



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİDE İMMUNHİSTOKİMYASAL OLARAK
ÖSTROJEN RESEPTÖR SEVİYESİ VE ÖSTROJEN GEN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENEREK
KLİNİK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma ÖZTÜRK

KAYSERİ–2017



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKROMEGALİDE İMMUNHİSTOKİMYASAL OLARAK
ÖSTROJEN RESEPTÖR SEVİYESİ VE ÖSTROJEN GEN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENEREK
KLİNİK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma ÖZTÜRK

Danışman

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

KAYSERİ-2017

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje
Birimi Tarafından TTU-2014-5284 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde ve eğitim hayatım boyunca desteklerinden dolayı saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Fahri BAYRAM'a,

Tezimin oluşmasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Hamiyet DÖNMEZ ALTUNTAŞ, Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK, Prof. Dr. Ali KURTSOY ve Doç. Dr. Halil DÖNMEZ'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim, kendileri ile çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve gurur duyduğum tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığa başladığım andan itibaren her anımda manevi desteklerini benden esirgemeyen ve bana inanan sevgili aileme, şükranlarımı arz ederim.

Selma ÖZTÜRK

2017- KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Sellar Bölge Anatomisi.....	3
2.1.2. Hipofiz Bezi Anatomisi	3
2.1.3.Kavernöz Sinüs Anatomisi	4
2.2.HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1. Ön Hipofiz Hormonları	5
2.2.1.1. Prolaktin.....	5
2.2.1.2. Büyüme Hormonu.....	6
2.2.1.3.Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)	6
2.2.1.4. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)	6
2.2.1.5. Gonadotropinler	6
2.2.2. Hormon Salgılayan Hücrelerin Topografik Dağılımı.....	6
2.3. HİPOFİZ ADENOMU EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.4. HİPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLANDIRILMASI.....	8
2.4.1. Fonksiyonel sınıflandırma	8
2.4.2. Histolojik sınıflandırma	9
2.4.3. İmmünohistokimyasal sınıflandırma	9
2.4.4. Radyolojik sınıflandırma	10

2.4.5. Yapısal özelliklerine göre sınıflandırma	10
2.4.5.1. İnvaziv adenomlar.....	12
2.4.5.2. Atipik adenomlar.....	12
2.4.5.3. Hipofiz karsinomu	12
2.5. HİPOFİZ ADENOMLARINDA GÖRÜNTÜLEME	12
2.6. AKROMEĞALİ	14
2.6.1. Tanım	14
2.6.2. Epidemiyoloji	15
2.6.3. Patogenez.....	15
2.6.4. Klinik.....	16
2.6.5. Tanı	17
2.6.6. Tedavi	19
2.6.6.1. Cerrahi	19
2.6.6.2. Medikal Tedavi	21
2.6.6.3. Radyoterapi.....	22
2.7. NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU	23
2.7.1. Klinik.....	23
2.7.2. Tanı	24
2.7.3. Tedavi	24
2.8. GEN EKSPRESYONU	25
2.9. ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ.....	26
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM.....	28
3.1. HORMONAL DEĞERLENDİRME.....	29
3.2. REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	30
3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	30
3.5. GEN EKSPRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	34

4. BULGULAR.....	35
5. TARTIşMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR	64
TEZ ONAY SAYFASI.....	76

KISALTMALAR

µg	: Mikrogram
µIU	: Mikrointernasyonel ünite
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AIP	: Aril hidrokarbon reseptör aracılı protein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cDNA	: Komplementer (tamamlayıcı) DNA
cm	: Santimetre
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
Ct	: Eşik döngü değeri (threshold cycle)
DA	: Dopamin agonisti
dL	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2:	: Östradiol
ER / ESR	: Östrojen Reseptörü
FIPA	: Ailesel izole hipofiz adenomu
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GAPDH	: Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: GH salgılatıcı hormon
GNAS	: Guanin nükleotit alfa uyarıcı
GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
gr	: Gram
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	: IGF-1 bağlayıcı protein 3

IHK	: İmmünohistokimyasal
KAH	: Koroner arter hastalığı
kb	: Kilobyte
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinize edici hormon
mcg	: Mikrogram
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mm³	: Milimetre küp
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Mesajcı RNA
ng	: Nanogram
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
p53	: Protein 53
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
pg	: Pikogram
Pit-1	: Hipofiz spesifik transkripsiyon faktör-1
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
qRT-PCR	: Gerçek zamanlı kantitatif PCR
RNA	: Ribonükleik asit
rRNA	: Ribozomal RNA
RT-PCR	: Gerçek zamanlı PCR
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
SF-1	: Steroidojenik faktör-1
SSA	: Somatostatin analogu

sT3	: Serbest triiodotiroksinin
sT4	: Serbest tiroksin
T.Tes	: Total testesteron
TG	: Trigliserit
Tpit	: T-kutusu transkripsiyon faktörü
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
tRNA	: Transfer RNA
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Hipofiz ve periferik hormonların referans aralıkları.....	29
Tablo 3.2. Kullanılan antikorlar ve dilüsyon oranları	31
Tablo 3.3. ER için kullanılan immünoreaktif skörlama sistemi.....	32
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, tanıdan itibaren geçen süre ve MR bulgularının karşılaştırılması	36
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında semptomların dağılımı.....	37
Tablo 4.3. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında hipofiz ve periferik hormon değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.4. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında İHK boyamalar.....	40
Tablo 4.5. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 mutasyonun karşılaştırılması	40
Tablo 4.6. Akromegali ve nonfonksiyone adenom için ER immünohistokimyasal (İHK) boyanma ve ESR1 ve ESR2 Ct değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4.7. Akromegali ve nonfonksiyone adenom hastalarında postoperatif remisyon oranları ve postoperatif tedavi karşılaştırılması	43
Tablo 4.8. Tüm hastalar için remisyon ile Ki-67, p53, ER immünoreaktif skor ve ESR1, ESR2 Ct değerleri arasındaki ilişki	43
Tablo 4.9. ER İHK boyanma ve remisyon arasında ilişki.....	44
Tablo 4.10. Gruplar arasında hormonal yetersizliklerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.11. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında hormon replasman tedavileri	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hipofiz bezi ve anatomisi.....	4
Şekil 2.2.	Kavernöz sinüs anatomisi.....	5
Şekil 2.3.	Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezi içerisinde topografik dağılımı.....	7
Şekil 2.4.	ESR- α ve ESR- β 'nin Yapısı.....	27
Şekil 3.1.	Hipofiz adenom dokusunda ER ile IHK boyanma	32
Şekil 4.1.	Optik kiazma basısı ve kavernöz sinüs infiltrasyonu ile postoperatif rezidü arasındaki ilişki.....	39
Şekil 4.2.	Çalışma gruplarında ESR1 gen ekspresyonu	41
Şekil 4.3.	Çalışma gruplarında ESR2 gen ekspresyonu	42
Şekil 4.4.	Akromegali hastalarında IGF-1 değerleri ile ESR1 Ct değerleri arasındaki ilişki.....	46
Şekil 4.5.	Akromegali hastalarında IGF-1 değerleri ile ESR2 Ct değerleri arasındaki ilişki.....	47

AKROMEGALİDE İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖSTROJEN RESEPTÖR SEVİYESİ VE ÖSTROJEN GEN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN BELİRLENEREK KLİNİK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Akromegali hastalarında geçmiş yıllarda östrojen tedavisi denenmiş ve etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, cerrahi endikasyonu olan akromegali hastalarından operasyon sırasında alınan doku örneklerinde östrojen reseptörü ve östrojen reseptör gen ekspresyonu bakmayı ve bu parametrelerin klinik aktivite ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Aynı zamanda kontrol grubumuzu nonfonksiyone hipofiz adenomu olan hastalar olarak belirledik, aynı prosedürleri bu hasta grubuna da uygulayarak, akromegali grubu ile karşılaştırma yapmayı hedefledik. Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında östrojen reseptör pozitifliğinin öneminin ve gelecekte prognoz ve tedavi rejimi belirleyicisi olup olamayacağının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 18 yaş üstü cerrahi endikasyonu konulan, 34 akromegali hastası ve 33 nonfonksiyone adenomlu hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası bazal hipofiz ve periferik hormon seviyeleri ve MR görüntüleri değerlendirildi. Hastaların operasyon sonrası remisyon durumları ve aldığı tedaviler kayıt edildi, patoloji sonuçlarından immünohistokimyasal boyanma özellikleri incelendi. Hastalardan operasyon sırasında alınan doku örneklerinde ER için immünohistokimyasal boyama yapıldı. Aynı zamanda bu doku örneklerinde ESR1 ve ESR2 için gen ekspresyon seviyeleri qRT-PCR yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Nonfonksiyone adenom olgularında akromegali olgularına göre adenom çapı ve adenom hacminin daha büyük olduğu tesbit edildi. Yine nonfonksiyone adenom olgularında optik kiazma basısı, kavernoöz sinüs infiltrasyonu ve postoperatif MR’da rezidü oranı daha fazla bulundu. Akromegali hastalarında postoperatif remisyon oranları daha iyiydi. Nonfonksiyone adenomlu hastalarda hormonal yetmezlik daha fazla görüldü. ER ile immünohistokimyasal boyanma akromegali grubunda 10 (%31.3) hastada pozitifken, nonfonksiyone adenom grubunda 15 (%45.5) hastada pozitifti. İki grup arasında ER ile IHK boyanma, ER immünoreaktif skor, ESR1 ve ESR2 Ct değerleri açısından fark saptanmadı. Tüm hastalarda remisyon durumu

değerlendirildiğinde Ki-67 proliferasyon oranı, p53 mutasyonu, ER immünoreaktif skoru ve ESR2 Ct değerleri açısından remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastalar arasında fark saptanmadı. Ancak ESR1 Ct değeri remisyonda olan hastalarda remisyonda olmayan hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Akromegali grubunda ER pozitifliği sadece remisyondaki hastalarda tesbit edilirken, nonfonksiyone adenom grubunda ise çoğunlukla remisyonda olmayan hastalarda tesbit edildi.

Sonuç: Sonuçlarımız, akromegalili ve nonfonksiyone adenomlu hastalarda östrojen reseptör pozitiflik oranlarının ve gen ekspresyon seviyelerinin benzer olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda akromegali hastaları için östrojen reseptör pozitifliğinin ve her iki grup hastaları için ise ESR1 gen ekspresyon seviyesinin yüksek olmasının iyi prognoz belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, akromegali hastalarında östrojen reseptör pozitifliğinin ve gen ekspresyon seviyesinin rutinde bakılmasının gerekliliğini ortaya koymak için daha fazla sayıda hastayla daha ileri çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Nonfonksiyone adenom, Östrojen reseptörü, Östrojen reseptör gen ekspresyonu

**CLINICAL CORRELATION ASSESSMENT OF
IMMUNOHISTOCHEMICALLY IDENTIFIED ESTROGEN RECEPTOR
LEVELS AND ESTROGEN GENE EXPRESSION LEVELS IN ACROMEGALY**

ABSTRACT

Introduction-Aim: Estrogen treatment had been tested in patients with acromegaly and proven effective with studies in the previous years. In the light of this information, we aimed to examine estrogen receptors and estrogen receptor gene expressions in tissues taken during operation from acromegaly patients, who had indication for surgery, and evaluate correlation of these parameters with clinical activity. Also, we assigned patients with non-functioning pituitary adenoma as control group and aimed to compare them with acromegaly group by applying same procedures. The purpose of this study is to determine the importance of estrogen positivity in acromegaly patients and whether it would be a marker of prognosis and treatment regimen in the future.

Materials and methods: This study included 34 acromegaly patients and 33 non-functioning pituitary adenoma patients who were above 18 years of age and had an indication for surgery. Pre- and post-operative basal pituitary and peripheral hormone levels and magnetic resonance images (MRI) of patients were evaluated. Post-operative remission status and received treatment of patients were recorded, immunohistochemical staining features were assessed from pathological results. Immunohistochemical staining was done for ER in samples taken from patients during surgery. Also, gene expressions for ESR1 and ESR2 in these tissue samples were identified by qRT-PCR method.

Results: The diameter and volume of adenoma were higher in cases with non-functioning adenoma comparing to acromegaly cases. Also, optic chiasm compression, cavernous sinus infiltration and residue ratio on post-operative MRI were also higher in non-functioning adenoma cases. Post-operative remission rates were better in acromegaly patients. Hormonal insufficiency was higher in non-functioning adenoma patients. While immunohistochemical (IHC) staining with ER was positive in 10 patients (31.3%) of acromegaly group, it was positive in 15 patients (45.5%) of non-functioning adenoma group. There was no significant difference between two groups in

terms of IHC staining with ER, immunoreactive score, ESR1 and ESR2 Ct values. When we evaluated remission status in all patients, no difference was observed for Ki-67 proliferation rate, p53 mutation, ER immunoreactive score and ESR2 Ct values between patients with and without remission. However, ESR1 Ct value was significantly lower in patients with remission than patients without remission. In acromegaly group, ER positivity was identified only in patients with remission but it was identified mostly in patients without remission in non-functioning adenoma group.

Conclusion: Our results show that receptor positivity rate and gene expression level of estrogen are similar in patients with acromegaly and non-functioning adenoma. Also, it is suggested that estrogen receptor positivity for acromegaly patients and high ESR1 gene expression rate for both groups might be a marker of good prognosis. However, further studies with more patients would be ideal to present the necessity of routine testing for receptor positivity rate and gene expression level of estrogen in acromegaly patients

Key words: Acromegaly, Non-functioning adenoma, Estrogen receptor, Estrogen receptor gene expression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

‘Sella Turcica’ adı verilen kemik kompleksin içine yerleşen, hipofiz bezinden gelişen hipofiz adenomları, gliomlar ve meninjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin %10-15’ini oluştururlar (1). Hipofiz adenomları ise sellar tümörlerin %90’dan fazlasını oluştururlar ve genellikle benigndirler (2). Klinik, patolojik, endokrinolojik ve tedavi yaklaşımları olarak hipofiz adenomları diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Hipofiz adenomları en sık 3-5. dekadlarda görülür ve %70’i hormonal olarak aktiftir (1).

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyrederek (3). Yeni verilere göre akromegali daha sık izlenmekte ve prevalansın milyonda 30 ile 100 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). GH salgılayan adenomlar bütün hipofiz tümörlerinin yaklaşık %20’sini oluşturur. Akromegali, büyüme hormonunun aşırı salgılanmasının oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede belirgin artış ile seyrederek.

Transsfenoidal cerrahi akromegali hastalarının çoğunda ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. GH salgılayan adenomların genellikle makroadenom olması ve invazyon sıklığından dolayı; cerrahi ile IGF-1 seviyeleri %50’den daha az hastada normale indirilir (5). Geri kalan hastalarda ise GH salgılanmasını baskılamak için medikal tedavilere ihtiyaç duyulur. Dopamin agonistleri GH supresyonu üzerine minimal etkiye sahiptir. Somatostatin analogları medikal tedavide en çok tercih edilen ilaç grubudur. GH reseptör antagonisti

pegvisomat ise somatostatin analoglarına cevapsız vakalarda önerilmektedir (6). Ancak bunlar çok pahalı tedavi rejimleri ve çoğu sağlık sisteminde kullanımları sınırlandırılmış ilaçlardır. Bu yüzden IGF-1 seviyelerini düşüren, klinik iyileşme sağlayan etkili ve ekonomik başka tedavi rejimleri gündeme gelmiştir.

Östrojenin akromegalide IGF-1 seviyelerini suprese ettiği klinik semptom ve bulguları düzelttiği gözlenmiştir. Östrojen ile GH etkileri postreseptör düzeyde antagonize edilir; östrojen GH'nin indüklediği hepatik IGF-1 sentezini azaltarak GH etkisini azaltır veya ortadan kaldırır (7). Selektif östrojen reseptör modülatörleri tamoksifen ve raloksifen de IGF-1 seviyelerini düşürmektedir (8).

Akromegali hastalarında geçmiş yıllarda östrojen tedavisi denenmiş ve etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda cerrahi endikasyonu olan akromegali hastalarından operasyon sırasında alınan doku örneklerinde östrojen reseptörü ve östrojen reseptör gen ekspresyonu bakmayı ve bu parametrelerin klinik aktivite ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Aynı zamanda kontrol grubumuzu nonfonkiyone hipofiz adenomu olan hastalar olarak belirledik, aynı prosedürleri bu hasta grubuna da uygulayarak, akromegali grubu ile karşılaştırma yapmayı hedefledik. Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında östrojen reseptör pozitifliğinin öneminin ve gelecekte prognoz ve tedavi rejimi belirleyicisi olup olamayacağının belirlenmesidir

2. GENEL BİLGİLER

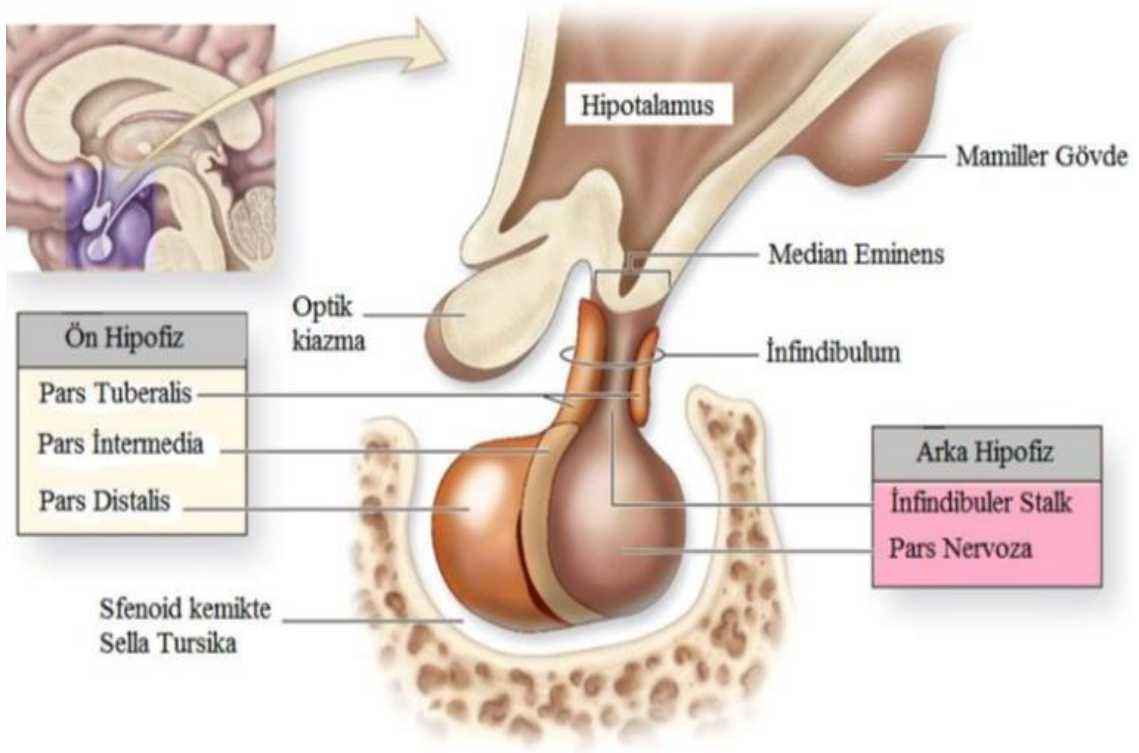
2.1. ANATOMİ

2.1.1. Sellar Bölge Anatomisi

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 proçesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid proçesler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid proçesler yer alır. Kullanılan cerrahi yaklaşım ister transsfenoidal, ister transkranial girişim olsun, bu bölgeye ulaşım için geçilen mesafe 6-7.3 cm arasındır (9, 10).

