

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPOFİZ ADENOMLARINDA ENDOSKOPIK YOLLA
TRANSNAZAL-TRANSSFENOİDAL CERRAHİ ETKİNLİĞİNİN
KLASİK YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hakan ÖZALP

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ağahan ÜNLÜ**

ANKARA 2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, beyin cerrahisini yaşam biçimi, ameliyathaneyi mabed haline getirmemi sağlayan değerli hocalarıma, uzmanlık tezimin meydana getirilmesinde her konuda yardımını esirgemeyen, tez hocam Doçent Doktor Ağahan Ünlü'ye, tezime katkıları ve yardımlarından dolayı Doçent Doktor Cem Meço'ya, mesleki ve sosyal hayatta desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Operatör Doktor Melih Bozkurt'a ve Operatör Doktor Gökmen Kahiloğulları'na, tezin yazım aşamasında uykusuz gecelere ortak olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Doktor Kutsal Devrim Seçinti'ye sonsuz teşekkürlerimle...

Yıllarca beraber çalıştığım ve adlarını anılara kazıdığım, ikinci bir ailem bildiğim asistan arkadaşlarıma, tüm servis ve ameliyathane hemşirelerine ve personel arkadaşlarıma sevgi ve saygılarımla

Doktorluğu ve beyin cerrahisini sevdiren ve idealim haline gelmesini sağlayan, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen, kendisiyle daima gurur duyduğum sevgili ağabeyim Doktor Ali Gökhan Özalp'e, anneme ve babama sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Ve sana, verdiğin huzura, sonsuz desteğine ve zor günlerdeki anlayışına, sabrına ve en önemlisi hayatının bundan sonrasında da bana katlanacağı için sonsuz teşekkürler.

Doktor Hakan ÖZALP, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	5
2.3. FİZYOLOJİ	7
2.4. ANATOMİ	9
2.4.1. NAZAL KAVİTE	9
2.4.2. SFENOİD SİNÜS	11
2.4.3. SELLA TURSİKA	13
2.4.4. DİAFRAGMA SELLA	14
2.4.5. HİPOFİZ BEZİ.....	15
2.4.6. HİPOFİZİN DAMARLARI VE PORTAL SİSTEMİ	16
2.4.7. KOMŞU NEROVASKÜLER YAPILAR.....	16
2.5. EPİDEMİYOLOJİ	19
2.6. PATOLOJİ.....	19
2.7. SINIFLAMA.....	21
2.8. AYIRICI TANI.....	26
2.9. RADYOLOJİK BULGULAR	28
2.10. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	32
2.11. TANI VE TEDAVİ.....	33

2.11.1. PROLAKTİN SALGILAYAN HİPOFİZ ADENOMLARI.....	34
2.11.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	35
2.11.1.2. Laboratuar Değerlendirmesi.....	36
2.11.1.3. Medikal Tedavi.....	36
2.11.1.4. Cerrahi Tedavi.....	38
2.11.2. GROWT HORMON SALGILAYAN HİPOFİZ ADENOMLARI.....	41
2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	41
2.11.2.2. Laboratuar Değerlendirmesi.....	43
2.11.2.3. Cerrahi Tedavi.....	43
2.11.2.4. Medikal Tedavi.....	45
2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi	46
2.11.2.6. Yeniden Tümör Oluşması	46
2.11.3. KORTİKOTROP ADENOMLAR	46
2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	47
2.11.3.2. Laboratuar Değerlendirmesi.....	47
2.11.3.3. Cerrahi Tedavi	50
2.11.3.4. Radyasyon Tedavisi.....	51
2.11.3.5. Medikal Tedavi.....	52
2.11.3.6. Bilateral Adrenalektomi	52
2.11.4. TİROTROP ADENOMLAR.....	53
2.11.5. NONFONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMLARI	54
2.12. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR.....	55
2.12.1. TRANSSFENOİDAL YAKLAŞIMLAR	56
2.12.1.1. Endonazal Yaklaşımlar	57
2.12.1.2. Endoskopik Yaklaşım	59
2.12.1.3. Sublabial Yaklaşım	62
2.12.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş.....	63

2.12.1.5. Tümör Çıkarılması	64
2.12.1.6. Rekonstrüksiyon ve Kapama	65
2.12.1.7. Komplikasyonlar	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM	68
3.1. MİKROSKOBİK YÖNTEM.....	69
3.2. ENDOSKOPİK YÖNTEM.....	70
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	76
4. BULGULAR.....	77
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇ	99
7. ÖZET	100
8. SUMMARY	101
9. KAYNAKLAR	102

KISALTMALAR

M.S.	: Milattan Sonra
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
FSH	: Folikül-Stimülan Hormon
LH	: Luteinizan Hormon
PRL	: Prolaktin
CRH	: Kortikotropin Serbestletici Hormon
TRH	: Tirotropin Serbestletici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Serbestletici Hormon
PIF	: Prolaktin İnhibitory factor (Dopamin)
ADH	: Antidiüretik Hormon
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
PEG	: Polietilenglikol
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SSTR	: Somatostatin Reseptörü
IRMA	: İmmünoradyometric Assay
IPS	: İnferior Petrozal Sinüs Örneklemesi (IPS)
DI	: Diabetes İnsipitus
LED	: Lomber Eksternal Drenaj

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1.	Adenohipofiz ve nörohipofizin embriyolojik gelişimi.....	6
Resim 1.	Nazal kaviteyi ve konkalari oluşturan kemik yapıların önden görünümü	10
Resim 2.	Sellar bölgedeki kemik yapılar ve foramenler	13
Resim 3.	Diafragma sella ve çevre nörovasküler yapılar	15
Resim 4.	Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları.....	18
Resim 5.	Olgu örneği 1, nüks akromegalik hasta, preoperatif MR.....	72
Resim 6.	Olgu örneği 1, nüks akromegalik hasta, postoperatif MR.....	72
Resim 7.	Olgu örneği 2, akromegalik hasta, preoperatif MR.....	73
Resim 8.	Olgu örneği 2, akromegalik hasta, postoperatif MR	73
Resim 9.	Olgu örneği 3, prolaktinomali hasta, preoperatif MR	74
Resim 10.	Olgu örneği 3, prolaktinomali hasta, postoperatif MR	74
Resim 11.	Olgu örneği 4, akromegalik hasta, preoperatif MR.....	75
Resim 12.	Olgu örneği 4, akromegalik hasta, postoperatif MR	75
Resim 13.	Peroperatif endoskopik görünüm, dekonjesyon aşaması	83
Resim 14.	Peroperatif endoskopik görünüm, sfenoid osteumun görünümü	83
Resim 15.	Peroperatif endoskopik görünüm, sella tabanı, sfenoid septum ve aynı hastanın MRI görüntüsü	84
Resim 16.	Peroperatif endoskopik görünüm, sella tabanın açılması.....	84
Resim 17.	Peroperatif endoskopik görünüm, dura ve duranın açılması.....	85
Resim 18.	Peroperatif endoskopik görünüm, tümör boşaltılması	85
Resim 19.	Peroperatif endoskopik görünüm, yakın plan hipofiz bezi ve tümör	86
Resim 20.	Peroperatif endoskopik görünüm, rekonstrüksiyon aşaması.....	86

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması	22
Tablo 2.	Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması	23
Tablo 3.	Vezina Sınıflaması	24
Tablo 4.	Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması)	25
Tablo 5.	Suprasellar Büyümeye Göre Sınıflama	25
Tablo 6.	Ayrıcı Tanıda Sellar Kitleler	27
Tablo 7.	Demografik özellikler	78
Tablo 8.	Gruplara Göre Olguların Hardy-Vezina Evresi Yönünden Dağılımı	79
Tablo 9.	Fonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Erken Dönem Hormonal Remisyon Dağılımı	80
Tablo 10.	Fonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Geç Dönem Hormonal Remisyon Dağılımı	80
Tablo 11.	Nonfonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Radyolojik Remisyon Dağılımı	80
Tablo 12.	Tüm Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Radyolojik Remisyon Dağılımı	81
Tablo 13.	Evreye Göre Radyolojik Remisyon Oranları	82
Tablo 14.	Yöntemlere göre komplikasyon sayıları ve yüzdeleri	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz adenomları iyi huylu tümörler olup klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterirler. Tüm intrakranial tümörler içinde görülme sıklığı % 10-15'dir ve gliomlar ve menenjiomlardan sonra üçüncü sırada yer alırlar. Hipofiz adenomları, hormonların aşırı salgılanması sonucu oluşan metabolik etkilerle veya bası nedeniyle klinik bulgular oluştururlar. İyi huylu olmalarına rağmen oluşturdukları metabolik etkiler sonucu mortal veya morbit seyredebilirler. Bu yüzden tanı, tedavi ve takibinde nöroşirurji, endokrin ve radyoşirurjiyi içeren bir interdisipliner strateji gerektirir. Hipofiz adenomlarının tedavisinde temel amaç, çevredeki önemli dokuların, özellikle normal adenohipofiz ve hipofiz sapının korunarak hipofiz adenomunun çıkartılıp kitlenin lokal etkilerinin ve hormonların hipersekresyonuna bağlı gelişebilecek metabolik bozuklukların düzeltilmesidir.

Tarihi süreç içerisinde cerrahlar bu iyi huylu tümörlerin tedavisinde başlangıçta transkraniyal yaklaşımı kullanmışlar, ancak yüksek mortalite ve morbidite oranları onları daha az invaziv yöntemleri bulmaya yöneltmiştir. Bu doğrultuda transsfenoidal yöntemler gelişmiş ve ilk defa Avusturya Innsburg'ta 16 Mart 1907'de Schloffer tarafından uygulanmıştır (1). Transfenoidal cerrahi, minimal invaziv bir yaklaşım olması, morbidite ve mortalite oranının düşük olması, hasta için konforunun daha iyi olması nedeni ile hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde ilk tercih haline gelmiştir. Teknolojideki gelişmeler etkilerini transfenoidal cerrahi yöntem üzerinde de göstermiştir. İlk başta mikroskopla başlayan teknolojik yenilikleri skopi, navigasyon, intraoperatif MRI ve endoskop takip etmiş, cerrahlar bu dar alanda daha iyi görüş sağlamak için endoskobu kullanmışlardır. Binoküler mikroskop, mükemmel bir üç boyutlu görüş sağlar, alanın derinliğini çok iyi gösterir ama görüş açısı dardır. Ayrıca kullanılan spekulum da cerrahi alanı daraltır ve lateral yöndeki hareketleri ve bakış açısını kısıtlar. Bu dezavantajları, cerrahları yeni arayışlara itmiştir. Endoskobun daha yakın ve daha geniş açılı görüntü sağladığını

fark eden cerrahlarca endoskop, başlangıçta mikrocerrahiye destek için kullanılmıştır. Burada esas amaç dik bakış açısı ile görülemeyen tümörleri sağa-sola bakarak görmektir. Axel Perneckzky (2) endoskobun mikroskopla görülemeyenleri görmeyi sağladığını söylemiştir.

Endoskobun sağladığı görüş açısı üstünlüğü beyin cerrahlarına dar bir koridordan operasyon yapılan transsfenoidal hipofiz cerrahisinde daha minimal invaziv, daha konforlu, daha fazla tümörün çıkarıldığı ve komplikasyon oranlarının azaldığı bir yöntemin umudunu verdi. Bu hevesle beyin cerrahları doksanlı yılların başında sadece endoskobun kullanıldığı endonazal transsfenoidal hipofiz cerrahisine başladılar. Hızla yaygınlaşan bu yöntemin sonuçları incelenmeye ve değişik çalışmalarda klasik mikroskobik cerrahi yöntemle karşılaştırılmaya başlandı.

Her iki tekniğin de avantajları ve kısıtlamaları vardır. Bu uzmanlık tezinde 2005-2008 yılları arasında kliniğimizde aynı cerrah tarafından mikroskobik ve endoskobik endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilen 59 hipofiz adenomlu olguda; yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan biyokimyasal tetkikleri ve görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları, remisyon ve komplikasyon oranları karşılaştırılarak her iki yöntemin etkinliği karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

M.S.150 yılı civarında Galen, hipofiz beziyle ilgili bilinen ilk tanımlamayı yapmıştır. Galen, hipofizin beyin ile burun arasındaki mukus yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve mukus salgıladığını öne sürmüştü ve çevresindeki yapıların çok dayanıklı olduğunu ifade etmiştir.

18. yüzyılda De Haen ilk kez hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden söz etmiştir (3). 1886 yılında Pierre Marie'nin iki akromegali hastasında hipofiz bezinin büyüdüğünü göstermesiyle hipofiz bezi ilgi çekmeye başlamıştır (4). Pierre Marie'nin çalışmaları, endokrinolojik olarak hipofiz bezinin ortaya konulmasında ve hipofiz bezine cerrahi yaklaşımların geliştirilmesinde dönüm noktası olmuştur. Ondokuzuncu yüzyıla kadar hipofiz bezine cerrahi yaklaşım için transkranyal yol kullanılmıştır, ancak mortalitesinin yüksek olmasından dolayı cerrahlar vazgeçmek zorunda kalmışlar ve alternatif ekstrakranial yolları araştırmaya yönelmişlerdir (5,6).

Hipofiz bezine transfasial yolla ulaşma fikrini ilk kez 1897 yılında Giordano ileri sürmüştü ve frontal sinüs ön duvarından sellaya transglabellar-nazal girişimi tanımlamıştır (7). Giordano 1897 yılında kadavrada ilk transsfenoidal girişimi yapmıştır. 1907 yılında Schloffer, frontal sinüs ve anterior fossanın rezeksiyonundan kaçınarak transglabellar-nazal yaklaşımı modifiye etmiş ve superolateral nazoetmoidal yaklaşımla ilk transsfenoidal hipofizektomiye yapmıştır (1). Theodor Kocher 1909 yılında submukozal septum rezeksiyonuyla transnazal girişimi tarif etmiştir (8). Aynı yıl Allen Kanavel inferior nazal girişimi tanımlamıştır (9). 1910 yılında Oskar Hirsch, lokal anestezi ile endonazal transseptal transsfenoidal girişimi yapmış ve aynı yıl Albert E. Halstead sfenoid sinüse giden yolda ilk basamak olan sublabial gingival insizyonu tanımlamıştır.

Harvey Cushing hipofiz tümörlerinin cerrahisinde başlangıçta transkranyal yöntemi kullanmış, elde ettiği ilk sonuçlar onu tamamen vazgeçirmiş ve alternatif

transsfenoidal girişimi uygulamıştır (10). Cushing, 1909 yılında Schloffer'in yöntemini akromegalili hastasında kullanarak ilk transsfenoidal operasyonunu gerçekleştirmiş (11), daha önce denenmiş çeşitli yöntemlerin avantajlarını değerlendirerek günümüzde de yaygın olarak kullanılan prosedürü geliştirmiştir (12).

1967'de Hardy, transsfenoidal cerrahide mikroskobu kullanmaya başlamış ve kendi adıyla anılan mikrocerrahi aletleri tasarlamıştır (13). Ayrıca 1968 yılında, Sella Tursika'da deformasyon oluşturmada endokrinolojik semptomlara neden olan mikroadenom kavramını ileri sürmüştür. Mikroskobun kullanımı, hipofiz tümörlerinde olduğu kadar diğer sellar ve parasellar lezyonlarda da daha güvenli ve daha efektif cerrahi uygulamalara izin vermiştir (14, 15).

Philipp Bozzini adlı Alman fizikçi, 1793-1809 yıllarında, dışa açılan doğal deliklerden içeri girip insan vücudunu görüntüleyen cihazın fikrini vermiş ve 1806'da bu doğal boşlukların dilate edilerek daha geniş bir alan ve görüntü elde edileceğini söyleyerek ilk endoskobu icat etmiştir (16). Nöroendoskopi ise, 1910'da Chicago üniversitesinde ürolog Dr Victor Darwin Lespinasse'nin hidrosefali hastalarında endoskop kullanıp koroid pleksusu koagüle etmesiyle başlamıştır. Bu, bir bilimsel yayın olmamış fakat bilim dünyasında kullanılmıştır (17). Ancak nöroendoskopiye ileriye taşıyan kişi Walter E. Dandy'dir (1886-1946). Dandy, kommünikan hidrosefaliyi tedavi etmek için nazal spekulumu ventriküloskop olarak kullanmıştır (18). Ancak bu heyecan verici dönem uzun sürmedi, nöroendoskopik periyod bir müddet sonra karanlık döneme girdi. Çünkü enstrümantasyonlar uygun değildi. Daha sonra 1970-1980'lerde mikrocerrahi de çok büyük gelişmeler kaydedildi. Cerrahlar aydınlatma ve büyütmenin ne kadar önemli olduğunu fark ettiler. 1990'larda teknolojiye büyük gelişme endoskopiye de uyarlandı ve transfenoidal cerrahide yeni endoskopik prosedürlerin ilgi çekmesini sağladı (19).

Sellar lezyonların transfenoidal cerrahisi için endoskop kullanımı Gerard Guiot (20) tarafından yapılmıştır ve geçmişi 40 yıldan eskiye dayanır. Daha sonrasında KBB doktorları sinüs cerrahisinde endoskop kullanmaya başlamışlardır (21) ve bu onlara sellaya giden en kısa yolu göstermiştir (22, 23). Endoskop sayesinde görüş açısı genişletilmiş, daha önce görülemeyen yerler görülmeye

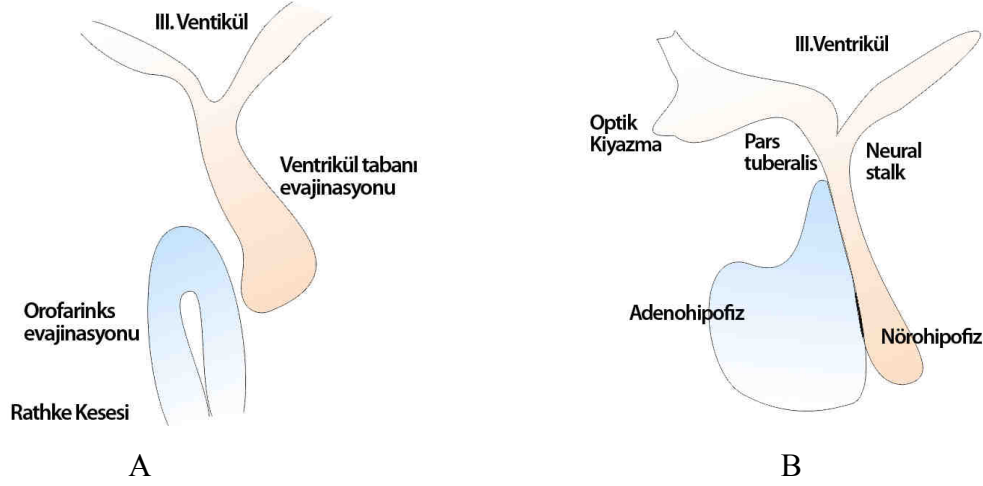
başlanmıştır. 1970'lerde Apuzzo ve arkadaşları (24) Bushe ve Halves (25) bu konsepti benimsemişler ve bu yaklaşıma daha güvenli bir bakış açısı getirmişlerdir. 1978 yılında Bushe ve Halves transsfenoidal cerrahi de endoskop kullanımını rapor etmişlerdir (25).

Endoskopik endonazal yaklaşımla hipofiz cerrahisi ilk olarak 1992 de Jankowski tarafından tanımlandı ve Jho, Carau ve Cappabianca tarafından yaygınlaştırıldı. 1992'de Jankowski, endoskopun geliştirilmesi ve endoskopik cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle pitüiter tümörlerde endoskopik transsfenoidal yaklaşımın primer olarak kullanılması konusunda cesaretlendirici olmuştur (26, 27, 28). Klasik yaklaşıma oranla komplikasyon oranı düşüktür ve bu nedenle de bu teknik geçen dekatta oldukça popüler olmuştur (29). Endoskop, başlangıçta dik bakış açısı ile görülemeyen tümörleri sağa-sola bakarak görmek amaçlanarak mikrocerrahiye destek için kullanılmıştır (30).

2.2. EMBRİYOLOJİ

İki ayrı ektodermal yapı; Rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) embryonal hayatta hipofiz bezini oluştururlar. Hipofiz bezi, iki farklı yapıdan geliştiği için de iki farklı doku tipi içermektedir. Hipofiz bezinin ilk taslağı 8 somitli bir embriyoda 3 haftanın sonunda belirir ve 3. ile 4. aylarda son şeklini alır. Glandüler bir yapıda olan adenohipofiz (hipofiz ön lobu) oral ektodermden köken alır. Sinir dokusu yapısında olan nörohipofiz (hipofiz arka lobu) ise nöroektodermden köken alır. Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum), intrauterin gelişmenin dördüncü haftasının ortalarında gelişmeye başlar. Bukkofarengial membranın hemen önünde, stomodeumun (ilkel ağız) ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır (31, 32). Rathke kesesi, sfenoid kemiğin oluştuğu preakordal kıkırdakların arasında kalan kanalis kraniofaringeus içinden ağız boşluğundan kafatası içine geçer. Prosesus infundibularise doğru bu kanaldan geçerek ilerler. Zamanla sfenoid kemik oluşumu sırasında bu kanal daralarak 6. haftada kapanır ve Rathke kesesi

stomodeumla bağlantısını kaybederek prosesus infundibularis üzerine yerleşir (şekil 1 ve 2)



Şekil 1. Adenohipofiz ve nörohipofizin embriyolojik gelişimi

Rathke kesesinin ön duvarındaki hücresel proliferasyon sonucunda anterior lobun esas kısmı olan pars distalis gelişir. Pars tuberalis ise ön lob taslağından oluşup uzayarak infundibulumun etrafını sarar. Bu sırada Rathke kesesi de damardan zengin bir mezenkimal doku içine yerleşir. Kan damarlarının etkisiyle kordonlaşmaya zorlanan hücreler sinosoidleri oluşturur. İnsanlarda kesenin arka ince kısmı, hipofiz pars intermediasını veya intermedial lobu oluşturur. Hücre kordonları birbirleriyle anastomozlar yaparak önceki düzenlerini kaybederler ve adenohipofiz parankimini oluştururlar.

Nörohipofizin gelişimi daha geç dönemde olur. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru uzanan infundibulum (nörohipofizeal divertikulum), nörohipofize farklılaşır. Median eminens, infundibular stem ve pars neuroza, infundibulumdan gelişir. Başlangıçta ince olan infundibulum duvarı nöroepitelyal hücrelerin proliferasyonu ile kalınlaşır ve distali solid bir kitle halini alır. Bu nöroepitelyal hücreler pituisitlere dönüşürler. Sinir fibrilleri infundibular stemin bağlı olduğu hipotalamik alandan nörohipofiz içine doğru uzanır (31, 32,33)

İntrauterin 7–8. haftalarda portal sistem gelişmeye başlar. Median eminens ve ön lob 12. hafta da kanlanmaya başlar. 20. haftada hipotalamik-hipofizer portal

sistem dolaşımı oluşur. İmmunohistokimyasal tekniklerle ACTH üreten hücreler 8. haftada, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri 9. haftada, TSH, FSH, LH beta alt birimleri ise 12. haftada gösterilebilir. İmmunopozitif PRL hücreler 13-16. haftalarda saptanmaya başlanır (34, 35,36).

2.3. FİZYOLOJİ

Santral sinir sistemi hipotalamus–hipofiz aksı aracılığıyla hormon yapımını ve dolayısı ile de vücudun hormonal dengesini düzenler. Hipotalamus, vücut dengesinin devamını sağlamak için farklı organların oluşturdukları fizyolojik yanıtların koordinasyonundan sorumlu beyin bölgesidir. Vücudun endokrin ve vejetatif fonksiyonların çoğunu ve aynı zamanda birçok duygusal davranışı düzenler. Hipotalamus, endokrin fonksiyonları esas olarak hipofiz bezi üzerinden hormonal ya da sinirsel sinyaller ile düzenler.

Fizyolojik olarak hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz şeklinde iki farklı bölüme ayrılır. Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı hedef yapılara direkt olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup endokrin organlarda hormon yapımını kontrol ederler. Hipofiz bezi, salgıladığı 8 tane peptid yapıdaki hormonla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlar.

Ön hipofiz de 5 farklı hücreden 6 farklı hormon salgılanır. Bu hormonlar bütün vücudun metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynarlar.

1) Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücreler): Vücuttaki pek çok metabolik fonksiyonu, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar.

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

3) Tiroid stimulan hormon (TSH-tirotrop hücreler): Tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanmasını düzenler, tiroksin de vücuttaki kimyasal reaksiyonların çoğunun kontrolünü yapar.

4) Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler): Meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini sağlar.

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

6) Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler).

Arka hipofizden de peptit yapısında iki farklı hormon salgınır. Bu hormonlar hipotalamus da bulunan büyük nöronlarda sentezlenir, daha sonra nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınır.

1) Antidiüretik hormon (Vazopressin): Böbreklerden suyun idrarla atılmasını kontrol ederek bu yolla vücuttaki osmotik dengenin düzenlenmesine yardım eder.

2) Oksitosin: Emzirme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder, ayrıca gebeliğin sonunda doğuma yardımcı olduğu da sanılmaktadır.

Hipofiz bezinin hemen hemen tüm hormon sentez ve salgınım fonksiyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel kontrolü altındadır. Hipofiz arka lobunun fonksiyonu hipotalamustan başlayarak, nörohipofiz de sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir. Buna karşın adenohipofizin fonksiyonları hipotalamus serbestleştirici ya da inhibe edici hormonları ile kontrol edilir. Bu hormonlar hipotalamus içinde salgılanarak, median eminesteki akson uçlarında depolanıp hipotalamik-hipofizer portal sistem damarlarıyla adenohipofize gelirler. Hipotalamik hormonlar sekresyonunu stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar. Bunlar içinde kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) yalnız stimülatör olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamusun hem stimüle edici hem de inhibe edici kontrolü altındadır.

Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimulan etki, somatostatin ise inhibe edici etki gösterir. Prolaktin sekresyonunu primer olarak PIF (Dopamin) ile inhibe olur. Adenohipofizin hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulumda sentezlenir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların uyarısıyla ile perisinüzoidal alana ekzositoz ile atılırlar. Hormon içeren veziküller interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamustan sentezleneip gelen hormonlar nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar arasındaki negatif feedback ile denetlenir. Diğer hormonların aksine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (37, 38, 39, 40).

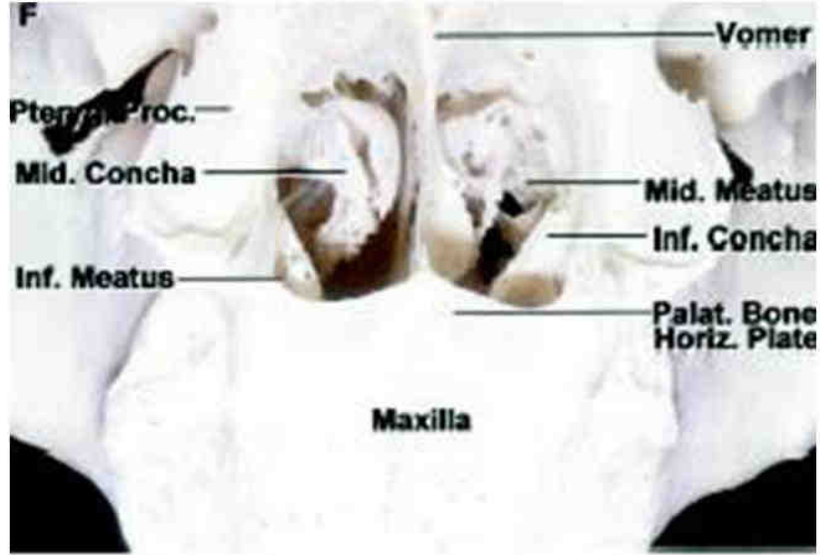
2.4. ANATOMİ

Hipofiz bezine yönelik yapılacak cerrahi girişimlerde ister transsfenoidal isterse transkranyal yolla olsun cerrahinin başarısı bölge anatomisinin çok iyi bilinmesine bağlıdır. Aksi takdirde nadir de olsa operasyon esnasında suprasellar veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları, kavernoöz sinüs yaralanması, görme kaybı ve ekstraoküler felç gibi komplikasyonlar görülebilir (41).

2.4.1. Nazal Kavite

Nazal kavite; altta maxilla, dışta superior, middle ve inferior nazal konkalar, üstte etmoidin kribriiform plağı, arkada koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulur. Transsfenoidal yolla hipofize ulaşmak için geçilmesi gereken ilk anatomik mesafe olan nazal kavitenin cerrahi açısından en önemli duvarı kıkırdak ve kemik yapılardan ulaşan septumdur. Kemik septum; ön tarafta nazal kemiklerin

vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler kısmından oluşur (Resim 1).



Resim 1: Nazal kaviteyi ve konkaları oluşturan kemik yapıların önden görünümü. (Rhoton AL. The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg. 51 (suppl 1) pp: 342, 2002.)

Kavitenin içi, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan mukoz membranla döşelidir. Mukoz membran septuma gelindikçe kalınlaşırken nazal kavitenin tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde oldukça incelik.

Nazal kavite oftalmik arterin anterior, posterior ve etmoidal dallarından kanlanır. Sadece nazal septumun antero-inferior parçası genellikle superior labial arterden anterior inferior septal dalı alır. Venöz drenajı, sfenopalatin ven ve facial ven boyunca oftalmik venlere olmaktadır. Nazal kaviteyi oftalmik sinirin nazosilier dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dalları innerve eder. Septumun ön bölümü oftalmik sinirin nazosilier dalı, orta bölümü nazopalatin sinir ve arka üst bölümü etmoidal sinir dalları ile innerve edilir (42).

2.4.2. Sfenoid Sinüs

Sfenoid kemiğin korpusu içinde hava dolu bir boşluktur. Sıklıkla asimetrik olan bu boşluğu ikiye ayıran bir septum, onu daha da asimetrik hale getirir. Bazen de, septum bulunmaz. Sinüsün şekli ve boyu pnömatizasyonuna göre değişiklik gösterir. Doğumda kavitesi çok küçükken puberte sonrası gelişir ve adolosan dönemde gerçek boyutuna ulaşır. Gelişimi sırasında sinüs tavanının arka kısmı çukurlaşır ve buraya hipofiz bezi yerleşir. Bazen bu çukurlaşma olmaz ve daha düz bir plato şeklini alabilir. Sfenoid sinüsün yan duvarında optik kanalın oluşturduğu kabarıklık ve bu kabarıklığın üstünde ve altında resessus supraoptikus ve resessus infraoptikus bulunur. Daha arkada ve alt kısımda ise internal karotid arterin oluşturduğu kabarıklık mevcuttur. Ön duvarın üst bölümünde sinüsün meatus nazi superiora açıldığı delik vardır (43).

Erişkinde sfenoid sinüsün, pnömatize sfenoid kemiğin durumuna göre, konkal, presellar ve sellar tip olmak üzere üç tipi vardır. Konkal tipte sfenoid sinüs kemiğin korpusuna uzanmaz, küçüktür ve sella tursika ile arasında en az 10 mm.'lik süngerimsi kemik tabakası bulunur. Konkal tip 12 yaşından küçük çocuklarda sık görülür, erişkinlerde görülme sıklığı % 3'dür. Presellar tipte sfenoid sinüs sellanın anterior yüzeyinin ilerisine uzanmaz. Sellar tip iyi pnömatizedir ve erişkinlerde görülür. Sella tabanı sinüs içine girinti yapar. Sellar tip sinüs klivusun üst kısmına veya dorsum sellaya doğru uzanabilir. Erişkinde presellar tip % 24, sellar tip % 76, oranında rastlanır.

Sfenoid sinüsün derinliği, sinüsün ostiumundan sellanın en yakın kısmına kadar olan mesafedir. Sfenoid boşluğun ön-arka çapı erişkinde ortalama 17 mm'dir. Bu ölçüm transsfenoidal cerrahide enstruman seçimini belirlemede önemlidir. Transsfenoidal cerrahide sıklıkla kullanılan spekulumun uzunluğu 9 cm'dir ve ucu mutlaka sfenoid sinüsün anterior duvarına konulmalıdır. Sella tabanına ulaşmak için 9 cm'lik spekulum uzunluğuna sfenoid sinüsün derinliği (2 cm veya daha fazla) ilave edilmelidir. Anterior sellar duvar ve sellar tabanın kalınlığı da transsfenoidal cerrahide diğer önemli bir ölçümdür. Rhoton ve Hardy yaptıkları çalışmada, sellar tip sinüste anterior sellar duvar kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise 0,3-1,5 mm (ortalama 0,7mm) olduğunu gözlemlemişlerdir (44).

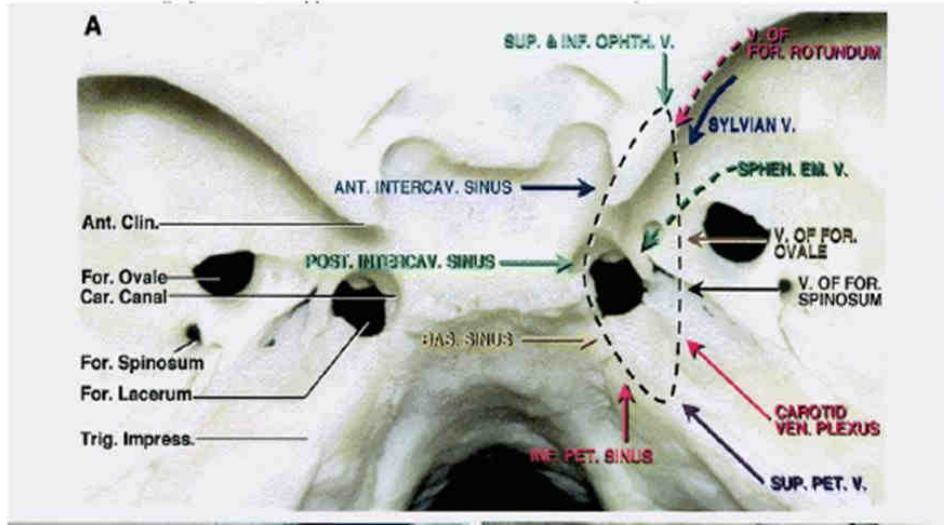
Sinüs içindeki kaviteler sıklıkla asimetrikler, irregüler minör septalarla ayrılırlar. Sfenoid sinüsün içindeki septaların büyüklüğü, şekli, kalınlığı, lokalizasyonu, bütünlüğü ve sellar tabanla ilişkisi çok varyasyon gösterir. Transsfenoidal cerrahi planlanırken septanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Septa orta hatta yakınsa transsfenoidal yaklaşımda belirgin bir kolaylık sağlar. Yapılan çalışmaların çoğunda izlenen sfenoid sinüs tipi; anterioposterior eksen boyunca yönelmiş, bir septumla ayrılmış, büyük sinüslerle birlikte, bu büyük çift sinüsler içinde multipl daha küçük sinüslerin olduğu tiptir (45). Septum, sağ ve sol sfenoid sinüsü ayırır, hemen hemen tüm olgularda vardır ve % 25'inde orta hattadır. Çoğunlukla sadece anterior kısımda orta hattadır, arka kısımda laterale doğru deviyebilir ve sagittal yada frontal planda bir yana eğim gösterebilir. Transvers septa bir veya tüm sinüslerde görülebilir. Genelde sella ön duvarının üst kısmına tutunup oblik olarak aşağı ve öne doğru daha sonra arkaya doğru uzanır. Sagittal lateral septa, intersinüzal septuma paralel seyrederek ve lateral resesleri sinüsün ana kısmından ayırır.

