

T.C.  
BEZM-İ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANA BİLİM DALI



HİPOFİZ ADENOMLARINDA TRANSFENOİDAL CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI  
GÖRME ALANI ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şeref ÖZTÜRK  
(Uzmanlık Tezi)  
Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. M. Hakan SEYİTHANOĞLU  
İstanbul 2011



# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	1-3
ÖNSÖZ .....	4-5
KISALTMALAR .....	6
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	7
TABLolar DİZİNİ .....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	8-9
2. GENEL BİLGİLER .....	9
2.1. Tarihçe.....	9-11
2.2. Embriyoloji.....	11-12
2.3. Fizyoloji.....	12
2.4. Anatomi.....	13
2.4.1. Nazal Kavite .....	13
2.4.2. Sfenoid Sinüs.....	14-15
2.4.3. Sella Tursika.....	16-17
2.4.4. Diafragma Sella.....	17
2.4.5. Hipofiz Bezi.....	17-18
2.4.6. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi.....	18
2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar.....	18-20
2.5. Epidemiyoloji .....	21
2.6. Patoloji.....	21-22
2.7. Sınıflama.....	23-27
2.8. Ayırıcı Tanı.....	27-28
2.9. Radyolojik Bulgular.....	28-32
2.10. Klinik Belirti ve Bulgular.....	32-33
2.11. Tanı ve Tedavi.....	33-34
2.11.1.Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları.....	34
2.11.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular .....	34-35
2.11.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi .....	35
2.11.1.3. Medikal Tedavi.....	36
2.11.1.4. Cerrahi Tedavi .....	37-39

2.11.2. Growth Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları.....	39
2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular .....	39-41
2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi .....	41
2.11.2.3. Cerrahi Tedavi .....	41-43
2.11.2.4. Medikal Tedavi.....	43
2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi .....	43
2.11.2.6. Yeniden Tümör Olusması .....	43-44
2.11.3. Kortikotrop Adenomlar .....	44
2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular .....	44-45
2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi .....	45-47
2.11.3.3. Cerrahi Tedavi .....	47-48
2.11.3.4. Radyasyon Tedavisi .....	48
2.11.3.5. Medikal Tedavi .....	49
2.11.3.6. Bilateral Adrenaektomi .....	49
2.11.4. Tirotrop Adenomlar.....	49-50
2.11.5. Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları.....	50-51
2.12. Cerrahi Yaklaşımlar.....	51-52
2.12.1. Transsfenoidal Yaklaşımlar.....	53-54
2.12.1.1. Endonazal Yaklaşımlar .....	54-55
2.12.1.2. Endoskopik Yaklaşım .....	56-58
2.12.1.3. Sublabial Yaklaşım .....	58-59
2.12.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş .....	59-60
2.12.1.5. Tümör Çıkarılması .....	60-61
2.12.1.6. Rekonstrüksiyon ve Kapama .....	61
2.12.1.7. Komplikasyonlar .....	61-63
3. GÖRME YOLLARININ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	63
3. 1. Retina.....	63-66
3. 2. Optik Sinir.....	66-69
3. 3. Optik Kiyazma.....	69
3. 4. Optik Traktus.....	70
3. 5. Lateral Genikulat Nukleus.....	70
3. 6. Optik Radyasyo.....	71
3. 7. Oksipital Korteks.....	71

4. PERİMETRE.....	71
4. 1 Terminoloji.....	71-72
4. 2. Normal Görme Alanı.....	72
4. 3. Perimetre Çeşitleri.....	73-74
4. 4. Güvenirlik Göstergeleri.....	74-76
5. KİYAZMAL PATALOJİLERDE GÖRME ALANI BULGULARI.....	77
5. 1. Ön Kiyazmal Lezyonlar.....	77
5. 2. Orta Kiyazmal Lezyonlar.....	78
5. 3. Arka Kiyazmal Lezyonlar.....	78
5. 4. Yan Kiyazmal Lezyonlar.....	78
6. MATERYAL VE METOD.....	79
6. 1. Hastaların Genel Özellikleri.....	79
6. 2. Premedikasyon.....	80
6. 3. Ameliyat Tekniği.....	80-81
6. 4. İstatistiksel Analiz.....	81
7. BULGULAR .....	82-88
8. TARTIŞMA .....	89-92
9. SONUÇ .....	93-94
10. KAYNAKLAR .....	95-106
11. ÖZET .....	107
12. SUMMARY .....	108

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimin başlangıcından itibaren engin mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimize büyük katkı sağlayarak bizleri hep daha ileriye taşıyan, tezimin yazım ve kontrol aşamalarındaki titiz çalışmalarıyla beni yüreklendiren klinik şefimiz ve hocamız sayın Doç. Dr. Nezih Özkan'a,

Hayatımızın her aşamasında bize her konuda yardımcı olan, bilgisinden ve engin tecrübelerinden ders aldığımız, bize hekimlik mesleği ve beyin cerrahı olmanın onur ve gururunu öğreten, hayat boyu hep örnek alacağımız sayın klinik şef yardımcımız Op. Dr. Erhan Emel'e,

Bizleri bir ağabey şefkatiyle kucaklayan, güler yüzü eksik olmayan, sakinliği, sabrı ve becerisi ile bizlere ışık tutan, cerrahi nosyonu ile eğitimimizde büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanması aşamasında bana desteğini esirgemeyen ağabeyim başasistanımız sayın Yrd.Doç. Dr. M. Hakan Seyithanoğlu'na,

Nöroşirurjiyi bir yaşam felsefesi olarak kabul eden, bilimsel yöndeki çalışmaları ve gayretiyle bizlere örnek olan, daha asistanlık eğitimimin ilk yıllarında bana güvenerek vaka veren ve bu desteğini ömür boyu unutmayacağım ablam sayın Doç. Dr. Feyza Karagöz Güzey'e,

Kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum, bize özgüven aşıl原因an, kliniğimize getirdiği farklı hava ile cerrahi anlamda rutin dışına çıkmamızı sağlayan ağabeyim sayın Op. Dr. Talat Cem Ovalıoğlu'na,

Bizlere bilgi ve tecrübelerini usanmadan aktaran, Pediatrik Nöroşirurjiyi bana sevdiren, pratikliği ile bize çok şey katan ağabeyim sayın Op. Dr. N. Serdar Baş'a,

Bizlere daima bir abla şefkatiyle yaklaşan ve tecrübelerinden azami miktarda faydalandığım Op. Dr Meliha Gündoğ'a,

Kısa bir süre de olsa çalışma fırsatı yakaladığım cerrahi nosyonu , hastalarını sahiplenışı,disiplini ve mesleğine aşk ile bağlı oluşuna saygı duyduğum Yrd.Doç.Dr. Hakan Hanımoğlu'na,

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında beraber çalıştığımız kıdemlilerim Op. Dr. Cem Karabulut, Op. Dr. Arsal Acarbaş'a, Op. Dr. Abdurrahman Aycan'a,

Berber alıştığım, bana asla kıdemlilik yapmayan ve her konuda yardımcı olan, kıdemlilerim Op. Dr. Murat Karacan'a, Op. Dr. Burak Eren'e ve Op. Dr. Kazım Doğan'a

Kader arkadaşlarım; Dr. Serkan Kitiş'e, Dr. Tolga Turan Dündar'a, Dr. Serdar evik'e, Dr. şevket Evran'a, Dr. Fatih alış'a, Dr. Enes Akkaya'ya,

Servis hemşirelerimiz ve servis personellerimize, sekreterimiz Aysel Gülecine

Sadece tezimde değil hayatımın her anında bana desteğini esirgemeyen, sevgisini hep kalbimde hissettiğim, sevgili eşim, hayat arkadaşım ve dünyanın en tatlı, en değerli varlığı Oğlum Kağan'ı bana hediye eden her şeyim biricik eşim Senem Öztürk'e,

Beni bugünlere getiren, tüm hayatım boyunca yanımda olup desteklerini hep hissettiğim, beni ben yapan sevgili annem Aynur Öztürk'e babam şerafetin Öztürk'e ve kardeşim Ayşen Öztürk'e,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

İstanbul, 2011

## KISALTMALAR

M.S. : Milattan Sonra

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

GH : Büyüme Hormonu

GHRH : Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

FSH : Folikul-Stimulan Hormon

LH : Luteinizan Hormon

PRL : Prolaktin

CRH : Kortikotropin Serbestletici Hormon

TRH : Tirotropin Serbestletici Hormon

GnRH : Gonadotropin Serbestletici Hormon

PIF : Prolaktin İnhibitory factor (Dopamin)

ADH : Antidiuretik Hormon

MEN : Multiple Endokrin Neoplazi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRI : Magnetic Resonance Imaging

LGN:lateral genikulat nükleus

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

IGF-1 : İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1

PEG : Polietilenglikol

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

SSTR : Somatostatin Reseptoru

IRMA : İmmunoradyometric Assay

IPS : İnferior Petrozal Sinus Orneklemesi (IPS)

DI : Diabetes İnsipitus

LED : Lomber Eksternal Drenaj



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sekil 1. Adenohipofiz ve norohipofizin embriyolojik gelişimi .....	6
Şekil 2. Sella tursikaya Transsfenoidal yaklaşımlar.....	
Resim 1. Sellar bölgedeki kemik yapılar ve foramenler .....	13
Resim 2. Diafragma sella ve çevre nörovasküler yapılar .....	15
Resim 3. Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları.....	18

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması .....	22
Tablo 2. Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırılması .....	23
Tablo 3. Vezina Sınıflaması .....	24
Tablo 4. Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması) .....	25
Tablo 5. Suprasellar Büyümeye Göre Sınıflama .....	25
Tablo 6. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler.....	27
Tablo 7. Hasta Gruplarının Cinsiyete Göre Sınıflaması .....	78
Tablo 8. Hastaların Yaş Ortalamalarına Göre Sınıflandırılması.....	79
Tablo 9. Hastaların Kliniğe Başvuru Nedenlerine Göre sınıflandırılması.....	80
Tablo 10. Hastaların Klinik Tanılarına Göre Sınıflandırılması.....	80
Tablo 11. Adenomların Sellar Lokalizasyona Göre Sınıflandırılması.....	80
Tablo 12. Adenomların Kiyazma Basısı Varlığına Göre Sınıflandırılması.....	81
Tablo 13. Hastaların Preop Ve Postop MD Ve PSD değerlerine göre sınıflandırılması..	82

# 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 menengiomlardan 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 nöroşirürji, endokrin ve radyoşirürjiyi 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 transkranal 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.

Görme alanı testi Hipofiz adenomlu hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası hastaların görme fonksiyonlarını değerlendirmede ve dolayısıyla yapılan ameliyatın etkinliğini ölçmede kullanılan çok önemli bir parametredir. Bu uzmanlık tezinde 2006-2010 yılları arasında kliniğimizde mikroskobik endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilen 20 hipofiz adenomlu olguda; yaş, cinsiyet, şikayet, tümörün endokrin tipi, ve görme alanı bulguları değerleri karşılaştırılan hastalarda, yapılan ameliyatın özellikle Görme Alanı parametresi üzerinden etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 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 transkraniyal yol kullanılmıştır, ancak mortalitesinin yüksek olmasından dolayı cerrahlar vazgeçmek zorunda kalmışlar ve alternatif ekstrakraniyal 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 hipofizektomi 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 transkraniyal 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 oluşturmadan 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, kommunikan 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 teknolojideki 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 pituiter 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) embriyonal 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. Glanduler 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.

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 sinüsoidleri oluşturur. insanlarda kesenin arka ince kısmı, hipofizin pars intermediasını veya intermedial lobu oluşturur. Hücre kordonları birbirleriyle anastomozlar yaparak önceki düzenlerini kaybederler ve adenohipofizin parankimini oluştururlar.

Nörohipofizin gelişimi daha geç dönemde olur. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru uzanan infundibulum (nörohipofizeal divertikulum), nörohipofize farklılaşır. Median eminens, infundibular stem ve pars nevroza, 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. immunopozitif 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 salınır. 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 salınım 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 stimule veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar. Bunlar içinde kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) yalnız stimulatör olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamusun hem stimule 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 sentezlenip gelen hormonlar nörohipofizdeki sinuzoidler 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 yapılaçak cerrahi girişimlerde ister transsfenoidal isterse transkranial 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 ekstraokuler felç gibi komplikasyonlar görülebilir (41).

### 2.4.1. Nazal Kavite

Nazal kavite; altta maxilla, dışta superior, middle ve inferior nazal konkalar, üstte etmoidin kribriform 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 oluşan septumdur. Kemik septum; ön tarafta nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendikuler kısmından oluşur .

Kavitenin içi, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan mukoz membranla döşelidir. Muköz membran septuma gelindikçe kalınlaşırken nazal kavitenin tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde oldukça inceldir. 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 inerve 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 nasi 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 tursica 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 enstrüman seçimini belirlemede önemlidir.

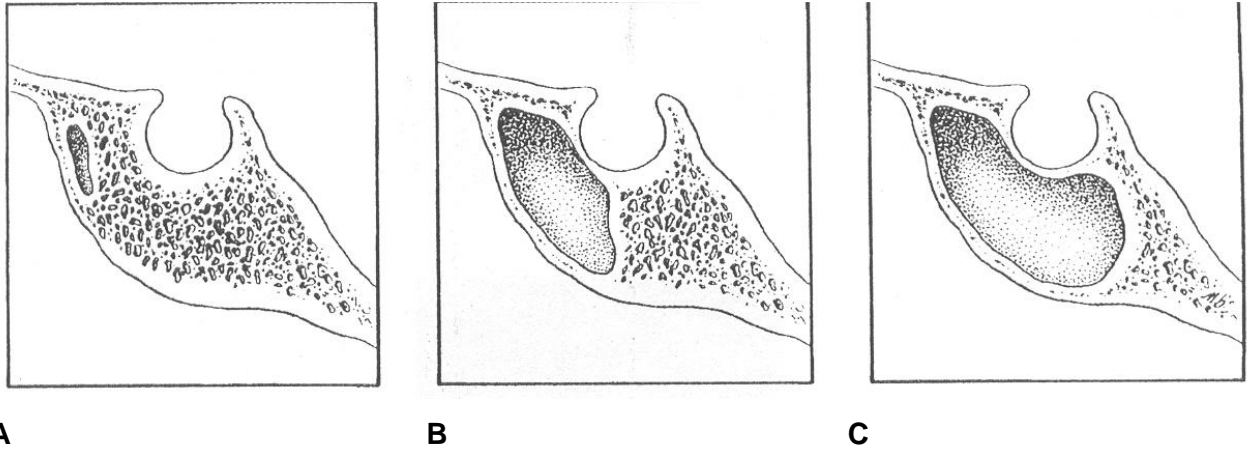
Transsfenoidal cerrahide sıklıkla kullanılan spekulumun uzunluğu 9 cm'dir ve ucu mutlaka sfenoid sinüsün anterior duvarına konulmalıdır. Sella tabanına ulaşmak için 9 cm'lik spekulum uzunluğuna sfenoid sinüsün derinliği (2 cm veya daha fazla) ilave edilmelidir. Anterior sellar duvar ve sellar tabanın 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 minor 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 deviye olur 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 inferiorunda rostrum, anteriorunda sfenoid krest ile belirlenir. Rostrum; vomer, etmoidin perpendiküler laminası ile sfenoid kristalarla temas içindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzdedir ve ortalama çapı 3,3 x 2,3 mm'dir. Sfenoid sinüsün osteumlarını 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 maxiller sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Maksiller sinir % 40 olguda, mandibuler sinir ise % 4 olguda sinüs içine protrüde olabilir. Trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları inferolateral kısmında bulunur ve iyi pnömatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler (44).



