



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN, OMURİLİK VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**HİPOFİZ ADENOMLARININ AGRESİVİTE VE
İNVAZYON YAPMA ÖZELLİKLERİNİN RADYOLOJİK,
HORMONAL, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
MARKERLARLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET KÜÇÜK

KAYSERİ - 2012



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN, OMURİLİK VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

HİPOFİZ ADENOMLARININ AGRESİVİTE VE
İNVAZYON YAPMA ÖZELLİKLERİNİN RADYOLOJİK,
HORMONAL, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
MARKERLARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET KÜÇÜK

Danışman
Prof. Dr. ALİ KURTSOY

KAYSERİ - 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bitmeyen sabırları ile bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, modern, huzur ve saygı dolu bir klinikte çalışma ortamı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Ali KURTSOY, Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM, Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU, Prof. Dr. R. Kemal KOÇ, Prof. Dr. Ahmet MENKÜ ve Yrd. Doç. Dr. Bülent TUCER 'e sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Uzmanlık tezimin fikir aşamasından, son haline gelinceye kadar desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Fahri BAYRAM, Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Ahmet Candan DURAK'a şükranlarımı arz ederim.

Anabilim Dalımızın poliklinik, servis, yoğun bakım ve ameliyathanesinde görev yapan tüm mesai arkadaşlarıma, gösterdikleri uyum, anlayış ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dünyaya gelmeme vesile olan ve beni bugünlere getiren ANNEME ve BABAMA sonsuz teşekkür ederim.

Uzun, zorlu ve yorucu uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri sabır, anlayış ve fedakârlıklardan dolayı hayat arkadaşım, biricik, sevgili eşime ve kızlarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet KÜÇÜK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.3. ANATOMİ	4
2.3.1. Sella Bölgesi.....	4
2.3.2. Hipofiz Bezi	4
2.3.3. Kavernöz Sinüsler ve İnterkavernöz Sinüs	5
2.3.4. Sella Tursika.....	6
2.3.5. Sellar Diyafram	6
2.3.6. Hipofiz Bezinin Damarları ve Portal Sistem.....	6
2.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSININ FİZYOLOJİSİ	7
2.5. HİPOFİZ ADENOMUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.6. HİPOFİZ ADENOMLARININ FİZYOPATOLOJİSİ	9
2.7. HİPOFİZ ADENOMLARININ PATOLOJİSİ.....	9
2.7.1. Hipofiz Adenomlarında Tümörögenез	10
2.7.2. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması	10
2.7.3. İnvaziv Adenomlar	11
2.7.4. Atipik Adenom	11
2.7.5. Hipofiz Karsinomu	11
2.8. HİPOFİZ ADENOMLARINDA KLİNİK	12
2.9. HİPOFİZ ADENOMLARININ GÖRÜNTÜLENMESİ.....	12
2.9.1. Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme	13
2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	14

2.9.2.1. Mikroadenomlar	14
2.9.2.2. Makroadenomlar	14
2.9.2.3. Postoperatif Görüntüleme	15
2.10. HİPOFİZ ADENOMLARINA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR.....	16
2.10.1. Transsfenoideal Yaklaşım.....	16
2.10.1.1. Sublabial Transsfenoidal Yaklaşım.....	16
2.10.1.2. Transsfenoidal Yaklaşımın Komplikasyonları	17
2.10.2. Transkraniyal Yaklaşımlar	18
2.10.2.1. Pterional Yaklaşım	19
2.10.2.2. Kombine Yaklaşımlar.....	20
2.10.2.3. Transkraniyal Yaklaşımların Komplikasyonları.....	21
2.11. KAVERNÖZ SİNÜS İNVAZYONU	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İNVAZİV VE AGRESİF DAVRANIŞLI HİPOFİZ ADENOMU TAKİP FORMU.....	24
3.2. AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK	27
3.3. ANESTEZİ	27
3.4. POZİSYON VE AMELİYAT TEKNİĞİ.....	27
3.5. POST OPERATİF DÖNEM.....	29
3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	30
3.7. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM.....	31
3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GH	: Büyüme Hormonu
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
PRL	: Prolaktin
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	: Lüteinleştirici Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MEN-1	: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1
GNRH	: Gonadotropin Salgılatan Hormon
GSPT-1	: Pituitör Tümörü Stimüle Eden G Proteini 1
İKA	: İnternal Karotid Arter
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
mg	: Miligram
ng	: Nanogram
ml	: Mililitre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipofiz tümörlerinin DSÖ'ye göre sınıflandırılması	10
Tablo 2. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımları	32
Tablo 3. Olguların cinsiyet ve adenom tipine göre dağılımı	33
Tablo 4. Olguların ameliyat sayıları ve cerrahi yaklaşımları	37
Tablo 5. Nonfonksiyone adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri	40
Tablo 6. Gonadotropinomaların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri	40
Tablo 7. GH salgılayan adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri	41
Tablo 8. Prolaktinomaların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri	41
Tablo 9. Multihormon salgılayan adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri	42
Tablo 10. Hipofiz adenomlu dokuların antikorlarla boyanma özellikleri	43
Tablo 11. Telomerazla boyanma ve karotis sinüs invazyon ilişkisi	44
Tablo 12. Ghrelin ile karotis sinüs invazyonu ilişkisi	44
Tablo 13. CD46 ile karotis sinüs invazyonu ilişkisi	45
Tablo 14. Ameliyat sayıları ile immünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi.	45
Tablo 15. Olguların tümör boyutu ile immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin değerlendirilmesi.	46

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Olguların başvuru şikayetleri ve sayısı	34
Grafik 2. Makrodenomların boyutu ve hasta sayıları	34
Grafik 3. Makroadenomların şekli ile olgu sayılarının karşılaştırılması	35
Grafik 4. Karotid sinüs invazyonu ile olgu sayılarının karşılaştırılması	36
Grafik 5. Olguların ameliyat sayıları (% olarak)	36
Grafik 6. Cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması (% olarak)	37
Grafik 7. Transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilen olgularda gelişen komplikasyonlar	39
Grafik 8. Transkranial yaklaşımla ameliyat edilen olgularda gelişen komplikasyonlar	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hipofiz gelişiminin şematik çizimi.....	4
Şekil 2. Hipofiz Bezi ve anatomisi	5
Şekil 3. Kavernöz Sinüsler ve komşulukları.....	5

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Transsfenoidal cerrahi pozisyonu ve ameliyathane.....	28
--	----

HİPOFİZ ADENOMLARININ AGRESİVİTE VE İNVAZYON YAPMA ÖZELLİKLERİNİN RADYOLOJİK, HORMONAL, KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK MARKERLARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipofizer makroadenomlarda total cerrahi rezeksiyon, adenomun yerleşim yeri ve etraf dokulara invazyon yapabilme kabiliyeti nedeniyle güçtür. Bundan dolayı prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. Çalışmanın amacı invaziv ve agresif davranış gösteren hipofiz makroadenomlarını radyolojik, hormonal, klinik ve immünohistokimyasal belirteçlerle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hipofiz makroadenomu nedeniyle cerrahi tedavi yapılan 70 olgu araştırıldı. Olguların 25'i kadın ve 45'i erkekti. Olgulara 75'i transsfenoidal ve 25'i transkraniyal olmak üzere toplam 100 ameliyat yapıldı. Yaş, cinsiyet, başvuru şikâyetleri, makroadenomun şekli, fibrotik yapısı, cerrahi yöntemler, hormonal değerler, radyolojik bulgular, patolojik sonuçlar ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Olgularımızda makroadenomların en sık 5. dekattaki erkeklerde görüldüğünü gözlemledik. Olgularımızda gonadotropinomaların, GH salgılayan, PRL salgılayan ve multihormon salgılayan makroadenomların en sık gözlenen adenomlar idi. En sık başvuru şikâyeti görme kaybı, baş ağrısı ve akrall tarzda büyüme idi. Manyetik Rezonans'ta (MR) makroadenomların daha çok asimetrik şekilli oldukları ve büyüklüğün arttıkça çevre dokulara invazyonun arttığını gözlemledik. Kavernöz sinüs invazyonu olan ve fibrotik tümör yapısına sahip olan makroadenomlarda total rezeksiyon oranının daha az olduğunu gözlemlendi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda p53, telomeraz, ghrelin ve CD46'nın hipofiz makroadenomlarda invaziv davranışla anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Hipofiz makroadenomlarında prognozu etkileyen tek bir faktörden bahsetmek mümkün değildir. Cerrahin deneyiminin tedaviye olan katkısı elbette tartışılmazdır. Fibrotik tümör yapısının, uygulanan cerrahi tekniklerin, makroadenomun şeklinin, salgılanan hormon tipinin ve en önemlisi karotid sinüs invazyonunun total rezeksiyonu, dolayısıyla prognozu olumsuz yönde etkilediklerini bulduk.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, agresif davranış, invazyon

EVALUATING THE AGGRESSIVITY AND INVASION CHARACTERISTICS OF PITUITARY ADENOMA WITH RADIOLOGICAL, HORMONAL, CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL MARKERS

ABSTRACT

Introduction and objective: Total surgical resection in pituitary macroadenomas is difficult due to the location of the adenoma and the ability of invasion to the surrounding tissues. Therefore, the prognosis is affected adversely. The objective of the study is to investigate the pituitary macroadenomas that show invasivity and aggressive character and to make an evaluation with radiological, hormonal, clinical and immunohistochemical markers.

Material and method: In Erciyes University Faculty of Medicine Neurosurgery Department, 70 cases which had been administered surgical treatment, due to pituitary macroadenoma, have been studied. 25 of the cases were women and 45 were men. 100 surgeries, 75 of which were transsphenoidal and 25 were transcranial, were performed on the cases. Age, sex, application complaints, shape of the macroadenoma, fibrotic structure, surgical methods, hormonal values, radiological findings and pathological outcomes have been evaluated by using statistical methods.

Findings: We observed that the macroadenomas in our cases were most frequently seen with men in the 5th decade. It was seen that gonadotropinomas, macroadenomas that excrete GH, that excrete PRL, that excrete multihormone were most frequently observed. Most frequent application complaints were vision loss, headache and acral growth. In Magnetic Resonance (MR), it was observed that macroadenomas were more asymmetrically shaped and that as the size increased, the invasion to the surrounding tissues increased. In the macroadenomas that have carotid sinus invasion and fibrotic tumor structure, we have observed that the probability of total resection was less. In immunohistochemical studies, no reasonable relation was found between invasive behavior in pituitary macroadenoma and p53, telomerase, ghrelin and CD46.

Conclusion: Mentioning only one factor that affects the prognosis in pituitary macroadenomas is not possible. The experience of the surgeon to the contribution of treatment is undisputed. We have found that fibrotic tumor structure, the surgical

techniques that are practiced, the shape of the macroadenomas, the type of hormone excreted and most importantly the carotid sinus invasion adversely affect the total resection, thus the prognosis.

Key Words: Pituitary adenoma, aggressive behavior, invasion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

‘Türk Eğeri’ anlamına gelen ve ‘Sella Tursika’ adı verilen kemik kompleksin içine yerleşen ve hipofiz bezinden gelişen hipofiz adenomları, gliomlar ve menenjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin % 10-15’ini oluştururlar (1). Klinik, patolojik ve endokrinolojik olarak hipofiz adenomları diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, bir kısmı sellayı aşp optik kiazmaya, kavernöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar (2). Karotid sinüs invazyonu olan adenomların kemiğe ve çok daha nadir olarak beyine infiltrasyonu da mümkündür. Hangi hipofiz adenomunun agresif davranış gösterebileceği veya nüks edebileceğini önceden belirleyebilecek uygun bir parametre henüz yoktur. Hipofiz adenomlarında kavernöz sinüs yayılımının kavernöz sinüs medial duvar defekti veya tümör biyolojisine bağlı olabileceği yönünde tartışmalar devam etmektedir. Literatürde hipofiz adenomlarının çevre dokulara invazyon ve nüks etme eğiliminin hangi faktörlere bağlı olduğu, yapılan çalışmalarda henüz netlik kazanmamıştır. Tümörün biyolojik davranışının önemli olduğu düşüncesi şu an için geçerlidir. Adenomun fibrotik yapısı da total rezeksiyon oranını olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu çalışmayla hipofiz makroadenomlu olguların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, adenomun şekli, adenomun boyutu, patolojik sonuçları, karotid sinüs invazyonu, adenomun fibrotik yapıda olup olmadığı, rezeksiyon oranları, hormonal değeri, rutin immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin dışında p53, ghrelin, telomراز ve CD46 antikorları gibi hipofiz adenomlarında rutinde kullanılmayan boyanma özellikleri

irdelenecek ve bu faktörlerin hem birbirleri ile olan ilişkileri hem de agresif ve invaziv yapılı makroadenomlarının prognozundaki etkilerinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Bugünkü verilerle bilimadamları, Eski Mısır'da yaşamış Firavun IV. Amenhotep'in bir akromegali hastası olduğunu düşünmektedir (3).

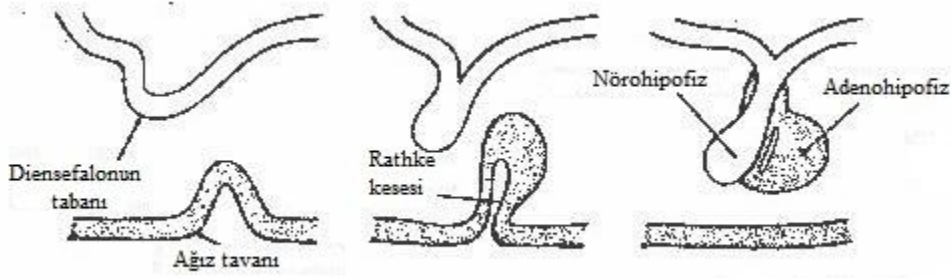
Galen, M.S. 150 yılı civarında hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (müküs) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür (4). Günümüzde kullanılan glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamını taşımaktadır. 18. yüzyıl başlarında De Haen ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir. 1772 yılında Saucerotte akromegaliye değinmiş, 1838 yılında Rathke ise hipofiz bezinin embriyolojisini tarif etmiştir (4).

Bilinen ilk hipofiz cerrahisi 1907'de Londra'da Sir Victor Horsley tarafından transfrontal yaklaşımla gerçekleştirilmiştir (5). Mart 1907'de Avusturya'da Hermann Schloffer ilk transsfenoidal yolla adenom eksizyonu operasyonunu gerçekleştirmiştir (6). 1909 yılında transsfenoidal cerrahiye başlayan Harvey Cushing 20 yılda 247 hasta opere etmiştir. Uzun bir süre boyunca transkranyal yolla yapılan cerrahi son 30 yılda tekrar transsfenoidal cerrahiye dönüş yapılması ile daha az mortalite ve morbitideye neden olmuştur. Bushe ve Halves ilk olarak 1978 yılında transsfenoidal cerrahide endoskop kullanımı ortaya atmışlardır (7).

2.2. EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezi intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulum (nörohipofizeal divertikulum)'dan gelişir. İki farklı kaynaktan köken alarak geliştiği için de iki farklı

doku tipinden oluşmaktadır. Adenohipofiz (hipofiz ön lobu), glandüler yapıdadır ve oral ektodermden köken alır. Nörohipofiz (hipofiz arka lobu) sinir dokusu yapısındadır ve nöroektodermden köken alır. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır. İnfindibulum ise diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantıdır ve nörohipofize farklılaşır. (Şekil-1) (8-11)



Şekil 1. Hipofiz gelişiminin şematik çizimi

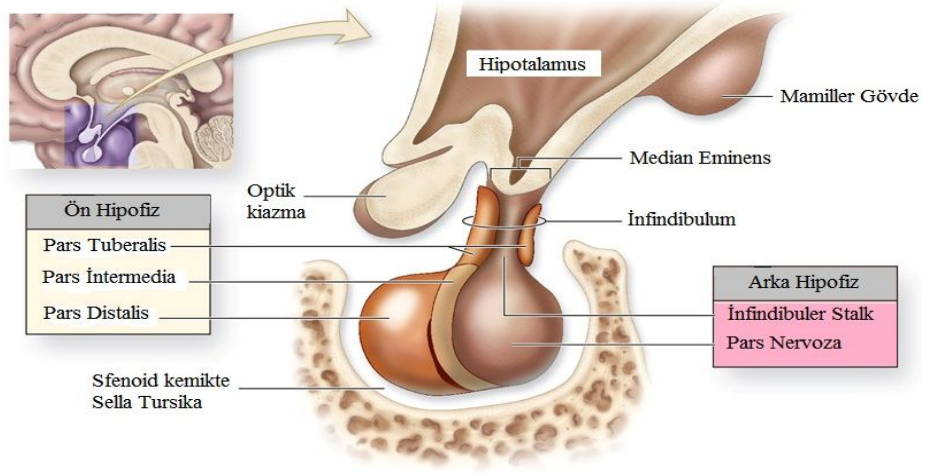
2.3. ANATOMİ

2.3.1. Sella Bölgesi

Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir sahadır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçler vardır. Yanlarda karotik sulcuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid süreçler yer alır (12). Kullanılan cerrahi yaklaşım ister transsfenoidal, ister transkranyal girişim olsun, bu bölgeye ulaşım oldukça uzun bir mesafeyi kapsar.

2.3.2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi, kırmızımsı gri renkte, transvers çapı 12-15 mm., ön-arka çapı 8-10 mm., ve ağırlığı yaklaşık 500-600 mg. olan oval şekilli bir bezdir. Sella tursika içerisinde bulunur ve üzerini dura uzantısı olan sellar diyafram örter. Diyaframın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz stalkı ile hipotalamusa bağlıdır (13,14). Hipofiz bezi 2 bölümden oluşmaktadır: ön bölümde adenohipofiz, arka bölümde ise nörohipofiz vardır.(Şekil-2).

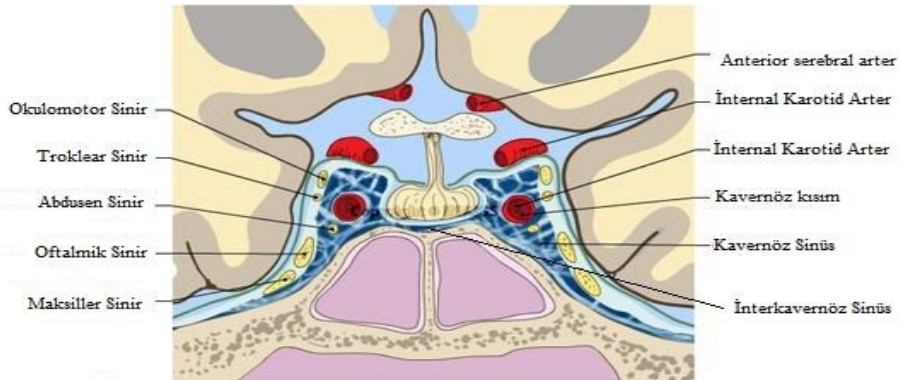


Şekil 2. Hipofiz bezi ve anatomisi

Pars distalis, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile posterior hipofiz arasında uzanır ve hipofizial kleft ile pars distalisten ayrılır. Pars tuberalis ise infundibular sapı sarar. Pars nervosa, arka hipofizin büyük bölümüdür. Median eminens, nörohipofizin pars tuberalis üstünde kalan kısmıdır. İnfundibular stalk ise pars nervosayı beyine bağlayan kısımdır (14).

2.3.3. Kavernöz Sinüsler ve İnterkavernöz Sinüs

Hipofiz bezinin her iki yanında kavernöz sinüsler ve bu sinüslerin içerisinde yer alan oluşumlar bulunur. Kavernöz sinüsleri birleştiren sirkülöz sinüsler, gerek hipofiz bezine olan yakın komşulukları, gerekse de bağlantıları ve gösterdikleri varyasyonlar açısından cerrahide, özellikle transsfenoidal yaklaşımlarda dura diseksiyonu sırasında kanamalara neden olabileceğinden ayrı bir önem taşır. Hipofiz bezinin altında da kavernöz sinüsleri alttan birleştiren interkavernöz sinüsler bulunmaktadır (Şekil-3) (14,15).