2.1.2. Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi 1.2-1.5 cm çapında ve erişkinlerde 0.5-0.6 gr ağırlığında bir yapıdır. Sella tursika içerisinde bulunur ve üzerini dura uzantısı olan diaphragma sellae örter. Diaphragma sellanın ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklık mevcuttur ve buradan hipofiz stalkı geçer; bu yapı genellikle orta hattın değil, dorsum sellaya daha yakın olacak şekilde yatık seyreder. Diyaframın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz stalkı ile hipotalamusa bağlıdır (9).



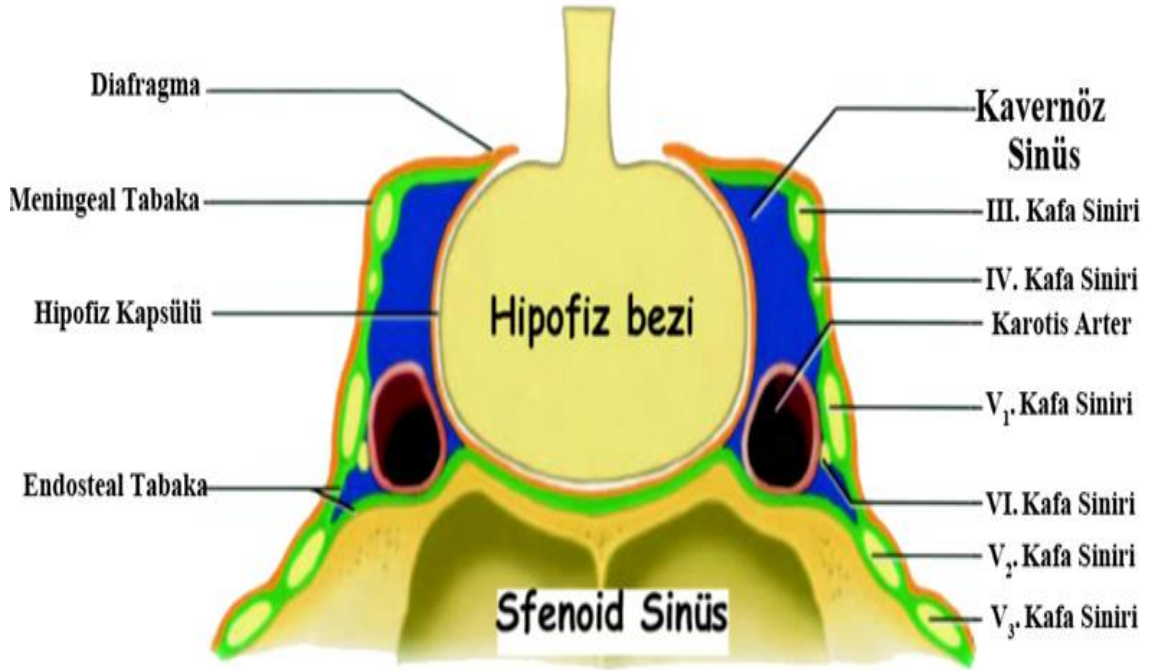
Şekil 2.1. Hipofiz bezi ve anatomisi

Hipofiz bezi 2 bölüme ayrılır: ön bölüm ya da adenohipofiz ile arka bölüm ya da nörohipofiz. Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Nörohipofiz ise kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ve infundibular stalktır (Şekil 2.1).

2.1.3.Kavernöz Sinüs Anatomisi

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından olusturulur. Karotis arter ve 6. kranial sinir kavernöz sinüs içerisinde bulunur. (Şekil 2.2).

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 (9).



Şekil 2.2. Kavernöz sinüs anatomisi

2.2.HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ

Adenohipofiz bölgesi, hormon salgılanmasının olduğu bölgedir, somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tirotrop ve gonadotrop hücrelerden oluşur. Bunlar salgıladıkları hormonlara göre isimlendirilir. Bu hücrelerden hormon salgılanması, hipotalamik trofik mekanizmalar yoluyla etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feed-back etki ile kontrol edilir. Bu hücrelerden neoplazi gelişebilir. Oluşan adenomun da sekretuar ve morfolojik özelliği ile kaynaklandığı hücre adı ve özellikleri aynıdır.

2.2.1. Ön Hipofiz Hormonları

2.2.1.1. Prolaktin

Matür prolaktin hormonu 199 amino asitten oluşur. Laktotroplardan prolaktin sentezi ve salgılanması, hipotalamustan köken alan dopaminin sürekli ve belli bir seviyedeki inhibe edici kontrolü ile sağlanır ve belli bir bazal seviyede tutulur. Prolaktin seviyesi gebelik süresince fizyolojik olarak artar ve doğumdan sonra laktasyona hazırlanmış olan memelerden laktasyonun başlamasını uyarır (2).

2.2.1.2. Büyüme Hormonu

Somatotroplardan sentezlenen büyüme hormonu (GH) 191 aminoasitten oluşur. Salınımını 2 faktör belirler: büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) salınımı aktive ederken, somatostatin ise inhibe eder. GH karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) sekresyonunu uyarır. IGF-I dolaşımda bulunur ve proteinlere bağlanır. Bunların %80'den fazlası IGF-1 bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) adlı proteinlere bağlanır (2).

2.2.1.3. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH tirotroplardan salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Salgılanması tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarıcı yönde, somatostatin tarafından ise inhibe edici yönde regüle edilir. Salınımı aynı zamanda tiroid bezinden salgılanan tiroksin (T4) ve triiodotiroksinin (T3) negatif geri bildirimi yoluyla da kontrol edilir (2).

2.2.1.4. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

ACTH pro-opiomelanokortin (POMC) adlı öncü molekülden oluşturulan 39 aminoasitlik peptid yapıda bir hormondur. Kortikotroplarda sentezlenir ve salınır. Salınımı hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından uyarılır. Sonuç olarak ACTH adrenal bezden glukokortikoid ve androjenlerin salınımını uyarır (2)

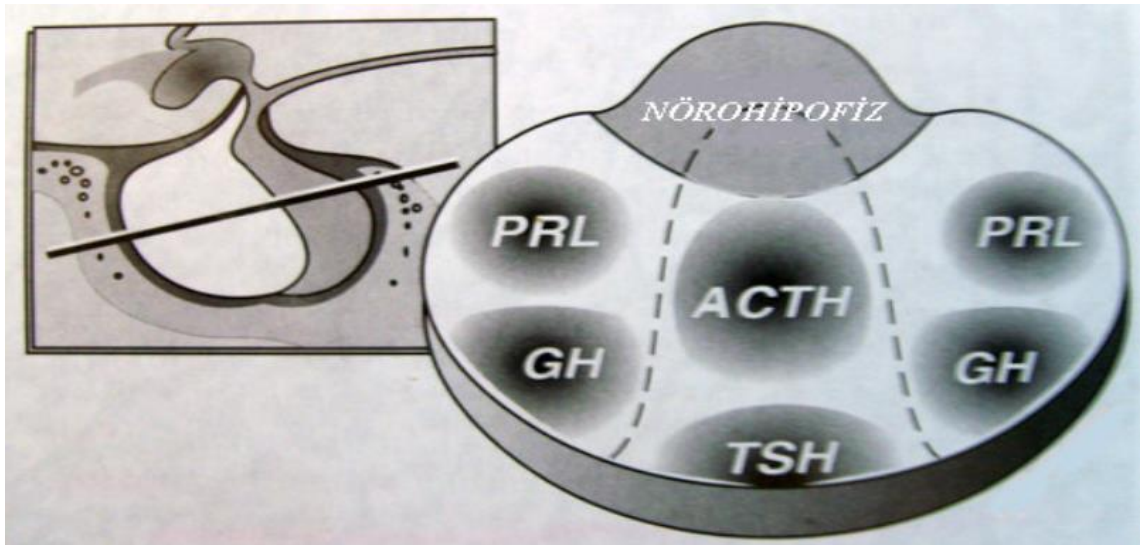
2.2.1.5. Gonadotropinler

Luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) adlı iki gonadotropin anterior hipofizdeki gonadotroplar tarafından sentezlenen ve salgılanan glikoprotein yapıda hormonlardır. Sekresyon kontrolü hem hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) hem de dolaşımdaki seks steroidlerinin (testosteron ve östrojen) geri bildirimi ile olur. Bu hormonlar gonadlardaki reseptörlere bağlanır ve gonadal fonksiyonları düzenler (2).

2.2.2. Hormon Salgılayan Hücrelerin Topografik Dağılımı

Hipofizde hormon salgılayıcı hücrelerin hipofiz bezi içerisindeki dağılımı rastgele değildir. Hipofiz bezi bölgesel olarak ele alınırsa bezin, belli bir topografik düzeni vardır. Burada her hücre tipi, intrasellar olarak belli bir lokalizasyonda bulunur. Hipofiz bezinin topografik anatomisinin, mikroadenom şüphesi ile araştırma yapmak için diseke

eden cerrah tarafından bilinmesi önemlidir. 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 (11). GH salgılayan hücreler lateralde genellikle glandın ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. Somatotrop adenomlar genel olarak bu bölgeden çıkar. PRL salgılayan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. PRL salgılayan adenomlar da bu bölgeyi tercih ederler. Kortikotroplar, adenohipofizin santral bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. ACTH salgılayan tümörlerin çoğu bu bölgede bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak adenohipofizin ön kısmında çok küçük bir alanı işgal etmelerinden dolayı, bu bölgede muhtemel olarak TSH adenomalarının kaynaklandığı bölgedir. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır, gonadotrop hücrelerin stereotipik olarak kaynaklandığı özel bir bölge yoktur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezi içerisinde topografik dağılımı

2.3. HİPOFİZ ADENOMU EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipofiz tümörleri tüm primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluştururlar. Hipofiz tümörleri, gliomlar ve meningiomlardan sonra en sık görülen üçüncü primer tümörlerdir.

Primer olarak nöroşirurji raporlarından elde edilen istatistikler gerçek hipofiz adenomu insidansından daha az olabilir. Çünkü hipofiz adenomlarının rastgele yapılan otopsi serilerinde insidansı %20'lere kadar çıkmaktadır (1). Yani hipofizin neoplastik transformasyonu sık bir olay olarak kabul edilebilir. Fakat bunların çoğu klinik olarak önemli olmayabilir. Otopsi serilerinde saptanan hipofiz adenomlarının büyük bir kısmı 10 mm'nin altında ölçülmüştür.

Hipofiz tümörleri tüm yaş gruplarında görülse de hayatın 3. ve 5. dekadları arasında daha yüksek insidansa sahiptir. Bu spektrumun erken yıllarında fonksiyonel adenomlar yer almakta iken ilerleyen yıllarda nonfonksiyonel adenomların sıklığı artmaktadır. Pediatrik çağda ise hipofiz adenomları oldukça nadirdir (1).

Hipofiz adenomları otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans gösteren MEN 1 ve MEN 4 (Multipl Endokrin Neoplazi) sendromları ile beraber görülebilir. MEN 1 sendromlu hastaların yaklaşık %30-40'ında hipofiz adenomları ortaya çıkabilir, çoğunlukla prolaktinoma ikinci sırada ise akromegali görülür (12). 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 sürülmektedir (13).

2.4. HİPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Hipofiz adenomlarında çeşitli sınıflama yöntemleri kullanılmaktadır. Hipofiz adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümlerine, endokrin fonksiyonlarına, yapısal özelliklerine, morfoloji ve sitogeneze uygun olarak sınıflandırılabilirler.

2.4.1. Fonksiyonel sınıflandırma

Fonksiyonel sınıflama, adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirip sınıflanması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtı gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Hipofiz Adenomlarının Fonksiyonel ve Sitodiferansiasyon Temelli Sınıflandırılması (14, 15)

Adenom Tipleri	İmmünohistokimyasal Ekspresyon
Pit-1 ailesi	Pit-1
GH hücre adenomu	GH, α -subünit, keratin
PRL hücre adenomu	PRL, ER
Mammosomatotrop adenom	GH, PRL, ER, α -subünit
TSH hücre adenomu	β -TSH, α -subünit
GH,PRL ve TSH üreten adenom	GH, PRL, TSH
ACTH ailesi	ACTH, Tpit
Gonadotropin ailesi	β -FSH, β -LH, SF-1, ER
Sınıflanamayan adenomlar	
Nadir plurihormonal adenomlar	Değişken
Hormon negatif adenomlar	-

Pit-1: Pituitary-specific transcription factor 1 (Hipofiz spesifik transkripsiyon faktörü 1) / Tpit: T-box transcription factor (T-kutusu transkripsiyon faktörü) / SF1: Steroidogenic factor 1 (Steroidojenik faktör 1) / ER :Estrogen receptor (östrojen reseptör)

2.4.2. Histolojik sınıflandırma

İmmünohistokimyasal boyama ve elektron mikroskopisi teknikleri gelişmeden önce kullanılan, hipofiz adenomları ile ilgili yapılan ilk sınıflamadır. Konvansiyonel boyalar kullanılarak hücre sitoplazmasının boyanma özelliğine göre adenomların asidofil, bazofil ve kromofob olarak sınıflandırılmasıdır. Günümüzde bu sınıflandırma yöntemi tamamen terk edilmiştir.

2.4.3. İmmünohistokimyasal sınıflandırma

Doku antijenlerini ortaya koyan immunolojik tekniklerin gelişimi ile bu sınıflandırma yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Spesifik olarak hormona karşı gelişen immünohistokimyasal reaksiyon sayesinde adenomlar hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.3) (16).

2.4.4. Radyolojik sınıflandırma

Büyükliklerine göre adenomlar mikroadenom, makroadenom ve dev adenom olarak sınıflandırılır. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar makroadenom, 4 cm ve üstü adenomlar ise dev adenom olarak adlandırılır.

2.4.5. Yapısal özelliklerine göre sınıflandırma

2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında, hipofiz tümörleri yapısal olarak sınıflanmakta ve farklı olarak yeni bir kavram olan ‘’atipik adenom’’ kavramına yer verilmektedir (Tablo 2.2) (17).

Tablo 2.2. Hipofiz tümörlerinin DSÖ'ye göre sınıflandırılması (17)

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

Tablo 2.3. Hipofiz Adenomlarının İmmünohistokimyasal Sınıflandırılması (16)

Adenom tipi	Sıklık (%)	Erkek: Kadın oranı	İmmünohistokimyasal profil	Klinik
Seyrek granüllü PRL hücreli adenom	27	1:2,5	PRL	Kadın: amenore-Galaktore Erkek: sellar kitle, hipogonadizm
Yoğun granüllü PRL hücreli adenom	0,04	-	PRL	Kadın: amenore- galaktore Erkek: sellar kitle, hipogonadizm
Yoğun granüllü GH hücreli adenom	7,1	1:0,7	GH, α -altünite (PRL, TSH, LH, FSH)	Akromegali
Seyrek granüllü GH hücreli adenom	6,2	1:1,6	GH (PRL, α -altünite)	Akromegali
GH hücreli ve PRL hücreli adenom karışımı	3,5	1:1,1	GH, PRL (α -altünite, TSH)	Akromegali +hiperprolaktinemi
Mammosomatotrop adenom	1,2	1:1,1	GH, PRL (α -altünite, TSH)	Akromegali + hiperprolaktinemi
Asidofil kök hücre adenomu	1,6	1:1,5	PRL, GH	Hiperprolaktinemi; akromegali sık değil
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	9,6	1:5,4	ACTH (LH, α -altünite)	Cushing Hastalığı; Nelson sendromu
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	nadir	-	ACTH	Cushing Hastalığı; Nelson sendromu
Tirotrop adenom	1.1	1:1,3	TSH (GH, PRL, α -altünite)	Hipertiroidi
Gonadotrop adenom	9,8	1:0,8	FSH, LH, α -altünite (ACTH)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sessiz kortikotrop adenom subtip 1	1,5	1:1,7	ACTH	Fonksiyonel olmayan sellar kitle, hipofizer apopleksi
Sessiz kortikotrop adenom subtip 2	2	1:0,2	β -endorfin, ACTH	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sessiz subtip 3	1,4	1:1,1	Ön hipofiz hormonlarının herhangi bir kombinasyonu	Kadın: PRL salgılayan adenomları taklit eder Erkek: Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Null hücreli adenom	12,4	1:0,7	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, α -altünite)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Onkositoma	13,4	1:0,5	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, α -altünite)	Fonksiyonel olmayan sellar kitle
Sınıflandırılmamış adenomlar	1,8	-	-	Değişken

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 (16).

2.4.5.1. İnvaziv adenomlar

Hipofiz adenomlarında kemik, kavernoöz sinüs, nazofarenks veya dura invazyonu izlenebilmektedir (18). Radyolojik veya cerrahi olarak saptanan kemik, kavernoöz sinüs ve nazofarenks invazyonu varlığında, rekürrens olasılığının artması ve fonksiyonel adenomlarda biyokimyasal olarak hormon düzeylerinin normale dönmemesi nedeniyle prognostik önemi bulunmaktadır. Ancak dura invazyonu gibi mikroskopik invazyonlar adenomlarda sık olup, güvenilir bir agresif biyolojik davranış belirtici değildir. Ayrıca, makroadenomlarda mikroadenomlara göre invazyon izlenme olasılığı daha yüksektir (1).

