsa c-AMP yapımı durmaz. Hücre siklusunu kontrol eden siklin D1 ve D3 sürekli uyarılır. Rb proteininin, fosforilasyonu sonucutranskripsiyon faktörü olan E2F serbest kalır ve hücre siklusu G1'den S'e ilerler. Ayrıca pRb ile birleşmesini engelleyen ras geni de uyarılır (Gazioğlu 2016). Non -fonksiyonel hipofiz adenomlarında da PIK3CA amplifikasyonlarına rastlanmış ve hipofiz adenomlarında amplifikasyonların mutasyonlara nazaran daha fazla sıklıkta gözlemlendiği öne sürülmüştür (Murat ve diğ. 2012) .

Histon olmayan kromatin proteinleri olan HMGA 'lar (High Mobililty Group A) hücre proliferasyonu, tümöröenez, apoptoz ve embriyogenez gibi süreçlerde yer alırlar ve non -fonksiyonel hipofiz adenomlarında nadiren de olsa aşırı ekspresyonu gözlenmiştir (Rostad 2012).PIK3CA mutasyonları rekürren ve agresif tümörlerde daha fazla görülmektedir (Jiang ve Zhang, 2013). AIP (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein) FIPA hastalarında tanımlanmış bir gendir ve tümör baskılayıcı görevindedir. AIP mutasyonu bulunan ailelerin adenomlarında çoğunlukla GH, GH-PRL, prolaktinoma ve %16 oranıyla non-fonksiyonel adenomlar oluşturmaktadır. AIP genç ve büyük tümöre sahip kişilerde daha sık görülmektedir. AIP mutasyonu non-fonksiyonel adenomlarda %2,4 oranında görülmektedir (Zhou ve diğ. 2014).

GADD45 (Growth Arrest and DNA-Damage) ekspresyonunda azalma birçok kanser tipinde görülebilmektedir. Bu genin üyesi üç genden biri olan GADD45G kanserlerde en fazla inaktivasyonu görülen genidir. Hipofiz tümörlerinin %74 'ünde bu genin ekspresyonunda azalma görülür ve non-fonksiyonel olanlarda fonksiyonellere göre bu genin ekspresyonunda daha fazla azalma olduğu görülmüştür (Zhou ve diğ. 2014). Maternally Expressed Gene 3 MEG3 geni non-fonksiyonellerde ekspresyonunun saptandığı yeni bir genidir. Ekspresyonun azalmasına sebep olan durum genin düzenleyici bölgelerinde ki metilasyonlardır. Fonksiyonel adenomlarda bu genin ekspresyonunda bir değişiklik gözlenmemektedir. PLAGL1 (Pleiomorphic adenoma gene-like 1) geninde ekspresyon azalmasına non-fonksiyonel adenomların tümünde rastlanmaktadır ve bu azalmanın sebebi olarak epigenetik faktörler düşünülmektedir (Pagotta ve diğ. 2000; Zhou ve diğ. 2014). SOCS1 (Suppressor of cytokine signaling 1) geni hipofiz adenomlarında tümör baskılayıcı olarak görev almaktadır. Non-fonksiyonellerin % 86'sinde SOCS1 geninde promotör metilasyonu görülmüştür. ACTH ve GH salgıyan tümörlerde ise daha az görülmüştür (Zhou ve diğ. 2014).

Hücre döngüsünde siklinler ve siklin bağlı kinazlar önemli etkiye sahiptir. Siklin D (CDK4) ve E (CDK2) kompleksleri G1/S fazının progresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. CDK 'lar CDK inhibitörlerinde oluşan mutasyon sonucu kontrolsüz hücre bölünmesi meydana gelmektedir. Siklin D1 ve siklin E1 ekspresyonu hipofiz tümörlerinde artış gösterir ve siklin D1 ekspresyonunun non-fonksiyonel adenomlarda daha fazla olduğu gözlenmiştir (Al-Shraim ve diğ. 2004; Chunhui L ve diğ. 2016; Jiang ve Zhung 2013).CDK inhibitörlerinden p16 metilasyonu hipofiz adenomlarından non-fonksiyonel olanlarda sıklıkla gözükürken somatotropinomalarda nadiren rastlanılmıştır (Jiang ve Zhung 2013). MikroRNA'lar tek iplikli 19-22 nükleoid uzunluğunda, gen ekspresyonunu posttranskripsiyonel şekilde düzenleyen kodlanmayan RNA molekülleridir. Bunlar genleri susturma, diğer miRNA'ların olgunlaşmasını sağlama ve mRNA translasyonunu arttırma gibi özelliklere sahiptir (Ma ve diğ. 2012). MiRNA ekspresyon değişikliği hipofiz adenomlarında tümör çapı, invazyon ve teröpötik cevap ile ilgili değişikliklere sebep olduğu görülmüştür (Jiang ve Zhung 2013).

2007 yılında yapılan GH, PRL, ACTH ve non fonksiyonel adenomlar arasında ekspresyon değişikliği gösteren 29 miRNA tanımlanmıştır. Bu miRNA'lardan miR-23a ile miR-23b ekspresyonlarının GH ve PRL 'de artmış ACTH ve non-fonksiyonellerde azalmış olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre mikro ve makroadenom, tedavi gören ve görmeyen hastalar arasındaki fark miRNA'ların ekspresyon değişiklikleri ile ortaya

konulmuştur. Non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının miR-140'ın ekspresyonunun makroadenomlarda artış gösterdiği, miR148 ekspresyonunun ise tedavi gören hastalarda tedavi görmeyenlere göre artış gösterdiği görülmüştür (Bottoni ve diğ. 2007). Wee1 Kinaz mitozun gecikmesini sağlayan tümör baskılayıcı bir gendir. Yapılan bir çalışmada Wee1 Kinaz ekspresyonunun GH sagılayan hipofiz adenomları ile non-fonksiyonel adenomlarda normal hipofiz adenomlarına göre azaldığı gözlenmiştir. Non-fonksiyonellerdeki Wee1 Kinaz ekspresyonunun azalmasının sebebi 3 miRNA'nın (miRNA 128a, miR-155, miR516a , -3p) ekspresyonunun artmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Butz ve diğ. 2010).



3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Tez kapsamında yapılan çalışmaya 2011-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na başvuran non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastadan gönüllü onam formu doldurması istendi ve Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Raporu alınarak çalışmalara başlandı. Non-fonksiyonel hipofiz tanısı almış hastaların Nöroşirürji Anabilim Dalı hekimlerince cerrahi operasyon ile tümörlü dokuları alındı. Dokular 1,5 'luk eppendorf tüplere konularak sıvı azot ile bölümümüze getirildi. Deney gününe kadar -80 C'de Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında saklandı. Deney grubu yaklaşık 600 kadar hasta içerisinden PH, GH, PRL ve p53 değerleri pozitif, Ki-67 değeri %10'un altında olan 45 tümör dokusu ile sınırlandırıldı kontrol grubu 8 normal hipofiz dokusundan oluşturuldu.

Çizelge 3.1. Deney grubu hastalarının cinsiyet, yaş grupları ve ortalamaları

	Tümör Grubu	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	45	8
Kadın	19	7
Erkek	26	1
Yaş Ortalaması Kadın	49	45
Yaş Ortalaması Erkek	49	43
Yaşı en büyük hasta yaşı	76	62
Yaşı en küçük hasta yaşı	27	38

Gereç ve Cihazlar

- Derin Dondurucu Buzdolabı (-20°C) Arçelik
- Derin Dondurucu Buzdolabı (-80 C) Sanyo
- Nanodrop 2000 Spectrofotometer ThermoScientific
- Laminar air-flow Metisafe Class II Safety Cabined
- Hibridizasyon Fırını

- Santrifüj Sigma
- Vorteks Agilent 2100 BioAnalyzer
- 0.2-1.5 ml Eppendorf
- RNA İzolasyon Kiti RNeasy Mini Kit (QIAGEN)
- Agilent Human miRNA Microarray (V4) Kit
- Pens
- FastPrep EP120 ThermoScientific
- Agilent 2100 BioAnalyzer
- Agilent Teknologis mikroarray cihazı
- Moleküler Genetik uygulamaları için gerekli diğer sarf malzemeler

Bilgisayar Programları

- Ingenuity Pathway Analysis (IPA)
- Genespring Software versiyon 14.9
- Feature Extraction versiyon 9.5.1.1

3.1 Yöntemler

Deney aşamaları şu şekildedir;

Dokudan RNA izolasyonu → RNA kalite kontrolü → cDNA sentezi → cRNA sentezi → Hibridizasyon → İşaretleme ve yıkamalar → Mikroarray görüntü tarama → Veri analizi

3.1.1. Total RNA İzolasyonu :

1-Toplanan dokular -80 °C 'den çıkarıldıktan sonra Green Beads tüplerinin içine her hasta tek bir tüpe denk gelecek şekilde numaralandırılarak aktarıldı.

2-Tüplerin içine 1000 µl RLT buffer +β-mercapto (10ml RLT buffer +100 µl β-mercapto) karışımından konuldu. Tüpler Fast Prep cihazında 6.programda 40 sn. kadar homojenize edildi.

3-Homojenizasyondan sonra Green Beads tüpleri buz kalıbına yerleştirildi. Tüpler soğutmalı santrifüjde +4°C'de 12.000g'de 5 dk. santrifüjlendi.

5-Santrifüj sonrasında tekrardan buz kalıbına yerleştirildi. Green Beads tüplerinin içinde santrifüj sonrası oluşan sıvıdan 600 µl alınarak numaralandırılan eppendorfa aktarıldı. Üzerine 600 µl %70'lik ethanol eklendi ve vorteks yapıldı.

6-Eppendorf içinde oluşan mix aşamalı olarak RNeasy Mini Spin Column (pembe kolonlardan) süzdürüldü. Her iki aşamada da 10.500g'de 30 sn. santrifüj edildi.

7-Yıkama işlemi için örnekler temiz kolonlara aktarıldı ve her bir filtrelili kolon tüpe 700 µl RW1 buffer eklendi. 10.000g'de 30 sn. santrifüj yapıldı ve filtreler yeni kolona aktarıldı. Tekrardan her bir filtrelili kolona 700 µl RPE Buffer eklendi ve 11.200g'de 30 sn. santrifüj edildi. Filtreler temiz kolona aktarıldı ve üzerine 600 µl RPE Buffer eklendi 12.500g'de 2,5 dk. santrifüj edildi.

8-Filtreler yeni bir kolona aktarılıp boş olarak 10.000g'de 30 sn. santrifüj edildi. Daha sonra üzerlerine 50 µl elution buffer eklendi ve 10.000g'de 1 dk. santrifüj ettikten sonra dokulardan RNA elde edildi.

9-Elde edilen RNA'ların konsantrasyonları Nanodrop Spectrofotometer'de ölçüldü. Nanodropta ölçülen RNA değerlerinin 50 ng /ml üzerinde ve 260/280 oranı 2, 260/230 oranı 1,8 değer aralıklarında olduğu görüldü ve çalışmaya dahil edildi. RNA izolasyonu yapılan örneklerin RNA kalitesini ölçmek için BioAnalyzer işlemi uygulandı. BioAnalyzer aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

3.1.2.BioAnalyzer İşlemi

1- İşleme başlamadan önce Agilent 2100 BioAnalyzer cihazının H₂O ve RNase zap ile temizliği yapıldı. Agilent Technologies Electrode Cleaner mikro çipin kuyucuklarına 350 µl H₂O yüklenerek mikro çip cihazına yerleştirilerek 10 sn. bekletildi. Sonrasında başka bir çipin kuyucuklarına 350 µl RNase zap yüklenerek cihaza yerleştirilir ve 1 dk. bekletilir. Bu işlem ile cihaz temizliği sağlanmış olur.