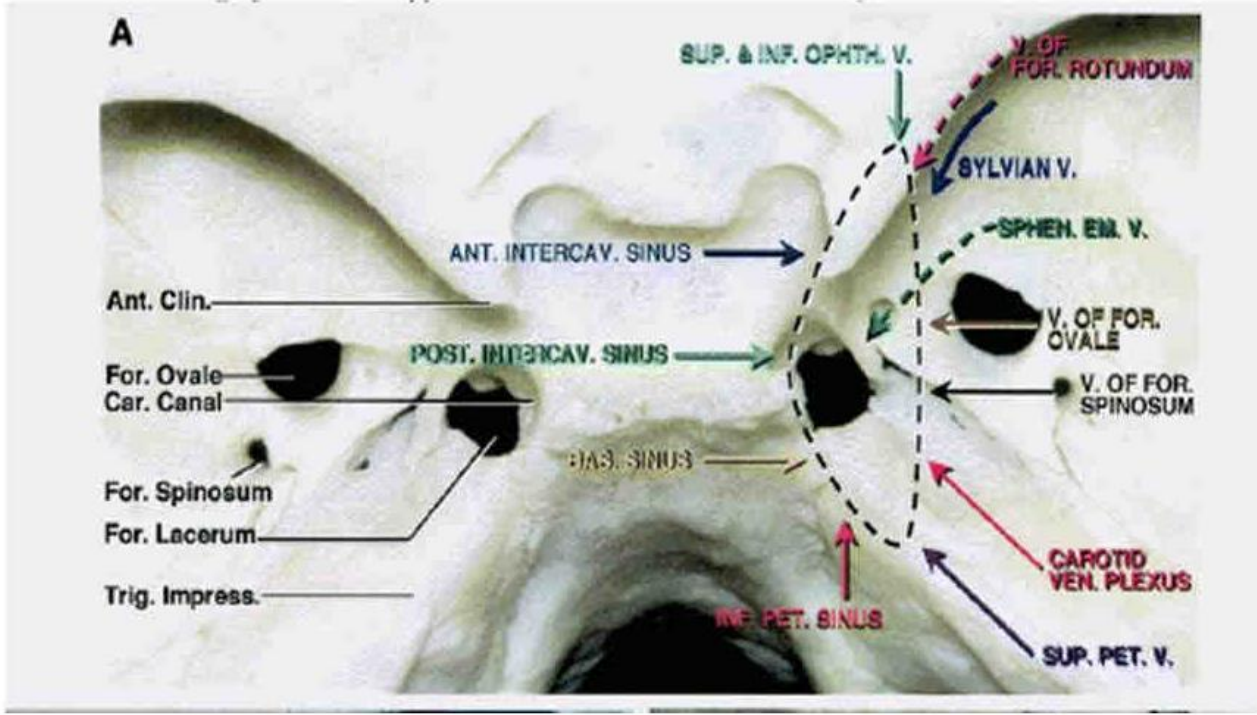
**Şekil 1: Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C).**

### 2.4.3. Sella Tursika

Sella tursika, sfenoid kemiğın 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 kemiğın dorsal yüzünde lokalize olan Sella Tursika'nın önünde optik kiazma, arkasında klivus, lateral kenarlarında kavernoöz sinüs ve üstünde hipotalamus vardır. Sella Tursika'nın ortasındaki hafif çukurluk pituiter fossa adını alır. Pituiter 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 .

Pituiter 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. Tuberkulum 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.



**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.)

#### 2.4.4. Diafragma Sella

Sella Tursika'nın tavanını oluşturur ve hipofiz bezini çevreler, ortasındaki açıklıktan pituiter hipofiz sapı geçer . Diafragma sella, infundibulum etrafında incedir, periferine 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.

#### **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, pituiter hipofiz sapının alt kısmını çevreleyerek pars tuberalisi meydana getirir. Posterior lob oldukça yumuşaktır ve sellar duvara yapışıktır, 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 kanlanmasını sağlarlar. Bunlar içinde hipofizin arteriyel beslenmesinde en önemli paya sahip damar inferior hipofizer arterdir. Çapı hipofizin diğer arteriyel yapılardan daha büyüktür (48). İnférieur hipofizer arter karotis internanın kavernoöz 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. İnfundibulumdaki 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 Nörovaskuler Yapılar**

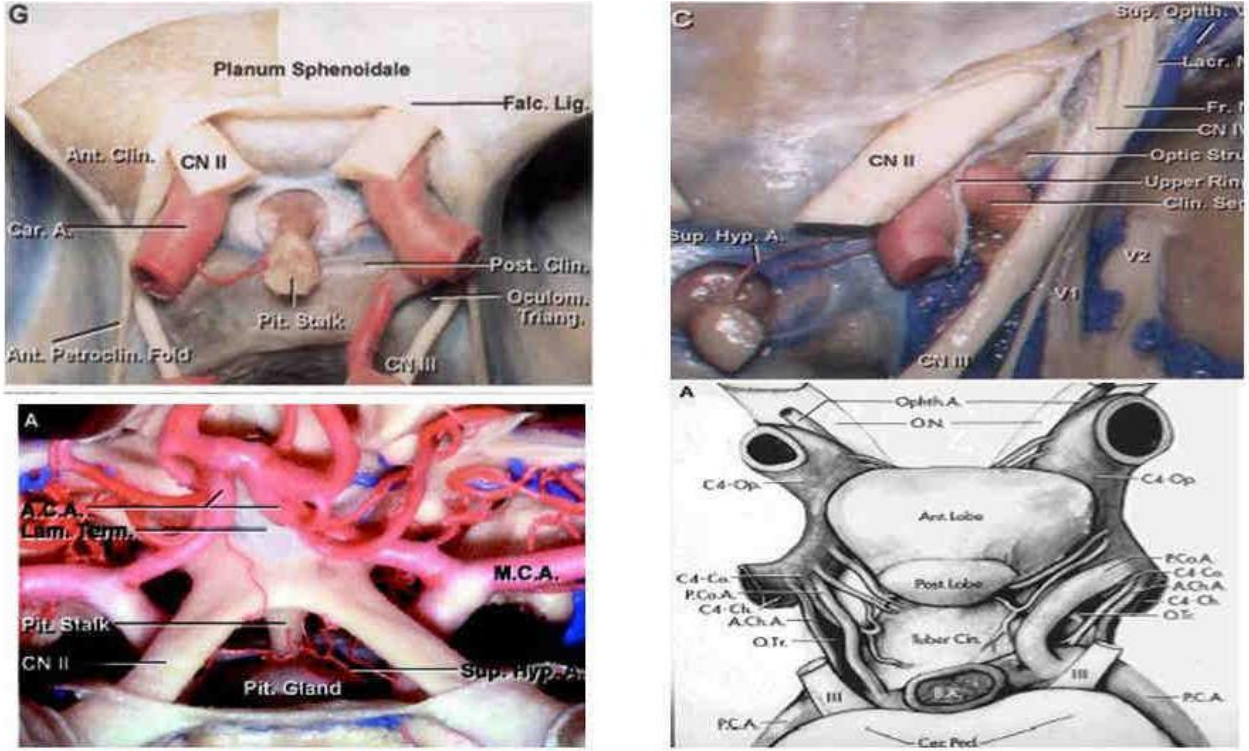
İnternal karotid arter, petröz apekteki karotid kanaldan çıktıktan sonra Gasser Ganglionu'nun hemen medialindedir ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılır. Yukarı, öne ve içe doğru uzanarak Sella Tursika'nın lateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüse girer. Genelde hipofiz bezinin dış yüzü ile 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 kavernoze sinüste, % 4 oranında sfenoid sinüste izlenmiştir (41).

Kavernöz sinüsler; sfenoid sinüs, sella ve hipofiz bezinin her iki yanında bulunurlar. Kavernoze 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. Kavernoze sinüsün iç duvarı, sfenoid kemiği çevreleyen periost tarafından meydana getirilir. Kavernoze 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 interkavernoz sinüsler hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre anterior interkavernoz sinüs ve posterior interkavernoz sinüs olarak adlandırılır. Anterior interkavernoz sinüs posteriordan 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 komunikan 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. İnfundibular 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, tuberkulum 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 tuberkulum sellanın büyük olması, sellaya ulaşımı kısıtlayacaktır. Tuberkulum sella düze yakın olabileceği gibi yukarı 3 mm'ye kadar çıkıntı yapmış da olabilir ve posteriora, normal kiazma sınırına uzanabilir. Prefikse kiazmada superiora uzanan tuberkulum sella, transsfenoidal yaklaşımı kısıtlamazken transkranyal 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 görünümündürler 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. **Granluler** 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 tuberalisden meydana gelir ve çok hassas bir şekilde düzenlenen hormon sentez ve salınım yeridir. Adenohipofiz fonksiyonel ve ultrastrüktürel 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. Adrenokortikotropik 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 diffuz, sinuzoidal 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 retikuler fiberlerin gümüşle boyanması ile görülür. Hipofiz adenomları genellikle iyi sınırlı, yoğunlaşmış retikülün hücrelerden meydana gelen fibroz 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**

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

İmmunohistokimya ve elektron mikroskop kullanımı hipofiz adenomlarının 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 sitogenezisle ilişkisinin çok az olduğu görülmüştür.

**Tablo 2.** Hipofiz Adenomlarının Patolojik Sınıflandırması (58)

		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
	Mammomatotropik 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. Diffuz 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 destruksiyon vardır (59) (tablo 3).

**Tablo 3. Vezina Sınıflaması**

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

**Tablo 4. Radyolojik Sınıflama (Hardy sınıflaması)**

<b>Evre 0</b>	İntrapituiter adenom, çap< 1 cm, normal sella
<b>Evre 1</b>	İntrapituiter adenom, çap< 1 cm, fokal bir taşma veya sellada minor değişikliklerin görülmesi
<b>Evre 2</b>	İntrasellar adenom, çap> 1 cm, genişlemiş sella fakat erozyon yok
<b>Evre 3</b>	Diffuz adenom, çap>1 cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya Destrüksiyon

**Tablo 5. Suprasellar Büyümeye Göre Sınıflama**

<b>Simetrik</b>	<b>A</b>	Sadece suprasellar sisterne büyümüş
	<b>B</b>	3. ventrikül reseslerine uzanmış
	<b>C</b>	Ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş
<b>Asimetrik</b>	<b>D</b>	İntrakranial intradural anterior, medial, posterior
	<b>E</b>	Extrakranial, extradural ( lateral kavernoz )

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- İmmunhistokimyasal profil
- 5- Ultrastrüktürel 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 infiltrate 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:**

<b>Adenohipofiz kaynaklı tümörler;</b>	Hipofiz adenomu
	Hipofiz adenomu-nöral koristoma (hipofiz adenom-gangliositoma).
	Hipofizer karsinom
<b>Nörohipofiz kaynaklı tümörler</b>	Granüler cell tümör
	Posterior lob veya hipofiz sapı astrositomu.
<b>Nonhipofizer kaynaklı tümörler</b>	Kraniofaringiom.
	Germ cell tümör.
	Glioma (hipotalamik, optik sinir veya kiazma, infundibulum).
	Meningiom.
	Kordoma
<b>Nonhipofizer kaynaklı nadir tümörler</b>	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
<b>Metastatik tümörler</b>	Karsinom
	Plazmasitom
	Lenfoma
	Lösemi
<b>İnflamatuvar durumlar</b>	Piyojenik infeksiyon veya abse
	Granulomatöz infeksiyon
	Mukosel
	Lenfositik hipofizitis

	Sarkoidozis
	Langerhans cell histiositozis
	Giant cell granulom
<b>Vasküler lezyonlar</b>	Sakküler anevrizma (intrakavernöz karotid, supraklinoid karotid, anterior kommunikan 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, parasellar veya intrasellar kalsifikasyonlar sella tabanı erezyonu ve dorsum sellanın incilmesi 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 tuberkulum 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, Gadoliniumlu 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 pituiter 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 kavernoöz sinüs invazyonunu her zaman gösterememesi önemli bir dezavantajdır. Adenomun sınırı ile kavernoöz 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 görüntüleme 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 extraaksiyal 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, kavernoöz sinüs ve pituiter 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 arteriyel 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 mikroadenom 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 .

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 makroadenomlar 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 görüntülemesinde 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 pituiter infundibulum ortaya konamamışsa intrasellar araknoid kist veya nekrotik intrasellar tümör düşünülmemelidir (62).

**Serebral Anjiografi:** 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 yumuşak dokuların yanı sıra vasküler yapıları göstermedeki başarısından sonra konvansiyonel serebral anjiografinin 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, Cushing 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 olağanüstü 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 hipopituitarizm 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 monokuler 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 değerin 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 yks ve fizik muayane bulguları ile genel olarak hormon profili hakkında kabaca fikir sahibi olunur. Endokrin incelemeye PRL, GH, IGF-1, ACTH, LH, FSH, TSH,  $\alpha$ -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 yapılıp anatomik olarak teşhis konulurken bu işlem günümüzde yüksek znrl 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 grlirken kadınlarda genelde mikroprolaktinomalara rastlanır. Kadın/erkek oranı makroprolaktinomalarda 1/1 iken

miroprolaktinomalarda 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, erkelerde ise daha ileri yaşıdır. 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 prolaktinomalı hastalarda bu yüzden infertilite ve hipogonadizm gelişir. Prolaktinomalı 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 insulinomanın 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 infiltrate 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 seyreder ve hipofiz MR görüntülemeye 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 hiperprolaktinematik hastaların 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- Pituitar 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 risk olduğu sfenoid sinüsü 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 pituitar 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 alınmaz ve adenom büyümeye devam edebilir. ikinci 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 bazı 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 arasında 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'dur. 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 dolayındadır. 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. Grows 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 insulin 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 Yg/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 paranazal 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 yastıkcığının kalınlığı artmıştır. Ter ve sebace bezlerin hipertrofi sonucu terleri aşırı yağlı ve pis kokuludur.

Hastaların % 70'inde görülen eklem ağrıları eklem kartilajında kalınlaşma, periartikuler 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 hipertrofi ve diastolik kalp yetmezliği gelişir. Hastaların % 60'ında aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları görülür. GH'nun anti-insuliner, lipolitik ve anabolik etkileri vardır. Bu nedenle, akromegalik hastalarda lipoliz artar, kas dokusunda glikoz tüketimi azalır ve insulin 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 hikayesi ve kolonik polip hikayesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir (82,83). 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  $1\ \mu\text{g/L}$  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 remisyona ulaşılabilirliğini gösterir.

Mikroadenomlarda cerrahi tedavi ile % 70'inde biyokimyasal kür sağlanabilirken, makroadenomlarda bu oran % 50'dir. Cerrahi remisyona ulaşılabilirliği 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 remisyona ulaşılabilirlik, 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'nin 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 remisyona ulaşılabilirlik 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 . 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 (76,81).

**Kabergolin:** Dopamin 2-reseptör selektif agonistidir. 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 reseptör 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 (81).

#### **2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi**

Radyasyon tedavisi, cerrahi sonrası hastalığın nüksünde ya da devamında adjuvant tedavi olarak düşünülmelidir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 15 yıla kadar uzayabilir. Gamma kufe 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 kufe radyocerrahi ile hastaların % 30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir .

#### **2.11.2.6. Yeniden Tümör Oluşması**

Akromegalik hastaların cerrahi tedavisinde endokrin remisyona elde edilir ve ilk 10 yılda % 8 yeniden tümör oluşumu görülür. Nüks akromegalili birçok hasta yeniden cerrahiye adaydır. Nüks vakalarda cerrahi ile remisyona başarılamazsa adjuvant radyasyon tedavisi bir sonraki basamaktır .

### **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 görülür. 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 görülen nedendir. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık mortalite oranı % 50'ye kadar yükselebilir .

#### **2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular**

Cushing hastalığının semptomları, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda oluşur. Santral obezite, aydede yüz, supraklavikuler bölgede ve ensede yağ depolanması Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Cushing hastalığında cilt ve cilt altı dokusunun atrofisine bağlı ve bağ dokunun değişiklikleri sonucu cilt inceleyerek 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).



### 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 diurnal ritmi bozulmuştur. Uyku esnasında saat 24'te alınan gece yarısı kortizolünün 1.8 Yg/dl'den düşük olmaması Cushing hastalığını düşündürür . Tükürük kortizolu, serum serbest kortizolünü yansıtır ve sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir .

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 (75). Sağlıklı insanlarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyleri IRMA (İmmunoradyometric 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 supresyon testidir, hiperkortizolemiyi doğrulamak için kullanılmalıdır. Düşük doz dexamethasone supresyon testi ile hipotalamik-hipofizeradrenal aksdaki otonomi gösterilir . Plazma kortizol değerlerinin 1 mg dexamethasone sonrasında 1.8 µg /dL'nin üzerinde olması endojen hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir . Hiperkortizolemi oluşturan bütün durumlarda düşük doz dexamethasone supresyonuyla kortizol seviyelerinde azalma görülmez. Gece boyu düşük doz dexamethasone supresyon 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 supresyon 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'ın üzerinde olması Cushing hastalığının göstergesi olarak değerlendirilir (75). Phenytoin, phenobarbitone, carbamezepine ve rifampisin dexamethasone klerensini artırır 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 supresedir 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 suprese 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 supresyon sağlanamazsa ektopik kaynaklı ACTH veya adrenal tümör düşünülür (37, 62). Cushing hastalığında yüksek doz dexamethasone supresyon 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 stimulyasyon testi ektopik ACTH üreten lezyonlardan kortikotrop adenomların ayrımında kullanılan ek bir testtir. CRH 0,1 µg/kg iv bolus şeklinde verilir. Kortikotrop adenomlu hastaların ayrımında CRH stimulyasyonu 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 stimulyasyonuna 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 dışlanmasında yararlı olabilir . Eğer ACTH fazlalığının kaynağı pituiter 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. İnférieur 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. İnférieur 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 (75). Hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi ameliyattan sonra 18 ay kadar uzun sürebilir . 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 kirli sarı ve yumuşak, yarı sıvı ve petesial 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 pituiteradrenal 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 .

#### **2.11.3.4. Radyasyon Tedavisi**

Transsfenoidal cerrahiye yanıt alınmayan 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, metirapone, aminoglutethimide ve trilostane bu gruptandır .

### **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 .

### **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 ayırımı yoktur . 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 bazı 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 .

