

71100

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

# HİPOFİZ ADENOMLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Prof.Dr. Ertuğ ÖZKAL

Dr. M. Ali UYGUN

KONYA-1994

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	
- Embriyoloji.....	2
- Anatomi.....	2
- Bilgisayarlı tomografik anatomi.....	5
- Patoloji.....	9
- Klinik Ta blo.....	13
- Tedavi.....	26
<b>OLGULAR</b> .....	39
<b>BULGULAR</b> .....	48
<b>SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b> .....	68
<b>KAYNAKLAR</b> .....	77

## GİRİŞ

Bu çalışmada 8.2.1985 ile 8.9.1993 tarihleri arasında SÜTF Nö-roşirürji ABD'na pituiter adenom öntanısı ile başvurup opere edilen 63 olguya ait bilgiler kullanılmıştır.

Opere edilmiş olguların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve gerekli dökümentasyonları yapılarak değerlendirilmişlerdir. Çalışmamızdaki amaç, olgulara ait verileri toplayarak, literatüre dayalı kendi sonuçlarımızı ortaya koymak ve bunları tartışmak olmuştur.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Embriyoloji:**

Pituiter bez farklı ektodermal kaynaklardan köken alan iki ayrı endokrin yapının embriyogenez sırasında yan yana gelip, birleşmesinden oluşmuştur.

Gebeliğin 3. veya 4. haftasında primitiv stomodeumun dorsal kısmında dışarı doğru bir kabarıklık şeklinde bir divertikulum gelişir. Bu divertikuluma Rathke kesesi denir (10,36). Rathke kesesi kraniuma ve nöral tüpe doğru gelişerek kraniofaringeal kanalı oluşturur. Gebeliğin 12 nci haftasında bu kanalın proksimal kısmı oblitere olur ve oral kaviteyle ilişkisi kesilir (36). Rathke kesesinin ön duvarındaki hücrelerin çoğalması ile adenohipofizin büyük kısmını oluşturan Pars Distalis meydana gelir (10,36). Pars distalis intrauterin hayatta aktiftir. Fetüste gebeliğin 11.ci haftasından sonra prolaktin salgılanmasının başladığı bildirilmiştir (11). Rathke kesesinin nörohipofizle komşu olan arka duvarından ise intermediate lob olarak bilinen Pars İntermedia gelişir. Pars İntermedia fetal hayatta hormon sekrete etmektedir fakat doğumdan sonra atrofiye uğrar ve rudimenter non-sekretuar (gebelik dışında) bir yapıya dönüşür (36). Rathke kesesinin süperolateral kısımlarından iki doku tomurcuğu çıkar. Rathke kesesi nörohipofizle karşılaştığında bu tomurcuklar nörohipofizin süperior parçasının ve pituiter stalkın etrafında büyüyerek pituiter bezin Pars Tüberalisini meydana getirirler (36).

Posterior lob (Nörohipofiz) embriyolojik hayatın erken döneminde III. Ventrikülün tabanında, diensefalonun aşağı doğru kesleşmesinden meydana gelir. Bu aşağıya doğru uzantının proksimal kısmı incelerek zamanla hipofiz stalkına dönüşürken, distal kısmı genişler ve nörohipofizi oluşturur (10,36).

### **Anatomi**

Pituiter bez, kafa kaidesinde sfenoid kemiğin gövdesinin ortasında, sella tursika (Turk's saddle) içerisinde bulunur. Sella tursika, klinoid prosesler arasında gerilmiş durumda bulunan bir duramater yaprağı olan diafragma sella ile örtülmüştür. Duramater aynı zamanda

sella içine uzanarak hipofiz bezini çepeçevre sarmaktadır. Diafragma sellanın ortasında, optik kiazmanın arkasında kalan kısımda bir açıklık vardır (1). Buradan nöral, vasküler ve glandüler elemanlar içeren pituiter stalk geçer. Pituiter bez, stalk aracılığıyla hipotalamusun Median Eminens bölgesine tutunmuştur.

Pituiter bezin ağırlığı 430 ila 650 mgr arasında değişmektedir. Kadınlarda %20 daha fazla ağırdır. Gebelikte ise ağırlığı %12 oranında artmaktadır.

Pituiter bezin transvers çapı 10-15 mm arasında değişmektedir, ön-arka uzunluğu yaklaşık 10 mm'dir. Yüksekliği ortalama 5-6 mm'dir fakat 9 mm'ye kadar normal kabul edilmektedir. Bezin yüksekliğinde yaşlanmayla beraber hafif bir artış ortaya çıktığı bildirilmiştir(1).

Pituiter bez iki loba bölünmüştür: Ön lob veya adenohipofiz ve arka lob veya nörohipofiz. Adenohipofiz ve nörohipofiz yan yana bulunmalarına karşın adenohipofizin beyinle demonstre edilebilmiş herhangi bir nöral bağlantısı yoktur. Buna karşılık nörohipofiz stalk aracılığıyla hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik nüveleri ile ilişkilidir.

Histolojik olarak ön ve arka loblar birbirlerinden tamamiyle farklıdır (34). Arka lob myelinsiz sinir liflerinden ve glial hücrelere benzer yapıda pituisit denen hücrelerden oluşmuştur. Adenohipofiz ise oval veya poligonal epitelial hücrelerden oluşmuştur.

Pituiter bez arteriel kanı sağ ve sol Süperior ve İnférieur Hipofizeal arterlerden almaktadır. İnférieur Hipofizeal arter İnternal Karotid arterin intrakavernöz segmentinin dalıdır. Superior Hipofizeal arter ise İnternal Karotid arterden kavernöz sinüsü terk eder etmez çıkmaktadır. Pituiter bezin venöz drenajı, sellaya içinde pituiter bezi saran duramater içindeki dural sinüslere drene olan küçük efferent venler ile sağlanır. Dural sinüsler en sonunda internal juguler venalara drene olurlar. Bazen dural sinüsler sellaya transsfenoidal yolla yaklaşımı engelleyebilecek ölçüde genişlemiş olabilirler (36).

Pituiter bez ve sellaya komşu yapılar arasında optik sinirler ve kiazma, İnternal Karotid arterler ve dalları, kavernöz sinüsler, temporal lobların iç kısımları ve sfenoid sinüs sayılabilir.

Kiazma çoğunlukla (% 80) diafragma sellanın santral kısmının hemen üzerinde bulunmaktadır. Bazen kiazma öne doğru yer değiştirir ve önde tüberkulum sella üzerinde bulunur. Bu lokalizasyonda ki kiazmaya prefix kiazma denir ve % 9 oranında görülür (10).Kiazmanın geride posterior klinoid prosessler üzerinde bulanmasına ise postfix kiazma denir ve % 11 rastlanır.

Sfenoid sinüs: sfenoid kemiğin gövdesinin içinde bulunur. Sagittal yerleşimli bir veya daha fazla septum ile asimetric bölmelere ayrılmıştır. Sfenoid sinüsün havalanması bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir.Havalanma (pnemötizasyon) derecesine göre sfenoid sinüs 3 değişik şekilde görülmektedir: Sellar, presellar ve koanal.

Sellar tip sfenoid sinüs en sık görülen şekildir. Sfenoid sinüsün havalanması iyidir. Sella tabanının büyük kısmı sinüs içinde bulunmaktadır. Sella ön duvarı ile sinüs arasındaki mesafe 1 mm.den azdır.

Presellar tip sfenoid sinüsün pnemötizasyonu sınırlıdır. Sfenoid sinüs tüberkulum selladan geçen vertikal bir düzlemin gerisine geçememektedir.

Koanal tip sfenoid sinüs küçüktür, sella tursikaya ulaşamamaktadır. Sella ön duvarı ile arasında yaklaşık 10 mm spongiöz kemik bulunmaktadır.

Sfenoid sinüs % 86 sellar, % 11 presellar ve % 3 koanal formda tespit edilmiştir (10).

Kavernöz sinüsler: her iki tarafta pituiter bezin hemen lateralinde bulunurlar. Superior orbital fissürden temporal kemiği apeksine doğru önden arkaya doğru uzanırlar. Kavernöz sinüsün lateral duvarında yukardan aşağıya doğru III., IV. sinirlerle V. sinirin birinci ve ikinci dalları dural bir kılıf içinde sıralanmışlardır. VI nci sinir, kavernöz sinüsün alt kısmında sfenoid kemik ile sinüsün lateral duvarı arasında fibröz trabeküller tarafından çevrelenmiş durumda bulunmaktadır. İnternal Karotid Arter de çevresinde sempatik pleksusu ile fibröz trabeküller tarafından desteklenmiş vaziyette bulunur. Kavernöz sinüsler ön ve arka interkavernöz sinüsler aracılığıyla birbirlerine bağlanmışlardır.

İnternal Karotid arterin intrakavernöz segmenti pituiter bezin lateral duvarı ile komşuluk göstermektedir.Parapituiter sahada iki karotid sifon arasındaki uzaklık ortalama 14 mm olup , 4mm'ye kadar azalabildiği gibi 23 mm kadar uzun olabilmektedir.İnternal Karotid arterler genellikle hipofiz bezine temas etmezler.Arterin medial duvarı ile pituiter bezin lateral duvarı arasındaki uzaklık genellikle 1-3 mm arasında değişir.Ancak bazı vakalarda internal karotid arter sifonu çok kıvrımlı olur ve iki sifon arasındaki uzaklık azalırsa,hipofiz bezi bir veya iki taraftan karotid arter ile sıkıştırılabilir(15).

### **Sellar Bölgenin Bilgisayarlı Tomografik Anatomisi:**

#### **Pituiter Bez**

Bilgisayarlı tomografi ile 2 mm den büyük pituiter tümörleri tespit etmek mümkündür(35). Pituiter en iyi şekilde 1 veya 1.5 mm'lik kesitler halinde koronal projeksiyonlarda incelenebilir.Koronal kesitlerde kontrast madde verilmese bile hipofiz bezini sella tabanı ve suprasellar sistern arasında tanımak ve yüksekliğini ölçmek kolaylıkla mümkün olmaktadır(1). X-ışını attenüasyon değerleri beyin dokusu ile izodens veya hafifçe hiperdensdir.

İntravenöz kontrast madde verilmesini takiben başlangıçta pituiter kapiller yatakda kontrast tutulumu olur, daha sonra sentrifugal tarzda bezin periferine doğru kontrast madde yayılır.Kontrast maddenin bolus tarzında verilmesini takiben 60 saniye içerisinde adenohipofiz, kavernöz sinüslerden az olmakla beraber beyin parankimine oranla yoğun kontrast fiksasyonu gösterir. Nörohipofiz ise çok düşük kontrast tutar. Adölesan çağda olan ve menstrüasyon gören kadınlarda boya tutulumu tam homojen olmayabilir. Pituiter bez komşu kavernöz sinüslere göre daha az miktarda kontrast madde tutmaktadır. Pituiter bezin kavernöz sinüsle komşu olan lateral duvarı kontrast verilmesini takiben net olarak görülebilir hale gelmektedir.

Koronal kesitlerde hipofiz bezinin üst kenarının genellikle düz veya hafifçe yukarıya doğru konkav olduğu görülmektedir.Fakat olguların %5 kadarında, özellikle genç kadınlarda, üst kenarın konvek-site gösterdiği tespit edilmiştir(1).Bezin üst kenarında pituiter stalkın

diafragma selladan geçtiği açıklıkda yukarı doğru üçgen şeklinde bir kabarıklık normal şahıslarda görülebilmektedir. Sfenoid sinüsde görülen varyasyonlar sella tabanında asimetri yaparak bezin üst kenarının konveks hale gelmesine neden olabilmektedir. Nadiren sfenoid sinüsün yukarı doğru aşırı pnemotizasyonu sonucu pituiter fossa olmaz ve gland sfenoid sinüs tavanına oturmuş gibi gözlenir. Böyle durumlarda aksiyel kesitlerde BT görünümü yanlışlıkla bezin yüksekliğinin artmış gibi algılanmasına neden olabilir. Yine sella tabanının transvers çapının daralmış olması veya İnternal Karotid arterlerin interkavernöz segmentlerinin pituiter glanda fazla yaklaşması sonucu hipofiz bezi üst kenarında bir konveksite oluşur. Bu durum patolojik bir sonuç gibi gland yüksekliğinde artmaya neden olur.

Bezin ortalama yüksekliği kadınlarda (4.4+1.4 mm) erkeklere göre (4.4+1.1 mm) biraz daha fazladır. Bununla birlikte glandın yüksekliğinin Haughton serisinde 1.4 ile 6.7 mm arasında değişebileceği tespit edilmiştir(1). Genel eğilim gland yüksekliğinin 8 mm'yi aştığı durumları patolojik kabul etmek yönündedir. Fakat bu da mutlak değildir. Çünkü herhangi bir endokrin rahatsızlığı ve hamileliği olmayan genç kadınlarda hipofiz yüksekliğinin 9 mm bulunabildiği bildirilmiştir (1).

Hipofiz bezi aksiyel kesitlerde suprasellar sistern altında ve sfenoid sinüs tavanı arasında parsiyel volüm etkisine bağlı olarak koronal kesitlerde ki kadar iyi görülemez. Hipofiz arka lobu (nörohipofiz) %50 oranında aksiyel kesitlerde görülebilmektedir. Sella tursika genişlemiş ise arka lobun görülebilirliği artmaktadır. Kontrast madde verilmesini takiben arka lob sadece bir veya en fazla iki kesitte 4-5 mm uzunluğunda ve 2-3 mm kalınlığında oval bir halka şeklinde görülebilmektedir(1).

### Sella Tursika

Aksiyel kesitlerde dorsum sella ve ön duvar iyi görüntülenebilmektedir. Sfenoid sinüsün dorsum sella içine uzanan pnemotizasyonu izlenebilir. Sellanın ön-arka ve transvers uzunluğunun ölçümü yapılabilir. Önde optik kanalla olan ilişki iyi görülür. Orta klinoid çıkıntılar ve sellar spinler aksiyel kesitlerde tespit edilebilirler. Kalsifiye petroklinoit ligaman da aksiyel kesitlerde görülebilir.



Koronal kesitler ile sella tabanı çok iyi incelenebilmektedir. Sella tabanı düz, konkav veya konveks olabilir. Tabanın konkavlığının artması intrasellar patolojilerin ve KİBAS'ın lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Sella tabanının kalınlığı genellikle 1 mm'den azdır. Kalınlık sella tabanı boyunca sabit değildir. Sfenoid sinüs septalarının sella tabanına tutunduğu yerlerde lokalize incelmeler görülebilmektedir. Sfenoid sinüs pnemotizasyonunun derecesi ve patolojileri koronal kesitlerde iyi değerlendirilebilmektedirler.

### Suprasellar Sistem

Pentagonal sistem veya kiazmatik sistem de denmektedir. Pituitier glandın üst kenarı suprasellar sistemin alt kenarı ile sınırlıdır. Koronal kesitlerde suprasellar sisterna tabanı aşağıda üçgen şeklinde görülür. Kontrastlı kesitlerde sisterna içerisinde İnternal karotid arterin supraklinoid segmenti ve dalları ile Baziler arter görülebilir. Yine pituitier gland ile Üçüncü ventrikülün infundibular resesi arasında dikey uzanan bir çizgi şeklinde pituitier stalk görülebilmektedir. Arka kesitlerde izlenen Baziler artere oranla daha incedir ve normalde orta hattan sapma göstermez. Aksiyel kesitlerde suprasellar sisterna kesit düzleminin pons veya interpedinküler fossadan geçmesine bağlı olarak 5 veya 6 köşeli yıldız biçiminde görülmektedir. İçerisindeki BOS nedeniyle hipodens görüntü vermektedir. Yıldızın köşelerini oluşturan çıkıntılar sisternanın interhemisferik fissür, silvian fissürler, ambient sistem ve interpedinküler sisternaya doğru olan uzanımlarını oluştururlar(1).

Pituitier stalk portal sisteme ait sıkı bir vasküler ağ ile sarılı olduğu için aksiyel kesitlerde suprasellar sistem içerisinde hiperdens noktasal bir imaj vermektedir.

Aksiyel kesitlerde suprasellar sisterna içerisinde Optik sinirler ve Kiazma "U" şeklinde görülürler. Kiazma önde veya arkada olabilir fakat daima orta hattadır.

### Kavernöz Sinüsler

Kavernöz sinüs dış duvarındaki dura kılıfı kontrast madde verildiğinde yoğun kontrast tutulumu göstermektedir. Dinamik kontrastlı

çalışmalarda internal karotid arter kavernöz sinüs içerisinde iyi görüntülenmektedir.Sigmoidal şeklinden ötürü arteri koronal ve aksiyel incelemelerde tek bir kesitte bütünüyle görüntülemek mümkün olmaz. İnternal karotid arter kavernöz sinüsün medial kısmında yerleşmiştir ve hipofiz bezinin lateral kenarı ile arasında sadece 1-2 mm mesafe bulunmaktadır.Arteriosklerozis'de yaşlılarda, arterin elongasyonlarında, İnternal karotid arter pituiter gland ile direkt temas etmekte ve bezin şeklini değiştirebilmektedir. İnternal Karotid arter bir venöz pleksus tarafından sarılmıştır.Venöz pleksus arterin lateralinde daha fazla olmak üzere kontrast tutmaktadır. Sağ ve sol kavernöz sinüsler arasındaki vasküler bağlantılar dorsum sella arka yüzünde bir çukurluk içinde bulunan Baziler sinüs dışında visalize olmamaktadırlar. Kavernöz sinsden geçmekte olan kranial sinirler kontrast tutan venöz pleksus içerisinde yuvarlak veya oval defektler olarak görülürler. Okulomotor sinir koronal incelemede nden geçen kesitlerde her zaman anterior klinoid proseslerin hemen altında görülmektedir(1). nc sinirin büyüklüğü ve attenüasyon değeri değişik olabilmektedir. Bazı durumlarda genişlemiş bir Okulumotor sinire ait hipodens saha, yanlışlıkla kavernöz sinüs n kısmına lokalize bir yağ birikimi olarak değerlendirilebilmektedir. Kavernöz sinüsün n kısmında genişce bir hipodens saha görülmesi üçüncü ve dördüncü kranial sinirlerin ortak bir dural kılıf içinde bulunmasından da ileri gelebilir. nden geçen koronal kesitlerde altıncı sinir kavernöz sinüsün alt kısmında internal karotid arterin hemen lateralinde görülmektedir

Sellanın ortasından geçen koronal kesitlerde kavernöz sinüsün lateral duvarının en üst kısmında üçüncü sinir görülmektedir. Trigeminal sinirin oftalmik bölümü lateral duvarın alt kısmında bulunmaktadır.En geriden dorsum sellaya paralel olarak geçen kesitlerde Gasser ganglionu petroz kemiğin hemen n kısmına lokalize oval bir kitle olarak görülmektedir.

Aksiyel kesitlerde kranial sinirler koronale göre daha az oranda görülebilmektedirler. Kavernöz sinüsün posteroinferiorunda Meckel Cave içinde Gasser ganglionunu görmek her zaman mümkündür.

Kavernöz sinüsün ön kısımlarında, süperior orbital fissürün yakınında bir takım yağ birikintileri normalde görülebilmektedir. Fakat yağ depositlerinin sinüsün arka ve orta kısımlarında veya pituiter bez ile kavernöz sinüs arasında görülmesi normal değildir. Bu durum genellikle Cushing Hastalığında görülmektedir (1).

## PATOLOJİ

Pituiter tümörlerin büyük çoğunluğu adenohipofizden köken almaktadırlar ve bunların neredeyse tamamı benign adenomlardır. Pituiter karsinomlar ve posterior lobdan köken alan tümörler nadirdirler (34). Pituiter adenomlar tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık % 4-5'ini, sellar bölgede görülen neoplazmların ise %85'ini oluşturmaktadırlar.

Pituiter adenomlar her iki seksde her yaşta görülebilmekle beraber erkeklerde bilhassa 20-50 yaşları arasında olmak üzere biraz daha fazla rastlanmaktadır (34). 20 yaşın altında az, 10 yaşın altında ise nadir olarak görülürler (15).

Çeşitli otopsi serileri incelendiğinde sağlığında pituiter bezle ilgili herhangi bir yakınması olmayan vakalarda % 4.8 ile 27 arasında değişen oranlarda pituiter adenom tespit edildiği görülmektedir. (8,27,24). Bunların çoğu küçük adenomlardır ve ancak mikroskopik incelemede tespit edilmektedirler. Gross incelemede görülebilir büyüklükte olan adenomlar tesadüfen bulunan pituiter adenomların %4 'ünü oluşturmaktadırlar(8). Otopsi serilerine ait uç değerler dikkate alınmayacak olursa, veriler erişkin pituiter bezlerin ortalama % 10 ila 20 'sinde adenom gelişme olasılığının mevcut olduğuna ve bu şahısların büyük çoğunluğunun herhangi bir yakınma ortaya çıkmaksızın hayatlarını tamamlayacaklarına işaret etmektedir. Öte yandan radyolojik görüntüleme yöntemlerinde ki ilerlemeler bazı kitleleri erken dönemde henüz semptom vermeden tespit etmeyi mümkün kılmıştır. Başka nedenlerden ötürü yapılan radyolojik tetkikler sırasında tespit edilen pituiter adenomlara tesadüfi pituiter adenomlar anlamına gelen "pituiter insidentalamo" denilmektedir (27,24).

Hipofiz adenomlarını boyanmalarına, hücre tiplerine, tümörün büyüklüğüne ve yayılımına, salgıladıkları hormonlara ve radyolojik olarak sellanın görünümüne göre sınıflandırmak mümkündür.

Yakın zamana kadar hipofiz adenomları hemotoksilen-eozin ile boyanabilme özelliğine göre asidofilik, bazofilik ve kromofob adenomlar olarak 3 grupta incelenirlerdi. Asidofilik adenomların GH ve prolaktin, bazofilik adenomların ise ACTH, TSH, FSH ve LH sekrete ettikleri kabul edilirdi. Kromofob adenomların hormonal açıdan inaktif oldukları düşünülürdü.

Günümüzde geçerli olan modern sınıflandırma adenomları sektere ettikleri hormon tipine göre sınıflandırmaktadır. İmmünohistolojik tekniklerle ve elektron mikroskobu kullanılarak immün reaktif hormon içeren veziküller tespit edilmekte ve tümörün geliştiği hücre tipi anlaşılmaktadır. Bu sınıflandırma pituitar adenomları anlamamıza katkıda bulunmakla beraber uygulanması zor teknikler gerektirmektedir. Ayrıca adenomların subgruplarının bir çoğunun önemi ve spesifik morfolojik karakterleri bilinmemektedir.