Sfenoid sinüs gövdesi orta hat inferiorda rostrum, anteriorda sfenoid krest ile belirlenir. Rostrum; vomer, etmoidin perpendiküler lamina ile sfenoid kristallerle temas içindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzedir ve ortalama çapı 3,3 x 2,3 mm'dir. Sfenoid sinüsün osteomlarını içeren sfenoetmoidal resesler yetişkinlerin % 48,3'ünde çok iyi gelişmiştir. İnternal karotid arter sfenoid kemiğin lateral yüzeyinin komşuluğundadır ve karotid arterin intrakavernöz parçası bu kemikte karotid sulkusta ilerler. Nadiren sinüs yan duvarının bir kısmı açık olabilir ve olguda sinüs boşluğu ile a.karotis internanın sifonu arasında sadece bir mukoza tabakası bulunur. Bu varyasyon cerrahi açıdan oldukça tehlikelidir (42,46).

Optik kanallar, sinüsün superolateral kısmında çıkıntı oluştururlar. Planum sfenoidalenin dış alt kısmında oblik bir yol izler. Optik kanal altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı şeklinde superior orbital fissür izlenir ve maksiller sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Maksiller sinir % 40 olguda, mandibüler sinir ise % 4 olguda sinüs içine protrüde olabilir. Trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları inferolateral kısımda bulunur ve iyi pnömatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler (44)

2.4.3. Sella Tursika

Sella tursika, sfenoid kemiğin arka üst yüzeyinde orta hatta bulunan, önde tuberkulum sella ve anterior klinoid prosesle, arkası dorsum sella ve posterior klinoid prosesle sınırlanmış eyer şeklinde çukurdur. Sfenoid kemiğin dorsal yüzünde lokalize olan Sella Tursika'nın önünde optik kiazma, arkasında klivus, lateral kenarlarında kavernöz sinüs ve üstünde hipotalamus vardır. Sella Tursika'nın ortasındaki hafif çukurluk pitüiter fossa adını alır. Pitüiter fossanın anterior kısmındaki kabartı tuberkulum selladır ve bunun iki köşesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses denir. Sella tabanının ön yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı şeklinde middle klinoid prosesler bulunur (Resim 2).



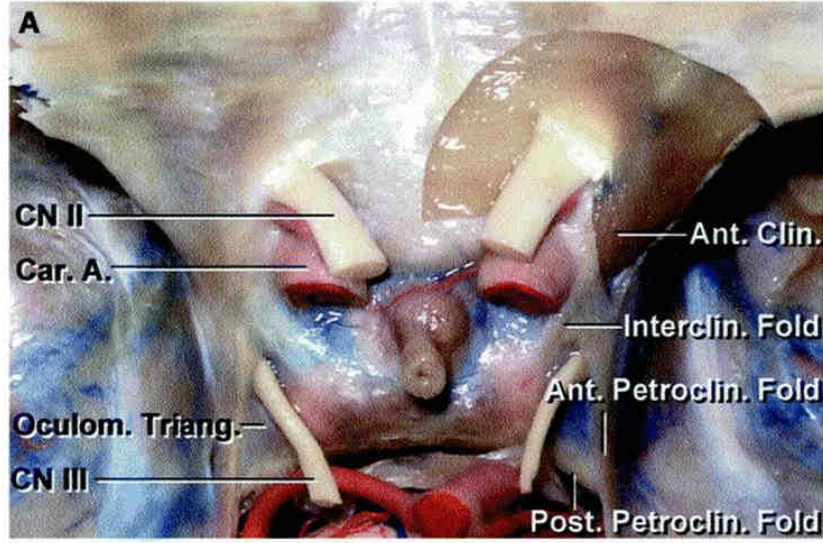
Resim 2: Sellar bölgedeki kemik yapılar ve foramenler. (Rhoton AL. The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg. 51 (suppl 1) pp: 380, 2002.)

Pitüiter fossanın arkasını çevreleyen geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Sık olarak düz veya hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması önemli ölçüde transsfenoidal girişimi kolaylaştırır. Renn ve Rhoton yaptıkları çalışmalarda sella tabanının kemik

kalınlığını % 18 olguda 1 mm'den daha kalın (en kalın 4mm), % 82 olguda 1 mm veya daha az, %40 olguda 0,5 mm veya daha az olduğunu izlemişlerdir (45). Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Tüberküllum sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun doğru sellanın derinliğidir ve bu uzunluk 5-13 mm. arasında değişir.

2.4.4. Diafragma Sella

Sella Tursika'nın tavanını oluşturur ve hipofiz bezini çevreler, ortasındaki açıklıktan pitüiter hipofiz sapı geçer (Resim 3). Diafragma sella, infundibulum etrafında incedir, periferde doğru biraz daha kalındır. Renn ve Rhoton, anatomik çalışmalarda, olguların % 38'inde diafragmanın kalınlığının duranın bir yaprağının kalınlığına eşit olduğunu izlemişler fakat diğer % 62'sinde diafragmanın oldukça ince olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, diafragma açıklığı olguların % 56'sında 5 mm veya daha fazla olarak ölçülmüştür. Aynı çalışmada belirtildiği üzere, araknoid membran, hastaların yaklaşık yarısında diafragmanın açıklığından Sella Tursika'ya protrüde olur. Cerrahi sırasında açılacak olursa rinore görülebilir.



Resim 3: Diafragma sella ve çevre nörovasküler yapılar. (Rhoton AL. The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg. 51 (suppl 1) pp: 337, 2002.)

2.4.5. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi 0,6 g ağırlığında ve yaklaşık 1 cm boyutunda, sfenoid kemiğin dorsal yüzünün üzerinde Sella Tursica içindedir. Anterior lob, pitüiter hipofiz sapının alt kısmını çevreleyerek pars tüberalisi meydana getirir. Posterior lob oldukça yumuşaktır ve sellar duvara yapışık, üçüncü ventrikülün ventral çıkıntısının üstündedir ve burası genelde myelinize olmayan aksonlardan ve hipotalamik nükleusları içeren hücrelerden oluşur. Bu nöronlar ADH ve oksitosin sekresyonu yapar. Anterior lob daha sert kıvamdadır ve sellar duvardan kolaylıkla ayrılır, vasküler sinüzoidleri çevreleyen sekretuar epitelyal hücrelerden oluşur (47). Hipofiz bezinin genişliği çoğu insanda derinliği veya uzunluğuyla aynı ya da biraz fazladır. Alt yüzeyi genellikle sella tabanının şeklini alır fakat dış ve üst kenarları varyasyon gösterir. Eğer diafragma açıklığı geniş ise bez üst tarafta hipofiz sapının çevresinde konkav olma eğilimindedir. Üst yüzeyi karotid arterin lateral ve posterior basısının sonucu olarak üçgen şeklini alabilir.

2.4.6. Hipofizin Damarları Ve Portal Sistemi

Superior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter hipofizin kanlanması sağlarlar. Bunlar içinde hipofizin arteriyel beslenmesinde en önemli paya sahip damar inferior hipofizer arterdir. Çapı hipofizin diğer arteriyel yapılardan daha büyüktür (48). Inferior hipofizer arter karotis internanın kavernöz parçasından çıkan meningohipofizial trunkusdan ayrılır. Her iki yanda karotis internadan çıkan inferior hipofizer arterler birer adettir. Superior hipofizer arter ise internal karotid arterin supraklinoid parçasının birinci dalıdır, hipofiz ön lobunu ve hipofiz sapını besler, sıklıkla birden fazla sayıdadır (49).

Superior hipofizer arterler infundibulum çevresinde, inferior hipofizer arterler ise nörohipofiz çevresinde birer arterial pleksus oluştururlar. Superior hipofizer arterden çıkan dallar eminentia mediana ve infundibulum üst kenarındaki sinüzoidlerde, inferior hipofizer arterden çıkan dallar infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde son bulurlar. Infundibulumdaki sinüzoidler, vena portalis hipofizialis aracılığı ile adenohipofizdeki sinüzoidlere açılır ve bunların oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi adı verilir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinüzoidler vena hipofizialis inferiorlar vasıtasıyla ile beyin venöz sinüslerine drene olurlar

2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar

İnternal karotid arter, petröz apekteki karotid kanaldan çıktıktan sonra Gasser Ganglionu'nun hemen medialindedir ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır. Yukarı, öne ve içe doğru uzanarak Sella Tursika'nın lateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüse girer. Genelde hipofiz bezinin dış yüzü ile karotid arter ayrıdır. Renn ve Rhoton yaptıkları çalışmalarında, arter bezin içine girmemişse bez ve arterin arasındaki mesafeyi 1-7 mm arası (ortalama 2,3 mm) olarak bulmuşlardır (45).

Kavernöz sinüs içinde karotid arter en medialde yer alır. İnternal karotid arter, kavernöz sinüsten anterior klinoid prosessin medial yüzeyi boyunca çıkarak anterior

insisural aralığa uzanır. Daha sonra posterior, superior ve lateral yönde uzanarak anterior perfore substance altındaki bifurkasyonunu yapar. Önce optik sinir ve kiazmanın altında ilerler, daha sonra laterale geçer. Optik sinire, kiazmaya ve 3. ventrikül tabanına dallar verir. Bu dallar internal karotid arter ile optik sinir arasındaki mesafeden geçer. Karotid arterin orta hatta yakınlığı hipofize yapılacak cerrahi için çok önemlidir. Hipofiz komşuluğundaki iki karotid arter arası mesafe ortalama 12-14mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe % 82 supraklinoid alanda, % 14 kavernöz sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste izlenmiştir (41).

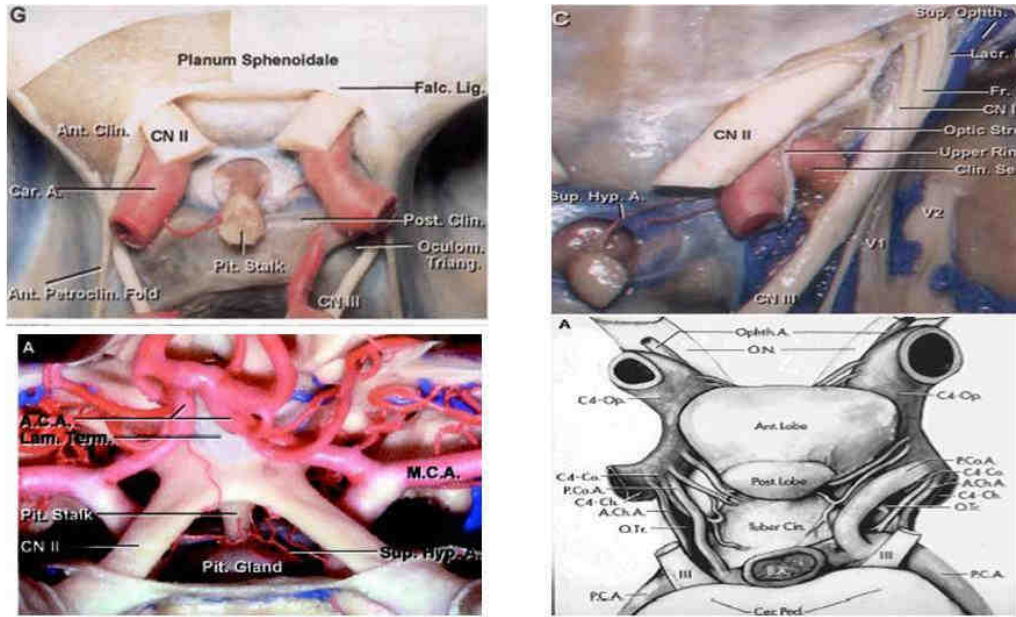
Kavernöz sinüsler; sfenoid sinüs, sella ve hipofiz bezinin her iki yanında bulunurlar. Kavernöz sinüsün dış duvarının üst kısmında okülomotor ve troklear sinir seyrederken, alt kısmından trigeminal sinirin 1. ve 2. dalları geçmektedir. Oftalmik sinir ile karotis arasında n.abdusens yer alır. Kavernöz sinüsün iç duvarı, sfenoid kemiği çevreleyen periost tarafından meydana getirilir. Kavernöz sinüsün dış duvarı iki tabakadan oluşur. Dış tabaka temporal duradan oluşurken iç tabaka konnektif dokudan ve 3. , 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından meydana getirilir. Önde fissura orbitalis superior'dan giren oftalmik venlerle başlayan sinüs, arkada sinüs petrosus superior ve inferiorlara açılır (Resim 4).

Sella içindeki interkavernöz sinüsler hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre anterior interkavernöz sinüs ve posterior interkavernöz sinüs olarak adlandırılır. Anterior interkavernöz sinüs posterior'dan daha büyüktür, varyasyonel olarak biri ya da ikisi birden bulunmayabilir. İnterkavernöz sinüsler % 76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında, % 32 oranında da inferior veya posteriorunda izlenmiştir. Anterior interkavernöz sinüsler sıklıkla diafragma sella ile hipofiz bezinin ön yüzü arasındaki açıda bulunur, % 10'u aşağı uzanıp anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirküler sinüsler de denir. Anterior venöz sinüslerin büyük olmaları, transsfenoidal hipofiz cerrahisini güçleştirir. (41).

Optik kiazma, üçüncü ventrikülün tabanı ve ön duvarının birleşme bölgesindedir ve üzerinde anterior serebral arter, anterior komünikan arter, lamina terminalis ile üçüncü ventrikül yer alır. Optik kiazmanın arkasında tuber cinereum ve infundibulum, dışında internal karotid arterler, altında da diafragma sella ve hipofiz

bezi yer alır. Optik kiazma ve lamina terminalis arasında üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi bulunur. İfundibular reses optik kiazmanın arkasında yer alır ve hipofiz sapına doğru uzanır. Optik kiazmanın tipine göre sella ile olan ilişkisi değişir ve bunun hipofize transfrontal yaklaşım için kritik önemi vardır. Normalde kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde yer alırken, prefikse kiazma, tüberkülüm sella üzerinde; postfikse kiazma, dorsum sella üzerinde bulunur. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise hemen hemen eşit oranda postfikse ve prefikse kiazma görülür.

Normal kiazma varlığında bile tüberkülüm sellanın büyük olması, sellaya ulaşımı kısıtlayacaktır. Tüberkülüm sella düze yakın olabileceği gibi yukarı 3 mm'ye kadar çıkıntı yapmış da olabilir ve posteriora, normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada superiora uzanan tüberkülüm sella, transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken transkraniyal yaklaşımda suprasellar alana ulaşmayı engeller (48).



Resim 4: Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları. (Rhoton AL. The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg. 51 (suppl 1) 335-374, 2002.)

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini teşkil eder ve bu oran biyokimyasal analizlerin ilerlemesi, görüntüleme yöntemlerinin artması ile bazı serilerde %20-25'e kadar çıkmaktadır (50). Her 100.000 kişide epidemiyolojik tahminlere göre yıllık insidans 8.2 ile 14.7 yeni olguyu gösterir (51). Yapılan otopsi çalışmalarına (nonselektif) göre genel popülasyonun % 20-25'inde hipofiz mikroadenomu olduğu görülmüştür.

Bütün yaş gruplarında görülmesiyle beraber 30-60 yaş arasında yüksek oranda görülür. Genel olarak nonfonksiyonel adenomlar ileri yaşlarda daha sık görülürken fonksiyonel tümörler daha genç yaşlarda görülme eğilimindedirler. Yetişkinlere göre çocuklukta daha küçük boyutlarda olup sıklıkla hormon aktivitesi gösterirler. Daha az invaziv ve agresif görünümlüdürler ve bütün pediatrik beyin tümörlerinin yalnızca % 2'sini hipofiz adenomları oluşturur. Çocuklukta kitle etkisi gösteren nonfonksiyonel adenom olgusu oldukça nadirdir. Dokunun hasarı ile GH salınımında azalma ve dolayısıyla gelişme geriliği gelişebilir. Çocuklukta saf GH salgılayan adenomlar genelde nadir olarak görülür ve genelde PRL ve GH salınımı ile beraberdir.

Premenapozal dönemdeki kadınlarda, birçok cerrahi serilerde hipofiz adenomlarının daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Hipofiz adenomlarında genetik yatkınlık, nadir görülen multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile sınırlıdır.

2.6. PATOLOJİ

Hipofiz adenomları, anterior adenohipofiz hücrelerinden gelişen sellar ve parasellar bölgenin en sık görülen iyi huylu tümörlerdir (52). Anterior adenohipofiz, morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak posterior nörohipofizden farklı özelliktedir ve her ikisi de neoplastik transformasyon gösterebilirler. Nörohipofizin primer tümörleri nadir görülür ve bunlar nöroaksın başka bir yerinden kaynaklanan

tümörlerle benzerlik gösterirler. Granlüler hücreli tümörler, gliomlar ve hamartomlar en sık karşılaşılanlardır. Metastatik tümörlerin intrasellar bölgede en sevdiği yerdir.

Hipofiz bezinin %80'nini oluşturan adenohipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tüberalisden meydana gelir ve çok hassas bir şekilde düzenlenen hormon sentez ve salınım yeridir. Adenohipofiz fonksiyonel ve ultrastruktürel olarak beş farklı sekretuar hücre tipinden oluşur ve bu hücreler bez içinde oldukça tutarlı bir topografik dağılım gösterirler. Bu hücreler growth hormon salgılayan somatotrop, prolaktin salgılayan laktotrop, adrenokortikotropik hormon salgılayan kortikotrop, tiroid stimulan hormon salgılayan tirotrop, luteinizan hormon ve folikül stimulan hormon salgılayan gonadotrop hücrelerden oluşur.

Mikroskopik olarak incelendiğinde, adenohipofizin özenli bir asiner yapı içerdiği ve her bir asinüsün çeşitli sekretuar hücre tiplerinden meydana geldiği görülür. Adenohipofiz içinde bölgesel olarak sınırları ayrılan bir topografik düzenleme vardır ve bunun bilinmesi hipofiz cerrahisi için önemlidir. Bu sayede mikroadenomların radyolojik olarak belirgin olmadıkları durumlarda bez içerisindeki mikroadenomları disseksiyon yolu ile araştırmada cerraha yol gösterici olur. Hipofiz bezine horizontal bir insizyonu yapıldığında iki adet lateral kanat ve ikizkenar yamuk şeklinde santral kanat görülür. Growth hormon salgılayan hücreler lateral kanatta ve özellikle de ön yüzeyine yakın bölümde bol miktarda bulunur. Sıklıkla GH salgılayan mikroadenomlar buradan köken alırlar. PRL salgılayan hücreler bezin her yerinde görülebilirlerse de daha çok lateral kanadın arka kısmında, hemen posterior loba komşu bölümde bulunurlar ve prolaktinomalar bu bölgeyi tercih ederler. Adreno kortikotropik hormon (ACTH) salgılayan hücreler, adenohipofizial hücrelerin % 10-15'ini oluştururlar ve santral kanatta, posterior lobun hemen önünde yerleşirler. Adenohipofizial hücrelerin % 5'inden daha azını meydana getiren tirotrop hücreler, santral kanadın ön bölümünün küçük bir kısmında yerleşirler ve burası TSH salgılayan adenomların orijin yeridir. Gonadotrop hücreler genellikle anterior lobda bulunurlar, LH ve FSH salgırlar. Gonadotrop hücrelerin ise topografik yerleşim bölgesi yoktur.

Genelde hipofiz adenomları makroskopik olarak sarı-gri renkte, yumuşak, kremi bir yapıda görülürler ve bu özellikleri, sert kıvamdaki normal bez yapısından ayrılmalarına olanak sağlar. Hipofiz adenomlarının histolojik büyüme paterni diffüz, sinüzoidal ve hatta papillere kadar değişen değişik özellikler gösterirler ve bu özellikleri prognostik önem taşımaz. Hipofiz adenomlarının sellüler monomorfizm ve asiner organizasyonun olmaması en önemli histolojik karakteristik özelliğidir. Adenomlardaki asiner düzenin kaybı, özellikle retiküler fiberlerin gümüşle boyanması ile görülür. Hipofiz adenomları genellikle iyi sınırlı, yoğunlaşmış retikülün hücrelerden meydana gelen fibröz psödokapsül ile komşu normal adenohipofizden ayrılırlar (53, 54, 55).

2.7. SINIFLAMA

Hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasına ilişkin en basit yaklaşım klinikçilere göre fonksiyonel sınıflandırmadır. Hipofiz adenomları, endokrin fonksiyonlarına, morfoloji ve sitogeneze, büyüklüklerine, radyolojik görünümüne göre sınıflandırılabilirler. Sınıflamaya göre adenomlar salgı aktivitelerine göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olmak üzere ayrılırlar. Fonksiyonel adenomlar, gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı veya amenore-galaktore sendromu, akromegali veya Nelson sendromu gibi farklı klinik tablolar yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Sessiz adenomlar, null cell adenomlar, onkositomalar ve klinik bir hipersekretuar durumla alakasız gonadotrop adenomlar ise nonfonksiyonel tümörlere örnek olabilir (56) (Tablo 1).

Tablo 1. Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması

<i>Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması</i>		
TSH-PRL-GH ailesi	TSH adenomları	<i>Sessiz tirotrop adenomları (*)</i>
		<i>Tirotrop adenomları</i>
	PRL adenomları	<i>Asidofil kök hücreli adenomlar</i>
		<i>Sessiz laktotrop adenomlar (*)</i>
		<i>Laktotrop adenomlar</i>
	GH adenomları	<i>Mammosomatotrop adenomlar</i>
		<i>Granülden fakir somatotrop adenomlar</i>
		<i>Granülden zengin somatotrop adenomlar</i>
		<i>Sessiz somatotrop adenomlar (*)</i>
	ACTH ailesi	ACTH adenomları
<i>Granülden fakir kortikotrop adenomlar</i>		
<i>Sessiz kortikotrop adenomlar</i>		
Gonadotrop ailesi	Gonadotrop adenomlar	<i>Gonadotrop adenomlar</i>
		<i>Sessiz gonadotrop adenomlar (Null cell adenomları-onkositomlar) (*)</i>
Klasifiye olmayan adenomlar		<i>Atipik plurihormonal adenomlar</i>
		<i>İmmünonegatif adenomlar</i>
<i>Non sekretuar adenomlar (*) işareti ile gösterilmiştir.</i>		

Patolojik sınıflamada, hipofiz adenomları sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak sınıflandırılmıştır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. ACTH salgılayan adenomlar bazofilik, GH salgılayan adenomlar ise asidofiliktir (tablo 2).

İmmünohistokimya ve elektron mikroskop kullanımı hipofiz adenomların sınıflandırılmasında altın standart yöntemdir. Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde betimleyen bu yöntem yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında gelmektedir (57). Sitoplazmanın boyanma özelliklerinin, hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogenezle ilişkisinin çok az olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması (58)

Adenom Tipi		Sıklığı (%)
GH hücreli adenom	Yoğun granüllü	7.0
	Seyrek granüllü	9.0
PRL hücreli adenom	Yoğun granüllü	0.3
	Seyrek granüllü	28.6
Kortikotrop hücreli adenom	ACTH salgılayan	8.4
	ACTH salgılamayan	6.0
Tirotrop hücreli adenom		0.5
Gonadotrop hücreli adenom		3.3
Plurihormonal adenom	Mixt GH ve PRL hücreli adenom	4.6
	Asidofil stem hücreli adenom	3.1
	Mammosomatotropik hücreli adenom	1.5
	Sınıflandırılmamış	2.8
Null hücreli adenom		18.2
Onkositom		6.7

Radyolojik açıdan da hipofiz adenomları hacimleri, invazyon durumları ve büyüme karakterlerine bakılarak da sınıflandırılabilirler (Hardy sınıflaması, tablo 4). Buna göre; hipofiz adenomları 5 evreye ayrılır. Tümörler önce hacimlerine göre ayrılır. 10 mm.'den daha az olan tümörler mikroadenom olarak kabul edilir. Daha büyük olan tümörler ise makroadenom olarak adlandırılır. Mikroadenom tümörler, sellar görünümleri normal ise evre 0, ya da minör sellar fokal değişiklik varsa evre 1 olarak adlandırılır. Diffüz sellar genişleme, fokal destrüksiyon, ya da kafatasında ekspansif erezyon yapan tümörler sırası ile evre 2, 3, 4 olarak sınıflandırılırlar. Makroadenomlar ayrıca supra sellar büyümelerine göre de daha fazla sınıflandırılabilirler.

Anatomik veya Radyolojik Sınıflama

Vezina sınıflaması: Sella görünümüne göre hipofiz adenomlarının sınıflanmasıdır. Evre 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, evre 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır (59) (tablo 3).

Tablo 3. Vezina Sınıflaması

<i>Evre I</i>	Tabanı sağlamdır. Fakat tabanda incelme çift kontur ve kabarıklık gözlemlenebilir.Şekil açısından da sella normal sınırlar içerisindedir.
<i>Evre II</i>	Taban ve duvarda defekt yoktur. Sella global olarak asimetric genişlemiştir.
<i>Evre III</i>	Sella genişlemiş veya normal büyüklüktedir. Fakat sella tabanı erode olmuştur
<i>Evre IV</i>	Çoğu vakada tümör dokusu sfenoid sinüsü tamamen doldurur ve klivus, kavernöz sinüse yayılmıştır Sellanın kemik duvarı yaygın olarak destrüksiyona uğrar, konturları belirgin olmadığı için Fantom sella olarak isimlendirilir.

Tablo 4. Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması)

Evre 0	İntrapitüiter adenom, çap< 1 cm, normal sella
Evre 1	İntrapitüiter adenom, çap< 1 cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi
Evre 2	Intrasellar adenom, çap> 1 cm, genişlemiş sella fakat erozyon yok
Evre 3	Diffüz adenom, çap>1 cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon
Evre 3	Diffüz adenom, çap>1 cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon

Tablo 5. Suprasellar Büyümeye Göre Sınıflama

Simetrik	A	Sadece suprasellar sisterne büyümüş
	B	3. ventrikül reseslerine uzanmış
	C	ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş
Asimetrik	D	İntrakranial intradural anterior, medial, posterior
	E	Ektrakranial, extradural (lateral kavernoöz)

Evrensel olarak kabul edilmiş Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması beşli adenohipofizial sınıflamadır. Bu sınıflandırma, mevcut sınıflandırmaların avantajlarını birleştirmeyi amaçlamakta, diğer taraftan da adenomların klinik ve patolojik yönleri ile ilgili tüm bilgilerin özetini içermektedir. (60).

WHO sınıflaması;

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

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

2.8. AYIRICI TANI

Anterior hipofizdeki lezyondan gönderilen örnekte tümör tanısı konulduktan sonra yapılması gereken işlem sella bölgesinde görülebilecek diğer tümörlerin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu tümörler metastatik karsinom, lenfoma, meningiom, plazmositom, germinom, olfaktör nöroblastom ve gliomlar olabilir. Hipofiz adenomları, özellikle oligodendrogliom ve ependimomlara karışabilir. Gliomların bu bölgede çok nadiren yerleşmeleri ve sellayı infiltre etmemelerinden dolayı ayırıcı tanıda önemli yeri yoktur. Ektopik suprasellar adenohipofiz dokusu çok ender olsa da bir adenomla kolayca karışabilir (tablo 6).

Tablo 6: Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler:

Adenohipofiz kaynaklı tümörler;	Hipofiz adenomu
	Hipofiz adenomu-nöral koristoma (hipofiz adenom-gangliositoma).
	Hipofizer karsinom
Nörohipofiz kaynaklı tümörler	Granüler cell tümör
	Posterior lob veya hipofiz sapı astrositomu.
Nonhipofizer kaynaklı tümörler	Kraniofaringiom.
	Germ cell tümör.
	Glioma (hipotalamik, optik sinir veya kiazma, infundibulum).
	Meningiom.
	Kordoma.
Nonhipofizer kaynaklı nadir tümörler	Kondroma
	Estesionöroblastoma
	Kemiğin dev hücreli tümörü
	Glomangioma
	Hemanjioperistom
	Hemanjioblastom
	Lipom
	Leimyosarkom
	Melanom
	Paragangliom
	Miksoma
	Lenfoma
	Radyasyon sonrası neoplasm
	Rabdomyosarkom
	Sarkom
	Schwannom
	Kistler, hamartomlar ve malformasyonlar; rathke cleft kisti, araknoid kist, epidermoid kist, dermoid kist, hipotalamik hamartom, empty sella sendromu
Metastatik tümörler	Karsinom
	Plazmasitom
	Lenfoma
	Lösemi
İnflamatuar durumlar	Piyojenik infeksiyon veya abse
	Granüloamatöz infeksiyon
	Mukosel
	Lenfositik hipofizitis
	Sarkoidozis
	Langerhans cell histiositosis
	Giant cell granülom
Vasküler lezyonlar	Sakküler anevrizma (intrakavernöz karotid, supraklinoid karotid, anterior kommunikalan arter kompleksi, basiller arter tip)
	Kavernöz anjiom

2.9. RADYOLOJİK BULGULAR

Sellar bölge patolojileri ve anatomisinin değerlendirilmesinde değişik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Eskiden sık kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde artık yerlerini yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografilere (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelere bıraktılar. Fakat yine de rutin incelemelerde direkt lateral spot sella grafileri yerini korumaktadır. Sellar ve parasellar patolojilerin tanı ve ayırıcı tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (61).

Direkt Grafi: Rutin incelemelere sella spot grafilerle başlanır. Lateral sella grafisi ile sellanın boyutları, tabanının kalınlığı ve sfenoid sinüsün havalanmasının derecesi ve tipi saptanabilir ve yapılacak transsfenoidal cerrahi için yol gösterici olabilir. Havalanma derecesi ciddi farklılıklar gösterir ve transsfenoidal ameliyatın tekniğini etkiler. Sfenoid sinüs içinde yumuşak doku değerleri, sella duvarında genişleme, suprasellar veya intrasellar kalsifikasyonlar sella tabanı erezyonu ve dorsum sellanın incelenmesi gibi patolojik bulgular görülebilir. Bu patolojik değişiklikler hipofiz adenomları tarafından oluşturulabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Sellar ve parasellar tümörlerin değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi önemli bir tanısal yöntemdir. Günümüzde bilgisayarlı tomografi, daha yüksek çözünürlükte olması, değişik planlarda görüntü elde edebilmesi ve anatomik detayların daha fazla göstermesi nedeniyle yerini MR'a bırakmışsa da kemik yapıları göstermedeki üstünlüğünü hala korumaktadır. Hipofiz tümörlerinde BT ile iv kontrast verilmeden önce ve verildikten sonra koronal planda 1.5 mm'lik ince kesitlerle çekim yapılır. Dorsum selladan başlanarak tüberkülum sellaya doğru kesitler alınır. Yumuşak dokuların yanı sıra kemik yapıları da (özellikle dorsum sella ve sfenoid sinüs tavanını) yüksek çözünürlükte göstermesi, hipofiz adenomlarında BT'yi tercih edilen radyolojik tetkik durumuna getirmiştir. Makroadenomları göstermedeki başarısına rağmen mikroadenomlara duyarlılığının az olması MR'a göre dezavantajdır. Mikroadenomun kontrastlı BT ile görülme oranı %50 den azken, Gdoliniumlu MR'da %70 oranında mikroadenomlara tanı konabilir (62). Hipofiz adenomları

BT'de en iyi kontrast verildikten sonra görülürler. Kontrast sonrası normal hipofiz dokusu hemen kontrast tutarken adenomlar daha geç -kontrast verildikten yaklaşık 30 dk. sonra- kontrast tutar. Mikroadenom BT'de tipik olarak hipodens olarak izlenir.

BT'de mikroadenom bulguları; Hipofiz içinde hipodansite, bezin boyutlarının artması ve üst yüzündeki konveksitenin asimetrik olması ile birlikte pitüiter hipofiz sapının karşı tarafa doğru itilmesi ve sellar taban erozyonudur (61). Adenoma komşu kemik yapıları ve nadir görülen kalsifikasyonları göstermede BT, MR'dan daha üstündür (63). BT'de adenomun çevre doku özellikle kavernöz sinüs invazyonunu her zaman gösterememesi önemli bir dezavantajdır. Adenomun sınırı ile kavernöz sinüs arasındaki ilişkinin düzeyinin BT ile görülmesi imkansızdır (62).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Günümüzde sellar ve parasellar bölge tümörleri için en iyi görüntüleme yöntemi MR'dır. Yumuşak dokuları görüntülemedeki üstünlüğü, görüntülerde kemik artefaktlarının olmaması, multiplanar görüntüleme özelliği ve hastalar için iyonize radyasyon zararı içermemesi önemli avantajlarıdır.

MR incelemesinde T1 ve T2 kesitlerde anterior hipofiz bezi normal beyine göre izointens görünür. Serebrosipinal sıvı uzun T1 relaksasyon zamanına ve bundan dolayı düşük intensiteye sahip olduğu için BOS-hipofiz sınırı MR'da kesin olarak görülür. Çoğunlukla adenomlar T1 ağırlıklı kesitlerde normal glanda göre hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde değişken yoğunlukta izlenirler. Posterior hipofiz bezi, içerdiği fosfolipit vezikülleri ve polipeptid hormonlara bağlı taşıyıcı proteinler nedeniyle hem T1, hem de T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluğunda izlenir. T1 ağırlıklı incelemeler ekstraaksiyal anatomik yapıları değerlendirmede çok duyarlıdır. MR, tümörün sella dışına uzanımını göstermekte BT'den daha üstündür (64).