Hastaların yarısından fazlasında görme alanı defekti gösterilmiştir. Bu tümörlerde anahtar endokrinolojik özellik, TSH düzeylerinin ve dolaşımında 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, amphetamine, oral kontrast ajanlar) da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. TSH salgılayan adenomlar glikoprotein alfa-subunitini aşırı miktarlarda salgırlar ve % 80'inde ölçümlerde yükseldiği görülür. Alfa-subunitin 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 .

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 tirotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radyoterapi gerektiğini rapor etmişlerdir (72).

### 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 . Bu adenomlar salgıladıkları hormonlarla tanımlanabilir klinik göstermezler. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozuklukları, hipopituitarizm ve bazılarında hipopituitery 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. 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, norolojik ve vizuel 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, kavernoöz sinüs ya da orta fossa içine lateral ekstansiyon ve sifenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffuz destrüksiyonu total çıkarmayı engeller. Her ne kadar pituitary fonksiyonun korunması genellikle başarılsa da operasyon öncesi defisitlerin düzelmesi çok daha zordur. Preoperatif hipopituitarizm 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 eksize 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 .

## 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
- Transsetmoidal yaklaşım



### 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 . 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 kavernöz sinüs tümörleri gibi sadece birkaç özel durumda etmoid sinüsten ekstra aksiyel yaklaşımlar kullanılabilir .

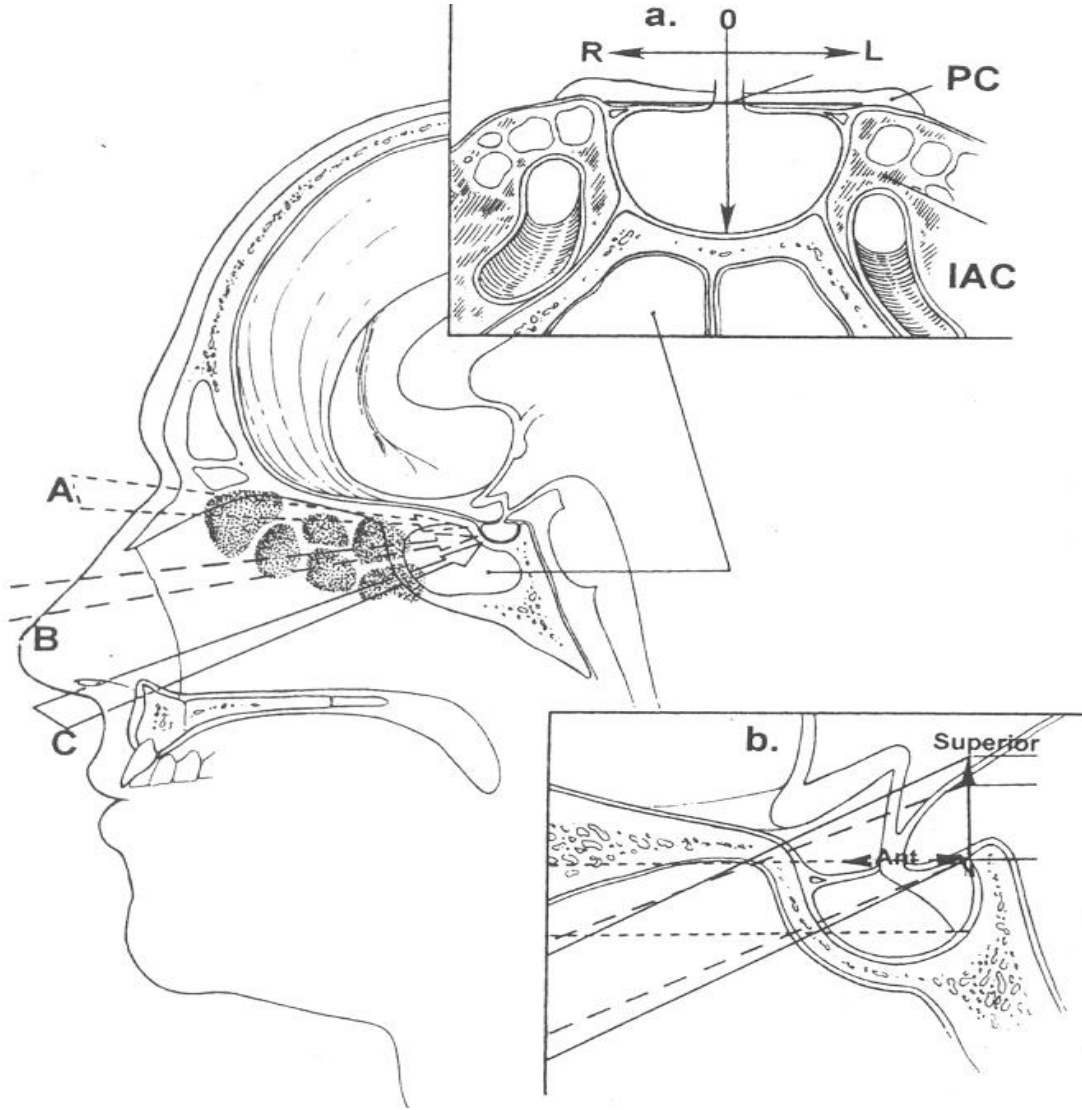
#### a) Orta hat yaklaşımları (Aksiyel yaklaşımlar)

- Superior nazal yaklaşım
- İnférieur nazal yaklaşım
- Transpalatal yaklaşım

#### b) Ekstraaksiyel yaklaşımlar

- Superior transetmoidal yaklaşım
- İnférieur 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 minor 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).

**Şekil 2: Sella tursikaya transsefenoidal yaklaşımlar** ( A: transetmoidal, B:transnazal-transsefenoidal, C: sublabyal transsefenoidal. **a:** sellanın koronal görüntüsü; ICA:internal karotid arter, PC: posteriorklinoid. **b:** sellanın sagittal görüntüsü)

### 2.12.1.1. Endonazal Yaklaşımlar

Sfenoid sinüse ve sellaya transnazal transseptal yöntemle ulaşılabilir, bu sayede sublabyal yaklaşımdaki gingival insiyondan kaçınmakla birlikte anterior nazal çıkıntının rezeke edilmesi sonucu ortaya çıkan üst dişlerde uyumsuzluk şikayetinin görülmesi azalır. Ayrıca vestibulde 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. Hastaya pozisyon verildikten sonra antiseptik solüsyonla cilt ve yüz temizlenir daha sonra, % 5 kokain solüsyonuyla ıslatılmış gazlı bezler nazal spekulum 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 seklinde 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 muköz 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.

### 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 (21). Endoskopik cerrahi alanındaki gelişmeler cerrahları endoskop yardımlı mikrocerrahi yapma konusunda heveslendirmiştir (21). Daha sonraki dönemde cerrahlar, endoskobun sadece cerrahi açılımda kullanıldığı, ameliyatın mikroskopik transnazal transsfenoidal yolla yapıldığı ve ameliyat sonunda rezidü kontrolünün yine endoskopa yapıldığı bir yöntemi benimsediler (22).

Endoskopik gereçler endoskop, fiberoptik kablo, ışık kaynağı, kamera, monitor ve video kaydedici sistem gibi farklı komponentlerden oluşur. Ekrandaki görüntü cerraha sadece cerrahi alanı gösterir (23). 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(26).

Endoskopa 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.

Enstrümanlar 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, 22). 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 kribriiform 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 diseksiyon yapmak ve koagüle etmek yeterlidir. Daha sonra sfenoid rostrum parçaları halinde çıkarılır bütün halinde çıkarılmaz çünkü bu durumda nazal mukozaya lasere olur ve kanamaya yol açar. Sfenoid sinüsün anterior duvarının alınması sellaya yaklaşmadan önce zorunludur. Aksi takdirde endoskopiyle görülen alana aletlerin girmesi mümkün olmaz. Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra etraf dokudan sızan kanamalar koagüle edilir . 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 (23).

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, kaslar 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 landmarkler 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 yaklaşırsa cerrahi alanda karışıklık olur. Makroadenomların çıkarılması sıralı olarak yapılmalıdır.

İnferior ve lateral parçalar superiordan 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 endoskopta girilerek tümör kavitesi boşaltılır. Adenom intrakapsuler olarak boşaltıldıktan sonra psödokapsülü suprasellar siternden diseke edilir. Makroadenomlar özellikle hipofiz anterior kısmına yapışır ve rezeksiyon sırasında bezi gererek postoperatif dönemde hipopituitarizme yol açabilir .

### **2.12.1.3. Sublabial Yaklaşım**

Sublabial transsfenoidal yaklaşım, endonazal transseptal yönleme kıyasla sella tabanı, klivus ve lateral sfenoid sinüste daha geniş görüş açısı sağlar. Bu nedenle özellikle sfenoid sinüsü dolduran ve klivusun üst bölgesini 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 süperior yüzeyinden mukoza diseksiyonu ile iki inferior nazal tünel yaratılır. Keskin diseksiyonla sol anterior tünel ve sol inferior tüneller birleştirilir ve nazal septumun sol tarafının bütünü etmoidin perpendikuler plate'nin gerisinde ortaya konulur. Nazal septumun bazalinin sol tarafı boyunca künt diseksiyon yapılır, nazal septumun kartilajinoz kısmı

mobilize edilir ve sağa yer değiştirilir. Kemik septumun sağ tarafı boyunca sağ posterior mukozal tünel oluşturulur ve bu aşamada transsfenoidal retraktör yerleştirilir. Retraktr yerleştirildikten sonra vomer kolaylıkla ayırt edilebilir.

Bundan sonraki aşamalar endonazal yolla aynıdır. Operasyon sonrasında sütur kullanılması, geniş insizyon, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekmesi, üst dişlerde his kaybı, maksillofasial dem ve hastanede kalış sresinin uzunluğu dezavantajlarını oluşturur (23,26).

#### **2.12.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş**

Sfenoid sinüs n 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 retraktrn açılmasıyla vomerin karinası ve sfenoidin n 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 süperior 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 (26).

#### **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 süperior 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 pituiter 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 pamuklu tamponlar kullanılır.

Tüm hastalarda normal hipofiz dokusunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffüz adenomlarda normal hipofiz dokusu genellikle sellar duvarın karşı superolateralinde 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 .

#### **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 kullanımı 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. Çesitli retrospektif kümülatif serilerde, operatif mortalite oranı % 0.5 ve major morbidite oranı % 2.2 olarak bulunmuştur . Operasyona bağlı ölümler genellikle intrakranial kanama, hipotalamik hasar yada BOS fistülü nedeniyle gelişen menenjitin sonucudur.

#### **Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları:**

- 1- İnfeksiyon ( sellar abse, menenjit, sinuzit, yara infeksiyonu )
- 2- Rinore ( BOS kacağı veya pnömocefali )
- 3- Hipotalamik hasar (direkt yaralanma, yaralanmaya sekonder infarkt veya kanama)
- 4- Pituitar ( diabetes insipidus, hipopituitarizm, 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 uyuşukluk, orbita duvar fraktürü

8- Hidrosefali, hemiparezi, anosmi, postoperatif nöbet, postoperatif psikoz, narkolepsi, hepatit Hipotalamus hasarı, direkt cerrahi manuplasyon 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 .

Optik sinir ya da kiazma hasarı, direkt cerrahi manuplasyon 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 fibroz yapışıklıkları olan hastalarda görülmesi daha sıktır .

Vasküler yaralanma operatif mortalitenin ana nedenidir . 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 trombüs 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 anjiografi 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 . 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 .

### **3.GÖRME YOLLARININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ**

Kortikal nöronların neredeyse yarıya yakını görsel bilginin işlenmesi görevini üstlenmiştir.Retinadan primer görme korteksine uzanan afferent görme yolunun dört noronal elemanı mevcuttur (108):

- 1.Nöron:**Fotoreseptörler (Rod ve kon hücreleri)
- 2.Nöron:**Bipolar,amakrin ve horizontal hücreleri
- 3.Nöron:**Retinal gangliyon hücreleri (Optik sinir, kiyazma ve optik traktus boyunca yer alan aksonları ile birlikte)
- 4.Nöron:**Genikülökalkarin sinir hücreleri

#### **3.1.Retina**

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmuştur.Dıştan içe doğru aşağıdaki şekilde sıralanır(116):

**1.Pigment epiteli tabakası:**Tek katlı altıgen hücrelerden oluşmuştur.A vitamin metabolizması, dış kan-retina bariyerinin sağlanması, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, ışığın emilimi,

dış segmentleri çevreleyen mukopolisakkarid yapının üretimi ve çeşitli maddelerin hücre içine ve dışına aktif taşınması gibi fonksiyonları mevcuttur.

**2.Fotoreseptör tabakası:**Basil ve konilerin dış segmentleri ve iç segmentlerinin bir kısmından oluşur.Fotoreseptörler, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaparlar.

**3.Dış limitan membran:**Komşu müller hücreleri ve fotoreseptör hücrelerinin birbirine yapışmasıyla oluşur.

**4.Dış nükleer tabaka:**Bu tabakayı fotoreseptör hücrelerin nükleusları oluşturur.

**5.Dış pleksiform tabaka:**Fotoreseptör sinaptik cisimleri ile bipolar ve horizontal hücrelerin bağlantılarından oluşur.

**6.İç nükleer tabaka:**Bipolar, müller, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.

**7.İç pleksiform tabaka:**Bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarını, gangliyon hücrelerin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

**8.Gangliyon hücre tabakası:**Gangliyon hücrelerinin gövdelerinden oluşmuştur.

**9.Sinir lifi tabakası:**Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur.

**10.İç limitan membran:**Müller hücrelerinin taban çıkıntılarını korpus vitreuma bağlayan bir bazal membrandır.

Retina anatomik olarak makula, ekvator, perifer ve ora serrata olmak üzere dört farklı bölgeye ayrılır.Makula histolojik olarak, merkezi, temporal vasküler arkadların arasında olan 5-6 mm çapında çok katlı gangliyon hücre tabakası içeren bölgedir.Sarı renkli ksantofil pigmenti ihtiva ettiği için makula lutea ya da sarı nokta olarak tanımlanır.Makula içinde santral 1.5 mm'lik alan fovea olup optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm altında yer alır. Fotoreseptör kompozisyonu ve anatomisi itibariyle yüksek görme keskinliği ve renkli görmeden sorumludur.Fovea içinde retina damarlarından yoksun bölge foveal avasküler zon olarak tanımlanır.Yine fovea içinde 0.35 mm çapında, konların yoğunlaştığı saha foveoladır ve ortasındaki küçük çöküntüye umbo adı verilir(117).

Retinanın ekvator çevresindeki kısmına ekvatoryel retina, bu bölgenin önünde yer alan kısma ise periferel retina denir.Ekstrem periferde ise retina ile pars plana arasında sınırı çizen ora serrata bölgesi bulunur(117).Retinanın yüzey alanı yaklaşık 2500 mm<sup>2</sup> dirve kalınlığı 100 ila 250 µ arasındadır(118). Retinanın iç 2/3'lük kısmı oftalmik arterin dalı olan santral retinal arterin dallarıyla beslenirken dış tabakalar avaskülerdir ve retina pigment epitelindeki aktif transportla,

silyer arterlerin dalları olan koroidal arterlerin oluşturduğu kapiller sistemden (koryokapillaris) beslenir. Venöz dolaşım ise santral retinal ven ve koroidal venler yoluyla sağlanır(115.116).

### **Fotoreseptörler**

Retina, odaklanan elektromanyetik imajları fotokimyasal reaksiyonlar neticesinde bir seri impuls haline dönüştürür. Fotokimyasal dönüşüm rod (basil) ve kon hücrelerinin dış segmentlerinde meydana gelir. Her bir gözde retinanın dış yüzeyi boyunca yaklaşık 65 milyon adet fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Bunların 60 milyon kadarını basil hücreleri, 3.2 milyon kadarını da kon hücreleri oluşturmaktadır. Retina içinde fotoreseptör dağılımı ve yoğunluğu farklılıklar gösterir. Foveada koniler mm<sup>2</sup> de 145.000, foveadan 10° uzakta mm<sup>2</sup> de 10.000 ve periferik retinada yaklaşık mm<sup>2</sup> de 8.000 adet civarındadır. Buna karşılık foveada basil bulunmaz. Basiller foveadan 18° nazal ve temporalde mm<sup>2</sup> de 135.000, 35° temporal ve 50° nazalde ise mm<sup>2</sup> de 115.000 dolaylarındadır. Fotoreseptörlerin dış segment membranlarında çift katlı fosfolipid ve proteinlerle birlikte görme pigmenti bulunmaktadır. Basillerde rodopsin, konilerde ise tipine göre 570,540 ve 440 nm dalga boyunda ( L,M,S tip koniler) sırasıyla kırmızı, yeşil ve mavi ışığa duyarlı pigment bulunmaktadır. Mavi ışığa duyarlı konlar, rodolar gibi foveada bulunmazlar.