Pratikte pituitar adenomlar endokrin aktif ve endokrin inaktif olarak ikiye ayrılabilirler. Endokrin aktif adenomlar immünoreaktif anterior lob hipofiz hormonlarını içeren ve aşırı miktarda hormon sekrete etme potansiyeli olanlardır. Endokrin inaktif tümörler ise (null cell adenomlar) klinik, biokimyasal veya immunohistolojik herhangi bir hormon üretimi bulgusu vermeyen tümörlerdir. Endokrin aktif adenomlar tüm adenomların % 70-75'ini oluşturmaktadırlar. Hiper-prolaktinemi, prolaktin hücre adenomlarında (prolaktinoma), asidofilik ana hücre adenomlarında, karma prolaktin hücre ve growth hormon hücre adenomlarında ve mammosomatotrop hücre adenomlarında görülebilir. Akromegali veya gigantizm; Growth hormon hücre adenomlarından, karma prolaktin hücre ve growth hormon hücre adenomlarından, asidofilik ana hücre adenomlarından ve mammosomatotrop hücre adenomlarından gelişebilir.

Prolaktin, GH ve ACTH salgılayan adenomlar fonksiyonel tümörlerin % 70'ini oluşturmaktadır. TSH, LH ve FSH salgılayan tümör-

ler ise nadirdirler. Bazen iki ayrı tip hormon salgılayan adenomlara rastlanmaktadır. Böyle durumlarda en çok GH ve prolaktin salgılanmaktadır. Ezrin, Kovacs ve Hovarth, karma GH hücre ve prolaktin hücre adenomlarının, bu hormonları salgılayan farklı hücre kolonlarından oluştuğunu bildirmişlerdir(8). De Lellis ise bu tip adenomların bazılarının her iki hormonu da salgılayabilen tek bir hücreden gelişebildiklerini öne sürmüştür(34). Karma GH hücre ve prolaktin hücre adenomlarının kliniğini GH sekresyonuna bağlı akromegali oluşturmaktadır. Kan prolaktin seviyeleri de yükselmiş bulunabilir. Fakat prolaktinin yükselmiş bulunması tümörün prolaktin salgıladığı anlamına gelmemektedir. Çünkü adenom kitle etkisi ile stalkı komprese edecek olursa, PİF'ün transportunu ve hipofizin non-adenomatöz hücrelerinden prolaktin salınımının artmasına neden olur. Bu tip prolaktin sekresyonlarına sekonder hiperprolaktinemi denmektedir. Prolaktin sekresyonunun kaynağını ayırt edebilmek için tümör dokusunun immünohistokimyasal incelemesi gereklidir. Akromegalik hastalarda hiperprolaktinemi görüldüğünde bunun sekonder mi yoksa karma GH hücre-prolaktin hücre adenomundan mı ileri geldiğini anlamamanın önemi vardır. Çünkü bazı yazarlar GH ve Prolaktin salgılayan adenomları olan akromegallerin sadece GH salgılayan adenomu olan hastalara oranla, dopamin agonistleriyle çok daha başarıyla tedavi edildiğini bildirmişlerdir (40). Plurihormonal adenomlar ise birden fazla adenohipofiz hormonu üreten tümörlerdir. Plurihormonal adenomlar Growth hormon veya prolaktin'den birine ilaveten bir veya daha fazla glikoprotein yapısında (genellikle TSH) hormon sekrete eden tümörlerdir. Plurihormonal adenomlarda salgılanan hormonlara ait klinik bulgular genellikle görülmez, bu tümörün salgısının immünoreaktif olduğunu fakat biyolojik açıdan inaktif olduğunu gösterir.

Nöroşirürjiyenler pituiter adenomları boyutlarına göre sınıflandırma eğilimindedirler. Pituiter adenomlar gross olarak mikroadenomlar (10 mm den küçük) ve makroadenomlar olarak (10 mm'den büyük) ikiye ayrılmaktadırlar. Makroadenomlar da invaziv ve non - in-

vaziv olarak ikiye ayrılırlar. Ekstrasellar ekstansiyon gösteren çevre kemik yapıları destrükte edip, venöz sinüsleri ve nöral elemanları komprese eden adenomlar invaziv adenomlardır. Sella tabanı destrükte olsa bile tümör duramater ile sınırlı kalmışsa adenom, enclosed veya non-invaziv adenom olarak bilinir. Endokrin aktif adenomlar salgıladıkları hormonlara ait klinik bulgular ile erken dönemde henüz mikroadenom safhasında tespit edilebilmektedirler. Growth Hormon salgılayan mikroadenomlar ön hipofizinin ön-yan tarafında, ACTH salgılayanlar arka-orta bölümde, tirotropin salgılayanlar ön-orta bölümde ve prolaktinomalar arka-yan tarafta yerleşme eğilimindedirler.

#### **Pituiter Adenomların Sınıflandırılması :**

1) Hematoksilin-eozin ile boyanmalarına göre;

- \* Asidofilik
- \* Bazofilik
- \* Kromofob

2) Büyüklüğüne göre;

- \* Mikroadenom
- \* Makroadenom

3) Sekretuar özelliğine göre;

- \* Endokrin aktif
- \* Endokrin inaktif

4) Radyolojik ve intraoperatif özelliklerine göre;(17)

\*Grade 0: Normal pituiter bez ve normal konfigürasyonda sella.

\*Grade I: İntrapituiter adenom (Adenom <10mm) Sella normal büyüklükte fakat konfigürasyonda minimal değişiklikler (incelme, lokal kabarıklık, çift kontur gibi) mevcut.

\*Grade II: İntrasellar adenom (Adenom > 10 mm) Global genişlemiş sella fakat duvarlarda destrüksiyon yok.

\*Grade III: Diffüz adenom. Sella genişlemiş veya normal büyüklükte fakat sella tabanında lokalize destrüksiyon mevcut.

\*Grade IV: İnvaziv Adenom. Sella duvarlarında yaygın destrüksiyon, sella konturlarında kayıp (fontom sella) mevcut.



5) Orjin aldığı hücre tipine (sitogenezi) göre:(8,34)

- \*GH hücre adenomları
  - A.Granülden fakir
  - B.Granülden zengin
- \*Prolaktin hücre adenomları
  - A.Granülden fakir
  - B.Granülden zengin
- \*Karma GH-Prolaktin hücre adenomları
- \*Kortikotrop hücre adenomları
  - A.Fonksiyonel
  - B.Sessiz
- \*Plurihormonal adenomlar
- \*Gonodotrop hücre adenomları
- \*Tirotrop hücre adenomları
- \*Non-fonksiyonel adenomlar
  - A. Null cell
  - B. Onkositomalar

### **KLİNİK TABLO**

Pituiter adenomların meydana getirdiği klinik tablo genel semptom ve bulgular ve endokrinopatilere ait bulgular olarak iki grupta incelenebilir.

### **GENEL SEMPTOM VE BULGULAR**

Bunlar tümör kitlesinin komşu hipofiz dokusunu ve çevre parasellar yapıları komprese etmesinden kaynaklanan bulgulardır. Bu tip lokal kitle etkisiyle ortaya çıkan semptom ve bulgular genellikle belirli bir büyüklüğe ulaşmış ve ekstrasellar ekstansiyon göstermiş endokrin inaktif adenomlarda görülürler. Endokrin aktif adenomlar ise salgıladıkları hormonlara ait klinik bulgularla lokal kitle etkisi yapacak büyüklüğe ulaşmadan teşhis edilmektedirler.

Pituiter adenomlarda en sık görülen semptom ve bulgular görme ile ilgili olanlardır.

**Görmeyle ilgili bulgular:** Pituitar adenomlarda görülen klasik görme alanı defekti inkomplet bitemporal hemianopsidir. Başlangıçta üst temporal kadranlar tutulur daha sonra inferior temporal kadranlar da tutularak hemianopsi teşekkül eder. Bu defektin nedeni kiazma alt ön kısmında çaprazlaşmakta olan nazal liflerin suprasellar ekstansiyon gösteren pituitar adenomun yaptığı direkt kompresyon veya iskemiye bağlı olarak zedelenmesidir. Suprasellar ekstansiyon gösteren pituitar adenomlarda görülen bir başka görme alanı defekti ise kavşak skotomudur (junctional scotoma) . Bu tümörün optik sinirlerden birinin altına doğru yayıldığı durumlarda görülür. Aynı tarafta körlük karşı tarafda superior temporal quadrianopsiden oluşur. Körlüğün sebebi optik sinirin tamamıyla atrofiye uğramasıdır. Karşı tarafta görülen temporal quadrianopsi ise bu taraftan gelen inferior nazal liflerin kiazmada çapraz yaptıktan sonra kısa bir mesafe karşı tarafın optik siniri içine doğru uzanıp, bir kıvrım yapıp, optik traktusa katılmak üzere geri döndüğü yerde (Von Wilbrand's Knee) tutulmasıdır. Tümörün geriye doğru büyüüp optik traktusu tuttuğu durumlarda ise homonim hemianopsi görülür.

Mevcut görme alanı defektleri başlangıçta hasta tarafından fark edilmeyebilir. Görme alanı defekti ilerleyip maküler görme de zarar gördüğü zaman görme azalması veya bulanık görme yakınmaları ortaya çıkar. Pituitar adenomlarda kiazma ve optik sinirlerin basısına bağlı görme ile ilgili semptomlar genellikle yavaş gelişirler. Bunun istisnası hipofiz apopleksisidir. Burada saatler içinde görme kaybı gelişir.

Pituitar adenomun kiazma ve optik sinirler üzerinde yaptığı basının genişliğine ve süresine bağlı olarak papilla normal veya atrofik olabilir. Büyük tümörlerde ve uzun süreli kompresyonlarda primer optik atrofi gelişir. Sfenoid sinüse yayılıp, optik kanalın alt duvarına doğru uzanan tümörlerde de optik sinir kompresyonuna bağlı optik atrofi gelişmektedir.

Görme fonksiyonlarını değerlendirirken en objektif testlerden bir tanesi de afferent pupilla defektinin veya Marcus Gunn belirtisinin mevcudiyetinin tespit edilmesidir. Bu belirtinin olması aynı taraftaki optik sinirin prekiazmal bölümünde bir lezyonun olduğuna işaret eder.



**Baş ağrısı:** Hipofiz adenomlu hastaların çoğunda mevcuttur. Sellanın genişlemesi neticesinde ağrıya duyarlı diafragma sella ve kavernoöz sinüs durasının gerilmesi ağrının nedenidir. Ağrının lokalizasyonu ve tipi spesifik değildir.

**Kavernöz sinüs içerisindeki kranial sinir felçleri:**

Pituiter adenomların kavernoöz sinüs içindeki kranial sinirleri tutması nadir görülür. Eğer pituiter adenom kavernoöz sinüse invaze olursa III., IV. ve VI. kranial sinirlerin tutulumuna bağlı olarak ekstraoküler kaslarda kısmi veya tam kuvvetsizlik görülebilir. Pitoz oluşumu nadirdir (26). Bu kranial sinirler sinüse girdikleri bölgede duranın kenarında komprese olmaktadır. Kavernoöz sinüs içinde kranial sinirler tutulduğunda en sık tutulan III. sinirdir (26). Aynı mekanizmayla V. sinirin 1 ve 2 nci dalları tutulabilir ve yüzde hipoestezi meydana gelir.

**Rinore:** Durayı ve sella tabanını erode eden adenomlarda bazen rinore görülebilmektedir. Rinore bromokriptin tedavisi sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni bromokriptinin tümör kitlesini küçültmesi (shrinkage) ve dolayısıyla dura ve sella tabanında mevcut olan defekt üzerindeki tıkaç fonksiyonunun azalarak likörün drene olabileceği bir pasajın meydana gelmesidir(10).

**Hidrocefali:**Suprasellar ekstansiyon gösteren makroadenomlar III. ventriküle ulaştığında önce III. ventrikülün ön bölümü komprese olur daha da büyüyecek olurlarsa foramen Monro'yu obstrükte eder ve hidrocefaliye neden olurlar. Bu da baş ağrısı, papil stazi, letarji ve koma gibi bulguların gelişmesine neden olabilir.

**Hipotalamo - Pituiter Aksın Bozulması:**

Pituiter adenom tarafından pituiter bezin geri kalan kısmının, stalkın veya hipotalamusun kompresyonuna bağlı olarak değişik derecelerde hipopituitarizm görülebilir. Hipopituitarizmin meydana gelmesi için pituiter bezin % 80'inden fazlasının basıya uğraması gerekmektedir. Hipopituitarizmin klinik bulguları eksik olan hormonun cinsine ve ne ölçüde eksik olduğuna bağlıdır. Hormon salgılayan hücreler arasında basıya en hassas olanlar gonodotropin salgılayan hücrelerdir, en dirençli olanlar ise prolaktin sekrete eden hipofiz hücreleridir.

GH eksikliği: Normal büyümesini tamamlamış insanlarda GH eksikliğinin yol açtığı belirgin bir klinik bulgu tespit edilmemiştir. Çocuklarda linear büyümenin bozulmasına bağlı cücelik gelişmektedir.

Gonadotropinlerin eksikliği: Çocuklarda FSH ve LH eksikliği gonadların normal gelişmesinin ve hormon sekresyonunun aksamasına neden olur. Pubertede seksüel kılların gelişmesi, genital organların büyümesi ve sesin olgunlaşması gibi sekonder seks karakterleri gelişmez. Kızlarda göğüslerin büyümesi ve menarj gerçekleşmez iken erkek çocuklarında spermatogenezis bozukluğu olur. Eğer gonadotropinlerin noksanlığında, ACTH, GH ve TSH salınımları normal olarak devam eder ise, linear büyüme normal epifizeal kapanma zamanının ötesine devam eder ve bir eunükoid vücut şekli ile sonuçlanır.

Erişkinlerde FSH ve LH noksanlığı gelişecek olursa seksüel olgunlaşma sırasında meydana gelen değişikliklerde kısmen geri dönüş veya gerileme meydana gelir. Erkeklerde gonadotropin yetersizliğinin en erken bulgusu libido ve potans kaybıdır. Buna paralel olarak prostatda atrofi, spermatogenezisde bozulma ve daha sonra sakalların büyüme hızında azalma ortaya çıkar. Kadınlarda libido kaybı ve menseslerde kesilme meydana gelir. Göğüslerde atrofi genellikle görülmez fakat meme uçları pigmentasyonlarını kaybedebilirler. Eğer hipofiz yetersizliği bir prolaktin salgılayan adenomun veya hipotalamusu ve stalkı komprese edip PİF'ün sirkülasyonunu etkileyen bir suprasellar lezyonun sonucunda ortaya çıktıysa, her iki cinsde de galaktore görülebilir. Her iki cinsde gonadların yetersizliğine, aksiller pubik, göğüs ve ekstremitelerdeki kıllarda azalma veya incelme eşlik eder. Skalpta saçlarda azalma olmaz. Hastaların cildleri soluk ve atrofik görünüm alır ve özellikle yüz derisinde küçük çiller vardır.

Tiroid Yetersizliği: TSH noksanlığına bağlı olarak gelişen sekonder hipotiroidide hastaların çoğunda yetmezlik uzun süreli olsa bile ortaya çıkan klinik tablo primer hipotiroidiye nazaran daha ılımlı olmaktadır. Pituitar-tiroid aksının bozulması aktivasyonda azalma, deride kuruluk, terlemede azalma, soğuğa karşı dayanıksızlık, DTR'lerde azalma ve hiperkolesterolemi gibi semptom ve bulgulara neden olmaktadır.

Adreno-Kortikal Yetmezlik: ACTH noksanlığı adrenal korteksden hormon salgısının bozulmasına neden olur. Hastada enfeksiyon ve diğer stresslere dayanıksızlık gelişir. İştahsızlık, halsizlik ve hipotansiyon mevcuttur. Hipoglisemi atakları görülür. Adrenal fonksiyonlar tümüyle kaybolduğunda stress durumlarında hasta kollapsa girebilir.

Yukarıdaki bulguların dışında ilerlemiş hipofiz yetmezliklerinde dalgınlık, halsizlik, yaygın kas ve eklem ağrıları, zayıf etkilenmeye müsait bir kişilik, göz ve ağız çevresinde kırışıklıklar ve orta derecede bir anemi gibi herhangi bir hedef bezin yetersizliğine bağlanamayan semptom ve bulgular da ortaya çıkmaktadır.

Prolaktin noksanlığı: Prolaktinin yetersiz salgılanmasına ait bulgular fazla bilinmemektedir. Prolaktin noksanlığında Sheehan Sendromunda görüldüğü gibi laktasyon gerçekleşmemektedir.

#### **Çevre Beyin Parankiminin Tutulumu:**

Pituiter adenomlar, frontal ve temporal loblar gibi komşu beyin dokularını komprese edebilecek büyüklüğe ulaşabilirler. Bu çeşit neoplazmların yavaş büyüme özelliğinde olması semptom ve bulgular ortaya çıkmadan böylesine iri hacimlere ulaşmalarını mümkün kılar. Frontal lobların tutulumu şahsiyet değişikliklerine, hafıza bozukluklarına, temporal lobların kompresyonu, nöbetlere neden olabilir.

Pituiter adenomların çoğunun hormonal açıdan inaktif olmaları, endokrinopati yapmaksızın fark edilmeden büyük boyutlara ulaşmaları mümkün kılmaktadır.

### **ÖZEL SEMPTOM VE BULGULAR**

Hipofiz Apopleksisi ve salgılanan hormonun yol açtığı klinik bulgular olarak 2 grupta incelenebilir.

#### **1-Hipofiz Apopleksisi:**

Pituiter apopleksi'de mevcut hipofiz adenomu içerisinde enfarkt, hemoraji veya nekroz meydana gelmesi nedeniyle adenomda ödeme bağlı şişme meydana gelmekte ve büyüyen adenom çevre nöral ve vasküler yapıları komprese ederek klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Hipofiz apopleksisi ani olarak gelişmekte ve başlangıç semptomu şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma olmaktadır. Giderek uykuya meyil hali, konfüzyon, ateş, ense sertliği, progresif vizyon kaybı ve okulomotor paralizi gelişir. Görmede bozulma dakikalar veya saatler içerisinde artarak körlük ile neticelenebilir. LP yapılırsa likör kanlı bulunabilir.

Pituiter apopleksi genellikle tanı konulamayıp, tedavisinde gecikmiş hipofiz adenomlarında ortaya çıkmaktadır. % 30 vakada bilinen pituiter adenomların takibi sırasında görülmüştür (15). Genellikle akromegaliye ve Cushing hastlığına yol açan adenomlarda rastlandığı ileri sürülmüştür. Hipofiz tümörü nedeniyle radyoterapi gören veya bromokriptin tedavisi alan hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir.

### ***2-Endokrinopatiler:***

Adenohipofizden GH, PRL, FSH, LH, TSH ve ACTH salgılanmaktadır. Kendilerini kitle etkileri ile belli eden kromofob adenomlarının yanısıra bu hormonların herbirini salgılayan tümörler de tanımlanmıştır. Kromofob veya nonfonksiyonel terimi yanıltıcı olabilir çünkü elektron mikroskobu altında bu tümör hücrelerinin sekretuar elamanlar içerdikleri anlaşılmıştır. Bu tümörlerin bazılarının henüz günümüzde bilinmeyen maddeler salgılamakta olmaları ihtimali vardır. TSH ve gonodotropinleri salgıyan tümörler nadir iken GH, ACTH ve Prolaktin salgılayan tümörler daha yaygındırlar. Eskiden en yaygın olanın GH salgılayan adenomlar olduğu düşünülürdü. ACTH salgılayan tümörlere daha az rastlanırdı. Prolaktin salgılayanlar ise en az idi. Fakat hormon seviyelerinin ölçümleri ile ilgili metodlar yaygınlaşmaya başlayınca anlaşıldı ki prolaktin salgılayan tümörler en sık görülenlerdir. Hormonal açıdan aktif pituiter tümörlerin gerçek sıklığı, preoperatif çeşitli hormon ölçümleri yapılarak ve eksize edildikten sonra immünohistolojik çalışmalar yapıp hangi hormonu sekrete ettikleri anlaşılabilir. Bir pituiter adenomun preoperatif hormon çalışmaları normal olmasına rağmen aslında prolaktin üretmekte olması mümkündür. Çünkü bazı prolaktin salgılayan tümörler stimülasyon testlerine bile normal yanıt verebilmektedirler. Tümörün gerçek yapısı çıkartıldıktan sonra immünohistolojik çalışmalar yapılana kadar anlaşılmamaktadır.

## Growth Hormon Salgılayan Pituitier Adenomlar

Growth hormon salgılayan tümörler erişkinlerde akromegaliye yol açarlar. Çocukluk çağında veya uzun kemik epifizleri kapanmadan önce adölesanlarda growth hormon salgılayan bir pituitier adenom gelişecek olursa gigantizm görülür.

Growth hormon seviyelerinin yüksek bulunduğu hastalarda sebep bir takım istisnalar dışında daima bir pituitier tümördür. Nadiren pulmoner karsinoidlerde ve pankreas adacık tümörlerinde akromegalik tablo görülebilmektedir.

Akromegali veya gigantizm'de hangi temel nedene bağlı olarak GH salgılayan bir pituitier tümörün geliştiği bilinmemektedir. Bu tesadüfi olabilir veya hipotalamik bir bozukluktan kaynaklanabilir. Örneğin GHRF salınımı artmış veya somatostatin salgılanması azalmış olabilir. Veya GHRF ve somatostatin arasındaki dengenin bozulmasından bir pituitier tümör kaynaklanmış olabilir.

Akromegalinin başlıca bulguları membranöz kemiklerde enine büyümeye bağlı yüz, el ve ayak kemiklerinde genişlemedir. Kafa kemiklerini dış tabulası kalınlaşmıştır. Supra orbital kemikler belirginleşmiş ve öne doğru protrüde olmuştur. Çene genişlemiş ve öne doğru çıkıktır. Paranasal sinüsler genişlemiştir. Dişler arası mesafe artmıştır. Cild yağlıdır. Burun ve dudaklar hipertroftiktir. Tüm bu bulguların oluşturduğu yüz görünümü akromegali için patognomoniktir.