2- Çalışmaya başlamadan önce Agilent RNA 6000 Nano Reagent Part I Kiti oda sıcaklığında yarım saat bekletilir. Kitin içerisinde bulunan RNA 6000 Nano Dye ışıktan muhafaza edilmelidir.

3- Kitin içerisinde bulunan RNA Nano Jel'den 550 µl spin filtrelere pipetlenerek alındı. 1500 g'de 10 dk. santrifüj edildi. 0,5 ml'lik tüplere 65 µl olacak şekilde alikotlandı. Hazırlanan jeller +4 °C 'de muhafaza edilir. Jel-boya karışımı hazırlandı. NanoDye boya 10 sn. vorteksenerek 65 µl jel içerisine 1 µl ilave edildi. Hazırlanan solüsyon vorteks edilip 13.000 'de 10 dk. santrifüj edilir ve 1 gün içerisinde kullanılmalıdır.

4- Çalışmaya dahil edilecek örneklerin RNA ölçüm sonuçları 25-500 ng/ µl olmalıdır. Bu aralıkta olmayan RNA ölçümleri için dilüsyon işlemi uygulandı.

5- 0,5 'lik tüplere RNA'lardan ve ladder 'den 2 µl alınarak 70 °C'de 2 dk. süreyle denatürasyon işlemi uygulandı.

6- Hazırladığımız jel –boya karışımından çipin üzerinde bulunan ‘‘G’’ harfi bulunan kuyucuğa 9 µl yüklenir ve istasyon ayarlandı.

7- Syringe kit içerisinde bulunan şırınga istasyona resimdeki gibi takılarak şırınganın mandalı en üst seviyeye getirildi ve şırınga 1 µl 'ye kadar çekildikten sonra istasyon kapatıldı.

8- Şırınga mandal kısmına kadar resimdeki gibi yavaş yavaş itilir ve 30 sn. kadar bekletildi. Şırınga yavaşça çekildi.

9- Daha sonra çipin üzerinde bulunan diğer ‘‘G’’ kuyucuklarına da 9 µl jel –boya karışımından yüklendi. Geriye kalan boş kuyucuklara 5 µl marker yüklendi.

10 –Mikroçipin sağ en altta kalan kuyucuğuna denatüre edilen Ladder yüklenir ve denatüre edilen RNA örneklerinden 1 µl yüklendi.

11- Mikro çip Minishaker'da 2400 rpm'de 1 dk. kadar santrifüj edildi.

12- Hazırlanan çip BioAnalyzer cihazına yerleştirilip 2100 Expert programında Assay file ökaryot total RNA seçilerek program başlatıldı.

13- Cihazda ki çalışma sonlandıktan sonra analizler yapıldı. RIN (RNA integrity number) değerleri 6-7 'den büyük olanlar deneye dahil edildi.

İzolasyonları ve ölçümleri yapılan örneklerden uygun olan non-fonksiyonel hipofiz tümörlü hastalar ve kontrol grubunu oluşturan normal hastaların RNA değerlerine mikrolitresinde 200 ng. olacak şekilde dilüe edildi ve pool oluşturuldu. Pool yapılan RNA örneklerinin Nanodropta ölçümleri yapıldı ve BioAnalyzer 'de kalite değerlerine bakıldı uygun olan pool örnekler amplifiye edildi. Bu işlem için Agilent lowInput QuickAmp Labeling Kit kullanıldı. Sonrasında cDNA ve cRNA sentezi yapıldı. cDNA işlemi aşağıdaki gibidir;

3.1.3.cDNA sentezi

1- Agilent RNA Spike –In Kit , One color kitine göre spike mix hazırlandı. Pool yapılan örnekler konsantrasyonlarına göre 1,5 mikrolitresinde 50 ng olacak şekilde dilüsyonları yapıldı.

2- Tüplere spike mix'ten 2 'şer µl örnek dağıtılır. Her örnek için T7 primerden 0,8 µl primer ve 1 µl nucleas free tüplere dağıtıldı.

3- Örneklerden total volümü 5,3 µl olanlar 65 °C’de 10 dk. kadar inkübe edilir ve 5 dk. buz kalıbında bekletildi.

4- cDNA mix ‘te örnek başına;

- 1 µl DDT
- 0,5 µl dNTP
- 1,2 µl RNase block mix affinity script enzim
- 80 °C’de 4 dk. bekletilen Prewarm 5x First Strand Buffer’den 2 µl

Olacak şekilde mix hazırlandı.

5- Hazırlanan mix’ten 4,7 µl her örnek için dağıtıldı. Total volüm 10 µl olan örnekler 40 C’de 2 saat ve 70 C’de 15 dk. Termal Cyclus ‘de bekletildi. Bu işlem bittikten hemen sonra örnekler buz kalıbına konuldu. cDNA elde edilmiş oldu.

Deney için protein kullanacağımız için cDNA’dan cRNA sentez edildi. cRNA sentez işlemi aşağıdaki gibidir;

3.1.4 cRNA sentezi

1- Mix için örnek başına;

- 0,75 µl nucleas free water
- 5x trans buffer
- 0,1 µl DTT
- 0,1 µl NTP mix
- 0,21 µl T7 RNA polimerase blend ve 0,24 µl Cy3

Olacak şekilde boya hazırlandı.

2- Hazırlanan mix’ten 6 µl cDNA örneklerine dağıtıldı.

3- Örnekler 40 C’de 2 saat inkübasyona bırakıldı.

Bu aşamadan sonra pürifikasyon yapıldı;

-84 µl nuclease free water eklenerek total volümü 100 µl olan örneklere 350 µl RLT buffer ve 250 µl ethanol ile yıkama yapıldı.

-Örnekler RNeasy Mini Spin Column tüplere aktarılır ve 4 C’de 13.000 rpm’ de 30 sn santrifüj edildi.

- Filtrede kalan RNA ‘lar 2 kez 350 µl RPE buffer ile yıkanır ve 13.000 rpm’de 30 sn. santrifüj edildi.

-Boşaltılan filtreler solüsyon eklenmeden boş şekilde 4 C’de 13.000 g’de 1 dk. santrifüj edilir.

-Santrifüjden sonra filtrelere 30 µl RNase free water eklenerek 4 C'de 13.000 rpm 'de santrifüj edildi.

-Örneklerin nanodropta ölçümleri yapılır. Nükleik asit ve Dye1 değerlerine bakılarak Yield değerleri ve spesifik aktivite hesaplandı.

$$Yield\ değeri = \frac{cRNA\ konsantrasyonu\ x\ 30\mu l}{1000} = \dots mg$$

Yield değeri hesaplamasından sonra çıkan sonuç 1,65 mg 'den büyük olmalıdır.

$$spesifik\ aktivite = \frac{Cy3\ konsantrasyon\ x\ 1000}{cRNA\ konsantrasyon} \dots mg$$

cRNA spesifik aktivite hesaplamasından çıkan sonuç 6 mg 'den büyük olmalıdır.

3.1.5. Hibridizasyon

Hesaplamalar ve uygunluklar belirlendikten sonra pool örnekleri için hibridizasyon yapıldı. Hibridizasyon işlemi için Agilent Gene Expression Hybridization Kit kullanıldı. Hibridizasyon işlemi aşağıdaki gibidir;

- 1- Liyofilize 10x Bloking Agent içerisine 500 µl nklease free water konulur ve vorteks yapılır. 5 dk. boyunca 37 C'de bekletildi.
- 2- 1650 / pool konsantrasyon olarak örneklerin dilüsyonları yapıldı. Totalde her biri 41,8 µl olan iki grup içerisinde RNA hibritlenmi oldu.
- 3- 11 µl Bloking Agent ve 2,2 µl 25 x fregmantasyon buffer örneklerle ilave edildi.
- 4- 60 C'de 30 dk. inkübasyon yapıldı ve örnekler buz kalıbına alındı.
- 5- 55 µl 2x Hyrpm ekleyip total volumu 100 µl olan örnekler 13.000 g 'de 1 dk santrifüjlendi
- 6- Hibridizasyon fırını 65 C'de 10g 'ye ayarlandı.
- 7- Agilent gasket slide'ler aparata yerleştirildi ve örneklerin yüklemesi yapıldı. 'Agilent oligonucleotide microarray's ip gasketin üzerine kapatıldı.
- 8- Hazırlanan ip aparat 65 C'de hibridizasyon fırınından çıkarılarak yıkama işlemi gerçekleştirildi.

Yıkama;

1-Wash 1 ve Wash 2 solüsyonlarının içine 2 µl Triton X-102 eklendi. Yıkama işlemine başlamadan önce wash 2 solüsyonu 37 C’de, wash 1 solüsyonu oda sıcaklığında bekletildi.

2- Çip 37 C’de inkübatör içerisindeki wash 2 solüsyonunda 1 dk. bekletildi.

3- Sonrasında asetonitrilde 10 sn. kadar ve drying solüsyonda 30 sn. bekletildi.

Yıkama işlemi tamamlanan çip diskin içerisine yerleştirilip tarama cihazına görüntüleme için konuldu.

3.1.6. Mikroarray Görüntü Tarama

Yıkaması yapılan çip ‘agilent’ yazısı üst tarafta kalacak şekilde diskin içerisine yerleştirildi ve tarama cihazında görüntüleme işlemi gerçekleştirildi. Agilent Technologies tarama cihazına çipin olduğu disk yerleştirildi. Bilgisayarda Agilent Scanner programı açılarak cihaz ile bağlantıları kontrol edildi. Gerekli formatlar seçilerek Scanner hazır hale getirildi ve cihaz tarama işlemine başlatıldı. Formatlar aşağıda gösterildiği gibidir:

Çizelge 3.2. Tarama Cihazı Formatı

Scan Region	Scan Area
Scan Resolution	5
5µm Scanning Mode	Single Pass
Extending Dynamic Range	Selected
Dye Channel	Gren
Green PTM	XDR Hi % 100 XDR Lo % 10

3.1.7. Ekspresyon Analizi

Sayısal sonuçlar; 014850_D_F_20060807 sistemi, GE1-v5_95_Feb07 protokolü ve GE1_QCM_Feb07 QC metrik set kullanılarak Feature Extraction versiyon 9.5.1.1. ile elde edildi. Tümörlü dokular ve normal dokular arasındaki diferansiyel eksprese olan genleri (DEGs) elde etmek için GeneSpring Software versiyon 14.9 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) kullanıldı. Diferansiyel eksprese olan genler; T-testi istatistiksel analizinde kullanılan sinyal ses oranı ve P-değeri <0.05 olarak kullanılan veriyi filtreleyerek tanımlandı. Ekspresyon kat sayısı değişimi >2.0 eşik değeri olacak şekilde ayarlandı.