Şekil 3. Kavernöz Sinüsler ve komşulukları

2.3.4. Sella Tursika

Sella tursika, sfenoid kemik üst yüzey posteriorunda ve orta hatta bulunan ‘U’ şeklindeki çukurdur. Sella tursikanın orta kesiminde bulunan çukurluk pituiter fossa adını alır. Pituiter fossanın anterior kesimindeki enine geniş kabartı tüberkülüm selladır ve bu yapının her iki kösesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı halinde orta klinoid prosesler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tüberkülüm sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir (13,14).

2.3.5. Sellar Diyafram

Sellar diyafram, sella tursikanın tavanını yapar ve pitüiter bezi çevreler. Sadece pitüiter stalk’ın geçtiği merkezde açıklığı vardır. Diyafram sirkülerden çok köseli ve düzden çok konveks ya da konkav olma eğilimindedir. İnfundibulum etrafında ince iken, periferde biraz daha kalındır. Diyaframın merkezindeki açıklık, pitüiter stalktan daha büyük boyuttadır. Diyaframın açıklığı olguların % 56’sında 5mm veya daha fazla bulunmuştur (16). Araknoidin, diyaframın açıklığından sella tursikaya protrüde olup cerrahi sırasında açılması postoperatif BOS kaçağının potansiyel nedenidir.

2.3.6. Hipofiz Bezinin Damarları ve Portal Sistem

Hipofiz bezinin arterleri internal karotid arterin dalları olan süperior ve inferior hipofizeal arter, direkt olarak internal karotid arterin intrakavernöz dallarından ve posterior komunikan arterlerden gelir. İnferior hipofizeal arterler sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir; süperior hipofizeal arter ise her iki tarafta birkaç adetten oluşur. İnferior hipofizeal arter, internal karotid arterden kavernöz sinüs içinden çıkar, süperior hipofizeal arterler ise internal karotid arterin supraklinoid segmentinden çıkar (14,17).

Nörohipofizin venöz drenajı üç olası yolla gerçekleşir:

1. Uzun ve kısa portal damarlar vasıtasıyla adenohipofize,
2. Geniş inferior hipofizeal venler vasıtasıyla duranın venöz sinüslerine,

3. Median eminensten gelen kapillerler vasıtasıyla hipotalamusa drene olurlar.

Adenohipofizin venöz drenajı oldukça kısıtlıdır ve onu direkt olarak sistemik dolaşıma bağlayan damarların sayısı azdır. Kanın hangi yolla bu kısmı terk ettiği çok belli değildir (14).

2.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSİNİN FİZYOLOJİSİ

Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir (18).

Hipofiz ön lobundan altı adet ve arka lobundan iki adet hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde çok önemli rol oynarlar. Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 30-40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar ve % 20 kadarı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca % 3-5'i kadardır. Bununla birlikte, bu hücreler tiroidin işlevini, cinsel işlevleri ve memeden süt salgılanmasını kontrol eden TSH, PRL ve FSH-LH hormonları salgırlar (18).

Arka hipofizin salgısı hipotalamusdan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinir uyarıları ile kontrol edilir. Buna karşılık ön hipofizin salgısı bizzat hipotalamusdan salgılanan ve daha sonra hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofize iletilen ve hipotalamusun serbestleştirici veya inhibe edici hormonları olarak adlandırılan hormonlar tarafından kontrol edilir (18).

Hipotalamus, sinir sistemindeki hemen hemen olası tüm kaynaklardan sinyaller alır. Böylece, kişi ağrıyla karşılaştığı zaman ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Aynı şekilde kişinin bazı güçlü deprese edici veya heyecan verici düşünceleri olduğu zaman da sinyallerin bir bölümü hipotalamusa iletilir. Hoş ya da hoş olmayan kokusal uyarılar hipotalamusa doğrudan ve amigdaloid çekirdekler aracılığıyla kuvvetli sinyal bileşenleri iletirler. Kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların konsantrasyonları bile hipotalamusun çeşitli bölümlerini uyarır ya da inhibe eder. Bu nedenle, hipotalamus vücudun iç iyilik durumuyla ilgili bilgiler için toplayıcı bir merkezdir ve bu bilgilerin çoğu, genelde önemli birçok hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır (18).

Büyüme hormonu, protein yapımı, hücre çoğalması ve hücre farklılaşmasını etkileyerek tüm vücudun büyümesini sağlar. Adrenokortikotropik hormon, glikoz, protein ve lipid metabolizmasını etkileyen bazı adrenokortikal hormonların salgılanmasını kontrol eder. Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), tiroksin ve triiyodotironinin, tiroid bezinden salgılanma hızını kontrol eder. Bu hormonlar ise tüm vücutta hücre içindeki kimyasal reaksiyonların çoğunun hızını düzenlerler. Prolaktin (PRL), meme bezlerinin gelişimini ve süt yapımını sağlar. İki ayrı gonadotropik hormon, Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Lüteinleştirici Hormon (LH), gonadların hormonal ve üremeyle ilgili işlevlerinin yanında büyümelerini kontrol ederler (18).

Arka hipofizden salgılanan iki hormon farklı etkiler gösterirler. Vazopressin idrarla suyun atılma hızını kontrol eder ve böylece vücut sıvılarının su konsantrasyonunun ayarlanmasına yardımcı olur. Oksitosin emme sırasında sütün meme bezlerinden meme ucuna iletilmesine yardım eder ve gebeliğin sonunda olasılıkla bebeğin doğumuna yardımcı olur (18).

2.5. HIPOFİZ ADENOMUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipofiz adenomları gliomlar ve menenjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörleri sıralamasında üçüncü sıradadır ve primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluştururlar (1,19). Otopsi çalışmalarının bulguları ise normal popülasyonun % 20-25'inde mikroadenomların bulunabildiğini göstermiş, bu bilgi ilerleyen yıllarda MR incelemeleri ile doğrulanmıştır (19,20,21).

Adenomlar en sık 3-5. dekatlarda görülür (1,21). Bu spektrumun erken yıllarında fonksiyonel adenomlar yer almakta iken ilerleyen yıllarda nonfonksiyonel adenomların sıklığı artmaktadır (1).

Pediyatrik çağda hipofiz adenomları oldukça nadirdir (1). Cerrahi serilerde hipofiz adenomları pediyatrik yaş tümörlerinin % 2'sini oluşturmaktadır (22).

Adenom olgularının %3'ünde otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans gösteren MEN sendromu görülür. MEN sendromlu olguların ancak % 25'inde hipofiz adenomları görülmektedir ve görülen olgular çoğunlukla PRL veya GH salgılayan hormonal aktif adenomlardır (23). Yine son yıllarda MEN sendromu dışında kalan ailesel hipofiz adenomları "Familial Isolated Pituitary Adenoma" (FIPA) olarak

adlandırılmakta ve ‘‘Aryl hydrocarbon receptor interacting protein’’ (AIP) geni ile ilişkili olduğu öne sürölmüştür (24,25).

2.6. HİPOFİZ ADENOMLARININ FİZYOPATOLOJİSİ

Hipofiz adenomu oluş mekanizmasında iki ana teori önemini korumaktadır. Bunlardan ilki hipofiz bezindeki hücrelerin anormalliğinden kaynaklanması diğeri teori ise hipotalamik aşırı uyarıma bağılı olarak adenomun gelişmesidir. Hormonal stimölasyona işaret eden klinik olgular ortaya konmuş, hayvan modelleri geliştirilmiş ve hipofiz içinde hipotalamik hormonların prodüksiyonu gösterilmiştir (23). Moleküler biyolojideki gelişmelere bağılı olarak yapılan çalışmalarda hipofiz adenomlarının monoklonal orijinde olduğu ortaya konmuştur ve adenom varlığında çevre dokuda eşlik eden hiperplazi olmaması intrinsek hipofizer bir patolojinin varlığına işaret eder (23,26).

Hipofiz adenomlarında bu güne dek ancak iki majör genetik değışiklik ortaya konabilmiştir. Genetik çalışmalarda sonucunda MEN-1 sendromundan sorumlu olan genetik lokus ortaya konmuş fakat 11q13 lokusuna lokalize edilen ‘‘menin’’ geni sporadik adenomlarda çok nadir gösterilebilmiştir (27). Bu genin bir tümör baskılayıcı gen olduğu ve tümör gelişimine yol açtığı düşünölmektedir. Bildirilen diğeri bulgu ise ilk olarak somatotrop adenomlarda saptanan ‘‘Pitüiter tümörü stimöle eden G proteini 1’’ (GSPT-1) onkogenidir. Yapılan çalışmalarda 201. aminoasit olan arjininin ya da 227. aminoasit olan glutaminin farklı aminoasitlerle yer değıştirmesi sonucu normalde Gonadotropin Salgılatan Hormon’a (GNRH) cevap veren bir transmembran G protein bağımlı reseptörün devamlı aktive kaldığı gösterilmiştir. Bu hipofiz adenomlarında onkogen aktivasyonu savını destekleyen ilk bulgudur (28).

2.7. HİPOFİZ ADENOMLARININ PATOLOJİSİ

Hipofiz adenomları, farklı hormonal aktiviteleri nedeniyle nöropatolojinin sınıflandırması en tartışmalı tümör grubunu oluşturmaktadır. Her zaman sistemik hormon düzeylerine paralellik göstermemekle birlikte, çeşitli endokrin sendrom ve bozukluğa neden olan hipofiz adenomlarının sınıflamasında altın standart, formalin ile fikse edilip, parafine gömülen dokuların immünohistokimyasal olarak incelenmesidir (29).

2.7.1. Hipofiz Adenomlarında Tümörögenez

Plurihormonal adenomlar da dahil olmak üzere hipofiz adenomlarının büyük bir kısmı monoklonaldır. Hipofiz adenomlarında hücre transformasyonunda öncül olayın moleküler genetik değişiklikler olabileceğini, çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin tümör gelişiminde rol aldığını destekleyen çalışmaların en önemlisi G-protein mutasyonlarıdır (30,31). Hipofiz tümörögenezinde rol aldığı düşünülen bazı onkogen ve tümör süpresör genler hücreye özgül bir mekanizmaya sahiptir. Örneğin Gs alfa geni (GNAS1) mutasyonları genellikle somatotrop adenomlarda izlenirken, p16 hipermetilasyonu null hücre adenomlarının gelişiminde rol oynamaktadır. RAS onkogeninde aktive edici mutasyonlar ve c-MYC amplifikasyonunun ve p53, nm23, Rb gibi tümör süpresör genlerin mutasyonla inaktivasyonunun agresif hipofiz tümörlerinde daha sık izlenmesinin bu faktörlerin hipofiz tümörü progresyonunda rol oynayan mekanizmalardan bazıları olabileceği görüşünü desteklemektedir (29).

2.7.2. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Hipofiz adenomları, neoplastik hücrelerin sitoplazmasının boyanma özelliklerine göre eozonofilik, bazofilik ve kromofob olarak isimlendirilmişlerdir. Bu sınıflama, hasta izlemindeki yetersizlik nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Makroskopik olarak tümör boyutuna göre yapılan sınıflamada, adenomlar makroadenomlar ve mikroadenomlar olarak ayrılmakta ve eşik değer 1 cm olarak kabul edilmektedir.

Fonksiyonel sınıflama, adenomların, hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilip sınıflanması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtı gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır. 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında, hipofiz tümörleri yapısal olarak sınıflanmakta ve farklı olarak yeni bir kavram olan “atipik adenom” kavramına yer verilmektedir (Tablo-1) (32).

Tablo 1. Hipofiz tümörlerinin DSÖ’ye göre sınıflandırılması (33).

Hipofiz tümörleri	
Hipofiz adenomları	
-Tipik adenomlar	Hipofiz karsinomları
-Atipik adenomlar	

Ancak tümör sınıflamalarının dinamik süreçler olduğu, moleküler ve sitogenetik veriler ışığında, hücre farklılaşması ve hormon üretiminde rol oynayan yeni transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması ile önümüzdeki günlerde yeni sınıflamaların gündeme gelebileceği unutulmamalıdır (34).

2.7.3. İnvaziv Adenomlar

Hipofiz adenomlarında radyolojik, cerrahi veya histolojik olarak kemik, kavernoöz sinüs, nazofarenks veya dura invazyonu izlenebilmektedir. Radyolojik veya cerrahi olarak saptanan kemik, kavernoöz sinüs ve nazofarenks invazyonunun, rekürrens olasılığının artması ve fonksiyonel adenomlarda biyokimyasal olarak hormon düzeylerinin normale dönmemesi gibi prognostik önemi bulunmaktadır. Ancak dura invazyonu gibi mikroskopik invazyonlar adenomlarda sık olup, güvenilir bir agresif biyolojik davranış belirteci değildir (35).

TSH salgılayan adenomları, sessiz ACTH salgılayan adenomları ve bazı plurihormonal adenomlar diğer adenom tiplerine oranla daha invazivdir. Ayrıca, makroadenomlarda mikroadenomlara göre invazyon izlenme olasılığı daha yüksektir (29).

2.7.4. Atipik Adenom

DSÖ adenohipofizer tümörler sınıflamasında yer alan atipik hipofiz adenomu kavramı morfolojik olarak tipik hipofiz adenomu ile hipofiz karsinomu arasında yer almaktadır. Biyolojik olarak agresif davranış gösterebilen, çok sayıda mitoz içeren adenomların bu isim altında sınıflandırılması önerilmektedir. Ki-67 işaretleme indeksinin % 3'ün üzerinde olduğu ve immünohistokimyasal p53 pozitifliği gösterdikleri bildirilmiştir (32, 36, 37).

2.7.5. Hipofiz Karsinomu

Beyin omurilik sıvısı yoluyla veya sistemik yayılım gösteren adenohipofizer tümörler hipofiz karsinomu olarak tanımlanmaktadır. Genellikle erişkinlerde izlenen nadir bir tümördür. Büyük bir kısmı GH ve PRL salgılar. ACTH üreten karsinomatöz tümörlerin ise genellikle Nelson sendromu zemininde geliştiği saptanmıştır. Sonuç olarak hipofiz karsinomu tanısı histopatolojik bir tanı olmayıp, ancak metastatik yayılımın gösterilmesiyle konulabilir (32). İnvazyon, hücresel pleomorfizm, nükleer değişiklikler, mitotik aktivite ve nekroz gibi histolojik bulgular karsinomlarda daha sık izlenmekle birlikte karsinom tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir (29).

2.8. HİPOFİZ ADENOMLARINDA KLİNİK

Hipofiz adenomlu hastalarda adenomun kitle etkisi ve/veya hormonal değişiklikler ile ilgili semptomlar bulunur. Kitle etkisi ile ilgili en önemli semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı retroorbital, frontal, temporal veya oksipital bölgeye lokalize olabilir. Sıklıkla migren veya stres baş ağrısı ile karıştırılabilir. Kitle etkisine bağlı diğer bir semptom ise değişik tiplerde görülebilen görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarı doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması ile bitemporal hemianopsi gelişir. Bitemporal hemianopsi hastaların yaklaşık %55-75'inde görülür. Hipofiz tümörleri görme keskinliğinde azalma ve görme kaybına da neden olabilir (38). Bazı pituiter tümörler 3. ventrikül içine doğru uzanarak foraminal obstruksiyonla hidrosefaliye neden olabilirler. Kavernöz sinüsün penetrasyonu ile laterale doğru büyüme pituiter adenomlar için nadir değildir. Genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomlar gösterirler. Lateral intrakraniyal büyüme ile birlikte mezial temporal lobun kompresyonu ve irritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir.

Hipofiz adenomlu olgularda görülen hormonal değişiklikler hormon hipersekresyon sendromları veya hormon yetersizliği şeklindedir. ACTH yetersizliği sekonder adrenal yetmezlikle sonuçlanır. TSH yetersizliği ise sekonder hipotiroidiye yol açar. LH ve FSH eksikliği olan kadın ve erkeklerde ise hipogonadizm gelişir. Aşırı PRL sekresyonu olan kadın hastalarda galaktore, oligomenore, amenore, libido kaybı ve infertilite tespit edilirken, erkeklerde libido kaybı ve impotans görülebilir. Aşırı GH sekresyonu erişkinlerde akromegaliye, epifiz hatları kapanmadan önce gelişmesi durumunda ise gigantizme yol açar. Hipofizer ACTH hipersekresyonu santral obezite, hirsutizm, aydede yüz ile seyreden cushing hastalığı gelişimine neden olur. Nadir görülen TSH salgılayan adenomların kliniği hipertiroidi ile uyumludur. Gonadotropin salgılayan adenomu olan hastalarda ise en önemli klinik bulgu hipogonadizm ve görme şikayetleridir (39).

2.9. HİPOFİZ ADENOMLARININ GÖRÜNTÜLENMESİ

Sella tursika ve parasellar bölgenin anatomisi çeşitli anlaşılması güç patolojiler içerir. Bu bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Önceden yaygın olarak kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır. Ancak direkt lateral spot sella grafileri rutin sırasında yerini

kaybetmemekle birlikte, güvenilirliği tam değildir. Şimdilerde yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografiler (BT) ve MR ile görüntülemeler ön plana çıkmıştır. Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (40).

2.9.1. Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Sella tursikanın yüksek çözünürlüklü BT'si sellar ve parasellar tümörlerin değerlendirilmesinde değerli bir radyolojik teşhis aracıdır. Hipofizer tümörlerde BT ile koronal planda görüntü elde edilmesinde intravenöz kontrast verilmeden önce ve verildikten sonra görüntüler elde edilir. Hem yumuşak doku komponentini hem de kemik yapıları (özellikle dorsum sella ve sfenoid sinüs tavanını) yüksek çözünürlükte göstermesi hipofiz makroadenomlarında BT'yi tercih edilen radyolojik tetkik konumuna getirmiştir. Ancak BT'de mikroadenomlara duyarsızlık, hekimlerin MR'ı tercih etmesine neden olmuştur. Mikroadenomun BT ile teşhis edilme oranı % 50 ya da daha azdır. Paramanyetik kontrast ajan (Gadolinium) ile MR'da % 70 oranında adenomlar tesbit edilir (41).

Hipofiz adenomlarını BT'de daha iyi tanımlamak için kontrast verildikten sonra görüntülemeler yapılmalıdır. Kontrast infüzyonundan sonra normal pituiter doku hemen kontrast tutar. Mikroadenomlar hemen kontrast tutmaz, kontrast madde verildikten yaklaşık 30 dakika sonra kontrast tutar. Otuz dakika sonra yapılan kontrastlı incelemede normal hipofiz bezinin tümörden ayırt edilmesi olanaksızdır. BT'de mikroadenom tipik olarak hipodens bir alan olarak görülür (40).

Makroadenomlar ile ilgili nadir kalsifikasyonların saptanması ve adenoma komşu kemik yapıların değerlendirilmesinde BT, MR'dan daha iyi değerlendirme sağlar. Ancak geniş adenomlarda BT ile doğru bir ayırıcı tanı güç olabilir (42).

Makroadenomalarda yorum tamamen kitlenin komşu yapıları infiltre etmesine dayanmaktadır. BT'de bu lezyonlardaki dezavantaj kavernoöz sinüs invazyonunu her zaman net olarak gösterememesidir. Başlıca avantajı ise kemik lezyonlarını (destrüksiyon, klival invazyon vs.) gösterebilen en iyi teknik olmasıdır. Hipofiz adenomu ile kavernoöz sinüs invazyonu, tümörün lateral kenarı ile kavernoöz sinüs arasındaki ilişkinin saptanması BT ile imkansızdır (41). BT tetkiki günümüzde MR'ın yapılamadığı durumlarda kullanılmakta, ayrıca makroadenomlarda eşlik eden kemik

değişikliklerin değerlendirilmesinde, mikroadenomlarda ise cerrahi öncesi planlamada kemik yapıları değerlendirmede kullanılır (43).