İntrasellar ve parasellar patolojilere yönelik MR incelemelerinde kontrastsız ve kontrastlı çalışmalar rutin yapılır. Kontrast verildikten sonra (gadolinium 0,05-0,1 mmol/ kg) normal hipofiz bezi, kavernöz sinüs ve pitüiter hipofiz sapı kontrast tutarlar (62, 63). MR'da kontrast madde kullanımı ile mikroadenomların

saptanmasında duyarlılık artar. İntravenöz kontrast madde verildikten sonrası 0-10 dk. aralığında görüntüler alınır. Erken dönemde mikroadenom hipointens, hipofiz bezi hiperintens görülürken geç dönemdeki görüntülerde adenomun kontrast tuttuğu görülür. Kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler üç boyutlu düşük açılı görüntülerle kombine edildiğinde mikroadenomları saptamada %90 başarıya ulaşılır, yanlış pozitiflik oranı ise çok düşüktür (65) Mikroadenomların tipik özelliği normal hipofiz bezinden daha az kontrast tutmasıdır. Erken arteryel fazda durum böyle iken geç venöz fazda hipofiz bezinde kontrasttan temizlenme (wash-out) izlenir ve kontrastı daha geç tutan ve geç bırakan adenom, hipofiz bezine göre hiperintens görülebilir. Ancak lezyon boyutunun çok küçük olması, kontrast miktarının yüksek olması veya görüntüleme penceresinin çok büyük tutulması kontrast sonrası serilerde mikroadenom açısından yalancı negatiflik yaratabilir. Dinamik inceleme ile rutin tetkikte görülemeyen mikroadenomlar ortaya konabilir. Bu teknikte, toplamda 10 ml kontrast madde 2 ml/sn hızla hastaya enjekte edilirken enjeksiyonun başlamasını takiben 20. ,40. , 60. ve 100. saniyelerde olacak şekilde 3 mm kalınlığında kesitlerin alındığı 5 adet T1 ağırlıklı turbo spin-echo görüntü alınır. Gadolinium uygulanmasının mikro adenom saptama olasılığını yaklaşık % 10, dinamik incelemenin ise % 5-20 oranında artırdığı bildirilmektedir. Mikroadenomlarda en sık rastlanılan görüntüleme bulgusu dinamik incelemede daha az ve gecikerek kontrast tutan bir alan biçimindedir. Mikroadenomların kontrast tutulumlarının 1-4 dakikada zirveye ulaştığı ve bu sırada normal hipofiz bezinin sinyal intensitesinin azalmaya başladığı bilinmektedir. Bu nedenle dinamik inceleme yapılmayan olgularda direkt kontrastlı inceleme sırasında mikroadenomla hipofiz bezi izointens olabilir ve bu durum yalancı negatif sonuca yol açabilir. Dinamik kontrastlı çalışmalarda mikroadenomların çoğu hipofiz bezinden önce boyanır. Daha sonra normal hipofiz bezi boyanmaya başlarken, tümör boyanması kaybolmaya başlar. Dahası hipofiz mikroadenomları genellikle komşu hipofiz bezine kıyasla daha az kontrast tutar (150, 151).

Makroadenomlarda ise MR'ın BT'ye göre avantajı ayırıcı tanıyı yapabilmek ve komşu anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlamaktır. MR; karotid arterler, optik kiazma ve adenom ile parasellar yapılar arasındaki sınırı daha iyi gösterdiği için BT'den üstündür. Kontrastsız çekimlerde makro adenomlar beyine göre

izointens görülürler gadolinyum infüzyonundan sonra kist formasyonu ve nekroz alanları dışında genellikle adenomda diffüz kontrast tutulumu görülür. Tümör içine akut kanama varsa T1 incelemelerde hiperintens T2 incelemelerde hiper veya hipointens görünürler. T1 incelemelerdeki hiperintens görünüm kanamadan 48 ile 72 saat sonra ortaya çıkar (66,67).

Postoperatif MR görüntülemeye granülasyon dokusu, skar veya greft materyalleri normal hipofiz bezinden ve rezidüel adenomatöz dokudan oldukça zor ayırt edilebilir. Bundan dolayı postoperatif doğru bir değerlendirme cerrahiden 6 ay sonra yapılır (63). Empty sellanın MR görüntülerinde T1 ağırlıklı incelemede sella tursika içinde sinyal yoğunluğunda azalma ve T2 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal yoğunluğu vardır. Normal infundibulum ve hipofiz bezinin aşağı doğru yer değiştirdiği görülmedikçe empty sella tanısı düşünülmemelidir. Eğer pitüiter infundibulum ortaya konamamışsa intrasellar araknoid kist veya nekrotik intrasellar tümör düşünülmemelidir (62).

Serebral Anjiyografi: Eskiden kitlenin anevrizmadan ayrımı, adenomun suprasellar veya parasellar uzanımlarını belirlemek, adenom tarafından büyük kan damarlarının tutulup tutulmadığını saptamak ve menenjiom gibi vasküler parasellar tümörlerde tümörün kanlanması saptamak için kullanılırdı. MR ile yumşak dokuların yanı sıra vasküler yapıları göstermedeki başarısından sonra konvansiyonel serebral anjiyografinin bu lezyonları değerlendirmedeki değeri azalmıştır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) araştırma çalışmalarında ve klinik uygulamalarda son dönemde giderek önem kazanmaktadır. PET ile invivo olarak tümörlerin biyokimyasal özellikleri ortaya konabilmektedir. Bu konu hakkında halen devam etmekte olan pek çok klinik çalışma vardır. Bu klinik çalışmaların ilk sonuçlarına göre hiperprolaktinemi ile prolaktinoma ayırıcı tanısında, özellikle prolaktin seviyesi 20 ile 200 ng/ml arasında ise, suprasellar menenjiomlar ile endokrin inaktif adenomların ayırıcı tanısını yapmakta ve bromokriptin tedavisine tümörün cevabının takibinde olumlu sonuçlar alınmıştır (68).

2.10. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Adenomlar aşırı hormon salgılamasına bağlı ve/veya kitle etkisine bağlı semptomlar yaparak hastalarda klinik oluştururlar. Genelde üç tip klinik belirti ile ortaya çıkarlar. Adenomun aşırı hormon salgılaması sonucu gelişen semptomlar; amenore-galaktore sendomu, akromegali, Cushig hastalığı ve sekonder hipertiroidizm klinik tablolarını içerir. Hipofiz adenomlarının % 70'i endokrin olarak aktiftirler.

Hipofizer yetmezliğe bağlı semptomlar, hipofiz bezine ve hipofiz sapına bası yapan büyük tümörler sonucu gelişir. Hipofiz bezi, genel olarak kronik kompresyona olağan üstü fonksiyonel direnç göstermesine rağmen sonuçta anterior hipofizer yetmezlik gelişir. Hipofizer hücrelerin bu bası etkisine gösterdiği tolerans farklıdır. İlk etkilenenler ve etkiye en hassas olanlar gonadotrop hormonlardır. Ondan sonra tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler sırasıyla etkilenir (69).

Hipofiz adenomlarına eşlik eden hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, ama hipofizer apopleksi olduğunda akut ve hayatı tehdit edici olabilir. Tümörün büyüklüğü veya basısının derecesi ne olursa olsun hipofiz adenomları nadiren posterior hipofizer yetmezlikle klinik oluştururlar.

Hormonal değişiklikler ile birlikte olsun ya da olmasın kitle etkisine bağlı semptomlar görülür. Kitle etkisine bağlı en önemli ve ilk semptom baş ağrısıdır. Bu durum, trigeminal sinirin ilk divizyonunun inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Hipofiz adenomlu hastalarda kitle etkisi sonucu gelişen diğer bir semptom değişik tipte görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması ile bitemporal hemianopsi meydana gelir. Hastaların yaklaşık % 55-75' inde bitemporal hemianopsi görülür. Superior temporal quadranlar ilk olarak etkilenir, bunu sırasıyla inferior temporal quadranlar ve daha sonra da inferior nazal quadranlar takip ederler. Olayın kronikliğine, tümörün büyüklüğüne ve büyüme yönüne, kiazmanın anatomik durumuna (prefikse, normal veya postfikse) bağlı olarak skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir.

Suprasellar uzanım gösteren adenomlar hipotalamusa yayılabilirler, bunun sonucunda uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygu-durum bozuklukları gibi çeşitli istem dışı rahatsızlıklara neden olabilirler. Üçüncü ventrikül içine ilerleyen adenomlar nonkomunikan hidrosefaliye yol açabilirler. Adenom laterale doğru büyürse okülomotor sinir basısı olur ve 3.sinir felci gelişir (70). Lateral yayılım sonucu kavernoöz sinüsün invazyonu görülür. Genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomlar gösterirler. Lateral büyüme sonucu mezial temporal lobun kompresyonu ve iritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir.

Hipofiz sapı veya hipotalamusa bası yapan sellar kitlelerde sıklıkla ılımlı hiperprolaktinemi (< 150 ng/mL) görülebilir. İlimli PRL yüksekliği ile birlikte sellar kitle varlığında hemen bir prolaktinoma tanısı konulmamalıdır. Prolaktinomalarda PRL düzeyi genelde 150 ng/mL'nin üzerindedir. Bu değer altında PRL yüksekliği küçük bir prolaktinomaya bağlı olabileceği gibi sellada yer kaplayan ve bası oluşturan bir lezyona bağlı da olabilir (71).

2.11. TANI VE TEDAVİ

Hipofiz adenomu düşünülen hastalarda teşhis, endokrinolojik tetkikler ve radyolojik incelemelerin koordinasyonu sonucunda konulur. İlk aşamada endokrinolojik olarak hipofiz adenomu düşünülüp radyolojik olarak da tanı desteklenir. Hormon fazla salınımı veya hormonal yetmezlik durumu endokrin testlerle saptanır. Hastanın öyküsü ve fizik muayane bulguları ile genel olarak hormon profili hakkında kabaca fikir sahibi olunur. Endokrin incelemeye PRL, GH, IGF-1, ACTH, LH, FSH, TSH, α -subunit, tiroksin, kortizol, testosteron ve östradiol bazal değerleri ölçülerek başlanır. Bu bazal hormon değerlerindeki fazlalık veya eksiklik durumları sayesinde hormonal sistemdeki patoloji hakkında kabaca fikir sahibi olunur. İleri aşamada şüphelenilen hormonal patolojiye yönelik spesifik testler ve dinamik tetkikler yapılır.

Endokrin teşhis ile hedef saptandıktan sonra radyolojik tetkiklerle anatomik olarak lezyon saptanmalıdır. Daha önceleri kafa grafileri ve BT ile radyolojik inceleme yapıp anatomik olarak teşhis konulurken bu işlem günümüzde yüksek çözünürlü gadoliniumlu sella MR ile yapılmaktadır. Bu sayede 3 mm çapına kadar olan mikroadenomların %70'i gösterilebilmektedir.

Endokrin tetkikler ve radyolojik incelemeler ile hipofiz adenomu tanısı konulduktan sonra tedavi planlaması yapılır. Hipofiz adenomlarının tedavisinde hormonal dengenin düzenlenmesi, hipofiz fonksiyonlarını normale getirilmesi, bası bulguları ve nörolojik bulgularının ortadan kaldırılması, tümör yeniden oluşumunun en aza indirilip mümkünse tümörün tamamen ortadan kaldırılması ve histopatolojik olarak kesin tanı konulması amaçlanır. Hipofiz adenomlarının tedavisi farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisini içerir. Bu tedavi yaklaşımlarının her biri çeşitli durumlarda belirli bir dereceye kadar etkin iseler de bunların avantajları ve sınırlamaları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalı ve her hastaya kendi durumuna göre tedavi planlaması yapılmalıdır (42).

2.11.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomları içinde en sık rastlanılan grubu prolaktinomalar oluşturur (% 40-60). Genel popülasyonda erkeklerde 1/2800, kadınlarda ise 1/1050 oranında prolaktinomaya rastlanılır. Erkeklerde daha çok makroprolaktinoma görülürken kadınlarda genelde mikroprolaktinomalara rastlanır. Kadın/erkek oranı makroprolaktinomalarda 1/1 iken mikroprolaktinomalarda 20/1'dir. Erkeklerde bası bulguları oluşuncaya kadar tanı konulamamakta bu yüzden de tanı konulduğunda makroprolaktinoma daha sık görülmektedir. Mikroprolaktinomalar genellikle bezin lateraline yerleşmekte ve çevre dokuya mikroskobik düzeyde infiltrasyon göstermektedirler. Prolaktinomalar çoğunlukla monoklonaldır ve yalnız prolaktin salgırlarlar. % 10 oranında laktotrop, somatotrop veya somatomamotrop hücrelerden oluşur ve hem PRL hem de GH salgırlarlar. Tanı konulduğunda kadınlarda genelde 20-40 yaş, erkeklerde ise daha ileri yaştaadır. Çoğu sporadiktir, fakat multipl endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN1) içerisinde en fazla görülen hipofiz adenomu

prolaktinomadır (72). Erkeklerde genetik yatkınlık daha fazladır. Medikal tedavi ile uzun dönemde sonuçlar oldukça iyidir.

2.11.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Artmış PRL düzeyleri gonodotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan sentezini inhibe eder. Üreme çağındaki prolaktinomali hastalarda bu yüzden infertilite ve hipogonadizm gelişir. Prolaktinomali hastalarda görülen bulgular; üreme çağındaki kadınlarda libidoda azalma, oligo-amenore, infertilite ve galaktore, aynı yaş grubu erkeklerde, libido azalması, jinekomasti, empotans ve spermatogenezin azalması sonucu infertilite görülür. Menapoz sonrası dönemde kadınlarda galaktore libido azalması ile belirti verir. Galaktore, hiperprolaktinemi olan kadınların %50-80'inde gözlenirken, puberte öncesi kadınlarda ve erkeklerde galaktore görülmez. Spontan galaktore kadınlarda %30 oranında görülürken erkeklerde daha az oranda görülür. Her iki cinste de trabeküler ve kortikal kemikte hiperprolaktineminin osteopenik, osteoporotik olduğu gösterilmiştir (72). Prolaktin ile birlikte GH salgılayan adenom olması durumunda hiperprolaktinemi ve akromegalinin klinik bulguları birlikte görülür. Multipl endokrin neoplazi sendromu Tip 1 (MEN 1) içinde prolaktinoma nadiren görülebilir ve bu durumda, hiperprolaktinemi bulguları ile birlikte hiperparatiroidi, gastrinoma veya insülinomanın klinik bulguları görülür.

Mikroadenomlar genellikle hiperprolaktinemi bulguları ile kendini gösterirler, genellikle çok yavaş büyürler ve nadiren makroadenoma dönüşürler (%7). İnvaziv özellikteki makroprolaktinomalar ise hızlı büyüyüp sella tabanını erode edebilir, suprasellar, parasellar uzanım ve kavernöz sinüs invazyonu yapabilir. Büyük boyutlara geldiklerinde bası bulguları oluştururlar, buna bağlı hipotalamik disfonksiyon ve hipopituitarizm, baş ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, üç, dört, altıncı kranial sinir felçleri, üçüncü ventrikül obstruksiyonuna bağlı hidrosefali görülebilir.

2.11.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Sellar kitle ile birlikte ılımlı PRL yüksekliği (25-150 ng/dl) varlığında bunun prolaktinomaya mı yoksa bası etkisine mi bağlı olduğunu ayırmak zordur. Ayrıca, hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği ve sirozda da ılımlı hiperprolaktinemi görülebilir. Prolaktin düzeyi 150 ng/dl den yüksek ise genellikle neden prolaktinomadır. Serum prolaktin düzeyleri 1000 ng/dl'nin üzerinde ise genellikle kavernoöz sinüslere infiltre invaziv prolaktinoma mevcuttur. Hiperprolaktinemi derecesi adenomun büyüklüğü ile ilişkilidir. Serum prolaktin düzeyi 200 ng/dl'nin altında ise %80 mikroadenom görülür (72).

Bazen hiperprolaktinemi bulgularına rağmen normal serum PRL düzeyleri saptanabilir. Prolaktin molekülü üç farklı büyüklüktedir; 1) Monomerik prolaktin (23 kDa), 2) Big prolaktin (50kDa), 3) Big-big prolaktin (150-170kDa). Prolaktin büyük ve çok sayıda protein molekülleri ile birleşerek makroprolaktin formunu oluşturur. Rutin tetkiklerle saptanamayan makroprolaktinemi hiperprolaktinemilerin yaklaşık % 8-35'ini oluşturur. Makroprolaktineminin galaktore ve oligo/amenore gibi klinik semptom ve bulgular yapmadığı düşünülse de makroprolaktinemisi olan hastaların %12 sinde galaktore ve oligo/amenore olabileceği gösterilmiştir. Hiperprolaktinemi olmasına rağmen klinik semptom ve bulgusu olmayan hastalarda mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır. Makroprolaktineminin ortaya konulması likid kromatografi veya polietilenglikol (PEG) ile çöktürme yöntemi ile yapılır (73, 74).

2.11.1.3. Medikal Tedavi

Medikal tedavide dopamin agonistleri kullanılır (bromokriptin, lisurid, pergolid ve kabergolin gibi). Dopamin agonistleri hastaların % 80'inde tümör boyutlarında en az % 25 küçülmeye ve PRL seviyelerinde düşmeye neden olur. Tedavi başlangıcından sonraki bir-iki hafta içinde tümör çapında küçülme başlar ve yıllar boyunca sürer. Tedaviye başlandıktan sonra iki-üçüncü ay makroprolaktinoma olgularında hipofiz MR'ı tekrarlanmalıdır. Dopamin agonistleri ile tedaviye en az bir yıl devam edilmelidir. Dopamin agonistleri ile tedavi süresince en az üç yıl prolaktin

seviyesi normal sınırlarda seyrederek ve hipofiz MR görüntülemesinde kitle kaybolur ise dopamin agonistleri azaltılarak kesilebilir. Mikroadenomların sadece % 5-10 kadarı takip sırasında büyüyebilir. Postmenapozal dönemde mikroadenomların tedavisine gerek yoktur, hastalar ilaçsız olarak takip edilirler.

Bromokriptin: Bir dopamin agonisti ergot alkaloididir. Bromokriptin tedavisi ile hiperprolaktinemi hastalarının yaklaşık % 80'in de serum prolaktin düzeyleri normale dönerken, % 70'inde galaktore ve infertilite düzelir. Prolaktin mRNA sentezini inhibe ederek hücre hacminde küçülmeye neden olur. Tümör hücrelerinde apoptosizi indükleyebilir, nekroza yol açabilir, perivasküler fibrosiz ve kalsifikasyon görülebilir. Büyük makroadenomlarda bazen hızla tümörde küçülme yapar ve rinore görülebilir. Tedaviye cevap, solid prolaktinomalarda kistik olanlara göre daha iyidir. İlaç kesildikten sonra adenom boyutlarında hızlı büyüme görülür. Tedaviye 1.25 mg günlük doz ile başlanabilir. Günlük ortalama 5-7.5 mg dozda tedaviye devam edilir. Başlıca yan etkiler olarak bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, nazal konjesyon, depresyon, psikoz görülebilir. Tedaviye düşük dozlarda başlanırsa bu yan etkiler daha az sıkıntı oluşturur. Seyrek de olsa kardiyak aritmi, hepatik disfonksiyon, plevral ve/veya retroperitoneal fibrosiz, plevral efüzyon görülebilir (37).

Kabergolin: Yüksek PRL değerlerinin normale getirilmesinde ve adenom boyutlarının küçülmesinde bromokriptine göre çok daha etkili olan ergot alkaloidi dopamin agonistidir. D2 reseptör selektif agonistidir. Plazma yarı ömrü uzun olduğu için (60-100 saat) haftada iki kez alınabilir, ilaç kesildiğinde prolaktin değerleri 4 ay kadar düşük kalabilir. Bromokriptin benzeri yan etkilerinden dolayı tedaviye en düşük dozda, haftada iki kez 0.25 mg başlanır. Doz haftada 0.25 mg arttırılarak haftada maksimum 3 mg olacak şekilde prolaktin düzeyini kontrol altında tutan etkin doza ulaşılır (75, 76).

2.11.1.4. Cerrahi Tedavi

En başarılı cerrahi ellerde bile prolaktinomaların transsfenoidal cerrahi ile rezeksiyonu ancak % 75 oranında başarı sağlayabilmekte ve nüks sık görülmektedir. Prolaktinomalı hastalarda, medikal tedavi ve cerrahi tedavinin başarı oranlarının yakın olması, operasyon riskleri göz önüne alındığında medikal tedaviyi ilk tercih durumuna getirmiştir.

Cerrahi endikasyonlar:

Mikroprolaktinomalar:

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

Makroprolaktinomalar:

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

Kesin cerrahi endikasyonun olduğu tartışmasız tek durum pitüiter apopleksidir. MR da tümör içeriğinde hemoraji ya da nekroz varlığında, dopamin

agonistleriyle tümör volümünde belirgin bir azalma mümkün değildir. Kistik prolaktinomaların boyutunda da medikal tedavi ile aynı şekilde zayıf bir azalma olacağından, cerrahi tedavi seçilmelidir. Hastaların bir kısmı bromokriptinin yan etkilerini tolere edemezler. Bu durumda cerrahi tedavi seçilebilir ve son derece başarılıdır. Medikal tedaviye direnç görülen durumlarda da cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Tedaviye direnç iki şekilde gösterilebilir. Birincisinde medikal tedaviye rağmen hiperprolaktinemiye bağlı bulgular devam eder ve PRL düzeyleri kontrol altına alınamaz ve adenom büyümeye devam edebilir. İkinci durumda ise medikal tedaviyle hastanın PRL düzeyleri kontrol altına alınmasına rağmen adenom büyümeye devam eder ya da boyutunda azalma olmaz ve bası bulguları gerilemez. Sfenoid sinüse uzanan, sellayı genişçe erode etmiş büyük makroprolaktinomalarda da rinore riski nedeni ile cerrahi tedavi seçilebilir.

Mikroadenomlarda özellikle PRL düzeyi 100 ng/ml'nin altında ise cerrahi ile kür oranları yüksektir. Cerrahi öncesi PRL düzeyleri 100 ng/ml'nin üstünde olan mikroadenomlu hastaların sadece % 50'sinde kür sağlanabilmektedir. Molitch 1224 hasta içeren 31 yayınlanmış serisinde preoperatif PRL değerlerinden bağımsız olarak, mikroprolaktinomalı hastalarda endokrinolojik kür oranını % 71.2 olarak bulmuştur. Makroprolaktinomalarda ise cerrahi sonuçlar çok yüz güldürücü değildir. Molitch 1256 makroprolaktinomalı hastada küratif rezeksiyon oranını % 31.8 olarak bildirmiştir (72).

Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda biyokimyasal remisyon elde edilemese de bası bulgularında azalma sağlanabilir. Hiperprolaktinemi derecesinin adenomun boyutu ile ilişkili olduğu hastalarda ve invazif adenomlarda cerrahi öncesi serum PRL düzeyleri, cerrahi sonuç hakkında güvenilir tahminler sağlayabilir. Cerrahi öncesi PRL düzeyleri 200 ng/ml'nin üstünde ise cerrahi kür oranları oldukça düşmektedir. PRL düzeyleri eşğin altında olan hastalarda cerrahi kür oranları % 74 ve %88 arasında iken PRL seviyeleri 200 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda cerrahi kür oranları % 18 ile % 47 arasındadır olduğu yayınlanmış birçok seride gösterilmiştir. Cerrahi öncesi 1000 ng/ml'den yüksek PRL seviyeleri olan hastalarda tek başına cerrahi tedavi nadiren kür sağlar.

Prolaktinomada cerrahi sonrası uzun süreli biyokimyasal kür oranları yaklaşık olarak mikroadenomlarda %91, makroadenomlarda ise %33'dür. Postoperatif ilk gün bakılan prolaktin düzeyi 3 ng/ml'nin altında bulunursa, ilk beş yıl içinde tekrar tümör oluşmayacağı düşünülebilir. Erken dönem prolaktin düzeyinin 10 ng/ml'den daha düşük olması mikroadenomlarda %100'e yakın uzun süreli biyokimyasal kür olacağını gösterirken bu oran makroadenomlarda %93 dolaylarındadır. Postoperatif PRL seviyeleri 11-20 ng/ml olan hastalarda kür kabul edilse de uzun dönemde rekürrens riski vardır. Ameliyat sonrası ilk 2 gün içerisinde elde edilen PRL değerleri remisyon hakkında doğru fikir yürütmemizi sağlar. PRL'nin ölçülemeyen düzeyde (2 µg/L) olması % 90'dan fazla kür olabileceğini gösterirken normal düzeyin üst sınırının biraz üzerindeki değerler geride rezidü kitle bırakıldığını gösterir (57).

Cerrahi tedavinin etkinliği değerlendirilirken yeniden tümör oluşumu göz önünde bulundurulmalıdır. Yeniden tümör oluşumu endokrinolojik açıdan hiperprolaktinemiyle gösterilirken, radyolojik açıdan tümörün büyümesi genellikle izlenmez. Literatürde hiperprolaktinoma yeniden oluşumu 5 yıllık izlemde mikroadenomlar için % 17-18, makroadenomlar için % 18-20 olduğu gösterilmiştir.

Prolaktinomlar planlanmış veya gerçekleşmiş gebelikte üç temel problemi taşır: infertilite, hamilelik sırasında tümörün büyüme riski ve tedavinin fetal gelişime etkileri. Hamilelik sırasındaki normal fizyolojik cevap hipofiz laktotrop hücrelerin hiperplazisi ve boyutlarının ikiye katlanmasıdır. Buna benzer cevap neoplastik laktotrop hücrelerde de olabilir ve tümörün boyutu artabilir. Semptomatik büyüme riski mikroadenomlarda % 1.6 iken, makroadenomlarda % 15.5 gibi bir risk vardır. Eğer makroadenoma yönelik daha önce cerrahi veya radyoterapi uygulanmışsa risk % 4.3'e düşer (77). Hamilelik planlananlarda veya hamilelerde tedavinin fetüse etkisi mutlaka hesaba katılmalıdır. Bromokriptin tedavisi prolaktin düzeylerini normale getirmek ve hastanın fertilesini düzenlemek için erken gebelikte (3.-4. hafta) kullanılırsa spontan abortus veya konjenital anomali riski yoktur. Tüm gebelik boyunca tedaviye devam edilmesi durumunda bromokriptinin teratojenik etkisi yok gibidir. Genel prensip fetüsün bromokriptine mümkün olduğunca az maruz kalmasıdır (72). Gebelik süresince cerrahi müdahale fetüs kaybı riski taşır. İlk

trimesterde cerrahi müdahale sonrası fetüs kaybı riski 1.5 kat yüksektir, gebeliğin son dönemlerinde bu risk 5 katına kadar çıkar (78).

2.11.2. Growt Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları

Akromegali her iki cinsten de eşit oranda görülen, ortalama 40-50 yaşında tanı alan, nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4 vaka/yıl, prevalansı ise milyonda 40-60 vakadır. Hastaların %80-85' inde neden GH salgılayan makroadenom iken %15-20' sinde ise mikroadenomdur.

2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Akromegalik hastalarda, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı salınımı sonucu oluşan metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalite artar. Başta kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-3 kat kadar arttığı bilinmektedir. Hastaların yaklaşık % 60'ı kardiyovasküler hastalıklar sonucu, % 25'i respiratuvar hastalıklar ve % 15'i ise kanser sonucu kaybedilmektedir. Tedavi ile GH düzeylerinin 2.5 µg/L'den düşük değerlere indirilmesi ile mortalite oranlarının normale geldiği gösterilmiştir (79). IGF-1 değerlerinin de, yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere getirilmesi mortalite riskini azaltmaktadır (80).

Hastaların neredeyse tamamında, karakteristik vücut lokalizasyonlarındaki kemik ve yumuşak dokularda aşırı büyüme sonucu semptomlar ortaya çıkar. Klasik olarak yüz ifadeleri karakteristiktir, yüz hatları kabalaşmıştır. Prognatizm, dudaklarda kalınlaşma, nazolabial kıvrımlarda derinleşme, burunda genişleme, artmış frontal kabartı, dental maloklüzyon ve dişler arası mesafede artış görülebilir. Dilde büyüme, nazal polipler ve yumuşak doku şişliği sonucu solunum fonksiyonları etkilenir. Laringeal hipertrofi ve paranasal sinüs genişlemesine bağlı olarak ses düşük ve derin rezonanslıdır, horlama ve uyku apnesi gözlenebilir. Akromegalik hastaların yaklaşık % 60'ında obstrüktif uyku apnesi gelişmekte ve horlama ile

birlikte seyretmektedir. Yumuşak dokunu hipertrofi nedeniyle eller ve ayaklarda aşırı büyüme vardır, el hacmi ve topukdaki yağ yastıkçığının kalınlığı artmıştır. Ter ve sebace bezlerin hipertrofisi sonucu terleri aşırı yağlı ve pis kokuludur.

Hastaların % 70'inde görülen eklem ağrıları eklem kartilajında kalınlaşma, periartiküler kalsifikasyonlar ve osteofit oluşumu sonucudur. Ekle ağrısı olanların % 50'sinde bu ağrılar günlük aktivitelerini kısıtlayacak kadar ciddidir. Skolyoz ve kifoz gelişebilir.

Tedavi edilmeyen hastalarda ileri dönemde konsantrik miyokard hipertrofisi ve diastolik kalp yetmezliği gelişir. Hastaların % 60'ında aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları görülür. GH'nun anti-insülin, lipolitik ve anabolik etkileri vardır. Bu nedenle, akromegalik hastalarda lipoliz artar, kas dokusunda glikoz tüketimi azalır ve insülin direnci gelişir. Hastaların % 20-40'ında diabetes mellitus görülür.

Akromegali hastaların da malign tümörlerin, özellikle kolonik karsinomlar veya premalign poliplerin görülme riski 3-8 kat artmıştır. Yapılan bir çalışmada akromegalik hastalarda gastrointestinal, beyin, tiroid ve kemik kanseri açısından insidansın arttığı görülmüştür (81). Kolonik polipli hastaların hemen hemen tamamında ciltte akrokordonlar gösterilmiştir. Akrokordonlar, sık görülen, yumuşak, küçük, hiperpigmente pedinküle lezyonlardır, genellikle multiple olurlar, boyunda, aksillada ve uylukta yerleşirler. Üçten fazla akrokordon olması, erkek cinsiyet, 50 üzeri yaş, kolon kanseri için pozitif aile hikâyesi ve kolonik polip hikâyesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir (83,82). Akromegalik hastalarda nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı % 25 ile % 90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Akromegalik hastalarda tiroid kanserinin görülme sıklığı normal topluma göre yüksektir (% 3-6) (84).

2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Hormonal tanı kriterleri; bazal GH düzeyi ($>5\text{ng/ml}$), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yetersiz baskılanma, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğini içerir. Normalde insanlarda standart tetkiklerle ölçüldüğünde genel olarak GH değerleri $0.2\ \mu\text{g/L}$ 'den düşük bulunur. Fakat sağlıklı bireylerde GH salgılanması sırasında yaklaşık 24 saat boyunca on kez pik olur. Gün içinde $1\ \mu\text{g/L}$ 'nin üstündeki değerler erkeklerde iki kez, kadınlarda ise yedi kez gözlenir. Genellikle gece olan bu pikler sırasında GH değerleri $30\ \mu\text{g/L}$ gibi yüksek değerlere ulaşabilir (85). GH'nun bu pulsatil salınımı akromegali tanısını güçleştirir. Somatomedin C günün her saatinde sabittir. Random GH düzeyi $>0.4\ \text{ng/ml}$ ise akromegali düşünülmelidir. 24 saatlik GH düzeyi ortalaması $<2.5\ \text{ng/ml}$ ise akromegali dışlanır. Random GH düzeyi $>0.4\ \text{ng/ml}$ ve artmış IGF-1 düzeyi veya 75 g OGTT sırasında en düşük GH düzeyi $>1\ \text{ng/ml}$ ise akromegali tanısı konur. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun sabah aç karnına oral olarak verilmesi ve glukoz ile GH değerlerinin 0., 30., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda, OGTT sırasında en düşük GH değeri $1\ \mu\text{g/L}$ ' den daha yüksek olarak tespit edilir (86). Akromegali tanısı için OGTT sonuçlarıyla birlikte mutlaka serum IGF-1 düzeyleri de göz önüne alınmalıdır. Random olarak ölçülen GH düzeyi $<0.4\ \mu\text{g/L}$ ve IGF-1 değeri cinsiyet ve yaşa göre normal sınırlarda ise hastada akromegali tanısı ekarte edilir (87). Ektopik akromegalinin olasılığı çok az olsa da daima akılda bulundurulmalıdır. GH sekrete edici hormon (GHRH) üreten karsinoid tümörler gastrointestinal sistem, pankreas adacık hücre tümörleri, akciğerin küçük hücreli karsinoması ve nadiren feokromasitomayı içerir (83, 88).

2.11.2.3. Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi sonrası, akromegalili hastaların % 80'inden fazlasında remisyon uzun süre devam eder. Remisyon elde edilemeyen hastalar çoğunlukla radyoterapi ile tedavi edilirler. Bazı hastalarda oktreotid kullanılarak medikal yönetimle başarı sağlanabilir. Tedavi hedefleri şu şekilde özetlenebilir (89)

1) GH 'nun OGTT sırasında 1 µg/L altında olması ve IGF-1 (cinsiyet ve yaşa uygun) değerlerinin normale gelmesi.

2) Baş ağrısı ve optik sinir basısı gibi adenoma bağlı kitle etkisinin kaldırılması.

3) Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu diğer hipofiz hormon yetersizliklerinin ortadan kaldırılması.

4) Hipertansiyon, kardiyomiyopati, diabetes mellitus, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması.

5) Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi.

6) Normal yaşam süresine ulaşılması (87, 89).

Cerrahi remisyonu belirleyen en önemli kriterler; hipofiz adenomunun boyutu ve cerrahi tedavi öncesindeki serum GH değerleridir. Cerrahi öncesi bazal GH değerlerinin 40 µg/L' den daha düşük olması remisyonun sağlanabileceğini gösterir. Mikroadenomlarda cerrahi tedavi ile % 70'inde biyokimyasal kür sağlanabilirken, makroadenomlarda bu oran % 50'dir. Cerrahi remisyonun diğer önemli bir belirleyicisi cerrah ve cerrahi ekibin deneyimidir (90).

Postoperatif değerlendirme, erken dönem (cerrahi sonrası 1-3 gün), kısa dönem (cerrahi sonrası 1-12 ay) ve uzun dönem (cerrahi sonrası 12 aydan sonra) de yapılmalıdır. Akromegalide remisyon, İtalya-Cortina'da 1999 yılında yapılan konsensus kriterlerine göre OGTT sırasında GH değerinin <1 µg/L olması ve cinsiyete ve yaşa uygun IGF-1 değerlerinin elde edilmesi olarak kabul edilir. Adenomun cerrahi rezeksiyonundan sonra hızlı bir şekilde serum GH düzeyleri düşer. Bu nedenle, postoperatif birinci günün sabahı GH'un düzeyinin değerlendirilmesi gerekir. GH<1 µg/L olması erken kür olarak kabul edilir. Başarılı cerrahi rezeksiyon sonrası IGF-I değerlerinin normale dönmesi haftalar aldığı için erken dönemde IGF-I düzeyi değerlendirilmemelidir. Postoperatif 6.haftada IGF-I düzeyi remisyon açısından değerlendirilmelidir (91). Prognostik açıdan kanıtlanan kriter GH düzeyinin 2.5 ng/ml'nin altında olmasıdır. GH düzeyinin bu eşik değerin altına düşmesinin akromegalide mortalitenin azalmasıyla ilişkili önemli bir faktör

olduğu saptanmıştır (82, 88). Başarılı bir cerrahiden sonraki bir saat içinde GH değerleri normale döner. Postoperatif kürün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahiden sonraki 3.ay olarak kabul edilir. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak postoperatif 3.ayda normale gelir (89). Cerrahi girişiminden hemen sonra hastalar da hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve posterior hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve gonadal aksların değerlendirilmesi cerrahi sonrası 4.-12. haftalarda yapılabilir. Cerrahi sonrasında % 10 oranında adenomun yeniden oluşumu ve % 30 oranında hipopituitarizm gelişebilir.