Laringeal kıkırdak ve yumuşak dokularda deformitelere bağlı olarak hastanın sesi kalındır. Ekstremitte kasları hipertroftik olmasına rağmen kuvvetsizlik ve çabuk yorulma yakınması mevcuttur. El ve ayaklar genişlemiştir. Topuklar kalınlaşmıştır. Karpal ligamentde hipertrofiye bağlı karpal tünel sendromu görülebilmektedir. Visseral organlarda da büyüme vardır. Kardiomyopati, kronik akciğer hastalıkları D. Mellitus ve hipertansiyon visseral organlarda büyümelere eşlik edebilmektedir.

Halsizlik, baş ağrısı , eklem ağrıları, aşırı terleme gibi yakınmalara da rastlanmaktadır.



Akromegalisi olan veya şüphelenilen hastalarda radyolojik çalışmalarına ilaveten GH ve Somatomedin - C seviyeleri ölçülmeli ve glukoz yükleme testi yapılmalıdır.

*GH Seviyesi:* Aktif akromegalisi olan hastaların % 90'unda GH serumunda yükselmiştir (> 10 ngr/ml) . Akromegali dışı bazı durumlarda da serum GH seviyelerinde ılımlı yükselmeler olmaktadır. Estrogen ve L-dopa kullanan hastalarda, açlık ve hipoglisemi durumlarında, stress ve ekzersiz ile GH seviyeleri artmaktadır. Normal değerler kadınlar için 10 ngr/ml veya altı, erkekler için 5 ngr/ml ve altıdır. 5-10 ngr/ ml arası seviyeler akromegaliklerde görülebildiği gibi normal insanlarda da rastlanabilmektedir.

*Somatomedin C seviyesi:* GH periferdeki dokular üzerindeki büyüme etkisini somatomedinler denen, karaciğerde sentez edilen ve insüline benzer yapıları olan bir grup polipeptidler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Somatomedin seviyeleri akromegaliklerde artmış bulunmakta ve yükselmiş GH ile ilgili bulgu ve semptomlarla iyi korelasyon göstermektedirler. GH değerleri normal bulunmasına rağmen akromegaliden şüphelenilen vakalarda somatomedin seviyeleri artmış bulunmaktadırlar.Somatomedin C seviyesinin akromegalinin tanı ve tedavisinde GH'a göre daha güvenilir bir parametre olduğu düşünülmektedir.

*Glukoz Yükleme Testi:* Normal insanlarda hiperglisemi mevcudiyetinde GH seviyelerinde azalma tespit edilmektedir.Bu amaçla 100 gr glukoz oral yolla verilir. Test öncesinde ve 2 saat sonra serum GH ölçümleri yapılır. Beklenen cevap GH seviyelerinin 0 veya 1 ngr/ml'nin altına düşmesidir. Fizyolojik sebeplerle (açlık, ekzersiz, estrogen tedavisi.....) yükselmiş bulunan GH seviyeleri glukoz tolerans testinde normale dönerler. Akromegalide ise GH değerleri azalabilir fakat normale dönmez. Genellikle değişmeden kalır.

GH ve somatomedin C seviyelerinin dışında akromegalide serum glukoz, Ca<sup>++</sup>, alkalin fosfataz, inorganik fosfat değerlerinde ve bazal metabolizma hızında artışlar olabilmektedir. İdrarda hidroksi-prolin atılımı artmış bulunmakta ve adenom suprasellar ekstansiyon gösterdiğinde BOS'da GH miktarı 1 ngr/ml'nin üzerine çıkmaktadır.

Aktif akromegalisi olan bazı hastalarda GH değerleri normal sınırlar içinde bulunabilmektedir. Yine ılımlı akromegalik değişikleri olan hastalarda GH'un normal bulunması hekimi akromegali tanısından uzaklaştırmamalıdır. Böyle hastalarda glukoz tolerans testi yapıldığında GH değerlerinde ( normal sınırlar içinde bulunsa bile) beklenen azalma olmayacaktır. Buna karşılık akromegali şüphesi olan bir hastada glukoz tolerans testinde GH değerinin 1 ngr/ ml'nin altına düşmesi, bu hastada akromegaliye yol açan bir pituiter tümör bulunmadığının güvenilir bir göstergesidir.

Akromegali nedeniyle tedavi gören hastalarda GH değerleri normale dönse bile glukoz yükleme testinde tedavi sonrasında beklenen azalma ortaya çıkmamaktadır. Tedavi sonrası akromegalik hastaların değerlendirilmesinde TRH stimölasyon testi kullanılabilir. TRH normal şahıslarda GH salınımını uyarmazken, akromegalik hastalarda GH salınımını artırır. Tedavi sonrası GH seviyeleri normale dönen hastalarda TRH testi yapıldığında serum GH seviyelerinde artış meydana gelirse bu hastaların rekürrens açısından normal TRH yanıtı hastalara göre daha riskli oldukları kabul edilir.

### **ACTH Salgılayan Pituiter Adenomlar**

Pituiter adenom tarafından aşırı ACTH salgılanması sonucu Cushing Hastalığı oluşur. Cushing hastalığının temelinde hipotalamik bir bozukluğun olduğu düşünölmektedir. Hastalığın CRF'ün aşırı salgılanmasından mı veya CIF'ün eksikliğinden mi veya bu iki zıt faktör arasındaki dengesizlikten mi ileri geldiği bilinmemektedir. Santral sinir sisteminin yüksek alanlarının pituiter bez ile sürrenal bez arasındaki aksın fonksiyonlarını değiştirebileceği bilinmektedir. Çünkü şiddetli fiziksel ve emosyonel stress durumlarında plazma ve idrar kortikosteroid seviyelerinin yüksek bulunması nadir rastlanan bir bulgu değildir.

Cushing hastalığı Cushing Sendromuna yol açan sebeplerden biridir. Cushing sendromlarının % 60-80'ini, ACTH salgılayan pituiter tümörler (Cushin hst.lığı) oluşturmaktadır.

Cushing sendromunda Şu semptomlar bulunur: Yüzde, ensede, göğüste, supraklaviküler çukurlarda ve karında yağ birikmesi, derinin atrofisine baēlı olarak yanakların kırmızı görülmesi ve karında uyluklarda, memelerde mor renkli çatlamaların bulunması, derinin direnç azalması sonucu kolaylıkla yaralanması, hipertansiyon, diyabet, amenore ve hirsutismus, impotans, osteoporoza baēlı kifoz, kas kuvvetsizliēi, böbrek taŐı, kloasmaya benzer pigmentasyon (özellikle yüzde) akne, sırt ve bel aērıları, baŐaērıları.

Cushing hastalığında plazma ACTH ve kortizol miktarı artmıştır. Normal insanlarda plazma kortizölü sabah erken saatde yüksek, akŐamları daha düŐüktür. Cushing hastalığında bu diurnal ritm bozulmuŐtur.

Günlük kortizol salınımının artması neticesinde kortizölün idrardaki metaboliti olan 17-hidrosikortikosteroidler (17-OHCS) de yükselmiŐlerdir.

Cushing hastalığını Cushing sendromunun diēer tiplerinden ayırt etmek için deksametazon süpresyon testi, metirapon testi ve plazma ACTH ölçümü yapılır.

#### *Deksametazon süpresyon testi*

Normal insanlarda 2 gün süre ile günde 2 mgr deksametazonun oral olarak verilmesi, ACTH salgısını süprese eder ve plazma ve idrar kortikosteroid seviyeleri % 50'den fazla azalır. Buna karşılık Cushing Syn'nun tüm formlarında 2 mgr deksametazon ile süpresyon olmaz. Deksametazon dozu 8 mgr'a yükseltildiēinde mevcut hiperkortizolizm eēer Cushing hastalığına (ACTH salgılayan pituiter adenom) baēlı ise süpresyon olur. Diēer Cushing sendromu tiplerinde ise 8 mgr ile süpresyon olmaz.

Metirapon; 11-β- hidroksilaz isimli adrenal enzimi inhibe ederek kortizol sentezindeki son adımı bloke etmektedir. Metirapon verilince 11-β- hidroksilaz inhibe olur ve plazma kortizol seviyesi düşer. Normal Şahıslarda plazma kortizölündeki bu düşme, kortizölün hipotalamo-pituiter aks üzerindeki negatif feedback etkisinin kaybolmasına neden olur ve daha fazla ACTH salınır. ACTH da adrenal bezde sterioi-



dogenezisi artırır ve steroid prekürsörü olan 11-deoksikortizol birikmesine neden olur. 11-deoksikortizol direkt olarak serumda veya idrarda 17-OHCS olarak ölçülebilir. Cushing hastalığı olanlarda metirapon testi yapıldığında idrarda 17-OHCS seviyelerinde normal değerinin 2 ila 4 misli fazla artış meydana gelir. Fakat adrenal adenom, karsinom veya ektopik ACTH salgılayan neoplazm gibi diğer Cushing sendromu tiplerinde idrarda 17-OHCS miktarında beklenen artış gerçekleşmez. Bunun nedeni Cushing hastalığında ACTH sekresyonunun hala kortizol ile inhibisyona duyarlılığını kaybetmemiş olmasıdır.

Bazen Cushing hastalığında 8 mgr deksametazona rağmen supresyon meydana gelmeyebilir. Böyle hastaları Cushing sendromunun diğer tiplerinden ayırt etmek için metirapon testi yararlı olur. Nadiren Cushing hastalığında metirapona da beklenen cevap alınmayabilir. Fakat hem metirapona hem de 8 mgr deksametazona yanıt vermeyen Cushing hastalığı henüz bildirilmemiştir.

Plazma ACTH seviyesinin yüksek bulunması ACTH salgılayan pituiter adenomlarda görülebileceği gibi ektopik ACTH salgılayan neoplazmlarda da görülebilmektedir. Bu nedenle Cushing hastalığını Cushing sendromunun diğer tiplerinden ayırt etmekte etkisi sınırlıdır.

### **Nelson Sendromu (Nelson-Salassa Syn)**

Cushing hastalığının tedavisine yönelik total veya subtotal adrenalektomi yapılan hastalarda, daha sonra hipofiz bezinde aşırı ACTH ve  $\beta$ -MSH salgılayan bir tümörün gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Hastalar hiperpigmentedirler. Şimdi bu pituiter tümörün aslında adrenalektomiden önce de mevcut olduğu ancak radyolojik olarak tespit edilecek boyutlara ulaşmasının uzun sürdüğü düşünülmektedir.

### **Prolaktin Salgılayan Pituiter Adenomlar:**

Günümüzde en sık karşılaşılan hipersekretuar hipofiz adenomu prolaktin salgılayan pituiter adenomlardır. Prolaktinomalar tüm pituiter tümörlerin yaklaşık % 30'unu oluştururlar(5). Prolaktinomalar teşhis edildiklerinde erkeklerde kadınlara göre daha büyük hacimlerde oldukları görülmektedir. Bu farklılığın nedeni bilinmemektedir. Fakat

kadınlarda endokronopatiyle ilgili bulguların erken dönemde dikkati çekmesi gerçeğiyle ilişkili olabilir. Erkeklerde tümörler genellikle daha büyük olduğundan klinik tabloda endokrin bulgulara ilaveten kitle etkisine bağlı semptom ve bulgular da görülmektedir.

Hipofiz tümörü olan bir hastada hiperprolaktineminin olması pituiter tümörün prolaktin salgıladığı anlamına gelmemelidir. Prolaktin salgılamayan başka bir pituiter tümör veya komşu yapılardan orjin alan tümörler ya hipotalamusun PİF üreten kısmını infiltre ederek veya portal kan dolaşımını bozarak PİF'in ön hipofize ulaşmasını engellerler ve normal prolaktin salgılayan pituiter hücreler üzerindeki kısıtlayıcı etkiyi ortadan kaldırarak aşırı prolaktin salgılanmasına neden olabilirler.

Pratik olarak 150 ngr/ml veya 5000 mIU/ml'den yüksek prolaktin seviyeleri prolaktinoma lehinedir(5). 150 ngr/ml'den az değerler ve özellikle 30 ila 100 ngr/ml arası olan değerler bir takım başka sebeplerden ileri geliyor olabilir. Bunlar arasında hipotiroidizm, trisiklik-antidepresanlar, fenotiazinler ve santral etkili antihipertansifler gibi belirli ilaçlar sayılabilir. Hiperprolaktinemisi olan tüm hastalarda TSH seviyesi ölçülerek primer hipotiroidizm ekarte edilmelidir. Primer hipotiroidizm olan bazı hastalarda gerek tirotrop gerekse laktotrop denenen hücrelerde hiperplazi gelişir ve buna bağlı hipofiz bezi büyüklüğü artar. PİF'in hipotalamustan adenohipofize transportunu bozarak hiperprolaktinemiye neden olan pituiter veya suprasellar lezyonlar pseudoprolaktinomalar olarak bilinirler. Böyle hastalarda prolaktin seviyeleri 100 ngr/ml'den azdırlar.

Preoperatif dönemde hiperprolaktinemisi olan bir hastada prolaktinoma tanısı koymak zor olabilir. Mikroadenomların çoğu BBT veya MRI ile görüntülenmeyebilir. TRH ve klorpromazin gibi ajanlar kullanılarak stümülasyon testleri denenmiş ise de yeterli özgüllük sağlanamamıştır. Bu nedenle prolaktinoma tanısı;

- 1- Klinik bulgulara
- 2-Hiperprolaktinomanın diğer sebeplerinin ekarte edilmesine
- 3-Serum prolaktin seviyelerinin bir prolaktinomayı düşündürecek ölçüde artmış olmasına dayanmaktadır.

Eskiden Del-Castillo, Chiari-Frommel ve Forbes-Albright gibi isimler hiperprolaktinemi sendromlarını tanımlamak için kullanılmışlardı(36). Del-Castillo sendromu bir pituiter tümör olmaksızın hiç doğum yapmamış bir kadında görülen amenore ve galaktoreyi tanımlamak için kullanılmıştır. Chiari-Frommel sendromu; bir pituiter tümör olmaksızın kadında doğum sonrası amenore ve galaktore gelişmesidir. Forbes-Albright sendromu ise bir pituiter veya suprasellar tümörü olan bir kadın hastada amenore ve galaktore olduğunda kullanılır. Diagnostik teknoloji gelişip mikroadenomların tespiti mümkün olunca eskiden Del-Castillo ve Chiari-Frommel sendromu olarak bilinen klinik tabloların aslında mevcut olmadığı bunların sebebinin prolaktin salgılayan bir mikroadenom olduğu anlaşılmıştır.

Prolaktinomaların yaklaşık%30'unda her iki cinste galaktore görülmektedir. Hiperprolaktinemi olan bazı hastaların galaktorelerinin olmasının ve diğerlerin olmamasının sebebi bilinmemektedir. Galaktore oluşumunun serum prolaktin seviyesi ile ilişkisi yok gibi görülmektedir.

Hiperprolaktinemi olan hastaların çoğunun semptomu yoktur. Bazı hastalarda semptomlar ortaya çıkmaktadır. Galaktoreye ilave olarak her iki cinste gonadlarda disfonksiyon görülebilir. Kadınlarda; sadece galaktore olabilir.Düzensiz mensesler, anovulasyon veya amenore olabilir. Menseslerdeki düzensizlik tek başına veya galaktore ile birlikte görülebilir. Artmış prolaktin graft follikülünde granüloza hücrelerinden progesteron sekresyonunu inhibe ederek amenoreye yol açmaktadır(35).

Erkeklerde hiperprolaktinemi sadece galaktoreye yol açabildiği gibi galaktore ile birlikte veya galaktore olmaksızın libido ve potansda azalmaya, jinekomastiye oligospermi ve azospermiye yol açmaktadır. Prolaktin inert testesteronu aktif testesterona çeviren 5-alfa-redüktaz enzimini bloke etmektedir. Bu yolla prolaktin sadece hipoandrogenizme yol açmakla kalmaz aynı zamanda spermatogenez için tübül-lerde yüksek konsantrasyonda dihidro testesteron bulunması şart olduğu için oligospermi ve azospermiye de neden olur. Hastalığın ileri aşamasında hasta infertil hale gelir.

### **Diğer Sekretuar Adenomlara Ait Endokrinopati :**

Nadir de olsa hipertiroidizmle kendini gösteren TSH salgılayan pituiter adenomlar bildirilmiştir. TSH salgılayan hipofiz adenomu tanısının konması için şu kriterler olmalıdır:

- 1-Artmış serum tiroksin (T<sub>4</sub>) ve/veya triiodotironin(T<sub>3</sub>) seviyeleri
- 2-TSH seviyelerinin yükselmiş veya uygunsuz miktarlarda artmış olduğunun TSH'ya özgü radioimmünassay ile gösterilmesi
- 3-İmmünohistokimya ile tipik tirotropların bulunduğu bir pituiter adenomun mevcut olması
- 4-İnfiltratif oftalmopati veya hipertrofik pulmoner osteoatropatinin bulunmaması
- 5-Tiroid -stimulan immünglobülinlerin tespit edilmemesi
- 6-Pituiter adenom eksize edildikten sonra hipertiroidizmin kaybolması

Gonodotropin salgılayan pituiter adenomlar nadirdirler ve genellikle primer hipogonadizmi olan hastalarda ortaya çıkmaktadırlar. Hipogonadizme bağlı olmayan gonadotropin salgılayan adenomların çoğunda FSH hipersekresyonu vardır. Hem FSH hem LH salgılayan pituiter tümörler daha nadirdir.

TSH,LH, FSH gibi glikoprotein yapısındaki hormonlar 2 peptid zincirden oluşmaktadırlar. Peptid zincirlerden birine  $\alpha$ , diğerine  $\beta$  ismi verilmiştir. Her üç hormonda da  $\alpha$ -subunitinde a.a sırası aynıdır. Hormonal aktivite, a.a sıralanmaları farklı olan  $\beta$  - zincirleri tarafından sağlanmaktadır.. Artık  $\alpha$ -subuniti sekrete eden pituiter adenomlar da bilinmektedir. Her ne kadar aşırı  $\alpha$ -subunit sekresyonu bilinen bir klinik sendromla birlikte değil ise de, bunun seviyesinin ölçülmesi tedavinin etkinliğinin gösterilmesinde (preoperatif  $\alpha$  -subuniti yüksek olan vakalarda) bir marker olarak yardımcı olacaktır.

### **TEDAVİ**

Pituiter adenomlu hastalarda tedavinin amacı tümör kitlesi tarafından basıya uğrayan nöral dokuları dekomprese etmek ve normal hormon sekresyonunu temin edip, bunun devamını sağlamaktır. Bu hastaların tedavisinde cerrahi, radyasyon ve ilaç tedavisi gibi değişik seçenekler bulunmaktadır.

Başka nedenlerle yapılan BT veya MRI gibi radyolojik çalışmalar sırasında tespit edilen pituiter insidentalomlarda hasta tamamıyla asemptomatikse gerek mikroadenomlarda gerekse makroadenomlarda cerrahi uygulanmaz. Mikroadenomlar yılda bir kez, makroadenomlar 6 ayda bir radyolojik olarak izlenirler(24,27). Periyodik kontrollerde vizyon kusuru veya hipopituitarizm gibi bazı bulguların geliştiği tespit edilecek olursa cerrahi müdahaleye başvurulur.

**Cerrahi Tedavi:** Tüm pituiter tümörlere yönelik standart tek bir cerrahi metod bulunmamaktadır. Tümörlerin çoğunluğunu transsfenoidal veya transkranial metodlarla tedavi etmek mümkün olmaktadır. Eğer pituiter adenom transsfenoidal veya transkranial yolla ulaşılabilir durumda ise transsfenoidal yaklaşımı tercih etmek doğru olur.

Transsfenoidal yaklaşımla pituiter beze daha çabuk ve kısa yoldan ulaşılabilir. Tümör, pituiter bezden daha iyi ayırteedilebilir. Hasta için daha az travmatize edicidir. Optik sinirler ve kiazma, olfaktor traktusun zedelenme olasılığı daha azdır. Gerektiğinde kolayca tekrarlanabilir.

Pituiter tümör cerrahisinde transsfenoidal cerrahinin transkranial yaklaşıma tercih edilmesinin gerektiği kesin durumlar şunlardır:

1-İntrasellar mikroadenomların mevcudiyetinde

2-Tümör sfenoid sinüs içine yayılmış ise

3-Tümöre eşlik eden rinore varsa

4-Tümör sfenoid kemiği invaze edip destrükte etmiş ve çeşitli yönlere uzanım gösteriyor ise.

Buna karşılık;

1-Sfenoid sinüsü tutan enfeksiyon varsa

2-Suprasellar ekstansiyonu olan adenomlarda sella normal boyutlarda ise,

3-Tümörün ekstrasellar ve intrasellar komponentleri arasındaki bağlantı şişe boynu şeklinde dar ise,

4-Retrokiazmatik, subfrontal ve subtemporal belirgin tümör yayılımı mevcutsa

5-Lezyonun fibröz olduğu düşünülüyorsa transsfenoidal prosedürden kaçınılması gerekmektedir.

Transsfenoidal yaklaşımı belirleyen başlıca faktör sellanın biçimi ve genişliğidir. Sadece suprasellar ekstansiyon gösteren adenomlarda sella genişlemiş ise transsfenoidal yaklaşımla tümörü eksize etmek mümkündür(13). Koanal ve presellar tip sfenoid sinüsler transsfenoidal yaklaşımları kısıtlamaktadırlar. Böyle durumlarda turla sfenoid kemiği eksize edip, pituiter glandı saran duramatere ulaşmak gerekmektedir.

Transsfenoidal yaklaşımın yanı sıra sellaya inferiordan ve önden ulaşmak için transetmoidal yaklaşım da kullanılabilir. Transetmoidal yaklaşım sfenoid sinüs havalanması tamamlanmamış çocuklarda ve önceden transsfenoidal yaklaşımla opere edilip bilahare rekürrent tümörü olanlarda tercih edilebilir. Transsfenoidala göre görüş alanı daha dardır ve globu zedeleme riski mevcuttur.

Transsfenoidal yaklaşıma sublabial veya transnazal başlanabilir. Her iki yolla da sfenoid sinüse ulaşmak mümkündür.