### **3.1.1. Bipolar, Amakrin ve Horizontal Hücreler**

Bipolar hücreler vertikal olarak yerleşmişlerdir. Dendritleri basil ve konilerle, aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücreleriyle sinaps yapar. Horizontal hücreler bir çok basil ve koni ile sinaps yapar ve hücre uzantıları horizontal olarak dış pleksiform tabaka boyunca yayılır. Bu hücreler fotoreseptör hücrelerini gruplar halinde birleştirir ve bu grupların uyarı çıktılarını iç pleksiform tabakaya ulaşmadan önce işlemde geçirirler. Amakrin hücreler ise ışık uyarılarını bipolar hücrelerden gangliyon hücrelerine taşıyan ara nöronlardır. Işık uyarılarının gangliyon hücrelerine girmeden evvel çeşitli seviyelerde işlenmesini sağlarlar. Ayrıca glial destekleyici hücreler olan müller hücreleri ve astrositler de metabolik aktiviteleriyle impulsların işleme sürecinde yer alırlar.

### 3.1.2. Gangliyon Hücreleri

Gangliyon hücrelerinin sayısı her bir gözde 1-1.2 milyon adet kadardır. Dağılım olarak merkezi retinada mm<sup>2</sup> de 800-1000 iken periferik bölgelerde mm<sup>2</sup> de 4-10 adettir(115). Gangliyon hücreleri perifoveal bölgede 4-6 hücre katından oluşurken, retina periferine doğru incelerek yaklaşık 2 hücre kalınlığında bir tabaka halini alır. Gangliyon hücreleri,küçük p-hücreleri (parvoselüler, %80'i) ve daha büyük m hücreleri (magnoselüler, %5-10'u) olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Kalan küçük bir grup gangliyon hücrelerinin fonksiyonları henüz net olarak anlaşılammıştır. P-hücreleri renk görmeden sorumludur, küçük reseptör alanları ve düşük kontrast duyarlılığına sahiptirler. M-hücrelerinin daha geniş reseptif alanları mevcuttur, kontrast duyarlılığı daha gelişkindir. Primatta fotoreseptor hücrelerinin ganglion hücrelerine oranı retina periferinde en yüksek iken (1000:1 den fazla) foveada en düşüktür (1:1). Bu durum foveanın maksimum spasyal çözünürlüğe sahip olduğunu gösterir.Ganglion hücrelerinin % 69'u santral 30° lik alan içindedir. Kortekste de foveal stimülasyon neticesinde uyarılan hücrelerin sayısı perifer aktivite sonucu uyarılanlara göre 1000 misli fazladır (116). Retina sinir lifleri, gangliyon hücrelerinin aksonları olup iç retina boyunca seyrederek ve globun arka kısmında birleşip optik siniri oluştururlar. Burada horizontal bir demarkasyon hattı mevcut olup retinanın alt yarısından gelen lifler optik diske alt yarıdan, üst retinal lifler ise optik diske üst yarıdan girer. Bu ayırım temporal retinada daha belirgindir. Burada retina üst ve alt yarısından gelen lifler santral görmeden sorumlu geniş papillomaküler demet çevresinden geniş bir ark yaparak optik diske ulaşırlar ve arkuat lifler olarak anılırlar. Perifer retinadan gelen aksonlar sinirin periferinde seyrederken papillomaküler demet ise optik sinir başına temporalden girer ve optik sinirde merkezi olarak seyrederek (117,118).

### 3.2. Optik Sinir

Optik sinir, vücuttaki diğer sinirlerin aksine santral sinir sisteminin uzantısıdır ve retinal gangliyon hücrelerinden lateral genikulat cisme kadar uzanır.Göz küresinden optik kiyazmaya kadar optik sinirin uzunluğu 35 ile 55 mm arasında değişir (120).

Optik sinir 4 segmente ayrılarak incelenebilir (120):

- 1.İntraoküler kısım (1 mm)
- 2.İntraorbital kısım (25-30 mm)
- 3.İntrakanaliküler kısım (4-10 mm)
- 4.İntrakranial kısım (9-10 mm)

### 3.2.1.İntraoküler Kısım (Optik Disk)

İntraoküler kısım optik disk, papilla veya optik sinir başı olarak da anılır.Optik disk tüm retinal gangliyon hücre aksonlarının toplandığı çıkış yeridir, foveanın 3-4 mm nazalinde yer almaktadır.Oval görünümündedir, ön arka uzunluğu 1 mm olup ortalama horizontal çapı 1.76 mm, vertikal çapı ise 1.92 mm'dir (121).Diskin orta kısmında, retina arter ve venlerinin girip çıktığı beyaz renkte fizyolojik bir çukurluk vardır.Bu çukurluğun çapının disk çapına oranı (c/d), cup/disc oranı diye bilinir ve ortalama 0.3 kadardır (121). Optik disk içinde önden arkaya üç anatomik zon mevcuttur (120):

**A.Yüzeyel sinir lifi tabakası:**Optik sinir başının en ön kısmıdır.Bu kısım tüm retina alanlarından gelen sinir liflerinin bu alanda birleşerek oluşturduğu ve geriye doğru seyrettiği kompakt optik sinir liflerini içerir.Sinir liflerine ek olarak optik sinir başının bu kısmı çok sayıda kan damarına sahiptir.Sadece yüzeyindeki zengin kapiller ağ örgüsünü değil aynı zamanda büyük retinal damarları ve venöz ağları da barındırır.Bu kısım sıklıkla retina arteriyelleri tarafından beslenir.

**B.Prelaminer bölge:**Optik sinir başının bu kısmı demetler halinde düzenlenmiş optik sinir liflerinden oluşur.Bu demetler özelleşmiş astrositlerce oluşturulan glial doku septalarınca çevrelenmiştir.Sinir lifi demetleri arasındaki glial doku septaları trabekülleri oluştururlar ve bu septalarda kapiller damarlar mevcuttur.Prelaminer bölge, hemen komşuluğunda bulunan retinanın daha derin tabakalarından ve komşu koroidden birkaç astrosit tabakası tarafından ayrılır. Retinadan gelen sinir lifleri, yüzeyel sinir lifi tabakasında 90° lik açıyla arkaya doğru dönerler; bu açıyı oluştururken liflerin esas desteği prelaminer bölgedeki glial dokudur.Bu kısımdaki optik sinir lifleri, retina ve lamina kribroza bölgesindeki gibi, miyelinsiz ve farklı çaplardadır.

**C.Lamina kribroza bölgesi:**Bu kısım, optik sinir başını tüm kalınlığınca çaprazlayarak uzanan yoğun kompakt bağ dokusundan oluşur. Periferde skleraya, merkezde santral retinal damarların bağ dokusu kılıflarına ve arkada retrolaminer optik sinir septalarına yapışır.Lamina kribroza çeşitli tip kollajenlerden ve değişik miktardaki elastik dokudan oluşur. Arkaya doğru konveks yapıdadır.Lamina kribrozada sinir lifi demetlerini içeren yaklaşık 200-300 adet oval veya yuvarlak delikler mevcuttur. Optik sinir bu kısımda demetler halinde lamina kribrozayı geçip göz küresini terk ederler. Optik sinir başının beslenmesi, oftalmik arterden çıkan ve sayıları 8-12 arasında değişen kısa posterior silyer arterlerle ve bu arterlerin lamina kribroza bölgesinde oluşturduğu Zinn-Haller arteriyel halkasıyla sağlanır. Ayrıca santral retinal arterin optik sinir

içinde verdiği pial dalları da optik sinir başı beslenmesine katkıda bulunur.Venöz drenaj ise santral retinal ven yoluyla (107,117).

### **3.2.2. İntraorbital Kısım**

Tanımlayıcı olması açısından optik sinirin intraorbital kısmı; retrolaminer bölge ve kalan intraorbital parça olmak üzere ikiye ayrılabilir .Retrolaminer bölgede sinir lifleri miyelinize olur.Bu miyelinizasyon nedeniyle optik sinirin çapı 1.5 mm'den 3 mm'ye ulaşır. Optik sinirin intraorbital segmenti globun arkasından orbital apekse uzanır.Orbita içinde optik sinir sinüzoidal rota izler.Bu, sinire serbest olarak glob arkasında hareket etme izni verir.Orbitadaki seyri boyunca optik sinir; dura, araknoid ve pia mater ile çevrilidir ve her biri yaklaşık 2000 adet lif içeren 400-600 adet fasiküle sahiptir.Fasiküller birbirinden bağ doku septalarıyla ayrılmıştır.Beslenmesi pial vasküler pleksus ve santral retinal arterin intranöral dalları yoluyla sağlanır.

### **3.2.3. İntrakanaliküler Kısım**

Orbital apekte optik sinir optik kanala girer ve 'Zinn Halkası' tarafından çevrelenir. Optik kanalda sinir orta sagittal planda 35 derecelik bir açılanma gösterir ve sfenoid kemik içinde posteromediyale yönelir. Optik kanal 4-10 mm uzunluğundadır ve optik sinir dışında oftalmik arter, karotid sempatik pleksusunun dallarını ve optik sinir kılıfından kaynaklanan intrakranial meninkslerin uzantılarını içerir.Kanal içinde optik sinir, intraorbital kısmının aksine serbestçe hareket edemez.Bu yüzden optik kanal içindeki küçük lezyonlar dahi sinire ciddi yapıp hasar verebilir.Kanal içinde sinirin beslenmesi oftalmik arter kaynaklı pial dallar yoluyla .

### **3.2.4. İntrakranial Kısım**

Bu kısım optik kanalın intrakranial açıklığından kıyazmaya kadar uzanır. Optik sinir, optik kanalın intrakranial açıklığından çıkarken falsiform ligament denilen sert dura katlantısının altından geçer.Bu bölgede sfenoid kemiğin tuberkulumu ya da sella kaynaklı lezyonlar optik sinirin dura altında sıkışmasına neden olabilir .İntrakranial seyir boyunca her bir optik sinirin üstünde frontal lobun girus rektusu bulunur. Karotis arteri, ön serebral ve orta serebral arterler, oftalmik arter optik sinirin hemen lateral komşuluğundadır. Ayrıca sinirin kavernöz sinüs komşuluğu nedeniyle, bu bölgedeki tümörler kranial sinir felçleriyle birlikte optik nöropatiye de



neden olabilirler. Her iki optik sinir nazotüberküler hat ile 45 derecelik açı yaparak kiyazmaya doğru uzanır ve birleşerek optik kiyazmayı oluşturur. Bu kısmın kanlanması yine pial vasküler pleksus yoluyla olur.

### **3.3. Optik Kiyazma**

Optik kiyazma, beyin tabanında intrakraniyal optik sinirlerin birleşmesiyle oluşan düz, dikdörtgen bir yapıdır (119). Antero-posterior çentik boyunca yaklaşık olarak 8 mm uzunluğunda, 12 mm genişliğinde ve 4 mm kalınlığındadır (119). Optik kiyazma, sfenoid kemiğin sella tursikası içinde yer alan hipofiz bezinin yaklaşık 10 mm üzerindedir (119). Kiyazmanın lateralinde karotis arterlerinin supraklinoid segmentleri, inferolateral olarak ta kavernöz sinüsler yer alır. Kiyazma genellikle (%79) sella tursika hipofizer fossası üzerinde asılı durmakla birlikte, optik sinir uzunluğundaki varyasyonlar nedeniyle sellaya göre olan yerleşimi değişkendir. Kiyazma %17 oranında sellanın önünde (prefixed) ya da %4 oranında sellanın arkasında (postfixed) dorsum sella üzerinde yerleşim gösterebilir (120). Kiyazmaya arteriyel kan, yukarıda anterior serebral ve komunikan arterler ile aşağıda Willis poligonundan geçerken posterior komunikan, posterior serebral ve baziler arterler ile sağlanır (120). Kiyazma içinde nazal retinadan gelen sinir lifleri (total aksonların %53'u) çaprazlaşarak kontralateral aksonlara katılırlar. İlk çaprazlaşmalar alt nazalden gelen liflerdir (121). Retinanın üst yarısından gelen aksonlar her bir optik sinirin üst yarısını işgal eder ve kiyazmanın üst veya dorsal kısmından girer. Alt yarıdan gelen aksonlarsa her bir optik sinirin alt yarısını işgal eder ve kiyazmanın alt veya ventral kısmından girer (120). Kiyazma 3 lif tabakasından oluşur: Alt veya ventral tabaka, orta tabaka ve üst ya da dorsal tabaka. Alt tabakanın tamamına yakını, her bir alt nazal retinadan gelen çaprazlaşmış liflerden oluşur. Orta tabaka her bir üst nazal retinadan gelen çaprazlaşmış lifler ve alt temporalden gelen çaprazlaşmamış liflerden meydana gelir. Üst tabaka ise, üst nazal ve üst temporal retinadan gelen liflerden oluşur (119). Optik sinirin ortasından gelen maküler retinal lifler kiyazmaya girer girmez ayrı bir demet oluşturur. Çaprazlaşmamış temporal lifler doğrudan kiyazmanın yanından aşağı doğru iner ve ipsilateral traktusa yaklaşık ortasından girer. Çaprazlaşan maküler liflerin çaprazlaşma yeri ise kiyazmanın posterior kenarına yakındır (119).

### **3.4.Optik Traktus**

Kiyazmanın gerisinde, aynı tarafın temporal ve karşı tarafın çaprazlaşan nazal retina lifleri optik traktusu oluştururlar (122). Optik traktuslar birbirlerinden aşağıda hipofiz bezi yukarıda 3. ventrikülle ayrılmıştır. Bazal araknoid sisterni çaprazladıktan sonra optik traktusun inferolateral kısmı temporal loba döner.Optik traktuslar arkaya doğru ilerledikçe interpedinkuler sisternin içinde birbirinden uzaklaşırlar, serebral pedinküllerle devamlılık gösteren rostral orta beynin ön kısmını sararlar.Optik traktus içindeki pek çok lif ipsilateral lateral genikulat nukleusta sonlanır.Bununla birlikte posteriodaki liflerin küçük bir fasikülü optik yoldan ayrılır ve supra optik nükleusun iki lobu arasından ilerleyerek hipotalamusun paraventriküler nükleusunda sonlanır. Paraventriküler nükleus diurnal ritmi kontrol etmek için görsel uyarıya yardımcı olur.Daha arkada aksonların daha geniş fasikülü optik traktustan ayrılır, mediyal genikulat nükleusun ventraline ilerler ve superior kollikulusun brakiumu vasıtasıyla rostral mezensefalon pretektal nukleusunda sonlanırlar. Bu lifler de pupillomotor refleksin afferent kısmını oluşturur (122).

İnternal karotis arterin bir dalı olan anterior koroidal arter lateral genikulat nükleusun distali dahil olmak üzere optik traktusun kan desteğini sağlar (122).

### **3.5.Lateral Genikulat Nükleus**

Retinofugal lifleri içeren optik traktus lateral genikulat nükleusta (LGN) sonlanır.İnsandaki en büyük ve muhtemelen de en önemli primer görsel nükleus LGN'dir.Burada çaprazlaşmış ve çaprazlaşmamış lifler homonim çiftler şeklinde nihai olarak organize olurlar.LGN, talamusun bir parçasıdır ve koroidal fissürün lateral boşluğunda, temporal lobun girusu tarafından direkt olarak görülemeyecek şekilde saklanmıştır (122).LGN 6 tabakada incelenir.Üstte yer alan 4 tabakada parvoselüler aksonlar sonlanır.Alttaki 2 tabaka ise magnoselüler aksonlardan input alır (122).Temporal retinadan gelen çaprazlaşmamış aksonlar aynı taraftaki 2,3 ve 5. tabakalarda sinaps yaparlarken, karşı taraf retinadan gelen nazal aksonlar ise 1,4 ve 6. tabakalarda sinaps yaparlar (123). Görsel liflere ek olarak LGN, görsel korteks, beyin sapının okülomotor merkezi ve retikuler formasyondan uyarı alırlar (123).

### 3.6.Optik Radyasyo

Genikülokalkarin lif yolu LGN’de başlar ve primer görsel kortekse doğru uzanarak arka görsel yolu oluşturur.Bu miyelinli lifler LGN’un arka yüzünden çıkarlar laterale ve inferiora, temporal istmusa dönerek lateral ventrikülün temporal boynuzunun ön ucundan dönerler.Optik radyasyonun hem alt hem de üst fâsikülleri eksternal sagital striatumla vertikal dar bir alan olarak arkaya uzanır.Derin paryetal lobda, radyasyolar trigonun ve lateral ventrikülün oksipital boynuzunun hemen dışından geçerler.Bu görsel lifler oksipital boynuzun üst ve altında mediyale dönerler ve oksipital lobun mediyal yüzeyinde striat (kalkarin) kortekste sonlanırlar (122,123).Orta serebral arterin dalları optik radyasyonun temel kan desteğini sağlar (122).