2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde hipofiz adenomlarının radyolojik değerlendirilmesinde, BT, yerini büyük ölçüde MR tetkikine bırakmıştır.

Hormonal olarak aktif mikroadenomlarda daha çok tarama ve cerrahi öncesi lokalizasyon için görüntüleme yapılırken, genellikle bası semptomları ile başvuran makroadenom hastalarında ise kitlenin uzanımı, yaygınlığı ve olası ayırıcı tanı açısından değerlendirmesi yapılır.

2.9.2.1. Mikroadenomlar

Hipofizer mikroadenomların tipik MR bulguları, intrasellar yerleşimli, oval veya yuvarlak, 10 mm.'nin altında, normal hipofiz dokusuna göre azalmış T1 ve artmış T2 sinyali ile karakterizedir. Olguların yaklaşık %75'inde homojen bir adenohipofiz içerisinde kontrast öncesi T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hipointens lezyon görülür (44). Daha nadiren adenomlar T1A serilerde izointens veya içerisinde kanama varsa sekonder hiperintens olabilir. T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde ise adenomların %80'i normal anterior loba göre hiperintens olup temporal lob korteksi ile benzer sinyal özelliğinde izlenir. Özellikle, büyüme hormonu salgılayan adenomlar T2A serilerde daha hipointens görünüm verir (45).

2.9.2.2. Makroadenomlar

Makroadenomlar 10 mm'den büyük adenomlar olup, MR sinyal özellikleri çoğunlukla mikroadenomlarla benzerlik gösterir, ancak özellikle T2A görüntülerde kitle içerisinde kistik dejenerasyon ve kanamaya bağlı heterojenite görülebilir. Hipofizer makroadenomun tipik bulgusu, selladan köken alan, ekstrasellar uzanım gösteren kontrast sonrası T1A görüntülerde hipointens görünümde bir kitledir (46). Hipofiz adenomuna göre daha yoğun kontrastlanma gösteren normal adenohipofiz, yassılaştı ve deplase görünümündedir. Ancak çoğu makroadenom sellayı tamamen doldurur ve normal hipofiz dokusu ayırt edilemez. Makroadenomlar, mikroadenomlara göre T2A görüntülerde daha hiperintens olma eğilimi gösterir. Yüksek T2A sinyali gösteren makroadenomların daha yumuşak ve cerrahi olarak daha rahat aspire edilebilir natürde

olduğu bildirilmiştir. T2A hipointens lezyonlar ise daha fibrotik ve sert, künt diseksiyon gerektirebilecek kitlelerdir (47).

Makroadenomlar en sık suprasellar alana doğru büyüme gösterir ve sellar diyafram nedeniyle oluşan orta kesimdeki daralma ile klasik “8” görünümünü oluşturabilir. Suprasellar kitle ile bası oluşturduğu optik kiazma ve optik sinirler ilişkisi en iyi koronal T2A görüntülerde değerlendirilir (48). Adenomların inferiorda sfenoid sinüs veya klivusa uzanımı ise MR ile özellikle sagittal planda netlikle saptanabilir.

Kavernöz sinüs invazyonunun MR ile değerlendirilmesi ve sinüsteki kompresyon-infiltrasyon ayrımının yapılması aslında oldukça zordur ve ancak detaylı inceleme ile güvenilir sonuç elde edilebilir (49). Kavernöz sinüs infiltrasyonunun en güvenilir bulgusu koronal görüntülerde adenom dokusunun internal karotid arter (İKA) ile sinüs lateral duvarı arasına uzanımının gösterilmesi ve lateral interkarotid hattın tümör dokusu ile aşılmasıdır (49,50). Kavernöz sinüs infiltrasyonunun bir diğer duyarlı bulgusu kavernöz İKA’yı %66’dan daha fazla saran tümör dokusudur (49). Hipofiz karsinomları oldukça nadir olup invaziv makroadenomlar şeklinde görülür. Bu kitlelerin benign hipofizer adenomlardan ayrımı görüntüleme bulguları ile mümkün değildir.

2.9.2.3. Postoperatif Görüntüleme

Cerrahi sonrası yapılan görüntüleme erken ve geç olarak ikiye ayrılır. İlk 48 saat içerisinde yapılan erken postoperatif görüntüleme ile olası komplikasyonlar ve granülasyon dokusu gelişmeden rezidü tümör açısından değerlendirme yapmak mümkündür (51,52). Bu dönemde yapılan MR tetkikleri cerrahi alandaki kan elemanları, sekresyonlar ve tıkaç materyalleri nedeniyle genellikle değerlendirmesi zor ve zaman zaman yanıltıcı incelemelerdir. Ayrıca total rezeksiyon yapılsa dahi, postoperatif erken dönemde hipofiz dokusunun tamamen normale dönmediği bildirilmiştir (52). Bu nedenle, ameliyattan 2-3 ay sonra yapılan geç takip görüntülemede rezidü veya erken nüksün değerlendirilmesi açısından son derece yararlıdır. Erken postoperatif tetkikin bir faydası da, 2-3 ay sonra yapılan bu takip görüntülemenin değerlendirilmesini kolaylaştırmasıdır. Cerrahi lojdaki kan elemanları ve hemostatik tıkaç materyalleri gibi değişikliklerin çoğunun 2-3 ay içerisinde kaybolduğu bilinmektedir (51,52). Yerleştirilen yağ greftleri ise daha yavaş gerileme gösterir ve ameliyattan 2-3 yıl sonra bile T1A hiperintens doku şeklinde izlenebilir (47,52). Rezidü-rekürren tümör açısından radyolojik değerlendirme ile karar

verilemeyen durumlarda, takip görüntüleme ve hormon aktif kitlelerde hormon düzeyleri ile korelasyon, karara yardımcı olabilir.

2.10. HİPOFİZ ADENOMLARINA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

2.10.1. Transsfenoideal Yaklaşım

Transsfenoidal yaklaşımlar, endonazal tip-I (transseptal, lateral endonazal), endonazal tip-II (direkt endonazal, sfenoid osteotomi ile), sublabial (oronazal orta hat rinoseptal), genişletilmiş ve endoskopik olarak beş gruba ayrılabilir.

2.10.1.1. Sublabial Transsfenoidal Yaklaşım

Hasta uyuduktan sonra verilecek olan pozisyon cerrahın rahat çalışabilmesi için yeterince konforlu olmalıdır. Ayrıca orta hat oryantasyonu ve pozisyon arasındaki bağlantı iyi tespit edilmelidir. Genellikle yarı oturur ya da supin pozisyon tercih edilebilir ve çivili başlık ya da simit kullanılabilir. Baş yerden 15 derece fleksiyonda ve yüz 15-20 derece cerraha bakacak şekilde olmalıdır. Entübasyon tüpü ağzın sol tarafına yerleştirilmeli ve oral kavite cerrahi sırasında kan ve yıkama suyunun gastrointestinal sisteme kaçmasını önlemek amacı ile uzun bir spanç ile tamponlanmalıdır. Burnun dış kısmı, üst dudak ve nazofarenks povidon-iyodin ile temizlenmelidir. Olası BOS fistülünde kullanmak amacı ile karında, genellikle sağ alt kadranda küçük bir cerrahi saha, gerektiğinde yağ dokusu almak amacı ile hazırlanır ve saha temizliği benzer şekilde yapılır. Transsfenoidal cerrahi yaklaşım mutlaka sürekli floroskopik kontrol altında uygulanmalıdır. Floroskopi cihazı nazofarenks, planum sfenoidale, sella tursika ve klivus birlikte yandan görünecek şekilde hasta başında sabitlenir (53).

Cerrahi sahanın steril bir biçimde örtülmesini takiben, insizyondan hemen önce vazokonstrüktör ajan uygulanması (mukozaya 1:200.000 efedrin içeren %5 lidokain) aşırı kanama nedeni ile sahanın kapanmasını engeller. Sfenoid sinüse üst dudak mukozasında her iki taraftaki kanin dişleri arasında uzanan insizyon ile girilir ve subperiostal diseksiyon ile piriform açıklık ve maksiler rostrum ortaya konur. Transsfenoidal cerrahide, önemli geçiş basamaklarının floroskop yardımı ile kontrol edilmesi hata oranının erken fark edilmesi ve önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Mukoza, septumdan laterale doğru, sfenoid kreste kadar diseke edilerek dar spekulum mukozanın mediyaline yerleştirilir ve nazal septum perpendiküler lamina ve vomerle birleştiği yerden kırılarak karşı tarafa doğru itilir. Bu safhada tekrar floroskopik kontrol

yapılır. Nazal mukoza her iki yönde laterale doğru diseke edilir. Sfenoid sinüsün tabanı genellikle osteotom ve mikroronjör yardımıyla sfenoid krest orta hatta kalacak şekilde laterale doğru genişletilerek açılır. Sinüs içinde bulunan septaların konfigürasyonu ileri derecede bireysel farklılıklar gösterebilir. Bu şekilde, sinüsün dorsal-posterior yerleşen sella tabanı, her iki yanda karotid sulkuslar ve inferoposteriorda klivus ortaya konulacak şekilde ortaya konur ve ulaşılan konum floroskopik kontrol ile tekrar doğrulanır. Sella tabanı yine osteotom ve mikroronjör yardımıyla açılarak sella taban durasına ulaşılır. Taban durası önce bipolar koagülatör yardımı ile yakıldıktan sonra 11 veya 15 numara bistüriler ya da mikromakas yardımı ile açılır. Duranın açılışı cerrahın tercihinine göre kare, haç, horizontal lineer, vertikal lineer ya da zarf şeklinde olabilir. Adenoma ulaşılmasını takiben, künt mikroküretler ve ring küretler yardımı ile tümör boşaltılır. Normal hipofiz dokusu sarı-gri renkte olup, tümöre göre daha sert, adeta lastik kıvamındadır. Hipofiz adenomlarının büyük bölümü duranın açılmasını takiben akışkan bir biçimde kendilerini dışarı atarlar. Küretin tümör dokusunu hareket ettirmesiyle boşaltma işlemi kolaylıkla yapılabileceği gibi, adenomların bir bölümünün daha sert ve fikse olması nedeniyle küret ve hatta hipofiz pançları ile dahi boşaltılmaları kolay olmayabilir (53,54).

Sellar kavitenin üzerinde diyaframa sellayı örten araknoid membran bulunur ve cerrahi sırasında görüldüğünde bütünlüğü korunmalıdır. Özellikle makroadenomlarda dekompresyonu takiben araknoid membran genişlemiş orifisten aşağıya doğru sarkabilir veya dekompresyon sırasında açılarak BOS fistülüne sebep olabilir. Tümör boşaltıldıktan sonra hemostaz yapılır. BOS fistülü olup olmadığı kontrol edilir. Eğer var ise karından, daha önce hazırlanmış bölgeden, yağ alınarak kaviteye konulur. Bu safhada ek olarak doku yapıştırıcıları kullanılabilir. Eğer BOS fistülü yok ise, sella tabanı, ameliyat esnasında çıkarılmış olan kemik parçaları kullanılarak kapatılabilir. Spekulum çıkarıldıktan sonra karşı tarafa itilmiş olan kıkırdak septum redükte edilir, mukoza tekrar septum üzerine yayılarak her iki nostrile veya cerrahın tercihinine göre sadece giriş yoluna geçici tampon yerleştirilir.

2.10.1.2. Transsfenoidal Yaklaşımın Komplikasyonları

Transsfenoidal yaklaşım, ilk teşebbüs edildiği dönemlerde yüksek morbidite ve mortalite oranları sonucunda, uygulayan cerrahların ümitsizliğe kapılması sebebiyle, bir dönem için terk edilmiş idi. Sonraları tekrar popüler hale gelmiş ve morbidite ve

mortalite oranları, özellikle 1960'lı yıllardan itibaren mikroskobun kullanıma girmesi, mikrocerrahi tekniklerin ve nöroanestezinin giderek gelişmesi sonucu, önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, oranlar yine de seçilen yaklaşımın tipine ve özellikle cerrahın ve bulunduğu kliniğin deneyimine bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir. Önemli nörovasküler yapıların bulunduğu bu bölgenin transsfenoidal yolla yapılan cerrahisinin komplikasyonları, ameliyatın safha ve lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir.

Olguya pozisyon verme aşamasında; çivili başlık yerinde lokal kanama, enfeksiyon, osteomiyelit, epidural kanama, venöz dönüşün engellenmesine bağlı kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), boyun adale spazmı görülebilen, nazal-sfenoidal safhada; septum perforasyonu, maksilla ve sfenoid kemik fraktürü, atrofik rinit, sinüzit, abse, epistaksis, mukosel, anozmi, sfenopalatin arter yaralanması, dişlerde denervasyon ve devaskülarizasyon görülebilmektedir.

Parasellar safhada; venöz kanama, hava embolisi (venöz yaralanmaya sekonder), karotid arter rüptürü, psödöanevrizma, karotiko-kavernöz fistül, BOS fistülü, III. ve VI. sinir yaralanmaları, hipopituitarizm-panhipopituitarizm, diabetes insipidus, muhtemel intrasellar anevrizma rüptürü gelişebilirken, intrasellar-intrakraniyal safhada da; intrasellar-intrakraniyal kanama, hipotalamik hasar, optik sinir yaralanması, majör arter yaralanması ve menenjit gelişebilmektedir (53).

2.10.2. Transkraniyal Yaklaşımlar

Mikroadenomlar, intrasellar, intrasfenoidal ve orta hat suprasellar tümörler transsfenoidal yaklaşım ile çıkarılabilir iken, parasellar ve yaygın suprasellar uzanımı olan lezyonlar için transkraniyal yaklaşımlar tercih edilmelidir. Tümörün transkraniyal yolla çıkarılmasına karar verilmesi ve cerrahi yaklaşımın seçilmesi kadar, tümörün araknoid plan, nöral doku ve elemanlar ile ilişkisi de son derece önemlidir. Bazı hipofiz adenomları, adenoma dokunmakla dahi dışarıya akmakta ve hipofiz küretleri yardımıyla adenom dokusunu yerinden oynatmak sureti ile kolayca boşaltılabilmektedir. Bazı adenomlar ise dokuya ya da kapsüle sıkı sıkıya yapışık olabilmekte, bazen kalın ve nöral dokulara yapışık bir yalancı bir kapsülle tespit edilebilmektedir. Daha önce hormon seviyelerini stabilize edebilmek için uygulanmış olan medikal tedavi, fibrotik değişiklikler sonucu adenomun çevre dokulara yapışmasına sebep olabilir ve adenomun aspiratöre gelmesini engelleyebilir (55).

2.10.2.1. Pterional Yaklaşım

Diğer adı ile fronto-temporo-sfenoidal yaklaşım, hipofiz adenomlarının transkraniyal yol ile çıkarılması için en sık kullanılan cerrahi tekniktir ve ilk kez Yaşargil tarafından öncelikle intrakraniyal anevrizmaların kliplenmesinde kullanılmak üzere tarif edilmişti. Pterional yaklaşımda başın ekstensiyon, rotasyon ve lateral fleksiyona getirilip malar eminensin en yüksek noktaya ulaştırılması önemlidir. Bu açı her iki optik sinir, kiazma ve anterior komunikan arter kompleksini farklı biçimde ortaya koyacaktır. Her iki optik sinir arasından çalışılacak ise sinirlerin aynı düzlemde üst üste getirilmesi yerine, iki optik sinir arasının doğru kafa pozisyonu verilerek açılması tercih edilmelidir. Operasyon esnasında da pozisyonu değiştirebilmek amacı ile hastanın başının çivili başlık ile sabitlenmesi tercih edilmelidir.

Pterional yaklaşımda insizyon, zigoma arkusunun üst kenarından ve kulakta tragusa 1 cm'den daha yakın olarak önünde başlamalı, temporal çentiği geçerek yukarıda süperior temporal hatta ulaşmalı, saç çizgisi sınırında sonlanmalıdır (56). İnsizyonun arkaya doğru daha geniş bir yay çizmesi, silviyan fissürün distale doğru ne kadar açılacağına ve temporal lobun ne kadarının ortaya konacağına bağlıdır. Zigoma arkusunun altına geçen insizyonlarda fasiyal sinirin yaralanma riski bulunmaktadır. Ayrıca süperior temporal arterin korunmasına özen gösterilmelidir. Cilt, ciltaltı diseksiyonu sonrası, temporal adalenin açılması esnasında, fasiyal sinirin korunması önemlidir.

Temporal adalenin zigoma arkusuna devrilmesinden ziyade daha inferiora ve posteriora doğru döndürülmesi adalenin cerrahın önüne gelmesini engelleyecek, pterionu daha geniş olarak ortaya koyacaktır. Yaşargil'in tarif ettiği standart kraniyotomi için dört adet delik kullanılmaktadır. Kemik flebin kaldırılmasının takiben, küçük sfenoid kanadın en medial yerine kadar tüm sfenoid kanat alınmalıdır. Yine orbita duvarı yüksek devirli tur ile inceltilmeli ve gerekirse temporal kemik bazale doğru alınmalıdır. Tüm bu manevralarla, yapılması gerekli olan beyin retraksiyonu azalacaktır.

Dura insizyonu, frontalden arkaya doğru konveks şekilde, zigomaya doğru temporal tabana uzanır ve öne doğru devrilir. Pterional yaklaşımın bundan sonraki basamağı bazal sisternlerin açılması, BOS boşaltılması ve beynin rahatlatılmasıdır. Frontal ve temporal loblar arasındaki en geniş yer, frontal ve temporal aperkulardır. Silviyan fissür ve silviyan sistern buradan daha kolaylıkla açılabilir. Genellikle, öne doğru ilerlenerek karotid sisternin açılması sıklıkla tercih edilmektedir. Böylece internal karotid arter

ortaya konulmakta ve arterin proksimal kontrolüne imkân sağlanmaktadır. Yüzeyel silviyan venin korunması önemlidir. Yine aynı şekilde temporal lobu drene eden venler korunmalıdır. Buna karşılık frontal lobu drene eden venler, gerekli ise sakrifiye edilebilir. Frontal ve temporal lobların tamamen ayrılması ile orta serebral arter ve segmentleri ortaya konulabilir. Karotid sisternin açılması sonrası diseksiyona mediyalde kiazmatik sistern ve lamina terminalis sisternine doğru devam edilir. Bu şekilde, karşı karotid sisterne ulaşmak mümkün olur.

Sisternlerin açılmasını takiben, hipofiz adenomunu boşaltmaya başlamadan önce mutlaka adenomun normal anatomik oluşumlarla olan ilişkisi gözden geçirilmelidir. Adenom önemli arterleri çevreleyip içine almış olabilir. Yine optik sinirler ve kiazma aşırı bası altında kalmış ve son derece incelmış olabilir. Pterional yaklaşımda, sellar bölgeye her iki optik sinir arasından, optik sinir ile internal karotid arterin (İKA) sisternal segmentinin arasından ve posterior klinoid çıkıntının da alınması ile okulomotor sinir ile İKA'nın sisternal segmentinin arasından girilerek ulaşılabilir. Bu durumda, kiazmanın planum sfenoidaleye göre pozisyonu özellikle pterional yaklaşımda önem kazanmaktadır. Kiazma prefikse, normal ya da postfikse pozisyonda olabilir. Prefikse kiazmada her iki optik sinirin sisterne içindeki parçası kısa olduğu için kiazma öndedir ve planum sfenoidaleye oldukça yakındır. Bu tip olgularda optik sinirler arası koridor genellikle kapalıdır. Postfikse kiazmada ise optik sinirlerin sisternal parçası uzundur ve kiazma daha posteriora yer almaktadır. Bu tip olgularda her iki optik sinirler arası koridor oldukça açıktır ve her iki optik sinirler arasından makroadenoma kolayca ulaşılabilir.