Sfenoid sinüs ön duvarı açıldıktan sonra mukoza koagüle edilip, sıyrılır. Sella tabanı belirlendikten sonra açılır. Genel olarak sella tabanı ne kadar geniş alınırsa o kadar iyidir. Fakat amaç bir intrasellar kistin boşaltılması ise veya likör sızıntısı ihtimali yüksek ise kemikte küçük bir açılış yeterli olur. Sella kemik tabanı açılırken kenarlarda çerçeve şeklinde kemik bırakılması önemlidir. Bırakılan kemik çerçeve tümör lojuna konan yağ parçasının geriye gelmesini engelleyecektir (31).

Durayı açmadan önce ponksiyon yapılarak kistik bir adenom eksize edilebilir veya daha önemlisi tahmin edilmeyen bir anevrizma belirlenebilir.

Durayı açarken pituiter bezi zedelemekten kaçınmak şarttır. Çünkü pituiter glandın zedelenmesine bağlı meydana gelecek subkapsüler kanama normal gland ile adenom arasında bulunan ince, doku ayrımının fark edilmesini engelleyecektir.



5 mm den küçük adenomlar dura açıldığında çoğu zaman belirgin değildirler. Kavernöz sinüs ile glandın lateral yüzeyi arasındaki mesafenin küt uçlu bir hook ile araştırılması bazen mevcut adenomu ekspozite edebilir. Eğer inspeksiyonla tümör bulunamamış ise pituiter bezin lateral kısımlarına vertikal insizyonlar ile GH ve PRL salgılayan adenomlar bulunabilir. ACTH salgılayanlar ise genellikle orta hatta yerleşme eğilimindedir.

Adenom bulunduktan sonra önce merkezindeki yumuşak kısım küçültülür. Daha sonra kapsülü çevre pituiter glandan diseksiyonla ayrılabilir, eksize edilir. Diafragma sellanın boşalan sahaya prolapse olması rezeksiyonun yeterli olduğunu gösterir.

Diafragma sellanın altında normal hipofiz dokusunun geride kaldığı mikroadenomlarda operasyon sırasında BOS sızıntısı görülmediği sürece loju yağ dokusu ile doldurmak gerekli olmamaktadır. Diafragmaya bitişik ve diafragmaı eleve etmiş makroadenomlarda sellar obliterasyon rutin olarak yapılmalıdır. Çünkü likör sızıntısı olasılığı yüksektir. Operasyon sırasında likör sızıntısı olsun olmasın sfenoid sinüsü yağ ile oblitere etmek rutin hale gelmiştir.

Transkranyal yaklaşımlar 3 şekilde gerçekleştirilir: Subfrontal, pterional ve subtemporal.

Subfrontal yaklaşımda koronal cilt insizyonunu takiben bifrontal kemik flebi kaldırılır. Dura flepleri sagittal sinüse doğru çevrilir. Frontal lob geriye doğru ekarte edilerek tüberkulum sellaya ulaşılır. Her iki optik sinire, kiazmaya internal karotid arterlere ve stalk'a hakim olmak mümkündür. Her iki frontal bölge üzerinden direkt olarak hipofiz tümörünü iki yönlü olarak ekspozite etme avantajına sahiptir. Tümör eksizyonu optik sinirler, kiazma ve tüberkulum sella arasındaki üçgenden yapılır. Fakat prefix kiazma mevcudiyetinde tümöre kiazma ile tüberkulum sella arasından girmek mümkün olmayacaktır. Ayrıca her iki frontal lobun retraksiyonu olfaktor traktların gerilmesine bağlı anosmi ile sonuçlanabilir.

Pterional ve subtemporal yaklaşımlar genellikle sağ taraftan yapılmakla beraber cerrah tümör ekstansiyonunun en fazla olduğu taraftan veya vizyonun en az olduğu taraftan yaklaşmayı tercih edebilir. Pterional yaklaşımla subkiazmatik olarak adenom eksize edilir. Prefix kiazma durumlarında optik sinir, ICA ve Anterior Serebral arter arasından veya ICA'nın lateralinden de girmeyi mümkün kılar. Fakat retrokiazmatik ekstansiyonu fazla olan vakalarda kontrindikedir. Böyle durumlarda subtemporal yaklaşım tercih edilir. Subtemporal yaklaşımla tümörün retrokiazmatik kısmını eksize etmek mümkün olmakla beraber intrasellar (ve suprasellar) kısma ulaşmak kısıtlıdır ve postoperatif ödeme bağlı temporal lob herniasyonu potansiyel komplikasyonudur .

### **Cerrahi Komplikasyonlar**

En sık görülenler BOS fistülü, D. Insipitus ve sinüzit'dir.

*BOS fistülü:* Burundan gelen akıntının BOS olduğunu anlamının en iyi yolu sıvının klorid ve glukoz içeriğini analiz etmektir(31). BOS'un klorid miktarı serum kloridinden yüksektir (31). Gelen sıvıda glukoz 30 mgr/dl'den fazla ise bu BOS 'olarak kabul edilir. Bir kaç damla şeklinde şüpheli sızıntı durumlarında sızıntının BOS olduğunu anlamının en iyi yolu pozisyon değişikliği yaparak onu provoke etmektir. Başın yükseltilmesi BOS sızıntısını artıracaktır. Düşük basınçlı BOS sızıntılarında 10 gün süreyle boşaltıcı LP'lerle basınç düşük tutularak fistülün kapanması sağlanabilir. Bu süre boyunca baş alçakta tutularak mutlak yatak istirahati yaptırılır. Başı eleve edilen hastalarda kaybedilen BOS'un yerine hava emilebilmekte ve pnemosefalus gelişebilmektedir . Pnemosefalus hasta için BOS sızıntısından daha rahatsız edicidir(31).

Yüksek basınçlı rinore mevcudiyetinde veya 10 gün süre içinde düzelmeyen fistüllerde cerrahinin tekrarı gerekir. Eğer cerrah ilave tampon konulabileceğini düşünüyorsa bu transsfenoidal yapılabilir, transetmoidal yaklaşım bir diğer olasılıktır.

*Sinüzit:* Sinüzit aktif olarak tedavi edilmelidir. Antibiotik kullanımını ile düzelmez ile sinüs drenajı yapılmalıdır.



*D.Insipidus*: Post-operatif 12 ila 24 saatten önce genellikle görülmemektedir . Bazı durumlarda operasyon sırasında kullanılan diüretiklere bağlı postoperatif diürezden ayırt etmek zor olabilir. İdrar miktarı saatte 200 ml'den fazla ise ve dansitesi 1005'in altında ise D. insipidus tanısı kesinleşir.

D.İnsipidus teşhis edildikten sonra tedaviye önce aqueus pitressin gibi etkisi kısa süreli ADH preparatları ile başlamak hastayı su intoksikasyonu riskinden koruması açısından önemlidir. Eğer D. İn- sipidus kronik hal alırsa sentetik bir ADH analogu olan DDAVP nazal yolla kullanılarak tablo oldukça iyi şekilde kontrol altına alınabilir.

<b>Transsfenoidal cerrahi komplikasyonları</b>	<b>Transkraniyal cerrahi komplikasyonları</b>
<p>I-Nazal veya Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Septum perforasyonu</li> <li>*Septal deviasyon</li> <li>*Burun deliklerinin yırtılması</li> <li>*Rekürren burun kanamaları</li> <li>*Diş analjezisi</li> <li>*Mukozal konturda asimetri</li> </ul> <p>II-Sfenoid sinüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Sinüzit</li> <li>* Mukosel</li> <li>*Fraktür (muhtemelen optik sinir zedelenmesi ile birlikte)</li> </ul> <p>III-Sellar bölge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*BOS sızıntısı</li> <li>*Sella içine kanama</li> <li>*Karotid arter zedelenmesi</li> <li>*Kavernöz sinüs zedelenmesi</li> <li>*Baziler arter zedelenmesi</li> <li>*Ekstraoküler sinir hasarı</li> </ul> <p>IV-Beyin zedelenmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Optik sinir, kiazma ve optik traktus,</li> <li>*Hipotalamus,</li> <li>*Ventral pons,</li> <li>*Medial frontal lob ve</li> <li>*Ant. serebral arter zedelenmeleri.</li> </ul>	<p>I-Kemik flep ve insizyon ile ilgili olanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Yara enfeksiyonu</li> <li>*BOS fistülü</li> <li>*Frontalis palsi</li> <li>*Subdural abse</li> <li>*Kozmetik deformite</li> </ul> <p>II-Beyin manipülasyonuna bağlı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Epilepsi odağı</li> <li>*Frontal lob ödemi</li> <li>*Subdural ve epidural hematoma</li> <li>*Frontal lob kontüzyonu</li> <li>*Entellektüel aktivitede yavaşlama</li> </ul> <p>III-Parasellar bölgeyle ilgili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Görme kaybı</li> <li>*Anosmi</li> <li>*Panhipopituitarizm</li> <li>*BOS fistülü</li> <li>*Hipotalamik zedelenme</li> <li>*Karotid arter zedelenmesi</li> <li>*Kavernöz sinüs rüptürü</li> <li>*Otonomik bozukluklar</li> <li>*Bitkisel hayat</li> </ul>

Transkraniyal cerrahiye ait komplikasyonlar daha uzun süreli ve ciddidirler. Bunların çoğu herhangi bir kraniyotomide görülenlerdir. Özel bir durum hastanın erken dönemde uyanamamasıdır. Yapılan BT'de herhangi bir hematoma veya başka bir neden gösterilemez ise dikkatli izleme gerektirir. Direkt veya indirekt vasküler bası ile hipotalamus zedelenmesi genel sebeptir. İyileşme değişkendir. Hipotalamik iskemi ileri ise hasta kaybedilebilir. Hasta iyileşirken hafıza kaybı, ajitasyon ve dezoryantasyon gibi bulgular ortaya çıkabilir.

#### **Tıbbi Tedavi:**

Pituiter adenomlarda tıbbi tedavinin iki amacı vardır.

1-Tümör kitlesinin küçültülmesi

2-Eksik olan hormonların replasmanı

Günümüzde mevcut tıbbi tedaviler içinde adenomları tümüyle iyileştirecek herhangi bir sitotoksik tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu lezyonların tedavisinde seçenekler aşırı yüksek hormon seviyelerinin ve tümörün ebatlarının küçültülmesiyle sınırlıdır.

#### ***Prolaktin salgılayan adenomlarda tıbbi tedavi:***

Dopamin agonistlerinin prolaktin sentez ve salgılanmasını inhibe ettikleri anlaşılmıştır. Bunların arasında en etkili bulunan bromokriptindir. Bromokriptin prolaktin salgılanmasını ve Prolaktin-messenger RNA'nın sentezini inhibe etmektedir (25). Günümüzde birçok yazar prolaktin salgılayan mikro ve makro adenomlarda primer tedavi olarak bromokriptin kullanımını önermektedir (7,19,25,35,). Düzenli olarak oral yolla günde 5 ila 15 mgr dozlarında bromokriptin kullanılması prolaktin seviyelerinde azalmaya ve normale dönmeye neden olmaktadır. Bromokriptin galaktoreyi sonlandırmakta ve menesler geri dönmektedir. Hastaların çoğunluğunda günde 1.25 ila 2.5 mgr gibi subterapötik dozlarda bile istenilen etkileri temin etmek mümkün olmaktadır (35). Bromokriptin tedavisine düşük dozlarda başlanması, miktarın giderek artırılarak 2-3 hafta içinde terapötik doza ulaşılması tavsiye edilmektedir. Hiperprolaktinemi durumlarında bromokriptin ile hastaların % 90'dan fazlasından ovülasyon olmakta ve % 70-80'i gebe kalmaktadır (35).

Bromokriptin kullanan hastalarda sıklıkla görülen yakınmalar; bulantı, kusma, uyuklama, burun tıkanıklığı, göz yaşarması olmaktadır(25). Bazen, ergot türevlerine duyarlı hastalarda, belirgin hipotansiyon görülebilmektedir. İlacın yan etkilerinin bir kısmından verilmiş yolunun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Vermesh ve arkadaşları alternatif olarak bromokriptinin vaginal kullanılmasını önermişlerdir. Yapılan çalışmalar vaginal kullanıldığında ilacın kan seviyelerinin oral bromokriptine oranla daha yavaş yükseldiğini fakat etkisinin daha uzun süreli olduğunu göstermiştir. Blackwell ve arkadaşları vajinal bromokriptinin değişik konsantrasyonlarda ve pH değerlerinde spermlerin motilitesini ve canlılığını etkilemediğini göstermişlerdir(35).

Bromokriptin serum prolaktin seviyelerinin azalması yanı sıra, adenomların küçülmesine de neden olmakta ve tümör kitlesindeki küçülme ilaç kullanıldığı sürece devam etmektedir. Tümörün küçülmesinin nedeni golgi komplekslerinin, kaba endoplazmik retikulum ve ribozomların azalmasına bağlı sitoplazma volümününün küçülmesidir. Bromokriptin kullanımı sırasında lizozomlarda birikme, nekroz, endotel hücrelerinde harabiyet, trombosit agregasyonu gibi tümörlere özgü patolojik bulgular görülmez. Bu nedenle bromokriptin tümör oluşumuna predispozan değildir(10).

Genel kanı ilaç bırakılacak olursa mevcut histolojik değişikliklerin kısa sürede geri döndüğü ve tümördeki küçülmenin ortadan kaybolduğudur. Fakat uzun süreli bromokriptin kullandıktan sonra kesildiğinde sadece prolaktinin yeniden arttığı buna karşılık tümör kitlesinin büyümediği ileri sürülmüştür(38). Bromokriptin prolaktin nasıl yükselmiş olursa olsun, azaltmakta ise de ilacın tümörü küçültücü etkisi sadece prolaktin salgılayan hücreleri içeren (prolaktin hücre adenom, karma prolaktin ve GH hücre adenomları, asidofilik ana hücre adenomları gibi) neoplazmlarda görülmektedir. Prolaktinoma olmayıp da, stalk etkisine bağlı olarak orta derecede hiperprolaktineminin bulunduğu tümörlerde (pseudo prolaktinoma) bromokriptin kullanıldığında tümör boyutlarında küçülme olmaz ancak yükselmiş prolaktin seviyeleri azalmaktadır.

Bromokriptin kullanan bir hasta gebe kaldığında ilaca devam edilip edilmeyeceği konusunda çeşitli görüşler vardır(5). Bazı yazarlar, hekime öncelikli olarak infertilite yakınması ile başvuran prolaktinomalı hastalarda primer tedavinin daima cerrahi olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (36). Gebelik süresince hipofiz bezinin ve tümörün belli bir oranda büyüdüğü, bunun da yakınmaların progresif olarak artmasına hatta apopleksiye yol açabildiği bilinmektedir.

Mikroadenomlu olan hastalarda bromokriptin tedavisi sırasında hamile kalındığında ilacın kesilmesi önerilmektedir (34). Çünkü mikroadenomların gebelik boyunca progresif olarak büyüme ve kritik boyutlara ulaşma riski azdır. Fakat makroprolaktinoması olan hastalarda gebelik süresinde bromokriptin kullanılmasında pituiter apopleksinin önlenmesi açısından fayda vardır. Gebelik sırasında bromokriptin kullanmayan hastaların az bir kısmında terme ulaşmak mümkün olmaktadır. Uzun süreli takip sonuçları bromokriptine maruz kalan çocuklarda motor ve duyu fonksiyonlarının gelişiminde herhangi bir anormallik gelişmediğini göstermektedir. Blackwell gebelik boyunca bromokriptin kullanımının kullanılmamaya göre daha güvenli olduğunu ileri sürmektedir (35).

Emzirmenin prolaktin seviyelerini arttırdığı bilinmektedir(11). Bu nedenle hastaların postpartum bebeklerini emzirmemeleri önerilmiştir. Fakat makroprolaktinoması olup da emziren hastalarda tümörde herhangi bir büyüme olmadığı tespit edilmiştir (35).

Doğumu takiben bazı hastalarda prolaktin seviyeleri tamamen normale dönmektedir. Fakat genellikle prolaktin seviyelerinde ılımlı bir yükseklik görülmekte ve amenore, galaktore gibi semptomlar değişik derecelerde devam etmektedirler. Eğer doğumu takiben prolaktin yükselir ve semptomlar yeniden ortaya çıkarsa bromokriptin tedavisine yeniden başlamak gerekmektedir.

Bromokriptin kullanımının bir takım dezavantajları da vardır. Daha öncede belirtildiği gibi etkinliği kullanıldığı sürece vardır. Günümüzde mevcut veriler mikroprolaktinoması olan hastalarda uzun süreli bromokriptin kullanımının, bu hastalara daha sonra trans-

sfenoidal yaklaşım uygulandığında, hastaların iyileşme oranlarında belirgin düşmeye neden olduğunu göstermektedir. Bromokriptin kullanan hastalarda iyileşme oranındaki azalmanın ilacın yaptığı fibrozisle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Fibrozis cerrahın tümörü bütünüyle çıkartmasını engellemektedir. Bromokriptin kullanan hastalarda, kullanmayanlara nazaran adenom çevresinde perivasküler fibroz dokuda belirgin artış bulunduğunun gösterilmesi bu görüşe patolojik dayanak temin etmiştir.

Büyük prolaktinoması olan hastaların bromokriptin ile tedavileri sırasında rinore görüldüğü bildirilmiştir. Bu oldukça nadir komplikasyon tümörün küçülmesi neticesinde dura ve sella tabanında önceden mevcut defektin ortaya çıkmasına bağlıdır.

Hiperprolaktinemilerin tedavisinde bromokriptin dışında kullanılan dopamin agonistleri arasında en çok dikkati çeken ajanlar pergolide mesylate ve CV 205-502 olmuştur.

Pergolide mesylate'in terapötik dozu günde 50 ila 100  $\mu$ gr arasında değişmektedir. Günde bir kez alınır ve gerek pituiter adenomlara sekonder gerekse fonksiyonel hiperprolaktinemi durumlarında belirgin süpressif tesiri vardır (35). CV 205-502 ise ergot yapısında olmayan bir dopamin agonistidir. Bromokriptinden çok daha güçlüdür (35,25,39,29). Tek doz halinde günde 40 ila 80 $\mu$ gr miktarında kullanılır. Hem pituiter adenomların yol açtığı hiperprolaktinemilerde hem de fonksiyonel hiperprolaktinemilerde etkilidir. CV 205-502'nin yan etkileri bromokriptine nazaran % 30 azdır. Hastalarda gastrointestinal yakınmalar görülebilmektedir.

### ***GH salgılayan adenomlarda tıbbi tedavi:***

Bromokriptin ve diğer dopamin agonistlerinin bazı akromegali vakalarında yararlı etkilere sahip oldukları anlaşılmıştır. Klinik çalışmalar bromokriptinin serum GH seviyelerini akromegalik hastaların % 75'inde azalttığını fakat sadece % 20'sinde normal değerlere indirdiğini göstermiştir. Seçilmiş vakalarda bromokriptinin tümörde küçülme yaptığı bildirilmiştir. Bromokriptin tedavisi sırasında küçülme

gösteren tümörler muhtemelen hem GH hem de PRL salgılayan adenomlardır. Bromokriptin tedavisi sırasında GH 'nun normale dönüp de, tümörün büyümeye devam ettiği vakalar da vardır.

Akromegalide terapötik cevap için gerekli olan bromokriptin dozu, hiperprolaktinematik durumlarda etkili olandan çok daha fazladır. 15 ila 50 mgr'lık günlük dozlar gerekmektedir. Akromegali tedavisinde bu ilacın başarılı olmadığını bildiren yayınlara yöneltilen başlıca eleştiri ilacın yetersiz dozlarda kullanılması olmaktadır.

Prolaktinomalı hastalarda olduğu gibi ilaç tümöre dispoze değildir ve sürekli tedavi akromegalik hastalarda da gerekmektedir.

#### **ACTH sekrete eden adenomlar:**

Adrenal toksinler, serotonin antagonistleri ve dopamin agonistleri Cushing hastalığının tedavisinde kullanılabilirler.

Kullanılan adrenal toksinler, mitatone, metirapon ve aminoglutethimidir.

Serotonin antagonistlerinden Ciproheptadin ve metergalin Cushing Hastalığında kullanılmaktadır.

Dopamin agonistlerinden Bromokriptinin bazı Cushing Hastalarında başarılı olduğu anlaşılmıştır.

Cushing Hastalığına yönelik tıbbi tedaviler içinde en başarılı olanı Ciproheptadin gibi gözükmemektedir. Hastaların % 50'ye yakınında etkili olduğu anlaşılmıştır. Fakat ciproheptadinle ilgili uzun dönem sonuçları elimizde yoktur.

#### **RADYOTERAPİ:**

Geçmişte radyoterapi bazı pituiter adenomların tedavisinde öncelikli rol oynamıştır. Operasyon mikroskobunun kullanıma girmesi ve mikrodiseksiyon tekniklerinin yaygınlaşması pituiter adenomlarda radyoterapiye duyulan ihtiyacı azaltmıştır. Bugün radyoterapi pituiter adenomlarda rekürrensini önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Cerrahi sonrası nüks eden olgulara radyoterapi uygulandığında elde edilen sonuçlar önce reopere edilip daha sonra radyoterapi uygulananlardan daha iyi bulunmaktadır (16).



Pituiter adenomlarda toplam 4500 rad'lık doz yaklaşık 5 hafta içinde verilir. Günlük doz 200 rad'ı aşmamalıdır. Bundan düşük dozların etkinliği şüphelidir. Daha yüksek fraksiyone veya total dozlar ise komplikasyonlara neden olmaktadır. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda hipotalamo - pituiter aksın etkilenmesine bağlı hormon eksiklikleri ve radyasyon optik nöropatisi (RON) ortaya çıkmaktadır (25).

Radyoterapinin pituiter adenomlar üzerindeki küratif etkisi adenomun tipine göre değişiklik göstermektedir.

### **Prolaktin Salgılayan Adenomlar**

Prolaktinomaların tedavisinde radyoterapinin yeri önemli değildir. Geçmişte amenore, galaktore ve infertilitesi olan bazı hastalarda radyoterapiyi takiben galaktorede kesilme, menseslerde düzelme ve gebelik geliştiği bildirilmiştir. Radyoterapi ile menseslerin ve galaktorenin düzelmesi arasında geçen süre bazı hastalarda 2-3 yıl iken, bazılarında 4-6 ay bulunmuştur. Fakat hastaların büyük çoğunluğunda radioterapiden sonra istenilen düzelme olmamaktadır. Bazı yazarlar radyoterapinin tümör hacmini küçülttüğünü fakat prolaktin seviyelerini normale döndürmekte etkisiz kaldığını bildirmişlerdir (4).