2.11.2.4. Medikal Tedavi

Somatostatin Analogları: Oktreotid uzun etkili (yarılanma ömrü 80-100 dakika, endojen somatostatinin ise 1-3 dakika) sentetik somatostatin analogudur. GH salgılayan adenomların %95 i SSTR2 (somatostatin reseptör 2) ve SSTR5 reseptörü eksprese eder. SSTR2 ve SSTR5'lere bağlanan oktreotid, GH sekresyonunu doğal somatostatine göre 45 kat daha fazla oranda inhibe eder. Subkutan olarak uygulanır, altı aylık tedavi sonrasında akromegalik hastaların % 50'sinde GH değerlerini 5 µg/L' nin altına düşürür ve IGF-1 düzeyleri hastaların % 70'inde normale döner. Oktreotid sonrasında hastaların %50'sinde adenom boyutunda küçülme olmaktadır (92, 93).

Kabergolin: Dopamin 2-reseptör selektif antagonistidir. Tedavi sonrasında IGF-1 düzeylerini akromegalik hastaların % 35'inde 300 ng/mL' ye kadar azaltabilmektedir. Etkisi, dopamin agonistlerinin etkisine, somatostatin analoglarına ve GH reseptör antagonistlerine göre çok daha azdır.

GH Reseptör Antagonisti: GH reseptöt antagonisti olan pegvisomant, GH reseptörüne bağlanarak doğal GH'nin etkisini reseptör düzeyinde engeller, IGF-1 sentezi azalır. Somatostatin analoglarına intoleransı veya direnci olan hastalarda kullanılmalıdır (94, 95).

2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi, cerrahi sonrası hastalığın nüksünde ya da devamında adjuvant tedavi olarak düşünölmelidir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görölməsi 15 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife ve LINAC gibi yöntemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların 10 yıl içinde % 50'sinden fazlasında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi ile hastaların % 30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiğı gösterilmiştir (96).

2.11.2.6. Yeniden Tümör Oluşması

Akromegalik hastaların cerrahi tedavisinde endokrin remisyon elde edilir ve ilk 10 yılda % 8 yeniden tümör oluşumu göröölür. Nüx akromegalili birçok hasta yeniden cerrahiye adaydır. Nüx vakalarda cerrahi ile remisyon basarılamazsa adjuvant radyasyon tedavisi bir sonraki basamaktır (97).

2.11.3. Kortikotrop Adenomlar

Hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloya Cushing hastalığı denir. Cushing hastalığı ile Cushing sendromunu ayırt etmenin tedavi yaklaşımında önemi vardır. Cushing sendromu nonspesifik etyolojide, herhangi bir patolojik yada iatrojenik glikokortikoid fazlalığı durumudur. Endojen Cushing sendromunun yaklaşık % 70'inin nedeni hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanmasıdır. Cushing hastalığı 3.-4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık göröölür. Erişkinde noniatrojenik Cushing sendromu vakalarının % 70'inden bu tümörler sorumlu olduğu halde, pediatrik yaş grubunda sadece % 30'unu açıklar; bu yaş grubunda primer adrenal tümörler en sık göröölün nedendir. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık mortalite oranı % 50'ye kadar yükselebilir (98,99).

2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Cushing hastalığının semptomları, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda oluşur. Santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Cushing hastalığında cilt ve cil altı dokusunun atrofisine bağlı ve bağ dokunun değişiklikleri sonucu cilt incelemek minör travmalara bile hassas duruma gelir. Kapiller frajilite artar, yüzde ve ciltte pletorik görünüm ve kolay spontan morarma meydana gelebilir. Hastalarda kas atrofisi sonucu belirgin kas güçsüzlüğü ve yorgunluk tespit edilir. Proksimal miyopati, özellikle merdiven inip çıkma veya oturup kalkma sırasında belirginleşir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus, Cushing hastalarında sık görülen klinik bulgulardandır. Osteoporoz, değişen derecelerde de olsa, sıklıkla bütün hastalarda bulunur. Kemik demineralizasyonu özellikle vertebra için önemlidir, asemptomatik hastaların önemli bir oranında kompresyon fraktürü saptanabilir. Özellikle kaburgada, ayaklarda ve pelvisde patolojik fraktür görülebilir. Respiratuar enfeksiyonlar başta olmak üzere immunsupresyona ikincil olarak tekrarlayan fungal enfeksiyonlar sık olarak görülür ve bu hastalarda hayatı tehdit edici olabilirler. Cushing hastalığı olanlarda psikiyatrik rahatsızlık oldukça sıktır, depresyon, mani ve psikoz gibi emosyonel dengesizlikler görülebilir. Kadınlarda oligomenore, amenore ve infertilite, erkeklerde ise libidoda azalma ve erektil disfonksiyon görülür (71, 98, 99).

2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Hipofizer ACTH hipersekresyonuna bağlı olarak gelişen endojen hiperkortizolizmin gösterilmesi ile Cushing hastalığı tanısı konulur. Kortikotrop adenomlarda teşhis üç aşamalıdır. ACTH bağımlı ya da ACTH bağımsız hiperkortizolemi ayırt edilebilir. Adenomlarda ve Cushing hastalığında idrarda serbest kortizol düzeyi yükselir, düşük doz dexamethasone testinde kortizol baskılanmaz, yüksek doz dexamethasone testinde kortizol baskılanır ve ACTH düzeylerinde ılımlı artış saptanır. Bazı Cushing hastalarında, kortizol salınımı

periyodik olarak değişkenlik gösterebilir ve bu durum “Siklik Cushing” olarak adlandırılır. Klinik olarak şüphe varlığında hastalarda tetkiklerin periyodik olarak tekrarlanması tanıyı kolaylaştıracaktır. Cushing hastalığında plazma kortizol değerleri yüksek olarak bulunabilir ve kortizolün diüurnal ritmi bozulmuştur. Uyku esnasında saat 24’te alınan gece yarısı kortizolünün 1.8 µg/dl’den düşük olmaması Cushing hastalığını düşündürür (99). Tükrük kortizölü, serum serbest kortizölünü yansıtır ve sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir (98).

Endokrin teşhiste birinci aşama hiperkortizoleminin saptanmasıdır. İlk seçim 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümüdür. Üriner serbest kortizol, bir önceki 24 saatin plazma serbest kortizol aktivitesini yansıtır. Yirmidört saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, Cushing hastalarının % 90’ından fazlasında yükselmiş olarak bulunur (100). Sağlıklı insanlarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri IRMA (İmmünoradyometrik Assay) yöntemi ile 10-45 µg/24 saat iken Cushing hastalığında bu değer yüksek olarak bulunur. İdrarda serbest kortizol 250-300 µg /24 saat ise kesin olarak Cushing hastalığı tanısını koydurur. Diğer bir tarama testi, düşük doz dexamethasone süpresyon testidir, hiperkortizolemiyi doğrulamak için kullanılmalıdır. Düşük doz dexamethasone süpresyon testi ile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksdaki otonomi gösterilir (100). Plazma kortizol değerlerinin 1 mg dexamethasone sonrasında 1.8 µg /dL’nin üzerinde olması endojen hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir (99). Hiperkortizolemi oluşturan bütün durumlarda düşük doz dexamethasone süpresyonuyla kortizol seviyelerinde azalma görülmez. Gece boyu düşük doz dexamethasone süpresyon testi ile kortizol değerlerinde baskılanma olmaması ve 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımının yüksek olması durumunda biyokimyasal olarak Cushing hastalığı tanısı konulur. Şüpheli veya sınırda değerleri olan hastalarda 2 günlük düşük doz dexamethasone süpresyon testi (Liddle testi) uygulanır. Klasik testte, 2 gün günde 4 kez düşük doz 0,5 mg dexamethasone verilir. Normal bireylerde idrar serbest kortizol düzeyi % 50’nin altına düşecektir. Testin son günü ölçülen kortizol düzeyinin 1.8 µg’in üzerinde olması Cushing hastalığının göstergesi olarak değerlendirilir (100). Phenytoin, phenobarbitone, carbamezepine ve rifampisin dexamethasone klerensini arttırır ve yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

İkinci aşama, hiperkortizolemi nedenlerinin ACTH bağımlı olmayandan, ACTH bağımlı olanın ayırt edilmesidir. Plazma ACTH seviyelerinin ölçümü ilk ipucunu sağlar. ACTH seviyeleri primer adrenal hastalıklarda süpresedir ama kortikotrop adenomları, ektopik ACTH sendromu ve bazı CRH üreten tümör vakalarında yükselir. Plazma ACTH düzeyinin 5 pg/mL' den düşük olması adrenal kaynaklı Cushing sendromunu düşündürür. Normal veya yüksek olarak bulunan plazma ACTH düzeyleri ise ACTH'ya bağımlı hiperkortizolizmin (Cushing hastalığı veya ektopik ACTH sendromu) göstergesidir. Genellikle kortikotrop adenomlarda ACTH (80-200 pg/ml) ılımlı bir artış gösterirken, ektopik ACTH üreten lezyonlarda tipik olarak > 200 pg/ml'nin üzerindedir.

Üçüncü aşama, ektopik ACTH'ın Cushing hastalığından ayrımıdır. Kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi, ektopik ACTH üreten lezyonlardan farklıdır. Kortikotrop adenomların glikokortikoidlerin negatif feedback etkisine cevabı devam etmektedir, yeterli büyüklükteki glikokortikoid değişikliklerinde kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi süprese olabilir. Klasik olarak, 48 saat boyunca günde 4 kez 2mg oral dexamethasone verilir, üriner kortizol veya 17-hidroksikortikosteroid ölçülür. Üriner steroid atılımının % 50 azalması kortikotrop adenomları akla getirir. Yüksek dozlarda da süpresyon sağlanamazsa ektopik kaynaklı ACTH veya adrenal tümör düşünülür (37, 62). Cushing hastalığında yüksek doz dexamethasone süpresyon testinde (8 mg gece boyu veya Liddle testi) kortizol düzeyleri bazal değerlerin %50' sinden fazla baskılanırken, ektopik ACTH sendromunda veya adrenal kaynaklı Cushing Sendromunda kortizol düzeylerinde baskılanma olmadığı kabul edilmektedir. CRH stimülasyon testi ektopik ACTH üreten lezyonlardan kortikotrop adenomların ayırımında kullanılan ek bir testtir. CRH 0,1 µg/kg iv bolus şeklinde verilir. Kortikotrop adenomlu hastaların ayırımında CRH stimülasyonu ile ACTH ve kortizol seviyelerinde dramatik bir artış gözlenir. Pozitif cevap kriterleri plazma ACTH düzeylerinde % 50 artış veya plazma kortizol düzeylerinde % 20 artışı içerir. ACTH üreten lezyonlarda CRH stimülasyonuna cevap alınmaz. Cushing hastalarının % 90'ında, CRH verildikten sonra ACTH'da % 50'nin üzerinde ve kortizolde % 20'nin üzerinde artış izlenmektedir. Ektopik ACTH sendromlu hastaların % 90'ında ise teste yanıt alınmaz.

Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (IPS), hipofiz kaynaklı ACTH fazlalığının doğrulanması yada dışlanması yararlı olabilir (101). Eğer ACTH fazlalığının kaynağı pitüiter adenom ise ACTH konsantrasyonu IPS'de periferel kandakinden yüksek olmalıdır. Prosedür transfemoral, retrograd kateterizasyonla bilateral IPS'i gerektirir. Kortikotrop adenomlu hastaların bazal santral-periferel gradienti hemen hemen daima 2'den büyüktür. İnfierior petrozal sinüsler veya kavernöz sinüslerden bilateral olarak venöz örnekleme yapılması hipofizer ACTH hipersekresyonunun tanımlanmasında önem taşır. Örnekleme sırasında CRH kullanılması ile testin sensitivitesi %95'e ulaşır. İnfierior petrozal sinüslerdeki ACTH değerinin, periferel vendeki ACTH değerine oranı 2'den fazla ise Cushing hastalığı mevcuttur. Eğer örnekleme sırasında CRH testi kullanılmış ise oranının 3'den fazla olması Cushing hastalığı tanısını destekler. Hipofiz adenomunun sol veya sağ lokalizasyonuna göre santral ACTH gradiyenti 1.4'den büyük olur. Hipofiz adenomunun lokalizasyonu ancak % 75-80 oranında bu şekilde tespit edilebilir. Newel-Price ve arkadaşları IPS'nin Cushing hastaları için sensitivitesinin % 96, spesifitesinin % 100 ve adenomun lateralizasyon uygunluğunun doğruluğunu % 78 olarak tesbit etmişlerdir(36).

2.11.3.3. Cerrahi Tedavi

Hiperkortizolizm nedeni kortikotrop adenom olduğu tesbit edildikten sonra tedavide ilk seçenek tartışmasız cerrahidir. Cushing hastalarında transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması sonucunda % 80 kür sağlanır (99,75). Hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi ameliyattan sonra 18 ay kadar uzun sürebilir (102). Cerrahi öncesi radyolojik tetkiklerle tam olarak gösterilemeyen adenomlarda sellar içeriğin dikkatli ve sistematik diseksiyonu gerekir. Dura açıldığında ya da bez yüzeyi incelendiğinde adenom görülmezse, bez insize edilmeli ve eksplore edilmelidir. Dokudaki hafif renk değişiklikleri, kıvamı yada hipofiz bezi konturu normal bezden adenomu ayırt etmeye yardımcı olur. Cushing hastalığında adenomun vasfı kirlili sarı ve yumuşak, yarı sıvı ve peteşial kanama içerir. Çoğunlukla adenomun çapı 2 mm. ve altındadır.

Adenom görülmezse, santral mukoza kama şeklinde çıkarılarak hipofiz bezinden eksizyonel biyopsi alınır. Alınan biyopside adenom bulunmazsa bezin lateral kanatları dikkatli rezeke edilerek eksplorasyon yapılmalıdır. Bütün bunlara rağmen adenomun ortaya konmadığı yetişkin hastalarda fertilizasyon düşünmüyorsa genellikle subtotal hipofizektomi yapılır, hipofiz sapına bağlı rezidüel anterior lob dokusu bırakılır. Çıkarılan dokuda hala adenom gösterilemiyorsa her iki kavernoöz sinüs ve posterior lob mutlaka değerlendirilmelidir.

Cerrahi sonrası ikinci ya da üçüncü gün bakılacak sonuçlar kür sağlanıp sağlanmadığı hakkında bilgi verir. ACTH üreten adenomlar için ACTH değerinin 10-90 pg/ml olması ve sabah kortizol seviyeleri 5µg/dl(50 nmoI/L)'den olması durumunda kür düşünülmelidir. Postoperatif sabah kortizol düzeyleri normal sınırlarda devam ediyorsa, tedavi öncesi düzeylerde dramatik bir azalma olsa bile inkomplet çıkarılmıştır ve hastalık devam ediyordur. Operasyon sonrasında hastanın glukokortikoid ihtiyacı bir yıldan daha az sürer ise relapsın % 24 oranında, bir yıldan daha fazla sürüyor ise tekrarlama riskinin % 3 olacağı öngörülebilir. Cerrahi sonrasında replasman ihtiyacı olmayan hastaların yarısında relaps görülecektir. Hastalarda tedavinin başarısıyla, cushingoid özelliklerde regresyon ve pitüiter-adrenal aksın aylar içinde geri döndüğü görülür. Cerrahiyle başlangıçta kür sağlanamayan hastalarda tedavide dört seçenek vardır: transsfenoidal eksplorasyonun tekrarlanması, medikal tedavi, radyasyon tedavisi ve bilateral adrenaektomidir (99, 103, 104).

2.11.3.4. Radyasyon Tedavisi

Transsfenoidal cerrahiye yanıt alınamayan hastalarda ikinci seçenek radyoterapidir. Konvansiyonel veya gamma-knife şeklinde radyoterapi uygulanabilir. Tsang ve arkadaşları postoperatif devam eden veya yeniden tümör oluşumu görülen 29 Cushing hastasında % 53 remisyon başarısı rapor etmişlerdir. Remisyon 2 yıl içinde olur, bazı vakalarda 60 ay kadar sürebilir. Gamma knife ile hastaların % 50-60'ında 12-20 ay içinde hiperkortizoleminin normal sınırlara düşürüldüğü rapor edilmiştir (38).

2.11.3.5. Medikal Tedavi

Tedavide çok istenen bir yöntem olmamakla birlikte steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçların kullanılması, tedaviye yanıtın değişken olması, potansiyel toksisitesi ve tedavide yakın monitorizasyon gereksinimi sınırlayıcı özellikleridir. Cushing hastalığında medikal tedavi sadece adjuvant olarak uygulanır. Cerrahi tedavi öncesinde kısa süreli olarak kortizol sentezini inhibe edebilmek amacıyla ketokonazol, metirapon veya aminoglutetimid kullanılabilir. Nadiren bilateral adrenaektomiden başka bütün tedavilere dirençli hastalarda uzun dönem medikal tedavi gerekli olabilir. İki temel ilaç vardır. İlk ajan santral etkilidir, ACTH sekresyonunu direkt olarak süprese eder. Cyproheptadine, bromokriptin, somatostatin analogları ve sodyum valproat bu gruptandır. İkinci ve daha etkili grup ajanlar periferal etkili adrenal blokerlerdir, adrenal steroidogenezisi inhibe ederler. Ketoconazole, etomidate, metyrapone, aminoglutethimide ve trilostane bu gruptandır (105).

2.11.3.6. Bilateral Adrenaektomi

Total bilateral adrenaektomi ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı gerektirdiğinden son seçenektir, diğer bütün tedavilerin başarısız olduğu hastalar için ayrılmalıdır. Cushing hastalığı nedeni ile bilateral adrenaektomi yapılan hastalarda ACTH salgılayan adenomun hızla büyümesi sonrasında % 10-50 oranında Nelson sendromu gelişir. Nelson sendromunda yüksek ACTH düzeyleri hiperpigmentasyon gelişmesine neden olur. Plazma ACTH değerleri 1000 pg/ml'den daha yüksek değerlere ulaşır, baş ağrısı, görmede bozulma ve oftalmopleji tespit edilir. Hipofize yönelik cerrahi tedavi veya radyoterapi uygulanır (106).

2.11.4. Tirotrop Adenomlar

TSH salgılayan (Tirotrop) adenomlar hipofizin hormon aktif tümörleri içinde çok nadir (% 1) görülür ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin mutasyonu sonucunda gelişir. Genel olarak 30-60 yaş arasında sık görülür, cinsiyet ayrımı yoktur (91). Beck-Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tespit etmişlerdir. Bu hastalarda ilk olarak guatr ve hipertiroidinin klinik semptomları ortaya çıkar. Sıklıkla primer hipertiroidizmden ayırt edilemez ve birçok hastaya yanlış teşhis konulur. Daha ileri dönemde ise adenomun boyutunun artması ile birlikte baş ağrısı ve görmede bozulma gibi bası semptomları görülür. TSH salgılayan adenomların % 28'inde TSH ile birlikte GH, PRL, LH/FSH ve ACTH da salgılanır. GH, PRL ya da her ikisinin yüksek ölçülmesi hastaların üçte birinde olur, FSH ve LH yüksekliği oldukça nadirdir. Genellikle, suprasellar uzanımı olan makroadenom veya invaziv makroadenom şeklindedir. Hastaların % 30'unda ise mikroadenom veya intrasellar makroadenom görülür (107).

Hastaların yarısından fazlasında görme alanı defekti gösterilmiştir. Bu tümörlerde anahtar endokrinolojik özellik, TSH düzeylerinin ve dolaşımda tiroid hormon seviyelerinin yüksekliğinin gösterilmesidir. TSH salgılayan adenomu olan hastalarda, yüksek T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek TSH değerleri tespit edilir. Serbest T4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz şekilde TSH yüksekliğinin olması durumunda, TSH salgılayan adenomların dışında, tiroid hormon rezistansı, ilaç kullanımı (amiodarone, amfetamine, oral kontrast ajanlar) da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. TSH salgılayan adenomlar glikoprotein alfa-subünitini aşırı miktarlarda salgırlar ve % 80'ininde ölçümlerde yükseldiği görülür. Alfa-subünitin TSH'a oranının 1'i aşması tirotrop adenom lehine ek kanıttır. TRH testi de tanıda önemlidir. TRH testine negatif cevap alınması TSH salgılayan adenom tanısını güçlendirirken, pozitif test tümöral TSH salgılanmasını ekarte ettirmez (138).

TSH salgılayan adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve somatostatin analogları ile medikal tedavidir. İlk tercih cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavinin başarılı olmadığı hastalarda somatostatin analogları ile tedavi adenom boyutunda küçülme sağlayarak etkili olmaktadır. Oktreotid veya

lanreotid ile adenom boyutları küçülür, TSH değerleri düşer ve ötiroidi sağlanabilir (91). TSH salgılayan adenomlarda başarılı tümör eksizyonunun ölçüsü, postoperatif birinci günün sabahı TSH düzeyinin azalmasıdır. TSH nin yarı ömrü 30 dakikadır. Beck-Peccoz ve arkadaşları 177 vakalık çalışmalarında yalnızca cerrahi ile % 33 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tiotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radyoterapi gerektiğini rapor etmişlerdir (72,91).

2.11.5. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık % 25-30'unu nonfonksiyonel hipofiz adenomları oluşturur. Bu tümörler 4. ve 5.dekatta erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülürler. Gonodotrop salgılayan hipofiz adenomları genellikle klinik olarak nonfonksiyonel adenom olarak kabul edilirler (108). Bu adenomlar salgıladıkları hormonlarla tanımlanabilir klinik göstermezler. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozuklukları, hipopituitarizm ve bazılarında hipopitüiter yüz ifadesi görülür. En sık görülen bası semptomu görme bozukluklarıdır (bitemporal hemianopsi) ve yaklaşık hastaların % 40-50'sinde tespit edilir. Hipofiz sapı basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde hafif yükseklik tespit edilir. Nonfonksiyonel makroadenomlar % 90 hastada hipogonadizme neden olurken, % 80 hipotiroidi ve % 60 adrenal yetmezlik gelişir. Libido kaybı daha çok erkeklerde, amenore kadınlarda görülür (109). Cinsel isteksizlik, yumuşak solgun cilt, kronik yorgunluk gibi panhipopituitarizm bulguları görülebilir. Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile progresif hipofiz fonksiyon kaybı gelişir. İlk olarak gonadotropik fonksiyon, sonra sırasıyla GH, tiroid fonksiyon ve sonunda da ACTH fonksiyon kaybı oluşur. Ve sonuçta progresif panhipopituitarizm gelişir. Tedavi için ilk tercih transsfenoidal adenom eksizyonudur. Cerrahide amaç kitle etkisini ortadan kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonları düzeltmek ve hipofiz fonksiyonlarını korumak ya da restorasyonunu içerir. Neredeyse bütün semptomatik, endokrin inaktif makroadenomlar genişlemiş Sella Tursika sınırlarının ötesine uzanır. Nadir durumlar dışında, kavernöz sinüs ya da orta fossa içine lateral ekstansiyon ve sifenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffüz destrüksiyonu total

çıkarmayı engeller. Her ne kadar pitüiter fonksiyonun korunması genellikle başarlısa da operasyon öncesi defisitlerin düzelmesi çok daha zordur. Preoperatif hipopitüitarizm saptanamayan hastaların % 97'si postoperatif normal hipofizer fonksiyonlarını devam ettirmişlerdir. Preoperatif endokrin defisit tesbit edilen hastaların parsiyel veya komplet restorasyonunda başarı sadece % 16'dır. Kalıcı diabetes insipidus komplikasyonu hastaların % 3-5'inde görülebilir. Semptomatik rekürrens gelişimi hastaların az bir kısmında görülür. Wilson, adenomları ilk 2 yıl, 6 ay arayla ve sonra yılda 1 kez MR'la görüntülemiş ve 5 yıl sonrasında yeniden tümör oluşum oranını % 5 tesbit etmiştir. Her ne kadar daha önceleri inkomplet eksizye edilen tümörlerde postoperatif radyoterapi sıklıkla uygulansa da genellikle rutin stratejide terk edilmiştir. Yavaş büyüyen lezyonlarda, semptomatik ve yeniden tümör görülen hastalarda operasyonun tekrarlanması genellikle radyoterapiye tercih edilir. Agresif özellikteki tümörler de yeniden hızlı büyüme görülebileceği için radyoterapi bu hastalarda tavsiye edilir (110, 111, 112).

2.12. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Cerrahi yaklaşımın seçimi birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri sellanın büyüklüğü, mineralizasyon derecesi, sfenoid sinüsün büyüklüğü, tipi ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve kıvrımlılığı, herhangi bir intrakranial tümörün varlığı ve yönü, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir şüphenin varlığı ve öncesinde tedavi alıp almadığıdır. Transsfenoidal yaklaşım tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık % 96' sına uygulanabilir. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında hepsinde tercih edilir. Adenomun anterior kranial fossa içine önemli ölçüde uzantısının bulunması veya posterior kranial fosa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren kum saati şeklinde olan tümörlerde küçük bir diyafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceğinden transsfenoidal cerrahi tercih edilmez. Nadir olmakla birlikte tipik olarak kumsaati şeklindeki tümörlerde transsfenoidal yada transkranial tek bir yaklaşımla tümörün total rezeksiyonu yapılamayabilir. Bu durumlarda cerrahi yaklaşımlar kombine edilebilir. Sellar bölgeye yapılacak cerrahi girişimler genelde üç temel gruba ayrılır:

1- Transsfenoidal yaklaşımlar.

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

2- Transkranial yaklaşımlar

- Pterional kraniotomi
- Subfrontal kraniotomi
- Subtemporal kraniotomi

3- Alternatif kafa tabanı yaklaşımları

- Kranial- orbital- zigomatik osteotomi yaklaşımı
- Derome'nin transbazal yaklaşımı
- Lateral rinotomi yada paranazal yaklaşım
- Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
- Transetmoidal yaklaşım (113)

2.12.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar

Sella Tursika'ya yapılan tüm yaklaşımlardan hedefe giden yoldaki son ortak basamak sfenoid sinüstür. Sfenoid sinüse girmek için beş değişik yaklaşım kullanılmıştır. Hipofiz tümörlerinin birçoğu için transsfenoidal yaklaşım tercihlerinden birinin seçilmesi uygun yoldur (114, 115). Genellikle bu yaklaşım seçimi standart submukozal transseptal transsfenoidal mikrocerrahi yöntem şeklindedir. Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur, hipofiz bezi ve komşu sellar patolojilere doğrudan ve üstün bir görülebilirlik sağlar. Günümüzde sella tursikaya yapılan tüm yaklaşımlar inferior nazal yaklaşımlarla yapılır. Primer kavernoöz sinüs tümörleri gibi sadece birkaç özel durumda etmoid sinüsten ekstra aksiyel yaklaşımlar kullanılabilir (116).

a) Orta hat yaklaşımları (Aksiyel yaklaşımlar)

- Superior nazal yaklaşım
- İ inferior nazal yaklaşım
- Transpalatal yaklaşım

b) Ekstraaksiyel yaklaşımlar

- Superior transetmoidal yaklaşım
- İ inferior transmaksiller yaklaşım

Hasta pozisyonu çok önemlidir, çok dikkatli verilmelidir. Hasta yarı oturur supin pozisyonda uzanmalı ve sağ omzu masanın üst sağ köşesine gelmelidir. Operasyon tarafı kalp seviyesinin üzerinde olmalıdır. Baş Mayfield başlıkta laterale 20 derece yatırılarak sol kulak sol omuza yaklaştırılır. Çoğu cerrah baş pozisyonunda minör ayarlamalar yapabilmek için rijid pinleri tercih etmez. Ameliyat masası pozisyonlanarak hastanın başı odanın duvarına paralel hale getirilir. Bu lateral görüntülemeye ve operasyon odasına göre hastanın orta hattına oryante olmaya olanak sağlar. Mikroskop ve baş ayarlanarak cerrahın görüş alanına direkt burun ve sella getirilir. Bu genelde hastanın burnu tavana paralel hale getirilerek yapılır.

Bundan sonraki basamakta sfenoid sinüse giriş yöntemi belirlenir. Temel iki yöntem endonazal yaklaşım ve sublabial yaklaşımdır. Burun deliğinin ve lezyonun büyüklüğüne, cerrahın deneyimine bağlı olarak giriş tercihi yapılır. Büyük ve daha zor lezyonlarda sublabial insizyon geniş bir koridor sağladığı için tercih edilir (116).

2.12.1.1. Endonazal Yaklaşımlar

Sfenoid sinüse ve sellaya transnazal transeptal yöntemle ulaşılabilir, bu sayede sublabial yaklaşımdaki gingival insiyondan kaçınmakla birlikte anterior nazal çıkıntının rezeke edilmesi sonucu ortaya çıkan üst dişlerde uyumsuzluk şikayetinin

görülmesi azalır. Ayrıca vestibülde oluşan skar nedeni ile, bazı takma dişleri olan hastalarda tekrar bu dişlerin yerine adaptasyonundaki zorluklardan kaçınılmış olunur. Transnazal transseptal yaklaşımın dezavantajları arasında küçük burun delikleri, eksternal alar relaksasyon insizyonu gerekmesi ve spekulum kullanılması sayılabilir (116)

Hastaya pozisyon verildikten sonra antiseptik solüsyonla cilt ve yüz temizlenir daha sonra, % 5 kokain solüsyonuyla ıslatılmış gazlı bezler nazal spekülüm ve bayonet forsepslerle burun deliklerine yerleştirilir. 5-10 dakika nazal mukoza ile temas etmesi beklendikten sonra gazlı bezler çıkarılır. 1:200,000 epinefrin içeren % 0.5 Xylocaine, nazal septumun inferior parçası boyunca ve en son nazal septumun lateral bölümlerine submukozal olarak enjekte edilir. Bu şekilde nazal mukozayı kartilaj septumdan ayırmak kolaylaşır.

Küçük L şeklinde mukoza insizyonu yapıldıktan sonra vertikal insizyonla kemik ve kartilajinöz septum birleşiminin posterioruna ve paraleline, daha sonra maksillanın kartilajinöz septum yapışma yerine paralel olarak ilerlenir. Nazal mukoza, kartilaj septumun kemik septumla birleşim yerine doğru diseke edilerek ayrılır. Buradan vertikal insizyon yapılarak etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafında posterior submukozal tüneller açılır. Kartilajinöz septum ile maxillanın birleşim yeri bundan sonra rahatça diseke edilerek karşı tarafın üzerine inferior mukozal tünel oluşturulur, bu sayede mukozal yırtıklar oluşturmadan kartilajinöz septum laterale doğru hareket ettirilebilir. Etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafına ve sfenoid sinüsün ön yüzüne nazal spekulum yerleştirilerek sabitlenebilir.

Bazı durumlarda özellikle çocuklarda ve daha önce nazal, septal ya da transsfenoidal cerrahi geçirmiş hastalarda, alternatif endonazal bir yöntem olan endonazal septal push-over teknik kullanılabilir. Anterior septal mukozal tünel oluşturmak yerine burun deliğinden girilerek, kartilajinöz ve kemik septum birleşim yerine nazal septumun lateral mukoz membranında insizyon yapılır. İnsizyon, bu kemik önceden çıkarılmış ise sfenoidin ön yüzüne taşınır. Nazal septum dikkatlice mobilize edilir, karşı taraf inferior tünel oluşturulur ve septum laterale ekarte edilir, etmoidin perpendiküler plate'i ve sfenoidin ön yüzü ortaya konulur. Bu yöntem her

ne kadar daha hızlı olsa da standart submukozal yaklaşım kadar zarif olmayabilir ama konvansiyonel yaklaşımın zor olduğu durumlarda oldukça etkin bir şekilde kullanılabilir (113).

2.12.1.2. Endoskopik Yaklaşım

Transsfenoidal yolun cerrahi anatomik yapısı bir endoskobun ihtiyacı olan her şeyi içerir. Doğal bir kavite içerir ve dilate etmeyi gerektirmez (117). Endoskopik cerrahi alanındaki gelişmeler cerrahları endoskop yardımlı mikrocerrahi yapma konusunda heveslendirmiştir (118). Daha sonraki dönemde cerrahlar, endoskobun sadece cerrahi açılımda kullanıldığı, ameliyatın mikroskopik transnazal transsfenoidal yolla yapıldığı ve ameliyat sonunda rezidü kontrolünün yine endoskopta yapıldığı bir yöntemi benimsediler (119).

Endoskopik gereçler endoskop, fiberoptik kablo, ışık kaynağı, kamera, monitor ve video kaydedici sistem gibi farklı komponentlerden oluşur. Ekrandaki görüntü cerraha sadece cerrahi alanı gösterir (120). Operasyon sırasında cerrahın sol tarafında masaya konulan endoskop tutucu ile daha efektif olabilir, cerrahın eli boş kalır, ek bir Mayo standı cerrahın sol tarafına yerleştirilerek endoskop tablasına destek sağlanır, fiberoptik looplar ve kamera kordonu bu alanda korunur(121).

Endoskopta seçilen burun deliğinden girilir. İlk görülen yapılar lateralde alt konka medyalde nazal septumdur. Alt konkanın hemen üzerinde orta konka görülür. Nazal kavite boyunca endoskop orta konkaya kadar uzanır. Medyal kenarı vomerdir ve burası orta hattı işaret eder ve çatısı sfenoid sinüsün inferior duvarı tarafından oluşturulur. Nazal septumla orta konka arasında yeterli boşluk sağlandıktan sonra endoskop konkanın 1.5 cm üzerine lokalize edilerek sfenoid sinüse kadar ilerlenilir. Ensrümanlar daima medialden orta hatta doğru ilerler. Böylece peroperatif komplikasyonlar azalır osteomeatal komplekse travma riski en aza iner. Eğer ihtiyaç duyulursa prosedürün başında orta konka lateralize edilebilir. Literatürde kavernoöz sinüse uzanan tümörlerde bu tanımlanmıştır (47, 122). Sfenoid ostium şekil, pozisyon ve keskinlik açısından çeşitlilik gösterir. Sfenoid sinüs ve rostrumu iyi

pnömatizeyse ostium laterale yerleşmiş görünür ve üzeri superior konka tarafından kaplanır. Bu durumda superior konka nazikçe laterale çekilir bu sırada kribriform plate'in hasarlanması önlenir. Sfenoid ostium sfenoid kaviteye girmek için kullanılır.