2.4.5.2. Atipik adenomlar

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 proliferasyon indeksinin %3'ün üzerinde olduğu ve immünohistokimyasal p53 pozitifliği gösterdikleri bildirilmiştir (17, 18).

2.4.5.3. Hipofiz karsinomu

Hipofiz karsinomu tanısı histopatolojik bir tanı olmayıp, ancak lezyonun intrakranial multipl metastazının veya lenf düğümleri, karaciğer ve kemik gibi ekstrakranial metastazının gösterilmesiyle tanı konulabilir (17).

2.5. HIPOFİZ ADENOMLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Direkt Grafi: Daha önceden yaygın olarak kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Hipofizer tümörlerde BT ile 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 ve daha azdır. Kavernöz sinüs invazyonunun ve tümörün lateral kenarı ile kavernöz sinüs arasındaki ilişkinin saptanması BT ile neredeyse imkansızdır (1)

BT tetkiki günümüzde MR'ın yapılamadığı durumlarda kullanılmakta, ayrıca makroadenomlarda eşlik eden kemik değişikliklerin değerlendirilmesinde, mikroadenomlarda ise cerrahi öncesi planlamada kemik yapıları değerlendirmede kullanılır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): 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 makroadenomlu hastalarda ise kitlenin uzanımı, yaygınlığı ve olası ayırıcı tanı açısından değerlendirilmesi yapılır.

Hipofizer mikroadenomların tipik MR bulguları, 10 mm'nin altında, intrasellar yerleşimli, oval veya yuvarlak şekilli olmaları ve normal hipofiz dokusuna göre azalmış T1, artmış T2 sinyali göstermeleridir. Olguların yaklaşık %75'inde homojen bir adenohipofiz içerisinde kontrast öncesi T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hipointens lezyon görülür (19). Büyüme hormonu salgılayan adenomlar ise T2A serilerde daha hipointens görünüm verir.

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. Hipofiz makroadenomlarının tipik MR bulguları ise, selladan köken almaları, ekstrasellar uzanım göstermeleri, kontrast sonrası T1A görüntülerde hipointens görünüm oluşturmaları ile karakterizedir (19).

Kavernöz sinüs invazyonunun MR ile değerlendirilmesi ve sinüsteiki kompresyon-infiltrasyon ayrımının yapılması aslında oldukça zordur ve ancak detaylı inceleme ile güvenilir sonuç elde edilebilir. 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 (20).

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. 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. Bu nedenle, ameliyattan 2-3 ay sonra yapılan geç postoperatif görüntüleme 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 (1).

2.6. AKROMEGALİ

2.6.1. Tanım

Akromegali, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu aşırı miktarda GH salgılanması ile karakterize bir hastalıktır. GH salgılayan adenomlar bütün hipofiz tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. GH salgılayan hipofiz tümörlerinin %30'u plurihormonaldır ve bunlar genellikle prolaktin de salgılar (2). Akromegalik hastaların büyük çoğunluğunda (%98) GH salgılayan hipofiz tümörü vardır ve akromegali vakalarının %70'inden hipofiz makroadenomu sorumludur. Nadiren GH hipersekresyonunun sebebi ektopik GHRH salgılayan tümörler de olabilir. Bu tümörler: hipotalamik hamartom, gangliositom, pankreas adacık hücreli tümör, küçük hücreli akciğer tümörü, karsinoid tümör ve feokromositomalardır. Bazen de

sebepler ektoptik GH sekresyonuna sebep olabilen pankreas, akciğer ve meme kanserleri olabilir (2).

2.6.2. Epidemiyoloji

Akromegali insidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yıllık insidansın milyonda 6 olduğu görülmüştür (21). Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyreder (3). Yeni verilere göre akromegali daha sık izlenmekte ve prevalansı milyonda 30 ile 100 arasında değişmektedir (4). Hoskuldsdottir tarafından yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada, İzlandada 1955-2013 yılları arasındaki veriler incelenmiş ve bu güne kadar ki toplanan en geniş ve güncel veriler elde edilmiştir. Bu çalışma ile akromegali için insidans ve prevalans tahminlerinin daha yüksek olduğu görülmüş; yıllık insidansın milyonda 7,7 ve prevalansın ise milyonda 134 olduğu bildirilmiştir (22). Akromegali tüm ırklarda görülebilir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir. Genellikle tanı anındaki ortalama yaş 40-50 arasında olmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilen bir durumdur. Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve hastalığın başlangıcı ile tanı arasında geçen sürenin 5-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir. Nadiren MEN-1, McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile birlikte görülür (2).

2.6.3. Patogenezi

Somatotrop adenomun gelişiminde kromozomal instabilite, epigenetik değişimler ve somatik mutasyonlar gibi genetik faktörler rol oynar. GNAS (guanin nükleotit alfa uyarıcı), hipofiz hücrelerinde bulunan, kromozom 20q13'e yerleşmiş, G protein sentezinde rolü olan bir gen dir. Somatotrop tümörlerin %40'ında GNAS mutasyonu gösterilmiştir (23, 24). Bu mutasyon, adenil siklaz aktivitesini uyararak tümör onkogenezi nde rol oynar. Akromegali hastalarının %3-5'inde aril-hidrokarbon reseptör aracılı protein (AIP) gen mutasyonları bulunmuştur (25). Bu oran ailesel akromegali hastalarında %40-50'ye yükselir (26).

2.6.4. Klinik

Akromegalide klinik belirti ve bulgular hastanın yaşı, GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, akromegaliye neden olan tümörün boyutu ve olası bası etkisi, tanıdaki gecikme, birlikte bulunabilen diğer hipofiz hormonlarının yetmezliği veya GH ile birlikte diğer bazı hormonların aşırı salgılanmasına göre farklılıklar gösterir (27).

Akromegali, büyüme hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir (28, 29). Büyüme hormon düzeylerinin tedavi ile 1 µg/L'den düşük ve IGF-1 değerlerinin de normal değerlere indirilmesi sonucunda akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal populasyonun mortalite oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir (30).

Akromegali 2010 konsensus kriterlerine göre hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu, bazal GH / IGF-1 seviyeleri, hormonal remisyonu etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir (28, 29).

Akromegalik hastalar genel olarak ayakkabı numarası artışı veya yüzük boyutunun genişlemesi ile semptom veren ekstremitelerde büyüme, yüzde kabalaşma, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınır. Diğer yakınmalar ise direkt tümör boyutundan kaynaklanan baş ağrısı, görme bozuklukları gibi bası semptomlarından oluşur. Tanı anında hastaların hemen hemen hepsinde akral büyüme ve yumuşak doku değişiklikleri mevcuttur. Hastalarda kemik, kıkırdak ve kas dokuda meydana gelen değişiklikler sonucunda prognatizm, maloklüzyon, atralji, karpal tünel sendromu ve proksimal miyopati meydana gelir. Artralji ve miyalji hastaların %70'inde meydana gelmektedir. Kemik ve kıkırdak dokudaki değişiklikler önce yüz ve kafatasını etkiler. Burun ve dudaklar büyür. Tüm bu değişiklikler sonucunda klasik akromegali yüzü oluşur. Hastalığın etkisi ile dil, tiroid ve karaciğerde viseromegali meydana gelir (2). Akromegalik hastalarda nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı %25 ile %90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (31). Biventriküler hipertrofi ve hipertansiyon en sık görülen kardiyak komplikasyonlardır. Hastalarda aynı zamanda diyastolik ve sistolik disfonksiyon, kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, aritmi, ateroskleroz ve

endotelial disfonksiyon da sık olarak görülür. Aşık kalp yetmezliği tedavisiz kalan hastalarda ileri dönemlerde ortaya çıkan bir komplikasyondur (32). Akromegalik hastalarda hipertansiyon; volüm yüklenmesi ve kardiyovasküler sistemdeki yapısal değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır. GH ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile kontrol altına alınması, kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlayarak kardiyovasküler morbitide ve mortalitede iyileşme sağlar. Akromegalide GH'un neden olduğu insülin direnci nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus (DM) sıklığında artış görülmektedir. Lipid metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda hipertrigliseridemi sıklığında da artış görülmektedir (32). Akromegalik hastaların %25'inde ölüm nedeni solunum yolu hastalıklarıdır. Uyku apne sendromu akromegali hastalarında çok sık tespit edilmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir (33). Nonobez uyku apne sendromlu hastalarda akromegali mutlaka akla gelmelidir. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Akromegali ve kanser riskinin değerlendirildiği çalışmalarda gastrointestinal sistem, tiroid, beyin, kemik, yumuşak doku, meme ve prostat kanseri açısından akromegalik hastalarda insidansın arttığı gösterilmiştir. Akromegalik hastaların %15-24'ünde ölüm nedeni olarak maligniteler suçlanmaktadır (32, 34).

2.6.5. Tanı

Akromegali hastalarının büyük kısmı tipik morfolojik belirti ve bulguların varlığı ile birlikte hastalıktan şüphelenilmesi sonucu tanı alır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 düzeyi normallliği hastanın akromegali olmadığını gösteren kuvvetli bir kanıttır. IGF-1 değerleri toplumlara göre yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (35). IGF-1 düzeyleri aynı zamanda hipotiroidizm, malnutrisyon, kötü kontrollü tip 1 diyabet, karaciğer ve böbrek yetersizliği ve östrojen kullanan hastalarda yalancı yüksek bulunabilir. Akromegalik hastalarda, random GH ölçümü genellikle anlamlı değildir. GH pulsatif, diurnal bir salınım gösterdiği gibi aynı zamanda açlık, stres, uyku, egzersiz gibi pek çok faktör de salınımını etkilemektedir. IGF-1 yüksekliği her zaman orantısız olarak GH yüksekliğinden fazla bulunmaktadır. Bunun iki temel nedeni vardır. Birincisi GH salınımının çok daha dalgalı seyretmesi, ikincisi ise GH'nın en majör IGF-1 bağlayıcı protein olan IGF-1 bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3)'ün sekresyonunu artırmasıdır. GH ve

IGF-1 ölçümünde kullanılan kitlerin hala güvenilir bir standardizasyonu oluşturulamamıştır (30).

OGTT testi

Akromegali tanısı koymada en spesifik dinamik testtir. Bazal GH değerleri laboratuvar ölçümleri çok duyarlı yöntemlerle yapılıyorsa 1 µg/L'den yüksek ise ve IGF-1 değeri yaşa göre yüksekse hastaya oral glikoz tolerans testi(OGTT) yapılmalıdır. OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glikozun oral olarak verilmesi ve glikoz ile GH değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (36). Akromegali hastalarının %85'inde glikoz sonrası GH düzeyleri 2 µg/L'nin üzerine çıkmaktadır. Ameliyat sonrası GH sekresyonunu belirlemede de OGTT testi altın standart iken somatostatin analogları ile medikal tedavi sonrası biyokimyasal kontrolü belirlemede o kadar etkili olduğu gösterilememiştir. Bu hastalarda hem bazal hem de glikoz sonrası GH değerleri ile IGF-1 düzeyleri arasında uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. OGTT sırasında GH baskılanmasının olmaması sadece akromegaliye özgü değildir. Puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anoreksia nervosa ve DM'de de yetersiz GH baskılanması görülebilir. Ayrıca tanı amaçlı yalnız OGTT kullanıldığında hastaların %25 kadarının tanısının atlanabileceği gösterilmiştir (37, 38). Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleri de göz önüne alınmalıdır.

GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MR ile yapılmalıdır.

IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yükselir, fakat tanıda değeri yoktur.

GHRH serum değerlerinin ölçülmesi ektopik akromegali tanısında faydalıdır. TRH ve GHRH stimülasyon testleri ise akromegali tanısında nadiren kullanılır. 500 mcg intravenöz TRH uygulaması sonrası akromegali hastalarının yarısında pik süresi 20-30 dakikayı bulan GH'de %50 artış tespit edilir (30).

2.6.6. Tedavi

Akromegalide tedavi hedefleri:

1. Serum IGF-1 düzeylerinin yaş ve cinsiyete uygun aralık değerlerinde tutulması.
2. GH düzeylerinin glikoz yüklemesi sonrası $<1 \mu\text{g/L}$ altında tutulması.
3. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (baş ağrısı ve optik sinir baskısı gibi).
4. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması.
5. Doku ve organ büyümesi sonucu oluşan komplikasyonların ve DM gibi metabolik bozuklukların gerilemesi.
6. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi.
7. Remisyonundan sonra hastaların anatomik değişikliklerinin düzeltilmesi, şeklindedir.

Tedavide yaklaşım olarak ; Mikroadenomlara, makroadenom olup tamamen rezekt edilebilecek tümörlere veya görme bozuklukları gibi bası semptomlarına neden olan makroadenomlara transsfenoidal cerrahi yapılmalıdır. Adenomları tamamen çıkarılamayacak hastalara, cerrahi açıdan riskli hastalara ve operasyon istemeyenlere primer tedavi olarak uzun etkili somatostatin analogları önerilir. Kiazma basısı olan ve kiazmaya bitişik olan makroadenomlar cerrahi olarak dekomprese edilmelidir. Cerrahi sonrası remisyon sağlanamayan hastalara medikal tedaviler önerilir (30).

2.6.6.1. Cerrahi

Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Cerrahi tedavi için uygun olmayan ko-morbiditesi yüksek hastalarda ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin uygulanmasını takiben anestezi ve cerrahi riskleri azalan ve cerrahi girişim için uygun hale gelen bu hastalara cerrahi tedavi planlanır. Adenomun boyutu ve cerrahi tedavi öncesinde serum GH değerleri,

cerrahi remisyonu belirleyen önemli kriterlerdir. Tamamı çıkarılamayacak büyük adenomlarda da hedef cerrahi tedavi ile yeterli miktarda kitlenin çıkarılması ile cerrahi sonrası somatostatin analoglarının etkinliğinin artırılmasıdır. Transsfenoidal ve transkranial olarak iki çeşit cerrahi rezeksiyon şekli vardır. Tümör rezeksiyonu ve ameliyat sonrası komplikasyonlar arasındaki denge daha iyi olduğu için %90'dan fazla transsfenoidal yöntem tercih edilir. Kraniyotomi, özellikle orta ve posterior fossaya doğru büyüyen dev tümörlerde uygulanır. Deneyimli bir cerrah ile mikroadenomlarda %66-90 arasında remisyon elde edilirken, makroadenomlarda cerrahi ile remisyon oranı %40-50 arasındadır, ekstrasellar uzanım ve karotis sinüs invazyonu var ise bu oran daha da düşer. Araştırmalarda cerrahi remisyonun en önemli belirleyicisinin cerrah ve cerrahi ekibin deneyimi olduğu gösterilmiştir. Cerrahi operasyondan 3 ay sonra rezidüel tümör varlığını değerlendirmek için hipofiz MR istenir. Cerrahi ile bir veya daha fazla hipofizer hormon yetersizliği %70 olguda görülebilmektedir. Cerrahiye bağlı diğer komplikasyonlar ise diabetes insipidus (%2), serebral sıvı rinoresi (%2), menejit (%2)'dir (30).

Cerrahi tedavi sonrasında, klinik olarak düzelme günler içinde görülebilir. Başarılı adenom rezeksiyonundan sonraki bir saat içinde GH değerleri normale döner. Post-operatif kür'ün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahiden sonraki 3. ay olarak kabul edilmektedir. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak post operatif 7-10 gün ile 3 ay arasında stabilize olur fakat postoperatif 12. aya kadar da stabilizasyon gecikebilir (30, 39).

Akromegalik hastalarda, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ve posterior hipofiz fonksiyonlarının cerrahi girişimden önce ve hemen sonra değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve gonadal aksların değerlendirilmesi ise postoperatif 4-12. haftalarda yapılabilir. Parsiyel yetersizliklerin tespiti için dinamik testlerin yapılması gerekebilir. Akromegali vakalarında remisyon değerlendirilmesi postoperatif 3. ayda bazal GH, IGF-1 ve OGTT ile GH baskılama testleri ile yapılır. Cerrahi tedavi uygulanan akromegali hastalarında biyokimyasal remisyon; yaşa ve cinsiyete göre normal IGF-1 değerleri ve OGTT boyunca GH <1 µg/L olması olarak tanımlanır (30, 40).

Cerrahi tedavi sonrası serum IGF-1 düzeyleri normalleşirse ileri tedavi gerekmemektedir. Cerrahi tedavi sonrası serum IGF-1 düzeyleri normalleşmezse uzun

etkili somatostatin analogları ile medikal tedavi önerilmektedir. Somatostatin analogları ile tedavi yetersiz kalırsa dopamin agonisti kabergolin, ardından GH reseptör antagonisti olan pegvisomant eklenebilir. Somatostatin analoglarına pegvisomant eklenmesi IGF-1 düzeylerinin düşmesinde etkili ve güvenilirdir. Medikal tedaviye rağmen tümör boyutu artarsa radyoterapi veya cerrahinin tekrarı önerilmektedir (30). Yapılan çalışmalarda östrojenin akromegalide IGF-1 seviyelerini suprese ettiği klinik semptom ve bulguları düzelttiği gözlenmiştir. Östrojen ile GH etkileri postreseptör düzeyde antagonize edilir; östrojen GH'nin indüklediği hepatik IGF-1 sentezini azaltarak GH etkisini azaltır veya ortadan kaldırır (7).

2.6.6.2. Medikal Tedavi

Akromegalide medikal tedavi cerrahi tedavi sonrası normale dönmeyen GH ve IGF-1 düzeyleri tespit edildiğinde yapılmaktadır. Somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacı ile kullanılan ajanlardır (6). Ayrıca geçmiş çalışmalarda tedavide östrojen de denenmiştir.

Subkutan olarak uygulanan oktreotid, altı aylık tedavi sonrasında akromegalik hastaların %50'sinde GH değerlerini 5 µg/L'nin altına düşürür. IGF-1 düzeyleri ise hastaların %70'inde normale döner. Oktreotidin uzun etkili formlarının her 28 günde bir intramüsküler uygulanması ile akromegalik hastaların %70'inde GH değerleri normale döner. Hastaların %60-70'inde ise normal IGF-1 değerlerine ulaşılır. Oktreotid tedavisi ile akromegalik hastaların klinik bulgularında (parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı ve uyku apne sendromu gibi) belirgin düzelme olur.