### 3.7.Oksipital Korteks

Primer görsel korteks (Broadman bölge 17) falks serebri komşuluğunda interhemisferal fissür üzerinde yerleşir.Bununla birlikte büyük maküler projeksiyon sahası oksipital korteksin arka yüzeyinin lateraline doğru 1-2 cm uzanır.Görsel korteks korpus kallozumun spleniumuna anterior olarak uzanır ve kalkarin fissür tarafından superior ve inferior kısımlarına ayrılır.Kalkarin fissürün bu alanına kalkarin korteks adı verilir(123). Her bir retinanın üst yarısı oksipital korteksin dorsalinde yerleşirken alt yarısı ise ventralini kaplar.Merkezi retinadan ulaşan lifler arka kutbun tepesinde yerleşirken daha perifer retina kısımları anterior olarak yerleşirler. Oksipital korteksin kanlanması, posterior serebral arterin dalları olan parietooksipital arter ve kalkarin arter yoluylaadır.Ayrıca orta serebral arterin terminal dalları, makulanın prezente edildiği korteks bölgesine kan desteği sağlar.Bu yüzden posterior serebral arter ya da kalkarin arter oklüzyonunda makulanın ikili kanlanması sebebiyle bu korteks bölgesi korunmuş olur (123).

## 4.PERİMETRE

### 4.1.Terminoloji

**Görme alanı** fiksasyon yapan sabit gözün uzay parçasıdır (118). Hedef uyarının boyutu ve aydınlık şiddeti azaldıkça görme alanı içinde algılandığı saha küçülür.Bu şekilde farklı ışık uyarınları, değişik büyüklükte görme alanı halkaları meydana getirir.Bu halkaların her birine **isopter** adı verilir(118).Fokal görme alanı defektleri **skotom** olarak adlandırılır.**Absolu** ve **relatif** olmak üzere ikiye ayrılır.Absolu skotomda total görme kaybı mevcuttur ve en büyük, en parlak ışık uyarını dahi farkedilemez.Relatif skotomda ise ancak daha parlak ya da daha büyük uyarınlar farkedilebilir (118).

**Luminans**, bir ışık uyarının aydınlık şiddetidir.**Apostilb**(asb), **candela/m<sup>2</sup>** (cd/m<sup>2</sup>) ya da **desibel** (dB) °birimleriyle ifade edilir(118).

**Eşik luminans**, belirli bir zemin aydınlığında algılanabilen minimum ışık uyarını şiddetidir.Birimi candela/m<sup>2</sup>'dir(118).

**Diferansiyel ışık duyarlılığı**, eşik luminansın desibel cinsinden ifadesidir(118).

**Eşik değer**, %50 oranında algılanabilen uyarın luminansıdır(asb veya dB şeklinde ölçülen) (118). Hemisferik bir yuzeye hedef ışığın yansıtılmasıyla görme alanının genişliğinin saptanması, **perimetre** yönteminin esasını oluşturur(118).

#### **4.2. Normal Görme Alanı**

Traquair, normal görme alanını karanlık deniz içinde kıyıları sığ, merkezine doğru yükselen bir ada olarak tanımlar.Burada adanın kıyıları görme alanının periferik sınırını oluşturur.Adanın tepe noktası ise foveadır.Görme duyarlılığı, periferden foveaya doğru gidildikçe artar.Fakat bu artış lineer değildir.Bu sebeple görme alanı, santral 10° içinde keskin tırmanışa geçen, temporal periferde ve santral 30° içinde daha dik seyreden bir geometrisiteye sahiptir.Bunun iki sebebi vardır.Birincisi retinanın fotoreseptör dağılımının özellikleri, ikincisi santral bir noktaya fikse eden gözde perimetrik açı büyüdükçe göze ulaşan ışınların pupillanın gittikçe eliptikleşen daha dar bir alanından geçme zorunlulukları(111).Fizyolojik kör nokta, görme alanı içinde, merkezi, fiksasyon noktasının yaklaşık 15° temporalinde, horizontalde genişliği 6-10°, vertikalde 15-20° olan sahadır.Kör nokta, optik diskin görme alanına yansması olup optik diskin üzerinde fotoreseptörler bulunmadığından absolu skotom gösterir.Görme alanının periferik sınırları superiorda 60, temporalde 110°, altta 75° ve nazalde 65° olmak üzere eliptik bir yapıdadır.Nazal ve superiordaki sınırlanmanın temel nedeni kaş arkı ve burun köküdür(112).

#### **Perimetre kullanılmasının nedeni**

Görme alanının analizi, nörolojik ve oftalmolojik muayenenin önemli bir parçasıdır.Retinadan oksipital kortekse uzanan afferent görme yollarının patolojileri görmeyi etkiler.Bu sebepten ötürü görme alanının değerlendirilmesi, görme yolları patolojilerinin tanısında, lokalizasyonunun belirlenmesinde, progresyonunun ve tedavisinin izlenmesinde yardımcıdır. Görme alanının tanısai değeri özellikle nöro-oftalmolojik patolojilerde yüksektir.Tanı, tedavi ve takipte görme alanı çok önemli yer tutmaktadır.Özellikle otomatize

perimetre ile, görme alanının standardize ölçümleri gerçekleştirilebilir ve bu sayede aynı hastanın farklı zamanlarda yapılmış görme alanları mukayese edilip değişiklikler varsa saptanabilir(111).

### **4.3. Perimetre Çeşitleri**

Günümüzde otomatize statik perimetri ve manuel Goldmann perimetresi olmak üzere en sık kullanımda olan iki tip perimetre vardır (112).

#### **4.3.1. Manuel Perimetre**

Klinikte periferik görme alanının manuel incelemesinde en sık başvuru test Goldmann perimetresidir.Kinetik prezentasyonda, ışık şiddeti ve boyutu bilinen bir uyarının, görülmeyen sahadan ilk farkedildiği alana kadar hareketiyle test uygulanır.Uyarının farkedildiği ilk nokta tabloda işaretlenir.Böylece işaretlenen noktaların birleştirilmesiyle de verili uyarın için isopter oluşturulmuş olur.Farklı şiddette uyarınlar kullanılarak görme alanı üzerinde değişik alanda isopterler meydana getirilir.Statik prezentasyonda ise görme alanı içinde sabit bir noktada uyarın fark edilene kadar ışık şiddeti kademeli olarak artırılır ve o nokta için eşik düzeyi belirlenir (112,119).

Otomatize perimetreler her ne kadar popüler de olsa Goldmann perimetrenin tercih edilebileceği durumlar mevcuttur(112):

- a.Fiksasyonu iyi olmayan dikkatsiz hastalar,
- b.Santral 30° nin dışına uzanan defektler,
- c.Rezidüel görme adacıkları,
- d.Fonksiyonel görme kaybı saptanması.

#### **4.3.2. Otomatize Statik Perimetre (Humphrey Field Analyzer)**

Günümüze kadar pek çok sayıda farklı otomatize perimetre geliştirilmiş olsa da şu an kullanımı en popüler olan Humphrey otomatize perimetredir(Allergan/Humphrey SanLeandro,CA).Kullanım kolaylığı, teknisyen eğitiminin minimal olması ve genellikle görme alanı defektini Goldmann perimetriden erken tesbit edebilmesi Humphrey perimetriyi üstün konuma getirir. Humphrey perimetre, bazı özellikleri göz önüne alındığında Goldmann perimetresiyle benzerlikler taşır.Göz ile hedef uyarın arasındaki uzaklık her ikisinde de 33 cm'dir.Arka zemin aydınlanması her ikisinde de 31.5 asb'dir.Hedef uyarın luminansı ise Goldmann perimetre ile kıyaslandığında çok

daha geniş bir spektruma sahiptir. Otomatize perimetrede hedef uyaran sunumu statik moddadır.Hedef uyaran, görme alanı içinde eşit aralıklarla birbirinden ayrılmış lokalizasyonlarda 200 ms süre boyunca belirir.Böylece belirli bir saha içinde gösterilen hedef uyarılara hastanın verdiği cevaplar dikkate alınarak bir görme alanı paterni elde edilir(112).

### **Güvenilirlik Göstergeleri**

Fiksasyon kayıpları, yanlış pozitif ve negatif cevaplar görme alanı testi güvenilirlik kriterleri olarak ele alınmaktadır(119).

**a.Fiksasyon Kaybı:**Hastanın santral fiksasyon ışığından bakışını ne sıklıkta ayırdığını ifade eder.Testin başlangıcında saptanan kör nokta bölgesine aralıklarla ışık uyararı gönderilir(Heijl Krakau metodu).Hasta eğer fiksasyonunu kaybetmişse kör noktaya gönderilen uyarıya cevap verecektir.Fiksasyon kaybı oranının % 20'yi aşması testi güvenilmez kılar.

**b.Yalancı Pozitif Cevaplar:**Işık uyararı verilmediği halde hastanın cevap vermesi sonucu oluşur.%33'un üzerinde olması testin güvenilirliğini bozar (119).SITA stratejisinde, yalancı pozitif cevaplar, hastanın uyarılara yanıt verdiği süreler göz önüne alınarak hesaplanmaktadır.

**c.Yalancı negatif Cevaplar:**Daha önce hasta tarafından görülen ve eşik değeri saptanan bir noktaya gönderilen eşik üstü uyarana hasta cevap vermediğinde oluşur.Oranı %33'u aştığında düşük test güvenilirliği söz konusudur(119).

### **• Global Göstergeler**

**a.Ortalama Sapma(MD):**Hastanın total retinal duyarlılığının, yaşa göre düzeltilmiş normal duyarlılıktan sapma miktarını verir.Ortam opasiteleri, jeneralize duyarlılık kayıpları ya da büyük bir absolu skotom varlığında MD artar (111,119).

**b.Kısa Süreli Dalgalanma(SF):**Test esnasındaki cevap değişkenliğinin bir ölçüsüdür.Önceden seçilmiş 10 noktanın iki kez test edilmesiyle elde edilir ve hastanın cevaplarındaki tutarlılığı gösterir.SITA stratejisinde SF değeri ele alınmamaktadır(119).

**c.Patern Standart Deviasyon(PSD):**Test edilen her noktadaki eşik değer ile, o noktada beklenen normal eşik değeri arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır.Jeneralize duyarlılık kaybı yapan nedenleri ekarte ederek, hastanın görme alanının yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirtir.

**d.Düzeltilmiş Patern Standart Deviasyon(CPSD):**Patern standart deviasyonun SF'den etkilenen kısmını ortadan kaldırır ve gerçek görme alanı kaybının neden olduğu düzensizliği verir(119).

Humphrey STATPAC istatistiksel analiz programı vasıtasıyla, global göstergeler, total ve patern deviasyon haritalarının numerik, gri skala formatında sonuçları, global göstergelerin numerik değerlerine karşılık gelen olasılık sembolleri ve güvenilirlik indekslerinin sonuçları tek bir çıktı halinde sunulabilmektedir(119).

## **5.Kiyazmal Patolojilerde Görme Alanı Bulguları**

Kiyazmal lezyonlara bağlı olarak gelişen görme alanı defekt paternleri, optik sinir liflerinin kiyazmadaki anatomisiyle doğrudan ilişkilidir(110).Sinir lifleri kiyazmaya yaklaştıkça vertikal orta hattın iki yanı boyunca dizilim gösterirler ve bu noktadan itibaren görme yollarını etkileyen herhangi bir lezyon, vertikal meridyeni geçmeyen hemianopik ya da kadranopik defektlere neden olur (118).Lezyonun kiyazmada hangi bölgeye bası uyguladığına bağlı olarak defekt paternleri değişse de bitemporal hemianopi, kiyazmal bir lezyon varlığının patognomonik bulgusudur(108).

### **5.1. Ön Kiyazmal Lezyonlar**

Kiyazmanın anterolateral kenarında yer alan lezyonlar ön kiyazmal sendroma neden olurlar.Optik sinire bası olan gözde görme keskinliği ve totale yakın görme alanı kaybı, diğer gözde ise üst temporal görme alanı defekti görülür.Diğer gözdeki defektin olası nedeni, o gözün alt nazal retinasından gelen liflerin ön kiyazmada karşı tarafa geçip karşı optik sinirin posterioruna doğru lup (Wilbrand's knee) yapacak şekilde uzanım göstermesidir.Nadir olarak, ön kiyazma komşuluğunda intrakraniyal optik sinirin çaprazlaşan liflerine bası yapan kitleler monoküler temporal hemianopiye neden olabilirler(108,118).

## **5.2. Orta Kiyazmal Lezyonlar**

Kiyazma gövdesine bası yapan lezyonlar genellikle görme keskinliği kaybının eşlik etmediği, relatif ya da absolu bitemporal hemianopi oluştururlar(118).Kiyazma gövdesine bası alttan ise öncelikle üst temporal görme alanı, üstten ise öncelikle alt temporal görme alanı etkilenir(109).

## **5.3. Arka Kiyazmal Lezyonlar**

Kiyazmanın arka sınırında çaprazlaşan lifler daha çok makülaya aittir bu nedenle arka bası, bitemporal hemianopiyle birlikte santral skotoma ya da sadece bitemporal santral skotoma neden olabilir(118).Bununla birlikte arka kiyazmal açıda yerleşen lezyonlar önce kontralateral temporal hemianopiye, ilerlerse de ipsilateral temporal liflerin etkilenmesine bağlı olarak ipsilateral nazal hemianopiye, dolayısıyla homonim hemianopiye yol açarlar.

## **5.4. Yan Kiyazmal Lezyonlar**

Kiyazmanın dış kenarı boyunca önden optik sinire doğru bası olduğunda, önce lezyon tarafındaki çaprazlaşmayan temporal lifler tutularak aynı tarafta nazal, karşı tarafta ise önden çaprazlaşan alt nazal lifler nedeniyle üst temporal görme alanı defekti gözlenir.Eğer kiyazmaya iki taraflı orta dış bölümünden bası olursa, aynı taraftaki çaprazlaşmamış temporal liflerin etkilenmesiyle düzensiz binazal hemianopi görülür(119).



## 6. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2006 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji servisine Hipofiz Adenomu nedeniyle yatmış ve Mikroskopik Transsfenoidal Adenektomi operasyonu geçiren 20 hasta dahil edilmiştir

### 6.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hipofiz Adenomu ile izlenen 20 hastanın ortalama yaşı  $45,2 \pm 10,1$  (yaş aralığı 23-68 yaş) idi. 20 hastanın 7'si erkek (%35), 13'ü kadın (%65) idi. Olgu grupları arasında yaş için istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların 7'si baş ağrısı (%35), 6'sı Görme Bozukluğu (%30), 5'i el ve ayaklarda büyüme ve yüzde kabalaşma (%25), 2'si ise Amenore-Galaktore ve adet düzensizliği gibi şikayetlerle (%10) polikliniğe başvurmuşlardır. Şu kriterlere sahip hastalar ise çalışmaya dahil edilmemiştir:

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1- Sistemik hastalığı olanlar
- 2- 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük hastalar
- 3- Daha önce Transsfenoidal Hipofiz Adenektomi olan hastalar
- 4- Mental retarde hastalar
- 5- Nazal patolojisi olanlar ( nazal polipozis gibi)
- 6- Hamile olan hastalar

Her hastada ameliyat öncesi, Hipofiz adenomunun varlığı kraniyal BT ve MRI ile onaylandı. Çalışma kapsamına dahil edilen 20 hastanın 2'sinde prolaktinoma, 6 sında GH salgılayan adenom ve kalan 12'sinde Nonsekretuar hipofiz adenomu tanısı konularak Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniği'nde ameliyat endikasyonu verildi ve cerrahisi gerçekleştirildi. Ameliyat sonrası 1. yılda tüm hastalara tekrar Görme alanı çekildi ve preop değerler ile karşılaştırıldı. Bilgisayarlı görme alanı bu konuda eğitilmiş teknisyenler tarafından tekniğine uygun olarak uygulandı. Testler esnasında; testin geçerliliğini azaltacak hataların asgariye indirilmesine özen gösterildi. Olguların testler öncesinde ve testler arasında dinlenmiş olmasına özen gösterildi. Test başlamadan önce test hakkında olgulara gerekli bilgiler verilerek olgu kooperasyonunun en üst düzeyde olmasına özen gösterildi. Test ilk kez uygulanıyorsa bir dakika süren "Demo testi" ile başlanılarak hastanın

teste adapte olması sağlandı.Bilgisayarlı görme alanı testi, Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec,Inc.) kullanılarak gerçekleştirildi. Preoperatif incelemeler cerrahi öncesi son bir haftalık dönem içerisinde yapıldı.Postoperatif incelemeler ise ameliyat sonrası 1.yılda kliniğin rutin kontrolleri sırasında istenen görme alanı ölçümleri ile gerçekleştirildi.Preop ve postop dönemde hastaların tüm incelemeleri yapıldıktan sonra hastaların cinsiyeti,yaşları,kliniğe başvuru nedenleri, görme alanının MD ve PSD değerlerine göre her iki göz için pre-op ve postop değerleri,Adenomun cinsi,Adenomun yerleşim yeri,Kiazma basısı olup olmadığı,Görme alanı değerlerinde düzelme olup olmadığı gibi parametreler değerlendirmeye alınmıştır.

### **6.2. Premedikasyon :**

Hastalara ameliyat öncesi 16 mg deksametazon premedikasyon yapıldı. Profilaktik antibiyotik olarak 1g Seftriakson verildi. EKG, SpO2, ve non-invaziv arteriel basınç monitorizasyonunu takiben induksiyonla 5-7 mg/kg Thiopental ve 0,5 mg/kg Veküronyum kullanılarak olgulara endotrakeal tüp yerleştirilerek, ağzın sol tarafına sabitlendi. Bronşial aspirasyonu engellemek için ıslak gazlar orofarinks kavitesine yerleştirildi. İnvaziv arteriel basınç ve sağ subklavian vene santral venöz kateter yerleştirildikten ve monitorizasyon tamamlandıktan sonra 15 dakika içinde hastaya pozisyon verildi.