3.1.8. Gen Ağı ve Yolak Analizleri

Gen ağları ve ilgili yolaklar Ingenuity Pathway Analysis (IPA) yazılımını (Ingenuity Systems, Redwood City, CA) kullanılarak saptandı. ‘‘Homo Sapiens’’ ve ‘‘direkt etkileşimler’’ seçilerek ‘core analysis’ yapıldı. Anahtar genler, ađ topolojisinde düğümlerin etkileşim derecelerinin değerlendirmesi yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Ekspresyonu Değişen Genler

Normal hipofiz dokularıyla non-fonksiyonel hipofiz örneklerinin GeneSpring' de ekspresyon kat sayısı değişimi >5.0 eşik değeri olarak kıyaslanması sonucunda toplamda 2698 ekspresyon değişikliği gösteren gen tanımlandı. Bunların 270'i ekspresyonu artmış, 2428'i ekspresyonu azalmış olarak bulundu. Çizelge 4.1. ve Çizelge 4.2.' de sırasıyla en önemli 10 ekspresyonu artmış ve ekspresyonu azalmış olan genler kat sayısı ile birlikte gösterilmiştir. Ekspresyonu en çok artan genler; CASKIN2, EIF3M, TRIM13, LAMTOR5, C2orf80, MIAT, HOXB6, DNAJC21, BRINP3, CD86. Bunların yanında ekspresyonu en çok azalan genler ise şunlardır; S100A7A, LU2P1, GAL, WIF1, THAP9, HLA-DQB1, PMAIP1, NLRP1, PPP1R17, WDFY4.

Çizelge 4.1. Ekspresyonu en çok artan 10 gen

Gen	Kat Sayısı (Fold Change)
CASKIN2	1062,083
EIF3M	120,864
TRIM13	74,223
C2orf80	48,515
MIAT	46,958
HOXB6	43,885
DNAJC21	43,867
BRINP3	39,510
CD86	32,322
LAMTOR5	27,381

Çizelge 4.2. Ekspresyonu en çok azalan 10 gen

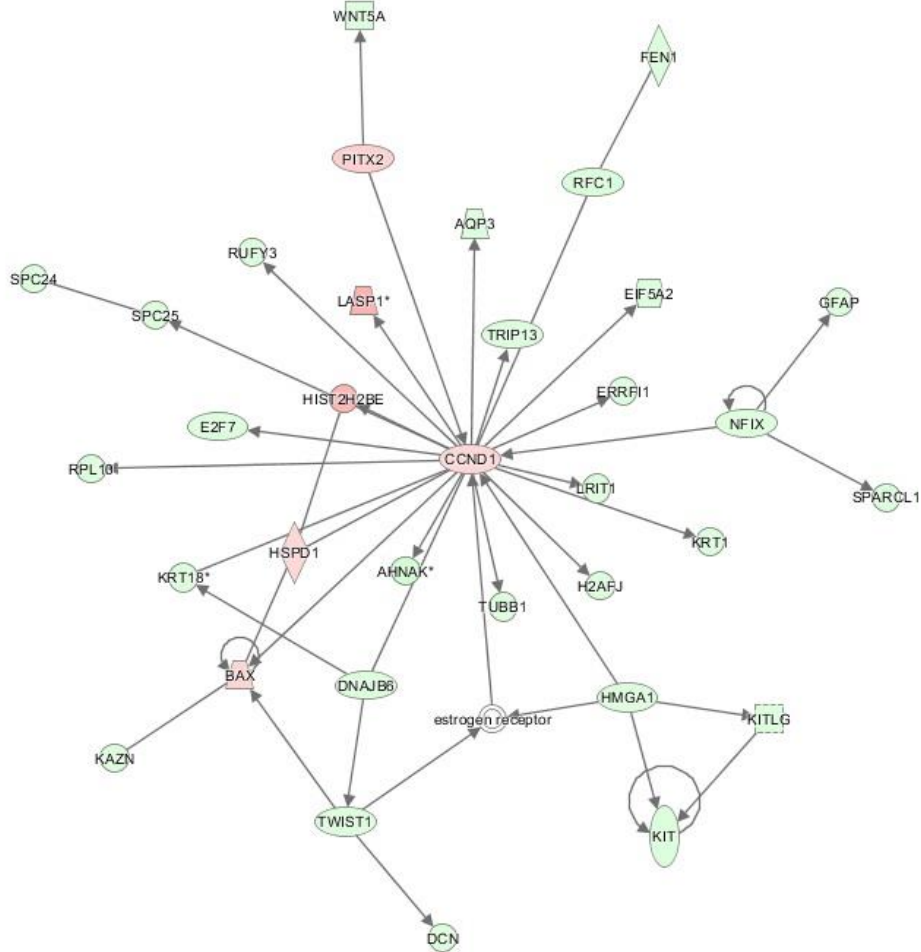
Gen	Kat Sayısı (Fold Change)
S100A7A	1819,319
LUZP1	147,154
GAL	125,265
THAP9	119,628
HLA-DQB1	117,179
PMAIP1	105,681
NLRP1	100,861
PPP1R17	100,720
WDF74	97,942
WIF1	97,187

4.2. Protein-Protein Etkileşimi Ağı Analizi

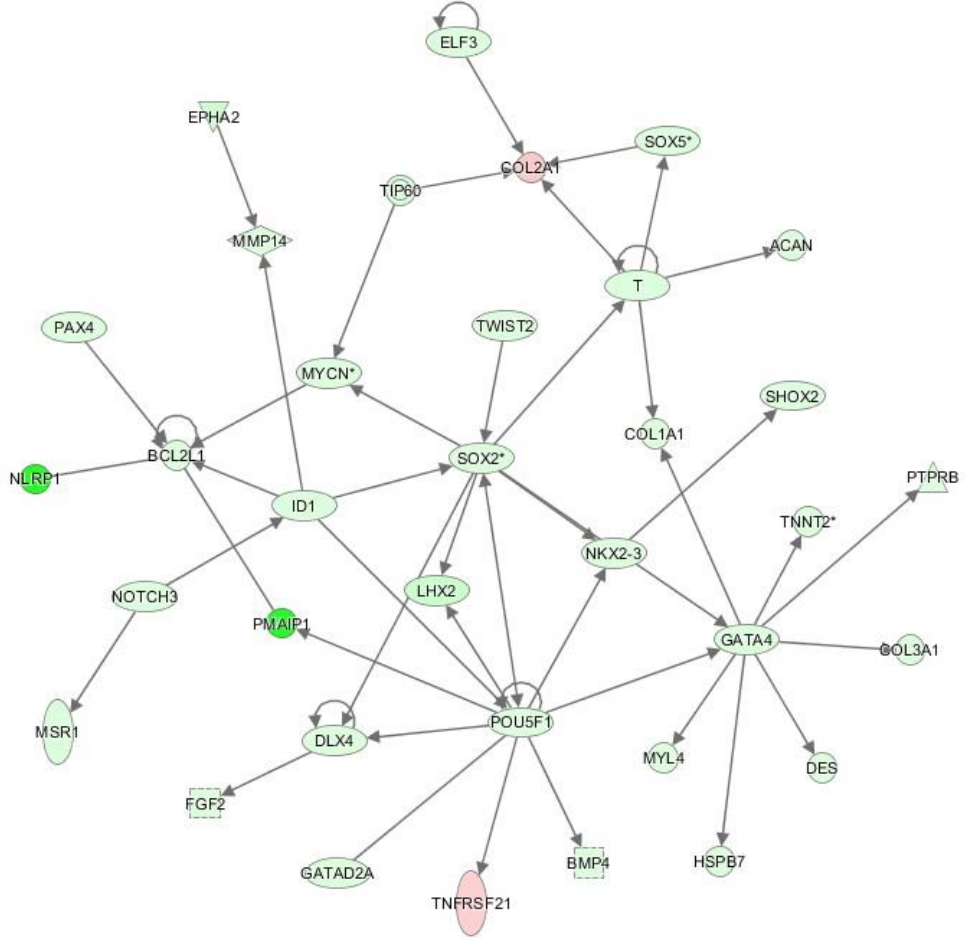
IPA, insan türünde diferansiyel ekspresyona sahip olan gen ağı etkileşimlerini ve doğrudan etkileşimlerini düzenler. Çizelge 4.3.'de ilk 5 gen ağı ve fonksiyonları listelenmiştir. Kalıtsal bozukluk, organ yaralanmaları ve anormallikler, hücre hareketleri ile ilişkili olan genlere ait Gen ağı (gen ağı 1), en önemli gen ağı olarak tespit edildi (Çizim 4.1.). Gen ağı düğümlerinin etkileşim derecelerini değerlendirilerek CCND1 merkez gen olarak tanımlandı. Diğer merkez genler ise; gen ağı 2 (Çizim 4.2.)'de SOX2, POU5F1, GATA4, gen ağı 3 (Çizim 4.3.)'de NUPR1 ve HNF1A, gen ağı 4 (Çizim 4.4.)'de BRCA1, gen ağı 5 (Çizim 4.5.)'de FOXA1 olarak tanımlandı. Nikotin degradasyonu II, Hepatik Fibrozis/ Hepatik stellat hücre aktivasyonu, Bupropion degradasyonu, Nikotin degradasyonu III, Melatonin degradasyonunun süperyolağı IPA kullanılarak tanımlanmış en önemli standart yollarlardır (Çizelge 4.4.). Bunların arasından Nikotin degradasyonu II yolağı en anlamlı yolak olarak belirlendi.

Çizelge 4.3. IPA ile saptanan en önemli 5 gen ağı ve fonksiyonları.

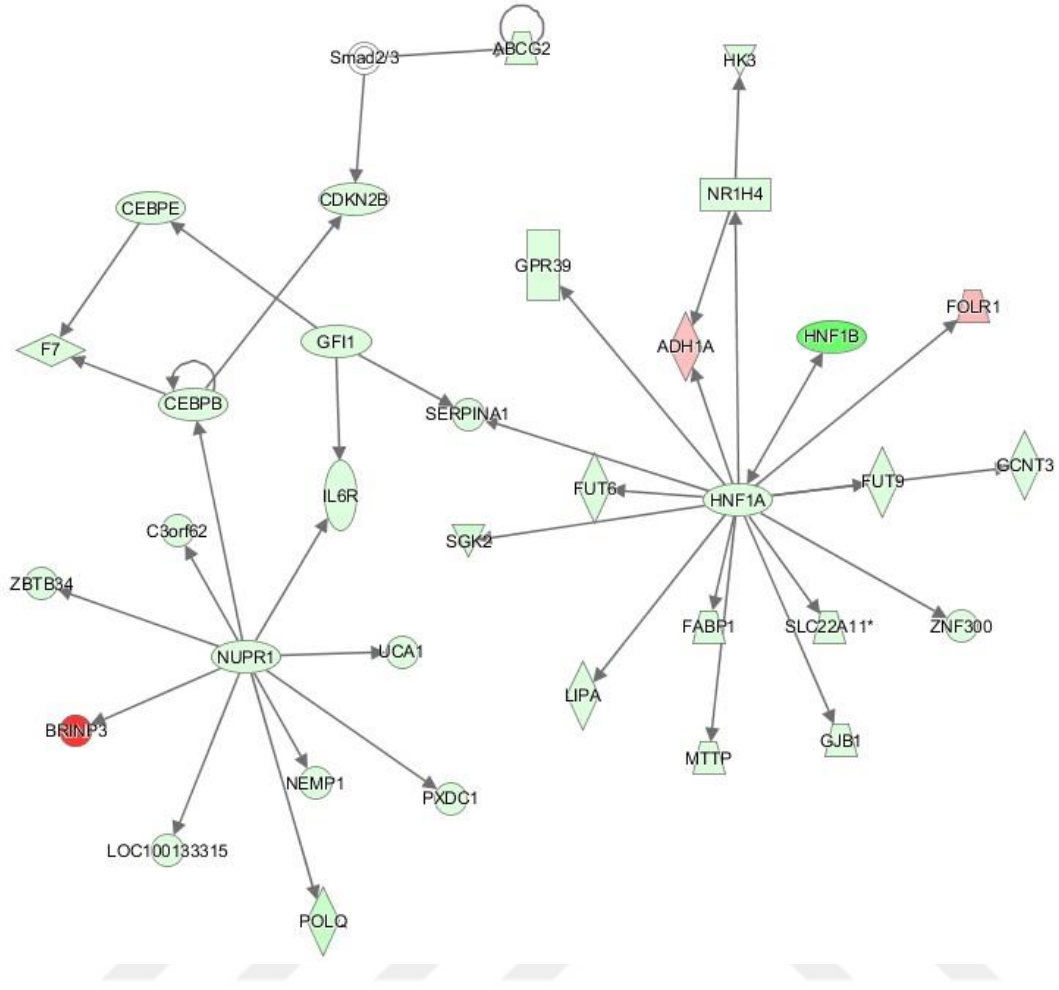
Gen ağı kodu	Sebeb olan hastalıklar ve düzensizlikler
1	Kalıtımsal bozukluk, organ yaralanmaları ve anormallikler, hücre hareketleri
2	Embriyonik gelişim, organizma gelişimi, kardiyovasküler sistem gelişimi ve fonksiyonu
3	Gastrointestinal hastalıklar, hepatik sistem hastalıkları, karaciğer kolestazı
4	Hücre hareketleri, embriyonik gelişim, organizma gelişimi
5	Hücre döngüsü, gen ekspresyonu, embriyonik gelişim