Yavaş salınımlı lanreotidin uzun etkili depo preparatları akromegalik hastaların %60'ında GH değerlerini normale indirebilmekte ve hastaların 2/3'ünde IGF-1 değerlerini kontrol altına almaktadır. GH salgılayan makroadenomlarda transfenoidal cerrahi öncesinde oktreotid tedavisi uygulanması ile cerrahi kürde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak henüz bu konu tartışmalıdır. Somatostatin analogları (SSA), hastaların %30'unda tümör boyutunda %20-50 arası küçülme sağlar. SSA alan hastalarda tümör küçülmesi, yaş ve başlangıç tümör boyutundan bağımsızdır. SSA ve DA alan hastalar GH ve IGF-1 düzeyi ile takip edilir. Somatostatin analogları geçici karın ağrıları, bulantı, malabsorptif diare ve safra taşına neden olabilir (30).

Pegvisomant, GH reseptörü ile GH'nun bağlanmasını engelleyen, GH reseptör antagonistidir. GH'nun etkisini direkt olarak önlemekte ve IGF-1 düzeylerini azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda 10-20 mg/gün pegvisomant subkutan enjeksiyonlarının akromegalik hastaların %90'ında IGF-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Her 4-6 haftada bir IGF-1 ile etkinliği kontrol edilir ve gerekirse doz maximum 30 mg olacak şekilde 5 mg artırılır. Somatostatin analoglarına cevap vermeyen ve IGF-1 düzeyleri yüksek olan akromegalik hastalarda kullanılabilirler. Pegvisomant tedavisi ile %2-3 oranında tümör büyümesi olabileceği için tedavi başlangıcında yılda bir ve sonrasında sıklığı azaltılarak tümör boyutlarının takibi açısından hipofiz MR çekilmelidir (30) Pegvisomant alan hastaların %25'inde karaciğer enzim yüksekliği görülebilir ve enzim takibi gerekir (6).

Dopamin 2-reseptör selektif agonisti kabergolin, IGF-1 düzeylerini akromegalik hastaların %35'inde 300 ng/mL'ye kadar azaltabilmektedir (30). Buna rağmen dopamin agonistlerinin etkisi, somatostatin analoglarına ve GH reseptör antagonistlerine göre daha azdır. Somatostatin analogları ile serum IGF-1 düzeyleri normal seviyelere indirilememiş akromegali hastalarında kombine tedavide kabergolin kullanımı önerilir. Dopamin agonistleri akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidir. Hastaların yarısında tümörde küçülme olduğu gösterilmiştir (30).

Yapılan çalışmalarda östrojen akromegalide medikal tedavi amaçlı denenmiş ve IGF-1 seviyelerini baskıladığı, klinik semptom ve bulguları düzelttiği gözlenmiştir. Ancak rutin kullanımda henüz yerini almamıştır. Mekanizması çok net olmamakla birlikte östrojenin GH seviyelerini düşürmediği fakat periferik etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir. Östrojen GH'nın periferik etkilerini antagonize ederek IGF-1 seviyelerini düşürmektedir (7). Selektif östrojen reseptör modülatörleri tamoksifen ve raloksifenin de IGF-1 seviyelerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (8). Tamoksifen ayrıca östrojene ters bir şekilde GH sekresyonunu da baskılar. In vivo olarak pubertal ve erişkin erkeklerde GH sekresyonunu azaltmış (41), bir çalışmada da kadınlarda GHRH'ye GH cevabını baskılamıştır (42).

2.6.6.3. Radyoterapi

Radyoterapi ile GH ve IGF-1 düzeylerinde azalmanın yanı sıra tümör boyutunda da küçülme tespit edilirken, etkinliğinin ortaya çıkması 1-2 yılı bulabildiği için genelde

ameliyat ve medikal tedavi yanıtı olmayan hastalara, bu tedavilere ek olarak tercih edilir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10-20 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife, proton beam ve linear akselator gibi sistemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Stereotaktik yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom ile optik sinir veya kiazma arasındaki mesafenin 3 mm'den daha fazla olması gerekir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların hemen tamamında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi yöntemi ile hastalara tek doz uygulama yapılır. Daha hızlı hormon kontrolü sağlar fakat bu hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir. Radyoterapi sonrasında daha nadir olarak görme kaybı, sekonder malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. Radyoterapi alan hastaların hipofiz fonksiyonlarının (hipopituitarizm gelişimi) yaşam boyu takip edilmesi gerekir (30).

2.7. NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık %25-30'unu nonfonksiyone hipofiz adenomları oluşturur. Bu tümörler 4. ve 5. dekatta erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülürler. Nonfonksiyone olarak değerlendirilen adenomların çoğunluğu gonadotrop hücre kökenlidir (43) nadir olarak da somatotrop, laktotrop ve kortikotrop hücre kökenli olabilirler (44, 45). Ancak köken aldıkları hücrelere rağmen bu adenomlarda aşırı hormon sekresyonu ve kliniği izlenmez, sessiz kortikotrop, somatotrop, laktotrop ve tirotrop adenomlar olarak isimlendirilirler.

2.7.1. Klinik

Nonfonksiyone adenomlarda hormonal hipersekresyon bulguları ve kliniği izlenmez. Hastalar sıklıkla bası semptomları ile gelir, baş ağrısı, görme bozuklukları, hipopituitarizm ve bazılarında hipopituitar yüz ifadesi görülür (46). En sık görülen bası semptomu görme bozukluklarıdır (bitemporal hemianopsi) ve yaklaşık hastaların %40-50'sinde tespit edilir, daha nadir olarak diplopi de izlenebilir. Hipofiz sapı basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde hafif yükseklik tespit edilir. Erkeklerde sıklıkla libido kaybı izlenirken, kadınlarda adet düzensizliği ve amenore görülür. Cinsel isteksizlik, yumuşak solgun cilt, kronik yorgunluk gibi panhipopituitarizm bulguları

görülebılır. Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile progresif hipofiz fonksiyon kaybı gelişir. Nonfonksiyone adenomu olan hastalarla gerçekleştirilen 13 farklı çalışmanın sonuçları en sık GH, sonra sırasıyla FSH/LH, ACTH ve TSH eksikliği geliştiğini ve sonuçta hastalarda panhipopitüitarizm izlenebildiğini göstermiştir (47, 48).

2.7.2.Tanı

Nonfonksiyone adenomlu hastalar baş ağrısı, görme problemi olması veya yapılan tetkiklerde hipopituitarizm olması nedeniyle çekilen MR’da hipofizer adenomun görülmesiyle tanı alır. MR görüntülerinde genellikle sellar kavite dışına da uzanabilen büyük intrasellar kitle görülür. MR’da aynı zamanda kavernöz sinus, sfenoid sinus invazyonu, optik kiazma basısı da sıklıkla izlenir. Hastalara optik kiazma basısı nedeniyle görme alanı muayenesi önerilir ve sıklıkla bitemporal hemianopsi tesbit edilebilir.

Hastaların hormonal incelemesinde prolaktin seviyesi hafif yüksek izlenebilir, genellikle 100 ng/mL’nin altındaki seviyelerde seyreder. Prolaktin seviyesinde yükselmenin nedeni beyin sapı basısıdır.

2.7.3. Tedavi

Tedavi için ilk tercih transsfenoidal adenom eksizyonudur. Cerrahide amaç kitle etkisini ortadan kaldırmak, nörolojik ve vizüel fonksiyonları düzeltmek ve hipofiz fonksiyonlarını korumayı içerir. Neredeyse bütün semptomatik, endokrin inaktif makroadenomlar sella tursika sınırlarının ötesine uzanır. Genellikle, kavernöz sinus ve çevre dokuların invazyonu adenomun total çıkarılmasını engeller. 4 cm üzerinde tümör kitlesine sahip dev adenomlu olgularda çok düşük kür oranları mevcut olup nisbeten yüksek morbitite ve mortalite izlenir. Bu tür hastalarda reoperasyon oranları artar (49, 50). Cerrahi sonrası her ne kadar hipofiz fonksiyonlarının korunması genellikle başarılılsa da operasyon öncesinde gelişen hormonal eksikliklerin düzeltilmesi çok daha zordur. Basıya bağlı gelişen hormonal eksiklikler, cerrahi dekompresyon sonrası düzelebilir (46). Diğer yandan cerrahi öncesi normal olan hormonal fonksiyonlarının cerrahi sonrasında %2-15 oranında kaybı da söz konusu olabilir (48). Geçici diabetes insipitus hastaların yaklaşık %20-30’unda görülebilir, ancak kalıcı diabetes

insipitus %0.5-5 arasında görülür (48). Hastalara postoperatif 3-4 ay sonra kontrol MR çekilmesi önerilir. Semptomatik rekürrens gelişimi hastaların az bir kısmında görülür. Wilson, adenomları ilk 2 yıl, 6 ay arayla ve sonra yılda 1 kez MR'la görüntülemiş ve 5 yıl sonrasında yeniden tümör oluşum oranını %5 tesbit etmiştir (51). Cerrahi sonrası remisyon sağlanamayan hastalarda somatostatin analogları ve dopamin agonistleri medikal tedavide denenebilir ancak etkinlikleri oldukça sınırlıdır (52). Somatostatin analogları çok az sayıda hastada adenom boyutunda küçülme sağlar ve tedavi amacıyla önerilebilecek kadar etkin değildir. Dopamin agonistleri ise çok nadiren adenom boyutunda küçülme sağlar ya da yeniden büyümeyi engeller (53). Postoperatif radyoterapinin rutin uygulamada yeri yoktur. Yavaş büyüyen lezyonlarda, semptomatik ve yeniden tümör görülen hastalarda operasyonun tekrarlanması genellikle radyoterapiye tercih edilir. Agresif özellikteki tümörler de yeniden hızlı büyüme görülebileceği için radyoterapi bu hastalarda tavsiye edilir. Optik sinir ve optik kiazma radyosensitiv olduğu için, adenom optik kiazmaya 3 mm'den daha yakın ise radyoterapi verilmesi önerilmez. Kavernöz sinüs içerisindeki kranial sinirler radyorezistan olması nedeniyle kavernöz sinüs etrafında rezidü tümörü bulunan olgularda radyoterapi iyi bir tedavi seçeneği olabilir (54).

2.8. GEN EKSPRESYONU

Gen, bir kromozomun belirli bir kısmını oluşturan nükleotid dizisidir. Kromozomun kesitleri olan genler birbirinden çok farklı işlevlerde ve büyüklüklerde olabilirler. Genlerin büyüklükleri ve işlevleri her zaman doğru orantılı değildir (55).

DNA'da saklanan genetik bilgilerin bir RNA molekülü (mRNA, tRNA, rRNA) sentezi suretiyle kopyalanması veya yazılmasına transkripsiyon adı verilir. Transkripsiyonla RNA'ya kopyalanan, bir protein molekülüne ait genetik bilgilerin okunması veya bir protein molekülü haline çevrilmesine translasyon adı verilir. Transkripsiyon ve translasyon olaylarının toplamı, gen ekspresyonu olarak tanımlanır.

Ökaryotik hücrelerde gen ekspresyonunun düzenlenmesi çeşitli aşamalarda olur:

- 1) Primer transkriptlerin oluşumu
- 2) Primer mRNA'dan matür (olgun) mRNA oluşumu

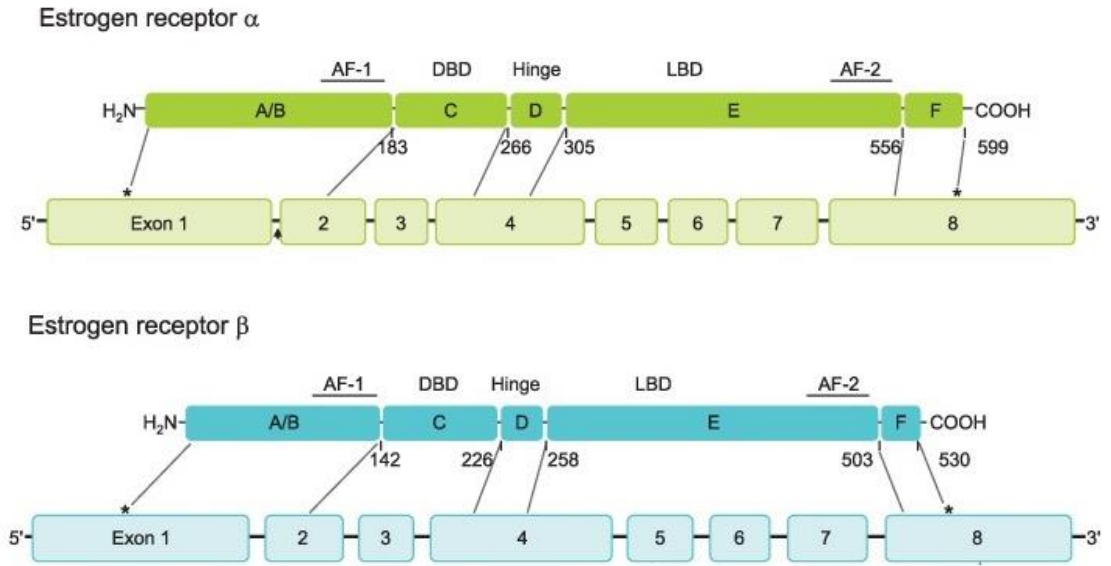
- 3) mRNA'nın sitoplazmaya geçiři
- 4) mRNA'nın yıkılımı
- 5) Protein sentezi
- 6) Proteinlerin posttranslasyonal modifikasyonu
- 7) Protein yıkılımı

2.9. ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ

Östrojen, ovaryumlardan salgılanan iki önemli cinsiyet hormonundan biridir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmakla beraber, üreme yaşındaki kadınlarda düzeyleri çok daha yüksektir. Esas olarak ovaryum ve testislerde sentezlenir, ancak periferel dokularda androjenlerin aromatisasyonu ile de oluşabilmektedir (56). Kadınlarda östrojen , temel olarak ovaryumlarda gelişen foliküller, korpus luteum ve plasenta tarafından üretilir . Östron (E1), östradiol (E2), östriol (E3) olmak üzere üç ana doğal östrojen formu bulunur. Östrojenler lipofilik yapıda hormonlardır. Östrojenler hipofiz bezinde; gonadotropinlerin sentezi ve salınımı üzerine geri bildirim mekanizmaları, prolaktin sentezi ve salınımı ve aynı zamanda laktotropların çoğalması üzerine uyaranlar da dahil olmak üzere çok sayıda etkiye sahiptir (57, 58). Ön hipofiz bezi gelişimini stimüle ettiğı bilinmektedir ve bunların tümörojenezdeki rolü kapsamlı araştırmalara tabi tutulmuştur. Kemiricilerdeki çalışmalar, prolaktinoma, GH ve TSH salgılayan adenomların gelişimi ile östrojenik maruziyet arasında ilişki olduğunu göstermiş olmasına rağmen, insanlarda östrojenin tümöre özgü potansiyeline ilişkin çalışmalar henüz yetersizdir (59, 60).

Östradiolün, alfa (ER- α) ve beta (ER- β) olmak üzere 2 ayrı reseptörü bulunmaktadır (61). İki reseptör proteininin DNA bağlanma bölgesi oldukça benzer olmasına rağmen, amino asit benzerliğı düşüktür. Ligand bağlanma bölgesinde %55 oranında homoloji vardır. ER, hücrenin çekirdeğinde bulunan ve ligandla aktive olan transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev görür ve protein yapıdadır. Östrojen, çekirdek reseptör proteinine bağlanarak doku ve organa özgül fizyolojik cevapları tetikler. Östrojen ve ER kompleksi sitoplazmik şaperonlardan ayrıştıktan sonra, belirli DNA dizilerine

bağlanmak için hücre çekirdeğine yayılır ve transkripsiyonu başlatır. ER proteinleri amino ucundan karboksil ucuna doğru A'dan F'ye kadar isimlendirilen 6 bölgeye sahiptir (62). ER- α ve ER- β sırasıyla ESR1 ve ESR2 genlerinin ürünüdür (56). ESR2 geni 14. kromozomda (14q23.2) 40 kb'lık bir bölgeyi içermektedir. ESR1 geni, 6. kromozomda (6q25) 140 kb'lık bir bölgeyi kapsar ve 8 ekson, 7 intron içermektedir (63). Her 2 reseptör de östrojen ile ilişkili bir çok fonksiyondan sorumludur.



Şekil 2.4. ESR- α ve ESR- β 'nin Yapısı (64)

ER- α karaciğer, uterus, vajina, kemik dokusu, hipotalamo-hipofizer aks ve meme dokusunda bulunurken; prostat bezleri, testisler, overler ve bazı beyin bölümleri ER- β 'nin bulunduğu vücut kısımlarıdır (65). Reseptörün konumu reseptörün etkisini belirler; farklı lokalizasyondaki ER'ler farklı fizyolojik etkilere yol açar. Bazı ligandlar her iki reseptöre de bağlanabilir, ancak bunlar üzerinde farklı etkileri vardır. Bir ligand, ER- α için agonist, ER- β için ise antagonist etkili olabilir.

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2014 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına başvuran operasyon kararı alınan 34 akromegalili ve kontrol grubu olarak da 33 nonfonksiyone adenomlu hasta ile prospektif olarak yürütüldü. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (Etik kurul karar no:2014/239 , Tarih:04.04.2014) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı (Proje No: TTU-2014-5284) alındı. Çalışmaya endokrinoloji, beyin cerrahisi, radyoloji tarafından yapılan hipofiz konseylerinde klinik, hormonal ve radyolojik olarak akromegali ve nonfonksiyone adenom tanısı konulan ve cerrahi kararı verilen 18 yaş üstü hastalar alındı. Hastalar Beyin Cerrahisi Bilim Dalında hipofiz cerrahisi konusunda deneyimli tek cerrah tarafından opere edildi.