Günümüzde operasyon sırasında sella tabanına, kavernöz sinüse diafragma sellaya infiltre olduğu görülen prolaktinomalarda post-op prolaktin normale dönmez ise radioterapi denenmektedir.

Radyoterapi formları arasında lineer akselaratör daha etkili gibi görünmektedir.

### **GH Salgılayan Adenomlar**

Pituiter adenomlar arasında radioterapiye en iyi cevap akromegalik hastalarda alınanlar olmuştur. Eski serilerde radioterapi ile akromegaliye yol açan adenomların %70-80'ninin kontrol altına alındığı ve rekürrenslerin nadir olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlardan alınan cesaretle nörolojik defisit yapmayan GH salgılayan adenomlarda primer tedavi olarak radioterapi uygulanıyordu. Fakat 1960'lardan itibaren insan büyüme hormonunun serumda ölçümünün mümkün olması ile anlaşıldı ki radyoterapiyi takiben GH seviyeleri ilk aylarda ya çok az düşmektedir veya hiç azalma olmamaktadır. Growth hormon seviyelerinin radyoterapiden 1-2 yıl sonra ortalama %51 oranında, 2-2.5

yıl sonra ise ortalama % 76 oranında azaldığı anlaşılmıştır. GH seviyelerini normal sınırlara dönmesi operatif prosedürleri takiben birkaç gün içinde olurken, radyoterapiden sonra bunun olması için birkaç yıl geçmesi gerekmektedir(9).

Günümüzde akromegallerde önce cerrahi uygulanmaktadır. Eğer tümör rezeksiyonu tam olmaz ise veya post-op GH'da beklenen azalma ortaya çıkmaz ise radyoterapi ilave edilmektedir.

### **ACTH salgılayan adenomlar**

Cushing hastalığında radyasyon tedavisi ile çeşitli serilerde vakaların % 50'ye yakınının kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Fakat radyoterapiyi takiben ACTH ve kortizolun normale dönmesi ortalama 5 ay, klinik düzelme ise 7 ay içinde olmaktadır. Sonuç olarak radyoterapinin efektif olmasından önce sıklıkla aylar geçmesi gerekmektedir. Cerrahi sırasında ACTH salgılayan mikroadenom bulunmayacak olursa ve hastadaki Cushing hastalığı ileri derecede değilse bilateral total adrenaektomiden önce medikal tedaviye ilaveten radyoterapi yapılması önerilmektedir.

### **Non-fonksiyonel adenomlarda radyoterapi:**

Eskiden kromofob adenomlarda görme alanı defektleri gibi nörolojik bulgular olduğunda cerrahi rezeksiyon ve bunu takiben radyoterapi yapılmaktaydı. Kromofob adenomların tedavisi amacıyla tek başına cerrahi yapılan grupla, cerrahi + radyoterapi yapılan grup arasında erken dönemde alınan sonuçlar birbirinden farklı değildir. Fakat radyoterapi yapılmayacak olursa 5-10 yıl sonra rekürrens oranı yükselmektedir(35,9). Tümörün küçük olması, nörolojik defisitinin olmaması veya tıbbi kontrendikasyonlar nedeniyle primer tedavi olarak radyoterapi seçilen kromofob adenomlarda alınan sonuçlar cerrahi + radyoterapi yapılanlar kadar iyidir.

Bugün kromofob adenomlarda nörolojik bulgular olsun veya olmasın primer olarak cerrahi seçilmektedir. Çünkü optik sinirler ve kiazmayı dekomprese etmenin en güvenilir ve çabuk yolu cerrahi rezeksiyondur. Kromofob adenomlarda cerrahi prosedürü takiben, rezidüv tümör kalsın, kalmasın rutin olarak radioterapi uygulanmaktadır (35).





**OLGULAR**

Olgu No:	İsim	Yaş Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme	Preop. Endokrin	Radyolojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Sekli	Operasyon		Postop. Endokrin	Rad yoterapi	Partidel	Kontrol BT	Yaş Yılı
							Tanı	Yayılım			Bulgusu	Yaklaşım					
1	G.K. P	22 K	6 yıl	Sağ temporal hemianopsi	Prl :98 ngr/ml	II Presellar siferoid sinitis	-	-	1	PT	Kistik makro adenom	-	-	+		1985	
2	K.M. a	34 E	2 yıl	-	GH: 93 ngr/dl	II	-	-	1	PT	İntrasellar Makroadenom	GH: 62 ngr/dl	+	-	Nüks makroadenom 7 sene sonra	1985	
3	K.M. a	41 E	1 yıl	-	GH: 31 ngr/dl	II	20x20 mm makroadenom	Suprasellar sisterna	1	SF	İntrasellar Makroadenom	GH: 45 ngr/dl	-	-	-		1992
4	A.K. a	31 E	2 yıl	-	-	IV	-	-	1	PT	İntrasellar Makroadenom	GH: 1.3 ngr/dl	-	-	-		1986
5	M.O. a	65 E	10 yıl	-	GH: 96 ngr/dl	III hemisellar dilatasyon	-	-	1	SF	İntrasellar Makroadenom	-	-	-	-		1986
6	H.Y. a	30 K	7 yıl	-	GH: 134 ngr/dl	III	-	-	1	PT	Suprasellar ekstansiyonu olan makroadenom	GH: 100 ngr/dl	-	-	-		1986
7	E.K. a	45 E	2 yıl	-	GH: 16 ngr/dl	III hemisellar genişleme	-	-	1	SF	İntrasellar makroadenom	GH: 8.2 ngr/dl	-	-	-		1986

Olgu No.	İsim	Yaş	Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	Rad-yolojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Tekni	Operasyon		Postop. Endokrin	Rad-yoterapi	Parad-ol	Kontrol BT	Yaş Yılı
					Perimetrik İnceleme	Perimetrik İnceleme			Tanı	Yayılım			Bulgusu	Operasyon					
8	M.G. k	26	K	10 yıl	-	-	-	III	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Makroadenom Kiazma prefix	-	-	-	-	1986	
9	K.K. a	28	K	3 yıl	Sağ temporal hemianopsi	GH: 55 ngr/dl	II	-	-	-	1	SF	Intrasellar Makroadenom	GH: 65 ngr/dl	-	+	-	1986	
10	Ö.O. a	35	E	13 yıl	-	GH: 100 ngr/dl	III	-	-	-	1	PT	Intrasellar Makroadenom Prefix kiazma	-	-	-	Nüks makroadenom 6 sene sonra	1987	
11	A.Ö. k	60	E	3 yıl	-	H: N	IV	Makroadenom	Suprasellar Parasellar sfenoidal	1	PT	Makroadenom	-	-	-	-	-	1987	
12	G.A. p	42	K	3 yıl	Bitemporal hemianopsi	Prl: 1600 ngr/ml	-	Kistik Makroadenom	Suprasellar sisterna	1	PT	Kistik Makroadenom	GH: 160 ngr/dl	-	-	+	Kistik makroadenom 1.5 sene sonra	1987	
13	G.A. p	44	K	6 ay	Bitemporal hemianopsi	Prl: 549 ngr/ml	-	Kistik Makroadenom	Suprasellar sisterna	2	PT	Kistik Makroadenom	GH: 510 ngr/dl	-	-	+	-	1989	
14	D.Ç. a	49	K	2 yıl	Sağda konsantrik + sol temporal hemianopsi	GH: 46 ngr/dl	III	-	-	-	1	SF	Sella tabanını erode etmiş makroadenom	GH: 10 ngr/dl	-	-	-	1987	

Olgu No.	Yaş Cins		Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin		Sella Gr	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		Postop. Endokrin	Rad-yoterapi	Par-todel	Kontrol BT	Yaş Yılı
	İsim	Yaş		Tanı	Yayılım	Sekli	Bulgusu											
15	H.H. k	54 K	5 ay	Sağda amaro-z + solda tempo-ral hemianopsi	N	IV	Kistik Makroadenom	Suprasellar sisterna Parasellar III. ventrikül	1	PT	Kistik makroadenom	-	-	-	Nüks Kistik makroadenom 10 ay sonra	1987		
16	H.H. k	55 K	2 ay	-	-	-	Kistik Makroadenom	III. ventrikül Parasellar	2	PT	Kistik makroadenom	-	-	-	Nüks Kistik makroadenom 2 sene sonra	1988		
17	A.A. a	43 E	7 yıl	Normal	GH: 38 ngr/dl	II	-	-	1	SF	Negatif eksplorasyon	-	-	-	-	1988		
18	F.A. m	29 K	7 yıl	Sağda tempo-ral superior quadri-anopsi	Pri: 56 ngr/ml GH: 100 ngr/dl	III	Makroadenom	Suprasellar	1	SF	Makroadenom	GH: 44 ngr/dl Pri: 18 ngr/ml	-	-	Empty Sella 2 sene sonra	1988		
19	M.D. a	40 K	10 yıl	-	GH: 100 ngr/dl	IV	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Makroadenom	GH: 100 ngr/dl	-	-	-	1988		
20	Ü.B. P	35 K	10 yıl	-	Pri: 79 ngr/ml	III	İntrasellar Makroadenom	Sfenoid sinüs	1	PT	Negatif eksplorasyon	Pri: 1360 ngr/ml	-	-	-	1988		
21	Ü.B. P	39 K	4 yıl	-	Pri: 76 ngr/ml	III	İntrasellar Makroadenom	Sfenoid sinüs	2	SF	Intrasfenoidal Hipofiz Adenomu	Pri: 176 ngr/ml	-	-	-	1992		

Olgu No:	İsim	Yaş	Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	RadYOlojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		Postop. Endokrin	RadYoterapi	Parlodel	Kontrol BT	Yatış Yılı
					Yayılm	Tanı			Şekli	Bulgusu								
22	F.Ü. k	35	E	-	-	-	-	-	-	-	1	PT	Hipofiz adenom	-	-	-	-	1988
23	F.Y. P	30	K	4 yıl	-	Prl: 66 ngr/ml	III	İntrasellar Makroadenom	Sfenoid sinüs	Sfenoid sinüse yayılmış makroadenom	1	SF	Makroadenom sella tabanı destrüktif	Prl: 94 ngr/ml	-	-	-	1988
24	F.A. k	56	K	2 hafta	Sol temporal hemianopsi	H: N	III	Makroadenom	Suprasellar	Suprasellar	1	SF	Sfenoid sinüse yayılmış makroadenom	-	+	-	Nüks makroadenom 5 sene sonra	1988
25	A.A. P	45	K	15 yıl	Sol amoroz + sağ temporal hemianopsi	-	IV	Kistik Makroadenom	Suprasellar	Kistik Makroadenom	1	PT	Kistik Makroadenom	-	-	-	Nüks kistik makroadenom 6 ay sonra	1989
26	A.A. P	45	K	1 ay	Solda konantrik daralma + sağ temporal hemianopsi	Prl:266 ngr/ml	-	Kistik Makroadenom	Suprasellar	Kistik Makroadenom	2	PT	Kistik Makroadenom	Prl: 350 ngr/ml	-	-	-	1989
27	K.B. P	39	K	5 yıl	-	Prl:429 ngr/ml	III	Kistik İntrasellar Makroadenom	-	Kistik Makroadenom	1	SF	Kistik Makroadenom	Prl:100 100ngr/ml	-	+	-	1989
28	A.D. m	23	K	1 yıl	Bilateral konantrik daralma	Prl:45 ngr/ml GH: 85 ngr/dl	II	Makroadenom	Suprasellar	Makroadenom	1	PT	Makroadenom	GH:92 ngr/dl Prl: 16 ngr/ml	-	-	-	1989

Olgu No:	İsim	Yaş Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	RadYOlojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		Postop. Endokrin	RadYoterapi	Parlodel	Kontrol BT	Yatış Yılı
				Tanı	Yayılım			Şekli	Bulgusu								
29	A.İ.Ö. k	62 E	15 gün	Bitemporal hemianopsi	N	III	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Makroadenom	-	-	-	-	-	1989
30	M.S. k	42 E	1 yıl	-	N	III	Kistik Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Kistik Makroadenom	-	+	-	-	Rezidüv adenom 10 ay	1990
31	M.S. k	43 E	2 ay	-	N	-	Intrasellar Makroadenom	-	2	PT	Negatif eksplorasyon	-	-	-	-	-	1991
32	H.D. k	36 K	4 yıl	-	Prl:29 ngr/ml Kortizol (Y)	IV	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Makroadenom	-	+	-	-	-	1990
33	M.K. a	40 E	3 yıl	Sağ inferior temporal quadrianopsi	-	III	Makroadenom	Suprasellar Parasellar	1	PT	Makroadenom	-	-	-	-	-	1990
34	M.Y. k	40 E	4 gün	-	T4 düşük	III	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	İntra tümoral hemoraji + makroadenom	Hipopi- tuiz- rizm	-	-	-	-	1990
35	Z.A. k	54 E	1 yıl	-	N	-	Makroadenom	Sfenoid sinüs Suprasellar	1	PT	Makroadenom	-	-	-	-	Rezidüv sellar kitle 6 gün sonra	1991



Olgu No.	İsim	Yaş Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	RadYOlojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		Postop. Endokrin	RadYoterapi	Parlodel	Kontrol BT	Parlodel
				Tanı	Yayılım			Sekli	Bulgusu								
36	S.A. P	36 K	2 yıl	N		Prl: 66 ngr/ml	II	Kistik Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Kistik Makroadenom	Prl: 21 ngr/ml	+	+	Rezidiv adenom 1 sene sonra	1991
37	E.K. k	57 K	1 ay	-		-	III	Makroadenom	Sfenoid sinüs Parasellar Suprasellar	1	SF	Kistik Makroadenom	-	+	-	Nüks makroadenom 1.5 sene sonra	1991
38	C.K. m	43 E	10 yıl	-		GH: 7.8 ngr/dl Pril: 51 ngr/ml	-	Sellar Mikroadenom	-	1	PT	Mikroadenom	GH: 0.07 ngr/dl Pril: 0.54 ngr/ml	-	-	-	1991
39	H.B. P	35 K	16 yıl	-		-	-	Kistik Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Kistik Makroadenom Prefix kiazma	Pril: 180 180ngr/ ml	+	+	Rezidiv adenom 13 ay sonra	1991
40	G.B. m	25 K	4 yıl	-		GH: 35 ngr/dl Pril: 38 ngr/ml	III	Makroadenom	Suprasellar Parasellar Sfenoid sinüs	1	PT	Makroadenom	GH: 3.6 ngr/dl Pril: 9 ngr/ml	-	-	Rezidiv tm. 1 yıl sonra	1991
41	A.Ş. m	19 K	1 yıl	Sağ infratemporal quadrianopsi		GH: 38 ngr/dl Pril: 39 ngr/ml	III	Makroadenom	Suprasellar Ventriküler dilatasyon	1	PT	Makroadenom	GH: 0.02 ngr/dl Pril: 15 ngr/ml	-	-	-	1991
42	Ş.D. a	33 K	3 yıl	N		GH: 44 ngr/dl	N	Sellar Mikroadenom	-	1	SF	Mikroadenom	GH: 6 ngr/dl	-	-	-	1992

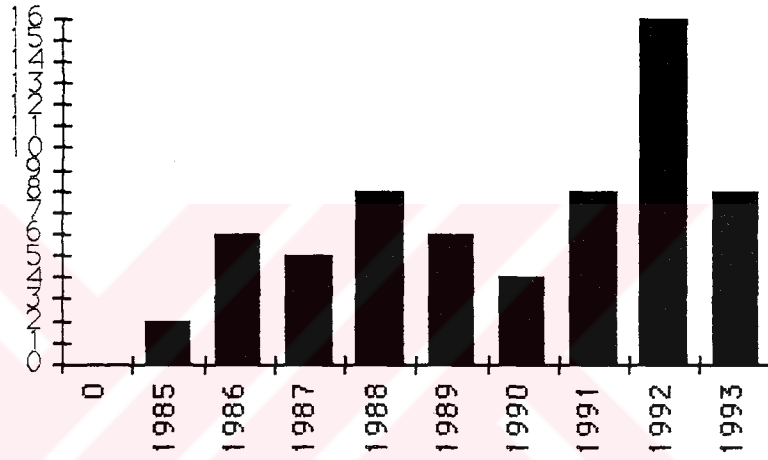
Olgu No:	Yaş Cins		Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	RadYOlojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		Postop. Endokrin	RadYoterapi	Periodel	Kontrol BT	Yatış Yılı
	İsim	Yaş		Tanı	Yayılım			Şekli	Bulgusu								
43	Ü.C. a	41 E	3 yıl	-	-	-	-	Makroadenom	Suprasellar Sfenoid sinüs Parasellar	1	PT	Kistik Makroadenom	-	-	-	-	1992
44	S.T. p	8 K	4 ay	-	-	Pri: 124 ngr/ml	N sfenoid sinüs yok	Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Makroadenom	Pri: 53 ngr/ml	-	-	-	1992
45	H.K. p	39 E	2 yıl	-	-	-	-	Perimetre sağ N Sol daralma makroadenom	Suprasellar Parasellar	1	PT	Mikroadenom	Pri: 176 ngr/ml	+	-	Rezidüv adenom 1 sene sonra	1992
46	H.A. a	42 E	3 yıl	-	-	GH: 2.2 ngr/dl	I	İntrasellar Makroadenom 14x10 mm	-	1	SF	İntrasellar adenom	GH:1.9 ngr/dl	-	-	Normal 6 ay sonra	1992
47	M.K. a	25 K	1 yıl	-	-	GH: 36 ngr/dl	I	İntrasellar Makroadenom 12x13 mm	-	1	SF	İntrasellar adenom	GH:3.5 ngr/dl	-	-	-	1992
48	F.K. p	53 K	2 yıl	-	-	Pri: 500 ngr/ml	N	İntrasellar Makroadenom 12x12 mm	-	1	SF	İntrasellar adenom	Pri: 118 ngr/ml	-	-	-	1992
49	N.Ş. p	24 K	6 yıl	-	-	Pri: 200 ngr/ml	N	Mikroadenom 14x14 mm	Suprasellar	1	SF	İntrasellar makroadenom	Pri: 196 ngr/ml	-	+	Nüks adenom 1.5 sene sonra	1992

Olgu No:	İsim	Yaş	Cins	Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Preop. Endokrin	RadYOlojik Sella Gr.	Bilgisayarlı Tomografi		Sayısı	Operasyon		RadYoterapi	ParloDel	Kontrol BT	Yatış Yılı
					Perimetrik İnceleme	Preop. Endokrin			Tanı	Yayılım		Şekli	Bulgusu				
50	Ö.Ç P	20	E	3 ay	-	Pri: 196 ngr/ml Kortizol TSH (A)	III	Kistik Mikroadenom	Suprasellar	1	PT	Solid makroadenom	Pri: 410 ngr/ml	+	-	Kistik makroadenom 5 ay sonra	1992
51	Ö.Ç P	20	E	15 gtm	-	Pri: 250 ngr/ml FSH, LH T4 düşük	-	Kistik Mikroadenom	Suprasellar	2	PT	Kistik makroadenom	Pri: 265 ngr/ml	-	-	Rezidüv adenom 1 sene sonra	1992
52	M.B. a	26	K	2 yıl	-	GH : 26 ngr/dl	II	Makroadenom	Suprasellar	1	SF	İntrasellar Makroadenom	GH:12.3 ngr/dl	+	+	Nüks adenom 15 ay sonra	1992
53	F.B. P	31	K	1 ay	-	Pri: 50 ngr/ml	N	Mikroadenom	-	1	SF	İntrasellar adenom	Pri: 352 ngr/ml	-	+	NMR: Normal	1992
54	H.Ş. a	42	E	1 yıl	-	GH: 23 ngr/dl	II	Makroadenom 11x11 mm	Suprasellar	1	SF	Negatif eksplorasyon	GH:30 ngr/dl	-	-		1992
55	H.Ş. a	42	E	1 yıl	-	GH: 19 ngr/dl	-	MRI: Makroadenom 10x15 mm	Suprasellar	2	PT	Kavernöz sinüs- sün sella üzerini örtmesi n. ile sel- laya girilemedi. Kiazma prefix	GH:9.2 ngr/dl	+	-		1992
56	F.Y. P	22	K	5 yıl	-	Pri: 275 ngr/ml	-	Makroadenom	Suprasellar Sfenid sinüs	1	SF	Sfenoid sinüse prodrüde makroadenom	Pri:8690 ngr/ml	-	+		1993

Olgu No:	Yaş Cins		Semptom Süresi	Perimetrik İnceleme		Radyalolojik Sella Gr	Bilgisayarlı Tomografi		Operasyon			Radyaloterapi	Parlodel	Kontrol BT	Yılı	
	İsim	Yaş		Yayılım	Tanı		Sayı	Şekli	Bulgusu	Postop. Endokrin						
57	M.E. P	26 E	7 ay	-	-	-	Kistik intrasellar Makroadenom 11x13 mm	-	1	SF	Kistik adenom	Prl:5129 mIU/ml	-	+	1993	
58	Ş.G. plu	44 K	3 yıl	-	-	II	İntrasellar Makroadenom 14 mm	-	1	SF	İntrasellar makroadenom	GH:16 ngr/dl FSH:45 LH:15 mIU/ml	-	-	1993	
59	S.B. P	27 K	11 yıl	Sol temporal hemianopsi sağda konsatnirk daralma	-	III	Kistik Makroadenom	Suprasellar	1	PT	Kistik makroadenom Prefix kiazma	Prl: 200 mIU/ml	-	-	Rezidiv adenom 1 ay sonra	1993
60	B.İ. m	47 K	3 yıl	N	-	III	Makroadenom	Suprasellar Sisterna	1	PT	Makroadenom Prefix kiazma	Prl: 82 ngr/ml	-	-	1993	
61	E.Ç. P	21 K	1 yıl	N	-	N	Makroadenom 12x11 mm	-	1	SF	Negatif eksplorasyon	Prl: 60 ngr/ml	-	+	1993	
62	C.A. P	21 K	4 yıl	N	-	II	Makroadenom 12x10 mm	-	1	SF	Adenom	GH:30 ngr/dl	-	+	1993	
63	S.K. a	33 E	1 yıl	N	-	II	Makroadenom	Parasellar	1	PT	Kistik adenom Kiazma prefix	GH:92 ngr/dl Prl: 16 ngr/ml	+	-	1993	

## BULGULAR

Kliniğimizde hipofiz adenomu tanısı ile opere edilen olguların yıllara göre dağılımı şekil 1'de görülmektedir. 1992 yılı en çok olgunun opere edildiği yıl olmuştur.