### **6.3 Ameliyat Tekniği :**

Hastaya supin pozisyonda 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 görülecek şekilde ayarlandı. Her iki burun deliği, burun, hastanın yüzü ve sağ uyluğu (yağ ve fasya almak için hazırlandı) antiseptik solüsyonla temizlendi. Hastanın üzeri steril şartlarda örtüldükten sonra C-kollu skopi yine steril şartlarda örtüldü. 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 kemiğin 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. Operasyon sırasında çıkarılan kemik ve kırık doku ile rekonstrüksiyon yapıldı, nazal septum mukozası kapatıldı. Her iki burun deliğine Merocel TM tamponlar yerleştirildi. BOS gelen hastalarda gerek görülen olgulara lomber eksternal drenaj takıldı. Drenaj postoperatif 5. gün çekildi.

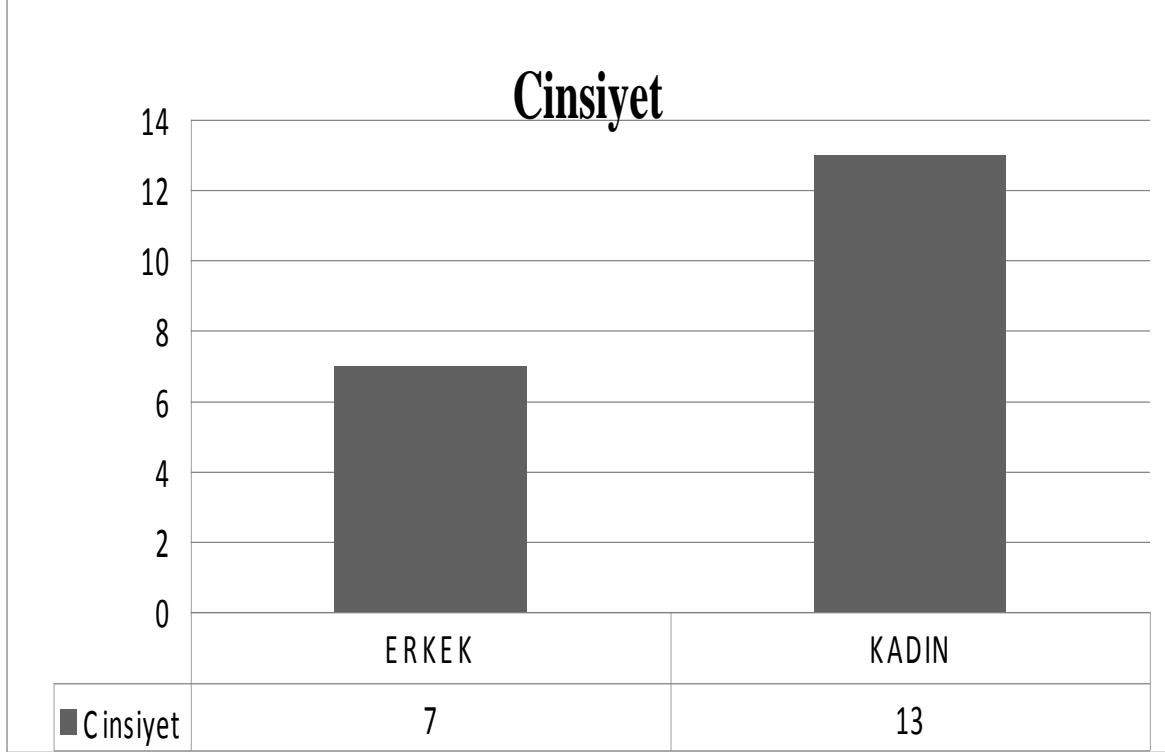
**6.3. İstatistiksel Analiz:** Tüm hastaların preop ve postop dönemdeki MD ve PSD değerlerinin her iki göz içinde ayrı ayrı karşılaştırılması Wilcoxon Signed Ranks Testi ile yapıldı. Hastaların preop ve postop görme alanı defektinde düzelme olup olmadığının karşılaştırılması McNemar testi ile yapıldı.

## 7. BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar tablolar ve grafikler halinde aşağıda sunulmuştur.

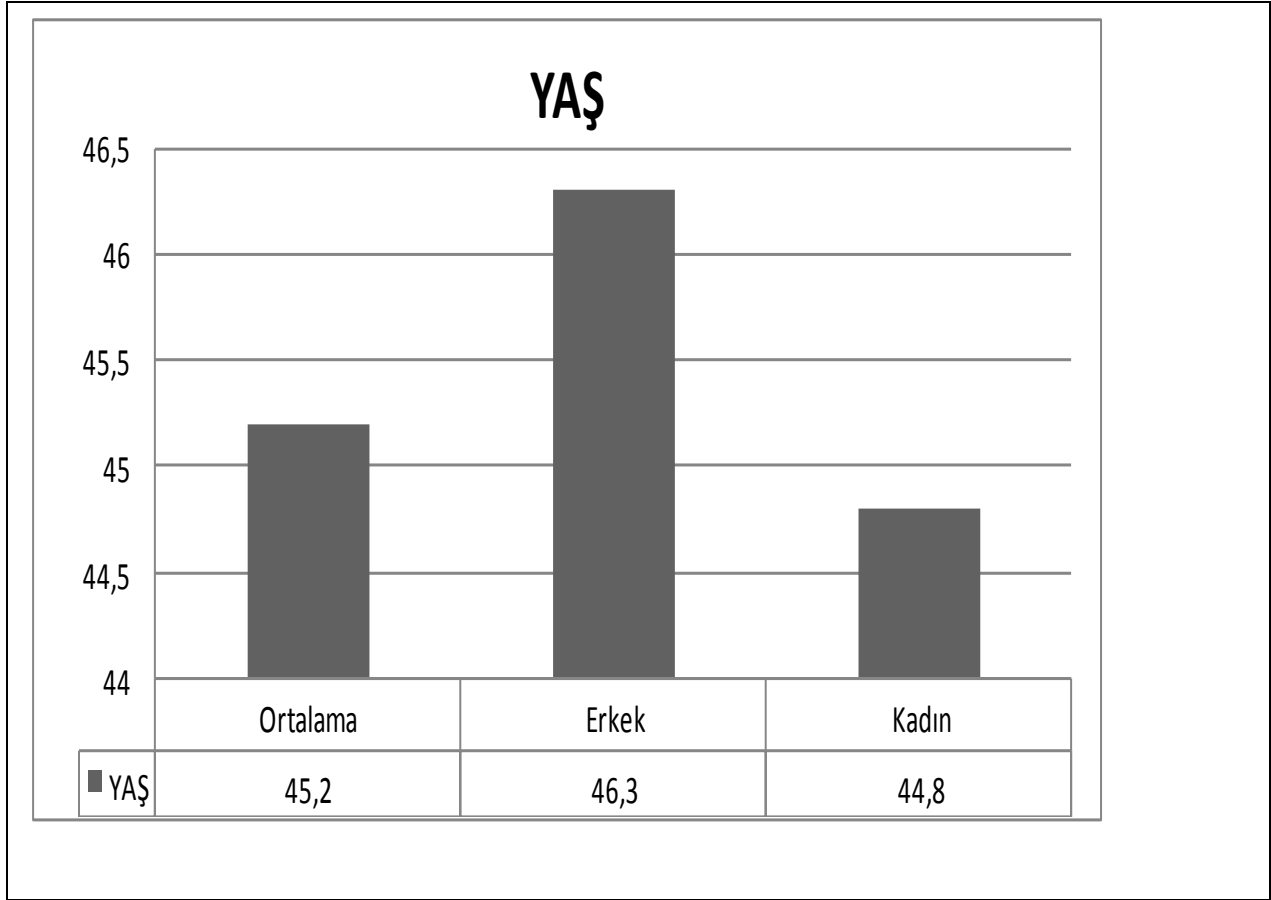
**Tablo 7 Cinsiyete göre sınıflama:**

Çalışmaya alınan 20 hastanın 7'si erkek(%35), 13'ü kadın(%65) idi (Tablo 7).



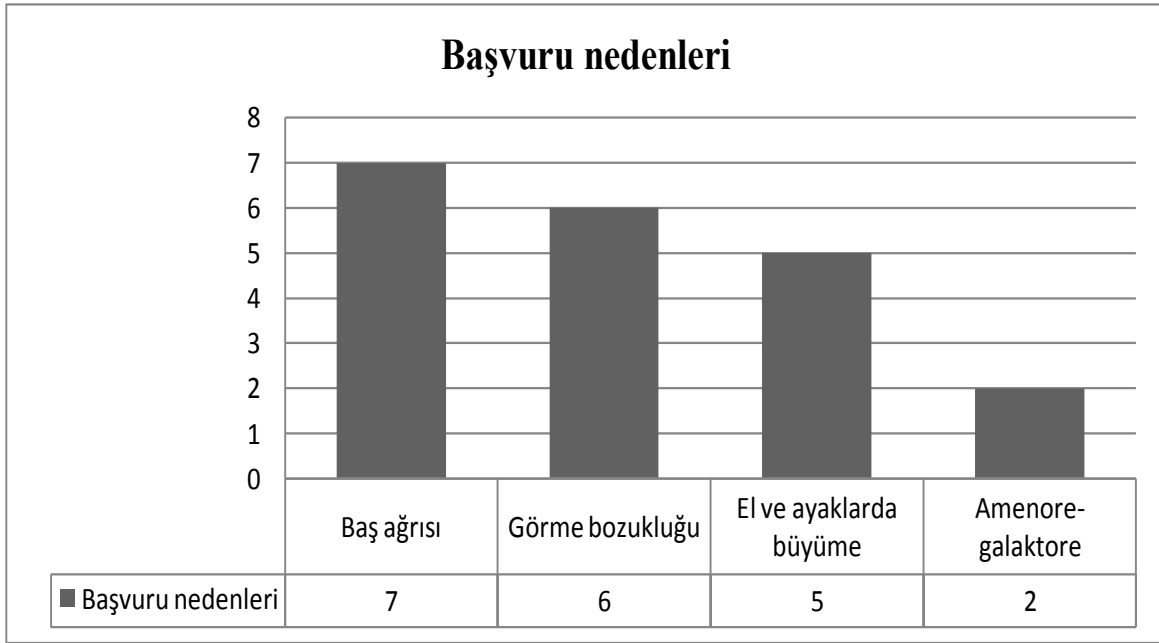
**Tablo 8: Hastaların yaş ortalamalarına göre sınıflama:**

Hastaların yaşları 21-68 yaş arası olup ortalama  $45.2 \pm 10.1$  idi. Erkek hastaların ortalama yaşı  $46.3 \pm 10.9$  yıl, kadınlarınki ise  $44,8 \pm 10.7$  yıl idi .İstatiksel olarak her iki cinsiyet arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamadı.(Tablo 8)



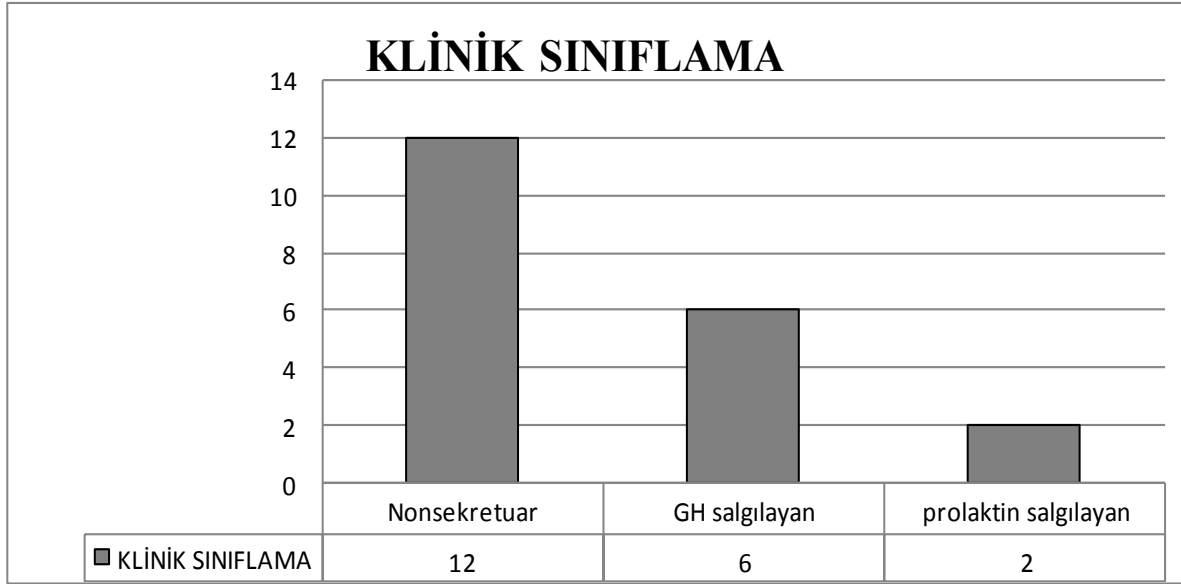
**Tablo 9 :Hastaların Kliniğimize başvuru nedenlerine göre sınıflaması:**

Hastalar Kliniğimize çeşitli nedenlerle başvurmuşlardır.Hastaların önce ayrıntılı anamnezleri alınmış,ayrıntılı fizik ve nörolojik muayneleri yapılmış ve tetkikleri istenmiştir. Hastaların 7 tanesi baş ağrısı(%35),6 tanesi Görme bozukluğu(%30),5 tanesi El ve ayaklarda büyüme ve yüzde kabalaşma(%25),2 tanesi Amenore-Galaktore ve Adet düzensizlikleri(%10) sebebiyle kliniğimize başvurmuşlardır.Son iki gruptaki hastalar Endokrin kliniği tarafından kliniğimize yönlendirilen hasta grubunu oluşturmaktadır.(Tablo 9)



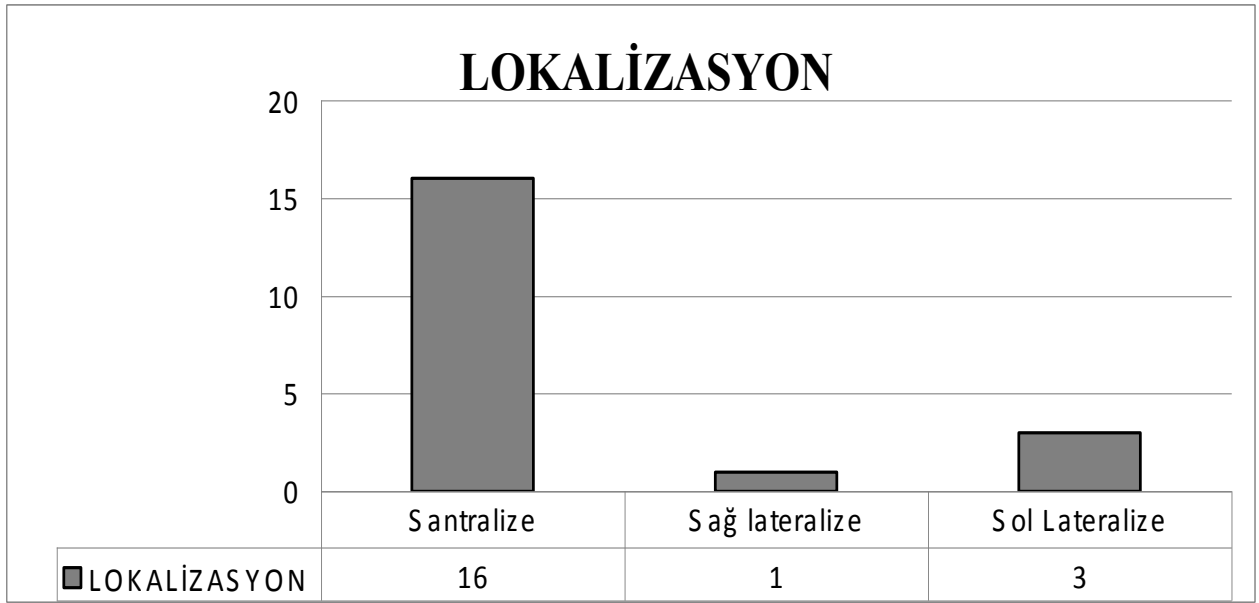
**Tablo 10 : Klinik tanılarına göre sınıflandırılması:**

Hastaların hipofiz adenomlarının yapılan klinik sınıflaması sonucunda 13'ünün tanısı Nonsekretuar Adenom (%65), 5 tanesi GH salgılayan Adenom (%25),2 tanesi Prolaktin hormonu salgılayan adenom olarak gelmiştir. (%10) (Tablo 10)