Çalışmaya alınan 67 hasta baş ağrısı, görme problemi, akral büyüme ve diğer bütün şikayetleri açısından sorgulandı. Hastaların cinsiyeti, tanısı, tanı yaşı, tanıdan sonra günümüze kadar geçen süre ve ek komorbid hastalıkları kayıt edildi. Akromegali tanısı yaş ve cinsiyete göre yüksek IGF-1 düzeyleri, OGTT'ye GH yanıtı ve hipofiz MR tetkikleri ile konuldu. Nonfonksiyone adenom için ise klinik, hipofiz MR ve bazal hormon düzeylerine göre tanıdan şüphelenildi. Tüm hastalarda hormonal ve metabolik değerlendirme yapılarak IGF-1, IGFBP-3, GH, bazal kortizol, ACTH, TSH, sT3, sT4, FSH, LH, prolaktin, kadınlarda östradiol, erkeklerde total testosteron olmak üzere bazal hormonlar gönderildi. Yine hastalardan açlık kan şekeri (AKŞ), total kolestrol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) düzeyi olmak üzere biyokimyasal tetkikler alındı.

3.1. HORMONAL DEĞERLENDİRME

sT3, sT4, TSH, prolaktin, FSH, LH, östradiol, total testosteron ve kortizol RocheCobas C8000 serisinden e602 modülünde ECLIA (Elektro kemiluminesan immünoanaliz) yöntemiyle çalışıldı. IGF-1, IGFBP-3, ACTH ve GH Immulite 2000 cihazında çalışıldı. ACTH ve GH katı fazlı, iki bölgeli ardışık immünometrik kemilüminesans yöntemi ile; IGF-1 bir katı fazlı, enzim işaretli immünometrik kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

Tablo 3.1. Hipofiz ve periferik hormonların referans aralıkları

HORMON	REFERANS ARALIĞI	HORMON	REFERANS ARALIĞI
GH	0-1 µg/L	FSH	3,5-12,5 mIU/ml; foliküler faz 4,7-21,5 mIU/ml; midsiklus 1,7-7,7 mIU/ml; luteal faz 25,8-134,8 mIU/ml; postmenopozal 1,9-18,9 mIU/ml; erkek
IGF-1	101-284 ng/ml Yaşa ve cinsiyete göre referans aralıkları değişir		
IGFBP-3	3300-6600 ng/ml		
ACTH	0-46 pg/ml	LH	2,4-12,6 mIU/ml; foliküler faz 14-96 mIU/ml; midsiklus 1-11,4 mIU/ml; luteal faz 7,7-59 mIU/ml; postmenopozal 1,7-8,6 mIU/ml; erkek
KORTİZOL	9-23 µg/dl	E2	12,4-233 pg/ml; foliküler faz 41-398 pg/ml; midsiklus 22,3-341 pg/ml; luteal faz 5-44 pg/ml; postmenopozal
PRL	4,79-23,3 ng/ml		
TSH	0,27-4,2 µIU/ml		
sT3	2-4,4 pg/ml	TOTAL TESTESTERON	280-800 ng/dl
sT4	0,93-1,97 ng/dl		

3.2. REMİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akromegalik olgularda, operasyon sonrası hormonal remisyon için yaşa, cinsiyete ve topluma göre IGF-1 düzeyinin normal sınırlarda olması şartı arandı (35). Ayrıca IGF-1 düzeyi normal sınırın üstünde olan hastalarda 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda GH cevabına bakıldı. 2010 Akromegali konsensus kriterlerine göre en düşük GH cevabı 1 µg/L'nin altında ise hormonal remisyon sağlanmış sayıldı (28, 29).

Nonfonksiyone adenomu olan hastalar için ise remisyon kararı postoperatif çekilen hipofiz MR' da adenomun tamamen çıkarılmış olmasına göre verildi.

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastalara operasyon öncesi ve operasyon sonrası takiplerde üç boyutlu volümetrik hipofiz MR çekildi. MR'ların raporlanması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroradyoloji Bölümü tarafından yapıldı. Bütün MR'lar aynı radyolog tarafından değerlendirildi. Hastaların MR raporlarında tümör boyutu, kavernoöz sinüs infiltrasyonu, optik kiazma basısı incelendi. Adenom volümü hesaplanmasında aksiyal, koronal ve sagittal kesitlerde ölçülen çaplar baz alındı ve aşağıda verilen formüle göre adenom volümleri hesaplandı (66).

Adenom volum= aksiyal çap x koronal çap x sagittal çap x $\frac{4}{3} \pi$

3.4. İMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Operasyon sırasında alınan hipofiz doku örneklerine Erciyes Üniversitesi Patoloji bölümünde GH, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH, Ki-67, p53 için rutin immünohistokimyasal boyamalar VENTANA BENCHMARK XT cihazı ile yapıldı ve ışık mikroskopta değerlendirildi. GH, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH için sitoplazmik boyanma baz alınarak pozitiflik ve negatiflik belirlenirken; Ki-67 ve p53 için nükleer boyanma baz alındı ve boyanma oranları yüzde olarak belirtildi. Bütün materyaller aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Tablo 3.2. Kullanılan antikorlar ve dilüsyon oranları

Antikor	Klon numarası	Kaynak	Dilüsyon
GH	-	Zymed	1/50
PRL	SPM 108	Thermo scientific	1/600
TSH	5404	Biogenex	1/80
ACTH	AH26	Thermo scientific	1/500
FSH	FSH03	Thermo scientific	1/750
LH	LH01	Labvision neomarkers	1/250
Ki-67	SP6	Biocare	1/200
p53	BP53.12	İnvitrogen	1/100
ER	SP1	Thermo scientific	1/250

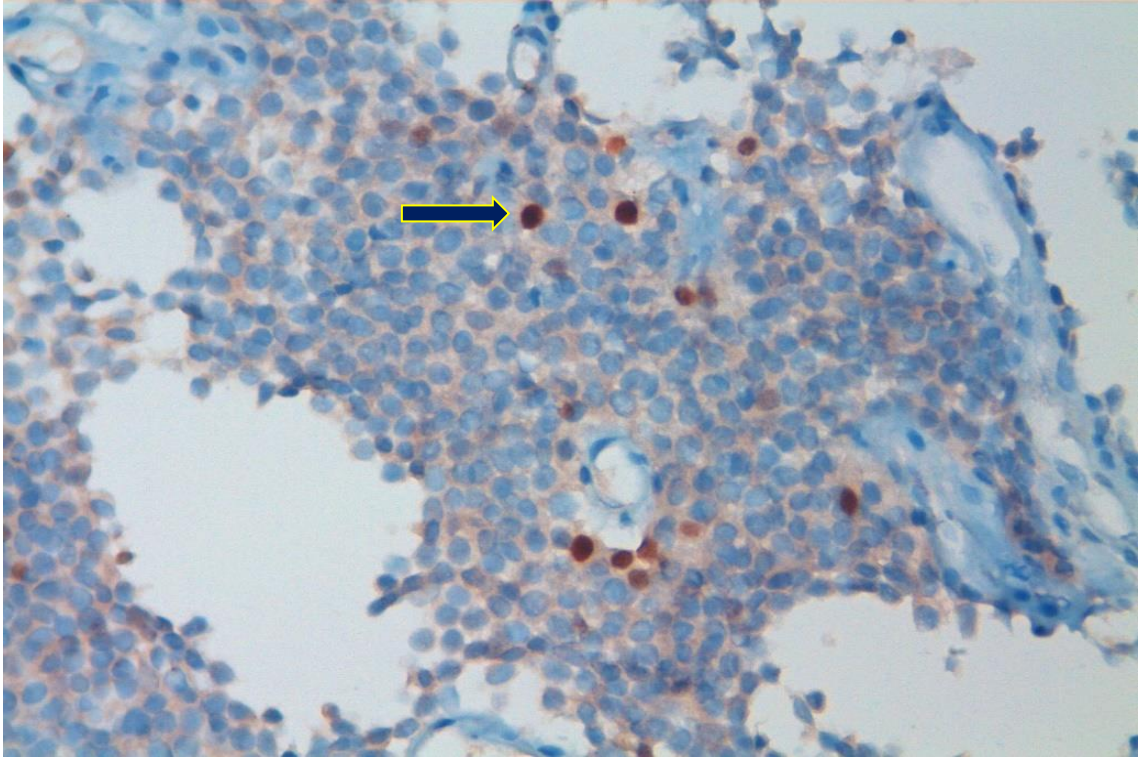
Operasyon sırasında alınan doku örnekleri immunohistokimyasal boyama için %10'luk formalin solusyonunda tespit edildi, rutin doku takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömülerek saklanan dokulardan tümörü en iyi örnekleyen birer blok seçildi. Dokuların dökülmemesi için poli-L-lizinle kaplı lamlara her bloktan 5-6 mikronluk kesit alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde 1 saat bekletildikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize, daha sonra derecesi giderek artan alkollerden geçirilerek dehidrate edildi ve distile suda yıkandı. Takiben östrojen ile boyanacak kesitler 1 mM EDTA (Ph:10) ile mikrodalga fırında 20 dakika kaynatılarak soğumaya bırakıldı ardından dokular fosfat tamponlu salin solusyonu ile 10 dakika yıkandı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksit ile bloke edildi ve 10 dakika daha fosfat tamponlu salin solusyonunda yıkandı. İmmünohistokimyasal boyama için hazır hale getirilen doku örnekleri Thermo Scientific marka östrojen reseptör antikorunun 1/250 oranında dilüe edilmesi sonrasında VENTANA BENCHMARK XT cihazı ile boyandı. Östrojen reseptör antikoru için pozitif kontrol olarak meme kanser dokusu kullanıldı.

Değerlendirmede östrojen için nükleer boyanma dikkate alındı. Daha önceki çalışmalarda prolaktinoma için kullanılan meme kanserinden uyarlanmış bir immünoreaktif skorlama sistemi kullanıldı (67). 0'dan 12'ye kadar değişen bu skorlamada pozitif çekirdek yaygınlık yüzdesinin, boyanma şiddeti ile çarpımı baz alındı. ER ile hiç boyanmayan için 0, % 10 ve altındaki yaygınlıkta boyananlar için 1,

%11-%50 arasındaki yaygınlıkta boyananlar için 2, %51-79 arasındaki yaygınlıkta boyananlar için 3 ve %80 ve üzerindeki yaygınlıkta boyananlar için 4 değeri verildi. Boyanma şiddeti için ise hiç boyanmayan için 0, hafif derecede boyanan için 1, orta derecede boyanan için 2, şiddetli boyanan için ise 3 değeri verildi (67).

Tablo 3.3. ER için kullanılan immünoreaktif skorlama sistemi

Yoğunluk	Yaygınlık			
	1 (%1-10)	2 (%11-50)	3 (%51-79)	4 (%80-100)
1 (zayıf)	1	2	3	4
2 (orta)	2	4	6	8
3 (şiddetli)	3	6	8	12



Şekil 3.1. Hipofiz adenom dokusunda ER ile IHC boyanma

3.5. GEN EKSPRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gen ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde kantitatif Real Time PCR yöntemi kullanıldı. Eş Zamanlı (Real Time) PCR, nükleik asit amplifikasyonunun eş zamanlı

olarak gözlenmesini sağlayan bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemidir. qRT-PCR tekniği üç basamaktan oluşmaktadır; 1- RNA'dan ters transkriptaz enzimi ile cDNA sentezlenmesi, 2- PCR ile cDNA'nın çoğaltılması, 3- cDNA çoğalırken oluşan ürünlerin gerçek zamanlı olarak belirlenip miktar tayini yapılması (68). Eşik döngü değeri (threshold cycle = Ct) eş zamanlı PCR yönteminde önemli bir değişkendir. Ct değeri, PCR ürünlerinin yaptığı floresan ışımının tanımlanmış bir eşik değerin üzerine çıktığı döngü sayısıdır. Başka bir deyimle ürünlerdeki ilk anlamlı artışın olduğu noktayı gösterir (69).

Operasyon sırasında, hastaya ait yaklaşık 50-200 mg hipofiz adenom doku örnekleri, 1-2 ml RNAlater RNA stabilizasyon solusyonu içeren 1.5, 2 yada 5 ml'lik tüplere konuldu. Böylece, RNA stabilizasyon solusyonu ile doku örneklerindeki RNA'nın stabil kalması sağlandı. Doku örnekleri 2-8 °C'de bir gece tutulduktan sonra -20 °C yada -80 °C'de saklandı ve doku örnekleri toplu olarak çalışıldı. ESR1 ve ESR2 genlerine ait hedef gen ekspresyonlarını tespit etmek amacıyla doku örneklerinden RNA izolasyonu için BIONEER Marka ExiPrep16 Model Tam Otomatik DNA/RNA Ekstraksiyon Cihazı ve BIONEER Marka ExiPrepTMPlusTissue Total RNA Kit'i kullanıldı. Ardından Denovix Marka DS-11+ Model Mikro Hacimli (Nanodrop) Spektrofotometre ile RNA değerleri ölçüldü, ardından Bioneer Marka K-2043 SM AccuPower RT Premiks kullanılarak RNA'dan cDNA'ya çevirme işlemi gerçekleştirildi. GreenStarqPCRMaster Mix'ler (Kat No: K-6210) ve aşağıda verilen primer setleri kullanılarak BIONEER Marka ExiCycler 96 Model Real Time PCR cihazında çalışıldı.

Gen bölgesini çoğaltmak için kullanılan primer dizileri:

ESR2b-F: TTCCCAGCAATGTCACTAACTT

ESR2b-R: TTGAGGTTCGCATACAGA

ESR1-F: TCTTGGACAGGAACCAGGGAA

ESR1-R: CGGAACCGAGATGATGTAGCC

GAPDH-F: 5' CGCTCTCTGCTCCTCCTGTT 3'

GAPDH-R: 5' CCATGGTGTCTGAGCGATGT 3'

Q-PCR deneylerimizde GreenStarqPCR Master Miks ve primer setleri kullanıldı. Primerin gen bölgelerini arttırıp azaltması SYBER GREEN Boyasının serbest halde DNA üzerine bağlanmasıyla oluşan sinyalin, floresan miktarının ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bağlı olmayan serbest cDNA molekülü tek zincirli olduğu için çok az bir floresan ışıma yapmaktadır. Primerler bağlanıp uzama başladığında ise SYBR Green, çift zincirli cDNA'nın arasına girerek floresan yayılımı başlatmaktadır. Başlangıçtaki döngülerde zayıf olan floresan sinyal; oluşan ekspresyona bağlı olarak belirli sayıda çoğaltım sonrasında ilerleyen döngülerde hızla artmaya başlamaktadır. Bu artış miktarı Q-PCR cihazının 2D-CCD kamerasının algılayabildiği miktara ulaştığında Ct (Eşik Değeri) olarak algılanmakta ve analiz yazılımı bu değerleri kullanarak sonuç vermektedir. Kısacası cDNA örnekleri, mastermix kiti ve ESR1 ve ESR2 gen primerleri ile birlikte Real Time PCR cihazında çoğaltıldı ve ESR1 ve ESR2 genlerine ait (uygun housekeeping gen, GAPDH (Gliseralehit-3-fosfat dehidrogenaz) geni ile beraber) mRNA miktarlarındaki değişimler saptandı.

Genlerin ekspresyon seviyeleri, RT-qPCR ile elde edilen Ct değerleri kullanılarak aşağıdaki formülü verilen delta cycle threshold (ΔCt) metodu ile belirlendi (70).

$$\Delta Ct = [(E \text{ Hedef})^{\Delta Ct \text{ Hedef (kontrol-örnek)}} / (E \text{ Referans})^{\Delta Ct \text{ Referans (kontrol-örnek)}}]$$

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Sayısal olmayan (kategorize edilebilen) veriler yüzde (%) olarak verildi.

Akromegali ile nonfonksiyone hipofiz adenomu arasındaki istatistiksel değerlendirmeler, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizi ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Ki-kare testi ise sayısal olmayan verilerin değerlendirilmesi için kullanıldı. 0.05'den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizi için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 67 olgunun 34'ü akromegali, 33'ü nonfonksiyone hipofiz adenomuydu. Akromegali grubundaki hastalardan 1'inde aşırı GH salgılanmasıyla birlikte aşırı PRL salınımı da mevcuttu.