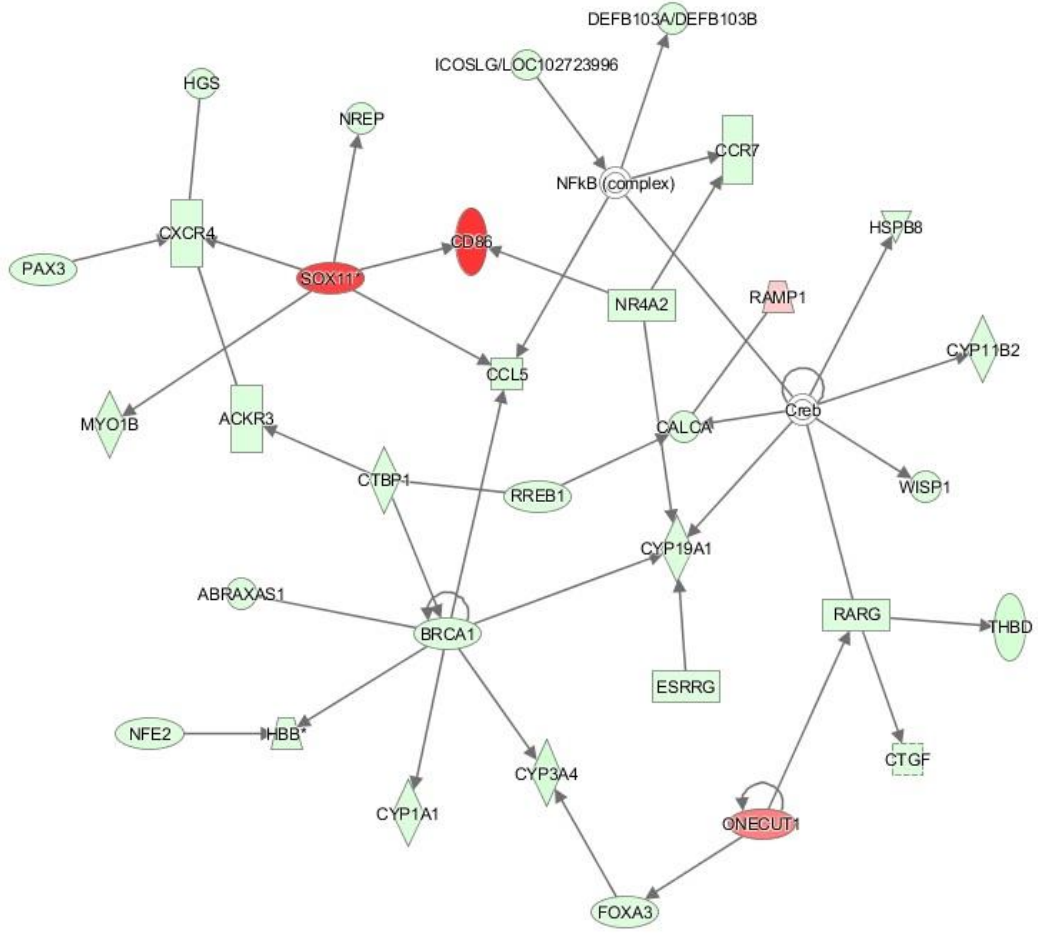
Çizim 4.1. Kalıtımsal bozukluk, organ yaralanmaları ve anormallikler, hücre hareketleri ile ilgili gen Ağı (Gen Ağı Kodu 1)



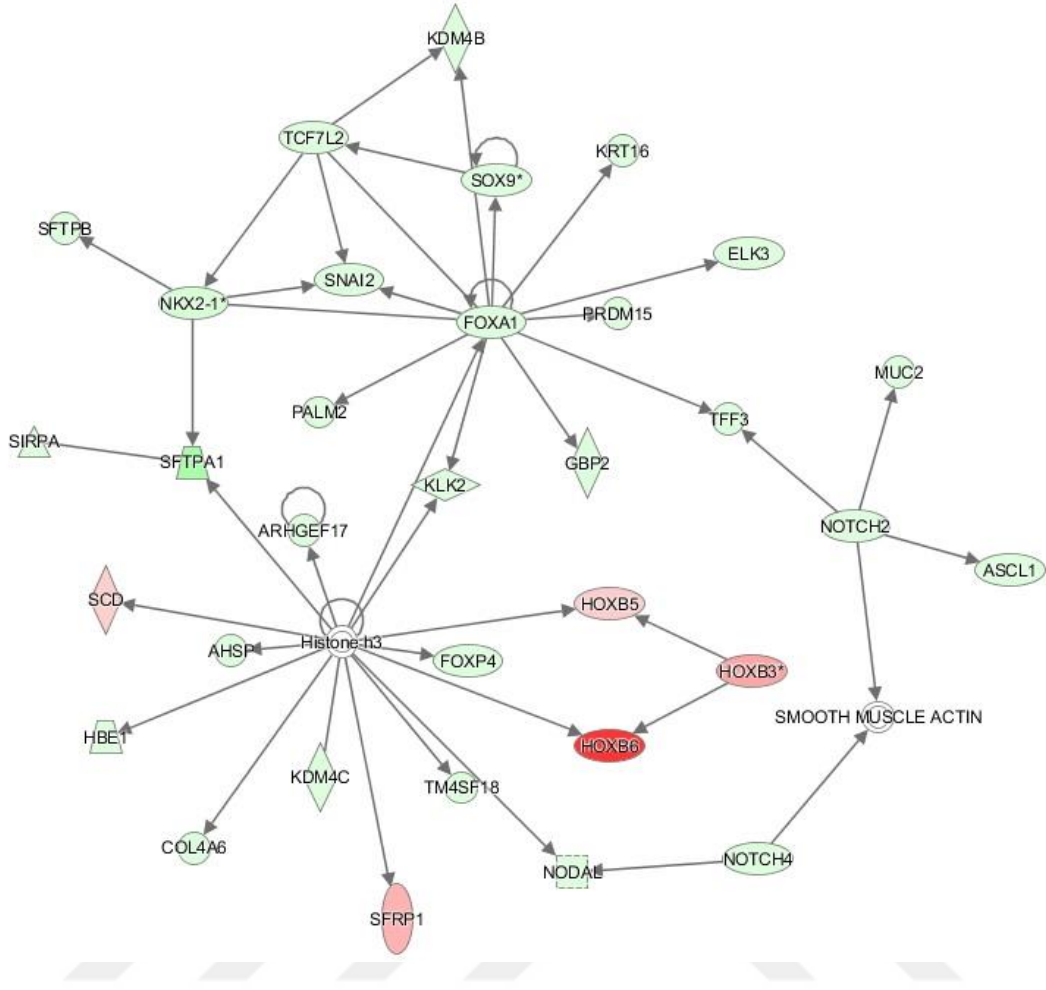
Çizim 4.2. Embriyonik gelişim, organizma gelişimi, kardiyovasküler sistem gelişimi ve fonksiyonu ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 2)



Çizim 4.3. Gastrointestinal hastalıklar, hepatik sistem hastalıkları, karaciğer kolestazı ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 3)



Çizim 4.4. Hüresel hareketler, embriyonik gelişim, organizma gelişimi ile ilgili gen ağı.
(Gen Ağı Kodu 4)



Çizim 4.5. Hücre döngüsü, gen ekspresyonu, embriyonik gelişim ile ilgili gen ağı. (Gen Ağı Kodu 5)

Çizelge 4.4. IPA kullanılarak tespit edilen en önemli 5 temel yolak

Yolak	p-değeri	Moleküller
Nikotin degradasyonu II	4,53E-06	↓ALOX1, ↓CYP19A1 ↓CYP1A1 ↓CYP2A6, ↓CYP2F1 ↓CYP2J2↓CYP3A4↓CYP3A5↓CYP3A7 ↓CYP4B1↓FMO2 ↓FMO3 ↓FMO5 ↓UGT2A3 ↓UGT2B7 ↓ UGT2B10
Hepatik Fibrozis/ Hepatik stellat hücre aktivasyonu	9,72E-06	↓AGTR1, ↑BAX, ↓CCL2, ↓CCL5, ↓CCR7, ↓COL13A1, ↓COL1A1, ↑COL25A1, ↓COL27A1, ↑COL2A1, ↓COL3A1, ↓COL4A5, ↓COL4A6, ↓COL8A1, ↓COL9A3, ↓CTGF, ↓CXCL9, ↓CXCR3, ↓FAS, ↓FGF2, ↓FLT4, ↓IGF2, ↓IL1R1, ↓ILRA, ↓KDR, ↓LAMA1, ↓LBP , ↑LEPR, ↓LHX2, ↓MYH8 , ↓ MYH13, ↓MYL4, ↓PDGFRA, ↓VEGFA
Bupropion degradasyonu	8,66E-05	↓CYP19A1, ↓CYP1A1, ↓CYP2A6, ↓CYP2F1, ↓CYP2J2, ↓CYP3A4, ↓CYP3A5, ↓CYP3A7, ↓CYP4B1
Nikotin degradasyonu III	9,70E-05	↓ALOX1, ↓CYP19A1 ↓CYP1A1 ↓CYP2A6, ↓CYP2F1 ↓CYP2J2↓CYP3A4↓CYP3A5↓CYP3A7 ↓CYP4B1↓FMO2 ↓FMO3 ↓FMO5 ↓UGT2A3 ↓UGT2B7 ↓ UGT2B10
Melatonin degradasyonun süperyolağı	1,26E-04	↓CYP19A1 ↓CYP1A1 ↓CYP2A6, ↓CYP2F1, ↓CYP2J2, ↓CYP3A4, ↓CYP3A5, ↓CYP3A7, ↓CYP4B1, ↑MAOB, ↓SULT1B1, ↓SULT2A1, UGT2A3, ↓UGT2B7, ↓UGT2B10

↑, up-regüle; ↓, down-regüle

5.TARTIŞMA

Non –fonksiyonel hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ı invazyon özelliği gösterir. Çalışmamızda gen ekspresyonu ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi saptamak ve ekspresyon değişikliği gösteren genleri tespit etmek için 45 tümör 8'i normal hipofiz dokusu karşılaştırıldı. Yapılan gen ekspresyonu mikroarray deneyleri sonucunda 2698 genin ekspresyonunun değiştiği saptandı. Bu 2698 gen arasından 270 'inde ekspresyonun arttığı, 2428'inde ekspresyonun azaldığı saptandı. Ekspresyonu en çok artan gen CASKIN2, ekspresyonu en çok azaldığı gen S100A7A olduğu tespit edildi. PPE ağında anahtar moleküller şunlardı; CCND1, POU5F1, GATA4, SOX2, HNF1A, NUPR1, BRCA, ve FOXA1.