Sfenoid kaviteye ulaşıldığında sfenoetmoid reses ve sfenoid ostium koagülasyonuna başlanır bu sayede sfenopalatin arterin dallarından kaynaklı kanamalardan kaçınılmış olur. Bu aşamada sfenoid rostrumdan nazal septum nazikçe ayrılır. Sellar lezyon sfenoid kaviteye uzanıyorsa bu aşamayı modifiye etmek gerekir. Nazal septum ayrıldıktan sonra sfenoid sinüse lezyonun dolmadığı görülürse sfenoid kavitede yeterli alan var demektir. Bunun yanı sıra sellar lezyon sfenoid kaviteyi doldurmuşsa bu manevra için yeterli alan yoktur. Bu durumda sfenoetmoid reses koagülasyonu nazal septumun posterior parçasına kadar uzatılır. Sfenoidotomi sonrasında sfenoid kavitede yeni çalışma alanı elde edilir. Bütün sfenoid sinüsün anterior duvarı görünür hale getirilir ve mikrodriller vasıtasıyla dairesel olarak genişletilir. Bu sırada inferolaterale dikkat etmek gerekir çünkü burada sfenopalatin arter dalları mevcuttur. Bu damarlardan kaçınmak için nazal mukozayı inferolaterale doğru hafifçe diseke etmek ve koagüle etmek yeterlidir. Daha sonra sfenoid rostrum parçaları halinde çıkarılır bütün halinde çıkarılmaz çünkü bu durumda nazal mukoza lasere olur ve kanamaya yol açar. Sfenoid sinüsün anterior duvarının alınması sellaya yaklaşımadan önce zorunludur. Aksi takdirde endoskopiyle görülen alana aletlerin girmesi mümkün olmaz. Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra etraf dokudan sızan kanamalar koagüle edilir (120). Sfenoid osteum 2-2.5 cm açılınca en geniş görüş sağlanır, ikinci bir cerrahi aleti içeri sokabilirsiniz. Endoskopun sağladığı bu bakış açısı, dar bir koridordan geniş bir görüş açısı sağlar ve nazal spekuluma ihtiyaç duymaz (123).

Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra sfenoid sinüs içinde bir veya daha fazla septa görülür. Preoperatif dönemde paranazal BT çekilerek sfenoid sinüs septasyonları görülebilir. Bu sırada endoskopik görüntülerle de BT kıyaslaması yapılır. Bazı hastalarda tüm sfenoid septanın alınması gerekli değildir. Sfenoid septa cup forseps yardımıyla alınır .

Sfenoid septa alındıktan sonra sfenoid sinüsün posterior ve lateral duvarları görülür, bu sırada ortada sella tabanı hemen üstünde sfenoetmoid planum, altında klivus vardır. Sella tabanının lateralinde intrakavernöz kemik çıkıntı ve optik sinir görülür. Bunların arasında optikokarotid reses görülür. Bu çıkıntı ve girintilerin oluşturduğu bölgeye 'fetal face' denir. Alın bölgesi sfenoid planum, gözler optikokarotid reses, kaşlar her iki optik sinir, burun sella ve ağız klivus tarafından oluşturulur. Sellar tip sfenoid sinüste tüm bu yapılar fark edilmeyebilir. Bununla birlikte sfenoetmoid planumun klivusun ve intrakavernöz kemik çıkıntılarının tanınması sellar tabanın identifikasyonu için yeterlidir. Presellar veya konkal tip sfenoid sinüs varlığında anatomik landmarkerler de yetersizlik vardır. Bu durumda nöronavigasyonun kullanılması yanlış yönelimleri engeller.

Sellanın açılması aşamasından itibaren mikrocerrahi yaklaşımdaki kurallar geçerlidir. Sella farklı tekniklerle ve farklı aletlerle, ihtiyaç duyulduğunda genişletilecek ölçüde açılabilir. Bu sırada alttaki duranın lasere olmamasına dikkat edilmelidir. Dura orta hat pozisyonunda insize edilir. Superior ve inferior interkavernöz sinüsler genellikle makroadenomla doludur. Kansız dural insizyon mikroadenomlar ve özellikle Cushing hastalığında olur. Bunun yanı sıra tüm dura, venöz ağla sarılıysa dural insizyon sırasında kanama olabilir. Bu durumdan kaçınmak için venöz sinüse yaklaşılan kadar küçük dura insizyonu yapılır. İnterkavernöz sinüs korunduktan sonra dura tam olarak insize edilir. Mikroadenomlu hastalarda insizyon sırasında olası ektazik karotis arter hasarından kaçınmak için dikkat etmek gerekir.

Mikroadenomun çıkarılması sırasında endoskobun sellar kaviteye çok girmemesi tavsiye edilir. Endoskop ve aletler birbirine çok yakınlaşırsa cerrahi alanda karışıklık olur. Makroadenomların çıkarılması sıralı olarak yapılmalıdır. İnter inferior ve lateral parçalar superiorından önce çıkarılmalıdır. Superior parçanın önce çıkarılması diafragmanın çökmesine neden olarak operatif sahada görüş alanını daraltır ve lezyonun total çıkarılmasını engeller. Makroadenomun çıkarılmasından sonra suprasellar parçanın inen kısmı görülmezse valsalva manevrası yapılır. Eğer sellar kavitede yeterli boşluk varsa 30 veya 45 derece endoskopa girilerek tümör kavitesi boşaltılır. Adenom intrakapsüler olarak boşaltıldıktan sonra psödokapsülü suprasellar sistemden diseke edilir. Makroadenomlar özellikle hipofiz anterior

kısmına yapışır ve rezeksiyon sırasında bezi gererek postoperatif dönemde hipopitüitarizme yol açabilir (120).

2.12.1.3. Sublabial Yaklaşım

Sublabial transsfenoidal yaklaşım, endonazal transseptal yöntemle kıyasla sella tabanı, klivus ve lateral sfenoid sinüste daha geniş görüş açısı sağlar. Bu nedenle özellikle sfenoid sinüsü dolduran ve klivusun üst ½'sini infiltre eden tümörlerde cerrahi yöntem olarak seçilebilir. Çocukluk çağında burun deliklerinin küçük olması yine bu yöntemin tercih nedeni olabilir.

Sublabial yaklaşımda üst dudak mukozasında her iki taraftaki kanin dişleri arasında buccogingival birleşimde insizyon yapılır. Priform aperturun inferior sınırı ve maksiler rostrum ortaya çıkana kadar subperiostal diseksiyon yapılır. Eğri disektörler ile lateral sınırın medialinden çalışarak, sert damağın superior yüzeyinden mukoza diseksiyonu ile iki inferior nazal tünel yaratılır. Keskin diseksiyonla sol anterior tünel ve sol inferior tüneller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının bütünü etmoidin perpendiküler plate'nin gerisinde ortaya konulur. Nazal septumun bazalinin sol tarafı boyunca küt diseksiyon yapılır, nazal septumun kartilajinöz kısmı mobilize edilir ve sağa yer değiştirilir. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel oluşturulur ve bu aşamada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktör yerleştirildikten sonra vomer kolaylıkla ayırt edilebilir.

Bundan sonraki aşamalar endonazal yolla aynıdır. Operasyon sonrasında sütür kullanılması, geniş insizyon, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekmesi, üst dişlerde his kaybı, maksillofasial ödem ve hastanede kalış süresinin uzunluğu dezavantajlarını oluşturur (113, 124).

2.12.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş

Sfenoid sinüs ön yüzüne ulaşıldıktan sonra retraktör bacaklarının yeri ve pozisyonunu belirlemek için için c-kollu skopi kullanılır. Bu aşamada orta hat oryantasyonu çok önemlidir ve sfenoid bölgenin tomografi görüntüleri, kemik anatomisinin değerlendirilmesi ve sfenoidal giriş planının yapılmasında son derece yardımcıdır. Operasyon sahasındaki kemik septum punch forsepsi ile çıkarılır, alınan kartilaj ve kemik parçalar, kapatma sırasında kullanılmak üzere saklanmalıdır. Sfenoid retraktörün açılmasıyla vomerin karinası ve sfenoidin ön yüzü ortaya konur. Operasyon mikroskobu eşliğinde sfenoidin anterior duvarı açılır ve sfenoid sinüse girince görüş açısı genişletilir. Sinüsün mukozası cup forsepsle rezeke edilir. Mukozanın rezeksiyonu kanamanın azalmasını ve postoperatif mukosel oluşum riskinin önlenmesini sağlar. Skopi görüntüleriyle operatif anatomi arasında ilişki kurulur ve orta hat korunarak operasyona devam edilir.

Sellar taban açıkça ortaya konulmalıdır. Bazı tümörlerde sella tabanı erodedir ya da oldukça incedir ve keskin olmayan hook ile kırılabilir. Sellanın tabanı kalınsa küçük bir chisel ile açılabilir. Yeniden tümör oluşumu durumunda sella tabanının görünüşü oldukça karışık olabilir. Tamamen skar dokusundan oluşabilir ve sfenoid sinüsün içine uzanan skar dokusu nedeniyle operasyonu zor vakalar olabileceği gibi bazı vakalarda sellar döşeme yeniden oluşarak daha önce operasyon geçirmemiş gibi görünebilir. Sellar tabana girildikten sonra Kerrison tipi punch ile açıklık büyütülür. Sella tabanı geniş bir şekilde açılarak sağ ve sol kavernöz sinüslerin anterior sınırı ve superior kavernöz sinüsün inferior sınırı ortaya konulmalıdır. Nüks vakalarda sellar tabanın geniş açılımı, sağlam duranın ortaya konulmasını sağlar. Bu sayede dura ile skar dokusu arasındaki plan açıkça tespit edilir. İnvazif tümörler durayı erode edebilir fakat çoğu vakada dura intaktır. Dura açılmadan önce karotis arterlerin pozisyon, hastaya ait radyolojik tetkikler yeniden incelenerek değerlendirilmelidir. Bazı kistik hipofiz adenomlarında uzun iğneyle kist içeriği boşaltılabilir ve dura açılmadan önce kist içeriği değerlendirilir. Dura açılış bölgesi seçilerek bipolar ile koterize edilir, haç şeklinde insizyon yapılır veya dural pencere oluşturularak dura genişçe açılmalıdır (113).

2.12.1.5. Tümör Çıkarılması

Tümörü çıkarmaya başlanmadan önce disektörle dura etrafındaki sınır palpe edilir. Bu manevrayla tümör çevre duradan sıyrılır, mobilize edilir. Genel olarak makroadenomların superior bölümden önce inferior ve lateral bölümü çıkarılır. Bu tümörün suprasellar kısmının aşağı düşerek ortaya çıkmasını sağlar. Bu işlemi yaparken 45 derece açılı halka küret kullanılması tercih edilir. Patolojik tetkik için yeteri kadar tümör örneği alınmalıdır. Tümörün santral ve superior bölümlerinin alınması sırasında diyafragma erkenden ameliyat alanına gelebilir, geri kalan tümörün görünmesini engeller, diseksiyonu zorlaştırır ve BOS kaçağına sebep olma şansını artırır. Tümör nispeten serbestleştirilinceye kadar superior kısmının diseksiyonu geciktirilmelidir, böylece pitüiter hipofiz sapı travması ve hipotalamusa travmanın sekonder etkileri azaltılır. Her ne kadar tümörün intrasellar kısmının çıkarılması suprasellar uzanımının görüş alanına girmesini sağlasa da 10 ml hava veya salin, lomber katater ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sellanın içine geçmesine olanak sağlanır. Eğer LED takılmamış ise valsalva manevrası genelde yeterli olur. Alternatif olarak bilateral juguler ven kompresyonu yapılabilir. Eğer tümör hala gelmemiş ise halka küret dikkatli bir şekilde kullanılabilir, fakat skopi kontrolü altında kullanılmalıdır. Tümör çıkarıldıktan sonra diafragma genellikle aşağı prolabe olur, bu genellikle komplet rezeksiyonu gösterir. Hemostaz için gelfoam ve pamuklu tamponlar kullanılır.

Tüm hastalarda normal hipofiz dokusunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffüz adenomlarda normal hipofiz dokusu genellikle sellar duvarın karşı süperolateralinde yer alır ve ince bir membran gibi görünür. Hipofiz bezi turuncu sarı renkte görülürken tümör dokusu sarı-gri renkte, tipik granüler yapıda izlenir. Şüpheli durumda biopsi alınabilir.

Dura açıldığında mikroadenomların çoğu doğrudan görülemez, bu nedenle farklı bir cerrahi strateji ile normal hipofiz bezinden itibaren sistematik olarak taranır. Hipfiz bezine transvers insizyon yapılır, daha sonra subdural diseksiyon yapılır ve lateral kanatlar mobilize edilir. İnsizyon yeterli derinliğe ulaşmışsa Hardy disektörüyle lateral basınç genellikle mikroadenomun operasyon sahasına gelmesini

sağlar. Böylece tümörün lokalizasyonu belirlenebilir. Kavitenin içine girilerek küçük halka küret ve cup forcep yardımıyla total olarak çıkarılır (113).

2.12.1.6. Rekonstrüksiyon ve Kapama

Tümör rezeksiyonundan sonraki aşama hemostazdır. Yöntem ne olursa olsun transsfenoidal yaklaşımlarda dar koridor nedeni ile aşırı kanama operasyon süresini çok uzatır, hem tümör rezeksiyonunu hem de normal bezin tanınmasını engeller ve bazen çok nadir olsa da operasyonu sonlandırır. Dar saha nedeniyle bipolar koter kullanımını kısıtlıdır. Bonewax, kemik sfenoid ve sellar sınırlarda kullanılırken gelfoam çıkarılan tümör yatağında kullanılır. Bunlara rağmen ısrarlı kanama olabilir. BOS kaçağı olan hastalarda kapatmada abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ ile sella doldurulur ve bazı cerrahlar doku yapıştırıcı kullanırlar. Sellar tabanın rekonstrüksiyonu için nazal septumdan alınan kemik ve kartilaj kullanılabilir. Rekonstrüksiyon aşaması çok önemlidir çünkü ilerideki reeksplorasyonun daha kolay yapılabilmesini sağlar ve semptomatik sekonder boş sella sendromunu engeller (42).

2.12.1.7. Komplikasyonlar

Transkranyal yaklaşımla karşılaştırıldığında kozmetik sonuçları, düşük mortalite ve morbiditesi, düşük komplikasyon oranı ile transsfenoidal cerrahi hastalara büyük oranda rahatlık sağlamaktadır. Çeşitli retrospektif kümülatif serilerde, operatif mortalite oranı % 0.5 ve major morbidite oranı % 2.2 olarak bulunmuştur (125). Operasyona bağlı ölümler genellikle intrakranial kanama, hipotalamik hasar yada BOS fistülü nedeniyle gelişen menenjitin sonucudur.

Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları:

- 1- İnfeksiyon (sellar abse, menenjit, sinüzit, yara infeksiyonu)
- 2- Rinore (BOS kaçağı veya pnömosefali)

3- Hipotalamik hasar (direkt yaralanma, yaralanmaya sekonder infarkt veya kanama)

4- Pitüiter (diabetes insipidus, hipopitüitarizm, sellar pnömatosel)

5- Kranial sinir hasarı (optik sinir travması, optik sinir infarktı, 3. kranial sinir felci, 6. kranial sinir felci)

6- Vasküler (kanama, travmatik anevrizma, karotid kavernöz fistül, venöz hava embolisi)

7- Maxillofasiyal (nazal septal perforasyon, cribriform plate fraktürü, maxiller fraktür, platal ayrılma, burun deformitesi, mukosel, dental uyumsuzluk, orbita duvar fraktürü

8- Hidrosefali, hemiparezi, anosmi, postoperatif nöbet, postoperatif psikoz, narkolepsi, hepatit

Hipotalamus hasarı, direkt cerrahi manüplasyon sonucu yaralanma ile hemoraji ya da iskeminin sonucu oluşabilir. Hipotalamik hasarın klinik sonuçları ölüm, koma, DI, hafıza kaybı ve vejetatif değişiklikler olabilir. Önceden transkranial yolla opere edilmiş ya da radyasyon tedavisi almış hastalarda sık görülür (126).

Optik sinir ya da kiazma hasarı, direkt cerrahi manüplasyon sonucu yaralanma ile hemoraji ya da iskeminin sonucu oluşabilir Transsfenoidal retraktörlerin kontrolsüz açılması ve yanlış yerleştirilmesiyle kemik yapıların fraktürleri sonucunda optik sinir hasarı oluşabilir. Daha önce geçirilmiş kranial cerrahi ve radyasyon tedavisi sonucunda fibröz yapışıklıkları olan hastalarda görülmesi daha sıktır (126).

Vasküler yaralanma operatif mortalitenin ana nedenidir (127). Hemen hemen her transsfenoidal seri içinde en az bir ciddi arteriyel yaralanma görülür. Karotid arterin intrakavernöz kısmı yaralanmaya çok açıktır. Tümörün tamamen arteriyel yapılara yapışık olması nedeniyle laserasyon, perforasyon ya da spazm veya damar içi trombus gelişmesiyle hasar meydana gelebilir. Bütün bunların sonucunda intrakranial kanama, trombotik veya embolik inme, karotikokavernöz fistül gelişebilir. Vasküler yaralanma şüphesi varsa kanama kontrolünde tampon kullanılmalı ve acil postoperatif anjiyografi elde edilmelidir.

BOS rinoresi ve bunun sonucu olarak menenjit gelişmesi, genellikle incelmış sellar diafragmanın yapışık tümör nedeniyle direkt veya traksiyonla açılması sonucunda oluşur. Sellanın dikkatli rekonstrüksiyonu çok önemlidir. Postoperatif rionere genellikle nazal tampon çıkarıldıktan sonra belli olur. Bu durumda hemen transsfenoidal yolla yeniden operasyon yapıp defekti belirlemek ve yeniden onarmak en iyi yaklaşımdır.

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

Birçok cerrahi müdahale sonrasında mevcut hipofiz fonksiyonları genellikle korunur. Mikroadenomlar için hipofiz fonksiyon kaybı bir çalışmada hastaların yaklaşık % 3 'ünde izlenmiştir. Makroadenomlarda % 95'ten fazla olguda anterior hipofiz fonksiyonu korunabilmiştir. Tekrar operasyon geçirmiş nüks veya kraniotomi yapılan hastaların çoğunda postoperatif endokrin defisit eğilimi vardır.

Beyin sapı yaralanması, klivusun bozulması yada büyük tümörün klivusu erode etmesiyle yanlış cerrahi oryantasyon sonucunda oluşur.

Nüks hipofiz adenomlarında ikinci operasyon oldukça yüksek komplikasyon oranı taşır (128). Yapılan 158 hastalık bir çalışmada nüks nedeni ile yeniden transsfenoidal cerrahi ile opere edilen olgularda operatif mortalite oranı % 2.5 ve yeni komplikasyon oranı % 29 olarak tespit edilmiştir (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2005-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesi'nde aynı cerrah tarafından hipofiz adenomu nedeniyle opere edilen ve arşiv kayıtlarından gerekli dosyalarına ve radyolojik tetkiklerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Eksik verileri olan hastalar ve transkranyal operasyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu şekilde mikroskopik transnazal transsfenoidal yaklaşımla opere edilen 31 hasta ve endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edilen 28 hasta çalışmaya alındı ve her iki yönetimin etkinliği ve sonuçları karşılaştırıldı. Opere edilen hastalar arşivden taranarak dosyalarına ve radyolojik görüntüleme tetkiklerine ulaşıldı ve tüm hastalara telefonla ulaşılarak son kontrollere çağrıldı. Hastaların 14 tanesine ya ulaşamadığı için, ya da kendileri gelemediği için, 1 hasta ise eksitus olduğu için son kontrolleri yapılamadı. Hastaların seçiminde yaş ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin, hipofiz adenomu olan hastaların hastalıkları ile ilgili hikayeleri alındı, tam olarak fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Bu muayenelerde özellikle spesifik olarak başağrısı, vizyon kaybı, amonere-dismenore, galaktore, infertilite ve endokrinolojik bozukluklarla ilgili bulgu ve semptomların olup olmadığı değerlendirildi.

Tüm hastalarda anterior hipofiz fonksiyonuyla ilgili endokrinolojik veriler preoperatif ve postoperatif olarak değerlendirildi. Değişik zaman aralıklarında endokrinolojik testler tekrarlandı. Bu değerlendirmede hipofiz patolojilerinde rutin olarak istenilen endokrin hormon profilleri çıkarıldı. Sabah 08:00 kortizolü, PRL, TSH, T3, T4, GH, IGF1, LH, FSH, seks steroidleri, açlık kan şekeri ve temel biyokimyasal tetkikler rutin olarak yapıldı. Tüm kan tetkikleri sabah aç karnına yapıldı. Gerekli görülen durumlarda posterior hipofiz bezi ile ilgili testler ile özellikle arz eden Cushing ve akromegali de daha ileri incelemeler, dinamik testler yapıldı. Hastalar endokrinoloji kliniği ile birlikte takip edildi, preoperatif ve postoperatif dönemde değerlendirildi. Endoskopik gruptaki hastalar aynı zamanda KBB'dan aynı cerrah tarafından preoperatif ve postoperatif dönemde takip edildi ve tüm ameliyatlara aynı cerrah katıldı. Tüm hastalarda direkt sella grafileri ve endoskopik

grupta tüm hastalarda paranasal sinüs BT çekildi. Optik sinirlere ve kiazmaya bası bulguları olanlarda ve MRI'da optik sinirlere bası düşünölen hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde göz kliniğinde bilgisayarlı görme alanı ve vizyon muayenesi yaptırıldı ve sonuçlar değerlendirildi. Operasyon esnasında elde edilen doku örneklerinden standart histopatolojik incelemeler ve immünhistokimyasal yöntemlerle patolojik değerlendirilmeleri yapıldı.

Hastalara ameliyat öncesi gece İV 20 mg metilpredisolon verildi ve antibiyotikli pomadlarla burun temizliğı yaptırıldı. Operasyon sabahı profilaktik antibiyotik olarak 1g Seftriakson verildi. Anestezi verilip hasta entübe edildikten sonra pozisyon verildi.

3.1. MİKROSKOBİK YÖNTEM

Hastaya supin pozisyonunda çivili başlık yerleştirildikten sonra sağ omuzu masanın sağ üst köşesine gelecek şekilde hastanın gövdesine yaklaşık 20-30 derece fleksiyon verildi. Daha sonra baş horizontal planda 15 derece fleksiyonda, sol kulak sol omuza hafifçe yatırılarak sabitlendi. Pozisyon verildikten sonra C-kollu skopi hastanın baş tarafında sella görölecek şekilde ayarlandı. Her iki burun deliğı, burun, hastanın yüzü ve sağ uyluğı (yağ ve fasya almak için hazırlandı) antiseptik solüsyonla temizlendi. Hastanın üzeri steril şartlarda örtöldükten sonra C-kollu skopi yine steril şartlarda örtöldü. Mikroskop altında standart lomber ponksiyon iğnesi ile nazal mukoza, posterior septum ve anterior sfenoid duvara submukozal olarak % 5 Lidokain HCL ve 1/200000 epinefrin karışımı infiltre edildi. Böylece mukozanın kolay diseksiyonu ve kanamanın azalması sağlandı. Sağ burun deliğinden girilerek küçük 'L' şeklinde mukozal insizyon yapıldı. Kartilaj septumun kemik septumla birleşim yerine doğru diseksiyonla nazal mukoza kaldırıldı. Kartilaj septum kemikten lukse edilip, laterale ekarte edildi. Bu aşamada vertikal insizyonla etmoidin perpendiküler plate'in her iki tarafında bilateral posterior submukozal tüneller oluşturuldu. Etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafına nazal spekulum yerleştirildi ve kemik septum ortaya konularak diseke edildi. Vomerin anterior kenarı ve etmoid kemiğın perpendiküler laminası punchla rezeke edilerek sfenoid sinüs

rostrumuna ulaşıldı. Çıkarılan kartilaj ve kemikler kapatma sırasında kullanabilmek için saklandı. Sfenoid retraktörün yerleştirildikten sonra sfenoidin ön yüzü ve sfenoid sinüsün ostiumu görüldü. C-kollu skopi ile pozisyon kontrol edildi. Punch yardımıyla sfenoidin anterior duvarı açıldı ve sfenoid sinüse girince görüş açısı genişletildi. Sinüs mukozası rezeke edildi, sellar taban görüldü. Tekrar skopi görüntüsü alınarak cerrahi pozisyon değerlendirildi. Punch ve ronjorlerle sella tabanı açılarak genişletildi. Dura 11 nolu bistüri ile “+” şeklinde insizyonla açıldı. Tümör dokusundan biyopsi örneği alınarak tümörün mikroadenom veya makroadenom olmasına göre prosedüre uygun olarak boşaltıldı. Tümör yatağına gelfoam konularak operasyon sırasında çıkarılan kemik ve kırık doku ile rekonstrüksiyon yapıldı, nazal septum mukozası kapatıldı. Her iki burun deliğine MerocelTM tamponlar yerleştirildi. BOS gelen hastalarda uyluktan alınan yağ ve fasya ile tamir yapıp üzerine doku yapıştırıcısı enjekte edildi. Gerek görülen olgulara lomber eksternal drenaj takıldı. Drenaj postoperatif 5. gün çekildi.

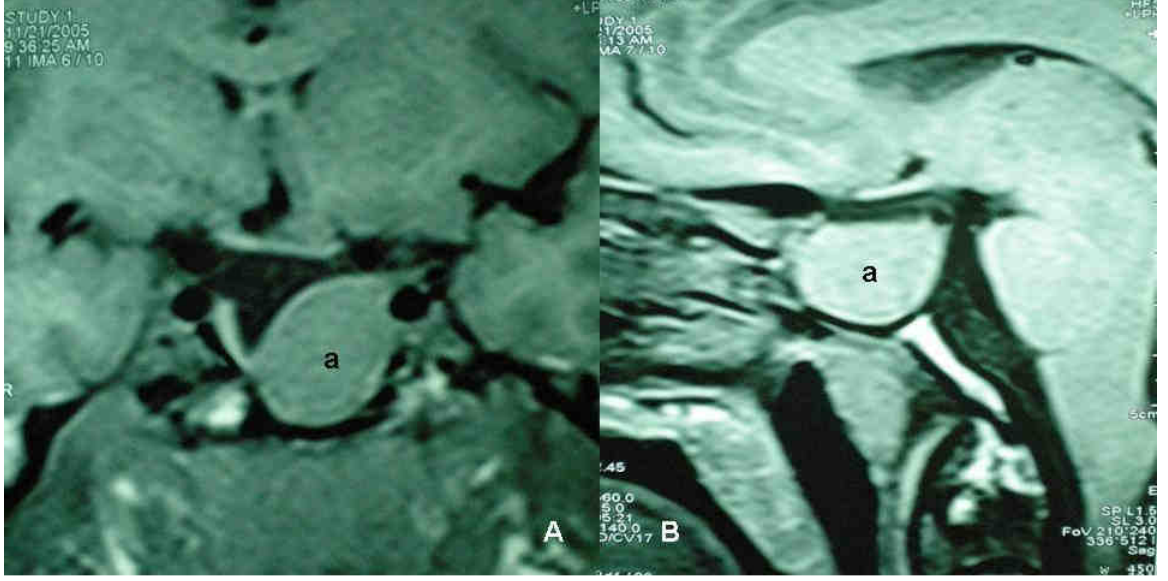
3.2. ENDOSKOPIK YÖNTEM

Operasyon öncesinde tüm hastalara paranazal sinüs BT çekilerek sellaya giriş yolu ve bu yola ait patolojiler önceden tesbit edildi. Septum deviasyonu gibi bir patoloji saptanması durumunda operasyona septoplasti yaparak başlandı. Sellaya giriş aşamasına kadar KBB cerrahı tarafından operasyona gerçekleştirildi. 4 mm çapında, 18cm uzunluğunda, 0 derece rijid endoskop kullanıldı. Hastalar atnalı başlıkta supin pozisyonda yatırıldı. Her iki burun deliği, burun ve hastanın yüzü ve uyluk yan yüzü antiseptik solüsyonla temizlendi. Steril şartlar altında hastanın üzeri örtüldükten sonra her iki burun deliğine topikal dekonjestan olarak pantokain emdirilmiş tamponlar yerleştirildi. Dekonjesyon sağlandıktan sonra sağ burun deliğinden girildi, alt ve orta konkalar görüldükten sonra septum ile orta konka arasından posteriora doğru ilerlenerek üst konka bulundu. Superior konkanın 1 cm üzerinde septum ile bu konka arasında sfenoid sinüsün doğal osteumu bulundu. Posterior septum ve anterior sfenoid duvara submukozal % 5 Lidokain HCL ve 1/200000 epinefrin karışımı infiltre edildi. Operasyon sırasında gelişen mukozal

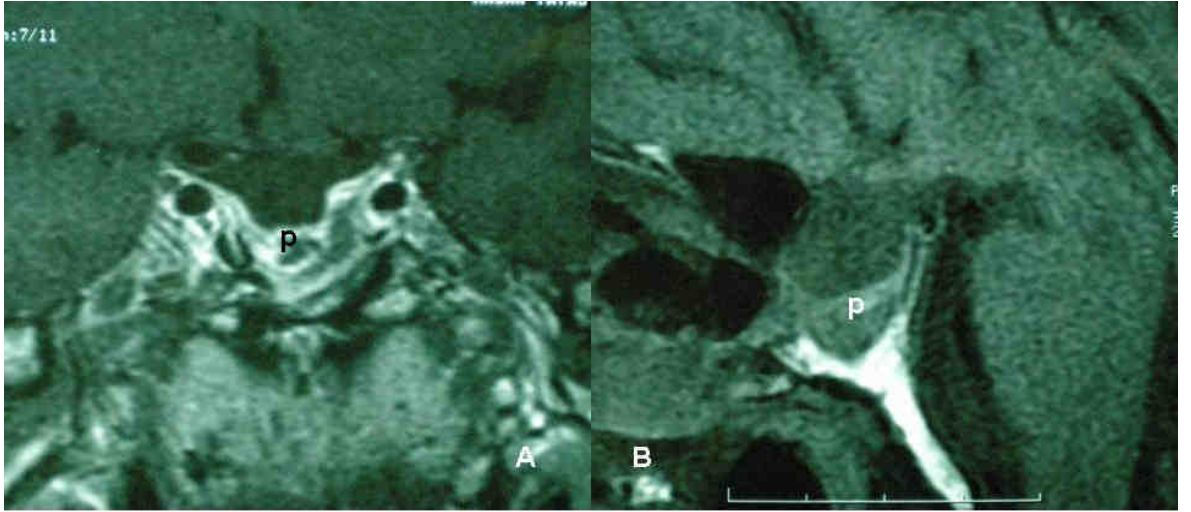
kanamalar için epinefrin emdirilmiş tamponlar kullanılarak vazokonstrüksiyon sağlandı. Sfenoid osteum mantar punchla genişletildi. Sfenoid sinüs anterior duvarı alındıktan sonra intersfenoidal septum çıkarıldı. Her iki burun deliğinden çalışmaya izin vermesi amacıyla punch yardımıyla septumun posterior kısmı alındı. Sella tabanı ortaya konduktan sonraki aşamalar endoskop eşliğinde beyin cerrahı tarafından mikroskopik yöntemde olduğu şekilde yapıldı. Gerekli durumlarda tümör çıkarıldıktan sonra açılı endoskopi rezidü tümör varlığı açısından kontrol yapıldı. Rekonstrüksiyon aşaması da yine mikroskopik yöntemde olduğu gibi yapıldı.

Hastalar postoperatif dönemde yoğun bakıma alındılar ve ilk 24 saat burada takip edildiler. Erken dönemde nörolojik ve vizyon muayeneleri yapıldı. Hastalar monitörize edilerek vital bulguları saatlik olarak takip edildi. Aldığı-çıkarıldığı sıvı miktarı saatlik olarak değerlendirildi ve hastaların kan ve idrar biyokimyasaları çalışıldı. Patolojik değerler saptanan hastalar endokrinoloji tarafından değerlendirildi. Postoperatif ilk 3 gün tüm hastaların kan ve idrar biyokimyasal tetkikleri ve postoperatif 1.günde endokrinolojik tetkikleri yapıldı. Tüm hastalara burun tamponları çekilinceye kadar profilaktik olarak Seftriakson 2x1 g. intravenöz olarak yapıldı. Medikasyon olarak hastalara ilk 3 gün Adisson protokolü uygulandı. Nazal tamponlar, problemsiz olgularda 3. günde çekildi, endoskopik gruptaki hastaların tamponları çekildikten sonra KBB cerrahı tarafından endoskopik kontrolü yapıldı. Tüm hastalar taburcu olmadan önce endokrinoloji tarafından değerlendirildi. Görme problemi olan hastalar göz kliniğine rekonsülte edilerek postoperatif görme alanı ve vizyon muayeneleri değerlendirildi. Hastalar normal şartlarda postoperatif 5. günde taburcu edildiler.

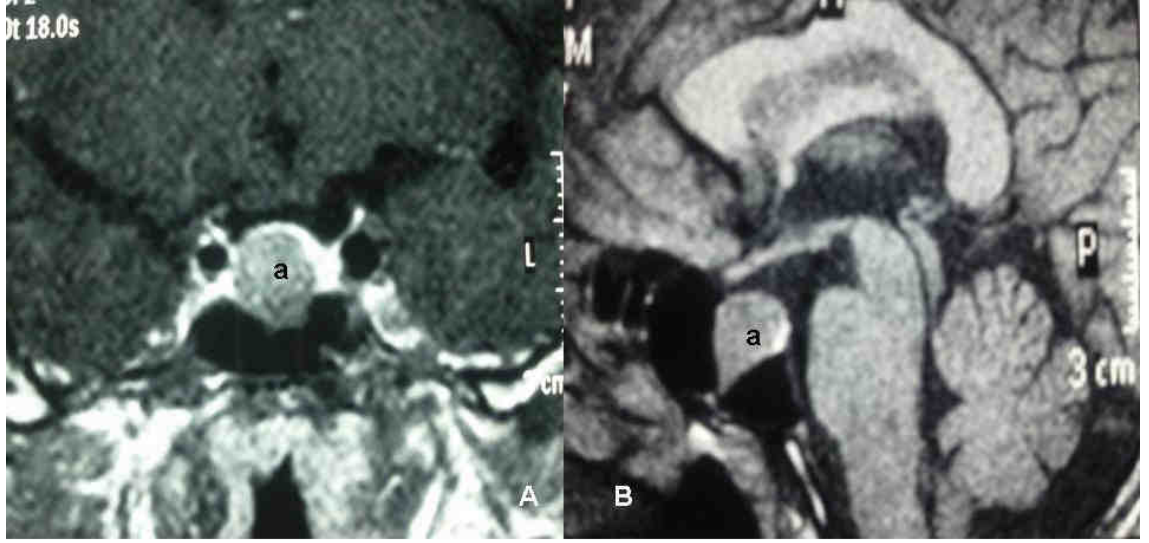
Taburculuk sonrası hastalar 3.,6. ve 12. aylarda kontrole çağrıldılar. Rutin biyokimyasal tetkikleri, endokrinolojik tetkikleri ve MRI incelemeleri yapıldı. Sonuçlar endokrinoloji ile birlikte değerlendirildi. Operasyon öncesi görme şikayeti olan hastalar kontrollerinde de göz kliniğine konsülte edilerek görme alan vizyon muayeneleri tekrarlandı. Sorunsuz olgularda kontroller 6 ayda bir tekrarlandı.