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen 34 akromegali hastasının 15'i (%44.1) kadın, 19'u (%55.9) erkekti. Nonfonksiyone adenom grubundaki 33 hastanın ise 10'u (%30.3) kadın, 23'ü (%69.7) erkekti. Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen grupların tanı yaşı ortalamasına bakıldığında ise; akromegali hastalarında yaş ortalaması 37.1 ± 11.0 yıl iken, nonfonksiyone adenom grubunda 54.1 ± 10.2 yıl idi. Ortalama yaş akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Akromegali grubunda tanıdan itibaren geçen süre ortalama olarak 24.5 ayken, nonfonksiyone adenom grubunda 30 aydı. İki grup arasında tanıdan itibaren geçen süre açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Yine Tablo 4.1 de görüldüğü gibi adenom çapı ve adenom hacmi akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.001$). Preoperatif MR'daki adenom büyüklüklerine göre mikro, makro ve dev adenom olarak değerlendirildiğinde akromegali ve nonfonksiyone adenom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.042$). Nonfonksiyone adenom grubunda hiç mikroadenom izlenmezken, her iki grupta da en sık makroadenom tesbit edildi ve dev adenom nonfonksiyone adenom grubunda akromegali grubuna göre daha fazla tespit

edildi. Nonfonksiyone adenom grubunda 27 (%81.8) hastada optik kiazma basısı mevcutken, akromegali grubunda 13 (%38.2) hastada mevcuttu ($p<0.001$). Kavernöz sinüs infiltrasyonu da nonfonksiyone adenom grubunda 26 (%78.8) hastada mevcutken, akromegali grubunda 13 (%38.2) hastada mevcuttu ($p=0.001$).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının yaş, cinsiyet, tanıdan itibaren geçen süre ve MR bulgularının karşılaştırılması

	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33	p değeri
Tanı Yaşı (yıl)	37.1±11.0	54.1±10.2	<0.001*
Cinsiyet			
Kadın	15 (%44.1)	10 (%30.3)	0.180
Erkek	19 (%55.9)	23 (%69.7)	
Tanıdan itibaren geçen süre (ay)	24.5 (2-240)	30 (2-168)	0.386
Adenom hacim (mm³)	2008.5 (327-47844)	11747 (1124-54400)	<0.001*
Adenom çap (mm)	18 (9-46)	31 (13-50)	<0.001*
Büyükliklerine göre			
Mikroadenom	4 (%11.8)	-	0.042*
Makroadenom	27 (%79.4)	25 (%75.8)	
Dev adenom	3 (%8.8)	8 (%24.2)	
Optik kiazma basısı			
Var	13 (%38.2)	27 (%81.8)	<0.001*
Yok	21 (%61.8)	6 (%18.2)	
Kavernöz sinüs infiltrasyonu			
Var	13 (%38.2)	26 (%78.8)	0.001*
Yok	21 (%61.8)	7 (%21.2)	
Postoperatif MR'da rezidü	(n:33)	(n:32)	
Var	14 (%42.4)	27 (%84.4)	<0.001*
Yok	19 (%57.6)	5 (%15.6)	

Çalışma gruplarındaki ek komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde;. akromegali grubundaki 34 hastanın 21'inde (%61.8) ek hastalık izlenmezken, 7 (%20.6) hastada DM, 4 (%11.8) hastada HT, 2 (%5.9) hastada DM+HT izlendi. Nonfonksiyone adenom grubundaki 33 hastanın ise 22'sinde (%66.7) ek hastalık izlenmedi, 2 (%6.1) hastada DM, 4 (%12.1) hastada HT, 1 (%3) hastada KAH, 2 (%6.1) hastada DM+HT, 1 (%3) hastada HT+KAH ve 1 (%3) hastada da DM+HT+KBY izlendi. Çalışma grupları arasında ek hastalıkların dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların semptomları değerlendirildiğinde akromegalisi olan grupta en sık semptom GH hipersekresyonu kaynaklı akral büyüme iken, nonfonksiyone adenom grubunda ise en sık semptom basıya bağlıydı. İki grup karşılaştırıldığında semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.2). Akromegalisi olan 2 hastanın herhangi bir şikayeti olmayıp hastalık insidental tesbit edilmiştir, 32 hastada öne çıkan semptom akral büyüme iken, beraberinde 3 hastada görme problemi, 5 hastada baş ağrısı ve 3 hastada da ise görme problemi ile beraber baş ağrısı şikayeti mevcuttu. Nonfonksiyone adenom grubunda ise 3 hastanın herhangi bir şikayeti yoktu, 8 hastada görme problemi, 10 hastada baş ağrısı ve 12 hastada görme problemi ile beraber baş ağrısı şikayeti mevcuttu.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında semptomların dağılımı

Semptom	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33	p değeri
Yok	2 (%5.9)	3 (%9.1)	<0.001*
Akral büyüme	32 (%94.1)	-	
Görme problemi	3 (%8.8)	8 (%24.2)	
Baş ağrısı	5 (%14.7)	10 (%30.3)	
Görme problemi +Baş ağrısı	3 (%8.8)	12 (%36.4)	

Hastaların metabolik parametrelerine bakıldığında akromegali hastalarında ortalama değerler AKŞ için 96 (73-234) mg/dL, total kolesterol için 181.3±37.7 mg/dL, HDL için 45.6±10.1 mg/dL, LDL için 104.7±26.7 mg/dL, TG için 117.5 (52-318) mg/dL; nonfonksiyone adenom hastalarında ise ortalama değerler AKŞ için 99 (73-372) mg/dL, total kolesterol için 202.6±41 mg/dL, HDL için 42.2±8.4 mg/dL, LDL için 133.8±35.5 mg/dL, TG için 140 (73-412) mg/dL olarak bulundu. Akromegali ve nonfonksiyone

adenom grubu arasında AKŞ ve HDL değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Total kolesterol, LDL ve trigliserit değerleri ise akromegalisi olan hastalarda nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

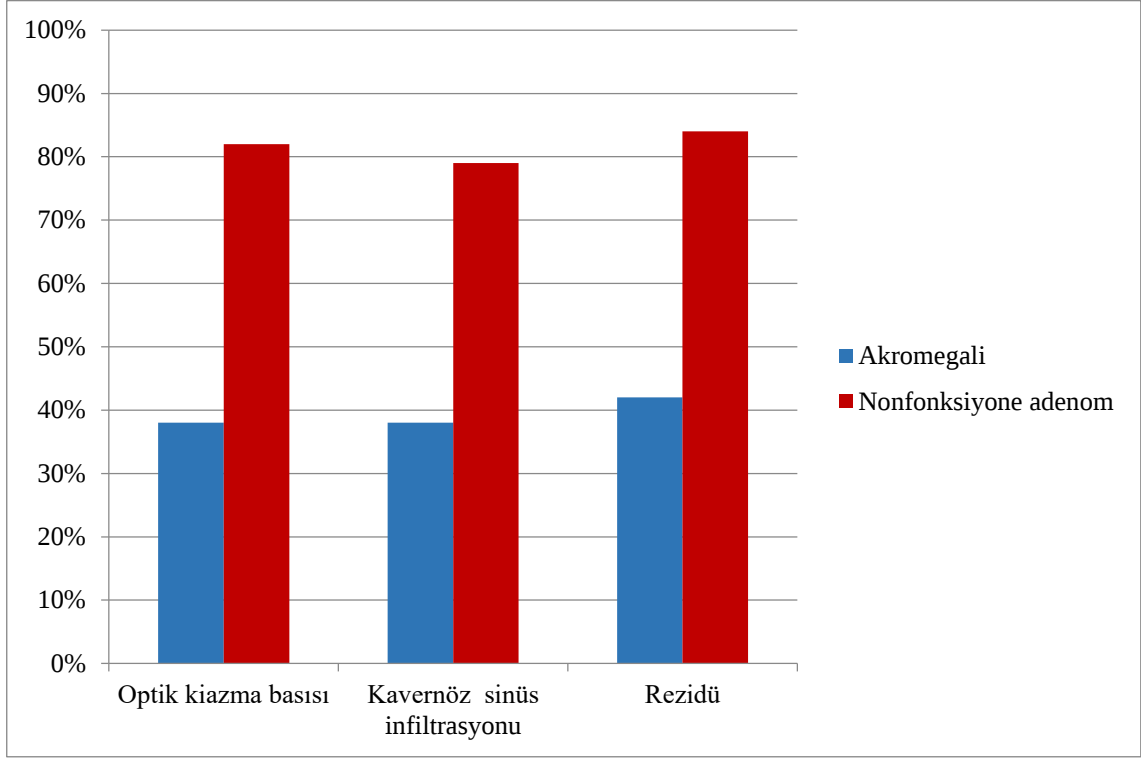
Hastaların hipofiz ve periferik hormon değerlerine bakıldığında iki grup arasında TSH, kortizol, prolaktin, FSH ve östradiol değerleri için anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Serum IGF-1, IGFBP-3, GH, sT3, sT4, ACTH, LH ve total testosteron değerleri ise akromegalisi olan grupta nonfonksiyone adenom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında hipofiz ve periferik hormon değerlerinin karşılaştırılması

	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33	P değeri
IGF-1 (µg/L)	857.5 (394-1603)	94 (25-320)	<0.001*
IGFBP-3 (ng/ml)	7525 (4790-9960)	3530 (1850-5570)	<0.001*
GH (ng/ml)	10.4 (0.84-43.7)	0.07 (0.03-1.13)	<0.001*
TSH (µIU/ml)	1.47 (0.38-3.96)	1.26 (0.35-4.9)	0.522
sT3 (pg/ml)	3.26±0.66	2.47±0.65	<0.001*
sT4 (ng/dl)	1.20±0.35	0.97±0.20	0.002*
ACTH (pg/ml)	28.22 (8.08-88.10)	18.71 (1-77)	0.006*
Kortizol (µg/dl)	13.26 (2.36-17.99)	8.33 (1-22.9)	0.088
Prolaktin (ng/ml)	16.45 (0.91-470)	14.3 (0.97-65.15)	0.281
FSH (mIU/ml)	4.13 (1.11-38.47)	4 (0-65.54)	0.289
LH (mIU/ml)	3.1 (0.10-43.44)	2.07 (0.05-35.76)	0.042*
E2 (pg/ml) (Kadın)	17.6 (5-179) (n:15)	10.1 (5-60.5) (n:10)	0.570
Total Testosteron (ng/dl) (Erkek)	286 (64.9-480) (n:19)	86 (2.5-615) (n:23)	0.012*

Postoperatif çekilen MR görüntülerine bakıldığında nonfonksiyone adenomu olan 27 (%84.4) hastada rezidü izlenirken, akromegalisi olan 14 (%42.4) hastada rezidü izlenmiştir ($p=0.001$). Her 2 hasta grubunda da birer hastanın henüz operasyon sonrası 3 ayı tamamlanmadığı için postoperatif MR'ları çekilememiştir. Hastaların operasyon öncesi çekilen MR görüntülerindeki optik kiazma bası ve kavernoöz sinüs infiltrasyon oranları ile, postoperatif MR'daki rezidü oranları benzerdi. Bu sonuçlar bize optik

kiazma basısı ve kavernöz sinüs infiltrasyonu ile postoperatif rezidü arasında ilişki olduğunu göstermektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Optik kiazma basısı ve kavernöz sinüs infiltrasyonu ile postoperatif rezidü arasındaki ilişki

Tablo 4.4’de çalışma gruplarının immünohistokimyasal boyanma sonuçlarına bakıldığında ise akromegali grubunda 4 (%11.8) hastada izole GH ile pozitif boyanma izlenirken, en sık GH ve PRL’nin birlikte pozitif boyanması izlenmiştir. Nonfonksiyone adenom grubunda ise 5 (%15.6) hastada hiçbir hormonal boyanma izlenmezken, 23 (%71.9) hastada gonadotropinler ile pozitif boyanma, 4 (%12.5) hastada da gonadotropinler ile beraber diğer hormonlar ile de pozitif boyanma izlendi. Nonfonksiyone adenomu olan grupta hastaların toplamda %84.4’ünde gonadotropinler ile boyanma izlenirken, akromegali grubunda ise %38.2’sinde gonadotropinler ile boyanma izlendi.

Tablo 4.4. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında IHK boyamalar

	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:32
GH	4 (%11.8)	-
GH+PRL	17 (%50)	-
GH+PRL+LH ve/veya FSH	6 (%17.6)	-
GH+LH ve/veya FSH	7 (%20.6)	-
IHK BOYANMA YOK	-	5 (%15.6)
LH ve/veya FSH	-	23 (%71.9)
LH ve/veya FSH+DİĞER	-	4 (%12.5)

Tablo 4.5’de görüldüğü gibi çalışma grupları arasında Ki-67 proliferasyon indeksi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). p53 mutasyonu ise akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna göre daha fazla hastada tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 mutasyonun karşılaştırılması

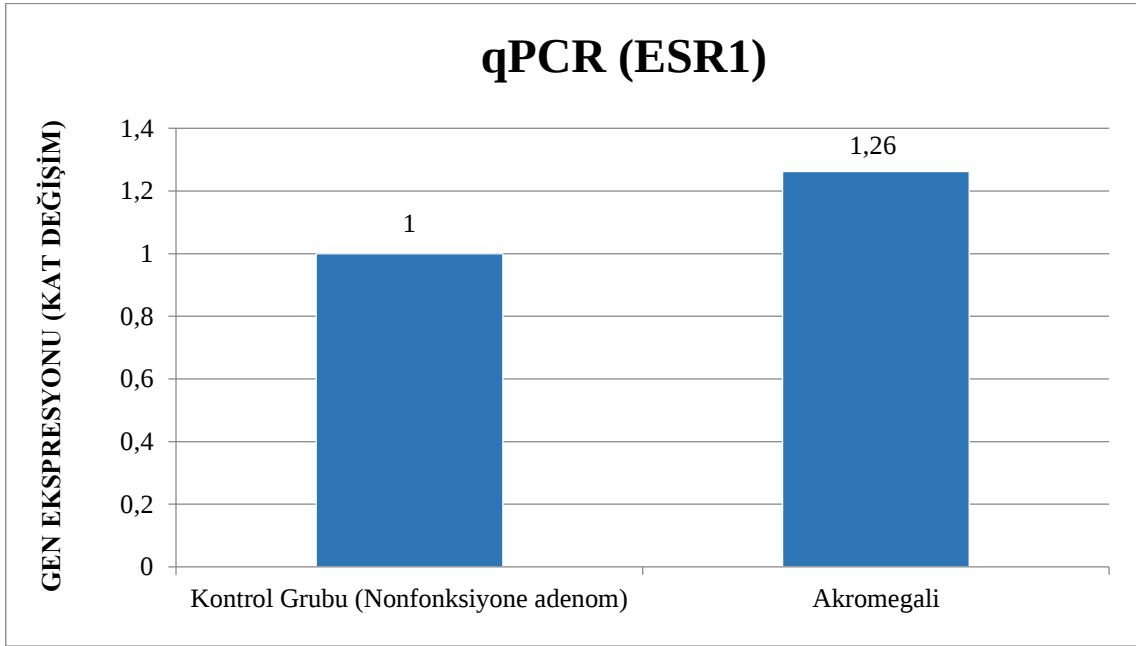
	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:32	P değeri
Ki-67	%1 (%1-%20)	%1 (%1-%8)	0.682
p53	%0.5 (%0-%10)	%0.0 (%0-%2)	0.009*
P53 mutasyonu			
Pozitif	17 (%50)	7 (%22)	0.016*
Negatif	17 (%50)	25 (%78)	

Tablo 4.6’da görüldüğü gibi ER ile immünohistokimyasal boyanma akromegali grubunda 10 (%31.3) hastada pozitifken, nonfonksiyone adenom grubunda 15 (%45.5) hastada pozitif (Akromegali grubunda iki hastada yeterli doku olmadığı için ER IHK boyama yapılamadı). İki grup arasında ER ile IHK boyanma, ER immünoreaktif skor, ESR1 ve ESR2 Ct değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Akromegali ve nonfonksiyone adenom için ER immünohistokimyasal (IHK) boyanma ve ESR1 ve ESR2 Ct değerlerinin karşılaştırılması

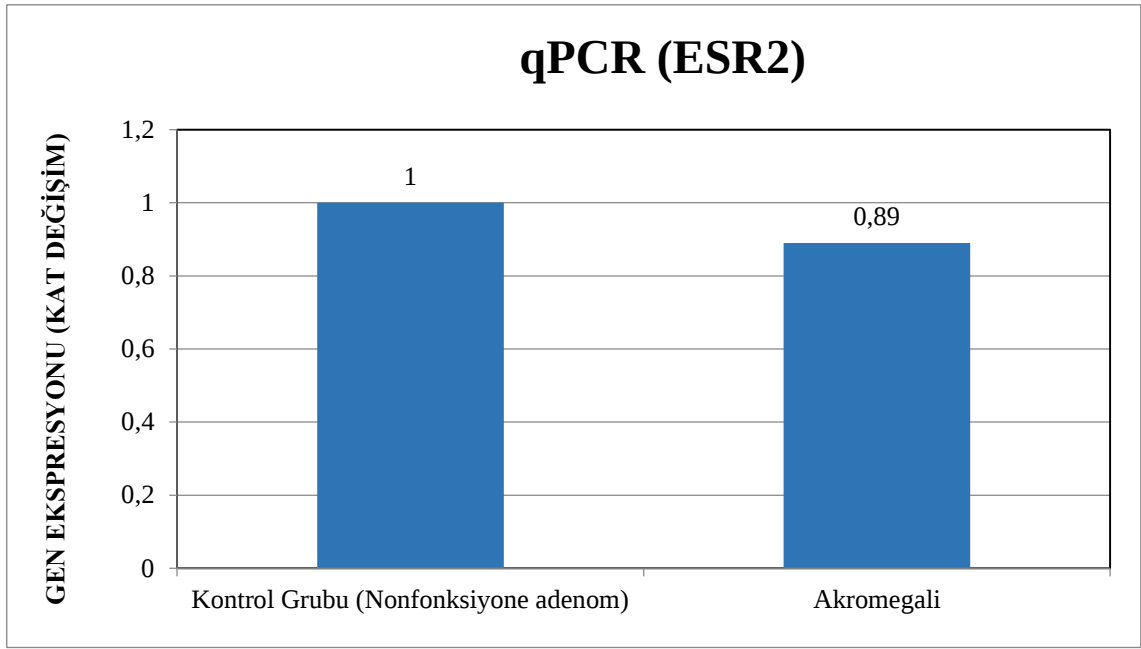
	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33	p değeri
ER immünohistokimyasal boyanma	(n:32)		
Var	10 (%31.3)	15 (%45.5)	
Yok	22 (%68.8)	18 (%54.5)	0.178
ER immünoreaktif skor	0 (0-12) (n:32)	0 (0-12)	0.221
ESR1 Ct	31.79 (28-53)	33.75 (22.14-46.2)	0.108
ESR2 Ct	28.45 (19.02-37.9)	28.46 (21.12-35.25)	0.920

Çalışmamızda ESR1 Ct ve ESR2 Ct ortalama değerleri kullanılarak delta cycle threshold (Δ Ct) metodu ile ESR1 ve ESR2 için ortalama gen ekspresyon seviyeleri belirlendi. Bu sonuçlar bize şekil 4.2’de görüldüğü gibi akromegali hastalarında ESR1 gen ekspresyonunun nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre 0.26 kat daha fazla olduğunu gösterdi.



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında ESR1 gen ekspresyonu

Şekil 4.3’de görüldüğü gibi ESR2 gen ekspresyonu ise akromegali hastalarında nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre 0.11 kat daha az bulundu. Yani nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre akromegali hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ESR1 gen ekspresyonu daha fazla, ESR2 gen ekspresyonu ise daha az bulunmuştur.



Şekil 4.3. Çalışma gruplarında ESR2 gen ekspresyonu

Hastaların tanıdan itibaren geçen süre, ortalama takip süreleri, akromegali grubunda 24.5 ayken, nonfonksiyone adenom grubunda 30 aydı. Hastalar postoperatif remisyon açısından değerlendirildiğinde akromegali grubunda 21 (%63.6) hastada remisyon tespit edilirken, nonfonksiyone adenom grubunda 5 (%15.6) hastada remisyon tespit edildi. Akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna göre postoperatif remisyon oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Akromegalisi olan ve postoperatif değerlendirilmesi yapılan 33 hastada, mikroadenomu olan 4 hastanın tamamının remisyonunda, makroadenomu olan 26 hastanın ise %61.3'ünün remisyonunda, dev adenomu olan 3 hastanın ise 1'nin remisyonunda olduğu tespit edildi. Yine akromegali grubunda remisyonunda olmayan 12 hastanın %75'inde kavernöz sinüs infiltrasyonu tespit edildi. Çalışmamızda remisyonunda olmayan hastaların akromegali grubunda 6'sının, nonfonksiyone adenom grubunda 8'inin tekrar opere edildiği görüldü. Akromegali grubunda medikal tedavi olarak remisyonunda olmayan 9 hastaya somatostatin analogu verilirken 3'üne beraberinde dopamin agonisti de verildi, 1 hastaya ise sadece dopamin agonisti verildi. İki grupta da 2'şer hastaya radyoterapi verilirken akromegali grubunda 3 hastanın, nonfonksiyone adenom grubunda ise 1 hastanın gamaknife tedavisi aldığı görüldü (Her 2 grupta da birer hasta henüz postoperatif 3 ayını tamamlamadığı için remisyon değerlendirilmesi yapılmadı.).