Siklin D1 (CCND1), hücre döngüsünün işleyişinde hızlandırıcı rol oynayan ve onkogenik aktivite gösteren benin ve malign neoplazilerde ekspresyonu artan bir moleküldür. CCND1'in ekspresyonunda artış olması ile hücre proliferasyonu, proliferasyon belirteci, ki67, tümör evresi ve agresif biyolojik davranış arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. (Chen 2011) Daha önce benin ve malign neoplazilerde CCND1 geninin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre CCND1 geninde ekspresyon artışı kötü prognoza işaret etmektedir. Hipofiz tümörlerinde Siklin D1 ve siklin E1'in çok az eksprese olduğu saptanmıştır. Normal hipofizde ise D1 ve siklin E1 'in çok az ekspresyon gösterdiği saptanmıştır (Chunhui 2016). 2000 yılında Jordan ve ark.'nın 75 hipofiz adenomunda immünohistokimyasal çalışmaları ile agresif tümörlerde siklin D1 boyanmasının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (Jordan ve diğ. 2000). Hücre döngüsü progresyonunda siklinler önemli bir görev üstlenmişlerdir ve siklinlerde meydana gelen mutasyonlar aktivitelerini bozarak kontrolsüz bir hücre çoğalmasına sebebiyet verirler. İnvaziv adenomlarda siklin D1 (CCND1) geninin amplifikasyonlarına non-invaziv olan adenomlara göre daha çok rastlanmaktadır (Al-shraim ve diğ.2004). Çalışmamızda invaziv olan tümör grubunda ve kontrol grubuna göre CCND1 geninde ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre CCND1 invaziv non-sekretuar hipofiz adenomu tanısı ve tedavisinde moleküler biyobelirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

POU5F1 POU gen ailesi grubunda yer alıp insan embriyonik ve germ hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bu genin ekspresyonunun farklılaşma sırasında azaldığı belirtilmiştir (Pesce ve diğ.1998). Yapılan çalışmalar, POU5F1'in pluripotent

potansiyeye sahip veya gelişebilen hücreleri düzenleyerek farklılaşmada bir ana merkez olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Bu genin transkriptlerinin genç ve yetişkin insanların testiküler germ hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Palumba ve diğ.2002). POU5F1 geninin benin tümörlerde de eksprese olduğu saptanmıştır (Palumba ve diğ.2002). POU5F1 varlığını kanıtlamak için yapılan MRNA analizleri ve immünohistokimyasal çalışmalarda seminomlar ve embriyonal karsinomlarda pozitif nükleer boyama saptanmış, tümör olmayan hücrelerde negatif boyanma gösterilmiştir. Benzer boyanma özelliği beynin germ hücre kaynaklı tümörleri olan ganodblastomlar, germinomları ve embriyonel karsinomalarında da tespit edilmiştir (Leendert ve diğ.2003). Bu veriler, farelerde yapılan daha önceki bulgularla uyumlu olup, POU5F1'in gerçekten embriyonik kök hücreler ve germ hücreleri için bir belirteç olduğunu ve ekspresyonun farklılaşma ve olgunlaşma üzerine etkili olduğunu göstermiştir (Pesce ve diğ.1998). POU5F1 bağlanma bölgeleri fibroblast büyüme faktörü 4 (FGFR4) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü gibi genlerde tanımlanmıştır (Kraft ve diğ.1996). Hipofiz adenomlarında FGFR4 onkogenleri ve onların reseptörlerinin hipofiz adenomlarında anjiyogenez, gelişim, mitogenez ve ya tümöröenez gibi olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Dworakowska ve Grossman 2012, Çalış ve diğ. 2001). Çalışmamızda POU5F1 geninin tümör grubunda kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptandı. Sonuçlarımız POU5F1'in non-fonksiyonel hipofiz adenomunda tümöröenez sürecine etki eden önemli bir molekül olduğunu desteklemektedir.

Ganodotropin salınım hormonu geni olan GATA4 organogenez, farklılaşma, çoğalma ve apoptoz dahil olmak üzere hücredeki birçok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır (Perlman ve diğ. 1998, Koutsourakis ve diğ. 1999). GATA1, 2 ve 3 sinir sisteminin gelişimi ve hematopoetik hücre gelişiminde rol oynar. Buna karşılık GATA4, 5 ve 6 özellikle kalp, yumurtalık organogenezinde ve ekstra embriyonik dokuların gelişiminde rol oynar. Nöronların farklılaşmasının düzenlenmesinde GATA4 ün etkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir transgenik fare glioma modeli çalışmasında GATA6 yeni bir tümör baskılayıcı gen olarak keşfedilmiştir. GATA6'nın sık görülen ve kötü prognoz ile seyreden sinir sistemi tümörü glioblastoma progresyonunda yer aldığı bilinmektedir. (Kamnasaran ve diğ. 2007). GATA4 ve GATA6'nın merkezi sinir sisteminde benzer doku ekspresyonu şekillerine sahip olması GATA4 'ünde glioblastoma progresyonunda etkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar GATA4'ün proliferasyonun negatif yönde apoptozun pozitif yönde düzenlenmesinde işlevsel rolü olduğu tespit edilmiştir (Agnihotri ve diğ. 2009).Yukarıdaki bilgiler çalışmamızdaki benin karakterli non fonksiyonel hipofiz adenomunda GATA4 ekspresyonunun azalmış olarak

bulunmasını desteklemektedir. GATA4 non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının prognozunu belirlemede kullanılabilir bir moleküler belirteç olabilir.

SOX2 geni bir transkripsiyon faktörü olup HMG-box (High Mobility Group A) gen ailesi üyesidir. SOX2 hücre içi olaylarda önemli rol oynar böylece hücrenin gelişimini düzenler (Sarkar A ve Hochedlinger, 2013). SOX2 kök hücrelerin pluripotensinin korunmasında rol alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Sinirsel indüksiyonun başlatılması ve sinirsel farklılaşma boyunca kök hücre özelliklerinin korunmasında rol alır (Aota ve diğ.2003). Son yıllarda yapılan çalışmalar SOX2 geninin kolokteral kanserler ve diğer tip kanserlerde de anormal ekspresyona olduğu, bu genin ekspresyonunun yüksek tümör derecesi ve BRAF mutasyonu ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (Lundberg ve diğ.2013). SOX2 geninin aynı zamanda, pankreas, servikal, baş, boyun skuamöz hücreli meme karsinomu ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yumurtalık kanserinde SOX2 geninin ekspresyonu benin, borderline ve maling yumurtalık tümörlerinde artmış olduğu saptanmıştır (Pham ve diğ. 2013, Lundberg ve diğ. 2013). SOX2 geni nörogenez ve gliogenezde rol oynar (Tanaka ve diğ.2014). 2014 yılında Weina ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SOX2 ve rol aldığı kanserler toplanmıştır. Buna göre SOX2'nin hücre çoğalması ve büyümesinde, apoptoziste, hücre göçünde, ilaç direncinde, invazyonda, tümörogenezde ve tümör metastazında rol aldığı gösterilmiştir (Weina ve diğ. 2014, Liu 2013) SOX2 geninin maling gliomlarda ekspresyonunun aşırı arttığı tespit edilmiştir (Schmitz ve diğ. 2007, Berezovsky ve diğ. 2014). Yapılan bir başka çalışmada astrosit hücre belirteci olan "Glial Fibriler Asidik Protein" ekspresyona eden hücrelerin aynı zamanda aşırı SOX2 ekspresyona ettikleri de gözlenmiştir. Aynı artışın medullablastom ya da pineablastom gibi beyin tümörlerinde olmadığı saptanmıştır (Phi ve diğ. 2008). Raica ve ark.'nın 2012 yılında 34 hipofiz adenomu hastasında gerçekleştirdikleri immünohistokimya çalışmalarında SOX2 geninin farklı hipofiz adenomu türlerinde farklı ekspresyon profili gösterdikleri saptanmıştır. SOX2'nin daha çok hormon salgılayan hipofiz adenomu türlerinde ekspresyona olduğu non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında ekspresyona olmadığı tespit edilmiştir (Raica ve diğ. 2012). Çalışmamızda biz de SOX2 ekspresyonunu tümör grubunda kontrol grubuna göre azalmış bulduk. Tümörogenezde önem arzeden SOX2 geni non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tanısında kullanılabilir aday bir gen olabilir.

NUPR1 (Nuclear Protein 1) ya da p8, com1 olarak adlandırılan genler akut pankreatit sırasında sıçan pankreasından sonra meme kanseri hücrelerinde ekspresyonu artan gen olarak tespit edilmiştir. Stres faktöründen ve çevresindeki konakçı mikro ortamdan etkilenen bir moleküldür. NUPR1 geni meme, tiroid, beyin ve pankreas gibi

kanser türlerinde metastaza sebep olarak malinitelerin ilerlemesine sebep olur. NUPR1 geni meme ve pankreatik kanser hücrelerinden kemoterapik ilaçlara karşı etki gösteren, apoptozu engelleyen tümör hücrelerini dengesiz hale getiren bir gen olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte prostat kanserinde tümör baskılayıcı görevi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda NUPR1 geninin insan glioma dokularında ekspresyonunun arttığı tespit edilmiş ve bu genin gliomalı hastaların teşhisi ve prognozu konusunda biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Jun Li ve diğ. 2016). Önceki çalışmalar, NUPR1'in ekspresyon düzeylerinin meme kanseri, tiroid kanseri, akciğer kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri, mesane kanseri ve uterus kanseri gibi çeşitli tümörlerde tümör proliferasyonu, göçü ve prognozuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Hamidi ve diğ.2013, Guo ve diğ. 2012, Du P ve diğ.2013). Hipofiz adenomlarında NUPR1 geni hücrenin hücre döngüsü kontrol noktalarından geçmesine yardım eder ve böylece genetik hasara sahip olan hücrelerde kontrol noktalarından geçerler sonuç olarak genetik hasarlı hücrelerin çoğalmasına ve birikmesine neden olur (Mohammad ve diğ. 2004, Ito ve diğ. 2003). Yapılan çalışmalarda farelerde NUPR1 genin ekspresyonunun azalması tümör oluşumunu geciktirmiş ve NUPR1 'in ekspresyonunun redükleyici etkisi ile tümör oluşumu arasında paralellik olduğu saptanmıştır. NUPR1 geninin gelişmekte olan bir hipofiz bezinde eksprese olduğu fakat yetişkinliklerde ekspresyonun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Mohammed ve ark.'nın yaptığı in vivo ve in vitro bir çalışmada NUPR1'in hipofizdeki tümöregenezi incelenmiştir. Çalışma sonucunda NUPR1'in Lütenizan hormonunu aşırı eksprese eden farelerde hipofiz adenomlarında ekspresyon değişikliği gösteren genler arasında olduğu bildirilmiştir (Mohammad ve diğ.2004). Bu nedenle NUPR1 geninin hipofiz tümörü oluşumu ile direkt olarak bağlantısının olduğu gösterilmiştir (Mohammad ve diğ.2003). Çalışmamızda NUPR1 geninin ekspresyonu tümör grubunda kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu. Bu sonuç NUPR1'in non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tümörogenezinde rol oynadığını ve tümörogenezin bu adenom grubunda yavaş ve benin karakterde ilerlediğini göstermektedir.