Trans lamina terminalis yaklaşımı pterional yaklaşım içinde uygulanan bir varyasyondur. Anterior komunikan arter üzerinden interhemisferik diseksiyonu uzatarak lamina terminalis ortaya konulabilir ve III. ventriküle uzanan makroadenomlarda lamina terminalis açılarak tümör eksplore edilebilir (55).

2.10.2.2. Kombine Yaklaşımlar

Çok büyük ve dev hipofiz adenomlarının tek bir cerrahi yaklaşım ile çıkartılması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu tip olgularda aynı seansta ya da birden fazla seansta farklı cerrahi yaklaşımlar kullanılarak tümörün çıkarılması yoluna gidilebilir. Özellikle orta fossaya ve III. ventriküle uzanan adenomlar kombine yaklaşımları gerektirmektedir. Dev hipofiz adenomları için en sık kullanılan kombinasyon pterional

+ transsfenoidal yaklaşımdır. Adenom yukarıda lateral ventriküller seviyesine kadar ulaşmış ise, interhemisferik yaklaşım ile de kombine edilebilir (55).

2.10.2.3. Transkraniyal Yaklaşımların Komplikasyonları

Kraniotomi yapıp duranın açıldığı tüm yaklaşımlarda BOS fistülü oluşması ihtimali her zaman mevcuttur. Bunun için dura klasik tarifi ile su geçirmez tarzda dikilmelidir. Duranın kapatılamadığı durumlarda galea veya fasya lata grefti kullanılabilir. Gerekli ise fibrin doku yapıştırıcıları kullanılabilir. Özellikle dev hipofiz adenomlarında, tümör tamamen çıkarılamıyor ise ya da cerrahinin amacı dekompresyon ise, kalan tümör dokusundan ameliyat lojuna kanama olabilir. Bu tip olgularda kanama kontrolünün dikkatli bir şekilde yapılması gereklidir. Aksi takdirde hastanın tekrar opere edilmesi gerekebilir.

Hipofiz cerrahisinin genel komplikasyonları arasında sayılabilecek olan hipofiz bezinin hasarına bağlı gelişen hipopituitarizm, stalk hasarı sonucu gelişebilecek olan diabetes insipidus mutlaka tanınmalıdır.

Büyük ve dev hipofiz adenomlarında optik sinirler ve kiazma ileri derecede bası altında olabilir. Ameliyat öncesi var olan kısmi görme kaybı ameliyat sırasındaki en küçük traksiyonda sonrasında, postoperatif dönemde artabilir. Bu tip olgularda optik sinirler manuple edilirken son derece dikkatli olunmalıdır.

Cerrahi yaklaşıma bağlı olabilecek komplikasyonlar ise seçilecek yaklaşımın tipine göre değişebilir. Pterional yaklaşımda cilt ve ciltaltı diseksiyonundan sonra fasya diseksiyonu esnasında fasiyal sinirin frontotemporal dalı hasarlanır ise hasta kaşını kaldıramaz. Yine anahtar deliği açılırken orbitaya girilebilir. Silviyan diseksiyon esnasında önemli silviyan venlerin yaralanması venöz enfarkta ve beynin şişmesine sebep olabilir. Özellikle dev hipofiz adenomlarında silviyan fissürün geniş bir biçimde açılması gereklidir. Aksi takdirde frontal ve temporal lobun ekartasyonu problem yaratabilir. Adenomun çevresinde dönen majör arterler mutlaka identifiye edilmelidir. Bu arterlerin sakrifiye edilmesi nörolojik defisitlere neden olabilir.

Sonuç olarak, hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde, adenoma transsfenoidal ya da transkraniyal yaklaşılması gerektiğine olgunun klinik ve radyolojik bulguları iyice incelenerek karar verilmelidir. Bir sonraki aşama ise hangi transkraniyal yolun seçileceğine karar verilmesidir. Unutulmamalıdır ki, hipofiz adenomlarının tedavisi,

sadece cerrahi yoldan adenomun boşaltılması ile yetinmek değil, gerek preoperatif ve gerekse erken ve geç postoperatif dönemlerde, nöroendokrinoloji bölümü ile birlikte, olgunun takip edilmesi şeklinde olmalıdır (56).

2.11. KAVERNÖZ SİNÜS İNVAZYONU

Hipofiz adenomlarının, 10 tanesinin 6'sında kavernöz sinüs invazyonu bulunmakta ve bu adenomlar, invaziv adenom olarak kabul edilmektedir. Kavernöz sinüsün boyutlarına ve interkavernöz kranial sinirlerin, internal karotid arterin lateralinde yer almasına rağmen, bu bölgedeki patolojilerin klinik bulguları geç dönemde ortaya çıkar. Kavernöz sinüs invazyonu, olguların çoğunda histolojik olarak iyi huylu olmasına rağmen, cerrahiyle de ilişkili morbidite ve mortaliteden dolayı biyolojik olarak agresif tümör olarak kabul edilmektedirler (49).

Klasik bilgilerimize göre hipofiz bezi dural bir kese içinde yer almakta ve kavernöz sinüsün mediali ile sınırlanmıştır. Son zamanlarda kavernöz sinüsün üst ve yan duvarının daha ince olduğu ve bu duvarlarda küçük defektlerin bulunduğu histolojik olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle hipofiz adenomunun medial duvardaki zayıf bir odaktan kavernöz sinüs içine genişlemesi, invazyondan çok işgal olarak kabul edilebilir. Birçok biyolojik markerın agresif büyüme paterni ile ilişkisi tanımlanmış olmasına rağmen, kavernöz sinüs invazyonu halen tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Diğer yandan, kavernöz sinüs etrafında adenomlar ve tümörler için giriş kapısı olarak hizmet eden üç tane zayıf alan tarif edilmiştir. Bu alanlar, üst orbital fissür boyunca venöz kanallar, okülomotor sinirin giriş noktası ve trigeminal sinirin giriş noktasıdır. Kavernöz sinüsün üst ve yan duvarları ile burada bulunan venöz kanallarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak kavernöz sinüsün medial duvarı ile daha az çalışmalar bulunmaktadır (57).

Bilgisayarlı Tomografi ve MR kavernöz sinüs invazyonunun preoperatif tanısında bazen yetersiz kalmaktadır. MR'da kavernöz sinüsün tamamının hipofiz adenomu tarafından çevrilmesi kavernöz sinüs invazyonunun en önemli bulgusudur. Fakat bu bulgu geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Kavernöz sinüsün adenom tarafından itildiğini veya invazyona uğradığını sadece direk gözlemlle anlaşılabileceğinden, sıklıkla kavernöz sinüsün tanısı cerrahiye kadar belirsizdir. Bununla birlikte, kavernöz sinüs invazyonunun ve adenomun boyutlarının iyi bilinmesi, tedavinin planlanmasına, prognoza, cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteye olumlu katkılar sağlayacaktır (49).

Dietemann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında, hipofiz bezinin yoğun içeriği ile kavernöz sinüsün vasküler ve nöral içeriğinin sadece gevşek fibröz bir yatakla ayrıldığını, çok sayıda venöz kanalı ve hipofiz kapsülünün arterlerinin de içeren bu fibröz yatağın, hipofiz bezinin etrafını çevrelediği ve kavernöz sinüse uzandığını göstermişlerdir. Bu nedenle de her iki kavernöz sinüs arasında geniş bir iletişim ağının olduğunu ve bu iletişim ağı sayesinde de hipofiz adenomlarının kolaylıkla kavernöz sinüslere yayılabileceğini belirtmişlerdir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2004-2011 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda makroadenom nedeniyle ameliyat edilmiş 70 olguda yapılan 100 ameliyat araştırılmıştır. Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından "TSU-11-3345" no.'su verilerek desteklenmiştir. Ayrıca çalışmamız 08.07.2010 tarihinde 2010/62 no.'su ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Olgular "İnvazyon ve Agresif Davranış Gösteren Hipofiz Adenomu Takip Formu" doldurularak takibe alındı.

Olgular Nöroşirürji-Endokrinoloji-Radyoloji konseyinde değerlendirilerek, cerrahi öncesi hazırlıklar tamamlandıktan sonra uygun cerrahi yöntemle tedavi edilmişlerdir. Olgularda yaş, cinsiyet, başlangıç şikayetleri, tümörün oluşturduğu klinik tablo, tümörün endokrin tipi, hormon seviyeleri, radyolojik görüntülenme yöntemlerinin ameliyat öncesi ve sonrası sonuçları, postoperatif komplikasyonlar, immünohistokimyasal boyanma özellikleri incelendi.

3.1. İNVAZİV VE AGRESİF DAVRANIŞLI HİPOFİZ ADENOMU TAKİP FORMU

Olgular "İnvazyon ve Agresif Davranış Gösteren Hipofiz Adenomu Takip Formu" doldurularak prospektif ve retrospektif olarak çalışmaya alındı. Olguların diğer ameliyatları için yeniden form dolduruldu.

“İnvaziv ve Agresif Davranışlı Hipofiz Adenomu Takip Formu”

HASTANIN ADI SOYADI:

YAŞ-CİNS:

PROTOKOL NO:

ADRES VE TELEFON NO:

YATIŞ-CIKIŞ TARİHİ :

BAŞVURU YAKINMASI VE ŞİKAYETLERİ:

ŞİKAYETLERİN BAŞLANGIÇ ZAMANI:

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

FİZİK MUAYENE :

NÖROLOJİK MUAYENE :

LABORATUVAR TETKİKLERİ :

HORMON PROFİLİ :

	PREOP	POSTOP	TARİH	TARİH	TARİH
TSH					
PRL					
FSH					
LH					
ACTH					
GH					

PREOPERATİF TIBBİ TEDAVİ :

PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEME :

OPERASYON TARİHİ :

KISA OPERASYON NOTU :

İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLAR :

POSTOPERATİF FİZİK VE NÖROLOJİK MUAYENE :

POSTOPERATİF GÖRÜNTÜLEME :

POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR :

POSTOPERATİF MEDİKAL TEDAVİ :

PATOLOJİ RAPORU :

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYANMA:

Hormonlar	GH	PRL	ACTH	TSH	FSH	LH	Ghrelin	Telomeraz	p53	CD46
Boyama Özelliği										

RADYOTERAPİ:

DİĞER:

3.2. AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK

Ameliyat öncesi hastalara fizik muayene, nörolojik muayene, perimetri ile görme alanı muayenesi, tam bir endokrinolojik değerlendirme, kulak burun boğaz muayenesi, sella spot grafisi, hipofiz tomografisi ve hipofiz MR incelemeleri yaptırıldı. Öykülerinde diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan olgular ilgili anabilim dalı konsültasyonlarıyla uygun tedavi ile normotansif ve normoglisemik düzeylerde operasyona alındılar. Serum kortizol ve tiroksin seviyeleri özellikle incelenerek hipopituitarizm bulguları olanlara tamamlama tedavileri yapıldı. Transsfenoidal cerrahi planlanan hastalara ameliyat öncesi akşamı dişler iki kez fırçatıldı. Burun serum fizyolojik ile iki saat arayla üç kez yıkanarak temizliği sağlandı. Olgulara cerrahi planlama için MR navigasyon çekimi yapıldı.

3.3. ANESTEZİ

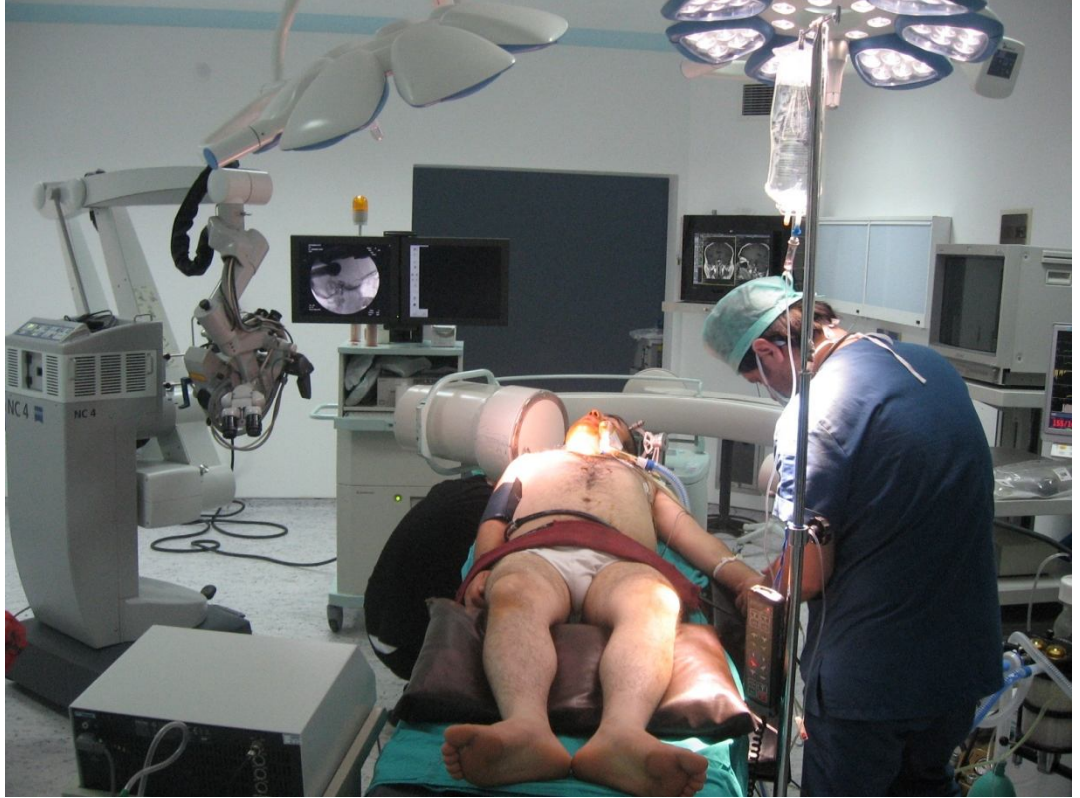
Olgulara, ameliyat öncesi akşam 5 mgr oral diazepam verildi. Ameliyattan ortalama 45 dakika önce 0,5 mg Atropin + 1 mg/kg fentanyl ile premedikasyon yapıldı. EKG, SpO₂ ve noninvaziv arteriyel basınç monitorizasyonunu takiben induksiyonda 5-7 mg/kg thiopenton ve 0,5 mg/kg Atraküryum kullanılarak olgular ikinci dakikada entübe edildiler. Transsfenoidal cerrahi planlanan hastaların tüpü sol tarafa tespit edildi. Hastalara çivili başlık sıkılmadan 2-3 dakika önce 2 mg/kg fentanyl uygulandı. Anestezinin idamesi % 50 N₂O + % 0,8-1,2 konsantrasyonunda isofloran ve gereğinde 1-2 mg/kg fentanyl ve 0.1 mg/kg atraküryum ile sürdürüldü. Proflaktik antibiyotik olarak 1 gr sefazolin intravenöz uygulandı. Kortizol yetmezliği olan olgulara, endokrin önerisiyle peroperatif 40-80 mg metil prednizolon intravenöz uygulandı.

3.4. POZİSYON VE AMELİYAT TEKNİĞİ

Olgulara 76 sublabial transsfenoidal yaklaşımla, 24 transkranial yaklaşımla ameliyat yapıldı. Transsfenoidal yaklaşım için hasta yarı oturur pozisyona yakın bir şekilde ameliyat masasına yatırıldı, baş Mayfield çivili başlık ile fikse edilerek 15 derece eleve edildi, 15 derece fleksiyona getirildi ve sağa, cerraha doğru çevrildi. Sol kulak sol omuza hafifçe yatırıldı. Pozisyon verildikten sonra C kollu skopi ile sella lokalizasyonu doğrulandı.(Resim-1)

Anestezi induksiyonundan sonra hastaya pozisyon vermeden önce periumblikal bölgeden yağ grefti alımı için hazırlandı ve yağ grefti gereken olgularda bu bölgeden

greft alındı. Kas ve fasya grefti kullanılmadı. Foley sonda her hastaya rutin olarak yerleştirildi. Endotrakeal tüp orta hattın soluna bant ile tespit edildi. Orofarinkse gaz sünger konuldu, nazal kaviteye 1:400.000 epinefrin %0,5'lik lidokain solüsyonu içeren pamuk sünger konuldu ve böylece hemostaz ve konkaların sönmesini sağlandı. Her iki burun deliği burun ve yüze iodin sürüldü ve hasta örtüldü.



Resim 1. Transsfenoidal cerrahi pozisyonu ve ameliyathane

Üst dudak mukozasında her iki taraftaki kanin dişleri arasında uzanan insizyon ile girildi ve subperiostal diseksiyon ile piriform açıklık ve maksiler rostrum ortaya kondu. Sahaya mikroskop çekildi ve spekulum yerleştirilerek, kemik septum rostrumdan lukse edilip sola deviye edildi, sfenoid sinus ön duvarına ulaşıldı. Rostrum çıkarıldıktan sonra, sinüs mukozası parsiyel olarak çıkarıldı, panç ve ronjorla sella ön duvarı açılarak genişletildi. Takiben dura 11 numara bistüri ile "X" veya "H" şeklinde insizyon ile açıldı. Dura açıldıktan sonra tümör boşaltılmaya başlandı. Patoloji için spesmen alındı. Hardy'nin ring kureti ile tümör dokusu dikkatlice gevşetilerek çıkarıldı. Tümör önce inferior sella durasına doğru temizlendi. Daha sonra laterallere ve aşağıdan yukarı doğru kavernoöz sinüsün medial duvarına karşı tümör diseke edildi. Sella içi tümör

boşaltıldıktan sonra diafragma sellayı yırtmamak için çaba harcandı. Tümör tam olarak çıkartıldığında diafragma sella prolabe oldu. Suprasellar uzanan tümör dokusu sella içine herniye edilmeye çalışıldı, herniye olmazsa ring küret intrakranial olarak röntgen skopi yardımı ile gönderildi ve tümör eksizyonu sağlandı. BOS akıntısı gözlendiği takdirde tümör yatağına küçük bir parça yağ konarak sella tabanı alınan kemik septumla rekonstrükte edildi. Sfenoid sinüs içine batından alınan yağ grefti konarak üzerine tissel doku yapıştırıcısı uygulandı, nazal septum mukozası kapatıldı. Her iki burun deliğine furasinli gaz tamponlar yerleştirildi. Ameliyat süresi, anestezi indüksiyonu, batından yağ grefti alınması, mayfield başlık yerleştirilmesi ve pozisyon verilmesi ortalama 20 dakika, nazal basamaktan ameliyat sonuna kadar olan süre ise ortalama 45-60 dakika sürdü.

Transkranial cerrahi planlanan hastalara ise navigasyon eşliğinde pterional girişim yapıldı. Adenomun suprasellar uzanımı, büyüklüğü ve optik sinirdeki fonksiyon kaybı göz önüne alınarak pterional girişimin yapılacağı taraf belirlendi. Çivili başlık takıldıktan sonra malar eminens en üstte olacak şekilde başa ekstansiyon ve lateral fleksiyon verildi. Cilt insizyonu tragusun 1 cm önünden başlayıp, arkaya doğru hafif bir yay çizdi sonra tekrar öne yönelttilerek saç çizgisinde sonlandırıldı. Cilt ve temporal adale Yaşargil usulü devrildikten sonra yüksek devirli turla frontotemporal kraniotomi dönüldü. Sfenoid kanat ve orbita duvarı inceltildikten sonra orbita tavanı ve ön klinoid çıkartıldı. Dura yay biçiminde açılarak silviyan venler diseke edildi. Frontal ve temporal loblar ekarte edilerek ilerlendi optik sinir ortaya konulduktan sonra karotid sistem açıldı. Karotid sistemden BOS boşaltılarak beyin rahatlatıldı. Sonrasında adenom mümkün olduğu kadarıyla boşaltıldı. Kanama kontrolünü takiben sahaya fibriler surgiceller yerleştirildi. Dura kapatılarak üzerine epidural dren bırakıldı. Kemik greft yerine bağlanarak, temporal adale, ciltaltı ve cilt usulüne uygun şekilde kapatıldı. Ameliyat süresi, anestezi indüksiyonu, mayfield başlık yerleştirilmesi ve pozisyon verilmesi ortalama 20 dakika, cilt kesisinden ameliyat sonuna kadar olan süre ise ortalama 180-210 dakika sürdü.