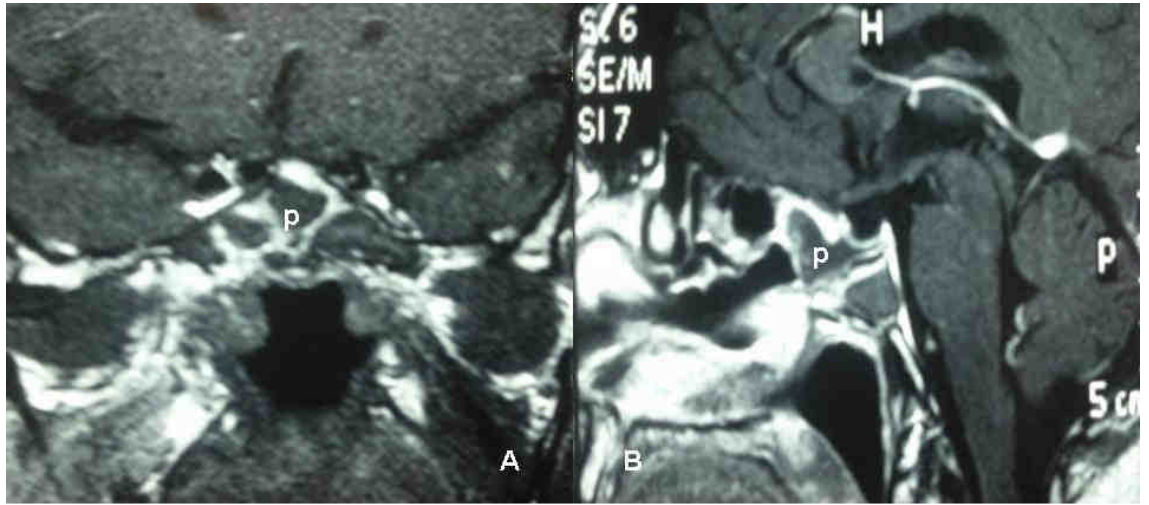
Resim 5: Nüx, akromegalik hasta (22 numaralı hasta). Mikroskopik transnazal transsfenoidal operasyon öncesi makroadenom görülmekte (a). A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



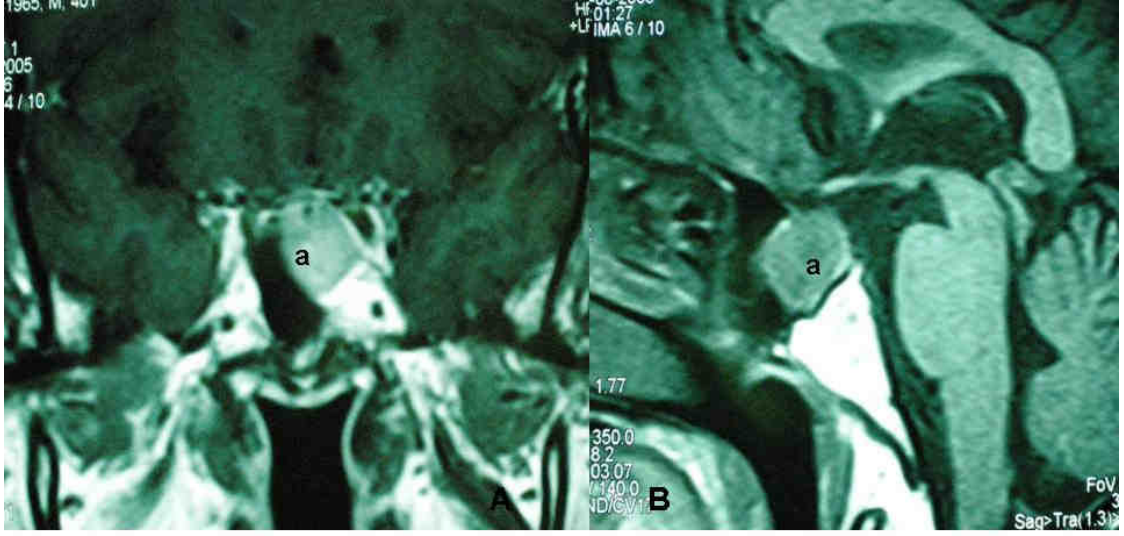
Resim 6: Nüx, akromegalik hasta (22 numaralı hasta). Mikroskopik transnazal transsfenoidal operasyondan 3 yıl sonraki kontrol MR'da nüx olmadığı görülmekte. P: post op doku değişikliği. A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



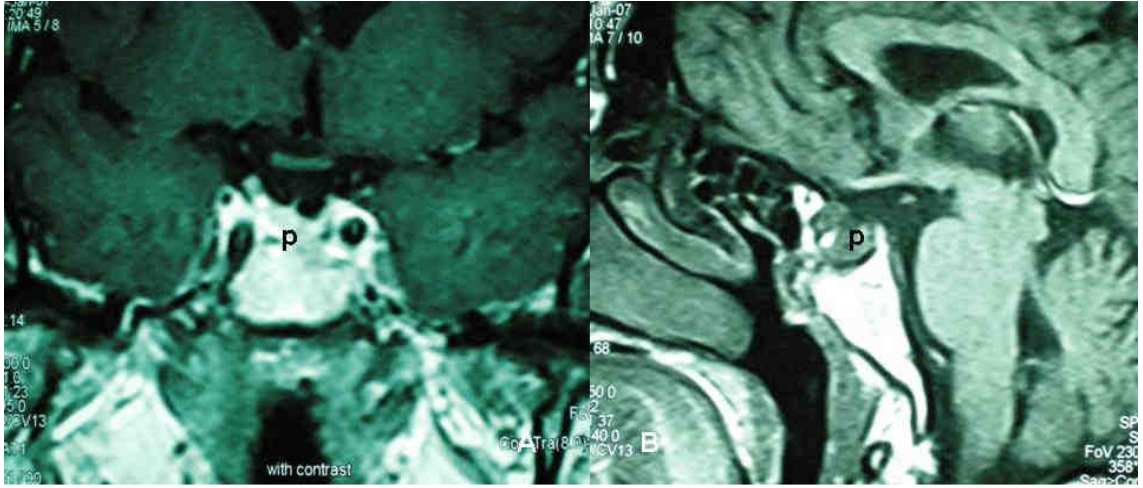
Resim 7: Akromegalik hasta (23 numaralı hasta). Saf endoskopik endonazal transsfenoidal operasyon öncesi makroadenom görülmekte (a). A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



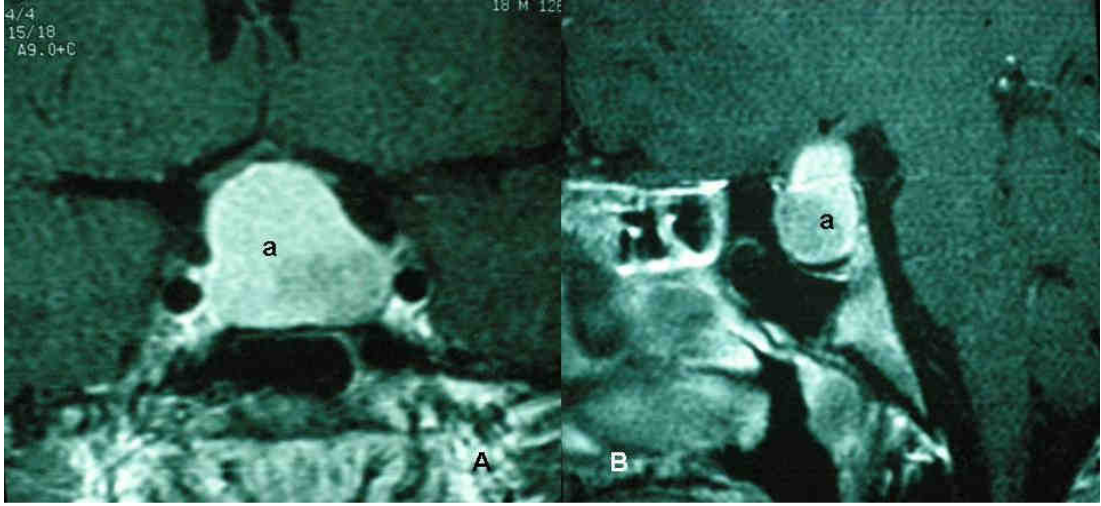
Resim 8 : Akromegalik hasta (23 numaralı hasta). Saf endoskopik endonazal transsfenoidal operasyondan 1 yıl sonraki kontrol MR'da nüks olmadığı görülmekte. p: post op. doku değişikliği. A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



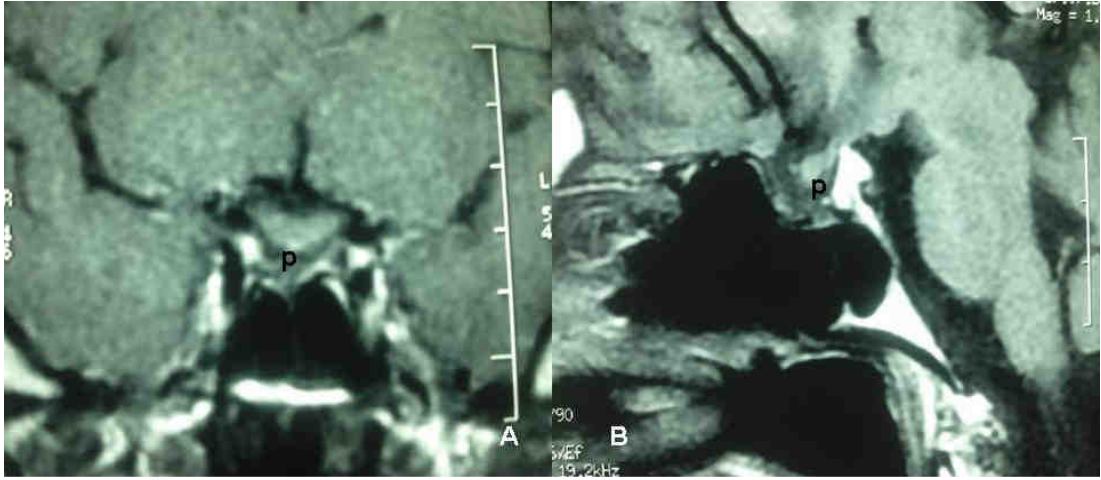
Resim 9: Prolaktinomalı hasta (34 numaralı hasta). Mikroskopik transnazal transsfenoidal operasyon öncesi makroadenom görülmekte (a). A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



Resim 10: Prolaktinomalı hasta (34 numaralı hasta). Mikroskopik transnazal transsfenoidal operasyondan 3 yıl sonraki MR'da nüx ve rezidü olmadığı görülmekte p: post op doku değişikliği. A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



Resim 11: Akromegalik hasta (40 numaralı hasta). Saf endoskopik endonazal transsfenoidal operasyon öncesi makroadenom görülmekte (a). A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.



Resim 12: Akromegalik hasta (40 numaralı hasta). Saf endoskopik endonazal transsfenoidal operasyondan 2 yıl sonraki MR'da nüks ya da rezidü olmadığı görülmekte. p: post op doku değişikliği. A: Kontrastlı sella MR, koronal kesit. B: Kontrastlı sella MR, sagittal kesit.

Sonuçlar; erken dönem hormonal remisyon, geç dönem hormonal remisyon ve radyolojik remisyon başlıkları altında değerlendirildi. Her iki yöntemin etkinliğini

karşılaştırmak için bu sonuçlara ek olarak komplikasyon ve rezidü tümör oranları incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Fonksiyonel adenomlar için belirlenen hormonal kür kriterleri:

- 1) Açlıkta GH<1 µg/L olması.
- 2) Oral glukoz tolerans testinden sonra GH değerinin 1 µg/L'nin altına inmesi.
- 3) IGF-1 seviyelerinin de hasta yaşı için normal değerlere inmesi.
- 4) Prolaktin düzeyinin 10-20 ng/ml'nin altına inmesi.
- 5) ACTH üreten adenomlar için ACTH'nin 10-90 pg/ml olması ve kan serum kortizol seviyelerinin ise sabah 5 µg/dl (50 nmol/L)'nin altında olması ve üriner kortizol seviyesinin normale gelmesi (35-135 pg/ 24 saat).
- 6) TSH salgılayan adenomlarda başarılı tümör eksizyonunun ölçüsü postoperatif birinci günün sabahı TSH düzeyinin azalmasıdır. TSH nin yarı ömrü 30 dakikadır (72, 104, 129, 130).

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi “SPSS for Windows 11.5” paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; yaş, ortalama ± standart sapma olarak, takip süresi, ortanca (minimum - maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Takip süresi yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan mikroskobik gruptaki 31 hastanın 19'u (% 61.3) erkek, 12'si (% 38.7) kadın, endoskopik grupta ise 28 hastanın 15'i (% 53.6) erkek, 13'ü (% 46.4) kadındı. Mikroskobik grupta hastaların ortalama yaşı 44,3(±15.3), endoskopik grupta 40,1'di (±14.8). Mikroskobik grupta baş ağrısı 11 hastada (% 35.5), endoskopik grupta baş ağrısı 12 hasta da (% 42.8) vardı ve ortak en yaygın şikayetti. Diğer ilk başvuru şikayetleri mikroskobik grupta el ve ayaklarda büyüme 5 hastada (% 16.1), galaktore 5 hastada (% 16.1), görme bozukluğu 11 hastada (% 35.5), bulantı kusma 2 hastada (% 6.5), adet düzensizliği 3 hastada (% 25.0 hesaplama kadın hastalar arasında yapılmıştır), endoskopik grupta el ve ayaklarda büyüme 11 hastada (% 39.3), galaktore 3 hastada (% 10.7) görme bozukluğu 7 hastada (% 25.0), bulantı kusma 2 hastada (%7.1), adet düzensizliği 5 hastada (%38.5, hesaplama kadın hastalar arasında yapılmıştır) vardı. Yapılan bilgisayarlı görme alanı-vizyon muayenesi sonucu görme bozukluğu mikroskobik grupta 15 (%48.4), endoskopik grupta 6 (%21.4) saptandı. Ameliyat öncesi yapılan tetkiklerde mikroskobik grupta 2 hastanın (%6.4), endoskopik grupta 2 hastanın (%7) panhipopitüiter olduğu izlendi ve hormon replasman tedavisine başlandı. Mikroskobik grupta 3 hastada (%9.7), endoskopik grupta 4 hastada (%14.3) nüks öyküsü vardı. Hastaların ortalama takip süresi mikroskobik grupta 24 ay (3-60 ay) , endoskopik grupta 12 aydı (6-36 ay) (Tablo 7).

Tablo 7. Demografik özellikler

Değişkenler	Endoskopik		Mikroskopik	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yaş(yıl)	40.1 (±14.8)		44.3 (±15.3)	
Cinsiyet				
Erkek	15	53.6	19	61.3
Kadın	13	46.4	12	38.7
Başvuru Şikayeti				
Baş ağrısı	12	42.8	11	35.5
El ve Ayaklarda Büyüme	11	39.3	5	16.1
Galaktore	3	10.7	5	16.1
Görme Bozukluğu	7	25.0	11	35.5
Bulantı Kusma	2	7.1	2	6.5
Adet Düzensizliği	5	38.5	3	25.0
Nüks	4	14.3	3	9.7
Takip Süresi(Ay)	12(6-36)		24(3-60)	

Adenomların klinik tipine göre dağılımına bakacak olursak; mikroskobik grupta akromegalili hasta sayısı 6 (%19.3), prolaktinomali hasta sayısı 8 (%25.8), Cushing hastalığı olan hasta sayısı 5 (%16.1), nonfonksiyonel adenomu olan hasta sayısı 12 (%38.8) idi. Endoskopik grupta akromegalili hasta sayısı 14 (% 50), prolaktinomali hasta sayısı 3 (% 10.7), Cushing hastalığı olan hasta sayısı 3 (%10.7), TSH salgılayan adenomlu hasta sayısı 2 (% 7.1), nonfonksiyonel adenomu olan hasta sayısı 6 (% 21.5) idi. Mikroskobik grupta 23 hastada (% 74.2) makro adenom, 8 hastada (% 25.8) mikro adenom, endoskopik grupta 24 hastada (% 85.7) makro adenom, 3 hastada (% 10.7) mikro adenom vardı, 1 hastada MRI da adenom saptanmadı (Lezyonun yeri petroz sinüs örneklemesine göre lokalize edildi). MRI da suprasellar uzanım mikroskobik grupta 18 hastada (% 58.1), endoskopik grupta 15 hastada (% 53.6) saptandı. Kavernoöz sinüs invazyonu mikroskobik grupta 11 hastada (% 35.4), endoskopik grupta 4 hastada (% 14.2) vardı. Olguların Hardy-Vezina evresi yönünden dağılımı mikroskobik grupta evre-0: 0 hasta, evre-I: 7 hasta

(% 22.6), evre –II: 4 hasta (% 12.9), evre-III: 3 hasta (% 9.7), evre-IV: 17 hasta (% 54.8); endoskopik grupta evre-0: 1 hasta (% 3.6), evre-I: 3 hasta (% 10.7), evre-II : 5 hasta (% 17.9), evree-III : 9 hasta (% 32.1), evre-IV: 10 hasta (%35.7) şeklindeydi (tablo 8).

Tablo 8. Gruplara Göre Olguların Hardy-Vezina Evresi Yönünden Dağılımı

	Endoskopik (n=28)	Mikroskopik (n=31)	p
Evre			0,509
Evre 0	1 (%3,6)	0 (%0)	
Evre 1	3 (%10,7)	7 (%22,6)	
Evre 2	5 (%17,9)	4 (%12,9)	
Evre 3	9 (%32,1)	3 (%9,7)	
Evre 4	10 (%35,7)	17 (%54,8)	

Mikroskobik grupta fonksiyonel adenomlu 19 hastanın erken dönem hormonal sonuçlarına bakıldığında, 12 hastada (% 63.2) remisyona sağlanırken 7 hastada remisyona sağlanamadı, endoskopik grupta 22 fonksiyonel adenomlu hastanın 19’unda (% 86.4) remisyona sağlandı, 3’ünde (% 13.6) remisyona sağlanamadı. Geç dönem hormonal sonuçlara bakıldığında mikroskobik grupta 14 fonksiyonel adenomlu hastanın 7’sinde (% 50) remisyona sağlanırken 7 hastada (% 50) remisyona sağlanamadığı görüldü. Endoskopik grupta 15 fonksiyonel adenomlu hastanın 14’ünde (% 93.3) remisyona sağlanırken 1 hastada (% 6.7) remisyona sağlanamadı (Tablo 9 ve 10). Mikroskobik grupta 5 hastanın, endoskopik grupta 6 hastanın kontrol sonuçlarına ulaşılamadı, 1 hasta eksitus olduğu için değerlendirilemedi. Radyolojik remisyona bakıldığında mikroskobik grupta MRI sonuçlarına ulaşılan 12 fonksiyonel adenomlu hastanın 7’sinde (% 58.3) remisyona sağlanırken 5 hastada (% 41.7) rezidü saptandı. Endoskopik grupta MRI sonuçlarına ulaşılan 15 fonksiyonel adenomlu hastanın 12’sinde (% 80) remisyona sağlanırken 3 hastada (% 20) rezidü saptandı.

Tablo 9. Fonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Erken Dönem Hormonal Remisyon Dağılımı

	Mikroskop (n=19)	Endoskop (n=22)	Toplam (n=41)	p
Remisyon				0,144
Yok	7 (%36,8)	3 (%13,6)	10 (%24,4)	
Var	12 (%63,2)	19 (%86,4)	31 (%75,6)	

Tablo 10. Fonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Geç Dönem Hormonal Remisyon Dağılımı

	Mikroskop (n=14)	Endoskop (n=15)	Toplam (n=29)	p
Remisyon				0,014
Yok	7 (%50,0)	1 (%6,7)	8 (%27,6)	
Var	7 (%50,0)	14 (%93,3)	21 (%72,4)	

Mikroskobik grupta nonfonksiyonel adenomlu 11 hastanın (1 hastanın MRI sonucuna ulaşamadı) 4'ünde (% 36.4) radyolojik olarak remisyon sağlanırken 7 hastada (% 63.6) rezidü saptandı. Endoskopik grupta nonfonksiyonel adenomlu 4 hastanın (2 hastanın MRI sonucuna ulaşamadı) 3'ünde (% 75.0) radyolojik olarak remisyon sağlanırken 1 hastada (% 25.0) rezidü saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Nonfonksiyonel Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Radyolojik Remisyon Dağılımı

	Mikroskop (n=11)	Endoskop (n=4)	Toplam (n=15)	p
Remisyon				0,282
Yok	7 (%63,6)	1 (%25,0)	8 (%53,3)	
Var	4 (%36,4)	3 (%75,0)	7 (%46,7)	

Tüm hastaların radyolojik remisyon oranlarına bakıldığında mikroskobik grupta 11 hastada (% 47.8) radyolojik remisyon sağlandı, 12 hastada (% 52.2) rezidü saptandı. Endoskopik grupta 19 hastanın 15'inde (% 78.9) radyolojik remisyon sağlanırken 4 hastada (% 21.1) rezidü saptandı. Mikroskobik grupta rezidü kalan 12 hastanın 11'i evre-IV ve bunların 9'unda kavernöz sinüs invazyonu vardı, 1 hasta evre-III'dü. Bu hastaların 2 tanesinde operasyon gözlemi total çıktığı yönündeydi. Endoskopik grupta rezidü kalan 4 hastanın tamamı evre-IV ve hepsinde de kavernöz sinüs invazyonu vardı ve operatif gözlem de rezidü kaldığı yönündeydi (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm Olgular İçerisinde Yöntemlere Göre Radyolojik Remisyon Dağılımı

	Mikroskop (n=23)	Endoskop (n=19)	Toplam (n=42)	p
Remisyon				0,039
Yok	12 (%52,2)	4 (%21,1)	16 (%38,1)	
Var	11 (%47,8)	15 (%78,9)	26 (%61,9)	

* Kontrolde MRI'na ulaşılamayan 1 fonksiyonel adenomlu hasta, kontrole gelmeyen 14 hasta ve exitus nedeniyle de 1 hasta değerlendirilemedi

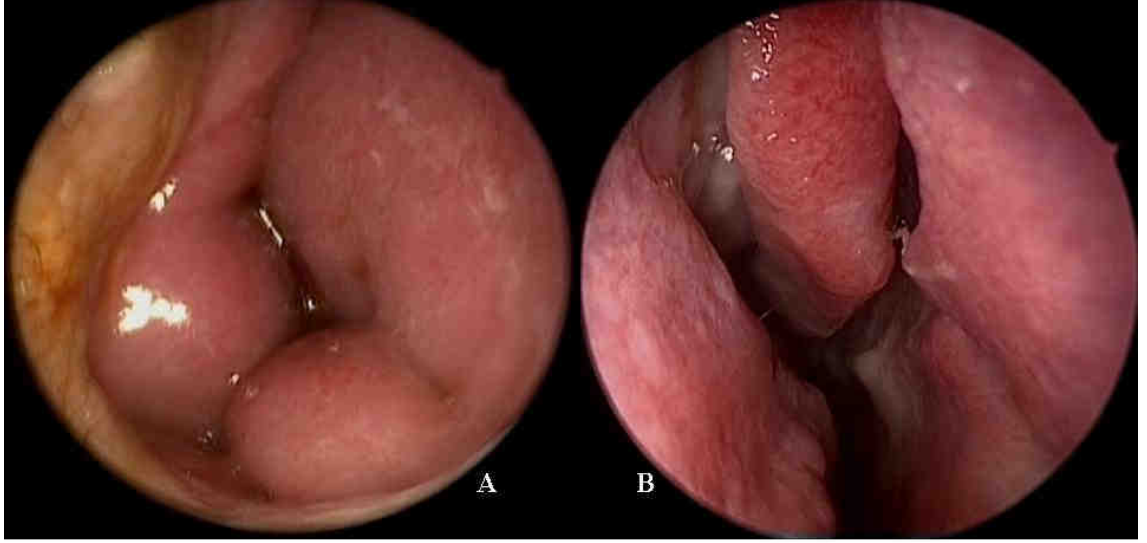
Mikroskobik grupta 23 makro adenomlu hasta vardı. Bunların 19'na postoperatif 6. ay kontrol MRI çekildi, 7 hastada (% 36.8) tümörün total olarak çıkarıldığı görüldü. Endoskopik grupta ise 24 makro adenomlu hasta vardı ve bunların 17 tanesinin kontrol MRI'ı görüldü. 13 hastada (% 76.5) total tümör eksizyonu yapıldığı görüldü. Evreye göre radyolojik remisyon oranlarına bakıldığında mikroskobik grupta; evre-I olan 3 hastanın 3'ünde, evre -II olan 2 hastanın 2'sinde, evre -III olan 3 hastanın 2'sinde, evre -IV olan 15 hastanın 4'ünde remisyon sağlandı. Endoskopik grupta ise; evre -0 ve evre -I deki birer hastanın her ikisinde, evre -II olan 3 hastanın 3'ünde, evre -III olan 4 hastanın 4'ünde, evre -IV olan 10 hastanın 6'sında remisyon sağlandı (Tablo 13).

Tablo 13. Evreyeye Göre Radyolojik Remisyon Oranları

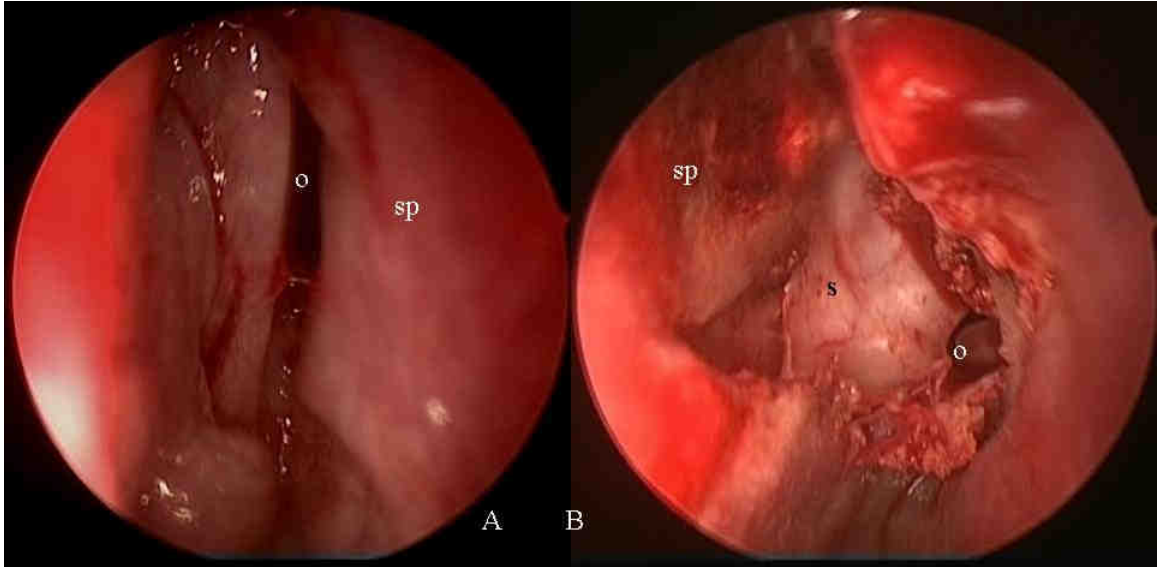
	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Remisyon	%
MİKROSKOP	-	3/3	2/2	2/3	4/15	11/23	47,8
ENDOSKOP	1/1	1/1	3/3	4/4	6/10	15/19	78,9
Toplam	1/1	4/4	5/5	6/7	10/25	26/42	61,9
%	100.0	100.0	100.0	85.7	40.0	61.9	

Mikroskobik grupta preoperatif 15 hastanın (% 48) görme problemi vardı. Bunlar içinde en sık görülen görme alan defekti bitemporal hemianopsiydi ve 7 hastada (% 46.7) izlendi. Beş hastada (% 33.3) tek taraflı hemianopsi, 2 hastada (%13) amaro, 1 hastada (%7) periferik konsantrik daralma tespit edildi. Bu hastaların 3'ünde (% 20) tam düzelme, 5'inde (% 33,3) kısmi düzelme sağlandı, 7 hastada (% 46.7) düzelme olmadı. Amarozu olan 2 hastanın birinde problem çift taraflıydı ve tek gözünde operasyon sonrasında vizyon kazancı sağlandı, diğer hastada kısmi düzelme oldu. Endoskopik grupta preoperatif dönemde 6 hastanın (% 21) görme problemi vardı 5 hastada (% 83.3) bitemporal hemianopsi ve 1 hastada (% 16.7) tek taraflı temporal hemianopsi saptandı, 3 hastada (% 50) tam düzelme, 3 hastada (% 50) kısmi düzelme gözlemlendi. Mikroskobik grupta 4 hastanın 3. kranial sinir paralizisi varken ameliyat sonrası 3 hastanın bulguları düzeldi, 1 hastanın bulgusu düzelmedi ve bu hastada postoperatif dönemde 6. kranial sinir paralizisi gelişti. Endoskopik grupta 2 hastanın 6.kranial sinir paralizisi vardı ve ameliyat sonrasında 2 hastanın da semptomları düzeldi.

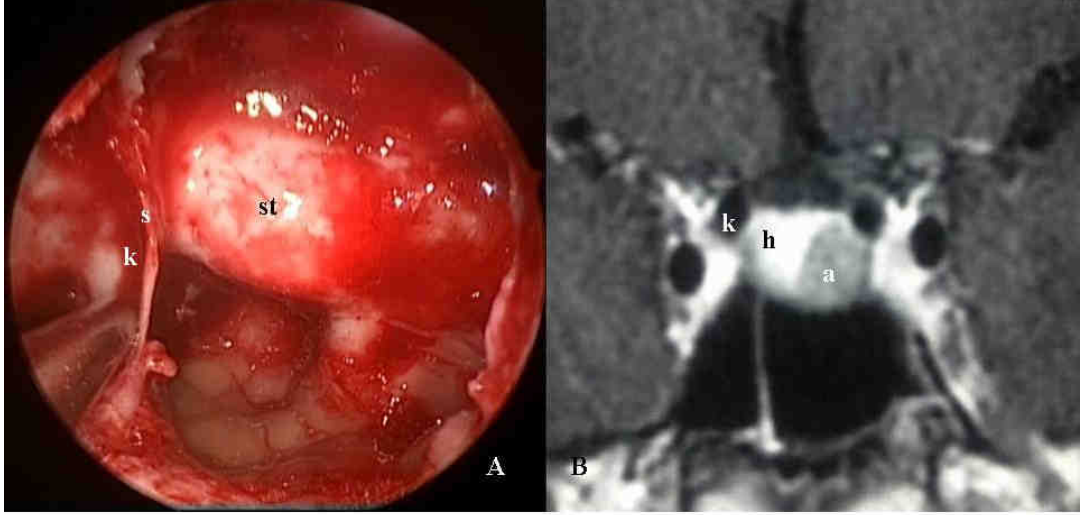
Mikroskobik grupta 14 hastada (% 45.2) operasyon sırasında BOS gelişi oldu ve uyluktan alınan yağ ve fasya ile tamir edildi, tamir sırasında doku yapıştırıcı kullanıldı, gerekli olgularda LED (lomber eksternal drenaj) takıldı. İlk ameliyatında BOS gelen ve tamir yapılan 1 hastada (% 3.2) postoperatif 2. ayda rinore gelişti ve opere edilerek defekt yeniden tamir edildi ve LED takıldı, rinoresi tekrarlamadı. Endoskopik grupta 18 hastada (% 64.3) operasyon sırasında BOS gelişi oldu ve yine aynı şekilde tamir edildi. İlk ameliyatında BOS gelen ve tamir yapılan 2 hastada (% 7.1) postoperatif erken dönemde rinore izlendi. Opere edilerek defekt yeniden tamir edildi ve LED takıldı. Aşağıda, yapılan operasyonlara ait fotoğraflar görülmekte.