BRCA1 tümör baskılayıcı bir gen olup DNA onarım süreçlerinin aktivasyonunu sağlayarak hücresel strese cevap verir. BRCA genlerinin germline mutasyonları bireylerin meme ve yumurtalık kanseri gelişimi göstermesine ayrıca pankreatik ve prostat kanseri dahil bir çok kanser türünde gelişim göstermelerine sebep olduğu belirlenmiştir (Zweemer ve diğ. 2000, Gallahger ve diğ. 2010). BRCA 1 ve 2 'nin ayrıntılı çalışmaları bu proteinlerin kromatin yeniden modelleme, transkripsiyon kontrolü, hücre döngüsü düzenlenmesi ve DNA onarım süreçlerini kontrol etmek için birçok farklı organda rol

oynadığını göstermiştir (Orban ve Olah 2003). BRCA1, farklı hücre bölmelerindeki çeşitli hücrel fonksiyonları düzenler. Hücre döngüsünün S fazı veya genotoksik stres sırasında, fosforile BRCA1 nükleusa translokasyon yapar ve DNA hasarlı onarım süreçlerini, DNA replikasyonunu, gen transaktivasyonunu ve ayrıca X kromozom inaktivasyonunu düzenler (Jasin 2002, Ganesan ve diğ.2002). Hücrenin sitoplazmasında mitotik hücre bölünmesini, hücre iskelet sisteminin yeniden düzenlenmesini, apoptozu ve mitokondrial genom onarımını düzenler. (Deng ve diğ.2000). BRCA1 geni hücrel büyüme ve proliferasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin devre dışı kalması durumunda ağırlıklı olarak meme ve yumurtalık kanseri hücrelerinin ve maling meme hücrelerinin büyüdüğü gözlemlenmiştir (Thomson ve diğ.1995). BRCA1, p53, ER-a, c-Myc, STAT1, CtIP ve ZBRK1 gibi çoklu kopyalama faktörlerinin yanı sıra RNA polimeraz II ile etkileşime girdiğinden, BRCA1'in transkripsiyonel regülasyonda kritik bir rol oynadığı açıktır (Wang ve diğ.1998, Zhang ve diğ.1998). BRCA mutasyon taşıyıcıları fallop tüp kanseri, melanom, endometriyal, pankreas, prostat ve kolorektal kanser gibi diğer maligniteler için de risk altındadır (Thompson ve Easton 2002). BRCA1'in glioma hastalarının sağ kalımı için negatif bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (Mullan ve diğ.2006). Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen değişiklikler hipofiz adenomu gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Agresif PRL adenomlarında BRCA1 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Wierinckx ve diğ. 2011). Yapılan çalışmalarda p16 geninin hipofiz adenomlarında belirgin şekilde ekspresyonun azaldığı ve tümör süpresör gen için aday olabileceğini tespit etmiştir. p16 geninin ekspresyonunun azalmasında hipermetilasyon mekanizmalarının etkili olduğu ve birçok primer tümörün bu mekanizma ile gerçekleştiği saptanmıştır.(Franklin ve diğ. 1998, Herman ve diğ.1995, Merlo ve diğ. 1995, Shapiro ve diğ. 1995). Simpson ve arkadaşları non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında immünoistokimyasal analizle p16 geninin birinci egzonunda cg hipermetilasyonu saptamış ve protein ekspresyonu kaybını bu durumla ilişkilendirmişlerdir. (Simpson ve diğ. 1995). Çalışmamızda BRCA1'in ekspresyonu tümör grubunda kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptandı. BRCA1'in gen ekspresyonunun azalması hipermetilasyon mekanizması ile gerçekleşmiş olabilir. Bunun için ileri metilasyon deneylerinin yapılması önerilmektedir. Sonuçlarımız BRCA1 tümör baskılayıcı geninin non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tümörögenezinde rol oynadığını ve non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanısında belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Hepatosit nükleer faktör 1 alfa (HNF1A) böbrek ve karaciğerde eksprese olan ve birçok genin düzenlenmesinden sorumlu olan bir transkripsiyon faktörüdür (Chi ve diğ. 2002). HNF1A geni HNF sınıfı bir homebox ailesi üyesidir. Fibrinojenin alfa ve beta

zincirinin ve alfa1- antitripsinin karaciğer spesifik ekspresyonunda etkili olduğu ve rol aldığı bilinmektedir (Courtois ve diğ. 1987). HNF1A'nın fonksiyonel alt birimlerinden olan DNA bağlanma domeyninde HNF sınıfının karakteristiği olarak POU domeyni bulunmaktadır. POU ailesi üyeleri birçok fonksiyonu etkilemektedir. Ancak bu fonksiyonların hepsi nöroendokrin sistem ve gelişim ile ilgilidir. Bazı homeobox genlerinin ekspresyonunun artması ya da azalması ileriki yaşlarda belirli kanser formları ile ilişkilendirilmiştir (Holland ve diğ. 2007). Mikrosatellit kararsızlığı olan kolorektal kanserde ve endometrial kanserlerde HNF1A geninin mutasyonları tespit edilmiştir. Bu, HNF1A geninin bağışıklık, inflamatuvar cevap ve protein katlanmasının yanı sıra hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesi yoluyla kanser gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. HNF1 homeobox A (HNF1A) karaciğer spesifik genlerin ekspresyonunda işlev gören bir transkripsiyon faktörü proteinini kodlayan bir genidir. Kolon kanseri, karaciğer kanseri ve cilt kanseri gibi kanserlerde, yanlış anlamlı mutasyonlar, anlamsız mutasyonlar, sessiz mutasyonlar, çerçeve kayması delesyonu ve insersiyonları ve çerçeve içi delesyonları ve insersiyonları gözlemlenir. Pankreas kanseri kök hücrelerinde HNF1A geninin transkripsiyon faktörü olduğu saptanmıştır. HNF1A geninin ekspresyonunun artması ile pankreas kanseri kök hücre sayılarında artış olduğu gözlenmiştir. HNF1A geninin ekspresyonunun artması ile tümör oluşumunun paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan pankreatik duktal adenokarsinom çalışmalarında HNF1A geninin transkripsiyonel regülatör ve onkogen olduğu ileri sürülmüştür. (Abel ve diğ. 2017). Yapmış olduğumuz çalışmada tümör grubunda kontrol grubuna göre HNF1A geni ekspresyonunun azaldığını saptadık. Literatürde HNF1A geni ve non-fonksiyonel hipofiz adenomu ilişkisiyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar HNF1A'nın non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında tümör baskılayıcı gen olarak görev aldığını düşündürmektedir. Bunu destekleyecek ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FOXA1 forkhead box gen ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür (Augelle ve diğ.2011). Direkt olarak androjen reseptörüne bağlıdır ve prostata özgü genlerin transkripsiyonunu düzenler (Gao ve diğ.2003). FOXA1 ayrıca meme kanserinde östrojen sinyalizasyonuna katkıda bulunur ve luminal alt tip ve iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Badve ve diğ.2007). Kolon, akciğer, tiroid, özofagus kanseri ve prostat kanserinde artmış FOXA1 geni ekspresyonu gözlenmiştir (Lin ve diğ.2002). Prostat gelişimi ve androjen regülasyonu ile ilişkili FOXA1, FOXA1'in Prostat kanseri progresyonuna nasıl katkıda bulunduğu mekanizması, özellikle Prostat kanserinde FOXA1'e bağımlı hedef genlerin

regülasyonu nispeten bilinmemektedir. Prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunun düzenlenmesi için FOXA1'in yeni bir hedefi olarak insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 3 (IGFBP-3) tespit edilmiştir. FOXA1, steroid hormon reseptörlerinin fonksiyonunu modüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. Prostatta FOXA1, AR (Androjen reseptör) ile etkileşir ve androjende indüklenen prostat spesifik genlerin aktivasyonunu kontrol eder (Gao ve diğ. .) FOXA1, pankreas, karaciğer, mesane, prostat, akciğer, kolon ve meme bezlerinde eksprese edilir ve metabolik süreçler, sinyalizasyon ve hücre döngüsü ile ilişkili 100'den fazla genin promoterlerine bağlanabilme özelliğine sahiptir (Carlsson ve Mahlapuu 2002, Kaestner 2002, Tomaru ve diğ.2003). FOXA1 proteinlerinin hücre-tipi bağımlı transkripsiyonel aktivitesi sadece meme kanserinde görülmez hepatom ve nöroblastoma hücrelerinde de gösterilmiştir (Zhao ve diğ.2003, Shimizu ve diğ.2002). FOXA1 'in meme tümörlerinde düşük histolojik derece, düşük proliferasyon hızı, küçük tümör boyutu ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (Albergeria ve diğ. 2009, Ademuyiwa ve diğ. 2010, Thorat ve diğ. 2008). FOXA1 geninin ekspresyonu tümör progresyonu, prostat kanserinde prognoz daha kötüye gitmesi, hücre göçü ve proliferasyonla ilgili olduğu tespit edilmiştir (Gerhardt ve diğ. 2012). Yapılan çalışmalarda FOXA1 geninin kanser türlerine göre tümör supresör ya da onkogen olarak rol aldığı tespit edilmiştir. FOXA1 geni, akut miyelositik lösemi, özofagus skuamöz hücreli karsinomlar, akciğer adenokarsinomları, tiroid karsinomunda, prostat kanseri ve meme kanserinde onkogen olarak görev alır (Robinson ve diğ.2011, Dai ve diğ. 2012, Jain ve diğ.2015). Aynı zamanda hepatosellüler karsinom, pankreatik ve östrojen reseptörleri pozitif olan meme kanserlerinde tümör baskılayıcı rol oynadığı tespit edilmiştir (Jain ve diğ. 2011, Hurtado ve diğ. 2011). Özefageal skuamöz hücreli karsinomda, FOXA1 ekspresyonu immünohistokimyasal örneklerde lenf nodu metastazı ile paralellik göstermiştir ve FOXA1 gen ekspresyonunun inhibisyonu hücrelerde invazyonu ve migrasyonu azalttığı gösterilmiştir (Sano ve diğ. 2010). FOXA1 geninin agresif tiroid kanserlerinde ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir (Nucera ve diğ. 2009). Çalışmamızda tümör grubunda FOXA1 geninin ekspresyonu kontrol grubuna göre azalmış olarak saptandı. Çalışmamızdan çıkan sonuçlar FOXA1 geninin non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında tümör baskılayıcı gen olarak görev aldığını düşündürmektedir. Bunu destekleyecek ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda saptanan ekspresyon değişikliği gösteren CCND1, POU5F1, GATA4, SOX2, HNF1A, NUPR, BRCA, ve FOXA1 genleri non-fonksiyonel

hipofiz adenomlarının tanısı ve tedavisinde biyolojik belirteç olarak kullanılabilir aday genlerdir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız toplamda 45 tümör ve 8 normal hipofiz dokusu ile gerçekleştirilmiştir. Moleküler analizler çerçevesinde moleküler tanıda önemli bir teknoloji olan gen ekspresyon mikroarray yöntemi kullanılarak tümörlü dokuların normal dokulara göre ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı.