3.5. POST OPERATİF DÖNEM

Olgular ameliyat sonrası yoğun bakıma alındılar, erken dönemde nörolojik muayeneye tabi tutularak görme alanı ve kranial sinirlerin muayeneleri yapıldı. Saat başı vital bulgular, saatlik idrar çıkışı takibi, aldığı sıvı miktarı takibi uygulandı. İki saat üst üste

saatte 250 cc den fazla idrar çıkışı olursa ve idrar dansitesi 1005 in altına ise endokrinoloji konsültasyonu eşliğinde 0.25-0.5 ml dezmopressin (DDAVP) intravenöz, intramüsküler veya ciltaltı uygulandı. Serum osmolaritesi, serum sodyum konsantrasyonu ve elektrolitler günlük ölçüldü. Dezmopressine gerek olduğunda tekrarlandı. 4-5 gün boyunca takip edildi. Eğer DDAVP için düzenli ve devamlı bir ihtiyaç oluştuysa gerekli olan doz saptanarak rutin uygulandı.

Profilaktik olarak başlanan sefazolin 1 gr/gün 3 gün süre ile uygulandı. Pre-operatif dönemde diabetes mellitusu olan olgulara 4x1 kan şekeri takibi yapılarak, kan şekeri sonucuna göre insülin tedavisi uygulandı. Diabetes insipidus gelişmeyen olgulara %5 dekstroze ringer laktat solüsyonu 1000 cc anestezi sırasında ve ilk sekiz saat boyunca, kalan 16 saat boyunca da 1000 cc aynı solüsyon verildi. Eğer olgu oral olarak normal sıvı alıyor ve yemek yiyebiliyorsa damar yolu infüzyonu ertesi gün kesildi. Postoperatif 6. saatten itibaren oral sıvı ve yemek alınmasına izin verildi. Foley kateter post-op ertesi gün çıkarıldı. 24 saatlik idrar toplandı. Olgu ertesi gün mobilize edildi. Per-operatif olarak diafragma sella yaralanmış ve BOS kaçağı olmuşsa olgu üç gün ayağa kaldırılmadı. BOS fistülünün devam etmesi halinde, lomber katater takılarak üç gün boyunca 100-150 cc/gün BOS boşaltıldı. Nazal tamponlar post-op 3. gün çekildi. Komplikasyonsuz olgu 4. gün taburcu edildi. Bir ay sonra olgulara tam bir endokrinolojik değerlendirme yapıldı. Endokrinolojik takipler Endokrinoloji polikliniklerinde yaptırıldı. Altı ay sonra olgulara hipofiz MR incelemesi yaptırıldı. Daha sonra yılda 1 kez hipofiz MR tetkiki tekrarlandı.

3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Opere edilen 70 olgudan 100 adet hipofiz biyopsisi patoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular %10 formolde 24 saat bekletildikten sonra rutin doku takip işlemine alındı. Parafine gömülen dokulara 0,4 mikronluk kesitler yapıldı. Bu kesitler hematoxilen eozin ile boyandı, olimpus mikroskopta değerlendirildi.

Her olguya PRL, TSH, GH, ACTH, FSH ve LH boyası rutin olarak uygulandı. Bütün olguların patoloji sonucu, radyografik değişiklikler ile beraber değerlendirilip hipofiz adenomu olarak rapor edildi.

3.7. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

Olgular rutin immünohistokimyasal boyalara ilave olarak agresifliği değerlendirmek amacıyla telomeraz, ghrelin, p53 ve CD46 ile boyandı. Lameller 60 derece ısıda 1 saat bekletildi. Dokuların hidrasyonu amacıyla ksilolde 15 dakika, %100'lük, %95'lik, %70'lik alkollerde 5'er dakika bekletildi. Sonrasında 10 dakika distile suda tutuldu. Sitrat buffera alınan dokular 20 dakika mikrodalga fırında ısıtıldı ve 5dakika distile suda soğutmaya alındı. Dokuların üzerine %3'lük H₂O₂ damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. 5 dakika distile suda bekletildikten sonra 5 dakika Fosfat Buffer Solüsyonunda (PBS) bekletildi. Bu aşamalardan sonra primer boya damlatılıp 1-24 saat bekletildi ve 10 dakika PBS'e alındı. Biotinde 10 dakika bekletilen dokular yine 10 dakika PBS'e alındı. Streptavidinde 10 dakika bekletilen dokular tekrar 10 dakika PBS'e alındı. Kromojen damlatılan dokular 10 dakika bekletildikten sonra 10 dakika distile suya alındı. İki dakika Meyer'in hematoksileninde bekletilen dokular dehidrasyon amacıyla sırasıyla 5'er dakika distile suda, %70 alkolde, %96 alkolde, %100 alkolde ve ksilolde bekletildi. Camlardaki dokular kurutulmadan balsam ile lameller yapıştırıldı. Dokular aynı endokrinopatolog tarafından değerlendirildi. Telomeraz ve ghrelin için %10'a kadar boyananlar negatif, %10-50 arası boyananlar hafif, %50-90 arasında boyananlar modere ve %90 üzeri boyananlar ise kuvvetli boyanma olarak kabul edildi. p53 ile nadiren boyanan dokular az hücre, %50'nin altındaki boyanma izole boyanma, %50'nin üzerindeki boyanma ise çoğunluklu boyanma olarak kabul edildi. CD46 için boyanma olmayanlar, %1-50 arası boyanma gösterenler zayıf boyanma ve %51-100 arası kuvvetli boyanma olarak kabul edildi.

3.8. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile test edilmiştir. Değişkenlerin varyanslarının homojenliği test edilmiştir. Parametrik testlerin analizinde t test ve ANOVA (alt analizlerde Tukey test) kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-whitney U test ve Kruskal Wallis (alt analizlerde Mann-whitney U test) kullanılmıştır. Parametrik verilerin tekrarlayan ölçüm analizinde eşleştirilmiş örnekleme testi, parametrik olmayan verilerin tekrarlayan ölçüm analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Oransal verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanamadığında Fischer test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılmıştır. Analizler % 95 güven aralığında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 olgunun 25'i (%35,7) kadın ve 45'i (%64,3) erkek, yaş ortalaması 46,1 (19-77 yaş) idi. Olguların, ortalama takip süresi 24,5 (6-67 ay) aydır. Olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek cinsiyette makroadenom sıklığının kadın cinsiyete göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu gözlemlendi. Olgular 10'ar yıllık yaş gruplarına ayrıldı. Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, kadınlarda 50-59 yaş aralığında, erkeklerde ise 40-49 yaş arasında hipofiz makroadenomlarında görülme sıklığında bir artış olduğu gözlemlendi. Hatta erkek olgularda 40-49 yaş aralığında hastalığın pik yaptığı gözlenirken, kadın olgularda herhangi bir yaş aralığında diğer yaş gruplarına nazaran pik şeklinde bir artış gözlenmedi (Tablo-2).

Tablo 2. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş aralığı	Kadın	Erkek	Toplam	Oran
≤ 29	4 (%16)	5 (%11,1)	9	%12,8
30-39	5 (%20)	6 (%13,3)	11	%15,7
40-49	5 (%20)	<u>16 (%35,5)</u>	<u>21</u>	<u>%30</u>
50-59	<u>7 (%28)</u>	9 (%20)	16	%22,8
≥ 60	4 (%16)	9 (%20)	13	%18,5
Toplam	25	45	70	%100

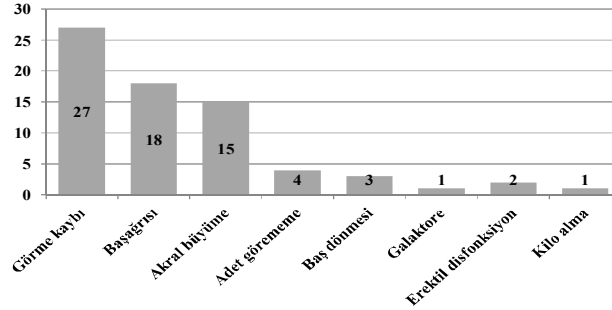
Olguların adenom tiplerine göre dağılımına, immünohistokimyasal boyanma özelliğine göre 16 olguda (%22,8) gonadotropinoma, 15 olguda (%21,4) GH salgılayan adenomlar, 14 olgunun (%20) prolaktin salgılayan adenom ve 14 olgunun (%20) multihormon salgılayan adenom tespit ettik. Nonfonksiyone adenom 8 olguda (%11,4), ACTH salgılayan adenom 2 olguda (%2,8) ve TSH salgılayan adenom ise 1 olguda (%1,4) tespit ettik. Erkek olgularda gonadotropinomalar en sık gözlenirken, kadın olgularda ise GH salgılayan adenomlar en sık gözlemlendi. (Tablo-3)

Tablo 3. Olguların cinsiyet ve adenom tipine göre dağılımı

Adenom tipi	Kadın	Erkek	Toplam	Oran
Nonfonksiyone adenom	3	5	8	%11,4
GH salgılayan adenom	<u>7</u>	8	15	%21,4
PRL salgılayan adenom	4	10	14	%20
ACTH salgılayan adenom	-	2	2	%2,8
TSH salgılayan adenom	1	-	1	%1,4
FSH-LH salgılayan adenom	4	<u>12</u>	<u>16</u>	<u>%22,8</u>
Multihormon salgılayan adenom	5	9	14	%20

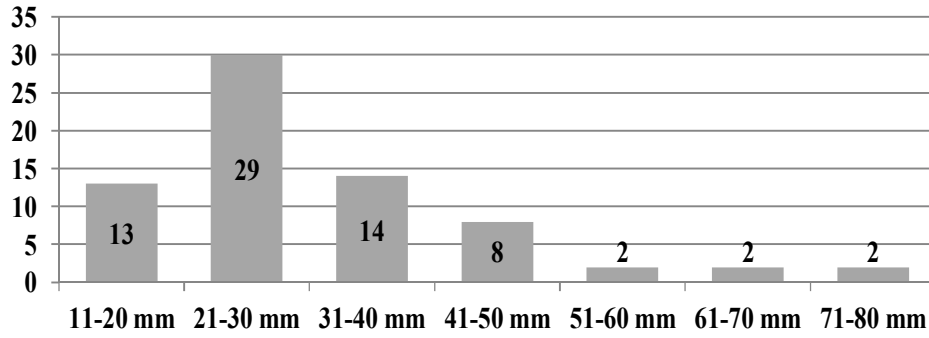
En sık başvuru şikayeti, 27 olguda (%38) görme kaybı veya görmede azalma idi. Bu şikayeti 18 olguda (%25,3) başağrısı, 15 olguda (%21,1) akrall tarzda büyüme, 4 olguda (%5,6) adet görememe, 3 olguda (%4,2) baş dönmesi, 1 olguda (%1,4) memeden süt gelmesi, 2 olguda (%2,8) erektil disfonksiyon ve 1 olguda (%1,4) kilo alma şikayetleri takip etti (Grafik-1).

Grafik 1. Olguların başvuru şikayetleri ve sayısı



Olgularımızda MR ile makroadenomların boyutları değerlendirildiğinde en sık gördüğümüz makroadenom büyüklüğü 21-30 mm (29 olgu) arasında olanlardı ve bunu 31-40 mm (14 olgu) büyüklüğündeki adenomlar takip etti.. (Grafik-2)

Grafik 2. Makroadenomların boyutu ve hasta sayıları



Grafik 2’de görüldüğü gibi olguları adenomlarını büyüklüklerine göre grupladığımızda; 11-20 mm’lik ilk grupta 6 olgunun (%46,1) GH salgılayan adenom, 2 olgunun (%15,3) PRL salgılayan adenom, 2 olgunun (%15,3) nonfonksiyone adenom, 2 olgunun (%15,3) gonadotropinoma ve 1 olgunun multihormon salgılayan adenom olduğu gözlemlendi.

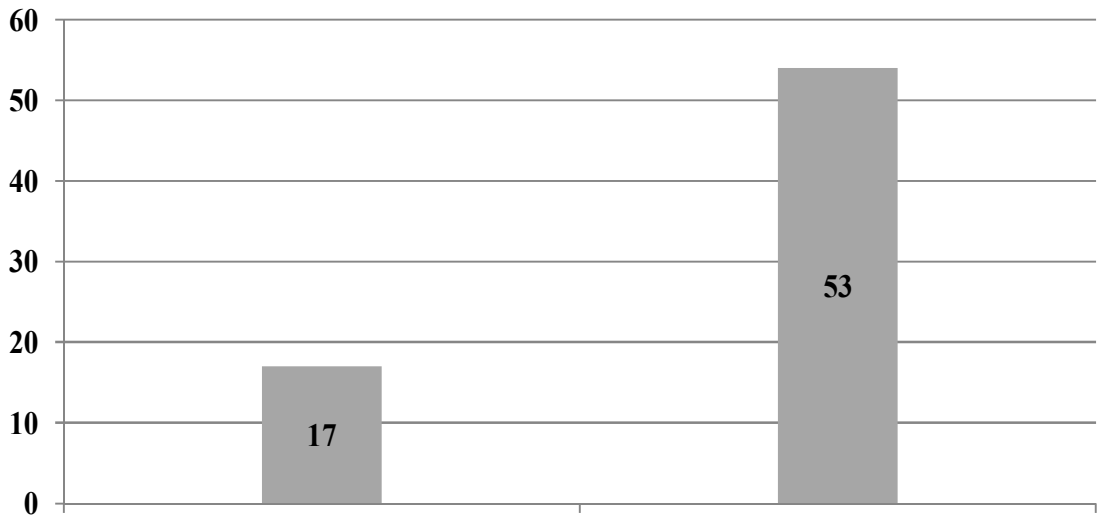
İkinci grupta 21-30 mm’lik adenomların 9’u (%31) gonadotropinoma, 8’i (%27,5) multihormon salgılayan adenom, 5’i (%17,2) prolaktinoma, 4’ü (%13,7) GH salgılayan adenom, 3’ü (%10,3) nonfonksiyone adenom idi.

Üçüncü grupta 31-40 mm'lik adenomlarda ise 4 (%28,5) multihormon salgılayan adenom, 4 (%28,5) GH salgılayan adenom, 2 (%14,2) prolaktinoma, 2 (%14,2) gonadotropinoma, 1 nonfonksiyone adenom ve 1 TSH salgılayan adenom vardı.

Dev adenomlar (>4cm) grubunda ise 6 (%42,8) prolaktinoma, 3 (%21,4) gonadotropinoma, 2 (14,2) ACTH salgılayan adenom, 1 multihormon salgılayan adenom, 1 nonfonksiyone adenom ve 1 GH salgılayan adenom vardı.

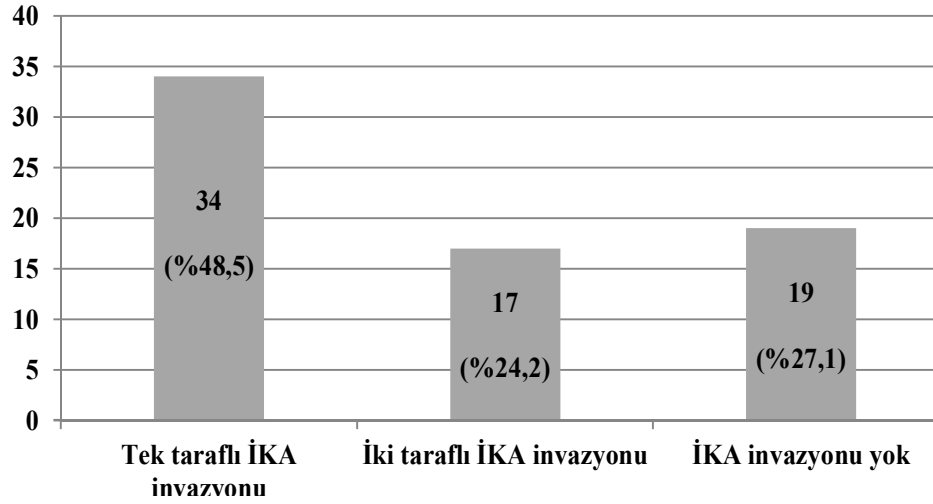
Çalışmaya alınan olguların MR'larının T2A koronal kesitlerini şekil bakımından incelendiğinde; 70 olgudan 53'ünün makroadenomlarının asimetrik kontürlara sahip olduğu gözlenirken, 17 olgunun makroadenomlarının düzgün kontürlü olduğu görüldü (Grafik-3). Ancak çalışmamızda makroadenomların asimetrik şekilli olması ile karotid sinüs invazyonu arasında anlamlı bir ilişki bulmamıza rağmen ($p=0,000$), makroadenomların asimetrik şekilli olmaları ile total rezeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,4 > 0,05$). Birden fazla ameliyat geçiren olguların tamamında makroadenomun şekli asimetrik idi ($p=0,003$).

Grafik 3. Makroadenomların şekli ile olgu sayılarının karşılaştırılması



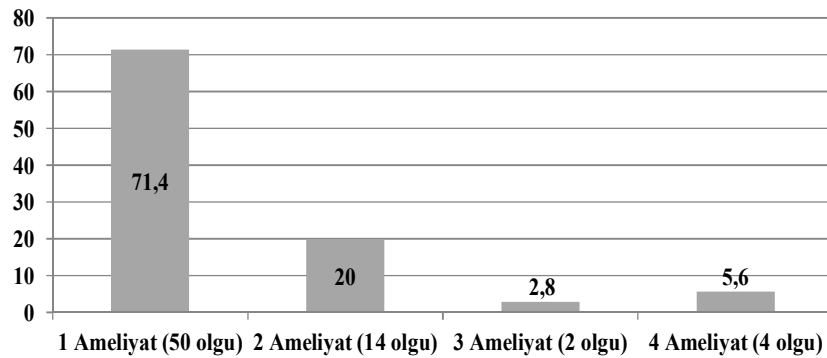
Yine olgularımızın MR'larında, 34'ünde (%48,5) tek taraflı karotid sinüs invazyonu olduğu, 17'sinde (%24,2) bilateral karotid sinüs invazyonu, 19'unda ise (%27,1) hipofiz bezinin karotid sinüslere invazyon olmadığı gözlemlendi (Grafik-4).