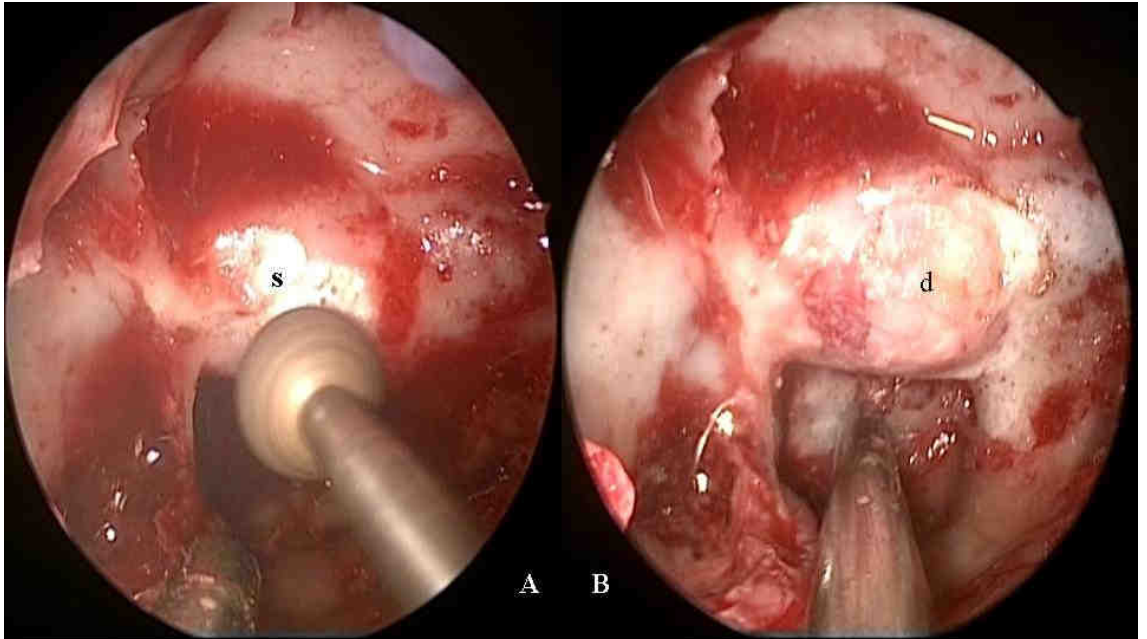
Resim-13 : Endoskopik cerrahi öncesi dekonjesyon yapılmadan önce (A) ve sonra (B) konkaların görünümü. Dekonjestana bağlı olarak gelişen mukozal vazokonstriksiyon sonrasında konkaların cerrahi girişimi kolaylaştıracak şekilde küçüldüğü görülmekte



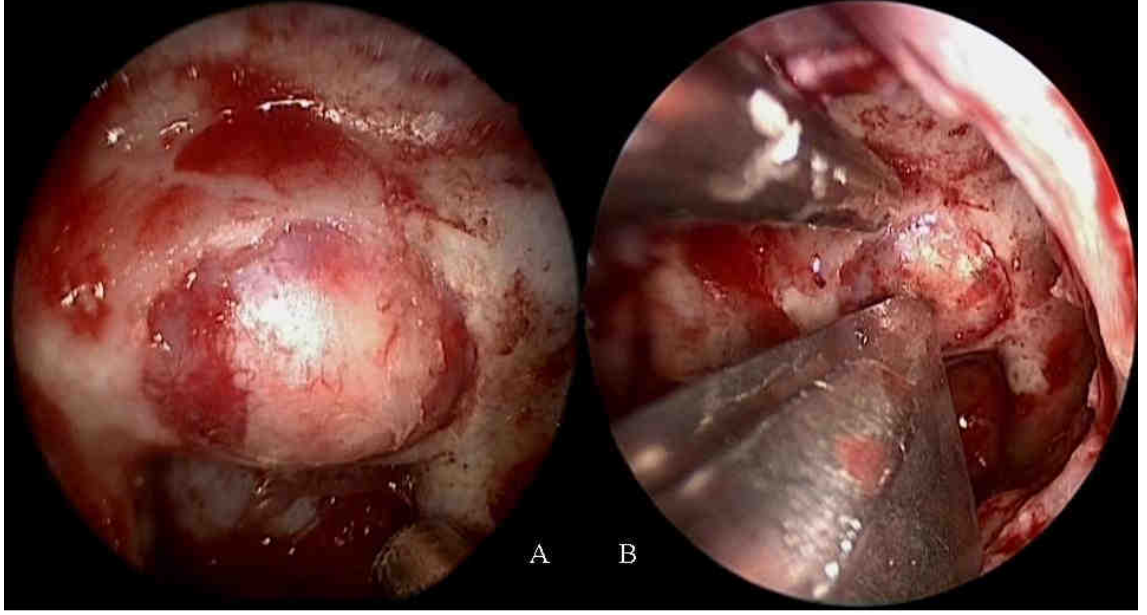
**Resim-14 : Sfenoid osteumun mukozal diseksiyon yapılmadan önceki görünümü (A), mukozal diseksiyon sonrası sfenoid ön yüzü ve karşı osteumun görünümü (B).
*o : Sfenoid osteum , s : sfenoid sinüs ön duvarı , sp : septum***



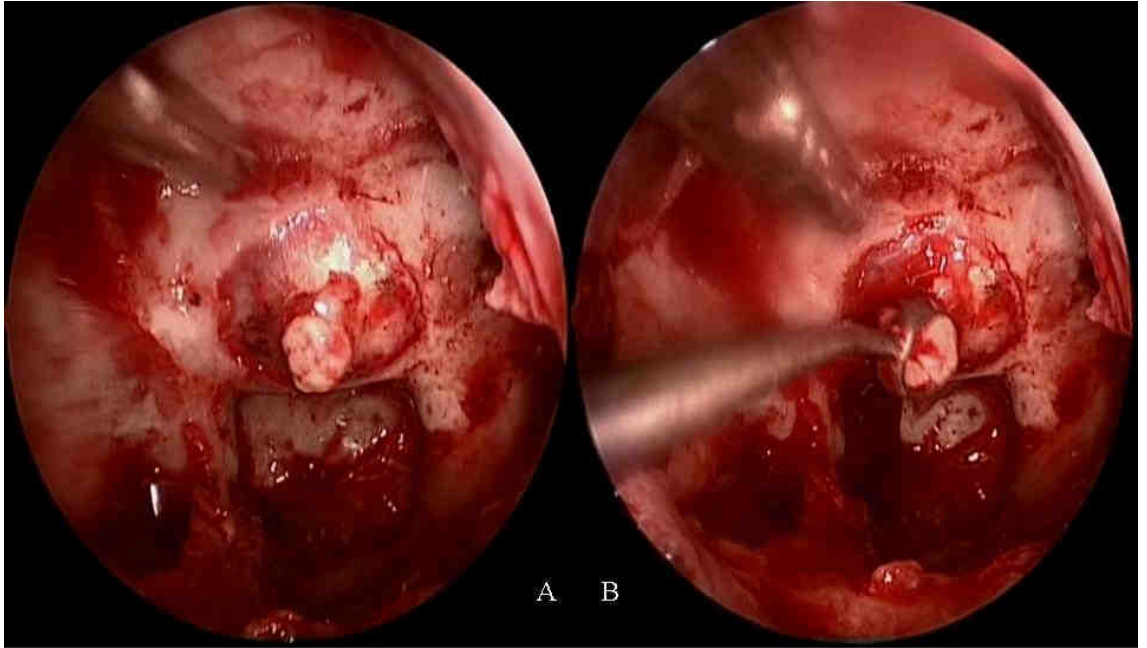
Resim-15 : Sfenoid sinüs ön duvarı açıldıktan sonra sella tabanı ve septum (A) görülürken, septumun hemen altında internal karotid arterin komşuluğu MRI ile doğrulandı (B).
st.Sella tabanı, k :internal karotid arter, h:hipofiz, a:adenom, s:intersfenoidal septum,



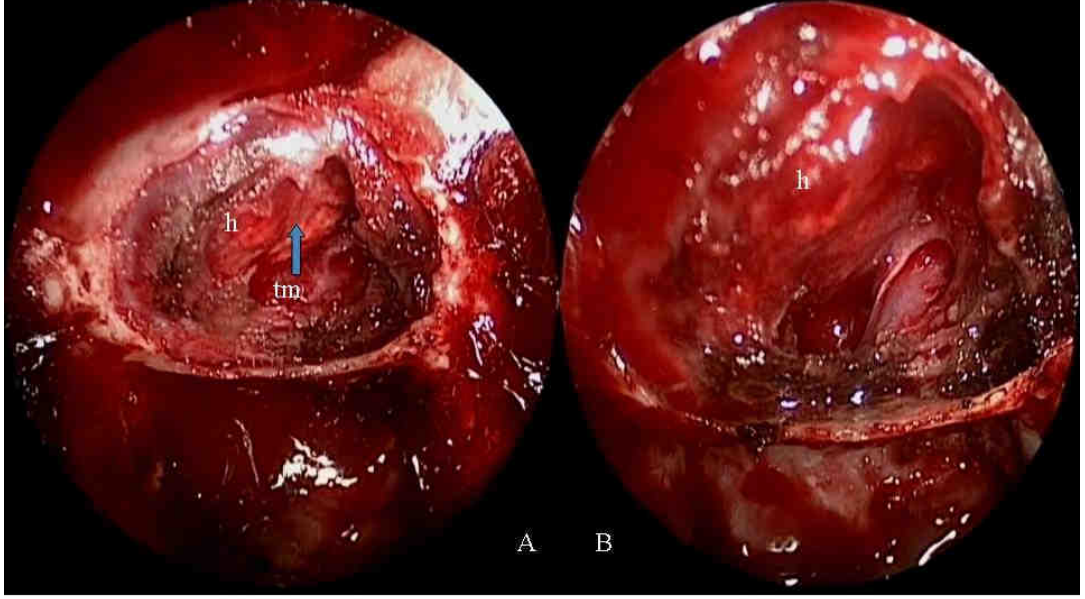
Resim-16 : Sella tabanı diamond drill ile açılırken (A) ve sella tabanı tamamen açılmış ve dura görülürken (B).
s : sella , d : dura



Resim-17 : Sella tamamen açıldıktan sonra yakın planda dura (A) 11 numaralı bistüri ile duranın “+” şeklinde açılması görülmekte (B).

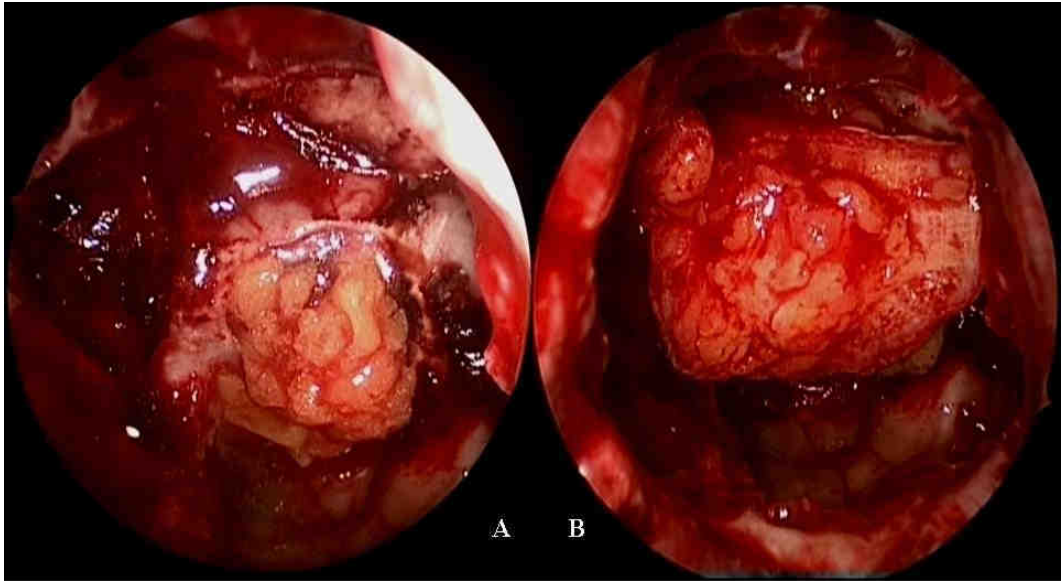


Resim-18 : Dura açıldıktan sonra kendini dışarı atan tümör dokusu (A) ve daha sonra açılı halka küret ile tümörün boşaltılması görülmekte (B).



Resim-19 : Endoskop ile yakın plan görüntülemelerde sella içerisinde normal hipofiz dokusu ve arkasında tümör dokusu görülmekte (A), tümör dokusu çıkarıldıktan sonra normal hipofiz dokusu ve boşalan tümör loju görülmekte (B).

h: hipofiz , tm:tümör



Resim-20 : Boşalan tümör lojuna uyluktan alınan yağ (A) dokusu yerleştirilip üzerine fasiya lata ile sella tabanının onarımı görülmekte (B).

Her iki yöntemde karşılaşılan komplikasyonlara bakıldığında en sık hormonal yetmezliklerin görüldüğü izlendi. Mikroskobik grupta 4 hastanın (%12.9), endoskopik grupta 2 hastanın (% 7.1) anterior hipofizer yetmezlikte olduğu saptandı. Mikroskobik grupta 2 hastada geçici (% 6.4), 1 hastada kalıcı diabetes insipidus gelişti (% 3.2). Endoskopik grupta 3 hastada geçici (% 10.7) diabetes insipidus gelişti, kalıcı DI gözlenmedi. Mikroskobik grupta 1 hastada (%3.2) ameliyat sonrası 2. ayda rinore ve menenjit gelişti. Antibiyotik tedavisi ile düzeldi. Endoskopik grupta 2 hastada (% 7.1) menenjit gelişti. Bu hastaların 2'sinde de ameliyat sırasında BOS gelişi olup tamir yapılmıştı, bunlardan yalnız birinde rinore izlendi. Hastaların menenjit tabloları antibiyotik tedavisi ile düzeldi. Endoskopik grupta 2 hastada (%7.1) rinore izlendi, bunlardan birisi yukarıda belirtilen menenjit gelişmiş hastaydı, diğer hastada menenjit gelişmedi. Mikroskobik grupta 2 hastada 2 (% 6,4) nörolojik komplikasyon gelişti. Bunlardan birinde 6.kranial sinir paralizisi gelişirken diğer hastada postoperatif erken dönemde epileptik nöbet meydana geldi, hastada status epileptikus tablosu geliştiği için entübe edilerek pentotal ile uyutuldu. Çekilen BBT'de klinik tabloyu açıklayacak bulgu saptanmadı. Kırksekizinci saatte uyandırılıp ekstübe edildi, ek problem yaşanmadı. Mikroskobik grupta 1 hastada (%3,2) kalıcı anosmi oluştu (Tablo 14). Bu komplikasyonlar dışında, endoskopik grupta yöntemden bağımsız olarak, major cerrahiye bağlı olduğu düşünülen 2 komplikasyon gözlemlendi (1 hastada pulmoner emboli gelişti, medikal tedavi ile düzeldi, 1 hasta miyokard enfarktüsü nedeni ile kaybedildi.)

Tablo 14. Yöntemlere göre komplikasyon sayıları ve yüzdeleri.

Komplikasyon	Endoskopik (n=28)		Mikroskobik (n=31)	
	Sayı	%	Sayı	%
AnteriorHipofizer Yetmezlik	2	7,1	4	12,9
DI (geçici)	3	10,7	2	6,4
DI (kalıcı)	0	0	1	3,2
Menenjit	2	7,1	1	3,2
Rinore	2	7,1	1	3,2
Anosmi	0	0	1	3,2
Status Epileptikus	0	0	1	3,2
Nervus Abducens paralizisi	0	0	1	3,2

5. TARTIŞMA

Hipofiz cerrahisi, geçen dekata kadar en noninvaziv cerrahi girişimler arasında sayılıyordu. Transkranyal yaklaşım, transseptal yaklaşımın giderek daha popüler olması nedeni ile bir kenara atıldı (119). Mikrocerrahide kullanılan mikroskoplar, teknolojinin gelişmesine paralel olarak hızlı bir gelişme gösterdi ve direkt optik büyütmede mükemmel görüntüler elde edilmeye başlandı. Bu sayede normal dokularla patolojik dokuların ayrımı net olarak yapılabilir hale geldi. Tüm bu gelişmeler, mikrocerrahi teknikle selektif adenomektomi yapılabilmesine olanak sağladı ve normal hipofiz bezinin korunabilirliği arttı, komplikasyonlar azaldı (10, 131). Teknolojideki hızlı gelişmeler, transsfenoidal yaklaşıma da etkilerini gösterdi ve yeni geliştirilen nöronavigasyon, doppler USG, CT, MRI ve endoskop gibi teknik bazı yardımcı aletler tanıda ve cerrahi rezeksiyonda önemli katkılar sağladı. Endoskopun kullanımı, tekniğin endoskop yardımcı teknik (132) veya sadece endoskopik teknik olmasına bakmaksızın kesinlikle cerrahi ufku genişletmiştir (119). Endoskopinin en önemli üstünlüklerinden bir tanesi sfenoid sinüse hızlı ve daha az travmatik bir ulaşım sağlamasıdır. Ayrıca hipofiz bezine çok daha az invazivlikte bir yaklaşım sağlamakta ve çevre dokuya çok daha az zarar vermektedir. Buna ek olarak intraoperatif görüntü kalitesi çok daha iyi olmaktadır. Nazal mukoza ve septal mukoza daha az zarar gördüğü için daha az mukozal kanama olur. Endoskopi bize daha iyi görüntü, daha fazla büyütme ve sfenoid sinüs içi anatomisinin panoramik görüntüsünü verir (119). Sağladığı yakın ve geniş görüş açısıyla nörovasküler yapılardan tümör diseksiyonunu rahat yapmayı sağlar. Nazal spekulum kullanılmadığı için hem submukozal dokular daha az zarar görür hem de laterallerde daha geniş bir görüş ve hareket alanı sağlar (133). Optik özellikleri mikroskoptan çok daha üstündür. Optik tüberkül, karotid tüberkül ve optikokarotid resesin daha net görüntüsünü sağlar (134). Zaten düz ve açılı endoskopları birlikte kullandığımızda optik kanalı, karotid sulkusu ve tuberkulum sellayı sfenoid sinüs içinde kolaylıkla görüntüleyebiliriz ve bir beyin cerrahisi için belki de en önemli olan şey mikroskopta göremeyeceğimiz rezidü tümörleri özellikle açılı endoskoplarla görebilmektir. Ayrıca,

bu şekilde sella tursica içerisinde diafragma sellayı ve kavernöz sinüsü görmek mümkündür. Eğer uygun aletler varsa iki elle manüplasyon mümkündür ki bu cerrah için çok büyük faydadır. Her iki nostrilin kullanımıyla 2 cerrah 4 aleti operasyon sahasına sokabilir (135). Ek olarak eğer bir revizyon cerrahisi yapılacak olursa aynı yol tekrar kullanılabilir ve önceki endoskopik girişim cerrahi travmayı azalttığı için ikinci girişi hızlandırır. Ayrıca yakın görüş sağladığı için ikinci açılışlarda rezidü tümörü postoperatif doku değişikliğinden ayırmada oldukça yararlıdır (135).

Endoskopik yaklaşımın da bazı güçlükleri ve kısıtlamaları vardır. En önemlisi, kansız bir cerrahi alana ve uygulayacak cerrahın özel eğitimden geçmesine ihtiyaç duyulur (30). Endoskopik operasyonlar için enstrümanlara veya ameliyat odasına ait problemler ise şöyle özetlenebilir: Bu yöntem için çok sayıda ek alete ihtiyaç duyulur. Endoskop, monitör ve video için ekstra yer ve ekstra personel gerektirir. Bazı klasik mikrocerrahi aletler endoskop ile uyumlu değildir. Bütün bunlar her bir aletin kendi mobilizasyon kapasitesine göre değişir. Endoskopik cerrahi sırasında en sık karşılaşılan problem lensin kan bulaşması veya buğulanması nedeni ile görüntü alınmaz şekilde kirlenmesidir ki bu durum endoskopik irrigasyon kullanılarak ortadan kaldırılabilir (121). Endoskopik aletlerin manevra kabiliyetleri az olmakla birlikte gelişen teknoloji ile birlikte bu sorun da giderek çözülmektedir. Endoskopik cerrahide bir diğer sorun ise açılı endoskop kullanımı sırasında yaşanmaktadır. Özellikle 30 ve 70 derece endoskop kullanıldığında cerrah oryantasyonunu kaybedebilir. O zaman cerrah kendi aksı ile görüntülediği aksı birbirine karıştırabilir. Son olarak da kullanılan monitör kalitesine bağlı olarak ekrandaki görüntü tamamen kırmızıya dönebilir (136).

Endoskopi, lezyona ulaşmayı çabuklaştırır ve aynı yolla tümörün çıkarılmasını sağlar. Ek olarak KBB cerrahlarının nazal iç yapılarıdaki bozuklukları düzeltmesi için de kullanışlı bir alettir. Örneğin KBB cerrahı nazal septal deviasyonu çok daha kolay düzeltir. Meatus nazal medius ve superioruna genişçe açılan hipertrofik riniti tedavi edebilir. Tüm bunlar da postoperatif dönemde yapılacak incelemeyi ve ikinci bir ameliyatı daha da kolaylaştırır. Diğer bir deyişle bir KBB cerrahını endoskopik hipofizektomiye davet etmenin en büyük amacı nazal kavitenin şeklini düzeltmektir. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın (orta meatus, üst meatus veya

nazal septum) transnazal endoskopi sfenoid sinüse daha erken ulaşmamızı sağlar (136).Transnazal hipofizektominin KBB cerrahları için en önemli faydası, nazal perforasyon, semer burun ve disosminin çok az ortaya çıkmasıdır. Dahası endoskop kullanımıyla postop yaralı bölgenin gözlenmesi direk olarak yapılabilir. Sellar bölgeye yapılan pakeyi kolaylıkla görebiliriz. Ayrıca lokal ve minör enfeksiyonların yanı sıra az miktarda BOS kaçağını dahi görebiliriz (136).

Endoskopik endonazal cerrahi transnazal transsfenoidal mikrocerrahiden şu yönleri ile ayrılır:

1) Operasyon için kullanılan farklı vizyon aletleri: Mikroskop 3 boyutlu görüntü sağlar, endoskop daha geniş ve yakın görüntü sağlar. Ancak 3 boyutlu değildir, derinlik hissi oluşmaz. Saf endoskopik prosedürlerde nazal spekulum kullanılmaz, dolayısıyla endeskopla yaklaşım endonazaldır, klasik yaklaşım transnazaldır.

2) Klasik yaklaşım tecrübeli ellerde güvenlidir. Mortalite oranı %1.4'ün altındadır (125,137). Morbidite ihmal edilmez boyuttadır ve komplikasyonlar hala olmaktadır. Ciddi ve fatal komplikasyonlar mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. Bunları tamamen ortadan kaldırmak imkansızdır. Bunun sebebi ise bazı lezyonların boyutu ve komşu dokularla olan ilişkisidir (138).

1997 'de Cric ve ark (137) Amerikan Beyin Cerrahları'nın sonuçlarını yayınlamışlardır. 958 cerraha anket yapılmış, deneyim ve cerrahi sonuçlarına bakılarak sonunda cerrahlar operasyon sayısı 200'ün altında olanlar, 200-500 arasında olanlar ve 500'den fazla olanlar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Sonuçta deneyimle komplikasyonların ters orantılı olduğu saptanmıştır (138).

Toplam komplikasyon sayısı sadece tümörün ne kadar büyük kısmının çıkarıldığına bağlı değildir. Sonucu etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar adenomun biyolojik davranışı, cerrahi hedefin iyi görülebilmesi, komşu anatomik yapıların iyi korunması (hipofiz, hipofiz sapı, suprasellar sistem, kavernoöz sinüs ve içeriği), tümöre ulaşmak için kullanılan anatomik yolun karışıklığı olarak sıralanabilir. Bütün bunlar komplikasyon oranını etkiler (138).

Endoskop sebebi ile sağlanan artmış görüş açısı ve netlik komplikasyonu azaltır. Cerrahın tutumu mikroskop/endoskop fark etmeksizin lezyonun tam çıkarılmasını ve komplikasyon oranını belirleyen faktördür (138). Endonazal yaklaşımın muhtemel komplikasyonları aşağıda özetlenmiştir, bu komplikasyonların bazılarının mikroskopik yöntemle yapılan cerrahilerde de yaşanabileceği unutulmamalıdır.

Yaklaşım Komplikasyonları: Üst dudakta ve ön kesici dişlerde anestezi, nazal septumda çökme, septum perforasyonu olabilir. Bunların oranı %0.3-3 civarındadır (1, 139). Uygunsuz superior nazal septum diseksiyonuna bağlı anozmi, maxillada diastaz, sert damakta kırık (140) olabilir (spekulumun fazla açılmasına bağlı). Orbita fraktürü (1), kripriform plate yaralanması, kırık ve bunu takiben BOS sızıntısı ve sfenopalatin arterin mukozal dallarında kanama (141) olabilir.

Sfenoid Sinüs Komplikasyonları: En çok rapor edilen komplikasyonlar; mukosel, sfenoid gövdesinde kırık ve buna bağlı olarak optik sinir ve karotid arterde yaralanma, sinüzit. Bu komplikasyonun daha az olmasının nedeni retraktör olmadan sfenoid sinüsün daha düzgün açılmasına bağlanmaktadır.

Sella Tursika Komplikasyonları: SAK, vazospazm, tansiyon pnömosefali ve BOS kaçağıdır (142) .

Suprasellar-Parasellar Komplikasyonlar: Suprasellar ve parasellar bölgedeki yapıların yaralanması sonucunda koma, exitus, görme kaybı, karotis arter yaralanması, 6. sinir hasarı olabilir.

Endokrin Komplikasyonlar: Değişken derecede endokrin yetmezlikler görülebilir. Kalıcı olan durumlarda hormon replasman tedavisi gerekli olacaktır.

Sfenoid osteum 2-2,5 cm açılınca en geniş görüş sağlanır, ikinci bir cerrahi aleti içeri sokabilirsiniz. Endoskopun sağladığı bu bakış açısı dar bir koridordan geniş bir görüş açısı sağlar ve nazal spekuluma ihtiyaç duymaz. Bu da klasik sella ameliyatlarına kıyasla daha farklı bir çalışma disiplini gerektirir (123). Tüm endoskopik cerrahların özel bir eğitimden geçmesini,yeterli seviyeye ulaşmasını,

cerraha eğitimin net ve kısa yoldan verilmesini gerektirir. Dahası, bu işe özgü yeni aletler bulunmasını gerektirir (143). Bizim görüşümüze göre endoskopinin 2 potansiyel sınırlandırması vardır:

1) Sellaya ulaşmak için kullanılan çalışma kanalı daha farklıdır ve daha kısadır. Ve tüm basamaklar, tamamı kendine has bir tarzda yapılmalıdır ki bu basamakların yeni kuşak eğitilmiş endoskopik cerrahlar tarafından daha kolay yapılabileceğini tahmin ediyoruz. Bu cerrahiye has enstrümantasyonların kullanımı cerrahiye daha kolay ve efektif hale getirecektir. Transsfenoidal spekulum kullanılmaması daha geniş bir çalışma kanalı elde etmek için geçerli alternatif sunabilir. Ama daha önce uzun süre mikroskopik transfenoidal cerrahi yapan cerrahlar alışmış oldukları için kendilerini daha rahat hissederler.

2) Çok ciddi kanama olabilir. Bu da cerrahı kaygılandırabilir. Böyle bir durumda anestezi ekibi ile çok sıkı kooperasyon içinde olmak ve çift elle çalışmak, bu kanamanın üstesinden gelmek için yeterlidir. Bu amaçla sfenoid osteumun 1,5-2 cm genişletilmesi lazımdır. Bu şekilde endoskop içeri girdiğinde gereken her açıya yönelmek mümkün olabilir. Aynı zamanda bu genişlikteki osteum iki enstrümanın ve bir endoskopun manevrasına izin verecek kadar geniştir (117).

Monooküler bir alet olan endoskopun sağladığı vizyon binoküler mikroskopla karşılaştırıldığında derinlik kavramı endoskopta yoktur. Biz monooküler görüş açısının sebep olduğu derinlik kaybını çok dezavantaj olarak düşünmüyoruz. Çünkü cerrah ameliyat sırasında milimetrik olarak içeri girip çıkarken yaptığı hareket açıklığı ve bu sırada dokunduğu kemik yapıları landmarker olarak algılamaya başlayıp kafasında üçüncü boyutu oluşturmakta ve derinlik yokluğunu hissetmemektedir. Endoskop tarafından sağlanan vizyon daha yakın plandır ve daha geniş görüş açısına sahiptir. Üstelik alanın derinlerindeki görüntü bir fotoğraf karesindeki görüntü ile hemen hemen aynıdır. Çünkü ışık, gölge ve çukurluklar fotoğrafta olduğu gibi iki boyutludur. Binoküler mikroskop mükemmel bir görüş sağlar ama görüş açısı dardır. Alanın derinliğini çok iyi gösterir. Sonuç olarak her iki yöntemde birbirine üstünlüğü ve geri kaldığı yönleri vardır. Bizim görüşümüze göre her iki tekniğin de kendi özel durumları vardır. Mesela klasik mikrocerrahi, konkal tip sfenoid sinüs varlığında veya çok küçük sella varlığında faydalıdır.

Endoskop ise yeniden oluşan hipofiz adenomlarında endikedir. Dahası bir endoskopik cerrahla mikroskopik cerrah arasında büyük farklılık yoktur. Her iki durumda da cerrah o ya da bu aleti kullanarak kendi alıştığı tarzda, kendi tecrübelerine dayalı bir ameliyat yapmaktadır. Esas fark hastaya ait sorunlardır. Hem endoskopik cerrahi hem mikroskopik cerrahi transkraniyal yaklaşıma oranla minimal invaziv ve estetik açıdan daha uyumlu bir prosedürdür ve transkraniyal cerrahide yapılan beyin retraksiyonu yapılmadığı için bu durum bir avantaj olarak önümüze çıkmaktadır. Güvenli bir prosedür için mikroskop vazgeçilmezdir. Çok yüksek kalitede görüntü sağlar, derinlik ayarı iyi yapılı, refraktör kullanıldığı için konforu iyidir. Endoskop ise intraoperatif travmanın daha az olmasını sağlar ve cerrahi ile ilgili alanlardaki anatomik yapıların detaylı inspeksiyonuna izin verir. Ancak farklı bir cerrahi eğitim gerektirir ve bu da hemen elde edilemez. Aksine ilk saf endoskopik cerrahi verilerin sonuçlarına rağmen (144, 145) bu yeni prosedüre ait nihai sonuçlar, lezyonun total çıkarılması, rekürrens oranı, endokrinolojik kür gibi özellikler açısından halen klasik bir bilgiye sahip değiliz. Ve tüm bunlar objektif karar vermemizi geciktirmektedir. Bizim düşüncemize göre yeni yetişen jenerasyona her iki metodu da öğretmek önemlidir ve yine bizim görüşümüze göre bu eğitimde ilk olarak endoskopik eğitim verilmelidir. Çünkü endoskopta yeni başlayan birisi eğer uygun diseksiyon eğitimi almışsa, mikroskopla da bir zorluk yaşamayacaktır(117).

Endoskopik prosedürler için kullanılan aletler bayonet gibi değil düzdürler. Dolayısıyla endoskobun uzun eksenine paralel olarak kolaylıkla kullanılabilirler. Uçları değişik açıda bükülmüştür, görülebilen tüm cerrahi alanda manüplasyonu sağlar. Bu özellikler cerraha kullanım kolaylığı sağlar. Cerrahi alandaki bu gelişmeler sadece endoskopik hipofiz cerrahisini değil tüm kafa tabanı cerrahisi sonuçlarını daha iyi hale getirir (146,147).

Hipofizektomi sırasında sella tursikaya ulaşmadan önce anterior burun açıklığı, nazal vestibül, nazal septum, inferior konka, orta konka, sfenoid sinüsün hem ön hem arka duvarı ve inferior transsfenoidal kemik duvarı geçmek zorundayız. Bu pek çok yapı KBB cerrahları tarafından kolaylıkla müdahale edilebilen yapılardır. Hipofiz cerrahisine önderlik edebilirler. Diğer bir deyişle bu cerrahların yardımı ile beyin cerrahları daha geniş görüş açısına sahip olabilirler, daha iyi aspirasyon, daha

iyi rezeksiyon, küretaj, hemostaz, hacim küçülmesi, mikroskop veya endoskoplara daha iyi inspeksiyon sağlayabilirler. Bu nazal kavite yollarından birini seçtiğimizde sfenoid sinüse ulaşmak için gereken zamanı kısaltabiliriz. Hardy operasyonuna göre daha noninvaziv bir yol sağlanmış olur. Dahası hasta konforunun daha iyi olmasını sağlarız, gingiva insizyonuna bağlı olarak gelişen damak fistülünü ortadan kaldırmamız için Nazal septumun ön kenarına olan manüplasyonu azaltığımız için buradaki duyu problemlerini azaltmış oluruz. Bu tür komplikasyonlar genellikle Hardy operasyonunda görülür.

Endoskopik cerrahinin potansiyel yararlarından birisi de tüm işlem boyunca cerrahi sahanın daha iyi görüntülenebilmesidir. Mikroskopun konik görüntüsüyle karşılaştırıldığında ki bu lensin yerleşimi ve dış aydınlatma nedeniyle sınırlıdır (retraktor veya nasal pasaj nedeniyle), endoskoplara ise endonazal yolla girilerek sfenoid sinüs ve sellaya ilerletilebilirler. Geniş açılı 0, 30, 45 ve 70 derecelik endoskoplara kullanılmasıyla cerrah belirgin geniş bir görüntü alanı elde eder, hatta mikroskop için görüntü alanı dışında olan köşelerde bile görüntü elde edilebilir. Gelişmiş görüntüleme teorik olarak daha geniş bir rezeksiyon ve gelişmiş bir güvenlik sağlar. Ek olarak sublabial insizyon olmaması ve nazal doku retraksiyonu olmaması burun mukozasına nazal travmayı azaltır postop iyileşmeye yardımcı oluyor olabilir. Sonuçta suprasellar sistem ve üçüncü ventriküle geniş transnazal yaklaşımlar dev makroadenomların çıkartılmasına izin verir (148).

Endoskopik cerrahi, nazal kaviteye minimal hasar ve azalmış postoperatif morbidite sunmaktadır. Endoskopideki yeni gelişmeler çok daha iyi görüntü vaat ederken açılı endoskoplara da tüm burun ve paranasal sinüslerin tamamen görüntülenebilmesini sağlamaktadır. Endoskop, normal bez dokusu ile tümör dokusu arasındaki farkı daha iyi gösterir. Çok daha az komplikasyonla birlikte minimal invaziv cerrahidir. Endoskopik yaklaşımın da bazı eksiklikleri vardır. En önemlisi kansız bir cerrahi alan ve kişilerin özel eğitimden geçmesini gerektirir. Endonazal cerrahi sublabial veya nazal insizyon gerektirmez. Ayrıca septumdan mukoperikondrial flep kaldırmayı da gerektirmez. Oro-dental, septal ve paranasal septum komplikasyonlarının önüne geçilebilir. Benzer bulgular başka 2 çalışmada da gösterilmiştir (135, 149). Bu çalışmaların her ikisinde de cerrahi sonrası açılı

endoskop ile bakılmış ve %40 rezidü tümör bulunmuştur. Diğer bir deyişle mikroskop tek başına sadece hastaların % 60'ında total tümör eksizyonuna izin vermiştir (30).

Endoskobun sağladığı bu yakın ve geniş görüş açısından teorik olarak beklenti, daha fazla tümör dokusunun çıkarılması, rezidü oranlarının azalması ve daha az komplikasyon gelişmesi yönündedir. Özellikle suprasellar uzanımı olan, kavernöz sinüs invazyonu olan yüksek evreli makroadenomların cerrahi çıkarılmasında başarı oranının artacağı beklenmektedir. Bu beklentilerin bilimsel yeterliliğini araştırmak için endoskopik yöntemin sonuçlarını klasik mikroskopik transsfenoidal septal yöntemle karşılaştırmak gerekir. Unutulmamalıdır ki yöntem ne olursa olsun remisyon ve komplikasyon oranları cerrahın tecrübesi ve yeteneği ile de bağlantılıdır. Cric ve ark belirttiği (137) kadarıyla da gerçek deneyim 200 operasyondan sonra sağlanmaktadır (138) Bu nedenle biz bu çalışmada aynı cerrah tarafından ameliyat edilen hastaları inceledik ve her iki yöntemin sonuçlarını karşılaştırdık. Endoskopik grupta bir dezavantajımız bu yöntemde tecrübemizin mikroskopik yöneme kıyasla daha az olmasıydı. Bu yöntemi daha yakın zamandan beri kullandığımızdan hastaların takip süresi de mikroskopik gruba göre daha kısa oldu. Bu çalışmada yöntemlerin etkinliği değerlendirilirken özellikle postoperatif 6.ayda çekilen MRI'daki rezidü tümör oranları, erken ve geç dönem hormonal sonuçlar ve komplikasyon oranları karşılaştırıldı.

Geçtiğimiz 10 yıl içinde endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi bir çok cerrah tarafından kullanıldı ve sonuçları karşılaştırılmaya başlandı. 1993-2006 yılları arasında yapılan endoskopik transsfenoidal yöntemin kullanıldığı 9 çalışmayı (821 hasta) inceleyen bir meta-analiz araştırmasında postoperatif sonuçlar ve komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Bu 9 çalışmanın 7'sinde tümörün total çıkarılma oranlarına bakılmış ve % 78 bulunmuştur (148). Bu 7 çalışmadan birisi olan Jho'nun serisinde 128 hasta vardı ve bunların % 77'si makroadenomdu, sadece nonfonksiyonel 68 hastanın total tümör çıkartılma oranlarının verildiği çalışmada başarı oranı % 78'di. Cappabianca ve arkadaşlarının 146 hastalık (% 86'sı makro adenom) serisinde total tümör çıkarılma oranı % 62, Kabil ve arkadaşlarının 300

hastalık çalışmasında ise % 93 olarak bulunmuştur ancak bu son çalışmada makroadenom verileri verilmemiştir (148).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 59 hastanın total tümör çıkarılma oranlarına bakıldığında, mikroskopik grupta 11 hastada (% 47.8) radyolojik remisyon sağlandı, 12 hastada (% 52.2) rezidü saptandı. Endoskopik grupta 19 hastanın 15'inde (% 78.9) radyolojik remisyon sağlanırken 4 hastada (% 21.1) rezidü saptandı. Mikroskopik grupta rezidü kalan 12 hastanın 11'i evre-IV idi ve bunların 9'unda kavernoöz sinüs invazyonu vardı, 1 hasta evre-III'dü. Bu hastaların 2 tanesinde operasyon gözlemi tümörün total çıktığı yönündeydi. Endoskopik grupta rezidü kalan 4 hastanın tamamı evre-IV idi ve hepsinde de kavernoöz sinüs invazyonu vardı ve operatif gözlemlerde rezidü kaldığı yönündeydi.