IPA ile tanımlanan gen ağlarına göre CCND1, POU5F1, GATA4, SOX2, HNF1A, NUPR1, BRCA, ve FOXA1 genleri anahtar molekül olarak saptandı. IPA analizlerinde ekspresyonu en çok artan gen CASKIN2 iken, ekspresyonu en çok azalan gen S100A7A olarak tespit edildi.

Çalışmamız sonucunda ekspresyon değişikliği gösteren 2698 gen arasından CCND1, POU5F1, GATA4, SOX2, HNF1A, NUPR1, BRCA, ve FOXA1 genleri non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tanısı ve tedavisinde moleküler belirteç olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Adriana G, Vaninder S, Matthew J. ve diğ. Silent Corticotroph adenomas: Emory University Cohort and Comparison with ACTH-Negative Nonfunctioning Pituitary Adenomas *Neurosurgery* 2012; 71: 296-304.
- Ademuyiwa O.F, Thorat A.M, Jain K.R. ve diğ. Expression of Forkhead-box protein A1, a marker of luminal A type breast cancer, parallels low Oncotype DX 21-gene scores *2010*; 23: 270–275
- Agnihotri, A Wolf, D Picard ve diğ. GATA4 is a regulator of astrocyte cell proliferation and apoptosis in the human and murine central nervous system. *Oncogene*. 2009; 28, 3033–3046
- Alexander JM, Biller BM, ve diğ. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest*.1990; 86(1):336-40
- Albergaria A, Paredes J, Sousa B ve diğ. Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: the prognostic significance in hormone receptor-negative tumours :*Breast Cancer Research* 2009; 11:R40
- Allan H.Rooper , Rober H.Brown Principles of Neurology .2001. Çev.Murat EMRE ,Güneş Kitapevi
- Al-Shraim M, Asa SL The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol*. 2006;111(1):1-7.
- Al-Shraim M, Al-Gahtany M, Al-Otaibi M. Molecular biology of pituitary tumors. *Endokrinologist* 2004; 14: 359-367
- Andrew H Kaye, Edward R Laws JR. Brain Tumors an encyclopedic approach Spain: Harcourt Publishers 2001; 12: 987-994.
- Antonia ve diğ. MicroRNAs as Biomarkers in Pituitary Tumors. *Neurosurgery*.2014; 181-189
- Aota S, Nakajima N, Sakamoto R ve diğ. Pax6 autoregulation mediated by direct interaction of Pax6 protein with the head surface ectoderm-specific enhancer of the mouse Pax6 gene. *Dev Biol* 2003; 257: 1-13.
- Asa SL . Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? 2008; 132(8):1231-40.
- Augello MA, Hickey TE, Knudsen KE FOXA1: master of steroid receptor function in cancer. *EMBO J* 2011; 30: 3885–3894.
- Badve S, Turbin D, Thorat MA ve diğ. FOXA1 expression in breast cancer–correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4415–4421.
- Baker BL, Midgley AR Jr ve diğ. Differentiation of growth hormone- and prolactin-containing acidophils with peroxidase-labeled antibody. *Anat Rec*. 1969; 164(2):163-71.
- Liu c, Xie W, Wu D ve diğ. Expression of cell-cycle regulators is associated with invasive behavior and poor prognosis in prolactinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9: 3245-3255.
- Berker M, Hazer BD. Hipofiz Makroadenomları. *Turk Noroşir Derg* 2014; 20-25.
- Berezovsky AD, Poisson LM, Cherba D ve diğ. Sox2 promotes malignancy in glioblastoma by regulating plasticity and astrocytic differentiation. *Neoplasia* 2014;16:193-206, 19-25.
- Boncinelle E. Homeobox genes and disease. *Current Opinion in Genetics & Development* 1997; 7:331-337.
- Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005; 15: 543-548.
- Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M. ve diğ. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: A possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol* 2007; 210: 370-377.

- Brannon K. M, Million Passe C. M, White C.R ve diğ. Expression of the high mobility group A family member p8 is essential to maintaining tumorigenic potential by promoting cell cycle dysregulation in LbetaT2 cells. *Cancer letter*, 2007;254, 146–155.
- Burrow GN, Worzman G, Rewcastle NB ve diğ. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Eng J Med* 1981. ; 304:156-158.
- Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev Biol* 2002;250:1–23.
- Chambers EF, Turski PA, Lamasters D ve diğ. Regions of low density in the contrast enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology* 1982; 144: 109-113.
- Chanson P, Brochier S. Non functioning pituitary adenomas. *Endocrinol Invest* 2005; 28: 93-99.
- Chi I, Frantz J.D, Oh B.C ve diğ. Diabetes mutations delineate an atypical POU domain in HNF-1alpha. *Molecular Cell*. Nov. 2002;10(5):1129-37.
- Chunhui L, Xie W, Wu D ve diğ. Expression of cell-cycle regulators is associated with invasive behavior and poor prognosis in prolactinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9: 3245-3255.
- Chunhui L, Xie W, Wu D. ve diğ. Expression of cell-cycle regulators is associated with invasive Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, IARC Press 2004; 10-47.
- Courtois G, Morgan J, Campbell L ve diğ. Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha-1-antitrypsin promoters. *Science*. 1987; 238: 688-692.
- Czirják S, Igaz P, Khan MM ve diğ. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 181-191
- Dai R, Yan D, Li J ve diğ. Activation of PKR/eIF2 α signaling cascade is associated with dihydrotestosterone-induced cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells. *J Cell Biochem* 2012, 113:1800–1808
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU ve diğ. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, IARC Press 2004; 10-47.
- Deng CX, Brodie SG. Roles of BRCA1 and its interacting proteins. *Bioessays*. 2000;22(8):728–37.
- Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med*. 1995; 23;155(2):181-3.
- Du P, Ye L, Yang Y ve diğ. Candidate of metastasis 1 regulates in vitro growth and invasion of bladder cancer cells. *Int J Oncol* 2013; 42: 1249-1256.
- Edward C. Nemergut, MD, Aaron S. ve diğ. *Anesth Analg Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery* 2005;101:1170–8.
- Edward R, Laws, Jr. Aaron A. Cohen –Gadol, Theodore H.Schwartz, Jason P Sheehan (Ed) *Transsphenoidal Surgery*, Springer yayınları, 2001
- Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: Functioning pituitary tumors in Robert HWilkins, settu S Reganchhory (eds): *Principles of neurosurgery* pp: 34. 2-34.19, 1994. Mosby-year book Europe Ltd England.
- Ekberov A, Kural C, Solmaz İ ve diğ. Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Tedavisinde Hormonal Değişimin Yaş, Cinsiyet, Tümör Büyüklüğü ve Cerrahi Yaklaşım Şekli ile İlişkisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2016; 26(3):182 -190
- Encinar JA, Mallo GV, Mizyrycki C ve diğ. Human p8 is a HMG-I/Y-like protein with DNA binding activity enhanced by phosphorylation. *J Biol Chem* 2001; 276: 2742-2751.
- Endocrine Surgeon: <http://www.endovrinesurgeon.co.uk/pituitary/pituitary1.html>

- Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Fizyolojik Değerlendirilmesi (2.baskı) Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008.
- Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik (2 baskı) Medikal & Nobel, İstanbul, 2005.
- Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, A. J. Hudspeth. Principles of neural science, Newyork, McGraw Hill, 2000
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT. Ve diğ. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer* 2004, 101:613–619
- Farrell WE, Simpson DJ, Frost SJ ve diğ. Methylation mechanisms in pituitary tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6: 437-47.
- Ferdinand Roelfsema, Nienke R. Biermasz ve diğ. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012; 15: 71–83
- FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD ve diğ. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Imaging in Ophthalmology*. 1999.
- FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD ve diğ. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiologic Clinics of North America*. 1999; 1-252.
- Francavilla LT, Miletich R, Michele D. Position Emission Tomography of pituitary macroadenomas: Hormone production and Effects of Theropres. *J. Neurosurgery*. 1991; 28(6) .
- Francoise Galland, Ludovic Lacroix, Patrick Saulnier ve diğ. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis. *Endocrine-Related Cancer*, 2010; 361–371.
- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T ve diğ. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 2115–21.
- Galland F, Lacroix L, Saulnier P ve diğ. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis. *Endocrin-Related Cancer*. 2010; 361-371.
- Ganesan S, Silver DP, Greenberg RA ve diğ. BRCA1 supports XIST RNA concentration on the inactive X chromosome. *Cell*. 2002;111(3): 393–405.
- Gao N, Zhang J, Rao MA ve diğ. The role of hepatocyte nuclear factor-3 alpha (Forkhead Box A1) and androgen receptor in transcriptional regulation of prostatic genes. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 1484–1507.
- Gazioğlu N. Hipofiz Adenomlarının Molekuler Genetik Özellikleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2016; 18-19.
- Giustina A, Bronstein MD . Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary*. 2011; 14(2):125-33.
- Gomez R.C. Non-functioning pituitary tumors: 2012 update .*Endocrinol Nutr*. 2014 ;61(3):160-170.
- Gönül E, İzci Y (Ed). Temel Nöroendoskopi. Ankara, 2012.
- Greenman Y, Ouaknine G ve diğ. Postoperative surveillance non functioning pituitary macroadenomas markers of tumour quiescence and regrowth .*Clin Endocrinol (oxf)* 2003 ; 58(6) ,763-9.
- Guo X, Wang W, Hu J ve diğ. Lentivirus-mediated RNAi knockdown of NUPR1 inhibits human nonsmall cell lung cancer growth in vitro and in vivo. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; 295: 2114-2121.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, IX. Ed, Ch 75, W.B.Saunders Company 1996; pp:933-935.
- Han X, Fang X, Lou X ve diğ. Silencing SOX2 induced mesenchymal-epithelial transition and its expression predicts liver and lymph node metastasis of CRC patients. *PLoS One*. 2012;7(8):e41335.

- Herman JG, Merlo A, Mao L ve diğ. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. *Cancer Res* 1995; 55: 4525-30.
- Holland P.W, Booth H.A, Bruford E.A Classification and nomenclature of in the human and murine central nervous system.*The Onkogene*.2009; 28,3033-3046
- Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS ve diğ. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet* 2011, 43:27–33.
- Jain RK, Mehta RJ, Nakshatri H ve diğ. High-level expression of forkhead-box protein A1 in metastatic prostate cancer. *Histopathology* 2011, 58:766–772
- Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene*. 2002;21(58):8981–93.
- Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: An update. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28: 245-254.
- Jordan SLK, Korbonits M, Lowe DG ve diğ. Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(1): R1-6.
- Jun Li1, Siyang Ren1, Yiqun Yao1 ve diğ. Original Article Knockdown of NUPR1 inhibits the proliferation of U87 cells in vivo and vitro. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(10):10233-10241
- Kaestner KH. The hepatocyte nuclear factor 3 (HNF3 or FOXA) family in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 281–5.
- Kamnasaran D, Qian B, Hawkins C, ve diğ. GATA6 is an astrocytoma tumor suppressor gene identified by gene trapping of mouse glioma model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8053–8058.
- Kitz K, Pernecky A: Proliferation activity in pituitary adenomas; measurement by monoclonal antibody . *Neurosurgery*. 1989; 25(6):927-30.
- Kontogeorgos G, Kovacs K. (Ed) : *Molecular Pathology of the Pituitary*, Basel, 2004
- Korfalı E, Zileli M (Ed) *Temel Nöroşirürji Cilt 2. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. Hipofiz Adenomları*, Ankara, 2010.
- Koutsourakis M, Langeveld A, Patient R ve diğ. The transcription factor GATA6 is essential for early extraembryonic development. *Development* 1999; 126: 723–732.
- Kovacs K, Horvarth E. Pathology of pituitary tumors in *Pituitary Tumors Diagnosis and Management*, in Molilitch M (Ed) .*Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, Philadelphia ,1987
- Kraft H, J Mosselman S, Smits H Oct-4 regulates alternative platelet-derived growth factor receptor gene promoter in human embryonal carcinoma cells. *J. Biol. Chem.*1996; 271:12873–12878.
- Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C. ve diğ. New aspects in the diagnosis and Treatment of Cushing Disease. *Front Horm Res*. 2006; 35: 169-78.
- Lamasters LD, Bogger EJ, Wilson CB. Computered tomography of a sellar spine. *J. Neurosurg*, 1982; 57: 407-409.
- Landolt, AM, Heitz, Pu, ZapfJ, GirardJ, Del Pow, E. (Ed) : *Advances in Pituitary Adenoma Research*, Oxford, 2008.
- Leblebicioğlu G. Brakial Pleksus Yaralanmaları. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2005 ;(15)3: 227-249