Grafik 4. Karotid sinüs invazyonu ile olgu sayılarının karşılaştırılması



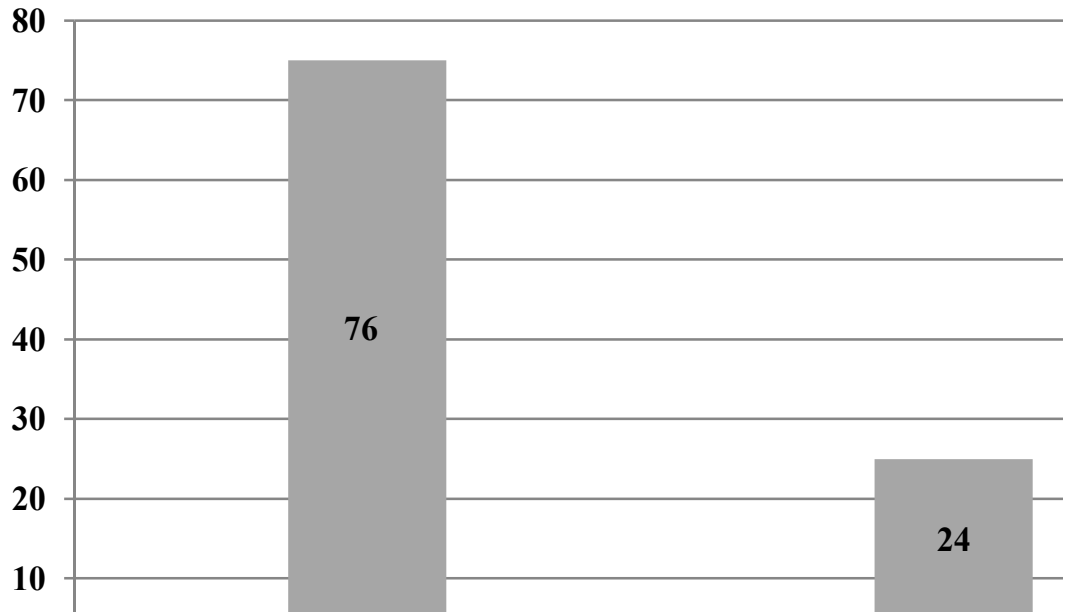
Olgulardan 50 tanesi (%71,4) 1 kez ameliyat edilirken, 14 tanesi (%20) 2 kez, 2 tanesi (%2,8) 3 kez ve 4 tanesi de (%5,6) 4 kez ameliyat edilmiştir. Dolayısıyla 70 olgumuz için toplam 100 ameliyat yapılmıştır (Grafik-5). Çalışmamızda 1 kez cerrahi geçiren olgularla, birden çok cerrahi geçiren olgular karşılaştırıldığında total rezeksiyon açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,179$). Ayrıca karotid sinüs invazyonu olmayan hastalara bir kez ameliyat yapılmışken, birden fazla ameliyat yapılan olguların tamamında karotid sinüs invazyonu vardı ($p=0,001$).

Grafik 5. Olguların ameliyat sayıları (% olarak)



Yapılan 100 ameliyatın 76 tanesi (%76) transsfenoidal yaklaşım iken, 24 tanesi (%24) transkranial yaklaşım idi (Grafik-7). Cerrahi yaklaşım, ister transsfenoidal yoldan isterse transkranial yoldan yapılsın, total rezeksiyon elde edilmesi açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Grafik 6. Cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması (% olarak)



Yetmiş olgunun ilk ameliyatında sadece 5 tanesi (%10) transkranial yaklaşımla ameliyat edildi. İkinci kez ameliyat edilen 20 olgunun 9'u (%45) transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilirken, 11 tanesi (%55) transkranial yaklaşımla ameliyat edildi. Üçüncü kez ameliyat edilen 6 olgunun 4'ü (%66,6) transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilirken, 2'si de (%33,3) transkranial yaklaşımla ameliyat edildi. Dördüncü kez ameliyat edilen 4 olgunun 4'ü de (%100) transkranial yolla ameliyat edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların ameliyat sayıları ve cerrahi yaklaşımları

Cerrahi yaklaşım	1. ameliyat	2. ameliyat	3. ameliyat	4. ameliyat	Toplam
Transsfenoidal yaklaşım	65	9	2	-	76
Transkranial yaklaşım	5	11	4	4	24

Radyolojik olarak rezeksiyonun tamamen veya kısmi olduğu olguların operasyondan en az 3 ay sonra yapılan hipofiz MR'ları ile değerlendirildi. Buna göre 32 (%45,7) makroadenom tamamen rezeke edilirken, 38 olguda (%54,3) olguda kısmi rezeksiyon sağlandığı görüldü. Burada dikkati çeken nokta, total rezeksiyon açısından erkek

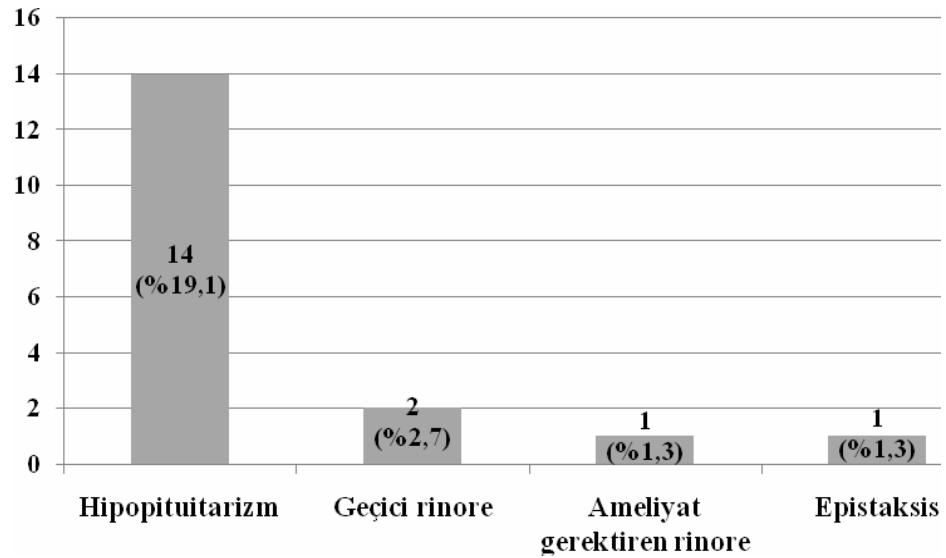
olgularla karşılaştırıldığında kadın olgularda total rezeksiyonun anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,044$).

Kısmi rezeksiyon yapılabilen 39 olgudan 3'ünde (%7,6) ameliyat esnasında makroadenomun aspiratör ve CUSA'ya (Ultrasonik aspiratör) rahatlıkla gelmediği, fibrotik tümör yapısına sahip olduğu gözlemlendi. Buna rağmen fibrotik tümör yapısına sahip olan olgularla, olmayan olgular arasında total rezeksiyon açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=1,00$). Bu durum fibrotik tümör yapısına sahip olguların sayısının az olmasına bağlandı.

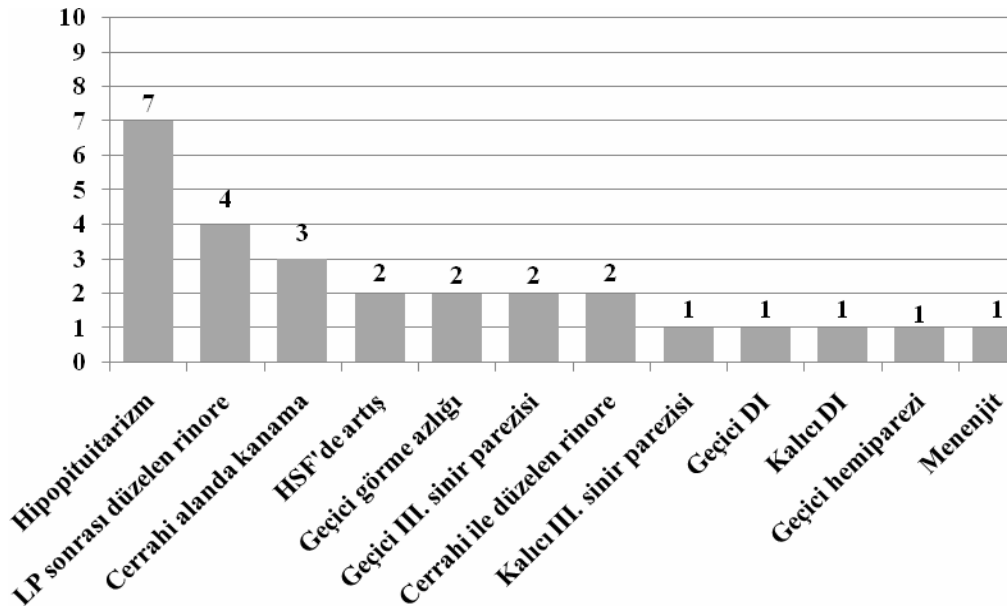
İnternal karotid arter invazyonu olan 51 olgunun MR'larında 10 olguda (%19,6) invazyonun ortadan kalktığı, 41 olguda (%80,4) ise internal karotid arter invazyonunun rezidü doku halinde devam ettiği gözlemlendi.

Olgularda cerrahi sonrasında gelişen komplikasyonlar cerrahinin transsfenoidal ya da transkranial yapılmasına göre iki başlıkta değerlendirildi. Transsfenoidal yaklaşımla yapılan 75 ameliyatın sonrasında 33 olguda (%44) hipopituitarizm, 2 olguda (%2,7) seri lomber ponksiyonlar sonrasında düzelen geçici rinore, 1 olguda (%1,3) merosel tamponların çıkartılması esnasında epistaksis, 1 olguda (%1,3) tekrar ameliyatla düzelen rinore meydana geldi. Transkranial yaklaşımla ameliyat edilen bazı olgularda birden fazla komplikasyon aynı olguda görüldü. Yedi olguda (%26,9) hipopituitarizm, 4 olguda (%15,2) seri lomber ponksiyonlar sonrasında düzelen ve 2 olguda (%7,6) cerrahi tedavi sonrasında düzelen rinore gelişti. Üç olguda ameliyat sonrasında yapılan kontrol BT'de ameliyat sahasında cerrahi boşaltım gerektirmeyen kanama vardı. Bu olgulardan, 1 olguda (%3,8) antibiyotik tedavisiyle düzelen menenjit, 1 olguda (%3,8) ventrikülostomi sonrası düzelen hidrocefali, 1 olguda (%3,8) ise ventriküloperitoneal şant ile düzelen hidrocefali gelişti. İki olguda (%7,6) ameliyat sonrası kendiliğinden düzelen görmede azalma ve III. sinir parezisi gelişirken, farklı bir olguda (%3,8) ise kalıcı III. sinir parezisi görüldü. Geçici diabetes insipidus 1 olguda görülürken, 1 olguda kalıcı diabetes insipidus görüldü. Bir olguda da (%3,8) ameliyat sonrası üçüncü gün düzelen hemiparezi gelişti (Grafik-7,8).

Grafik 7.Transsfenoidal yaklaşımla ameliyat edilen olgularda gelişen komplikasyonlar



Grafik 8. Transkranial yaklaşımla ameliyat edilen olgularda gelişen komplikasyonlar



Olguların ameliyat öncesi ve sonrası hormon profili olguların patolojik tanılarını esas alınarak karşılaştırıldı. Nonfonksiyone adenomların GH, FSH, LH, ACTH, TSH değerleri preop ve postop dönemlerde anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. Non fonksiyone adenomların PRL değeri postop döneminde preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 5)

Tablo 5. Nonfonksiyone adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri

Nonfonksiyone adenomlar (8 Olgu)					
		En düşük	En yüksek	Ort ± s.s.	P
GH	Preop	0,01	8,54	1,34 ± 2,93	0,622
	Postop	0,01	3,24	0,95 ± 1,26	
FSH	Preop	1,55	26,2	7,72 ± 8,56	0,989
	Postop	0,98	21,6	7,69 ± 8,19	
LH	Preop	0,33	12,9	3,33 ± 4,47	0,780
	Postop	0,2	11	3,92 ± 4,53	
PRL	Preop	5,18	68,37	27,78 ± 22,01	<u>0,031</u>
	Postop	3,98	36,74	11,46 ± 10,76	
ACTH	Preop	0,01	117	39,85 ± 38,40	0,977
	Postop	5	201,68	40,56 ± 66,11	
TSH	Preop	0,23	8,22	2,83 ± 2,51	0,113
	Postop	0,08	3,46	1,03 ± 1,13	

Gonadotropinomaların GH, FSH, LH, ACTH, TSH değerleri preop ve post op dönemlerde anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. Gonadotropinomaların PRL değeri postop döneminde preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 6)

Tablo 6. Gonadotropinomaların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri

Gonadotropinomalar (16 Olgu)					
		En düşük	En yüksek	Ort ± s.s.	p
GH	Preop	0,01	7,98	1,89 ± 2,65	0,201
	Postop	0,01	3,23	0,94 ± 1,07	
FSH	Preop	1,59	21,13	6,80 ± 5,63	0,106
	Postop	0,74	8,88	4,03 ± 2,67	
LH	Preop	0,72	12,42	2,67 ± 2,77	0,184
	Postop	0,01	4,15	1,64 ± 1,34	
PRL	Preop	0,49	42,33	22,20 ± 12,12	<u>0,001</u>
	Postop	0,13	28,66	13,07 ± 8,86	
ACTH	Preop	3,56	190,13	44,09 ± 48,03	0,762
	Postop	4,99	154	40,18 ± 36,38	
TSH	Preop	0,04	3,32	1,13 ± 0,82	0,506
	Postop	0,01	2,66	0,96 ± 0,84	

GH salgılayan adenomların GH, FSH, ACTH, TSH değerleri preop ve post op dönemlerde anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir ancak GH, PRL ve ACTH

değerleri postop döneminde preop döneme göre anlamlı olarak ($p < 0,05$) daha düşüktü. (Tablo 7)

Tablo 7. GH salgılayan adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri

GH salgılayan adenomlar (15 Olgu)					
		En düşük	En yüksek	Ort $\pm$ s.s.	p
GH	Preop	1,42	67,23	29,61 $\pm$ 22,85	<u>0,001</u>
	Postop	0,66	15,42	6,03 $\pm$ 4,52	
FSH	Preop	2,64	106	13,40 $\pm$ 25,81	0,570
	Postop	1,51	92,2	15,10 $\pm$ 24,76	
LH	Preop	0,57	36,7	5,93 $\pm$ 8,84	0,608
	Postop	1,24	26,7	6,70 $\pm$ 6,99	
PRL	Preop	0,04	83,11	30,17 $\pm$ 28,79	<u>0,008</u>
	Postop	0,01	36,6	10,40 $\pm$ 11,85	
ACTH	Preop	5,06	295,6	68,18 $\pm$ 78,62	<u>0,033</u>
	Postop	0,01	64	21,53 $\pm$ 17,75	
TSH	Preop	0,17	4,67	1,25 $\pm$ 1,05	0,441
	Postop	0,15	3,63	1,12 $\pm$ 0,87	

Prolaktinomların GH, FSH, ACTH, TSH değerleri preop ve post op dönemlerde anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. Prolaktinomların PRL ve ACTH değerleri postop döneminde preop döneme göre anlamlı olarak ($p < 0,05$) daha düşüktü. (Tablo 8)

Tablo 8. Prolaktinomaların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri

Prolaktinomalar (14 Olgu)					
		En düşük	En yüksek	Ort $\pm$ s.s.	p
GH	Preop	0,01	16,01	2,43 $\pm$ 5,05	1,000
	Postop	0,01	11,08	2,37 $\pm$ 3,85	
FSH	Preop	0,83	6,78	3,38 $\pm$ 1,95	0,098
	Postop	0,17	6,4	2,67 $\pm$ 1,61	
LH	Preop	0,07	190,01	15,56 $\pm$ 50,22	<u>0,038</u>
	Postop	0	22,2	3,20 $\pm$ 5,58	
PRL	Preop	7,59	1431,99	577,10 $\pm$ 151,58	<u>0,001</u>
	Postop	0,14	991,67	186,06 $\pm$ 36,20	
ACTH	Preop	13,86	122,2	36,62 $\pm$ 30,24	0,447
	Postop	6,91	90,06	30,29 $\pm$ 26,88	
TSH	Preop	0,01	5,05	1,80 $\pm$ 1,64	0,154
	Postop	0,03	4,14	1,24 $\pm$ 1,17	

Multihormon salgılaya adenomların GH, FSH, LH, ACTH, TSH değerleri preop ve post op dönemlerde anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermedi ancak PRL değeri postop döneminde preop döneme göre anlamlı olarak ($p < 0,05$) daha düşüktü. (Tablo 9). Multihormon salgılayan adenomların histopatolojisi 4 olguda GH-PRL, 2 olguda FSH-LH-TSH, 2 olguda GH-FSH-LH-TSH-ACTH-PRL, 1 olguda TSH-LH, 1 olguda GH-FSH, 1 olguda GH-LH, 1 olguda FSH-PRL-ACTH, 1 olguda GH-TSH ve 1 olguda GH-FSH-LH-TSH-ACTH şeklinde idi.

Tablo 9. Multihormon salgılayan adenomların ameliyat öncesi ve sonrası hormon değerleri

Multihormon salgılayan adenomlar (14 Olgu)					
		En düşük	En yüksek	Ort $\pm$ s.s.	p
GH	Preop	0,01	135,97	17,58 $\pm$ 37,90	0,116
	Postop	0,01	19,58	2,19 $\pm$ 5,39	
FSH	Preop	0,86	33,69	9,49 $\pm$ 9,68	0,116
	Postop	0,62	25	6,67 $\pm$ 7,89	
LH	Preop	0,35	7,15	3,12 $\pm$ 2,05	0,800
	Postop	0	9,79	2,91 $\pm$ 2,55	
PRL	Preop	4,23	201,12	44,02 $\pm$ 57,84	<u>0,033</u>
	Postop	0,11	12,29	6,44 $\pm$ 3,41	
ACTH	Preop	0,1	144,17	52,29 $\pm$ 50,78	0,073
	Postop	0,79	77,9	32,20 $\pm$ 23,67	
TSH	Preop	0,49	2,92	1,72 $\pm$ 0,68	0,056
	Postop	0,06	4,43	1,18 $\pm$ 1,13	

İmmünohistokimyasal verileri değerlendirildiğinde p53 ile 69 olgunun (%98,6) az boyanma, sadece 1 olguda (%1,4) %50 altında boyanma özelliği gösterdiğini, %50'nin üzerinde boyanmanın hiçbir olguda olmadığı görüldü.

Telomeraz ile 29 olguda (%41,4) %10'a kadar boyanma, 9 olguda (%12,8) %10-50 arası boyanma, 10 olguda (%14,2) %50-90 arası boyanma ve 22 olguda da (%31,4) %90 üzeri boyanma tespit edildi.

Ghrelin ile yapılan boyamada 32 olguda (%45,7) %10 kadar boyanma, 14 olguda (%20) %10-50 arası boyanma, 19 olguda (%27,1) %50-90 arası ve 5 olguda (%7,1) %90 üzeri boyanma gözlemlendi.

CD46 ile yapılan boyamada ise 24 olguda (%34,2) zayıf boyanma, 25 olguda (%35,7) orta derecede boyanma ve 21 olguda (%30) ise kuvvetli boyanma tespit edildi. (Tablo 10).

Tablo 10. Hipofiz adenomlu dokuların antikorlarla boyanma özellikleri

Patolojik tanı	p53			Telomeraz				Ghrelin				CD46		
	0	1	2	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2
Nonfonksiyone adenom	8	-	-	3	2	1	2	4	3	1	-	4	2	2
GH salgılayan adenom	15	-	-	4	1	1	9	2	3	8	2	2	8	5
PRL salgılayan adenom	14	-	-	5	3	3	3	7	4	3	-	4	4	6
ACTH salgılayan adenom	2	-	-	1	1	-	-	-	1	1	-	1	1	-
TSH salgılayan adenom	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
FSH-LH salgılayan adenom	16	1	-	8	-	3	5	12	-	3	1	8	4	4
Multihormon salgılayan adenom	14	-	-	7	2	2	3	7	2	3	2	5	5	4
Toplam	69	1	-	29	9	10	22	32	14	19	5	24	25	21

İmmünohistokimyasal antikorların karotis sinüs invazyonunun p53 ile ilişkisine bakıldığında, bütün olgularımızın 1'i hariç diğer 69 olguda tek tük hücresel boyanmanın olduğu görüldü.

Telomeraz ile yapılan çalışmamızda karotis sinüs invazyonu olmayan olgularla, karotis sinüs invazyonu olan olgular arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,015$). (Tablo 11) Telomeraz ile %50 ve üzeri boyanma gösteren olgularda, 10 olguda (%31,2) GH salgılayan adenom, 8 olguda (%25) gonadotropinoma, 6 olguda (%18,7) prolaktinoma, 5 olguda (%15,6) multihormon salgılayan adenom, 3 olguda (%9,3) nonfonksiyone adenom idi.