Şekil 1- Kliniğimizde hipofiz adenomu tanısı ile opere edilen olguların yıllara göre dağılımı

Olgularımızın yaşları 8 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 36.5'dur. Olguların % 79'unun 20 ila 50 yaşları arasında olduğu görülmüştür. Hastaların % 40'ı erkek, % 60'ı kadındır.

Yaş	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-↑	E	K
Sayı	1	3	17	16	17	7	2	25	38

Tablo 1: Olgularımızın yaş gruplarına ve cinslerine göre dağılımı

Serimizde semptomların ortaya çıkış süresi en kısa 4 gün en uzun 16 yıl (ortalama 4.8 yıl) tespit edilmiştir.

En sık görülen semptom baş ağrısı (%59) bulunmuştur. Bunu görme bozukluğu izlemektedir.

Şikayeti	Sayı	Oran
Adet düzensizliği	24	24/38
Baş ağrısı	38	38/63
Görmede azalma	33	33/63
Libido kaybı	6	6/25
Galaktore	13	13/63
Akromegali	23	23/63
Çok su içme-idrar	1	1/63
Hirsutizm	1	1/63
Hemiparezi	1	1/63
Nöbet geçirme	1	1/63
Şuur kaybı	1	1/63
Çift görme	2	2/63

E	25
K	38
Toplam	63

Tablo 2: Olgularımızda görülen yakınmaların sayısal ve oransal dağılımı

Hipofiz adenomlu hastaların muayenesinde; 33 tanesinde (%51) görme keskinliğinde azalma, 16'sında (%25) görme alanı defekti tespit edilmiştir. Diğer klinik bulgular tablo 3'de gösterilmiştir.

Klinik Bulgular	Sayı	Oran
Optik atrofi başlangıcı	10	10/63
Görme keskinliğinde azalma	33	33/63
Papil stazi	1	1/63
Abdusens paralizisi	2	2/63
Santral fasial paralizisi	1	1/63
İşitme kusuru	2	2/63
Eksoftalmus	1	1/63
Pitoz	1	1/63
Hemiparezi	1	1/63
Görme alanı defekti	16	16/63
Şuur bulanıklığı	2	2/63

Tablo-3: Hipofiz adenomlarında klinik bulguların sayısal ve oransal dağılımı

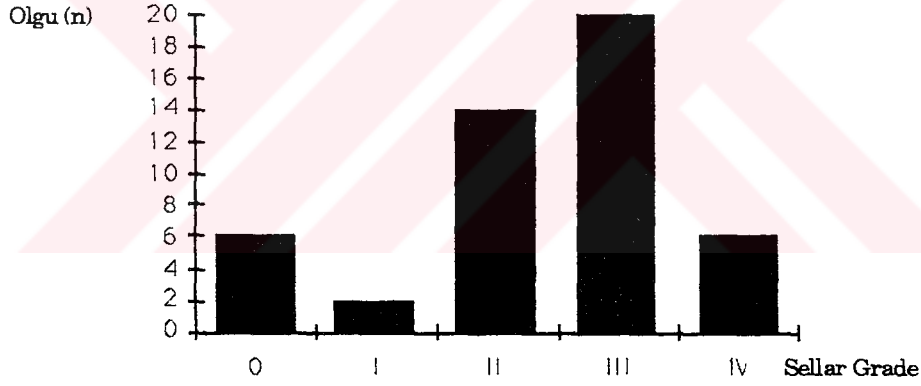


Hastalarımızda tanıya yönelik olarak yaptırılan tetkikler tablo 4'de görülmektedir.

Tanı Yöntemleri	Sayı
Kraniografi	48
Bilgisayarlı Tomografi	52
Perimetre	22
Endokrin Testler	54
Angiografi	1
NMR	3

Tablo-4: Hipofiz Adenomlarında tanı yöntemleri ve dağılımı

Direkt kraniografiler Vezina'nın tümör boyutları ile ilgili modifiye sınıflandırması esas alınarak grade'lendirilmişlerdir (17). Şekil 2 incelendiğinde olgularımızın % 70'inin sella grade'nin II ve III olduğu görülmektedir.



Şekil 2: Olgularımızın radyolojik sella gradeleri

Toplam 63 olgudan 48 tanesinin sella spot grafisi vardır.

Hipofiz adenom ön tanıli olgularımızın (n=63) 52 'sinde operasyon öncesi BBT yaptırılmıştır. Negatif eksplorasyonla sonuçlanan 5 olgunun 4'ünde preop BBT'de intrasellar makroadenom lehine patolojik bulgu tespit edilmiştir. Serimizde BBT'nin tanı değeri % 92 bulunmuştur.

Hipofiz adenomu tanısı kesinleşen 56 olgunun 48'sine preoperatif dönemde BBT yaptırmak mümkün olmuştur. Olgularımızdaki

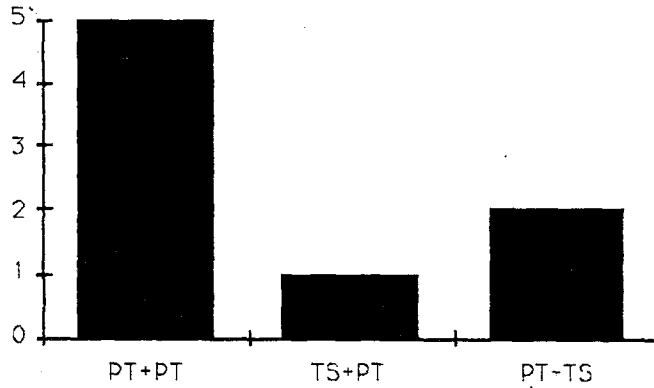
tümörlerin kontrast madde öncesi ve sonrasındaki yoğunlukları tablo 5'de sunulmuştur. Buna göre olguların yarıya yakınında adenomlar isodens bulunmuştur. Kontrast madde verilmesini takiben 47 olgunun 25'i homojen boyanırken, 22'si non homojen kontrast tutmuştur, fakat kontrast madde tutmayan olgu olmamıştır.

	Sayı
Hipodens	8
İso-hipodens	7
İsodens	19
İso-hiperdens	6
Hiperdens	6

Kontrast tutulumu	Sayı
Homojen	25
Nonhomojen	22

Tablo 5- Olgularımızın kontrast madde öncesi ve sonrası çevre beyin dokusuna göre yoğunluklarının dağılımı

Hipofiz adenomu ön tanısı konan 63 olgunun 32 sinde transpterional (%60), 23'ünde transsfenoidal (%40) girişim primer olarak uygulanmıştır. Kliniğimizde uygulanan toplam transsfenoidal girişim sayısı 25'dir. Birden fazla sayıda opere edilen hasta sayısı 8 'dir. Bu tüm serinin % 14'ünü teşkil etmektedir. 5 olguya 2 kez pterional, 2 olguya pterional ve sonra sfenoidal, 1 olguya önce sfenoidal sonra pterional girişim uygulanmıştır. Kliniğimizde uygulanan toplam transpterional girişim sayısı 38'dir.



Şekil 3- Kliniğimizde birden fazla sayıda opere edilen olgu sayısı ve uygulanan cerrahi teknikler

Kliniğimizde hipofiz adenomu ön tanısı ile opere edilen 63 olgudan 56'sında hipofiz tümörü tanısı koymak mümkün olmuştur. 5 olgu negatif eksplorasyonla sonuçlanmış, 1 olgu kavernoöz sinüsün sellayı örtmesi nedeniyle tümöre ulaşamadığından ,1 olgu ise dosya içeriğinin kayıp olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Hipofiz adenomu tanısı konan 56 olgumuzun tiplendirilmesinde kliniğimizde elektronmikroskopik çalışmalar yapmak mümkün olmadığından klinik ve endokrinolojik veriler esas alınmıştır. Buna göre sık görülen % 37.5 ile prolaktinomalardır. Bunu % 30.3 ile GH salgılayan adenomlar ve % 20 ile kromofob adenomlar izlemektedir.

	Sayı	Oran %
<b>Endokrin aktif adenomlar</b>		
Prolaktin	21	37.5
GH	17	30.5
GH-Prolaktin	6	10.5
Plurihormonal	1	1.7
<b>Endokrin inaktif adenomlar</b>	11	20

Tablo -6: Olgularımızın endokrinolojik tiplendirilmesi

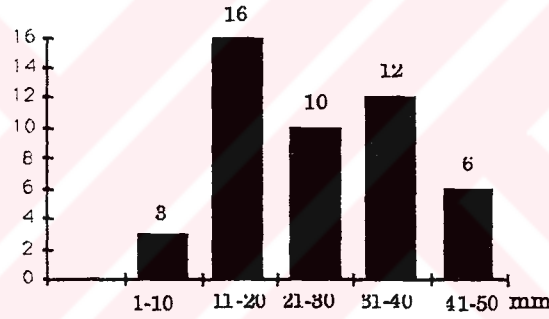
Olgularımızı bilgisayarlı tomografi ve operasyon bulgularının ışığında büyüklerine göre sınıflandırdığımızda 56 olgudan 3'ünün mikroadenom olduğunu gördük. Olgularımızın % 95'ini makroadenomlar oluşturmaktaydı. Bunların 2/3'ü ekstrasellar uzanım göstermekteydi.

	GH adenomu		Prolaktinoma		Kromofob Ad		Karma Gh-Prl		Plurihormonal	
	k	e	k	e	k	e	k	e	k	e
Mikroadenom 3	1		1					1		
Intrasellar makroadenom 16	4	6	4	1					1	
Ekstrasellar yayılım gösteren makroadenom 37	2	4	12	3	6	5	5			
	7	10	17	4	6	5	5	1	1	
<b>Toplam</b>	<b>17</b>		<b>21</b>		<b>11</b>		<b>6</b>		<b>1</b>	

Tablo 7: Olgularımızın tümör boyutlarına ve endokrin bulgulara göre dağılımı

Serimizdeki makroadenomların ekstrasellar yayılımları tablo 8 de sunulmuştur. Ekstrasellar makroadenomların büyük kısmında yayılımın suprasellar sisternaya doğru olduğu görülmüştür. Tek başına sfenoid sinüse yayılımın (n=2) az olduğu görülmektedir.

Sadece suprasellar	23
Suprasellar + parasellar	5
Suprasellar+ sfenoidal	3
Suprasellar+parasellar+ sfenoidal	4
Sadece sfenoidal	2



Tablo 8: Olgularımızın boyutlarına ve yayılımlarına göre dağılımı

Olgularımızın büyük kısmında tümörler gri-mor renkte görülmüşlerdir. Bu durum normal gland'dan ayırımı sağladığı için, özellikle küçük adenomların eksizyonunda, cerrah için bir avantaj olmuştur. Olguların daha az bir kısmında, özellikle makroadenomlarda soluk beyazımsı-pembe renkteki tümörlere rastlanılmıştır. Serimizdeki hipofiz adenomlarının çoğunda tümör kitlesi yumaşak kıvamda, küretle yada biopsi forsepsi ile kolayca kopabilecek ve hatta aspiratörle boşaltılabilecek nitelikte bulunmuştur.

Transkranyal yaklaşımda bulunulan olgularımızın 6 sında çeşitli derecelerde prefix kiazma tespit edilmiştir (%18). Post-fix kiazma rastlanan olgumuz olmamıştır.

Hipofiz adenomlu olgularımızda 15 olguda tümörün kistik komponentinin olduğu (%26), 41 olguda ise kistik olmadığı (%74) gözlenmiştir. Kistik tümörlerin % 13'ü ekstrasellar ekstansiyon gösteren makroadenom, 2'si intrasellar makroadenomdur. Serimizdeki makroadenomların % 28'i kistikdir.

Olgularımızın % 37.5 'ini **prolaktinomalar** oluşturmaktadır. Prolaktinomalı olgularımızın 17 'si kadın,4 ü erkektir. Bu grupta en genç hasta 8 yaşındaki 44 nolu olgudur. Olgularımızın 15'i ekstrasellar ekstansiyon gösteren makroadenom, 5'i intrasellar makroadenom ve 1'i mikroadenomdur. Olgularımızın 12 'sine pterional, 11 'ine sfenoidal girişim uygulanmıştır. Olgularımızın 3'ü kliniğimize başvurmadan önce, 6 ay ile 3 sene arasında değişen sürelerde ,Parlodel kullanıp bundan yarar görmeyen hastalardır. Hastalarımızın takip süreleri 1 ay ile 2 sene arasında değişmekte olup ortalama 10 aydır. Bu grupta iki kez opere edilen hasta sayısı 3'dür. Prolaktinomalı olgularımıza ait veriler tablo 9 da verilmiştir.

Olgu No	İsim	Preop.PRL ngr/ml	Operasyon	Postop. PRL ngr/ml	Parlodel	Kontrol PRL ngr/ml	Radyotepari	Kontrol PRL ngr/ml	Sonuç
1	G.K.	98	PT	-	5 ay	N	-	-	Galaktore (-). Amenore (+).
12	G.A.	1600	PT	160	2 yıl	114	-	-	Amenore, galaktore (+) Vizyon normal
13	G.A.	549	PT	510	1 yıl	78	-	-	Amenore, galaktore (+) Vizyon normal
21	Ü.B.	76	SF	176	3 ay	59	-	-	Amenore (+) Vizyon normal
23	F.Y.	66	SF	94	-	-	-	-	Kontrole gelmemiş.
25	A.A.	-	PT	-	-	-	-	-	Amenore (+) Vizyon normal
26	A.A.	266	PT	350	-	-	-	-	Amenore (+) Vizyon normal
27	K.B.	429	SF	100	10 ay	2.5	-	-	Yakınmaları düzeldi . Hamile kaldı.
36	S.A.	66	PT	21	6 ay	24	+	8.1	Amenore (+) Galaktore (-).
39	H.B.	-	PT	21	6 ay	169	+	9.8	Amenore (+) Vizyon normal
44	S.T.	124	PT	53	-	-	-	-	Yakınması yok.
45	H.K.	-	PT	176	-	-	+	8690 mIU/ml	Vizyonda değişme yok.
48	F.K.	500	SF	118	-	-	-	-	Kontrole gelmemiş.
50	Ö.Ç.	196	PT	410	-	-	-	-	Düzelme yok.
51	Ö.Ç.	250	PT	265	-	-	+	13900 mIU/ml	Vizyon düzelmiş.
49	N.Ş.	200	SF	196	13 ay	13740 mlU/ml	-	-	Amenore (+) Galaktore yok.
53	F.B.	50	SF	352	6 ay	0.6	-	-	Normal
56	F.Y.	275	SF	8690 mlU/ml	3ay	-	-	-	Adet görüyor.
57	M.E.	3842	SF	5129 mlU/ml	2 ay	-	-	-	Yakınma yok.
59	S.B.	200	SF	200	-	-	-	-	Kontrol yok.
62	C.A.	380	PT	60	6 ay	0.7	-	-	Adet görüyor.

Tablo-9: Prolaktinomali olgularımız



**GH salgılayan adenomu olan olgular (n=17) 1 mikroadenom, 10 intrasellar makroadenom ve 6 ekstrasellar yayılım gösteren makroadenomdan oluşmaktadır. İki seks arasında tümör oluşumu açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Akromegalik olgularımızın 2 sinde peroperatif GH değerleri normal bulunmuştur. 3 olgumuza postop. parlodel başlanmıştır. Bu grupta radyoterapi gören olgu sayısı 3'tür.**

Olgu No	İsim	Cins	Yaş	Ort. GH Seviyesi		Tedavi	Takip Süresi	Sonuç
				Preop ngr/dl	Postop. ngr/dl			
63	S.K.	E	33	7.1	30	Rdy	6 ay	Yakınmaları devam etti.
52	M.B.	K	26	26	12.3	Rdy Parlodel	1 yıl	GH: 11.1 Yakınma yok.
47	M.K.	K	25	36	3.5	-	1yıl	Adet görüyor.
46	H.A.	E	42	2.2	1.9	-	1 yıl	Yakınma yok.
43	Ü.C.	E	41	-	-	-	-	Exitus
42	Ş.D.	K	33	44	6	-	1 yıl	Yakınma yok.
33	M.K.	E	30	-	-	-	-	Kontrol yok.
19	M.D.	K	36	100	100	-	-	Kontrol yok.
10	Ö.O.	E	35	100	-	-	5 yıl	Yakınmaları devam etti.
9	K.K.	K	28	55	65	Parlodel	2 ay	Kontrol yok.
14	D.Ç.	K	49	46	10	-	2 ay	Yakınma yok.
4	A.K.	E	31	-	1.3	-	-	Kontrol yok.
2	K.M.	E	34	93	62	Parlodel	7 yıl	Yakınmaları devam etti.
3	K.M.	E	41	31	45	Rdy	1 yıl	Yakınmaları devam etti.
5	M.O.	E	65	96	-	-	-	Exitus
7	E.K.	E	45	16	8.2	-	6 ay	Yakınmaları yok.
6	H.Y.	K	30	134	100	-	3 ay	Yakınmaları devam etti.

Tablo -10: GH-adenomlu olgularımız

**Kromofob adenomlu olgu sayısı 11'dir.** Olgularımızın 6'sı kadın, 5'i erkektir. Bütün olgular ekstrasellar ekstansiyon gösteren makroadenom aşamasında tespit edilmişlerdir. 9 olguya pterional, 2 olguya sfenoidal girişim uygulanmıştır. Postop. radyoterapi yapılan olgu sayısı 4'dür. Kromofob adenomlu bir olgumuz hipofiz apopleksisi tanısı ile opere edilmiştir. 34 nolu bu olguda operasyonu takiben görme keskinliği düzelmiş fakat muhtemelen önceden de mevcut bitemporal hemianopsi kalıcı olmuştur. Bu olgumuza gelişen hipopituitarizm nedeniyle hormon replasmanı yapılmıştır.

Bu grupta 2 olgu postop ex olmuştur. Geriye kalan 9 olgunun 6'sının vizyonu düzelmiş, 2'sinde değişiklik olmamış, 1 olguda ise vizyon kaybı artmış ve hasta amorotik hale gelmiştir.

Uzun süreli takip yapmak 7 olguda mümkün olmuştur. Olgularımızın 4'ünde nüks meydana gelmiştir. Nüks oranı radyoterapi görmeyen grupta 2/3, radyoterapi uygulanan grupta 2/4'dür.

Olgu No	İsim	Adenom Boyutu	Preop Vizyon	Postop Vizyon	Tedavi	Sonuç
11	A.O. 60 Y E	Suprasellar ekstansiyonu olan makroadenom	Sol: 50 cmcs Sağ: 5 mps	Sol : 3 mps Sağ: 0.2	PT	Kontrolle gelmemiş
8	M.G. 26 Y K	Suprasellar ekstansiyonu olan makroadenom	Sol: 2 cmcs Sağ: Tam	-	PT	Exitus
15	H.H. 54 Y K	Kistik ekstrasellar ekstansiyon göste- ren makroadenom	Sol: 1mps Sağ :Amaroz	Sol : 0.4 Sağ: 20 cmcs	PT	Nüks kistik makroadenom (1 yıl sonra)
16	H.H. 55 Y K	Kistik ekstrasellar ekstansiyon göste- ren makroadenom	Sol: 2 mps Sağ : Amaroç	Sol : 0.3 Sağ: 2 mps	PT	Nüks kistik makroadenom (2 yıl sonra)
29	A.I.O. 62 Y K	Ekstrasellar ekstansiyonu olan makroadenom	Sol: 0.3 Sağ: 0.1	-	PT	Exitus
24	F.A. 56 Y K	Ekstrasellar ekstansiyonu olan makroadenom	Sol: 0.7 Sağ : Tam	Sol : 0. 3 Sağ: Tam	SF+ Rdy	5yıl sonra nüks makroadenom
30	M.S. 42 Y E	Kistik ekstrasellar makroadenom	Sol: Tam Sağ: Tam	Sol: Tam Sağ: Tam	PT+Rdy	2 sene sonra ya- kınması yok.
32	H.D. 36Y K	Ekstrasellar makroadenom	Sol: Amoroç Sağ :4 mps	Sol: Amoroç Sağ: Amoroç	PT+Rdy	Kontrolle gelmemiş
34	M.Y. 40 Y K	Suprasellar ekstansiyon makroadenom	Sol: Tam Sağ :p+.p+	Sol: Tam Sağ: 0.4	PT	3 yıl sonra yakınması yok.
35	Z.A. 54 Y E	Ekstrasellar ekstansiyonu olan makroadenom	Sol: 0.2 Sağ :Amaroç	-	PT	Kontrolle gelmemiş
37	E.K. 57Y K	Ekstrasellar makroadenom	Sol: 0.1 Sağ :tam	Sol:Tam Sağ:Tam	PT	2 sene sonra nüks makroadenom

Tablo 11: Kromofob adenomlu olgularımız

Serimizde 6 tane **karma prolaktin hücre- growth hormon hücre adenomu** tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal tetkikler mevcut olmadığından, tiplendirme endokrin bulguları göre yapılmıştır. 6 olgumuzda da prolaktin değerlerinin 200 ngr/ml'nin altında olması, bu karma adenomlardaki prolaktin salınımını tümörün kendisinden değil de, stalk etkisinden ileri geldiğini düşündürmektedir. Karma prolaktin hücre - growth hormon hücre adenomlarının 5 tanesi ekstrasel- lar yayılım gösteren makroadenom, 1 tanesi mikroadenomdur. Kadın/ erkek oranı 5/1'dir. Fakat toplam olgu sayısının az olması nedeniyle bu oran istatistiki olarak anlamlı değildir.

Olgu No	İsim	Cins	Yaş	GH -PRL		Tedavi	Takip Süresi	Sonuç
				Preop	Postop.			
18	F.A.	K	29	Pr:56 GH:100	Pr:18 GH:44	Parlodel	2 yıl	GH:4 PRL:16
38	C.K.	E	43	Pr:51 GH:7.8	Pr:0.54 GH:0.07	-	1 yıl	Şikayet yok
41	A.Ş.	K	19	Pr:39 GH:38	Pr:15 GH:0.02	-	2 ay	Kontrol yok
40	G.B.	K	25	Pr:38 GH:35	Pr:9 GH:3.6	-	1 yıl	Şikayet yok
60	B.İ.	K	25	Pr:66 GH:30	Pr:11 GH:8.6	-	4 ay	Kontrol yok
28	A.D.	K	23	Pr:45 GH:85	Pr:16 GH:9	-	3 ay	Kontrol yok

Tablo-12: Karma GH hücre -Prolaktin hücre adenomlu olgularımız GH ngr/ml, Pr: ngr/ml çinsinden verilmiştir.