Tablo 4.7. Akromegali ve nonfonksiyone adenom hastalarında postoperatif remisyon oranları ve postoperatif tedavi karşılaştırılması

	Akromegali n:33	Nonfonksiyone adenom n:32	p değeri
Postoperatif remisyon			
Var	21 (%63.6)	5 (%15.6)	
Yok	12 (%36.4)	27 (%84.4)	<0.001*
Tekrar operasyon	6 (%17.6)	8 (%24.2)	0.358
Somatostatin analogu	9 (%27.27)	-	-
Dopamin agonisti	4 (%12.2)	-	-
Radyoterapi	2 (%6.06)	2 (%6.25)	0.682
Gamaknife	3 (%9.09)	1 (%3.125)	0.318

Tablo 4.8’de tüm hastalar remisyon durumuna göre gruplandırılmıştır. Ki-67 proliferasyon oranı, p53 mutasyonu, ER immünoreaktif skoru ve ESR2 Ct değerleri açısından remisyonunda olan hastalar ile remisyonunda olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ESR1 Ct değeri ise remisyonunda olan hastalarda remisyonunda olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0.027). ESR1 Ct değerinin düşük olması gen ekspresyonunun fazla olduğunu ifade etmekte ve bu sonuç bize remisyonunda olan hastalarda ESR1 gen ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Tüm hastalar için remisyon ile Ki-67, p53, ER immünoreaktif skor ve ESR1, ESR2 Ct değerleri arasındaki ilişki

	Remisyonunda olan hastalar	Remisyonunda olmayan hastalar n:39	P değeri
Ki-67	1 (1-5) (n:25)	1 (1-20)	0.815
p53	0 (0-10) (n:25)	0 (0-3)	0.513
ER immünoreaktif skor	0.5 (0-12) (n:24)	0 (0-12)	0.243
ESR1 Ct	31.47 (23.77-52.96) (n:26)	33.75 (22.14-49.47)	0.027*
ESR2 Ct	28.47 (19.02-37.91) (n:26)	25.28 (19.14-36.91)	0.789

Akromegali grubunda remisyonda olan 21 hastanın 2'sine yeterli doku olmadığı için ER IHK boyama yapılamamış, 10 hastada ER ile pozitif boyanma tespit edilmiş, 9 hastada ise ER ile boyanma tespit edilememiştir, remisyonda olmayan hastalarda ise ER ile boyanma izlenmemiştir. Yani akromegali grubunda ER pozitif hastaların tamamının remisyonda olduğu, remisyonda olan hastaların ise %47.6'sının ER pozitif olduğu bulunmuştur. Nonfonksiyone adenom grubunda ise ER pozitif 15 hastanın sadece 2'sinin (%13.3'ünün) remisyonda olduğu, geri kalan 13 hastanın ise remisyonda olmadığı tespit edildi. Kısacası ER pozitifliği akromegali grubunda remisyonda olan hastalarda tespit edilirken, nonfonksiyone adenom grubunda ise çoğunlukla remisyonda olmayan hastalarda tespit edildi. (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ER IHK boyanma ve remisyon arasında ilişki

	Remisyonda olan hastalar	Remisyonda olmayan hastalar
Akromegali	n: 21	n: 12
ER pozitif	10 (%47.6)	0
ER negatif	9 (%42.8)	12 (%100)
Nonfonksiyone adenom	n: 5	n: 27
ER pozitif	2 (%40)	13 (%48.1)
ER negatif	3 (%60)	14 (%51.9)

Tablo 4.10 de görüldüğü gibi preoperatif değerlendirmede nonfonksiyone adenom grubunda kortizol eksikliği, tiroid hormon yetersizliği, gonadal eksiklik ve panhipopituitarizm akromegali grubuna göre daha sık görüldü ($p<0.05$). İki grupta da en sık gonadal eksiklik ikinci sıklıkta kortizol eksikliği olduğu görüldü. Postoperatif takiplerde akromegali grubunda hormonal yetmezlik oranlarında azalma olurken nonfonksiyone adenom grubunda benzer olarak devam etmiştir.

Tablo 4.10. Gruplar arasında hormonal yetersizliklerin karşılaştırılması

	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33	P değeri
Kortizol eksikliği	8 (%23.5)	20 (%60.6)	0.002*
Tiroid hormon yetersizliği	6 (%17,6)	15 (%45.5)	0.014*
Gonadal eksiklik	13 (%38.2)	22 (%66.7)	0.018*
Panhipopituitarizm	0 (%0)	8 (%24.2)	0.002*

Hastaların aldığı hormon replasman tedavileri değerlendirildiğinde ise nonfonksiyone adenom grubunda 20 hasta, akromegali grubunda 8 hasta glukokortikoid tedavisi alırken; L-tiroksin tedavisini ise akromegali grubunda 6, nonfonksiyone adenom grubunda 15 hasta almıştır. Gonadal yetmezliği olan toplamda 35 hasta olmasına rağmen, östrojen replasmanı 3 hastaya testosteron replasmanı ise 18 hastaya yapılmıştır bunun sebebi ise nonfonksiyone adenom grubundaki hastaların yaşının ileri olması ve özellikle de kadınların postmenopozal dönemde olmalarıdır.

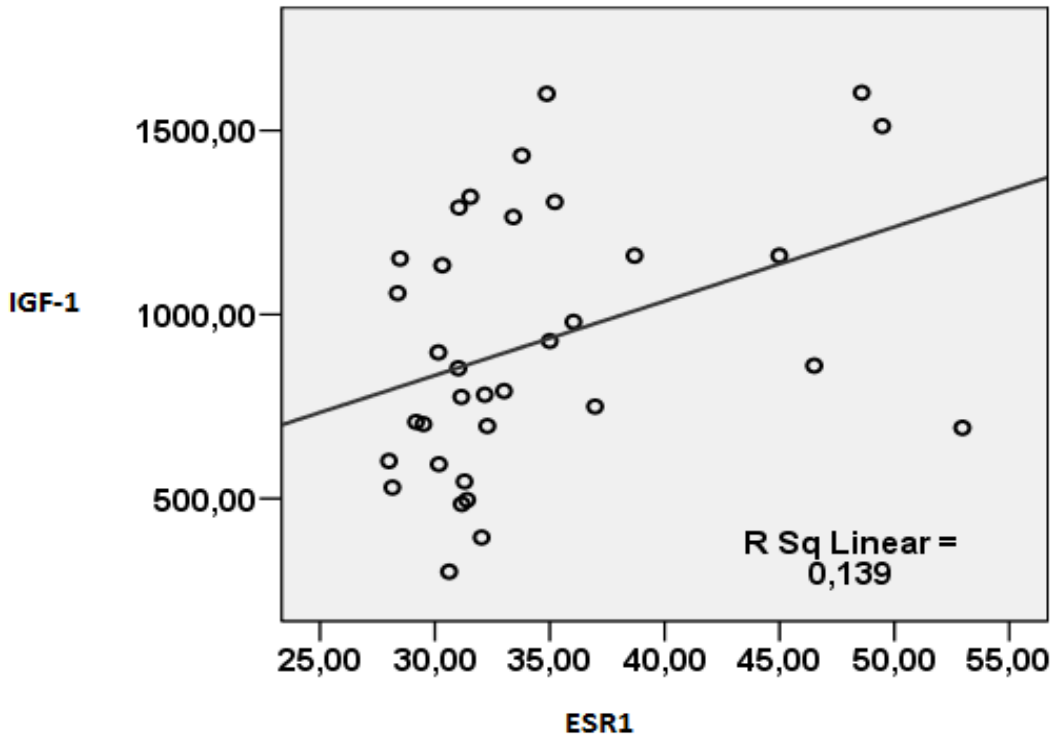
Tablo 4.11. Akromegali ve nonfonksiyone adenom gruplarında hormon replasman tedavileri

	Akromegali n:34	Nonfonksiyone adenom n:33
Glukokortikoid		
Var	8 (%23.5)	20 (%60.6)
Yok	26 (%76.5)	13 (%39.4)
L-tiroksin		
Var	6 (%17.6)	15 (%45.5)
Yok	28 (82.4)	18 (%54.5)
Östrojen (kadın)	(n:15)	(n:10)
Var	3 (%20)	0
Yok	12 (%80)	10 (%100)
Testosteron (erkek)	(n:18)	(n:23)
Var	7 (%38.9)	11 (%47.8)
Yok	11 (%61.1)	12 (%52.2)

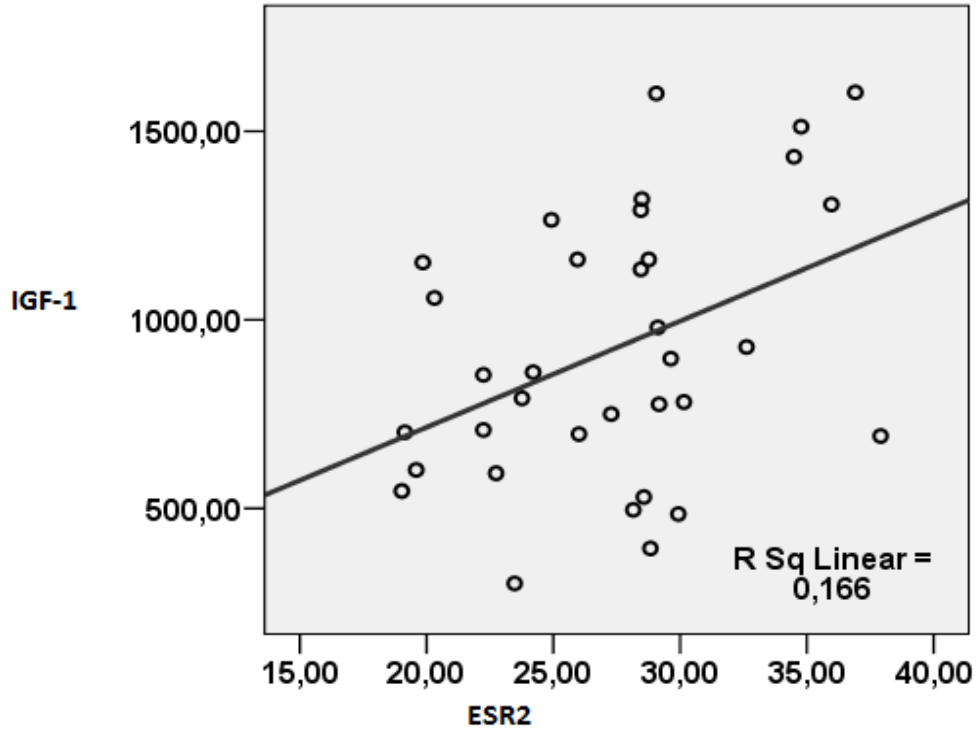
Akromegali grubunda veriler korelasyon yönünden değerlendirildiğinde; Çalışmamızda IGF-1 ile IGFBP-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki mevcuttu ($r = 0.662$; $p < 0.001$). Yine IGF-1 ile postoperatif IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki mevcuttu ($r = 0.371$; $p = 0.033$). IGF-1 ile adenom hacmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

IGF-1 değerleri ile ER immünoreaktif skor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

IGF-1 ile ESR1 Ct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki bulundu ($r = 0.373$; $p = 0.030$) (Şekil 4.4), yine IGF-1 ile ESR2 Ct değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki bulundu ($r = 0.48$; $p = 0.017$) (Şekil 4.5). Aslında daha düşük Ct değerleri, gen ekspresyonundaki artışa işaret ettiğinden; sonuçlarımız, akromegali hastalarında ESR1 ve ESR2 gen ekspresyonu azaldıkça, IGF-1 seviyelerinin arttığını düşündürmüştür.



Şekil 4.4. Akromegali hastalarında IGF-1 değerleri ile ESR1 Ct değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.5. Akromegali hastalarında IGF-1 değerleri ile ESR2 Ct değerleri arasındaki ilişki

Adenom hacmi ile ESR1 Ct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki tespit edilirken ($r = 0.504$; $p = 0.002$), ESR2 Ct değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Yani yüksek ESR1 Ct değerleri ESR1 gen ekspresyonunun az olduğunu göstermekte ve bu istatistik sonuçları bize ESR1 gen ekspresyonu azaldıkça adenom hacminin arttığını göstermektedir.

Ki-67 ile ESR1 Ct arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcutken ($r = 0.347$; $p = 0.044$), ESR2 Ct arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Bu sonuç bize ESR1 gen ekspresyonu azaldıkça Ki-67 proliferasyonunun arttığını göstermektedir. p53 ile ESR1 ve ESR2 Ct değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ki-67 ile p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki tespit edildi ($r = 0.388$; $p = 0.023$)

ER immünoreaktif skor ile ESR1 Ct ve ESR2 Ct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$). Yani akromegalide östrojen reseptör gen ekspresyonu ile ER ile pozitif immünohistokimyasal boyanma arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Nonfonksiyone adenom grubunda veriler korelasyon yönünden değerlendirildiğinde; Nonfonksiyone adenom grubunda IGF-1 değeri, adenom hacmi, ER immünoreaktif skor ile ESR1 Ct ve ESR2 Ct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Ki-67 ile p53 arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde ilişki tespit edildi ($r =0.421$; $p=0.017$). ESR1 ile Ki-67 ve p53 arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, p53 ile ESR2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki tespit edildi ($r =0.382$; $p=0.031$), yani bu sonuç bize nonfonksiyone adenom hastalarında ESR2 gen ekspresyonu azaldıkça, p53 mutasyon oranının arttığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Akromegali, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu aşırı miktarda GH salgılanması ile karakterize bir hastalıktır. GH salgılayan adenomlar bütün hipofiz tümörlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Genellikle tanı anındaki ortalama yaş 40-50 arasında olmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilen bir durumdur (2). Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve hastalığın başlangıcı ile tanı arasında geçen sürenin 5-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir. Kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmektedir.

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık %25-30'unu nonfonksiyone hipofiz adenomları oluşturur. Bu adenomlarda aşırı hormon sekresyonu izlenmez, çoğunlukla sessiz gonadotrop özellik gösterirken, sessiz kortikotrop, somatotrop, laktotrop ve tirotrop özellik de gösterebilirler. Bu tümörler 4. ve 5. dekatta erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülürler.

Raappana ve arkadaşlarının yaptığı 355 olgulu çalışmada hipofiz adenomları kadınlarda en sık 4. dekatta, erkeklerde en sık 5. dekatta görülmüştür. Aynı çalışmada akromegali en sık 5. dekatta, nonfonksiyone hipofiz adenomu en sık 6.-7. dekatlarda görülmüştür (71). Sesmilo ve arkadaşlarının 1658 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada median yaş 45.5 (35-55) yılken (72), Chang ve arkadaşlarının 663 nonfonksiyone adenomlu hasta ile yaptıkları çalışmada median yaş 53 yıldır (51). Diri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegali için yaş ortalaması 42.3 yıl, nonfonksiyone adenom için ise 52 yıl olarak bulunmuştur (73). Çalışmamızda ise akromegalide yaş ortalaması 37.1 ± 11.0 yılken, nonfonksiyone adenomda 54.1 ± 10.2 yıl olarak bulundu. Çalışmamızda

nonfonksiyone adenom grubu için yaş ortalaması literatürdeki çalışmalar ile benzerken, akromegali grubunda ise yaş ortalaması literatürdeki çalışmalara göre daha genç bulundu, bunun sebebinin ise çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve hastalar başka şikayetlerle başvurmuş olsalar da akromegalik görünümülerinden şüphelenilerek endokrinologa yönlendirilmesi ve tanı konulmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Nomikos ve arkadaşlarının 668 akromegali hastası ile yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1/1.1 olarak görülmüştür (74). Bizde ise akromegali hastalarında erkek/kadın oranı 1.26/1 olarak bulundu. Chang ve arkadaşlarının 663 nonfonksiyone adenomu olan hasta ile yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,46/1 olarak bulunmuş (51). Berkmann ve arkadaşlarının 85 nonfonksiyone adenomu olan hasta ile yaptıkları çalışmada ise erkek/kadın oranı 2.03/1 olarak bulunmuş (75). Bizde ise önceki çalışmalara benzer olarak nonfonksiyone adenomu olan hastalarda erkek/kadın oranı 2,3/1 olarak bulundu.