- Lee YK, Jee BA, Kwon SM ve diğ. Identification of a mitochondrial defect gene signature reveals NUPR1 as a key regulator of liver cancer progression. *Hepatology* 2015; 62: 1174-1189.
- Leendert H, J. Looijenga, Hans Stoop ve diğ. POU5F1 (OCT3/4) Identifies Cells with Pluripotent Potential in Human Germ Cell Tumors1. *Cancer Research*.2003; 63, 2244–2250
- Leontiou CA, Gueorguiev M, Va Der Spu ve diğ . The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2390 –400.
- Lillehei KO, Kirschman DL, Kleinschmidt-DeMAsters BK ve diğ. Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine –inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 1998; 43: 432-438.
- Lin L, Miller CT, Contreras JI ve diğ. The hepatocyte nuclear factor 3 alpha gene, HNF3alpha (FOXA1), on chromosome band 14q13 is amplified and overexpressed in esophageal and lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 2002; 62: 5273–5279.
- Liu JK, Das K, ve diğ . The history and evolution of transsphenoidal surgery. *Neurosurg* 2001; 95(6):1083-96.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012.
- Lundberg IV, Lofgren Burstrom A, Edin S ve diğ. SOX2 expression is regulated by BRAF and contributes to poor patient prognosis in colorectal cancer. *PLoS One*. 2014; 9(7):e101957.
- Ma R, Jiang T, Kang X. Circulating microRNAs in cancer: Origin, function and application. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 38.
- McCutcheon MD. Pituitary adenomas: Surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer*, 2013; 6-37.
- Melen O. Neuro-ophthalmologic features of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Ciin North Am* 1987; 16: 585.
- Melmed S. Pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 1-9.
- Melmed S. *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 7,257–266.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M ve diğ, Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 2007; 30: 167-175.
- Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi, Hipofiz Adenomları. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları* 2008; 116-135.
- Mohammad H, Seachrist D, Quirk ve diğ. Reexpression of p8 contributes to tumorigenic properties of pituitary cells and appears in a subset of prolactinomas in transgenic mice that hypersecrete luteinizing hormone. *Molecular endocrinology*, 18, 2583–2593.
- Moore LK, Persaud T.V.N, Torchia MG. *The developing human (9.baskı)* .Elsevier, Philadelphia, 2013
- Moreno CS, Evans CO ve diğ. Novel molecular signaling and classification of human clinically non-functional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses. *Cancer Res*.2005 15;65(22):10214-22.
- Murat CB, Braga PB, Fortes MA. Ve diğ. Mutation and genomic amplification *Neurosurg Rev* 2007; 30: 167-175
- Murat CB, Braga PB, Fortes MA. Ve diğ . Mutation and genomic amplification of the PIK3CA proto-oncogene in pituitary adenomas. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 851-855.
- Nucera C, Eeckhoutte J, Finn S ve diğ. FOXA1 is a potential oncogene in anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009, 15:3680–3689

- Orban TI, Olah E. Emerging roles of BRCA1 alternative splicing. *Mol Pathol.* 2003;56: 191–7.
- Özaslan E. Hipofiz adenomu ve diğer sellar tümörlerin operasyon sonrası klinik takibi. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, 2012.
- Özata M. Endokronoloji (3.baskı) İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Pagotto U, Arzberger T, Theodoropoulou M. ve diğ. The expression of the antiproliferative gene ZAC is lost or highly reduced in nonfunctioning pituitary adenomas. *Cancer Res* 2000; 60: 6794–6799.
- Palumba, C, Van Roozendaal K, Gillis Expression of the PDGF receptor 1.5 kb transcript. OCT-4 and c-KIT in human normal and malignant tissues. Implications for early diagnosis of testicular germ cell tumors and understanding regulatory mechanisms. *J. Pathol.* 2002; 196: 467–477.
- Pamir N. Temel Nöroşirürji. Hipofiz Adenomları. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005; 75: 750-1.
- Patroğlu T. Endokrin Sistem Patolojisi. Erciyes Üniversitesi Yayınları, Kayseri, 1996.
- Perlman H, Suzuki E, Simonson M ve diğ. GATA-6 induces p21(Cip1) expression and G1 cell cycle arrest. *J Biol Chem* 1998; 273: 13713–13718.
- Pesce M, Wang X, Wolgemuth ve diğ. Differential expression of the Oct-4 transcription factor during mouse germ cell differentiation. *Mech. Dev.* 1998; 71: 89–98.
- Pham DL, Scheble V, Bareiss P SOX2 expression and prognostic significance in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2013; 32(4):358–67.
- Phi JH, Park SH, Kim SK, et al. Sox2 expression in brain tumors: a reflection of the neuroglial differentiation pathway. *Am J Surg Pathol* 2008;32:103-12.
- Pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. Prager Melmed S. Molecular pathology of sporadic pituitary tumors. *Endocr Pathol* 1993; 4: 175-177.
- Raica M, Cimpean A, Capatina C ve diğ. SAT-736: Sox 2 Expression in Human Pituitary Adenomas: An Immunohistochemical Study. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo 2012; 23–26
- Rostad S. Pituitary adenoma pathogenesis: An update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 322-327
- Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS ve diğ. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J* 2011, 30:3019–3027.
- S Urrutia R, Carracedo A, Velasco G ve diğ. NUPR1 works against the metabolic stress-induced autophagy-associated cell death in pancreatic cancer cells. *Autophagy* 2013; 9: 95-97. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(10):10233-10241
- Sano M, Aoyagi K, Takahashi H ve diğ. Forkhead box A1 transcriptional pathway in KRT7-expressing esophageal squamous cell carcinomas with extensive lymph node metastasis. *Int J Oncol* 2010; 36:321–330
- Sarkar A, Hochedlinger K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell.* 2013;12(1):15–30.
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr ve diğ . Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 1986; 65: 733-744.
- Schmitz M, Temme A, Senner V ve diğ. Identification of SOX2 as a novel glioma-associated antigen and potential target for T cell-based immunotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1293-301.
- Selman WR, Laws ER Jr, ve diğ , The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg .* 1986 ; 64(3):402-7.

- Shimizu S, Miyamoto Y, Hayashi M. Cell-type dependency of two Foxa/HNF3 sites in the regulation of vitronectin promoter activity. *Biochim Biophys Acta* 2002;1574:337–44.
- Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 7- 15.
- Susan Standring (Ed) *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008.
- Simpson DJ, Bicknell JE, McNicol AM ve diğ. Hypermethylation of the p16/ CDKN2A/MTSI gene and loss of protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 328-36.
- Syro LV , Rotondo F, Ramirez A ve diğ . Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas. , 2015; 12;6: 97.
- Syro LV , Rotondo F, Ramirez A ve diğ. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;12;6: 97.
- Tanaka S, Kamachi Y, Tanouchi A ve diğ. Interplay of SOX and POU factors in regulation of the nestin gene in neural primordial cells. *Mol Cell Biol* 24: 8834-8846, 2004.
- Thapar K, Kovacs K. ve diğ Scheithauer BW ve diğ . Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. *Prac Neurosurg* 1995; pp:1021-1065.
- Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1358–65.
- Thompson ME, Jensen RA, Obermiller PS ve diğ. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nat Genet.* 1995;9(4):444–50.
- Thorat A.M, Marchio C, Morimiya A ve diğ. Forkhead box A1 expression in breast cancer is associated with luminal subtype and good prognosis 2008;61:327–332.
- Tomaru Y, Kondo S, Suzuki M ve diğ. A comprehensive search for HNF-3a-regulated genes in mouse hepatoma cells by 60K cDNA microarray and chromatin immunoprecipitation/PCR analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:667–74.
- Uğraş S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Cerrahi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2005.
- Wang Q, Zhang H, Kajino K ve diğ. BRCA1 binds c-Myc and inhibits its transcriptional and transforming activity in cells. *Oncogene.* 1998;17(15):1939–48.
- Welbourn RB. The evolution of transsfenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 1986; 100:1185-1190.
- Weina K, Utikal J SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic, Weina and Utikal *Clinical and Translational Medicine* 2014, 3:19.
- Wierinckx A, Auger C, Devauchelle P ve diğ. A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocr. Relat. Cancer* 14, 2007; 887:900
- Yarman S. Hipofiz Hastalıkları ve Vakaları. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2016.
- Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR: Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2005; 168-175.
- Yung MK, Lo KW, Yip CW ve diğ. Copy number gain of granulin-epithelin precursor(GEP) at chromosome 17q21 associates with overexpression in human liver cancer. *BMC cancer*.2015; 11;15:264.
- Zhang H, Somasundaram K, Peng Y ve diğ. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity. *Oncogene.* 1998;16(13):1713–21.

Zhao HH, Herrera RE, Coronado-Heinsohn E ve diğ. Forkhead homologue in rhabdomyosarcoma functions as a Bifunctional Nuklear Receptor-interacting Protein with Both Coactivator and Corepressor Function. *The Journal Biology Chemistry*.2001;276 27907–27912.

Zhou Y, Zhang X, Klibanski A: Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 386: 16-33.

Ziyal İM, Erbaş T Hipofiz adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008; 139.

Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol*. 2000;7:45–50.



ÖZGEÇMİŞ

1.BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Nisa DEVRİM

Doğum Yeri ve Tarihi: 31.7.1990- Kocaeli

Uyruğu: T.C

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Kadıköy mah., Turan Güneş Cad. No:130 K:4 D:8 İzmit/Kocaeli

Tel: 05066539991

2.EĞİTİM DURUMU

2015-... Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji

2010-2014 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Biyoloji Bölümü

2005-2009 Necip Fazıl Anadolu Lisesi

STAJLAR

2013: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2015: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

YABANCI DİL

İngilizce

3.ÜNVANLARI

2014- Biyolog

4.MESLEKİ DENEYİMİ

-Real Time PCR

-Sanger Sekans

-Fragment Analizi

-Gen Ekspresyon Mikroarray

-Gıdalarda GDO Analizi

-Nanopartikül /Gen Silencing

-miRNA gen ekspresyonu

5.BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- Ulusal kongrelerde Kabul Edilen Poster Bildirileri

Sünnetçi Akkoyunlu Deniz, Eren Keskin Seda, Çine Naci, İskenderoğlu Elmas Tuna, Yılmaz Elif Büşra, Devrim Nur, Kurtuş Ömer, Savlı Hakan. *P-021 - Gold Nanoparticle -SIRNA Mediated NF-κB Silencing In Prostate Cancer*. 6.Mutidiscipliner Kanser Araştırma Kongresi, 2016 –Konya.