Kliniğimizde 1 olguda plurihormonal adenom tespit edilmiştir. 57 nolu bu olguda intrasellar makroadenom mevcut olup, GH, FSH ve LH değerleri yükselmiş bulunmuştur.

Preoperatif dönemde 63 olgudan 62'ine görme keskinliği, 22 sine ise görme alanı muayenesi yapılmıştır. Görme alanları Goldmann perimetresi (ışık şiddeti I-IV) ile, görme keskinliği Snellen kartları ile değerlendirilmiştir.

Kliniğimizde pituiter adenom öntanısı ile opere edilen 63 olgunun 33'ünde görme bozukluğu yakınması tespit edilmiştir. Görme bozukluğu serimizde başağrısından sonra ikinci sıklıkla görülen yakınma olmuştur.

Görme bozukluğunun ortaya çıkış süresi en kısa 4 gün, en uzun 3 sene bulunmuştur. Görme ile ilgili semptomların ortaya çıkış süreleri tablo 13' de verilmiştir. Hastaların%20 sinde görme ile ilgili semptomların bir ay içerisinde, % 45 inde ise 1 ila 6 ay arasında değişen sürelerde ortaya çıktığı tespit edilmiştir

1 aydan az	7
1-6 ay	14
6-12 ay	4
2 yıl	3
3yıl	2

Tablo-13: Görme ile ilgili semptomların ortaya çıkış süreleri.

Vizyon kusurları ile pituiter adenomun histolojik tipi arasındaki ilişki incelendiğinde, kromofob adenomlu olguların %100'ünde, prolaktinomaların %66'ında, akromegalik hastaların %35 'inde görme ile ilgili yakınmalar tespit edilmiştir.

	Sayı	Oran
P21	14	%66
Kr 11	11	%100
M 6	1	%16
A17	6	%35
Pl1	-	-

Tablo-14: Vizyon kusurlarının Tümör tiplerine göre dağılımı

Transkranyal ve transsfenoidal yaklaşımların **vizyon kusurlarının** giderilmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Olgularımıza ait preoperatif ve postoperatif görme keskinliği değerleri tablo15'de verilmiştir. Vizyonu %50'den fazla azalmış hastaların oranı % 63 bulunmuştur. Transkranyal yaklaşımları takiben görme yakınması olan hastaların % 24'ünde vizyonun normale döndüğü, %28 'inde düzelme meydana geldiği, % 33'ünde değişiklik olmadığı ve % 15'inde ise vizyonun daha da kötüleştiği görülmüştür. Buna karşılık transsfenoidal girişim uygulanan hastaların % 55'inde vizyon normale dönmüş, %11 'inde düzelme gözlenmiş, % 22 'sinde değişme olmamış, % 11'inde (n=1) ise azalmıştır. Fakat bu olgudaki azalmanın geç dönemde yapılan kontrollerde tamamen normale döndüğü görülmüştür.

Görme Keskinliği	Cerrahiden Önce	Pterional Cerrahiden Sonra			
		Normal	Düzelmiş	Değişiklik Olmamış	Daha Kötü
Tam	10	9	-	-	1
0.5-0.8	3	-	-	3	-
0.1-0.4	8	2	2	2	2
Parmak sayar	4	1	2	-	1
Işığı görür	2	2	-	-	-
Amoroz	3	-	2	1	-

Görme Keskinliği	Cerrahiden Önce	Sfenoidal Cerrahiden Sonra			
		Normal	Düzelmiş	Değişiklik Olmamış	Daha Kötü
Tam	13	13	-	-	-
0.5-0.8	7	4	1	1	1
0.1-0.4	2	1	-	1	-
Parmak sayar	-	-	-	-	-
Işığı görür	-	-	-	-	-
Amoroz	-	-	-	-	-

Tablo-15 : Vizyon kusuru fazla olan göze ait veriler kullanılmıştır.

Negatif eksplorasyonla sonuçlanan 6 olgu, exitus olan 3 olgu, dosyası kayıp olan 1 olgu ve preop vizyon muayenesi koopere olmadığı için yapılamayan 1 olgu yukarıdaki tabloya işlenmemiştir.

Vizyonu normal olan hastalarda transsfenoidal prosedürleri (n=13) takiben vizyonda herhangi bir bozulma görülmezken, preop vizyonu normal olup da transkranial yaklaşım uygulanan 10 hastadan 1 tanesinde postop. dönemde vizyonun azaldığı tespit edilmiştir. Bu olguda ki vizyon bozukluğu geç dönemde yapılan kontrollerde de devam etmiştir.

Vizyon kusuru olan hastaların (n=33) 15 tanesine, vizyonu normal olanların (n=30) 7 tanesine preoperatif dönemde perimetre ile görme alanı muayenesi yapılmıştır. Vizyon kusuru olan 15 hastanın,



12 'sinde görme alanı defekti bulunmuştur. 3 hastada ise vizyon kusura olmasına rağmen görme alanı muayeneleri normaldi Öte yandan vizyonu normal olup da (n=7) kontrol amacıyla preoperatif görme alanı muayeneleri yapılan hastaların 3 'ünde görme alanı defekti tespit edilmiştir.

İsim	Olgu No	Tm. Cinsi	Vizyon Kusuru	Süresi	Preop Görme Alanı Defekti	Postop Görme Alanı Defekti	Suprasellar ext. gösteren Makroadenom
A.I.Ö	29	k	+	15 gün	Var	-	+
A.A.	25	p	+	20 gün	Var	Var	+
A.A.	26	p	+	3 Ay	Var	-	+
B.İ.	60	m	+	2 yıl	Normal	-	+
M.Y.	34	k	+	4 gün	-	Var	+
G.A.	12	p	+	8 yıl	Var	Var	+
G.A.	13	p	+	20 gün	Var	-	+
H.K.	15	p	+	2 yıl	Var	Var	+
S.A.	36	p	+	4 ay	Normal	Normal	+
A.D.	28	m	N	-	Var	-	+*
H.H.	16	k	+	2 ay	-	Var	+
M.K.	33	a	+	3 yıl	Var	-	+
S.B.	59	p	+	6 ay	Var	-	+
E.Ç.	61	p	N	-	Normal	Normal	-
E.K.	37	a	N	-	Normal	-	-
A.A.	7	a	N	-	Normal	-	-
F.A.	24	k	+	2 yıl	Var	-	+
E.K.	37	k	+	1 ay	-	Normal	+
D.K.	17	p	+	-	Var	-	-
G.K.	1	a	+	1 ay	Normal	Normal	+
A.Ş.	63	m	+	2 ay	Var	-	+
D.Ç.	41	a	N	-	Var	-	-
F.A.	14	m	N	-	Var	Normal	+*
K.K.	9	a	+	6 ay	Var	Normal	-
Ş.D.	42	a	N	-	Normal	-	-

Tablo-16: Görme alanı defekti olan olgularımız

Perimetrik incelemede tespit edilen görme alanı defektleri tablo 17'de sunulmuştur. Olguların çoğunluğunda uni veya bilateral temporal hemianopsi olduğu görülmüştür.

Normal	6
Bitemporal hemianopsi	3
Unilateral temporal hemianopsi	3
Unilateral ksantrik daralma	1
Unilateral temporal hemianopsi ve kontrilateral amoroz	2
Unilateral temporal quadrianopsi	3
Unilateral temporal heminopsi + kontrilateral ksantrik daralma	3
Bilateral ksantrik daralma	1

Tablo-17 Olgularımızdaki görme alanı defektlerinin kantitatif analizi

Preoperatif dönemde perimetri ile görme alanı muayenesi yapılan 22 hastadan 8'ine postop. dönemde kontrol perimetre yapmak mümkün olmuştur. Bunlardan 3 tanesinin preop. görme alanı muayenesi normaldi.Preop görme alanı defekti bulunan 5 hastadan 3'ünde operasyonu takiben düzelme tespit edilmiş, 1 hastada değişiklik olmamış,1 hastada ise görme alanı defekti artmıştır. Preoperatif görme alanı (n=3) normal olup da postop. defekt gelişen hasta tespit edilmemiştir.

Olgu No	İsim	Preop	Vizyon	Postop	Vizyon
36	S.A.	Normal	L: 5mps R: 5mps	Normal	L: 0.8 R: 0.2
25	A.A.	Sağ temp. h.anopsi + solda amaroz	L: p+ p+ R: 0.9	Sağ normal sol temp. h.anopsi	L: 0.2 R: Tam
12	G.A.	Bitemporal h.anopsi	L: 0.6 R: Tam	Bitemporal h.anopsi	L: 0.7 R: Tam
24	F.A.	Sağ üst-temp. kuadrianopsi Sol normal	L: Tam R: 0.8	Normal	L: Tam R: Tam
9	K.K.	Sağ temp. h.anopsi Sol normal	L: 0.6 R: 0.8	Normal	L: 0.8 R: 0.9
61	E.Ç.	Normal	L: Tam R: Tam	Normal	L: Tam R: Tam
63	S.K.	Normal	L: Tam R: Tam	Normal	L: Tam R: Tam
45	H.K.	Sağ normal Solda konsan. daralma	L: 5mps R: Tam	Sağ hmonim h.anopsi	L: 3 mps R: Tam

Tablo-18: Olgularımızdaki preop ve postop. görme alanı defektlerinin ve görme keskinliğinin dağılımı

Transsfenoidal yaklaşımın uygulandığı olgular **nazal komplikasyonlar** açısından da takip edilmeye çalışılmıştır. Takip süreleri 3 ay ile 8.5 sene arasında değişmektedir. Ortalama takip süresi 43 ay bulunmuştur. 25 olgudan 12 tanesinin rinolojik kontrol muayenelerini

yaptırmak mümkün olmuştur. 4 hastada septum perforasyonu, 3 hastada şinesi, 2 hastada septum deviasyonu, 3 hastada burunda kuruluk hissi ve kurutlanma ve 2 hastada koku duyusunda azalma görülmüştür.

Olgu No	Septum Perforasyonu			Postop Rdy	Şinesi	Deviasyon	Koku almada azalma	Krut formasyonu
	İsim	Operasyon sırasında	Postop					
9	K.K. (90)	+				+		
14	D.Ç. (75)		+		+		+	
47	M.K. (10)				+		+	
27	K.B. (54)			Patolojik bulgu yok				
37	E.K. (18)		+	+				+
49	N.Ş. (4)				+			+
61	E.Ç. (3)			Patolojik bulgu yok				
42	Ş.D. (12)			Patolojik bulgu yok				
24	F.A. (60)		+	+				
7	E.K. (84)					+		+
3	K.M. (102)			Patolojik bulgu yok				
Toplam		1	3	2	3	2	2	3

Tablo-19: Transsfenoidal operasyonu takiben nazal komplikasyon görülen olguların listesi

\*Parantez içindeki rakamlar ay cinsinden takip sürelerini vermektedir.

Olgularımızda en sık görülen nazal komplikasyon 4 olgu ile septum perforasyonu olmuştur. Septum perforasyonu olan tüm hastaların asemptomatik olduğu, epistaksis ve nefes alırken ısıklık sesi duyulması gibi yakınmaların bulunmadığı görülmüştür.

Transsfenoidal girişim uygulanan hastalarımızın operasyondan sonra ortalama klinikde kalma süresi 6.8 gün bulunmuştur. Pterional girişim uygulanan hastalarımızın ortalama kalış süresi ise 9.5 gün olarak tespit edilmiştir.

Transsfenoidal girişim uygulanan olgularımızın çoğunluğunda sfenoid sinüs obliterasyonu yapılmıştır. 6 olguda hem sella içine yağ konmuş hem de sfenoid sinüs oblitere edilmiştir. 3 olguda sadece sella içine yağ konmuştur. Sadece sfenoid sinüs obliterasyonu yapılan 13 olgudan 3'ünde, sella + sfenoid sinüs oblitere edilmiş 6 olgudan 1'inde postoperatif rinore geliştiği görülmüştür.

Sella ve sfenoid sinüs içine yağ dokusu yerleştirme rinore gelişme olasılığını azaltıyor gibi gözükmektedir.

Olgularımızın 11'inde **radoterapi** uygulanmıştır. Radyoterapi gören olguların takip süreleri 2 ay ile 8 sene arasında değişmektedir. Radyoterapinin üzerinden 1 seneden fazla süre geçmiş olanların sayısı 8'dir. Olgularımıza günlük 180-200 cGy bölümler halinde toplam 4000-5000 doz konvansiyonel radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi gören 11 olgudan 1 tanesi reopere edilmiştir.

Serimizde 11 olguda **rekürrens** tespit edilmiştir. Rekürrens görülen olgular tablo 20'de verilmiştir. Rekürrens görülen olgularımızın 4'ünün intrasellar makroadenom, 7'sinin ekstrasellar yayılım gösteren makroadenom olduğu görülmüştür. Cerrahi + radyoterapi gören grupta 3 olgu, radyoterapi görmeyen grupta 8 olgu nüks etmiştir.

OlguNo	İsim	Tümörün Büyüklüğü	Tedavi	Reoperasyon
24	F.A. k	Ekstrasellar ekstansiyonu olan makroadenom	SF+Rdy	-
2	K.M. a	İntrasellar makroadenom	PT+Rdy	+
25	A.A. a	Kistik ekstrasellar makroadenom	SF	+
37	E.K. k	Ekstrasellar makroadenom	SF+Rdy	-
49	N.Ş. p	intrasellar makroadenom	SF	-
12	G.A. p	Ekstrasellar makroadenom	PT	-
10	Ö.O. a	İntrasellar makroadenom	PT	-
50	Ö.Ç. p	Ekstrasellar makroadenom	PT	+
15	H.H. k	Kistik ekstrasellar makroadenom	PT	+
16	H.H. k	Kistik ekstrasellar makroadenom	PT	-
52	M.B. a	İntrasellar makroadenom	SF	-

Tablo-20: Rekürrens görülen olguların listesi

Serimizde cerrahi sonrası en sık görülen **komplikasyonların** D.İnsipidus ve rinore olduğu görülmüştür. Rinore görülen olgular LP ile kısa sürede kontrol altına alınmış, D.İnsipiduslu olgularımızın 1'inde ise kısa süreli DDAVP nazal sprey kullanmak gerekmiştir.

1 olgumuzda serebral orijinli tuz kaybetme sendromu (CSWS) gelişmiştir. Bu sendromda poliüri ve hiponatremi gelişmekte, idrar osmolaritesi plazma osmolaritesinden yüksek bulunmaktadır. Tedavisi sıvı ve tuz replasmanıdır .

Komplikasyon	Sayı	Oran
Rinore	4	4/22
Septum perforasyonu	4	4/22
Menenjit	1	1/22
Geçici görme kaybı	1	1/22

Tablo -21: Sfenoidal girişim uygulanan olgularımızda komplikasyonların dağılımı.

Komplikasyon	Sayı	Oran
D.İnsipidus	4	4/34
Rinore	1	1/34
Likör fistülü	1	1/34
Yara enfeksiyonu	2	2/34
Frontal sinüs hasarı	2	2/34
Vizyon kaybı (kalıcı)	1	1/34
Hemiparezi	3	3/34
Motor afazi	1	1/34
CSWS	1	1/34
Hipopituitarizm	3	3/34

Tablo-22: Pterional girişim uygulanan olgularımızda komplikasyonların dağılımı

Serimizde hipofiz adenomlarında erken postop dönemdeki **mortalite oranı % 7.1** dir (4/56). Sfenoidal girişimi takiben 1, pterional girişimi takiben 3 hasta exitus olmuşlardır. Eks olan 4 olgudan 2'si 60 yaşın üstündeydiler.

Mortalite nedenleri	Olgu Sayısı
Menenjit	1
Beyin ödemi	1
Serebral enfarkt	1
Nedeni anlaşılamayan	1

Tablo 23: Olgularımızda mortalite nedenleri



## SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Pituiter adenomların insidansı çeşitli serilerde % 4 ile 15 arasında bulunmuştur (15,19,20). Kuruluşundan 8.9.1993 tarihine kadar geçen 10 yıllık zaman dilimi içerisinde kliniğimizde opere edilen intrakranial tümörlerin 56 tanesi pituiter adenom'dur Pituiter adenomların kliniğimizde tüm intrakranial tümörlerin % 13'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir Bu oran literatürle uyumludur.

Supra Tentorial	Sayı	Oran (%)	İnfratentorial	Sayı	Oran (%)
Astrositoma	108	24.6	Astrositoma	25	5.6
Glioblastoma Multiforme	21	4.7	Meningioma	12	2.7
Epandimoma	12	2.6	Shwannoma	13	2.8
Epandimoblastoma	2	0.4	Medulloblastoma	19	4.2
Koroid pleksus papillomu	1	0.2	Epandimoma	1	0.2
Oligodendroglioma	11	2.4	Oligodendroglioma	1	0.2
Miks glial tm.	18	4	Dermoid tm.	2	0.4
Gliosis	2	0.4	Metastatik tm.	4	0.8
Meningioma	71	16.2	Hemangioblastoma	6	1.3
Nörofibroma	3	0.6			
Germinoma	3	0.6			
Kraniofaringioma	12	2.7			
Epidermoid-Dermoid tm.	6	1.3			
Kolloid kist	1	0.2			
<b>PİTÜİTER ADENOM</b>	<b>56</b>	<b>13</b>			
Kordoma	1	0.2			
Kondrosarkoma	1	0.2			
Metastatik tm.	25	5.6			
Lenfoma	1	0.2			
<b>Toplam (n=438)</b>	<b>355</b>	<b>%81</b>		<b>83</b>	<b>%19</b>

Tablo 24: Kliniğimizde intrakranial tümör insidansı

Hipofiz adenomu tanısı konan 56 olgumuzun tiplendirilmesinde kliniğimizde elektronmikroskopik çalışmalar yapmak mümkün olmadığından klinik ve endokrinolojik veriler esas alınmıştır. Buna göre en sık görülen % 37.5 ile prolaktinomlardır. Bunu % 30.3 ile GH salgılayan adenomlar ve % 20 ile kromofob adenomlar izlemektedir.

Ezrin, Kovacs ve Horvath'ın 220 olguluk serisinde prolaktinomalar % 32 ,GH-salgılayan adenomlar % 20, non-fonksiyonel adenomlar % 24, karma GH-Prolaktin hücre adenomları % 6.5 oranında tespit edilmiştir (8). Robbins'in serisinde ise prolaktinomalar % 30.5, GH-adenomlar % 17, karma GH-prolaktin hücre adenomları %9.5, non-fonksiyonel adenomlar %23, plurihormonal adenomlar % 2.5 oranında bulunmuştur (34).

Yukardaki verilerle kıyaslandığında bizim 56 olguluk serimizde tümör cinslerinin görülme sıklığı ve sıralanışının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Dikkati çeken bulgu GH-adenomların bizim serimizde diğer serilere oranla % 10 daha fazla görülmeleridir.

Serimizdeki makroadenomların 2/3'ünün ekstrasellar yayılım gösterdiği tespit edilmiştir. Bizim sfenoid sinüs yönünde yayılım gösteren iki olgumuzdan 1'inde operasyon sırasında sella içinde tümör bulunmadığı, buna karşılık sfenoid sinüs mukozasının kalınlaşmış olduğu görülmüştür. Kalınlaşmış mukozadan alınan biopsi sonucu hipofiz adenomu gelmiştir. 21 nolu bu olgu operasyondan önce 4 sene süreyle parodel kullanmıştır. Bromokriptinin etkisi ile küçülen tümörün intrasellar komponentinin operasyon sırasında farkedilmemiş olması muhtemeldir.

Serimizde makroadenom olgularının % 28'i kistik bulunmuştur. Kist formasyonu muhtemelen tümörün beslenemeyip nekroza uğrayan kısımlarının likefaksiyonundan ileri gelmektedir. Mohr 77 dev makroadenomdan oluşan serisinde % 14.2 oranında kistik dejenerasyon tespit etmiştir (13).

Olgularımızda transpterional girişimler sırasında suprasellar yayılım gösteren tümörlerin genellikle kalın, sert ve iyi vaskülerize kapsüllerinin olduğu görülmüştür. Pituitar adenomlar genellikle be-

lirgin sınırlı tümörler olmalarına rağmen, gerçek bir kapsülleri yoktur (8,34). Kompresyon adenohipofiz hücrelerinden ve çevre bağ dokusunun retiküler liflerinden oluşan bir pseudokapsülleri vardır. Bizim operasyonlarda sık rastladığımız sert, kalın ve vasküler yapı kapsül değil, gerçekte tümör ile infiltre olmuş diafragma sellanın kendisidir. Çünkü transsfenoidal operasyonlarda tümöre alt pol'den ulaşıldığında aynı niteliklere sahip bir kapsül formasyonu dikkati çekmemektedir.

Olgularımızın en küçüğü 8 yaşında prolaktinomali bir kız çocuğudur. Pituitar adenomlar çocukluk çağında oldukça nadir rastlanan tümörlerdir. Ingraham ve Matson'un serisinde 2/313, Koos ve Miller'in serisinde ise çocukluk çağında 10/700 oranında pituitar adenom tespit edilmiştir (14).

Bizim çocukluk çağında pituitar adenom tespit edilen olgu sayımız 1'dir.

Transsfenoidal yaklaşımları takiben olgularımızın % 66'sında görme keskinliği düzelirken, transkraniyal yaklaşım uygulanan olgularda bu oran %52 bulunmuştur.

Serimizde transsfenoidal ve transkraniyal yaklaşımların vizyon kusurunu düzeltmekteki başarılarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Fakat transsfenoidal yaklaşımı takiben görme ile ilgili herhangi bir kalıcı komplikasyon gözlenmez iken, transkraniyal prosedür uygulanan olgularda bu risk % 12 oranında tespit edilmiştir.