Tablo 11. Telomerazla boyanma ve karotis sinüs invazyon ilişkisi

		Karotidin				p		
		İnvazyon Yok		İnvazyon Var				
		n	%	n	%			
Telomeraz	%0-%50	% 10' ye kadar boyanma		4	20,0%	26	52,0%	0,015
		% 10- % 50 arası		2	10,0%	7	14,0%	
		% 50- % 90 arası		3	15,0%	6	12,0%	
	% 50 üstü	% 90 üzeri boyanma		11	55,0%	11	22,0%	
Ki-kare test %95 güven aralığı								

Ghrelin ile karotis sinüs invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,271$). (Tablo 12). Ghrelin antikoruyla %50 ve üzeri boyanma gösteren olguların hipofiz adenomlarının tipleri ise 9 olguda (%37,5) GH salgılayan adenom, 4'er olguda (%16,6) gonadotropinoma ve (%16,6) multihormon salgılayan adenom, 3 olguda (%12,5) prolaktinoma ve 1'er olguda nonfonksiyone adenom (%4,1) ve ACTH salgılayan adenom (%4,1) idi.

Tablo 12. Ghrelin ile karotis sinüs invazyonu ilişkisi

		Karotidin				p	
		İnvazyon Yok		İnvazyon Var			
		n	%	n	%		
Ghrelin	%0-%50	Negatif	6	30,0%	28	54,9%	0,489
		Hafif boyanmış	6	30,0%	7	13,7%	
	% 50 üstü	Modere Boyanmış	7	35,0%	12	23,5%	
		Kuvvetli Boyanmış	1	5,0%	4	7,8%	
Ki-kare test %95 güven aralığı							

CD46 ile karotis sinüs invazyonu olan olgularla, olmayan olgular arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,482$). (Tablo 13). CD46 antikoruyla %50 ve üzeri boyanma gösteren olguların hipofiz adenomlarının tipleri ise 5'er olguda (%23,8) GH salgılayan adenom ve (%23,8) prolaktinoma, 4'er olguda gonadotropinoma (%19) ve multihormon salgılayan adenom ve 3 olguda (%14,2) nonfonksiyone adenom ve vardı.

Tablo 13. CD46 ile karotis sinüs invazyonu ilişkisi

		Karotidin				p
		İnvazyon Yok		İnvazyon Var		
		n	%	n	%	
CD46	Boyanma Yok	8	47,1%	14	33,3%	0,496
	%0-%50 Boyanma	6	35,3%	15	35,7%	
	% 50 Üzeri Boyanma	3	17,6%	13	31,0%	
Ki-kare test %95 güven aralığı						

Çalışmamızda olgularımızın ameliyat sayıları ile immünohistokimyasal boyalar arasındaki ilişki de araştırıldı. Olgularımızı tek ameliyat olanlar ve birden fazla ameliyat olanlar şeklinde iki gruba ayırdık.(Tablo 14). p53 ile bütün olguların dokularının az boyanması istatistiksel olarak, ameliyat sayısı yönünden bir fark oluşturmamaktadır. Yine CD46, ghrelın ve telomerazın boyanması ve ameliyat sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 14. Ameliyat sayıları ile immünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi

		Ameliyat Sayısı				p
		Tek Ameliyat		Birden Fazla		
		n	%	n	%	
Ghlerin	% 0-% 50 boyanma	31	60,8%	16	80,0%	0,124
	% 50 üstü boyanma	20	39,2%	4	20,0%	
Telomeraz	%0- % 50 boyanma	21	42,0%	9	45,0%	0,819
	% 50 üstü boyanma	29	58,0%	11	55,0%	
CD46	Boyanma Yok	16	37,2%	6	37,5%	0,136
	%0-%50 Boyanma	18	41,9%	3	18,8%	
	% 50 Üzeri Boyanma	9	20,9%	7	43,8%	
Ki-kare test %95 güven aralığı						

Olgularımızın immünohistokimyasal boyanma özelliklerini tümör boyutu ile birlikte değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Ghrelın için p=0,906, telomeraz için p=0,612 ve CD46 için p=0,733 sonuçlarına ulaşıldı..(Tablo 15)

Tablo15. Olguların tümör boyutu ile immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin değerlendirilmesi.

		Tümör Boyutu						p
		1-2 cm		2-3 cm		3 cm ve üzeri		
		n	%	n	%	n	%	
Ghlerin	% 0-% 50	9	69,2%	19	63,3%	19	67,9%	0,906
	5 50 üstü	4	30,8%	11	36,7%	9	32,1%	
Telomeraz	%0- % 50	4	30,8%	14	46,7%	12	44,4%	0,612
	% 50 üstü	9	69,2%	16	53,3%	15	55,6%	
CD46	Boyanma Yok	4	40,0%	8	34,8%	10	38,5%	0,733
	%0-%50 Boyanma	2	20,0%	10	43,5%	9	34,6%	
	% 50 Üzeri	4	40,0%	5	21,7%	7	26,9%	

Ki-kare test %95 güven aralığı

5. TARTIŞMA

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu özelliklerin çoğu bu tümörlerin hormon sentezleyebilmeleri ve bunları salgılayabilmelerine bağlıdır. Bu sayede bu tümörler bir takım endokrinolojik bozukluklara neden olurlar. Bu tümörlerin % 70'i hormonal olarak aktiftir. Hipofiz adenomlarının büyüme, hormon salgılama, invazyon yapma özellikleri değişiktir ve önceden tesbit edilemez. Bazı tümörler mikroadenom olarak kalıp zamanla az bir büyüme göstermesine rağmen diğer bazı tümörler hızla progresyon göstererek etraf kemiklere, vasküler ve nöral yapılara invazyon gösterirler.

Hipofiz adenomlu hasta tek başına ya da kombine olarak üç tablo ile müracaat edebilir. Bunlardan ilki hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Bu durumda adet düzensizliği, akromegali, gigantizm, Cushing hastalığı ve nadiren de sekonder hipertiroidizm gibi bir takım hipersekreteruar bulgular görülür. Bunların tersine büyük nonfonksiyone hipofiz adenomunda ve nadir olarak ta hipofiz apopleksisi sonucunda normal hipofiz bezinin ya da stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişir. Son olarakta hipofiz adenomlu hasta nörolojik semptom ve görme bozuklukları ile başvurabilir. Tümörün büyüklüğü, fonksiyonel durumu tipi, semptomların başlangıcı ve hızı tedaviyi dolayısıyla da prognozu etkileyen faktörlerdir. Hipofiz adenomlarının tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi veya radyoterapi ile, ya tek başına ya da kombine olarak yapılır.

Son yıllarda hipofiz makroadenomlarının cerrahi tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmışken, pek çok yayında tümörün total çıkarıldığını bildirmektedir. Buna karşılık bazen hangi teknik kullanılırsa kullanılsın hipofiz adenomlarının total çıkarılması mümkün olmamaktadır.

Transsfenoidal operasyon günümüzde hipofiz tümörlerinin ve selladaki diğer lezyonların çıkarılmasında temel cerrahi tekniktir. Son otuz yıl içinde transsfenoidal cerrahinin etkin ve emniyetli olduğu mortalitenin %0 ile % 1 arasında olduğu kabul edilmektedir. Transsfenoidal yaklaşım mikroadenomlarda sella içinde lokalize makroadenomlarda, simetrik suprasellar büyüyen adenomlarda, sfenoid kemiği ve klivusu invaze eden adenomlarda endikedir.

Ameliyat ettiğimiz 70 hipofiz makroadenomlu olgunun 25'i (%35,7) kadın ve 45'i (%64,3) erkek olgulardı. 2004-2011 yılları arasında makroadenom nedeniyle ameliyat edilen olgularımızda erkek olguların daha fazla olduğu gözlenmektedir. Erkek/kadın oranı 1,8:1 dir. Farooq ve arkadaşlarının yaptığı 100 olguluk bir çalışmada erkek/kadın oranını 1,4:1 olduğunu gözlemlemişlerdir (59). Yine Poon ve arkadaşlarının makroadenomlarda görme kaybını araştırdıkları 29 olguluk bir çalışmada makroadenomlu erkeklerin kadınlara oranı 1,4:1 olarak bulunmuştur (60). Her iki makroadenom serisinde, serimizdeki gibi erkek olguların oranı daha fazladır.

Olgularımızın yaş aralığını değerlendirdiğimizde makroadenomlu olguların, 21 olgu (%30) ile en sık 40-49 yaş aralığında olduğunu görüldü. Farooq ve arkadaşlarının 100 olguluk makroadenom serisinde de makroadenomların en sık 4. ve 5. dekatlarda (24'er olgu) görülmüştür (59). Makroadenomun görülme sıklığı 40'lı yaşlarda (5. dekat) en fazladır.

Bu çalışmada 70 olgudan histopatolojik özelliğine göre 16 (%22,8) tanesinde FSH-LH salgılayan adenom, 15'inde (%21,4) GH salgılayan adenom, 14'ünde (%20) PRL salgılayan adenom ve 14'sinde (%20) multihormon salgılayan adenom en sık kaşıma çıkan adenomlar olmuştur. Horvath ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı 2091 hipofiz adenomlu olguyu kapsayan çalışmada en sık gözlenen adenom tipleri PRL salgılayan adenom (%27), onkositoma (fonksiyonel olmayan adenom) (%13,4), GH salgılayan adenom (%13,3), null hücreli adenom (%12,4) olarak belirtilmiştir (61). Bu farklılığın, bizim olgularımızın sadece makroadenomlardan oluşması, Horvath ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm hipofiz adenomlarının değerlendirmeye alınması nedeniyle olduğu düşünüldü. Osamura ve arkadaşlarının hipofiz adenomlarının patolojisini araştırmak için yaptığı 382 olguluk bir çalışmada NFA'lar (%31,5), GH salgılayan adenomlar (%26,8), PRL salgılayan adenomlar (%17,8) ve plurihormonal salgı yapan adenomlar (%10,6) olgularda en sık görülen adenomlar olmuştur (62). Bu çalışmanın olgularının

fonksiyonel sınıflamasında da en sık görülen adenom tipi bizim çalışmamızda en sık görülen adenom tipinden farklı olmasının sebebi, Osamura ve arkadaşlarının sınıflama yaparken gonadotropinomaları, nonfonksiyone adenom olarak kabul etmelerinden kaynaklanmaktadır.

Olgularımızda başvurudaki şikâyetleri, sıklık sırasına göre görme kaybı (%38), başağrısı (%25,3), akral tarzda büyüme (%21,1) olarak belirlendi. Poon ve arkadaşlarının çalışmasında 29 makroadenom olgusundan 25'inde (%86) görme ile ilgili semptomlar tespit edilmiştir (60). Farooq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada makroadenomlu olguların %90'ında görme ile ilgili semptomlar olduğu gözlenmiştir (59). Bu çalışmada görme ile ilgili semptomlardan sonra en sık görülen ikinci semptom, bizim çalışmamızda olduğu gibi başağrısıydı. Bizim çalışmamızdaki görme ile ilgili semptomların daha düşük oranda çıkmasının sebebi, olgulara kendilerini en çok rahatsız eden şikâyetlerinin çalışmamızda öne çıkartılmış olması olabileceği gibi, bazı olguların, özellikle yaşlıların görmede azalma veya görme alanı defekti olmasına rağmen, bu durumun henüz farkına varamamış olmaları olabilir.

Adenom şekli düzgün konturlu olan 17 olgudan 13 (%76) tanesinde total rezeksiyon yapılmışken, 4 (%24) olguda subtotal rezeksiyon yapılabilirdi. Bu 4 olgunun adenomlarının şeklinin düzgün olmasına rağmen subtotal rezeksiyon yapılabilmesinin nedeni 3 olguda karotid sinüs invazyonundan dolayı iken, 1 olguda subtotal rezeksiyonun nedeni suprasellar bölgeye uzanan kısmından kaynaklandığı düşünüldü. Adenom şekli düzgün olmayan 57 olgudan 19'unda (%33,3) total rezeksiyon sağlanırken, 35 olguda (%66,6) subtotal rezeksiyon sağlanabilmiştir. Tümör şeklinin asimetric olması ve etraf dokuların rezeksiyonu sınırlandırmaları ameliyat esnasında adenomun total olarak çıkartılmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde hipofizer adenomların şekli ile rezeksiyon derecesini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatürde hipofizer adenomlarda kavernoöz sinüs invazyonu %10 civarında kabul edilmektedir. Adenom, boyutu arttıkça çevre dokulara doğru ilerlemekte ve büyük bir oranda da kavernoöz sinüsü veya sinüsleri invaze etmektedir. İnvazyon bazı olgularda tek taraflı iken, bazı olgularda iki taraflı olabilmektedir. Bu durumda adenomu total olarak çıkarmak güçleşmekte ve kısmi bir remisyon sağlanabilmektedir. Bizim çalışmamızda 34 olguda (%48,5) tek taraflı kavernoöz sinüs invazyonu olan 17 olguda (%24,2)

gözlenirken, 19 olguda (%27,1) gözlenmemiştir. Li-Xiong Pan ve arkadaşlarının yaptığı ve kavernoöz sinüs invazyonu olan hipofiz adenomlu hastalarda MR bulguları ile biyolojik markerları araştırdıkları bir çalışmada ise çalışmaya alınan 45 olgunun 25'inde (%55,5) tek taraflı, 5'inde (%11,1) bilateral kavernoöz sinüs invazyonu tespit etmişlerdir (63). Bizim çalışmamızda karotid sinüs invazyonunun daha çok görülmesinin sebebi, olgularımızın sadece makroadenomlardan seçilmiş olması olabilir. Farooq ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 100 makroadenomlu olgudan 57'sinde (%57), bilateral veya unilateral belirtilmeksizin kavernoöz sinüs invazyonu tespit edilmiştir (59). Kısacası makroadenomlu olgularla yapılan çalışmalarda, mikroadenomlara göre karotid sinüs invazyonunun daha fazla görülmektedir.

Kavernoöz sinüs invazyonuyla, rezeksiyon durumunu bir arada değerlendirildiğinde, invazyon varlığında invazyon yokluğuna göre total rezeksiyon oranındaki başarıda bir azalma görülmektedir. Öyle ki, kavernoöz sinüs invazyonu olan 51 makroadenomlu olgumuzdan 37'sinde (%72) subtotal rezeksiyon yapılabilirken, sadece 14 tanesinde (%28) total rezeksiyon yapılabilmıştır. Li-Xiong Pan ve arkadaşlarının çalışmasında kavernoöz sinüs invazyonu olan 30 olgunun hiçbirinde total rezeksiyon sağlanamamıştır (63). Kavernoöz sinüs invazyonu olmayan 20 olguda ise, 17'sinde (%85) total rezeksiyon sağlanabilmişken, yalnızca 3'ünde (%15) subtotal rezeksiyon sağlanabildi. Karotid sinüs invazyonu olmayan olgularda total rezeksiyon oranı, invazyon olan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,016 < 0,05$). Cerrahi başarının diğer bir belirleyicisinin cerrah ve cerrahi ekibin deneyimi olduğu gösterilmiştir. Komplikasyonları ve reoperasyonların minimal düzeye indirilmesi amacıyla deneyimli cerrahların seçilmesi önem taşımaktadır.

Deneyimli hipofiz cerrahının aşağıdaki kriterleri sağlaması gerektiği bildirilmektedir.

- a. Daha önceden 100 hipofiz operasyonu yapmış olmalı
- b. Yılda 20'den fazla hipofiz cerrahisi yapıyor olması
- c. Endokrinolog, nöropatolog ve radyasyon onkologu ile birlikte ekip yaklaşımı halinde çalışıyor olması (65).

Kavernoöz sinüs invazyonunu da kendi içinde bilateral ve unilateral şeklinde ikiye ayırdığımızda yine farklı sonuçlarla karşılaştık. Tek taraflı invazyonu olan 34 olgudan 11'inde (%32) total rezeksiyon sağlanabilmişken, 23'ünde (%68) subtotal rezeksiyon

sağlanabildi. Bilateral invazyonu olan 17 olgudan sadece 3'ünde (%17) total rezeksiyon sağlanırken, 14'ünde (%83) subtotal rezeksiyon gerçekleştirildi. Bundan dolayı, unilateral karotid sinüs invazyonunda total rezeksiyon oranı, bilateral invazyona göre daha yüksektir diyebilmekteyiz.

Bugün kavernoöz sinüs invazyonu olan olgularda, cerrahideki total rezeksiyonun çok zor olduğunu bilmekteyiz. Eğer hipofiz adenomu hormonal olarak aktif ise, subtotal rezeksiyon sonucu kalan rezidü tümör dokusu, hormon salgılamaya devam edecektir. Cerrahiye rağmen, doğası gereği agresif davranış göstermeye, nüksetmeye, büyümeye ve hatta ikincil ameliyatlara gerektirmeye devam edecektir. Bir önemli nokta da, invaziv hipofiz adenomlarının ameliyat sonrası adjuvan tedavi gerektirmeleridir. Dolayısıyla, hipofiz adenomlarında kavernoöz sinüs invazyonunun ameliyat öncesi tanınması ve derecesinin iyi bilinmesi, cerrahi ve cerrahi sonrasında gerekebilecek tedaviyi belirlemede oldukça faydalı olacaktır.

Hipofiz adenomlarının fibrotik yapıda olması da total rezeksiyona imkân vermeyen bir durumdur. Aspiratöre kolaylıkla gelmemesi, gelişmiş ultrasonik aspiratörlerle (CUSA) dahi bazen biyopsi yapmak bile mümkün olmayabilir. Bizim çalışmamızda da 70 olgunun 3'ünde adenom fibrotik yapıdaydı ve ancak CUSA yardımıyla biyopsinin biraz ötesinde bir subtotal rezeksiyon gerçekleştirilebildi. Literatürde bu konuda net veriler olmamakla birlikte Snow ve arkadaşlarının MR'ın büyük boyutlu hipofiz adenomlarında cerrahi yaklaşımı belirlemedeki yararlılığını araştırdıkları bir çalışmada MR'da yüksek T2A hiperintens sinyal gösteren makroadenomların daha yumuşak ve cerrahi daha rahat aspire edilebilir natürde olduğu, T2A hipointens adenomların ise fibrotik ve sert, künt diseksiyon gerektirebilecek lezyonlar olduğunu belirtmişlerdir (47). Bizim çalışmamızda da 3 tane fibrotik adenom yapısına sahip olgumuzun 2 tanesi MR'da T2A hipointens görüntüye sahip idi.

Sellar ve parasellar bölgede önemli nörovasküler yapıların bulunması ve bu yapıların anatomik ve fonksiyonel bütünlüklerin korunmasının gerekliliği, transsfenoidal girişimi zaman zaman karmaşık bir teknik haline getirmektedir. Bizim çalışmamızda yapılan 100 ameliyatın 76'sı (%76) transsfenoidal yolla yapıldı. Ameliyat sonrası hipopituitarizm 33 olguyla (%44) en sık karşılaştığımız komplikasyon oldu. Bunlardan 14 tanesi (%19,7) panhipopituitarizm şeklinde idi. Sudhakar ve arkadaşlarının transsfenoidal cerrahi komplikasyonlarını araştırdıkları çalışmalarında 85

makroadenomlu olgudan 20'sinde (%23,5) cerrahi sonrasında hipopituitarizm tespit etmişlerdir (64). Müslüman ve arkadaşlarının transsfenoidal cerrahi sonuçlarını değerlendirdikleri 103 olguluk çalışmalarında 9 olguda (%8,9) ameliyat sonrası panhipopituitarizm gelişmiştir (66). Her iki seride de ameliyat sonrası en sık gözlenen komplikasyon, bizim serimizde olduğu gibi hipopituitarizm olmuştur. Transsfenoidal cerrahi sonrası hipopituitarizm oranının yüksek olduğu serilerde, özellikle de kavernoöz sinüs invazyonu olmayan olgularda, adenomlu dokunun rezeksiyonu esnasında normal hipofiz dokusunun da rezeke edilmiş olması neden olabilir.