**Tablo 11: Adenomların Sellar Lokalizasyona göre sınıflandırılması:**

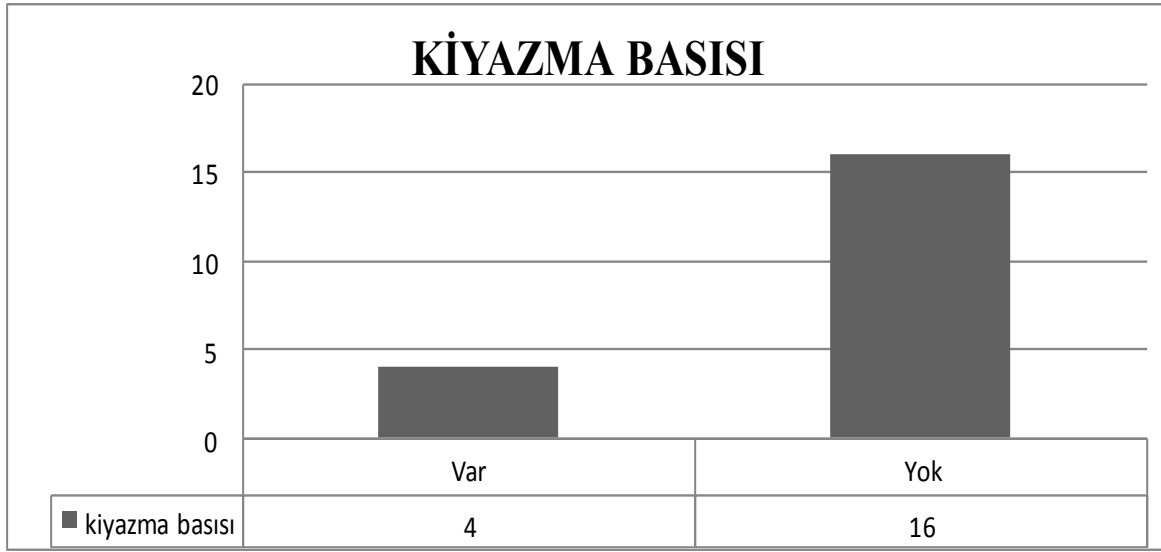
Hastalara preop ve postop çekilen Kranial BT ve MR görüntüleri raporlarıyla birlikte değerlendirildi. Adenomlar sellar lokalizasyonu açısından değerlendirilmeye alındığında 16 hastada santral yerleşimli(%80),1 hastada sağ lateralize (%5),3 hastada ise sol lateralize (%15) yerleşimli idi.(Tablo11)





**Tablo 12: Kiyazma basısı varlığına göre sınıflandırma:**

Hastaların preop ve postop çekilen Kranial BT ve MR ları ve görme alanı ölçüm değerleri ile Hipofiz Adenomunun hastalarda kiyazmaya bası yapıp yapmadığı değerlendirildi. Adenomların Kiyazmaya bası yapıp yapmamasına göre yapılan değerlendirmede 16 hastada Kiyazma basısı yok(%80), 4 hastada ise kiyazma basısı mevcut idi (%20). (Tablo 12)



**Tablo 13: Hastaların preop ve postop MD ve PSD değerlerine göre sınıflandırılması:**

Kliniğimize başvuran hastalardan Görme alanı ölçümlendirilmesi için Göz Kliniğinden konsültasyon istendi. Göz Kliniğinde Bilgisayarlı görme alanı testi, Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec, Inc.) kullanılarak gerçekleştirildi ve burada ölçülen değerler kullanıldı. Hastaların tüm incelemeleri yapıldıktan sonra, preop ve postop görme alanı MD ve PSD değerlerine göre desibel (dB) cinsinden her iki göz için ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. Preop değerleri '1', Postop değerleri '2' ile numaralandırıldı. (Tablo 13)

Hasta No	SağMD 1	SağPSD 1	SolMD 1	SolPSD 1	SağMD 2	SağPSD 2	SolMD 2	SolPSD 2
1	-5,04	1,8	-4,99	1,34	-8,31	10,59	-4,52	6,1
2	-8,56	10,98	-6,97	12,89	-7,7	10,26	-5,29	10,23
3	-7,41	-6,38	8,57	4,44	-2,2	2,75	-8,45	10,11
4	-1,63	1,88	-2,15	1,96	-2,41	1,46	-5,8	4,38
5	-4,47	3,31	-4,97	1,83	-1,55	2,09	-1,72	1,62
6	-1,25	1,52	-1,53	1,32	-1,06	1,8	-1,29	1,63
7	-,083	1,75	-1,31	1,77	-2,27	1,81	-5,15	2,85
8	-24,97	9,94	-26,46	7,85	-24,5	10,73	-26,46	7,86
9	-17,8	10,38	-13,64	10,12	-0,13	1,51	-0,77	1,15
10	-7,89	4,02	-8,09	4,77	-6,02	3,69	-6,81	4,36
11	-4,18	27,3	-4,21	30,6	-10,23	10,56	-5,75	8,79
12	-0,7	1,67	0,25	1,68	0,35	1,82	-0,28	1,38
13	-4,38	2,21	-5,32	2,09	-3,49	3,23	-4,13	1,82
14	-2,1	1,76	-1,98	2,08	-1,59	2,24	-1,42	1,93
15	-1,81	2,08	-1,62	2,38	-2,06	2,95	-0,5	2,97
16	-1,18	1,77	-0,81	1,32	-1,25	1,85	-0,88	1,24
17	0,77	1,18	0,26	1,33	0,6	1,45	0,22	1,38
18	-0,96	2,09	-0,59	1,42	-1,02	2,17	-0,67	1,48
19	-5,09	2,21	-6,83	4,04	-4,83	2,04	-6,68	3,91
20	0,96	1,43	-0,3	1,38	0,8	1,43	-0,24	1,22

## 8.TARTIŞMA

Hipofiz adenomlarının tedavisinde tek başına yada kombinasyon halinde uygulanabilecek primer tedavi seçenekleri; tümörün çıkarılması için mikrocerrahi yaklaşım, herhangi bir endokrinopatinin ilaçla tedavisi ve radyoterapi gibi yöntemlerdir (25,13).

Mikrocerrahideki hızlı gelişmeler, direkt optik büyütmeyle mükemmel operatif görüntülemeler, normal sağlıklı dokularla patolojik dokuların ayırımını olanaklı kılmış ve selektif mikrocerrahi adenomektomi ile normal glandın korunması olanaklı hale gelmiştir. Bununla birlikte postop hormonal yerine koyma ile morbidite ve mortalitede mükemmel sonuçlara ulaşılmıştır (13). Bu nedenlerle transsfenoidal cerrahinin primer avantajları, düşük morbidite ve mortalite oranları ile tümör çıkarılırken normal pituiter bezin korunması özelliğidir(25).

Transsfenoidal yaklaşım mikroadenomlarda, sella içine lokalize makroadenomlarda, orta hatta simetrik suprasellar büyüyen adenomlarda, sfenoid sinus içine büyüyen adenomlarda, kavernöz sinüse doğru lateral genişleyen tümörlerde, klivus 1/3 üst ve 1/3 orta kısımda ekstradural yerleşimli tümörlerde endikedir. Düzensiz multilobüle suprasellar tümörlerde, retrosellar subfrontal tümörlerde, intrasellar kısmı küçük, suprasellar kısmı büyük olan Dumbell tümörlerde ve klivus 1/3alt kısmında intradural yerleşimli tümörlerde kontrendikedir (13,79,37). Çocukluk çağında transsfenoidal yaklaşım tekniği, erişkinlere uygulanan standart transsfenoidal tekniğinden belirgin farklılıklar göstermemektedir. Pediatrik hastalarda en sık rastlanan teknik farklılık prepnömatize, konkal tipte bir sfenoid sinüsün drillenmesi ihtiyacıdır. Sellar bölgenin cerrahisinde mikroskobun giderek artan kullanımı bölgenin daha detaylı anatomik incelemelerini gerekli kılmıştır. Transsfenoidal cerrahide önemli olan anatomik varyantlara özel dikkat gösterilmelidir (29,31,33,34). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile MR günümüzde sellar ve parasellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin yöntem olarak kabul edilip, kullanılmaktadır(45).

Hipofiz adenomlu hasta tek başına yada kombine olarak üç tablo ile müracaat edebilir. İlki hipofizin hiperfonksiyonudur. Bu durumda Amenore-Galaktore sendromu, Akromegali, Gigantizm, Cushing hastalığı, sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekretuar etkiler görülür. Bunların tersine büyük nonfonksiyone hipofiz adenomu, nadir olarak da hipofiz apopleksisi sonucunda normal hipofiz glandının yada stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişir. Son olarak hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, fonksiyon durumu, tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi etkileyen faktörlerdir(13). Bu nedenle hipofiz adenomlarının klinik seyirleri, tedavi yaklaşımları farklı olacağından her bir adenom tipi ayrı olarak incelenmelidir. Nonsekretuar adenomlar genellikle makroadenomlardır. Bu yüzden kitle etkisi veya hipopituitarizm semptomları ile müracaat ederler. Cerrahinin amacı tümör kitlesini küçültmek, komşu vital yapılar üzerindeki kompresyonu kaldırmak ve patolojik tanıyı elde etmektir.

Transsfenoidal teknikle adenomun total çıkarılması her zaman mümkün olmasa bile çoğunlukla uzun süreli semptomsuz intervaller gerçekleştirilebilir(77). Nonsekretuar adenomlu hastalara yapılan cerrahinin başarısı 4 parametre ile ölçülebilir; görmenin iyileşmesi, endokrin fonksiyonun düzelmesi, tümörün radyolojik olarak çıkarıldığıının tesbiti ve komplikasyonların azlığıdır(95,96).

Hipfiz adenomları ve Optik kiyazmada basıya neden olan patolojiler ilerleyici, bilateral ve genelde asimetrik görme kayıplarına neden olurlar.Kiyazmada, her iki gözün nazal hemiretinasından köken alan çaprazlaşmış liflerin varlığı nedeniyle bu bölgenin patolojilerinde görme alanı defekti çoğunlukla bitemporal hemianopi şeklinde olur.Bununla birlikte lezyonun ya da kiyazmanın konumuna bağlı olarak, görme keskinliğinde azalma ve farklı görme alanı defekt paternleri de görülebilmektedir(2,3,11). Kiyazma seviyesinde, optik sinir basısına neden olan kitlesel lezyonların cerrahi eksizyonunu takiben, bazı hastalarda görme alanı defektinin veya görme keskinliğinin düzeldiği gözlenmiş olsa da bu iyileşme, değişken ve öngörülemez niteliktedir(59-68).Daha önce yapılan çalışmalarda semptomların süresi, tümör büyüklüğü, preoperatif görme keskinliğinin düzeyi ve görme alanı defektinin şiddeti, optik sinir bası görünümü gibi parametreler tedavi öncesinde değerlendirilerek, bu parametrelerin tedavi sonrası görsel fonksiyonların iyileşmesini ne kadar öngörebileceği saptanmaya çalışılmıştır. Fakat bu çalışmalarda birbirleriyle çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar yaş, (67) veya görme alanı kaybı (64-66) gibi parametrelerin korelasyon gösterdiğini tesbit etmişler de diğerleri; bu

değişkenlerin (yaş) (64-66) veya görme alanı kaybının (67) iyileşme ile korele olmadıklarını saptamışlardır. Bazı araştırmacılar ise, hastaların görsel semptomlarının süresine göre görme fonksiyonlarının geri kazanımının önceden tahmin edilebileceğini söyleseler de (67) henüz bu parametrenin de güvenilmez olduğu diğer çalışmalarla gösterilmiştir (61,64,66). Tümör büyüklüğünü ve morfolojik görünümünü araştıran çalışmalar da birbiriyle çelişkili sonuçlar bulmuşlardır(63-65).

Görme alanı testinde saptanan defekt, hem ölü hem de canlı fakat disfonksiyonel gangliyon sinir hücrelerinin toplamını verir.(83).Hipofiz Adenomlu olgularda görme alanı testiyle saptanan ciddi fonksiyonel hasar varlığına karşın tedavi sonrası iyileşme görülebilmektedir. Bu durum Adenomların ve kiyazma basısına neden olan diğer oluşumların görme duyarlılığı kaybının (gangliyon hücre disfonksiyonu) gangliyon hücre ölümünden önce meydana geldiğini göstermektedir. Bu gözlem, Hipofiz Adenomu ve kiyazmal basıda, tedavi sonrası hangi hastaların görsel fonksiyonlarında iyileşme olabileceğini öngörme fırsatı sunmaktadır.

Nonsekretuar adenomlarda en sık semptom Ebersold serisinde % 72, Comtoisin serisinde % 74 ile görme bozukluğudur(77). Bizim serimizde ise en sık semptom %65 ile başağrısıdır, bunu % 60 ile görme bozukluğu takip eder. Bizim serimizdeki başağrısı şikayetinin literatürle uyumsuzluğu nonspesifik bir bulgu olmasına bağlanmıştır. Ebersold ve Comtoisin serileri ile karşılaştırdığımızda postop görme alanı defekti bulgularında Comtoisin serisiyle uyumlu, Ebersold'un serisine göre daha iyi sonuçlar elde ettik. Ebersold 100 hastalık serisinin 72'sinde görme kaybı olduğunu ameliyat sonrası 3 (% 4) hastada Görme alanında kötüleşme olduğunu, 53 (% 73) hastada görme alanında tam yada kısmi düzelme olduğunu bildirdi. Comtois 126 hastalık serisinin 93'ünde görme alanı defektlerinde % 82 düzelme olduğunu, 5 olguda postop vizyonda kötüleşme olduğunu bildirdi. Bizim postop görme alanı defektlerinde kötüleşme olan 1 olgumuz oldu ve görme alanı defekti bulgularında düzelme % 60 olarak bulundu.

Dekkers ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı ve 43 hastayı kapsayan çalışmasında Transsfenoidal cerrahi sonrası hastaların %60'ında görme alanı defektinde düzelme saptandığını belirtmişlerdir. Bir olguda görme alanı bozukluklarında artış olduğunu belirtmişlerdir.(138)

Pereira-Neto ve arkadaşları, kiyazma basısına bağılı olarak çeşitli derecelerde görme alanı defekti bulunan 35 hastayı dahil ettiği çalışmasında, ameliyat öncesi ve sonrası hastaların Görme alanı MD ve PSD değerlerini ölçmüştür. Görme alanı ortalama MD değeri postop dönemde  $-3.5\pm 5.2$  dB olup preop MD değeri ile kıyaslandığında iyileşme düzeyi anlamlı bulunmuştur. ( $p=0.007$ ). (139)

K Gnanalingham Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 39 hastanın preop ve postop Görme alanı MD ve PSD değerleri ölçülmüş. Transsfenoidal hipofiz adenektomi sonrası Görme alanı defektlerinde %68 lik bir iyileşme oranı tespit etmiştir. Hem ortalama MD değeri hemde PSD değeri iyileşme bazında değerlendirildiğinde iyileşme düzeyi anlamlı bulunmuştur. ( $p=0.0051$ ) (140)

Bizim yaptığımız çalışmada 20 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 13 tanesi kadın 7 tanesi erkekti. Hastaların cinsiyet açısından istatikselsel analizinde anlamlı fark yoktu. ( $p=0.982$ ) Hastaların yaşları 21-68 yaş arası olup ortalama  $45.2\pm 10.1$  idi. Erkek hastaların ortalama yaşı  $46.3\pm 10.9$  yıl, kadınlarınki ise  $44.8\pm 10.7$  yıl idi. İstatikselsel olarak her iki cinsiyet arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p=0.753$ ).

Bizim yaptığımız çalışmada yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak MD ve PSD değerleri her iki göz için preop ve postop ayrı ayrı değerlendirilmiş ve istatikselsel olarak ayrı ayrı yorumlanmıştır. Her iki göz için ayrı ayrı yapılan değerlendirmede 15 hastada (%75) preop görme alanı defekti mevcut iken 5 hastada (%25) her iki gözde görme alanı defekti mevcut değildi. Cerrahi müdahale sonrası hastaların sağ gözlerindeki görme alanı defektleri karşılaştırıldığında 16 hastada (%80) görme alanı defkti olmadığı 4 hastada (%20) görme alanı defektinin mevcut olduğu tespit edildi. Sol göz içinde aynı yüzdeler elde edildi. Sağ göz için preop ve postop ölçülen MD değerlerinin Wilcoxon Signed Ranks Testi ile yapılan istatikselsel analizi sonucunda ( $p=0.279$ ) anlamlı bir fark bulunamadı. Sağ göz için preop ve postop ölçülen PSD değerlerinin istatikselsel analizinde de ( $p=0.809$ ) anlamlı fark bulunamadı. Sol göz için yapılan ölçümlerde MD değerinin istatikselsel analizinde ( $p=0.070$ ) anlamlı bir fark bulunamadı. PSD değeri için yapılan istatikselsel analizde ise ( $p=0.433$ ) yine ölçümler arası anlamlı bir fark bulunamadı. Sağ göz için yapılan preop ve postop görme alanı değerlendirmesinin McNemar testi ile yapılan istatikselsel analizinde ( $p=0.03$ ) anlamlı fark tespit edildi. Sol göz için yapılan preop ve postop görme alanı değerlendirmesinin aynı test ile yapılan istatikselsel analizinde ( $p=0.03$ ) yine anlamlı fark tespit edildi.