Harris'in serisinde transsfenoidal yaklaşımları takiben preop görme ile ilgili yakınması olan hastaların % 43'ünde vizyon normale dönmüş, % 48'inde düzelme meydana gelmiş, % 9'unda değişiklik olmamıştır fakat hiç bir hastada cerrahiye takiben vizyon kusurunda artış olmamıştır (33). Çeşitli serilerdeki veriler sfenoidal ve pterional yaklaşımların vizyon kusuru düzeltmekte etkilerinin birbirinden farklı olmadığına işaret etmektedirler. Bu nedenle pituitar adenomlarda büyük suprasellar ekstansiyonları olsa bile tedavinin ilk basamağının transsfenoidal prosedür olması gerektiğini düşünüyoruz. Kaldı ki sfenoidal girişimleri takiben görülen visüel komplikasyon oranları pterional girişimlere oranla belirgin ölçüde düşük bulunmaktadır.

Transsfenoidal prosedürlere transnazal veya sublabial başlamak mümkündür (3,15,18,41). Transsfenoidal metodların uzun süreli takiplerinden elde edilen sonuçlar transnazal transseptal ve sublabial transseptal prosedürler arasında nazal komplikasyonlar açısından çok büyük fark olmadığını göstermektedir (3,18,41). Fakat sublabial transseptal prosedürlerde nazal komplikasyonlara ilaveten ortalama % 20 oranında diş etlerinde ve üst dudakda uyuşukluk yakınması olduğu görülmektedir (3,15). Bu nedenle transnazal başlangıçlar sublabial yaklaşımlara tercih edilmeye başlanmıştır. Bizim hipofiz adenomu nedeniyle transsfenoidal girişimde bulunduğumuz tüm hastalara transnazal transseptal prosedür uygulanmıştır (n:25).

Literatürde septal perforasyon oranı % 5 ile 40 arasında değişiklikler göstermekle beraber ortalama % 10 civarında bulunmaktadır (3,18). Bizim olgularımızın % 25'inde septum perforasyonu gelişmiştir. Retrospektif olarak olguların ameliyat notları incelendiğinde 4 olgudan 1 tanesinde septum perforasyonunun operasyon sırasında meydana geldiği anlaşılmıştır. Geriye kalan 3 olguda görülen septum perforasyonunun sebebi, muhtemelen nazal spekulumlar tarafından bir saati aşkın süreyle komprese edilen mukozanın iskemik nekrozu olabilir. Postoperatif septum perforasyonu gelişen 3 hastanın 2 tanesine operasyonu takiben radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi septum perforasyonu riskini artırıyor gibi görünmekle beraber genelleme yapmak için elimizdeki olgu sayısı yeterli değildir.

Postoperatif endokrin kür pitiuter adenomun büyüklüğü ve çevre dokulara yapmış olduğu invazyonun evresiyle yakın ilişkilidir. Elde edilen sonuçlar mikroadenomlarda çok daha iyidir. Çeşitli serilerde her cinsten mikroadenomlar için remisyon oranı % 70 ila % 90 arasında değişmektedir. Makroadenomlarda remisyon oranı % 20-30 arasında bulunmaktadır.

**Prolaktin salgılayan mikroadenomlarda transsfenoidal operasyonu takiben remisyon oranı çeşitli serilerde % 72-78 arasında tespit edilmiştir.** Laws'ın 668 vakalık serisinde transsfenoidal cerrahiyi takiben prolaktin salgılayan mikroadenomların % 72'sinde,

ekspansil fakat invazyon göstermeyen prolaktinomaların % 50'sinde ve invaziv prolaktin salgılayan adenomların %20'sinde endokrin kür elde etmek mümkün olmuştur(7). Prolaktinomalı hastalarda postoperatif dönemde TRH'ya alınan yanıtın normale dönmesi prognozun iyi olduğunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(22). Laws'ın serisinde postoperatif normal TRH yanıtı prolaktin salgılayan mikroadenomların % 40-50 sinde gözlenmiş ve bu hastalarda 10 yıl sonunda rekürrens oranı % 2 bulunmuştur (7).Oysa genel olarak prolaktinomalarda 10 yıl sonunda rekürrens oranı % 24 'dür. Buna karşılık TRH testi, insülin hipoglisemi testi, GnRH testi gibi provokatif testlerin prolaktinomaların tanısında ve takibinde fazla önemi olmadığını ileri süren yazarlar da olmuştur (11,23,35).

Prolaktin salgılayan mikroadenomlar da prolaktin seviyelerinde normale dönme oranı çeşitli cerrahi serilerde % 72 ila %78 arasında bulunmasına karşın, bu hastaların % 90'nında mensesler geri dönmüş ve % 85'inde galaktore düzelmiştir. İsteyen hastaların % 86'ı gebe kalmışlardır. Bu bulgu bazı tümörlerin hormon üretmelerine karşın primer olarak endokrin aktif olmadığını düşündürmektedir.Menseslerde geri dönme operasyonu takiben birkaç gün içinde olabileceği gibi birkaç hafta veya ay arasında da olabilmektedir.

Laws bromokriptin tedavisi ile prolaktinomalı hastaların %60'ında prolaktin seviyelerinin normale döndüğünü ve tümörün küçüldüğünü bildirmiştir. Aynı seride geri kalan hastaların çoğunda sub-optimal sonuçlar alınmıştır. % 6-10 oranında başarısız kalınmıştır. Laws hastalarında primer olarak bromokriptin tedavisi uygulanmakta ve bunun başarısız kaldığı vakalarda cerrahi tedaviyi tercih etmektedir. Buna karşılık Landolt bir yıl süre ile bromokriptin uygulandıktan sonra opere edilen hastalarda, rezeksiyonun yetersiz oluşu nedeniyle remisyon oranını % 44, doğrudan cerrahi tercih edilenlerde % 78 bulmuştur. Patolojik incelemede bromokriptin kullananlarda intersitisyel fibrozis bulunması rezeksiyonun neden güç olduğunu izah etmektedir.

**Prolaktinomali olgularımıza** ait veriler tablo 9 da verilmiştir. Elimizdeki bilgiler bu grupta cerrahi sonrası prolaktini normale dönmüş hastamızın bulunmadığını göstermektedir. Postoperatif yüksek prolaktin seviyelerinin her zaman tümör dokusunun hala geride mevcut olduğuna işaret etmeyeceği ileri sürülmüştür (12). Tümör total eksize edilse bile stalk'ın kompresyonuna veya traksiyonuna bağlı hiperprolaktinemi azalmakla birlikte devam edebilir.

Prolaktinomali olgularımızın 12'sine postoperatif parlodel başlanmıştır. 4 hastada parlodeli takiben prolaktin değerleri normale inmiştir. Bu 4 olgunun 3'ünde amenore düzelmiş, diğer 1 olguda ise mevcut galaktore sona ermekle beraber amenore devam etmiştir.

Radyoterapi uygulanan prolaktinomali olgu sayısı 4'dür. 2 olguda prolaktin düzeyleri normale dönmüştür. Fakat bu olgulardaki amenore yakınmalarında düzelme olmamıştır. Radyoterapiye yanıt vermeyen 2 olgunun takip süreleri 5 ay ve 1 senedir.

Sonuç olarak prolaktinomali olgularımızın 6'sında (%30 ) yardımcı tedavileri takiben remisyon elde etmek mümkün olmuştur. Remisyon oranı mikroadenomlar için 1/1, intrasellar makroadenomlar için 2/5 ve ekstrasellar ekstansiyon gösteren makroadenomlar için 3/15 bulunmuştur.

Makroprolaktinomali olgularda, cerrahi müdahale riskinin az olduğu durumlarda bile, seçilecek primer tedavinin Parlodel tedavisi olması gerektiğine inanıyorum. Kaldı ki tümör kitlesine bağlı nörolojik arazların olduğu olgularda bile parlodelin kısa süre içinde gerek yüksek prolaktin seviyelerinin gerekse nörolojik defisitlerin giderilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Lesser ve arkadaşları vizyon kusuru olan 8 makroprolaktinomali olguda Parlodel tedavisini takiben gerek prolaktin seviyelerinin gerekse vizyonun düzeldiğini bildirmişlerdir (39).

Makroadenomların, özellikle de ekstrasellar yayılım gösterenlerin, cerrahi sırasında rezeksiyonu, sellar bölgedeki önemli nöral ve vasküler yapılardan ötürü, sınırlı yapılabilmektedir. Bu da postop endokrin remisyonu kısıtlamaktadır. Çeşitli serilerde makroprolak-



tinomalarda cerrahiye takiben elde edilen kür oranlarının %20'yi geçmediği görülmektedir. Bizim 21 olguluk serimizde daha önce de belirttiğimiz gibi, cerrahi sonrası endokrin kür elde edilen hasta olmamıştır.

Prolaktinomaların tedavisinde cerrahi yerine parlovel tedavisi tercih edildiğinde dikkat edilmesi gereken nokta, prolaktinomanın pseudoprolaktinomalardan ayırılmasıdır. Serum prolaktin düzeylerinin 200 ngr/ml'nin üzerinde bulunduğu olguların gerçek prolaktinoma olma olasılığı daha fazladır. İkinci bir nokta parloveli takiben 3-7 gün içinde düzelme belirtileri ortaya çıkmaktadır. Bu süreyi aşan tedavilerde sonuç alınmadığında cerrahi yöntem dönmek her zaman mümkündür. Tüm bu sebeplerden ötürü makroprolaktinomalarda her olguya parlovel tedavisi şansı tanınması gerektiğine inanıyorum.

Mikroprolaktinomalarda ise total eksizyonun mümkün olması ve bromokriptinin etkisinin kullanıldığı sürece var olduğu gerçeği nedeniyle, sfenoidal cerrahi primer tedavi olmalıdır.

**GH salgılayan mikroadenomlarda** Black ve Zervas'ın serisinde cerrahiye takiben remisyon oranı % 78 bildirilmiştir. Kiwak ise akromegalik hastalarda kür oranını mikroadenomlar için % 80, makroadenomlar için % 50 tespit etmiştir. GH'nun 40 ngr/ml seviyesinin altında olduğu vakalarda kür oranı % 85-90 bulunmuştur(21).

Bromokriptin tedavisinin primer olarak seçildiği akromegalik hastaların % 75'inde GH değerlerinin azaldığı fakat sadece % 15-20'sinde normale döndüğü bildirilmiştir. Bromokriptine yanıt veren akromegalik adenomların GH yanısıra prolaktin de salgılayan hücre sıralarından oluştuğu düşünülmektedir(10).

GH salgılayan tümörlerde tedavi şekli olarak konvansiyonel radyoterapi uygulandığında kür oranları çeşitli serilerde %23 ile 81 arasında değişmektedir. Eğer proton irradiasyonu uygulanırsa kür oranı 10 yılda %75, 20 yılda % 92.5 bulunmaktadır. Radyoterapiyle özellikle de proton bombardmanı ile alınan sonuçlar oransal olarak cerrahi sonuçlardan daha iyi gibi görünmekle beraber radyoterapinin etkinliğinin başlaması için yıllar geçmesi gerektiği anlaşılmıştır. Ayrıca radyoterapi uygulanan hastalarda %25 oranında geç panhipo-

pituitarizm gelişme riski de mevcuttur(9).

Mevcut değerlerin incelenmesinden cerrahi girişimi takiben kür elde edilmiş olgu sayısının bu grupta 6 olduğunu görmekteyiz. Ayrıca 1 olguda daha parlodel ve radyoterapiyi takiben remisyon sağlamak mümkün olmuştur.

Biyolojik kür sağlanan 7 olgunun (%41) 1 tanesinde mikroadenom, 6 tanesinde intrasellar makroadenom tespit edilmiştir. Bu grupta kür oranı intrasellar makroadenomlar (n=10) için % 60, tüm makroadenomlar için (n=16) %37 bulunmuştur.

GH salgılayan adenomlarda elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumludur. Biz kliniğimizde GH salgılayan adenomlarda primer tedavi olarak cerrahi uygulamakta ve postop GH seviyeleri düşmeyen hastalarda radioterapi önermekteyiz.

**Karma GH hücre - Prolaktin hücre adenom**'lu 6 olgumuzun 4'ünde cerrahi girişimi takiben endokrin remisyon sağlanmıştır. Postop. hormon seviyeleri normale dönmeyen 2 olgudan 1 tanesine parlodel başlanmış ve bu olguda da 2 sene içerisinde biyolojik kür elde etmek mümkün olmuştur. Endokrin remisyon sağlanan 5 olgunun 1 tanesinde mikroadenom, 4 tanesinde ekstrasellar ekstansiyonu olan makroadenom tespit edilmiştir.

Serimizde en iyi sonuçlar karma GH hücre-prolaktin hücre adenomlu olgularda alınmıştır. Gerçek anlamıyla GH hücre-Prolaktin hücre adenomu tanısı koymak ancak immünohistokimyasal metodlarla mümkündür. Böyle bir imkanımız olmadığından endokrin verilere göre bu sınıflandırmayı yaptık. Bizim bu gruba dahil ettiğimiz olguların, aslında stalk etkisine bağlı olarak prolaktin salınımı artmış, GH adenomları olma olasılığı da söz konusudur.

Serimizde 1 olguda **plurihormonal adenom** tespit ettik . Bu olgumuzda GH, FSH ve LH değerleri yüksek bulunmuştur. Bu olguda sfenoidal girişimi takiben GH normale dönmüş, FSH ve LH seviyelerinde ise düzelme ortaya çıkmıştır.

Serimizde **gross rekürrens oranı** (semptomatik, endokrin ve radyolojik % 20 (11/56) bulunmuştur.Cerrahi + radyoterapi gören grup-

da nüks oranı % 27 (3/11), radyoterapi görmeyen grupta % 18 (8/45) olarak tespit edilmiştir. Nüks tespit edilen 11 olgunun 5'i reopere edilmiştir. Bunların 4'ü radyoterapi görmeyen hastalardır.

Şimdilik olgularımızdaki rekürrens oranı % 20 gözükmemektedir. Ancak olgu sayısının azlığı, takip sürelerinin kısa olması ve radyoterapinin etkisinin geç ortaya çıkacağı gerçeği göz önüne alınırsa henüz kesin sonuçları vermek için erken olacağını söyleyebiliriz.



## KAYNAKLAR

1- Bonneville JF, Cattin F, Dietermann JL. Computed tomography of the pituitary gland. Berlin: Springer Verlag, 1986.

2- B Vlohovitch, C Reynaud, H Mansour and F Hammoud: Treatment and recurrences in 135 pituitary adenomas. Acta Neurochirurgica, Suppl.42,120-123 (1988).

3- C Gammert: Rhinosurgical experience with the transseptal - transphenoidal hypophysectomy: Technique and long-term results. Laryngoscope 100: 286-289. March 1990.

4- C Scamoni, C Balzorin, G Crivelli, A Dorizzi: Treatment and long-term follow-up results of prolactin secreting pituitary adenomas. Journal of Neurosurgical Sciences, Vol.35, No:1, Pp:9-16, 1991

5- DCunna ve M Besser: Management of prolactinomas.- Clinical Endocrinology (1991) 34, 231-235.

6- Eva Horvath ve Kalman Kovacs: Pituitary Gland. Path. Res. Pract. 183, 129-142 (1988).

7- E R Laws:Prolactinoma. Current therapy in neurological surgery- 2. Pp:119-121 B.C.Decker Inc. 1989

8- Ezrin, Kovacs, Horvath: Pathology of the adenohypophysis. Endocrine Pathology General and Surgical, Edited by Bloodworth, Williams Wilkins. Pp: 101-132

9- G E Sheline and W.M. Wara: Radiation therapy of pituitary tumors. Youmans Neurological Surgery, 1982 W.B. Saunders Company, Vol. Chp. 99 Pp: 3163-3169.

10- G T Tindall and D L Barrow: Tumors of the sellar and parasellar area in adults. Youmans Neurological Surgery, 1985 W.B. Saunders Company , Vol. 5, Chp. 119 Pp: 3447-3498.

11- G Benker, G Jaspers, G Hausler and D Reinwein :Control of prolactin secretion.Klinische Wochenschrift (1990) 68:1157-1167

12- G Maira, C Anile, L D Marinis, A.B: Prolactin secreting adenomas: Surgical results and long-term follow - up. Neurosurgery Vol: 24, No: 5, 1989, 736-43.

13- G Mohr, J Hardy, R Comtois and H Beauregard: Surgical management of giant pituitary adenomas. Can. J. Neurol Sci. 1990: 17:62-66

14- H J Hoffman: Supratentorial brain tumors in children. Youmans Neurological Surgery, 1982, W.B. Saunders Company, Vol.5, Chp.84, Pp: 2727-2728.

15- Hamit Z Gökalp ve Uğur Erongun: Sellar ve parasellar tümörler . Nöroşirürji Ders Kitabı, Mars Matbaası, 1983. Sayfa: 108-130.

16- J J Kavalic, P W Grigsby, B B Fineberg: Recurrent pituitary adenomas after surgical resection: The role of radiation therapy. Radiology 1990;177:273-275.

17- J L Vesina: Prolactin - secreting pituitary adenomas: Radiologic Diagnosis. C. Robyns, M. Harter (Ed): Progress in Prolactin Physiology and Pathology. 1978 Elsevier/North Holland. Biomedical Press.

18- J N Nielsen: Nasal Complication after transsphenoidal surgery for pituitary pathologies. *Acta Neurochir (Wien)* (1989) 96: 122-125.

19- JW Verlaat, RJ M Croughs, MJ Hendriks, NJ Bosma: Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension.

20- Kenneth W Lindsay, Ian Bone, Robin Callander: Sellar/Suprasellar tumours. *Neurology and Neurosurgery Illustrated*, 1991, ELBS. Second Edition. Sec. 4, Pp: 325-335.

21- KJ Kiwak, NT Zervas: Growth hormon-secreting tumor. Current therapy in *Neurological Surgery-2*. Pp:121-124, B.C. Decker Inc. 1989

22- K Brismar, AL Hulting ve S Werner: The growth hormone, prolactin and TSH response to TRH and L-dopa in patients with hyperprolactinaemia and a normal-sized sella turcica may denote a pituitary adenoma. *Journal of Internal Medicine* 1990; 228: 435-422.

23- K Post and J E Habas: Comparison of long term Results between prolactin secreting adenomas and ACTH secreting adenomas. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1990, 17:74-77.

24- ME Molitch, E Russell: The pituitary " Incidentaloma". *Annals of Internal Medicine*, 1990: 112: 925-931.

25- Management of Prolactinoma: *The Lancet*, 1990, 336 (8716):661.

26- MY Yen, JH Liu, SJ Jen: Ptosis as the early manifestation of pituitary tumour. *British Journal of Ophthalmology*, 1990, 74, 188-191.



27- M Reincke, B Allolio, W Saeger, J Mensel, W Winkelmann:  
The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required.  
JAMA May 23/30, 1990- Vol 63, No: 20: 277-2796.

28- Nurcan Özdamar - Kamuran Kumral: Nöroloji-Nöroşirürji  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 125 2. Baskı Sayfa 139-  
145.

29- O Serri, H Beouregard, J Lesage, L Pedneault, R Comtois,  
N Jilwan and et al: Long- term treatment with CV 205-502 in patients  
with prolactin-secreting pituitary macroadenomas. Journal of Clinical  
Endocrinology and Metabolism 71: 682-687, 1990.

31- O Tachibana, N Yamaguchi, T Yamashima ve J Yamashita:  
Radiation necrosis of the optic chiasm, optic tract, hypothalamus and  
upper pons after radiotherapy for pituitary adenoma, detected by Gad-  
olinium-enhanced T1-weighted Magnetic Resonance Imaging. Case  
Report. Neurosurgery 27:640-643, 1990

32- Peter Black and Nicholas T Zervas: Surgical management of  
sellar and parasellar lesions. Schmidek and Sweet, Operative Neuro-  
surgical Techniques, 1988 W.B. Saunders Company, Vol.1, Chp. 26, Pp:  
299-308.

33- P Black, N T Zervas, G Candida : Management of large pi-  
tuitary adenomas by transsphenoidal surgery.Surgical Surgery  
1988;29:443-7

33- P E Harris, F Afshar , P Coates, I Doniach, J A H Wass and et  
al.: The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and  
visual fields in patients with functionless pituitary tumors.Quarterly  
Journal of Medicine, New series 71,No.265,pp.417-427,May 1989

34- Ronald A Delellis: The endocrine system. Robbins Pathologic Basis of Disease, 4 th Edition, W.B. Saunders Company. Chp.26, Pp: 10-1214.

35- R E Blackwell: Hyperprolactinemia evaluation and management. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America Vol 21, Number 1. March 1992

36- R V Randall: Neuroendocrinology. Youmans Neurological Surgery , 1982 W.B. Saunders Company, Second ed. Vol. 2, Chp.25, Pp: 931-988.

37- R Fahlbusch and M Buchfelder: Transsphenoidal Surgery of Parasellar Pituitary Adenomas. Acta Neurochir (Wien) (1988) 92:93-99.

38- R L Lesser , J D Zheutlin, D Boghen, J F Odel and R J Robbins: Visual function improvement in patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine. American Journal of ophthalmology 109: 535-543, May,1990.

39- Y Kholifallah, B Claustrat, M Grochowicki, F Flocard, S Horlait, P Serusclat ve G Sossolas: Effects of a new prolactin inhibitor, CV 205-502, in the treatment of human macroprolactinomas. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990. Vol.71, No: 2, 354-359.

40- W Saeger, P Kant, J Caselitz, D K Lüdecke: Electron Microscopical Morphometry of Pituitary Adenomas.

41- W R Wilson, A Khan, E R Laws: Transseptal approaches for pituitary surgery Laryngoscope 100:August 1990

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, ilgi ve yardımlarıyla yetişmemde büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Ertuğ Özkal'a, Doç.Dr.Osman Acar'a, Doç.Dr.Uğur Erongun'a teşekkürü bir borç bilir, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıdemlilerim; Uzm.Dr.Mehmet Şenyüz'e, Uzm.Dr.Mustafa Balevi'ne, Uzm.Dr.Erdal Kalkan'a, Yrd.Doç.Dr.Mehmet Üstün'e ve çalışma arkadaşlarım Dr. Yalçın Kocaoğullar'a, Dr.Önder Güney'e, Dr.H.İbrahim Topatan'a, Dr.Ayhan Sağmanlıgil ve Dr.Adnan Köroğlu'na teşekkür eder, meslek hayatlarında başarılar dilerim. Ayrıca tezimin yazılmasındaki ilgi ve emeğinden ötürü klinik sekreterimiz Sayın Mukadder Karadağ'a da teşekkür ederim.