Çalışmamızda transsfenoidal cerrahi sonrası en sık 2. gözlenen komplikasyon 3 (%4,2) olgu ile rinore olmuştur. Bunlardan 2 olguda seri lomber ponksiyonlarla rinore düzelirken, 1 olguda cerrahi tedavi ile rinore düzeltilmiştir. Sudhakar ve arkadaşlarının çalışmasında rinore oranı %13 iken, Müslüman ve arkadaşlarının çalışmasında %2,9'dur (66). Burada da cerrahi esnasında araknoidin açılmaması veya araknoidin açıldığı durumlarda batın bölgesinden alınan cilt altı yağ dokusunun bölgeye yerleştirilmesi ameliyat sonrası gelişmesi muhtemel rinoreyi engelleyecektir.

Transkranyal cerrahi sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar sadece hipofiz adenomlarına özgü olmayıp, bu bölgeye yapılan tüm cerrahi girişimler sonucunda görülebilmektedir.

Literatürde hipofiz adenomlarının, kavernoöz sinüse invazyon yapma yeteneğinin biyolojik markerlerle ilişkisi üzerine yapılmış birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda, bazı markerlerle bu ilişki gösterilmişken, bazı markerlerle anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Aslında, hangi adenomun invazyon yapıp yapmayacağını ve agresif davranış gösterip göstermeyeceğini, immünohistokimyasal yöntemle keşfedilecek olan bir markerin hastaya, hekime ve bilime yapacağı katkılar tartışılmaz. Çalışmamızda p53 boyası ile sadece 1 olgunun %50 altında boyanması ve diğer olguların adenomlarının hepsinin az boyanma göstermesi belki de göze çarpan en önemli sonuçlardan biridir. Blevins ve arkadaşlarının agresif hipofiz adenomlarını araştırdıkları çalışmalarında p53 ekspresyonunun invazyon ve agresif davranışla ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin makroadenomlarda daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (67).

Thapar ve arkadaşlarının yaptığı ve p53 hipofiz adenomlarında ve karsinomlarında ekspresyonu ile invazivlik arasında korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, invaziv 33 olgunun sadece 5'inde (%15) p53 pozitifliği tespit etmişlerdir (68). Yine

Karabağlı'nın yaptığı ve hipofiz adenomlarında invazyon ile p53 ilişkisini araştırdığı çalışmada 28 invaziv hipofiz adenomundan 9 olgunun (%32,1) p53 ile pozitif boyanma gösterdiğini gözlemlemiş ve p53 pozitifliğinin nüks eden ve invazyonu fazla olan yani agresif olarak kabul edilebilecek hipofiz adenomlarında daha yüksek oranda izlendiğini belirtmiştir (69). Bizim olgularımızın 1'i dışında hepsinin p53 ile az boyanması, p53'ün invaziv davranış açısından bir belirteç olarak kullanılmasını mümkün kılmamaktadır.

Telomeraz ile pozitif reaksiyon veren olgularımızı incelediğimizde öncelikle karotis sinüs invazyonu olmayan olgularda, karotis sinüs invazyonu olan olgulara göre telomerazla boyanma açısından anlamlı bir fark söz konusudur ($p=0,015$). Yani karotis sinüs invazyonu olmayan makroadenomlar telomeraz ile daha iyi boyanmaktadır. Plata ve arkadaşlarının yaptığı hipofiz adenomlarında telomeraz, PCNA ve CD34 ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında 49 olgunun 14'ünde (%28,5) telomeraz ile pozitif boyanma elde etmişler ve telomerazın katalitik fraksiyonu olan hTERT'in (human telomerase reverse transcriptase) hormonal aktif, genç yaşta prezente olan ve artmış hücresel proliferasyonu gösteren hipofiz adenomlarında faydalı bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (70). Bizim çalışmamızda ise 70 olgunun 31'inde (%43,6) %50 ve üzeri oranında pozitif boyanma bulunmaktadır. Kavernöz sinüs invazyonu olmayan olgularımızda telomeraz ile boyanmanın, kavernöz sinüs invazyonu olan olgulara göre daha anlamlı olmasından dolayı, telomerazın kavernöz sinüs invazyonu için bir marker olamayacağını da belirtmekte fayda olacaktır.

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli bir hormondur. Başlıca midenin oksintik bezlerinde bulunan özelleşmiş A-benzeri hücreleri tarafından kan akımına salınır ancak daha düşük düzeylerde olmak üzere, vücudun diğer birçok bölgesinden salındığı da gösterilmiştir. Ghrelin hormonunun birçok fonksiyonlara sahip olduğu, yapılan deneysel çalışmalardan anlaşılmış bulunmaktadır (71). Ghrelin hipofiz ve ACTH salgılayan tümörleri de içeren diğer nöroendokrin tümörlerde gösterilmiştir. Adenomatöz insan hipofiz dokusunda gösterilmesi ile burada GH salınımlarını düzenleyici görevinin olabileceği söylenmiştir (72). Literatürde ghrelin ve hipofiz adenomlarının birlikte çalışıldığı yayın sayısı çok azdır. Rotondo ve arkadaşlarının yaptığı ve insanlarda normal ve adenomatöz hipofizlerde ghrelin varlığını araştırdıkları 107 olguluk

alışmalarında hipofiz adenomlarının alt gruplarında değişik yaygınlıkta ve şiddette ghrelin ile boyanma tespit etmişler fakat yaş, cinsiyet, tümör boyutu, vücut ağırlığı ve hormon profili ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamışlar ve hipofiz adenomlarında ghrelin immünpozitifliğinin hücre çoğalmasında, biyolojik davranışta, tedaviye yanıtta ve prognozda biomarker olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir (73). Bizim alışmamızda da kavernöz sinüs invazyonu ile ghrelin ilişkisi incelenmiştir. Kavernöz sinüs invazyonu olan olgularla, olmayan olguların ghrelin ile %50'nin altında ve %50'nin üzerinde boyanma göstermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,489$). Dolayısıyla bizde ghrelinin hipofiz adenomlarında kavernöz sinüs invazyonunda bir marker olamayacağı kanaatindeyiz.

CD46 ya da diğer adıyla membran kofaktör proteini bir kompleman regülatuar proteinidir. Otolog kompleman sistemi tarafından uyarılan tüm çekirdekli hücrelerde tespit edilmiştir. Son yıllarda CD46'ya olan ilgi artmıştır. CD46 ile tümörlerle ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Mezotelyoma ve kolon kanseriyle ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar alınamamış olsa da, Madjd ve arkadaşlarının yaptığı ve CD 46 ile meme kanseri ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında anlamlı sonuçlara ulaşmışlardır (74). Meme kanserli 510 hastanın 507'sinde (%99,4) kanserli dokuların boyandığını göstermişlerdir. Bu olgularında 136 tanesi (%27) kuvvetli, 222 tanesi de (%43) modere boyanma göstermiştir. Çalışmanın sonunda CD46 ile meme kanserinde histolojik sınıflama ($p=0,003$), tümör boyutu ($p=0,034$) ve rekürrens ($p=0,007$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim alışmamız CD46 ile hipofiz adenomlarında invazyon ilişkisinin araştırılması yönüyle literatürde bir ilktir. Ancak alışmamızda CD46 ile karotis sinüs invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,496$). Buradan da CD46'nın hipofiz adenomlarında karotis sinüs invazyonu için bir marker olamayacağını söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

Makroadenomlu 70 olgunun ortalama 24,5 aylık (6-67ay) takibi sonrasında şu sonuçlara ulaşıldı.

1. Hipofiz adenomlarının erkeklerde ve kadınlarda hemen hemen eşit görölmesine karşın makroadenomlar erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görölmemektedir.
2. Hipofiz makroadenomlarının 30-60 yaşları arasında görölme sıklığı artmıştır. En sık göröldeğü yaş aralığı ise 5.dekattır. Nöroşirürji pratiğinde ilgili semptomlarla başvuran orta yaş ve üzeri hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanmalıdır.
3. Hipofizer makroadenomlarda en sık başvuru şikayetleri görmede azalma, başağrısı ve akral tarzda büyümedir. Daha nadir olmak üzere adet görememe, baş dönmesi, erektil disfonksiyon, memeden süt gelmesi ve kilo alma şikayetleri de göröllebilmektedir.
4. Makroadenomlarda şekil ile büyüklük arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Her büyüklükte düzgün kontürlü veya asimetrik kontürlü olabilmektedir. Asimetrik kontürlü makroadenomların total rezeksiyonu, düzgün kontürlü makroadenomlara göre daha güçtür.
5. Karotid sinüs invazyonu makroadenomlarda prognozu belirleyen asıl faktördür. Olguların karotid sinüs invazyonunun olması, özellikle de bilateral invazyon olması total rezeksiyonu güçleştirmekte, hatta imkânsız hale getirmektedir.
6. Aspiratöre ve CUSA'ya rahatlıkla gelmeyen, fibrotik yapıdaki tümörlerin rezeksiyonu diğerlerine göre daha güçtür. Bu sorun ileride yapılabilecek, fibrotik tümör eksizyonuna uygun aspiratörlerle aşılabilecektir.

7. Cerrahin ve cerrahi ekibin deneyimli olması, komplikasyon ve ikincil ameliyatları azaltırken cerrahi başarıyı arttırmaktadır.
8. İmmünohistokimyasal boyalardan p53, telomeraz, ghrelin ve CD46'nın hipofiz adenomlarında invazyon ve agresif davranış açısından bir marker olarak kullanılması elde ettiğimiz veriler itibariyle prognostik bir değere sahip değillerdir.
9. Hipofiz adenomlarının agresivite ve invazyon yapma özelliklerini değerlendirmede daha çok olguyu kapsayan ve de kontrol grubu (mikroadenomlar) bulunan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kovacs KH, E. Tumors of the pituitar gland. Washington D.C. : Armed Forces Institute of Pathology; 1986.
2. Asa SL: Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? Arch Pathol Lab Med 2008;132:1231-40
3. Carter P, Spetzler Rf and Hamilton M (ed). New York, St. Louis, Madrid, Sydney, Toronto, Tokyo. McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division. 1995; pg: 43.
4. Endocrine Surgeon. <http://www.endocrinesurgeon.co.uk/pituitary/pituitary1.htm>
5. Lantold AM. History of pituitary surgery in: A history of neurosurgery: in its scientific and professional contexts. The American Association of Neurological Surgeons Publications, Illinois 1997; pg 376.
6. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Jr., Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. J Neurosurgery 2001; 95(6):1083-96.
7. Bushe KA, Halves E. Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Acta Neurochir (Wien) 1978; 41(1-3):163-75.
8. Carlson BM, Human Embryology and Developmental Biology, III. Ed, Ch 11, 2001
9. Larsen WJ: Human Embryology, III. Ed, Ch 13, Development of the brain and cranial nerves, Churchill Livingstone, 2001
10. Moore KL, Persaud TVN: The developing human, clinically oriented embryology; VII. Ed, Ch 18, The nervous system, Saunders, 2003
11. Sadler TW: Langman's Medical Embryology. X. Ed, Ch.17, Central Nervous System, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
12. Yin J, Su CB, Wang RZ et al. : The microsurgical anatomy of the suprasellar and parasellar region with reference to extended transsphenoidal approach. Zhonghua, 2006, pg 1543-1547
13. Netter F: The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume I, Part I. Anatomy and Physiology. *Commissioned and printed by Ciba*, 1983, p.97
14. Standring S: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39.th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone, 2005, pp.381-383

15. Carter P, Spetzler RF, Hamilton M: Neurovascular Surgery. New York: *McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division*, 1995, p.43,.
16. Renn WH, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J Neurosurg* 1975; 43(3):288-98
17. Gorczyca W, Hardy J: Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery*, 1987; 20 (3):369-378
18. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, IX. Ed, Ch 75, *W.B. Saunders Company*, 1996; pp. 933-935
19. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al.: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 2004; 101(3):613-619
20. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary Gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR Am J Neuroradiology*, 1994; 15 (4): 675-9
21. Erbaş T: Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi, Hipofiz Adenomları. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2008, s:138-168
22. Pollack IF. Brain tümörs in children. *N Engl J Med* 1994; 331(22): 1500-7
23. Pamir N, Temel Nöroşirürji, Hipofiz Adenomları 75. Bölüm, *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*, 2005; s:750-751
24. Naves LA, Jaffrain-Rea ML; Vêncio SAC; Jacomini CZ; Casulari LA; Daly AF; Beckers A. Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, 2010; vol.54 no.8
25. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spu et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. June 2008; 93(6):2390 –240
26. Alexander JM, Biller BMK, Bikkal H, Zervas NT, Arnold A & Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary tümörs are monoclonal in origin. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 86:336–340.
27. Chandrasekharappa SC, Manickam P. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997; 276: 404-407.

28. Lyons JL, JA. Harsh, G. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249: 655-659.
29. Söylemezoğlu F, Hipofiz Adenomlarının Patolojisi, Hipofiz Adenomları. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2008; s:79-91
30. Arafah BM, Nasrallah MP: Pituitary Tumors: Pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*, 2001; 8:287-305
31. Asa SL, Ezzat S: The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev*, 1998; 19:798-827
32. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, *IARC Press* 2004; pp.10-47
33. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF et al.: Pituitary tumors: Introduction. In : DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon, 2004, p. 10
34. Al-Shraim M, Asa SL: The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta neuropathol*, 2006 111:1-7
35. SelmanWR, Laws ER Jr., Scheithauer BW: The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurgery* , 1986; 64:402-407
36. Amar AP, Hinton DR, Krieger MD, Weiss MH: Invasive pituitary adenomas: Significance of proliferation parameters. *Pituitary*, 1999; 2:117-122
37. Suhardja A, Kovacs A, Greenberg O, Scheithauer BW, Lloyd RV: Prognostic indicators in pituitary tumors. *Endocr Pathol*, 2005;16:1-9.
38. Levy A, Pituitary disease: presentation, diagnosis and management. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* , 2004; 75 (Suppl 3):iii47-52.
39. Heaney AP, Pituitary tumour pathogenesis. *Br Med Bull*, 2006; 75-76:81-97
40. Fitz Patrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE: Imaging of sellar and parasellar pathology. *Imaging in Ophthalmology*, 1999; Vol:37, No:1

41. Tindall GT, Barrow DL: Tümörs of the sellar and parasellar area in adults; in Youmans JR (ed): Neurological Surgery. Philadelphia, Saunders, 1990; pp 3447–3498
42. Montanera W, Kucharczyk W: Imaging of sellar and parasellar lesions. Neurosurg (Eds) Robert H Wilkins settings Rengachary second edition USA, 1996; Vol:1, page 1253-1272
43. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I: Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta Radiologica*, 2002; 43:556-559
44. Rumboldt Z: Pituitary adenomas. *Topics Magnetic Resonance Imaging*, 2005; 16 (4):277-288
45. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F: Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 15:543-548, 2005
46. Lum C, Kucharczyk W, Montanera WJ, Becker LE: The sella turcica and parasellar region. In atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams&Wilkins, 2002; pp.1283-1362
47. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, Lavyne MH, Patterson RH Jr.: Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tümörs? *Neurosurgery*, 1990; 26:801-803
48. Donovan JL, Nesbit GM: Distinction of masses involving the sella and suprasellar space: specificity of imaging features. *American Journal of Reuntgenology*, 1996; 167:597-603
49. Cottier JP, Destireux C, Brunereau L: Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*, 2000; 215:463-469
50. Knosp E, Steiner E, Kitz K: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*, 1993; 33:610-618
51. Dina TS, Feaster SH, Laws ER Jr., Davis DO: MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsfenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993; 14:763-769
52. Teng MM, Huang CI, Chang T: The pituitary mass after transsfenoidal after hypophysectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1988; 9:1-3

53. Özgen T: Hipofiz adenomlarına transsfenoidal yaklaşımlar: Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008; s:201-225
54. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK: Fully endoscopic vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Minim Invasive Neurosurg*, 2005; 48:348-354
55. Ziyal M, Benli K: Hipofiz adenomlarına transkraniyal yaklaşımlar, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008; s:226-251
56. Ziyal İM: Pterional yaklaşım, Cerrahi Nöroanatomi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2007 s:50-70
57. Ulrich J. Knappe, Moritz A. Kondering, Robert Schoenmayer. Medial wall of the cavernous sinus: microanatomical diaphanoscopy and episcopy investigation. *Acta Neurochir*, 2009; 151:961–967
58. Dietemann JL, Kehrli P, Maillot C, Diniz R et al. Is there a dural wall between the cavernous sinus and the pituitary fossa? Anatomical and MRI findings. *Neuroradiology*, 1998; 40: 627-63
59. Farooq K, Rashid A, Malik TG. Pituitary macroadenomas: demographic, visual and neuro-radiological patterns. *Professional Med J Dec* 2010;17(4): 623-627
60. Poon A, McNeill P, Harper A, Oday J. Patterns of visual loss associated with pituitary Macroadenoma. *Aust NZJ ophthalmol* 1995;23:107-115
61. Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV. Hypothalamus and pituitary. In: Greenfield's Neuropathology, Graham DI, Lantos PL, eds., 7th ed. Edward Arnold: London, 2002; pp. 983-1062
62. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N et al.: Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*, 2008; 130:495–507
63. Li-xiong Pan, Zhong-ping Chen, Yun-sheng Liu and Ji-hong Zhao. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *Journal of Neuro-Oncology*, 2005; 74: 71–76
64. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *British Journal of Neurosurgery*, 2004; 18(5): 507 – 512.

65. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2009; 16-21.
66. Müslüman MA, Cansever T, Yılmaz A, Kanat A, Oba E, Çavuşoğlu H, Şirinoğlu D, Aydın Y. Surgical Results of Large and Giant Pituitary Adenomas with Special Consideration of Ophthalmologic Outcomes. *World Neurosurgery* 76 [1/2]: 141-148, July/August 2011.
67. Blevins LS Jr, Verity DK, Allen G. Aggressive pituitary tumors. *Oncology* 1998 Sep;12(9):1307-12.
68. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, et al. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery*. 1996 Apr;38(4):765-70
69. Karabağlı H, Karabağlı P. İnvaziv hipofiz adenomlarının klinik davranışında p53 proteininin gösterilmesi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2008, Cilt: 18, Sayı: 1, 42-47
70. Plata AO, Suck MLT, Gomez ML, Heras A, Garcia AS. Study of the telomerase hTERT fraction, PCNA and CD34 expression on pituitary adenomas. Association with clinicaland demographic characteristic. *J Neurooncol* (2007) 84:159–16
71. Bilgin HM. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006 Cilt:33, Sayı: 4, (268-272)
72. Kim K, Arai K, Sanno K, Osamura Y, Teramoto A, Scibasaki T. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001; 54: 759- 768.
73. Rotondo F, Cusimano M, Scheithauer BW, Rotondo A, Syro LV, Kovacs K: Ghrelin immunoexpression in pituitary adenomas. *Pituitary* (2011) 14:318–32
74. Madjd Z, Durrant LG, Pinder SE, Ellis IO, Ronan J, Lewis S, Rushmere NK, Spendlov I. Do poor-prognosis breast tumours express membrane cofactor proteins (CD46)? *Cancer Immunol Immunother* (2005) 54: 149–15

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ahmet KÜÇÜK'e ait "Hipofiz Adenomlarının Agresivite ve İnvazyon Yapma Özelliklerinin Radyolojik, Hormonal, Klinik ve Histopatolojik Markerlarla Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Beyin Omurilik Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 2.01/2012

İmza

Başkan

Prof. Dr. İ. Sırt ÖKTEM

Üye

Prof. Dr. Ali KURT SOY

Üye:

Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK

Üye

Prof. Dr. Ahmet MENKÜ

Üye

Yrd. Doç. Dr. Bolent UÇER