Buna göre çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında Hipofiz adenomu nedeniyle başvuran hastalara uyguladığımız Transsfenoidal hipofiz adenektomi ameliyatlarının etkinlik kriterlerinden biri olan görme alanı ölçümlerini ayrıntılı olarak incelediğimiz bu çalışmada hastaların yapılan bu ameliyattan fayda gördüğü ve görme alanı defektlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu tespit edilmiştir.

## 9.SONUÇLAR

- 1- Çalışmamıza Ocak 2006 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji servisinde Hipofiz adenomu nedeniyle yatan ve Transsfenoidal girişim uygulanan 20 hasta dahil edilmiştir.
- 2- Hastaların 13 tanesi Kadın (%65), 7 tanesi erkek idi (%35).Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
- 3- Hastaların yaşları 21-68 yaş arası olup ortalama  $45.2 \pm 10.1$  idi. Erkek hastaların ortalamayaşı  $46.3 \pm 10.9$  yıl, kadınlarınki ise  $44,8 \pm 10.7$  yıl idi .İstatistiksel olarak her iki cinsiyet arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamadı.
- 4- Kliniğe başvuru nedenlerine göre incelediğimizde hastaların 7 tanesi baş ağrısı(%35),6 tanesi Görme bozukluğu(%30),5 tanesi El ve ayaklarda büyüme ve yüzde kabalaşma(%25), 2 tanesi Amenore-Galaktore adet düzensizlikleri(%10) sebebiyle kliniğimize başvurmuşlardır.
- 5- Hastaların hipofiz adenomlarının yapılan klinik sınıflaması sonucunda 13'ünün tanısı Nonsekretuar Adenom(%65),5 tanesi GH salgılayan Adenom(%25),2 tanesi Prolaktin hormonu salgılayan adenom olarak gelmiştir. (%10)
- 6- Günümüzde en etkin görüntüleme yöntemleri olan Kranial BT ve MR görüntüleri raporlarıyla birlikte değerlendirilmiş ve Hipofiz adenomları sellar lokalizasyonu açısından değerlendirilmeye alınmıştır. 16 hastada santral yerleşimli (%80), 1 hastada sağ lateralize (% 5), 3 hastada ise sol lateralize (%15) yerleşimli bulunmuştur.
- 7- Hastaların preop ve postop çekilen Kranial BT ve MR ları ve görme alanı ölçüm değerleri ile Hipofiz Adenomunun hastalarda kiazmaya bası yapıp yapmadığı değerlendirildi.Adenomların Kiazmaya bası yapıp yapmamasına göre yapılan değerlendirmede 16 hastada Kiazma basısı yok(%80),4 hastada ise kiazma basısı mevcut idi (%20).

**8-** Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın preop ve postop görme alanı MD ve PSD değerlerine göre desibel(dB) cinsinden her iki göz için ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. Operasyon sonrasında MD ve PSD değerlerinde operasyon öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Görme alanındaki defektlerin düzelme oranlarına baktığımızda ise anlamlı bir düzelme saptanmış olduğunu gördük.

Sonuç olarak Hipofiz adenomlarının en iyi tedavisi cerrahi tedavidir. Transsfenoidal mikrocerrahinin primer avantajı daha düşük morbidite ve mortalite oranı ile tümör çıkarılırken normal pituitar bezin korunmasında güvenli ve etkin bir yöntem olmasıdır. Cerrahinin başarı kriterlerinden biri olan Görme alanı testi ameliyatın etkinliği değerlendirme açısından etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.



## 10. KAYNAKLAR

- 1- Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intracranial Neurosurgery, Thieme medical publishing Newyork P 61:63,1892.
- 2- Fries G, Perneczky 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 tümör mit operativer Heilung. Dtsch Z Chir 100:13-37, 1909
- 9- Kanavel AB: The removal of tümörs 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, Perneczky 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 transsphenoidal pituitary surgery. *J Laryngol Otol* 1994;108: 19- 22.
- 23- Jankowski R. Endoscopic pituitary surgery. In: Stankiewicz JA, editor. *Advanced endoscopic sinus surgery*. St. Louis7 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 (cilt2) İstanbul Merkezi 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 tümörs in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds): Principles of neurosurgery pp: 34.2- 34.19, 1994. Mosby-year book Europe Ltd England.
- 38- Rauschnig W: Brain Tümörs and Tümör Like masses classucation and Differential Diagnosis in Diagnostie neuroradiology (eds) Anne 6. OSBORN painted in USA pp. 461-485, 1994.
- 39- Taner D, AtaseverA, Durgun B: Fonksiyonel noroanatomy. ODTU Gelistirme Vakfi yaymcılık ve İletişim De. Subat 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 relation ships of the sphenoid sinus. J . Neurosurg 50: 31-39, 1979.
- 42- Uğras S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Arastırma Hastanesi Norosirurji 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 transsfenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. Neurosurgery 51:699-705, 2002.
- 48- Leclernco AT, Grisolli F: Arterial blood syophy 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, Tümlörs 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- Tascioğlu B., Basar R. Sellar Bolgenin ve Hipofiz Bezinin Anatomisi. 1. Baskı. Editor: Ziyal Erbas 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 tmlörs with special reference to functional classification. J Neurosurg 65:733-744, 1986.
- 54- Asa SL. Tmlörs of the Pituitary Gland .In: Atlas of Tmlör 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 tmlörs in editors Robert H Wilkins settins Rengachary Second edition. Vol:1, p 1273-1289, 1996 USA.
- 57- Wilson CB : Extensive personal experience ‘surgical management of pituitary tmlörs’. 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 adenohypophyseal 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 Ophthalmology* Vol:37, No:1, January 1999.
- 62- Tindall GT, Borrow LD: Tumors of the sellar and parasellar area in adults in Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Saunders Company* pp: 3347-3504, 1997.
- 63- Montanera W, Kucharczyk 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- Muir C, positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: Landolt AM, Vance ML, Reilly PL. *Pituitary Adenomas New York Curchill 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- Mc Kinley 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.
- 96- Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, et al: The Transsphenoidal Removal of non functioning pituitary adenomas with suprasellar extension. The open sella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* Vol: 36, No: 4, April 1995.
- 77- Black PM, HSV WD, Klibanski A, Kliman B, et al: Hormone production in clinically non functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 66: 244-250, 1987.
- 78- Kremer P, Farsting M, Human J, Sontar K: MRI imaging of residual tumor tissue after transsphenoidal surgery of hormone inactive pituitary adenomas, a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 65: 27-30, 1996.
- 79- Oyesiku NTM, Tindall GT: Endocrine inactive adenomas; Surgical result and prognosis. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL. *Pituitary adenomas* Curchill Livingstone pp. 377-383, 1996.

- 80- Couldwel TW, Simard TM, Weiss HM: Surgical management og Growth hormone-secretory and prolactin-secreting pituitary adenomas in Schimidek HH, Sweet WH (eds), operative neurosurgical techniques, indications, methods and results. pp. 305-313, 1995.
- 81- Jaquet P: Medical therapy of prolactinomas Acta Endocrinologica 129 (suppl) 31-33, 1993.
- 82- Landolt AM: Prolactinomas; Pre-operative bromocriptine treatment perspectives in Neurological surgery 1: 105-119, 1990.
- 83- Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al: Clinical and pathological effects of bromocriptin on prolactin-secreting and other pituitary tümörs. J Neurosurg 60: 1-7, 1984.
- 84- Tindall GT, Reisner A: Prolactinomas in Robert H Wilkins, settis Rengachery. Neurosurgery pp. 1299-1307, 1996.
- 85- Reilly PL: Prolactinomas ; Surgical results and prognosis. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL: Pituitary adenomas. New York Curchill Livingstone pp 363-375, 1996.
- 86- Massoud F, Serri O, Hardy J, Somma M, Beauregard: Transsphenoidal Adenectomy for Microprolactinomas: 10 to 20 years of follow up. Surg Neurol 45: 341-346, 1996.
- 87- Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB: Extensive Personal Experience: Transsphenoidal Pituitary Resection for Preoperative Diagnosis of Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma in Women: Long Term Follow-Up. Journal of Clin Endocrinol and Metab Vol:81, No:5,1996.
- 88- Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, Ebersold MJ, et al: Transsphenoidal Microsurgical Treatment of Prolactin-Producing Pituitary Adenomas. Mayo Clin Proc 58:108-121, 1983.
- 89- Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB: Transsphenoidal Microsurgical Therapy of Prolactinomas: Initial Outcomes and Long-term Results. Neurosurgery Vol:44, No:2, 1999.
- 90- Serri O, Beauregard C, Hardy J: Long-Term Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperativ Patients with Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 89(2): 658-661, 2004.



- 91- Ross DR, Wilson CB: Result of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in series of 214 patients. *J Neurosurg* 68: 854-867, 1988.
- 92- Nyquist P, Laws ER Jr, Elliott E: Novel Features of Tumors That Secrete Both Growth Hormone and Prolactin in Acromegaly. *Neurosurgery* Vol. 35, No. 2, 1994.
- 93- Thapar K., Laws ER. Pituitary Tumors: Functioning and Nonfunctioning. Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company* pp 1169-1206, 2004
- 94- 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.
- 95- Laws ERJ: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1993, pp 357-362.
- 96- Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transtemporal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery* 31: 1008-1014: 1992.
- 97- Cappabianca, P., de Divitiis E. Endoscopy and Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 54:1043-1050, 2004
- 98- Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol* 1985;111:576 – 82.
- 99 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.
- 100- A9- Cappabianca P., Cavallo LM., de Divitiis E. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 55:933-941, 2004
- 101- 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.
- 102- Alfieri A, Jho HD: Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: Surgical approaches. *Neurosurgery* 49:354-360, 2001.

- 103- Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB: Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc* 74:661–670, 1999
- 104- Liu JK., Weiss MH., Couldwell WT. Surgical approaches to pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14:93-107, 2003.
- 105- 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.
- 106- 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.
- 107-Kendiroğlu G. *Noro-Oftalmoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 1995; s 37-40.
- 108-Schiefer U, Wilhelm H, Hart W. *Clinical Neuro-Ophthalmology A Practical Guide*. 2007;(3):19,36.
- 109-Kenneth W. Section of Ophthalmology, Chiasmal compression. *Proc.roy.Soc. Med.* 1977;70:307-317.
- 110-Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahman E, Gilbert D, Scott R.Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology*.1993;100:1800–1807.
- 111-Barton JS, Benatar M. *Field of Vision, A Manual and Atlas of Perimetry*. Humana Pres. 2003. p1-6.
- 112-Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol* 2005;78:976-988.
- 113-Schuman J.S, Puliafito A.C, Fujimoto J.G. *Everyday OCT, A handbook for Clinicians and Technicians*. 2006. Slack Incorporated. s 53-116.
- 114-Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying Axonal Loss after Optic Neuritis with Optical Coherence Tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969.
- 115-Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers, 1984, cilt 3, bolum 1, pp 1-18.
- 116-Regillo C, Chang TS, Johnson MW, Kaiser PK. *Retina and Vitreus. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology* 2005-2006;(12): 7-17.

- 117-Kline LB, Arnold AC, Eggenberger E, Foroozan R. Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology 2005-2006;(5): 23-31.
- 118-Aydın P. Görme Alanı El Kitabı. İstanbul:Aksu Yayıncılık, 2005.s16-25,145-162.
- 119-Dacheux RF, Raviola E: Functional anatomy of the neural retina. In Albert DM, Jakobiec FA (Eds): Principles and practice of ophthalmology. W.B. Saunders, Philadelphia 1994, pp 285-309.
- 120-Varma R, Minckler DS: Anatomy and pathophysiology of the optic nerve, Ritch R, Shields MB, Krupin T. Mosby, St Louis, 1996, s139-175.
- 121-Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition Mosby, St Louis, 2004, s1249-1252,1441.
- 122-Hoyt WF. Correlative functional anatomy of the optic chiasm. 1969. Clin Neurosurg. 1970;17:189-208.
- 123-Wollschlaeger P, Wollschlaeger G, Ide C, et al. Arterial blood supply of the human optic chiasm and surrounding structures. Ann Ophthalmology. 1971;3:862-9.
- 124-Snell RS, Lemp MA:Clinical Anatomy of The Eye, Blackwell Scientific Publications, Massachusetts, 1989; s 323-349.
- 125-Bajandas FJ. Neuro-ophthalmology. Review Manual. 5th Ed. Slack. Inc, USA. 2001; s7-16.
- 126-Demiroğlu U. Noro-oftalmolojik Hastalıklarda Görme Alanı Lokalizasyonları, Uzmanlık Tezi. 1982; 9
- 127-Kanski JJ. Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach, 5.edition 2002; s 209-217,639 646.
- 128-Drance SM, Berry V, Hughes A. Studies on the effects of age on the central and peripheral isopters of the visual field in normal subjects. Am J Ophthalmol 1967;63:1667-1672.
- 129-Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on the visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol 1986;101:199-203.

- 130-Drance SM, Berry V, Hughes A. The effects of age on the central isopter of the normal visual field. *Can J Ophthalmol* 1967;2:79-82.
- 131-Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Evidence for a neural basis of age related visual field loss in normal observers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2056-2064.
- 132-Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A: Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995,102:21-26.
- 133-Donahue SP. Perimetry techniques in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999 Dec;10(6):420-8. Review. Wall M, Punke SG, Stickney TL, Brito CF, Withrow KR, Kadron RH. SITA standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:528-537.
- 134-Katz J, Sommer A: Reliability of visual field results over repeated testing. *Ophthalmology* 1991;98:70-75.
- 135-Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:368-75.
- 136-Fırat T. Kiyazmal Lezyonlar. *Göz ve Hastalıkları*. 1981; s 547-558.
- 137-Luco C, Hoppe A, Schweitzer M et al. Visual field defects in vascular lesions of the lateral geniculate body. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 12-15.
- 138-O. M. Dekkers R. J. W. de Keizer F. Roelfsema: Progressive improvement of impaired visual acuity during the first year after transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary macroadenoma 2007 10:61–65
- 139- Aldo Pereira-Neto, André Meireles Borba, Paulo Andrade de Mello: Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(3):350-354
- 140- K Gnanalingham, S Bhattacharjee, R Pennington, J Ng, N Mendoza: The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:415–419.

## 11.ÖZET

Transsfenoidal hipofiz adenektomi yapılan 20 hasta preop ve postop görme alanı ölçümleri yapılarak değerlendirildi .Hastalarda bu yöntemle yapılan ameliyatla görme alanı defektlerinin düzelip düzelmediğine ve dolayısıyla ameliyatın etkinliğine ait değerlendirmeler yapıldı. Çalışmaya alınan 20 hastanın 7'si erkek (%35), 13'ü kadın (%65) idi. Hastaların yaşları 21-68 yaş arası olup ortalama  $45.2 \pm 10.1$  idi. Bilgisayarlı görme alanı testi, Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec,Inc.) kullanılarak gerçekleştirildi. Preoperatif incelemeler cerrahi öncesi son bir haftalık dönem içerisinde yapıldı.Postoperatif incelemeler ise ameliyat sonrası 1.yılda kliniğin rutin kontrolleri sırasında istenen görme alanı ölçümleri ile gerçekleştirildi. Her iki göz için ayrı ayrı yapılan değerlendirmede 15 hastada (%75) preop görme alanı defekti mevcut iken 5 hastada (%25) her iki gözde görme alanı defekti mevcut değildi.Cerrahi müdahale sonrası hastaların görme alanı defektleri karşılaştırıldığında 16 hastada (%80) görme alanı defkti olmadığı 4 hastada (%20) görme alanı defektinin mevcut olduğu tespit edildi ve istatiksel olarak uygulanan ameliyat sonrası hastaların görme alanları değerlerinde anlamlı bir düzelme olduğu tespit edildi.Sonuç olarak Transsfenoidal Hipofiz Adenektomi öncesi ve sonrasında yapılan Görme Alanı testi yapılan ameliyatın etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek önemli bir parametredir.

## 12. SUMMARY

20 patients having transsfenoidal hipozfiz adenektomi have been examined considering the results of preop and postop visual field defects. The effectiveness of the method and the surgery have been evaluated after taking into account the recovery of the patients with visual field defects. There were 20 patients, (%35) 7 of which were men and (%65) 13 of which were women, included in our research. The age of patients were 21-68 and the average was  $45.2 \pm 10.1$ . Computerized visual field test was realized using the method of Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec, Inc.). Preoperative examinations were done within the last one week. Postoperative examinations were done one year after the surgery by taking into account the visual field results during the clinics regular visits. Considering the assessment of both eyes, visual field defects existed in 15 patients and visual field defects did not exist in 5 patients. After the operation when we compared the visual field results, there were no visual field defects in 16 patients and there were 4 patients having visual field defects. Statistically, the visual field results after the operation proved to be improved in a better way. As a result, visual field test which was done before and after the, is a critical parameter to assess the transsfenoidal pituitary surgery effectiveness of the operation.