Endoskopik grubun total tümör çıkarılma oranlarına bakıldığında literatürle uyumluydu (148). Her iki yöntem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Mikroskopik grupta 23 makro adenomlu hasta (% 74.2) vardı. Bunların 19'una postoperatif 6. ay kontrol MRI çekildi, 7 hastada (% 36.8) tümörün total olarak çıkarıldığı görüldü. Endoskopik grupta ise 24 makro adenomlu hasta (% 85.7) vardı ve bunların 17 tanesinin kontrol MRI tetkikine ulaşıldı. Bunlardan 13 hastada (% 76.5) total tümör eksizyonu yapıldığı görüldü. Evre-III ve IV adenomların remisyon oranlarına bakıldığında, mikroskopik grupta total tümör çıkarma oranı % 33.3, endoskopik grupta ise % 71.4'dü ve her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Özellikle evresi yüksek, çevre dokuya invazyonu olan makroadenomlarda endoskopik yaklaşımın daha fazla tümörün çıkarılmasına yardımcı olduğu saptandı.

Fonksiyonel adenomlarda remisyon oranlarına bakıldığında 7 çalışmanın meta-analizi yapılmış, tüm fonksiyonel adenomlarda hormonal remisyon oranı % 79 bulunmuştur. Jho'nun 60 fonksiyonel adenomlu hastayı içeren serisinde % 70, Kabil ve arkadaşlarının 139 fonksiyonel adenomlu hastayı içeren serisinde aynı oran % 87 bulunmuştur. Ben bu çalışmamda sonuçları erken hormonal remisyon ve geç hormonal remisyon olarak iki aşamada değerlendirdim. Erken hormonal remisyon oranlarına bakacak olursak, mikroskopik grupta fonksiyonel adenomlu 19 hastanın

12 'sinde (% 63.2) remisyon sağlanırken 7 hastada remisyon sağlanamadı, endoskopik grupta 22 fonksiyonel adenomlu hastanın 19'da (% 86.4) remisyon sağlandı, 3 'ünde (% 13.6) remisyon sağlanamadı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı fakat klinik sonuç olarak anlamlı fark vardı. Geç dönem hormonal sonuçlara bakıldığında mikroskobik grupta 14 fonksiyonel adenomlu hastanın 7'sinde (% 50) remisyon sağlanırken 7 hastada (% 50) remisyon sağlanamadığı görüldü. Endoskopik grupta 15 fonksiyonel adenomlu hastanın 14'ünde (% 93.3) remisyon sağlanırken 1 hastada (% 6.7) remisyon sağlanamadı. (Mikroskobik grupta 5 hastanın, endoskopik grupta is 6 hastanın kontrol sonuçlarına ulaşamadı, 1 hasta eksitus olduğu için değerlendirilemedi). Endoskopik gruptaki geç hormonal remisyon oranı (% 93.3) literatüre göre daha iyi bulundu. Geç dönem hormonal remisyon oranlarında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Görme ile ilgili semptomlardaki düzelmeye bakacak olursak 4 çalışmanın verileri analiz edilmiş düzelme oranı % 83 bulunmuştur. Benim çalışmamda mikroskobik grupta preoperatif 15 hastanın (% 48) görme problemi vardı. Bu hastaların 3'ünde (% 20) tam düzelme, % 5'inde (% 33.3) kısmi düzelme sağlandı. 7 hastada (% 46.7) düzelme olmadı. Amarozu olan 2 hastanın birinde problem çift taraflıydı ve tek gözünde operasyon sonrasında görmesi başladı, diğer hastada kısmi düzelme oldu. Toplam düzelme oranı % 53.3'dü. Endoskopik grupta preoperatif 6 hastanın (% 21) görme problemi vardı, 3 hastada (% 50) tam düzelme, 3 hastada (% 50) kısmi düzelme gözlemlendi. Bu kısmi düzelmeyi de başarı olarak kabul edersek toplam başarı oranı % 100'dü. Bu oran hem literatürden daha iyiydi hem de mikroskobik gruba göre anlamlı fark vardı. Mikroskobik grupta 4 hastanın 3.kranial sinir paralizisi varken ameliyat sonrası 3 hastanın bulguları düzeldi, 1 hastanın defisiti düzelmedi ve bu hastada postoperatif 6.kranial sinir paralizisi gelişti. Endoskopik grupta 2 hastanın 6.kranial sinir paralizisi vardı ve ameliyat sonrasında 2 hastanın da semptomları düzeldi.

Endoskopik serileri içeren literatüre bakıldığında rinore Jho'nun serisinde % 10, Cappabianca ve arkadaşlarının serisinde % 2, Kabil ve arkadaşlarının serisinde % 2 idi. Benim çalışmamda, endoskopik grupta rinore oranı % 7.1 idi. Bu sonuçlarla,

çalışmam bu komplikasyon açısından Jho'nun serisinden iyi olmasına rağmen, Cappabianca ve Kabil'in serilerinden kötüydü. Menenjit oranlarım, literatürdeki bu üç geniş çalışmadan da kötüydü. Aynı kıyaslama anterior hipofizer yetmezlik açısından ele alındığında benim çalışmamda bu komplikasyonun oranı endoskopik grupta % 7.1 idi. Sonuçlarım Cappabianca ve Jho'nun oranlarından iyi (% 14), Kabil'in bildirdiği oranlardan (% 3) kötüydü. Geçici DI oranlarına bakıldığında Jho'nun ve Cappabianca'nın serinde % 5, Kabil'in serisinde % 4 kalıcı DI Jho'nun % 4, Cappabianca'nın % 3 ve Kabil'in % 1. Benim çalışmamda mikroskobik grupta 2 hastada geçici (% 6.4), 1 hastada kalıcı diabetes insipidus gelişti (% 3.2). Endoskopik grupta 3 hastada geçici (% 10.7) diabetes insipidus gelişti, kalıcı DI gözlenmedi. Sonuçlar kıyaslandığında, endoskopik sonuçlarım kalıcı DI açısından bu üç literatürden de iyi idi. Benim çalışmamda cerrahi mortalite görülmezken Cappabianca ve Jho'nun serilerinde 1'er cerrahi mortalite rapor edilmiş olup, sonuçlarım bu iki çalışmadan iyi, hiç cerrahi mortalite olmadığını belirten Kabil'in çalışmasıyla aynıdır. Benim çalışmamda endoskopik grupta kranial sinir hasarı, nörolojik komplikasyon izlenmedi. Ayrıca literatürde yer alan nazal septum perforasyonu, epistaksis, karotis yaralanması veya nörolojik hasar görülmedi. Tüm endoskopik komplikasyonlarım, kendi içinde mikroskobik komplikasyonlarımla kıyaslandığında daha az komplikasyon oranına sahip olduğu görüldü.

Endoskopik tekniklerin uzun-dönem tümör kontrollerine etkisi henüz tam cevaplanamamış bir sorudur ve geniş serilerde yeterli takip olmadan bu şekilde kalacaktır. Şu an için hali hazırda endoskopik ve geleneksel transfenoidal cerrahiyi karşılaştıracak geniş prospektif randomize bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışma ortaya koymaktaki zorluklar; istatistiksel güç elde etmek için yeterli hasta sayısını sağlamadaki zorluk, randomizasyondaki sorunlar, hastalık ve sağlık merkezleri ile ilgili heterojenijte ve sonuçların tanımlanmasındaki çeşitliliğidir. Eldeki literatürün nonrandomize olması, gözlemsel yapısı yayın tarafsızlığı, seçim tarafsızlığı, yetersiz veri ve çalışma içerisinde standardizasyondaki zayıflık gibi eksiklikler, retroskopik çalışmalardaki çeşitli metodolojik sorunlarla ilişkilidir. Bu sorunlar gelecekte prospektif çalışmaların yapılmasının gerekliliğine işaret eder.

6. SONUÇ

Gerek bizim yaptığımız çalışma, gerekse mevcut literatür bilgisi, her iki tekniğin de birbirine üstünlükleri olduğunu dışlamamaktadır. Bu çalışmada her iki yöntemi de objektif değerlendirebilmek için cerrah faktörünü ve hasta faktörünü eşit tutmaya çalıştım. Her iki tekniğin de kendine has avantajları ve dezavantajları vardır. Ancak, komplikasyon oranları, nüks oranları, revizyon cerrahisindeki kolaylıklar ve rezidü tümör oranlarına ve hormonal remisyonlara bakılacak olursa, endoskopik cerrahinin daha ön plana çıktığı görülmektedir. Benim çalışmamın sonuçları, bu fikri destekler niteliktedir ancak daha geniş hasta gruplarıyla ve daha uzun takip süreleriyle ve hatta başka merkezlerin de katılımını sağlayacak çok merkezli çalışmalarla daha ayrıntılı incelemeye gereksinim vardır.

7. ÖZET

Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal-Transsfenoidal Cerrahi Etkinliğinin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması

Hipofiz adenomları iyi huylu tümörler olup klinik, patolojik ve biyolojik olarak kendine has özellikleri vardır. Primer beyin tümörlerinin % 10-15'ni oluştururlar. Hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere iki lobtan oluşur. Hipofiz adenomları, adenohipofizden köken alırlar.

Hipofiz adenomu olan 59 hasta aynı cerrah tarafından mikroskobik transnazal transsfenoidal yaklaşımla ve endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edildi. Opere edilen hastaların yaş, cins, şikayet, tümörün endokrin tipi, vizyon ve görme alanı bulguları, yapılan biyokimyasal tetkikleri ve görüntüleme teknikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları, remisyon ve komplikasyon oranları karşılaştırılarak her iki yöntemin etkinliği karşılaştırıldı. Hastaların ortalama takip süresi mikroskobik grupta 24 ay ve endoskopik grupta 12 aydı.

Mikroskobik grupta fonksiyonel adenomlu 19 hastanın erken dönem hormonal sonuçlarına bakıldığında, 12 hastada (% 63.2) remisyon sağlanırken 7 hastada remisyon sağlanamadı, endoskopik grupta 22 fonksiyonel adenomlu hastanın 19'da (% 86.4) remisyon sağlandı, 3'ünde (% 13.6) remisyon sağlanamadı. Geç dönem hormonal sonuçlara bakıldığında mikroskobik grupta 14 fonksiyonel adenomlu hastanın 7'sinde (% 50) remisyon sağlanırken 7 hastada (% 50) remisyon sağlanamadığı görüldü. Endoskopik grupta 15 fonksiyonel adenomlu hastanın 14'ünde (% 93.3) remisyon sağlanırken 1 hastada (% 6.7) remisyon sağlanamadı

Tüm hastaların radyolojik remisyon oranlarına bakıldığında mikroskobik grupta 11 hastada (% 47.8) radyolojik remisyon sağlandı, 12 hastada (% 52.2) rezidü saptandı. Endoskopik grupta 19 hastanın 15'inde (% 78.9) radyolojik remisyon sağlanırken 4 hastada (% 21.1) rezidü saptandı.

Mikroskobik grupta 23 makro adenomlu hasta vardı. Bunların 19'na postoperatif 6. ay kontrol MRI çekildi, 7 hastada (% 36.8) tümörün total olarak çıkarıldığı görüldü. Endoskopik gupta ise 24 makroadenomlu hasta vardı ve bunların 17 tanesinin kontrol MRI'ı görüldü. 13 hastada (% 76.5) total tümör eksizyonu yapıldığı görüldü.

Sonuçlarım, endoskopik yaklaşımın gerek hormonal ve radyolojik remisyon açısından gerekse rezidü/nüks oranı açısından ve gerekse de komplikasyon oranları açısından mikroskobik yaklaşımdan daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik Cerrahi, Mikroskobik Cerrahi, Minimal İnvaziv, Hipofiz Adenomu

8. SUMMARY

The Comparison of the Effectivity of Endoscopic Transnasal-Transsphenoidal Surgery Versus Traditional Techniques in Pituitary Adenomas

Pituitary adenomas are benign tumors and have unique biological, pathological and clinical behaviour. They account for some 10-15% of all primary brain tumors. The hypophysis gland includes two lobes, comprised of adenohypophyseal and neurohypophyseal component. Adenohypophysis serve as a substrate for pituitary adenomas.

59 patients with pituitary adenomas were operated by the same surgeon using microscopic transnasal transsphenoidal and endoscopic endonasal transsphenoidal approaches. Age, sex, endocrine type of the tumor, presence of visual symptoms, plasma biochemistry and hormone levels, pre and postoperative imaging parameters, presence of residual tumor, remission and complication rates were compared between two groups. Mean follow up period was 24 months for the microscopic group and 12 months for the endoscopic group.

In microscopic group, early remission was achieved in 12 of 19 secretory adenomas (63.2%). In endoscopic group, early remission was achieved in 19 of 22 secretory adenomas (86.4%). In microscopic group, late remission was achieved in 7 of 14 secretory adenomas (50%). In endoscopic group, late remission was achieved in 14 of 15 secretory adenomas (93.3%).

In microscopic group, residual tumor was observed with MRI in 12 of 23 patients (52.2%), in endoscopic group, residual tumor was observed in 4 of 19 patients (21.1%). In nonsecretory macroadenoma group 23 patients were operated via microscopic and 24 were operated via endoscopic technique. Sixth month control MR investigations were performed for 19 of 23 microscopically and 17 of 24 endoscopic ally operated patients. Total excision was achieved in 7 of 19 (36.8%) microscopically and 13 of 17 (76.5%) endoscopic ally operated patients.

Results reveal that endoscopic approach is superior to microscopic approach in a group of manners including hormonal and radiologic remission residual-relaps and complication rates.

Key Words: Endoscopic Surgery, Microscopic Surgery, Minimal Invasive, Pituitary Adenomas

9. KAYNAKLAR

- 1- Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intra cranial Neurosurgery, Thieme medical publishing Newyork P 61:63,1892.
- 2- Fries G, Pernecky A. Endoscope-assisted brain surgery: part 2 analysis of 380 procedures. Neurosurgery 1998;42:226 – 32. 12 Rodziewicz GS, Kelly RT, Kellman RM, Smith MV. Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: Technical note. Neurosurgery 1996;36:189 – 93.
- 3- May TM. Galen. On the usefulness of th parts of the body I.(Translation from Grek with an introduction and Commentary). Ithaca, New York: Cornell University Press pp.429-430, 1968.
- 4- Marie P: Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale, des extremités superieures, inferieures, et cephaligue. Rev med 6:297-333, 1886
- 5- Collins WF: Hypophysectomy: historical and personal perspective. Clin Neurosurg 21:68-78, 1974.
- 6- Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH,et al: Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery, ed 7.New York: McGraw-Hill, pp 1613-1659, 1999.
- 7- Giordano F: Compendio di Chirurgia Operativa Italiana, ed 2. Torino, Italy:UTET, 1911.
- 8- Kocher T: Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. Dtsch Z Chir 100:13-37, 1909
- 9- Kanavel AB: The removel of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation with a description of the technic. JAMA 53: 1704-1707. 1909
- 10- Cushing H: The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 63: 1515-1525, 1914.
- 11- Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). Br J Surg 26: 811-921, 1939.

- 12- Dott NM, Bailey P: A consideration of the hypophyseal adenomata. *Br J Surg* 13: 314-366, 1925.
- 13- Hardy J: (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) *Union Med Canada* 96: 702-712, 1967 (Fr)
- 14- Welbourn RB: The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100: 1185-1190, 1986.
- 15- Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217, 1969.
- 16- Bozzini P: Lichtleiter: Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung. *J der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst* 24:107–124, 1806.
- 17- Davis L: *Neurological Surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1939.
- 18- Dandy WE: Extirpation of the choroid plexus of the lateral and fourth ventricle in Communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 68:569–579, 1918.
- 19- Fries G, Pernecky A: Intracranial endoscopy. *Adv Tech Stand Neurosurg* 25:21–60, 1999.
- 20- Guiot J, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, Groux R. Intracranial endoscopic explorations. *Presse Med* 1963;71: 1225- 8.
- 21- Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. *Technique. Arch Otolaryngol* 1985;111:643 - 9.
- 22- Gamea A, Fathi M, el-Guindy A. The use of the rigid endoscope in trans-sphenoidal pituitary surgery. *J Laryngol Otol* 1994;108: 19- 22.
- 23- Jankowski R. Endoscopic pituitary surgery. In: Stankiewicz JA, editor. *Advanced endoscopic sinus surgery*. St. Louis: Mosby; 1995. p. 95- 102.
- 24- Apuzzo MLJ, Heifetz M, Weiss MH, Kurze T: Neurosurgical endoscopy using the side-viewing telescope: Technical note. *J Neurosurg* 16:398–400, 1977.
- 25- Bushe KA, Halves E: Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. *Acta Neurochir (Wien)* 41:163–175, 1978.
- 26- Carrau RL, Jho HD, Ko Y: Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope* 106:914-918, 1996.

- 27- White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, et al: Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope* 114:1945-1948, 2004.
- 28- Jho HD: Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 2:139-154, 1999.
- 29- Jho HD, Carrau RL, Ko Y, et al: Endoscopic pituitary surgery: An early experience. *Surg Neurol* 47:213-222, 1997.
- 30- Jain A K., Gupta A. K., Pathak A., Bhansali A., Bapuraj J R. Excision of pituitary adenomas: randomized comparison of surgical modalities. *British Journal of Neurosurgery* 21:4; 328 - 331, 2007.
- 31- Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology*, III.Ed, Ch 11, pp.259-260, 2001.
- 32- Larsen WJ. *Human Embryology*, III. Ed, Ch.13, Development of the brain and cranial nerves, Churchill Livingstone pp.442-444, 2001.
- 33- Mullis PE. Transcription factors in pituitary development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 185:1-16, 2001.
- 34- Bloom and Fawcett. *Textbook of Histology*.11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1986;479-499
- 35- Garthner L.P, Hiatt J.L. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. *Tıbbi Fizyoloji* 7.baskı (cilt 2) _istanbul Merk yayıncılık; 1998;1275-1291
- 36- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19: 647-672, 1998
- 37- Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchoy (eds): *Principles of neurosurgery* pp: 34.2-34.19, 1994. Mosby-year book Europe Ltd England.
- 38- Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in *Diagnostic neuroradiology* (eds) Anne 6. OSBORN printed in USA pp. 461-485, 1994.
- 39- Taner D, Atasever A, Durgun B: Fonksiyonel nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve İletişim De. Şubat 1998.

- 40- Baxter, J.D., and MacLeod, K. M.: Molecular basis for hormone action. In Bondy, P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): Metabolic Control and Disease, 8th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980,p. 104.
- 41- Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relations of the sphenoid sinus. J. Neurosurg 50: 31-39, 1979.
- 42- Uğraş S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, 2005.
- 43- Koos WT., Spetzler RF., Pendl K., Perneczky A., Lang J. Color Atlas of Microsurgery. Stuttgart, New York: Thieme-Stratton Inc pp.27-36, 1985.
- 44- Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg Neurol 12:63-104, 1979.
- 45- Renn HW, Rhoton AL: Microsurgical anatomy of the sellar region. J. Neurosurg Vol:43, September 1975.
- 46- Lang J. Skull Base and Related Structures. Atlas of Clinical Anatomy. Foreword by M. Sami. Stuttgart, New York:Schattauer.
- 47- de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. Neurosurgery 51:699-705, 2002.
- 48- Leclercq AT, Grisolli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. J. Neurosurg 58: 678-681, 1983.
- 49- Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. Neurosurgery Vol 35, No:5, November 1994.
- 50- Kovacs KH, Tumors of the pituitary gland. Washington D. C. : Armed Forces Institute of Pathology; 1986.
- 51- Annegers JF, Coulam CB, Abboud, Laws ER, Jr., Kurland LT. Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age.Mayo Clin Proc 53 (14): 641-643, 1978.

- 52- Taşçıoğlu B., Başar R. Sellar Bölgenin ve Hipofiz Bezinin Anatomisi. 1. Baskı. Editör:Ziyal İ., Erbaş T. Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara pp12-21, 2008.
- 53- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr., and Raymond V. Randall: Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 65:733-744, 1986.
- 54- Asa SL. Tumors of the Pituitary Gland .In: Atlas of Tumor Pathology, Third series. (Fascicle 22). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
- 55- Vallar L, Spada A, Giannattasio G: Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 330:566–568, 1987.
- 56- Thapar K, Kovacs K, Hirvath E, et al.: Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins settings Rengachary Second edition. Vol:1, p 1273-1289, 1996 USA.
- 57- Wilson CB : Extensive personal experience ‘surgical management of pituitary tumors’. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 82, No:8, May 1997.
- 58- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N. Effects of estrogen on the human pituitary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Maya Clin. Proc.* 65: 461-474, 1990.
- 59- Vezine JL: Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in: progress in prolactin physiology and pathology C Robyn, M Horder G (eds) Elsevier Nort Holland Biomedical press Amsterdam New York pp 351-360, 1978.
- 60- Kovacs K, Scheithauer B, Horvath E, Lloyd R: The World Health Organization classification of adenohipophyseal neoplasms: A proposed five-tier scheme. *Cancer* 78:502-510, 1996.
- 61- FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE: Imaging of sellar and parasellar pathology. *Imaging in OphtalmologyI* Vol:37, No:1, January 1999.
- 62- Tindall GT, Borrow LD: Tumors of the sellar and parasellar area in adulyty in Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA*: WB Sanders S Company pp: 3347-3504, 1997.

- 63- Montanera W, Kuchorczyke W: Imaging of sellar and parasellar lesions. Neurosurg (Eds) Robert H Wilkins settings Rengachary second edition USA Vol:1, page 1253-1272, 1996.
- 64- Nelson BP, Robinson GA, Hirsch W: Postoperative computed tomography Evaluation of patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation Therapy J. Neurosurgery. Vol: 28, No: 2,1991. USA.
- 65- Obenchain TG, Becker DP. Abscess formation in a Rathke's cleft cyst: Case report J Neurosurg 1972;36:359-362.
- 66- Nichols AD, Laws ER J, Housen WD and Abboud FC: Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. Neurosurgery, Vol: 22, No: 2, 1988.
- 67- Kulkarni MV, Lee KF, Mc Andle CB et al.: Microadenomas technical considerations and CT correlation Am. J. Neuroradiol 9: 5-11, 1988.
- 68- Muhr C, positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL. Pituitary Adenomas New York Churchill Livingstone 1996; pp. 353-361.
- 69- Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, (eds): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 221-310.
- 70- Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 (Suppl 3): iii47-52, 2004.
- 71- McKinley M.J., Allen A.M., Mathai M.L., May C., MacAllen R.M., Oldfield B.J., and Weisinger R.S. Brain angiotensin and body fluid homeostasis. Jpn. J. Physiol. 51:281-289, 2001.
- 72- Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 21:877-901, 1992.
- 73- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. J Pharmacol Sci 92:171-177, 2003.
- 74- Sadideen H., Swaminathan R. Macroprolactin: what is it and what is its importance? Int J Clin Pract. 60:457-461, 2006.

- 75- Vance ML. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg clin N Am* 14:81-87, 2003.
- 76- Colao A., Di Sarno A., Guerra E., De Leo M., Mentone A., Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:200-210, 2006.
- 77- Molitch M: Pregnancy in the hyperprolactinemic woman. *N Engl Med* 312:1365-1370, 1985.
- 78- Brodsky J, Cohen E, Brown B, et al: Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 138:1165-1167, 1980.
- 79- Holdaway IM., Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004.
- 80- Sheppard MC. GH and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 28(11 Suppl International) : 75-77, 2005.
- 81- Baris D., Gridley G., Ron E., Weiderpass E., Mellekjaer L., Ekblom A., Olsen JH., Baron JA., Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 13:395-400, 2002.
- 82- Ezzat S, Strom C, Mehmed S: Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 114:754- 758, 1991.
- 83- Bates A, Van't Hoff W, Jones J, Clayton R: An audit on the outcome of acromegaly. *QJ Med* 86:293-299, 1993.
- 84- Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Poretti S, Faglia G, Mariotti S., Colao AM., Lombardi G., Baldelli R., Camanni F., Liuzzi A. Acromegaly study group of Italian society of endocrinology: Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 25:240-245, 2002.
- 85- Strasburger CJ., Bidlingmaier M. How robust are laboratory measures of growth hormone status? *Horm Res* 64 (Suppl 2) : 1-5, 2005.
- 86- Tzanela M. Dynamic tests and basal values of defining active acromegaly. *Neuroendocrinology* 83:200-2004, 2006.
- 87- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N.Engl J Med* 355:2558-2573, 2006.

- 88- Faglia G, Arosio M, Bazzoni N: Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21: 575-595, 1992.
- 89- Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F, Chnson P, Frohman LA, Gaillard R., Ghigo E., Ho K., Jaquet P., Kelinberg D., Lamberts S., Laws E., Lombardi G., Sheppard MC., Thorner M., Vanve ML., Wass JA., Guistina A. Consensus statement: medical management of acromegly. *Eur J Endocrinol* 153:737-740, 2005.
- 90- Ludecke DK., Abe T. Transsphenoidal microsurgeryfor newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1.000 operations. *Neuroendocrinology* 83: 230-239, 2006.
- 91- Beck-Peccoz P., Persani L., Montovani S., Cortelazzi D, Asteria C. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism* 45 (8 Suppl 1): 75-79, 1996.
- 92- Gola M., Bonadonna S., Maziotti G., Amato G., Guistina A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 29 (1):86-93, 2006.
- 93- Zatelli MC., Piccin D., Ambrosio MR., Bondanelli M., Uberti EC. Antiproliferative effects of somatostatin analogs in pitiuitary adenomas. *Pitiuitary* 9:27-34, 2006.
- 94- Van der Lely AJ., Kopchick JJ. Growth hormone receptor agonists. *Neuroendocrinology* 83:264-268, 2006.
- 95- Burt MG., Ho KK. Newer options in management in acromegaly. *Intern Med J* 36:437-444, 2006.
- 96- Sheehan JP., Jagannathan J., Pouratian N, Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pitiuitary Adenomas: a review of the literature and our experience. *Front Horm Res* 34: 185-205, 2006.
- 97- Landis CA, Masters SB, Spada A et al: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitar tumors. *Nature* 340:692- 696,1989.

- 98- Labeur M., Theodoropoulou M., Sievers C., Paez-Pereda M., Castillo V., Arzt E., Stalla GK. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 5:169-178, 2006.
- 99- Brown RL., Weiss RE. An approach to evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 6 (Suppl 9):S37-46, 2006.
- 100- Smard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurg Focus* 16:E4, 2004.
- 101- Mamelak AN, Dowd FC, Tyrrell JB, McDonald FJ, and Wilson CB: Venous Angiography is Needed to Interpret Inferior Petrosal Sinus and Cavernous Sinus Sampling Data for Lateralizing Adrenocorticotropin-Secreting Adenomas. *Journal of Clin Endocrinol and Metab* Vol: 81, No.2, 475-481, 1996.
- 102- Utz AL., Swearingen B., Biler BM. Pituitary surgery and post operative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* 34:459-478, 2005.
- 103- Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary* 8:31-38, 2005.
- 104- de Divitiis E, Cappabianca P: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, in Pickard JD (ed): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. New York, Springer-Verlag, 2002, vol 27, pp 137-177.
- 105- Phillips M.I., Wang H., Kimura B., Speth R.C. and Ghazi N. (1995). Brain angiotensin and the female reproductive cycle. In Mukhopadhyay, A.K. and Raizada M.K. (ed.), *Tissue renin-angiotensin systems*, Plenum, New York, pp. 357-370.
- 106- Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi. 1. Baskı. Editör: Ziyal İ., Erbaş T. Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara pp: 138-168, 2008.
- 107- Sanno N., Teramoto A., Osamura Ry. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J neurooncol* 54:179-186, 2001.
- 108- Chanson P., Brochier S. Non-functioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 28 (11 Suppl International) : 93-99, 2005.

- 109- Minniti G., Jaffrain-Rea ML., Osti M., Cantore G., Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 30:167-175, 2007.
- 110- Black PM, HSV WD, Klibanski A., Kliman B et al :Hormon production in clinically non functioning pituitary adenomas. *J:Neurosurgery* 66: 244-250,1987
- 111- Ebersold MJ, Quast LM, Laes ERJ, et al: Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J. Neurosurgery* 64: 713-719,1986.
- 112- Kreutzer J, Vance M. L., Lopes M. B. S., Laws E. R., Jr.: Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 86(9):4072-4077, 2001.
- 113- Thapar K., Laws ER. Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA*: WB Sanders S Company pp 1169-1206, 2004
- 114- Laws ERJ: Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 283-292.
- 115- Laws ERJ: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 357-362.
- 116- Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transtentorial approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 31: 1008-1014: 1992.
- 117- Cappabianca, P., de Divitiis E. Endoscopy and Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 54:1043-1050, 2004
- 118- Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol* 1985;111:576 – 82.
- 119 Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPs). *Minim Invasive Neurosurg* 1998;41:66 – 73.

- 120- A9- Cappabianca P., Cavallo LM., de Divitiis E. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 55:933-941, 2004
- 121- Spencer W, Das K, Nwagu C, et al: Approaches to the sellar and parasellar region: Anatomic comparison of the microscope versus endoscope. *Laryngoscope* 109:791-794, 1999.
- 122- Alfieri A, Jho HD: Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: Surgical approaches. *Neurosurgery* 49:354-360, 2001.
- 123- Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB: Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transeptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc* 74:661–670, 1999
- 124- Liu JK., Weiss MH., Couldwell WT. Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14:93-107, 2003.
- 125- Zervas NT: Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, 1984, pp 377-385.
- 126- Laws ER, Fode NC, Redmond MJ: Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy: an assessment of benefits and risks in 158 patients. *J Neurosurg* 63:823-829, 1985.
- 127- Laws ER: Vascular complications of transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2:163-170, 1999.
- 128- Laws ER: Pituitary Tumors. In Little JR, Awad IA (eds): *Reoperative Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 106-112.
- 129- Yap LB., Turner HE., Adams CB., Wass JA. Undetectable post operative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol* 56:25-31, 2002.
- 130- Guistina A., Barkan A., Casanueva FF., Cavagnini F., Frohman L., Ho K., Veldhuis J., Wass J., Von Werder K., Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529, 2000.
- 131- Laws ER Jr: Acromegaly and gigantism in Robert H Wilkins, *setti spangachy* (eds) *Neurosurgery* pp:1317-1320, 1996.

- 132- Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, Cohan P, DeSalles A, Becker DP, Martin NA: The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. *J Neurosurg* 102:832–841, 2005.
- 133- Garcia AS, Rhoton AL Jr: Speculum opening in transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 59 [Suppl 1]: ONS35–ONS40, 2006.
- 134- Shang-Ze L, Gui-Fa W. Some anatomical data related to the transnasosphenoidal resection of pituitary fossa tumours. *Chinese Med J* 99:602 – 603, 1986.
- 135- Helal MZ. Combined micro-endoscopic trans-sphenoid excisions of pituitary macroadenomas. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 252:186–189, 1995.
- 136- A7 Ogawa T., Matsumoto K., Nakashima T., Okano M., Ono Y., Fukushima K., Yuuen K., Akagi H., Nishizaki K. Hypophysis surgery with or without endoscopy. *Auris Nasus Larynx* 28: 143–149, 2001.
- 137- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40:225–237, 1997.
- 138- A Cappabianca P., Cavallo ML., Colao A., de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg* 97:293–298, 2002.
- 139- Elias WJ, Laws ER Jr: Transsphenoidal approaches to lesions of the sella, in Schmidek HH (ed): *Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*, ed 4. Philadelphia: WB Saunders, 2000, Vol 1, pp 373–384 me Medical, 1993, pp 61–73.
- 140- Laws ER Jr, Kern EB: Complications of transsphenoidal surgery, in Laws ER Jr, Randall RV, Kern EB, et al (eds): *Management of Pituitary Adenomas and Related Lesions With Emphasis on Transsphenoidal Microsurgery*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1982, pp 329–346.
- 141- Cockroft KM, Carew JF, Trost D, et al: Delayed epistaxis resulting from external carotid artery injury requiring embolization: a rare complication of transsphenoidal surgery: case report. *Neurosurgery* 47:236–239, 2000.

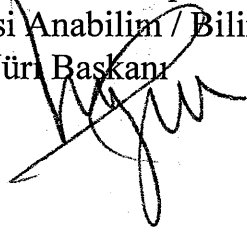
- 142- Candrina R, Galli G, Bollati A: Subdural and intraventricular tension pneumocephalus after transsphenoidal operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1005–1006, 1988 (Letter)
- 143- Cappabianca P, de Divitiis E: *Endoscopic Pituitary Surgery*. Tuttlingen, Endopress, 2003.
- 144- Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, Del Basso De Caro M, Esposito F., Cirillo S, Lombardi G, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 45:1–8, 2002.
- 145- Nasser SS, Kasperbauer JL, Stome SE, McCaffrey TV, Atkinson JL, Meyer FB: Endoscopic transnasal pituitary surgery: Report on 180 cases. *Am J Rhinol* 15:281–287, 2001.
- 146- Cavallo LM., Fabbro MD, Jalalod'din H., Messina A., Esposito I., Esposito E., de Divitiis E., Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks. *Surg Neurol* 67 : 342–347, 2007.
- 147- Cavallo LM., de Divitiis O., Aydin A., Messina A., Esposito F., Iaconetta G., Kiris T., o Cappabianca P., Tschabitscher M.. Extended Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach To The Suprasellar Area: Anatomic Considerations—Part 1. *Neurosurgery* 61:ONS-24–ONS-34, 2007
- 148- Tabae A., Anand VK., Barón Y., Hiltzik DH., Brown SM., Kacker A., Mazumdar M., Schwartz TH. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis *J Neurosurg* 111:545–554, 2009.
- 149- Jarrahy R, Berci G, Shahinian HK. Assessment of the efficacy of endoscopy in pituitary adenoma resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1487 – 1490,2000.
- 150- Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier Puel F, Lescene R. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1998;49:293-300.
- 151- Imaging of the pituitary and parasellar region Zee CS, Go JL, Kim PE, Mitchell D, Ahmadi J *Neurosurg Clin N Am* 14 : 55–80, 2003.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim / Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan


"Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal-Transfenoidal Cerrahi Etkinliğinin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması" başlıklı, Dr.Hakan Özalp'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/03/2010

Prof.Dr.Nihat EGEMEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim / Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı



Doç.Dr.Ağahan ÜNLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim/
Bilim Dalı
Tez Danışmanı



Doç.Dr.Ayhan ATTAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim /
Bilim Dalı
Üye