Hipofiz adenomlu hasta tek başına ya da kombine olarak üç klinik tablo ile müracaat edebilir. Bunlardan ilki hipofiz bezinin hiperfonksiyonudur. Akromegali hastaları GH'nın aşırı salgılanmasına bağlı gelişen semptom ve bulgular ile başvurabilir. Bunun tersine adenom hacmi büyük akromegalide ve nonfonksiyone hipofiz adenomunda ve nadir olarak hipofiz apopleksisi gelişen hastalarda, normal hipofiz bezinin ya da stalkın kompresyonu sonucu, bazı hipofiz hormonlarında hipofonksiyon da gelişebilir. Son olarak her iki hasta grubu da nörolojik semptom ve görme bozuklukları ile başvurabilir. Van Bunderen ve arkadaşları 30 akromegali olgusu ile yaptığı çalışmada, hastaların %41'inde baş ağrısı, %23'ünde görme bozukluğu saptamışlardır (76). Molitch'in 310 akromegali hastası ile yaptığı bir çalışmada baş ağrısı ve görme bozuklukları, hastaların sırasıyla %8 ve %3'ünde ortaya çıkan bulgular olarak rapor edilmiştir (77). Çalışmamızda ise bası semptomları değerlendirildiğinde akromegali hastalarının %14.7'sinde baş ağrısı, %8.8'inde görme problemi ve %8.8'inde de baş ağrısı ile beraber görme problemi izlendi. Messerer ve arkadaşlarının 164 nonfonksiyone hipofiz adenomu olan hasta ile yaptığı çalışmasında hastaların %46.3'ünde görme bozukluğu, %12.1'inde baş ağrısı saptanmıştır (78). Brochiers ve arkadaşları ise 142 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusunun %54'ünde görme bozukluğu saptamışlardır (79). Bizde ise nonfonksiyone hipofiz adenomu olan hastaların %24.2'sinde görme bozukluğu, %30.3'ünde baş ağrısı, %36.4'ünde ise görme problemi ile beraber baş ağrısı izlendi. Bu çalışmada nonfonksiyone adenomu olan hastalarda görme bozukluğu ve baş ağrısı

oranının daha yüksek olmasının nedeni, çalışmaya sadece operasyon kararı alınan hastaların dahil edilmesi ve hastaların tümör boyutunun daha fazla olması dolayısıyla optik kiazma, kavernoöz sinüs ve supra-parasellar bölgeye invazyonun daha sık olması olduğu düşünüldü. Bu durum baş ağrısı ve görme bozukluğu etyolojisi araştırılan hastalarda hipofiz adenomu ile ilgili hormon fazlalığı ve eksikliği semptomlarının da sorgulanması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Raappana ve arkadaşlarının tümör boyutu ile ilgili yaptığı çalışmada, akromegalide makroadenom oranı %78, nonfonksiyone adenomda %82 olarak saptanmış (71). Prencipe ve arkadaşlarının 194 akromegali hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %75.8'inde makroadenom görülürken, %24.2'sinde mikroadenom görülmüştür (80). Berkmann ve arkadaşlarının 85 nonfonksiyone adenomu olan hasta ile yaptıkları çalışmada mikroadenom hiç izlenmezken, makroadenom hastaların %78'inde, dev adenom %22'sinde izlenmiştir (75). Çalışmamızda ise akromegalide mikroadenom oranı %11.8, makroadenom oranı %79.4, dev adenom oranı ise %8.8 olarak bulunmuştur, nonfonksiyone adenom grubunda ise mikroadenom literatürdeki gibi hiç izlenmezken makroadenom oranı %75.8, dev adenom oranı %24.2 olarak bulunmuştur ve bu oranlar önceki çalışmalardaki oranlar ile benzerdir.

Potorac ve arkadaşları 297 akromegali hastasının MR görüntülerini inceledikleri çalışmalarında kavernoöz sinüs invazyon oranını %28.9, optik kiazma bası oranını ise %17.8 bulmuşlardır (81). Biz ise akromegali için kavernoöz sinüs invazyon ve optik kiazma bası oranını %38.2 olarak bulduk. Brochier ve arkadaşları 142 nonfonksiyone adenomu olan hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %54'ünde kavernoöz sinüs invazyonu izlemişler (79), biz ise nonfonksiyone adenomlu hastalarımızın %78.8'inde kavernoöz sinüs invazyonu izledik.

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. Dolayısıyla, hipofiz adenomlarında kavernoöz sinüs invazyonunun ameliyat öncesi tanınması ve derecesinin iyi bilinmesi, cerrahi ve cerrahi sonrasında gerekebilecek tedaviyi belirlemede oldukça faydalı olacaktır.

Roelfsema ve arkadaşları hipofiz adenomları ile ilgili son 30 yıldaki 1663 çalışmayı derledikleri metaanalizde, hipofiz adenomlarının operasyon sonrası remisyon, rekürrens ve rekürrensin ortaya çıkış sürelerini ayrıntılı olarak incelenmişlerdir. Bu metaanaliz çalışmasında operasyon sonrası ortalama remisyon oranları 3548 akromegali olgusunda %61.2 (%37-88) iken, 5022 nonfonksiyone hipofiz adenomu olgusunda %47.3 (%30-92) olarak saptanmıştır (82). Çalışmamızda ise ortalama takibi 24.5 ay olan akromegali grubunda hastaların %63.6'sında remisyon izlenirken, ortalama takibi 30 ay olan nonfonksiyone adenom grubunda ise hastaların sadece %15.6'sında remisyon izlenmiştir. Çalışmamızda nonfonksiyone adenom için remisyon oranının literatürdeki çalışmalara göre daha düşük olmasının sebebini en sık başlangıç şikayetinin hipofiz yetmezlik semptomları ve hipogonadizm olması hastaların bu şikayetler ile hastaneye başvurmaması, ancak bası semptomları oluşuktan sonra hastaneye başvurmaları, tanının geç konulması, semptomlar ilerleyene kadar ameliyat olmak istememeleri ve dolayısıyla da adenom boyutunun artması, kavernoöz sinüs invazyon oranının artması, küratif cerrahi şansının ise azalmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Akromegalide saf somatotrop adenomlar görülebileceği gibi mammasomatotrop adenomlar da görülebilir (83). Literatüre göre akromegali olgularının yaklaşık %25-30 kadarında immünohistokimyasal olarak GH ile beraber PRL ile de pozitif boyanma izlenir (2, 84) ve bu olgularda izole GH ile pozitif boyanan olgulara göre daha agresif seyir izlenmekte ve daha düşük remisyon oranı izlenmektedir (85). Somatotrop adenomlarda aynı zamanda immünohistokimyasal olarak, FSH, LH, ACTH ve TSH ile de pozitif boyanma izlenebilmektedir. Tuna ve arkadaşlarının 67 akromegali hastası ile yaptıkları retrospektif çalışmada izole GH ile boyanma oranı %44, GH+PRL ile boyanma oranı %19, GH+TSH ile boyanma oranı %9 ve diğer kombinasyonların oranı %28 olarak izlenmiş. Yine bu çalışmada plurihormonal boyanma özellikleri olmasına rağmen sadece TSH ile pozitif boyanan hastaların 3'ünde klinik ve laboratuvar olarak preoperatif TSHoma tesbit edilmiştir (86). Başka bir çalışmada, 668 akromegali olgusundan, 347 (%66) olguda sadece GH ile pozitif boyanma, 159 (%30.2) olguda GH+PRL ile pozitif boyanma, 14 (%2.6) olguda GH+TSH ile pozitif boyanma, 6 (%1.1) olguda ise GH+PRL+TSH ile pozitif boyanma saptanmış. GH+PRL pozitif olgularda remisyon oranı %31.4 iken, sadece GH pozitif olgularda remisyon oranı %74 saptanmıştır (74). Diğer bir çalışmada ise GH ve PRL salgılayan adenomu olan akromegalilerde remisyon oranı %15-20 iken, sadece GH salgılayan olgularda %65-70

olarak saptanmıştır (87). Çalışmamızda ise hastaların sadece %11.8'i izole GH ile, %50'si GH+PRL ile, %17.6'sı GH+PRL+FSH/LH birlikte, %20.6'sı da GH+FSH/LH birlikte boyandı. Vakalarımızda izole GH ile boyanma oranı literatürdeki çalışmalardan az iken, GH ile birlikte PRL'nin beraber boyanma oranı ise literatürdeki çalışmalardan fazlaydı.

Nonfonksiyone hipofiz adenomu isminden anlaşılacağı üzere hormon salgılamayan benign hipofiz tümörüdür. Ancak immunohistokimyasal olarak incelendiğinde yüksek oranlarda FSH ve/veya LH ile pozitif boyanır . Messerer ve arkadaşlarının 164 olgulu nonfonksiyone hipofiz adenomlu hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %68.9'unda immunohistokimyasal olarak FSH+LH ile pozitif boyanma izlenmiş, %20.7'sinde ise immunohistokimyasal olarak boyanma izlenmemiştir (78). Diri ve arkadaşlarının 103 nonfonksiyone adenomu olan hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %52.5'inde FSH ve/veya LH ile pozitif boyanma izlenirken, %35'inde ise hormonal boyanma izlenmemiştir. Aynı çalışmada LH ile pozitif boyananlarda prognoz daha kötü seyrettiği bulunmuştur (88). Çalışmamızda ise hastaların %15.6'sında hormonal boyanma izlenmezken, %71.9'unda FSH ve/veya LH ile pozitif boyanma, %12.5'inde ise FSH ve/veya LH ile beraber diğer hormonal boyanmalar izlenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların gonadotropinler ile boyanma özellikleri değerlendirildiğinde nonfonksiyone adenomu olan grupta hastaların %84.4'ünde FSH ve/veya LH ile boyanma izlenirken, akromegali grubunda %38.2'sinde FSH ve/veya LH ile boyanma izlendi.

Hipofiz adenomlarının prognozunu belirlemede bir çok biyolojik marker kullanılmaktadır. DSÖ klasifikasyonuna göre Ki-67 indeksi %3'ün üzerinde olan ve p53 immüno pozitifliği bulunan adenomlar, atipik hipofiz adenomu olarak adlandırılır (17, 89). Ki-67 indeksi, proliferasyon göstergesidir, hücre döngüsünde G1, S, G2 evreleri boyunca ifade edilen bir çekirdek antijenidir. Ki-67 ve proliferasyon ilişkisi üzerine literatürde bir çok çalışma yapılmış; 18 çalışmanın sonucunda Ki-67 ile invaziv adenomlar arasında ilişki tesbit edilirken, 10 çalışmada ise ilişki tesbit edilememiştir (90). Ayrıca yapılan çalışmalar ile hızlı büyüyen tümörlerde Ki-67 indeksinin %3'ün altında, yavaş büyüyen tümörlerde ise %3'ün üzerinde olabildiği de görülmüştür (91). Bu sonuçlar Ki-67'nin prognoz belirlemede kullanımının sınırlı olduğunu göstermiştir. Normal hücrelerde p53 immunohistokimyasal olarak saptanamayacak kadar düşük

seviyelerde bulunur (92). p53 İnsan kanserlerinde en çok inaktive edilen genlerden biridir (93), hipofiz adenomlarında da çok nadiren mutasyona uğrar (94). Oliveira ve arkadaşları 148 hastalık çalışmalarında p53 immunopozitiflik oranının sadece %1,3 olduğunu buldular (95). Thapar ve arkadaşları hipofiz adenom ve karsinomlarında p53 ile invazyon arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada 33 invaziv olgunun sadece 5'inde (%15) p53 immünopozitifliği tesbit etmişlerdir (96). Küçük ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sadece 1 olgunun p53 ile boyanması, p53'ün hipofiz adenomlarında prognoz belirleyici olarak kullanımını sınırlamaktadır (97). Çalışmamızda ise Ki-67 indeksi ve p53 immünopozitifliği açısından, remisyonda olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir.

Akromegalide birincil tedavi olarak transsfenoidal cerrahi önerilmektedir. Preoperatif medikal tedavi sadece faringeal kalınlaşması, uyku apne sendromu ve yüksek outputlu kalp yetmezliği olan hastalarda komorbiditelerin neden olabileceği cerrahi riski azaltmak amacıyla somatostatin analogları ile önerilmektedir (6). Akromegalide uygulanan başarılı bir transsfenoidal cerrahi sonrası mikroadenomlar için remisyon oranı %85 iken, makroadenomlar için %40-50 arasında seyretmektedir (5, 98). Ameliyat sonrası persistant hastalığı olanlarda, adenom erişilebilir bir konumdaysa ve kavernoöz sinüs invazyonu yoksa tekrar edilen operasyon başarılı sonuçlar verebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, başlangıç cerrahisinde kür elde edilemeyen 14 hasta tekrar opere edilmiş ve bunların %57'sinde biyokimyasal kontrolün sağlandığı görülmüştür (99). Cerrahi sonrası remisyon sağlanamayan hastalarda medikal tedavilere ihtiyaç duyulur. Somatostatin analogları, GH fazlalığına bağlı ciddi semptomları olan hastalarda ilk önerilen ve en sık kullanılan medikal tedavidir (6). GH reseptör antagonisti pegvisomant ise somatostatin analoglarına cevapsız vakalarda önerilmektedir ve 2012 yılında yapılan geniş çaplı çalışmada vakaların %63'ünde IGF-1 seviyelerini kontrol altına aldığı görülmüştür (100). Sadece orta derecede serum IGF-1 yüksekliği ve GH fazlalığının hafif belirti ve semptomları olan hastalarda ise, ilk adjuvan medikal tedavi olarak dopamin agonisti, kabergolin denenmesi önerilir (6). Çalışmamızda akromegali hastalarının cerrahi sonrası %42.4'ünde kontrol MR'da rezidü izlenmiş, %63.6'sında biyokimyasal kontrol sağlanmış, 6 hastaya birden fazla cerrahi işlem uygulanmış, 9 hastaya somatostatin analogları, 4 hastaya ise dopamin agonistleri ile medikal tedavi uygulanmıştır, 2 hastaya radyoterapi, 3 hastaya ise gamaknife tedavisi verilmiştir.

Akromegali için uygulanan bu tedavi protokolleri oldukça maliyetlidir ve çoğu sağlık sisteminde kullanımları sınırlandırılmıştır. Bu yüzden IGF-1 seviyelerini düşüren klinik iyileşme sağlayan etkili ve ekonomik başka tedavi rejimleri gündeme gelmiştir. Östrojenin akromegali hastalarında ilk kullanımı 1930-1940'lı yıllarda başlamıştır ve bu dönemde akromegaliyi tedavi eden ilk ilaçlardan biri olmuştur (7). Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda östrojenlerin IGF-1 üretimini bozduğu bilinmektedir, oral östrojen kullanan hastalarda, normal IGF-1 değerlerini elde etmek için daha yüksek büyüme hormonu dozlarına ihtiyaç duyulur (8). Erkeklerle kıyasla, oral östrojen replasmanı alan kadınlar, aynı IGF-1 seviyesini elde etmek için %50-100 daha yüksek dozda GH replasmanına ihtiyaç duyar (101). GH replasmanı alan hastalarda oral östrojen uygulamasının bırakılması, IGF-1 düzeylerinin %20 artmasına yol açmıştır (102). Östrojen ile GH'nun etkileri postreseptör düzeyde antagonize edilir; östrojen GH'nın indüklediği hepatik IGF-1 sentezini azaltarak GH etkisini azaltır veya ortadan kaldırır (7). SERM'ler sentetik ligandlardan ve E2'nin yapısal analoglarından oluşur, bu ER ligandları bazı dokularda östrojen gibi davranırken, beyin, hipofiz ve meme dokusunda ise östrojen fonksiyonlarını bloke eder. Bu ilaçlar meme kanseri olan kadınlarda, meme hücrelerindeki östrojen reseptörlerine karşı antagonist etkisi nedeniyle sıklıkla kullanılır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri tamoksifen ve raloksifen de IGF-1 seviyelerini düşürmektedir (8, 103). Tamoksifenin, 1989 yılından beri meme kanseri hastalarında IGF-1 düzeylerini azalttığını gösterilmiştir (104). Tamoksifen ayrıca östrojene ters bir şekilde GH sekresyonunu da baskılar: In vivo olarak pubertal ve erişkin erkeklerde GH sekresyonunu azaltmış (41), bir çalışmada da kadınlarda GHRH'ye GH cevabını baskılamıştır (42). Östrojenin yan etkilerinden dolayı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kullanımı uygun değilken SERM'ler kullanılabilir (8). Aktif akromegalik hastalarda GH ve IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişkinin cinsiyet spesifik olduğu (105), kadınlarda IGF-1 seviyesinin erkeklerle göre anlamlı şekilde düşük olduğu ölçülmüştür. Hatta oral östrojen alan kadınlar daha düşük IGF-1 seviyelerine sahiptir. Kadınlarda göreceli bir GH direnci gözlenmiş, bunun endojen östrojen aracılığı olduğu düşünülmüştür (105, 106). Gebe akromegali hastalarının çoğunda GH seviyelerinin stabil kaldığı (107), hatta bazılarında IGF-1 değerlerinin azaldığı gözlenmiş (108) ve bu etki özellikle gebeliğin ilk trimesterındaki hiperöstrojenemi nedeniyle azalan hepatik IGF-1 sentezine bağlanmıştır (109). Cozzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 dirençli akromegalik kadına trifazik östro-progestin

hap verilmiş ve 6 tanesinin IGF-1 seviyeleri düşmüş ve bu 6 hastanın 4 tanesinin IGF-1 seviyeleri normale gelmiş, GH seviyelerinde düşüş olmamıştır (110). Bir çalışmada 19 hastaya (6 erkek, 13 kadın) 2 ay süreyle tamoksifen tedavisi verilmiş 13 hastanın IGF-1 seviyelerinde düşme tesbit edilmiş, 4 hastanın IGF-1 seviyesi normale gelmiştir (111). Raloksifenin verildiği 8 aktif akromegalik erkeklerle yapılan bir çalışmada 2 hastanın GH sekresyonunda değişiklik olmadan IGF-1 seviyesinin normale geldiği gözlenmiştir (112). Bu çalışmalardan yola çıkarak remisyonda olmayan ve GH reseptör antagonistlerine ulaşma imkanı bulunmayan hastalarda medikal tedavide östrojen ve SERM'ler denenebilir (8). Östrojenler meme dokusunda hücre proliferasyonunu uyarır. Meme kanserinde tümörlü dokuda östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin varlığı ve yaygınlığı ameliyat sonrasında bu hastaya reseptör bloke edici tedavi (tamoksifen) verilip verilmeyeceğini ve prognozu belirler. Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda meme kanserinde olduğu gibi akromegali hastalarında östrojen reseptör pozitiflik oranı ve gen ekspresyonu düzeyini belirleyerek klinik kullanımda yeri olup olamayacağını ortaya koymayı hedefledik.

Östrojenlerin ön hipofiz bezi gelişimini stimüle ettiği bilinmektedir ve bunların tümöröenezdeki rolü geniş kapsamlı araştırmalara tabi tutulmuştur. Kemiricilerdeki çalışmalar, prolaktinoma, GH ve TSH salgılayan adenomların gelişimi ile östrojenik maruziyet arasında ilişki olduğunu göstermiş olmasına rağmen, insanlarda östrojenin tümöre özgü potansiyeline ilişkin çalışmalar henüz yetersizdir (59, 60). Çalışmalarda normal hipofiz dokusunda laktotrop ve gonadotrop hücrelerde ER- α varlığı gösterilmiş, ancak somatotrop hücrelerde gösterilememiştir. İnsan hipofiz tümörlerinde östrojen reseptör pozitifliği ve prolaktinomalarındaki belirgin östrojen reseptör üstünlüğü geçmiş çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda östrojenin, prolaktinomaların gelişimi ve büyümesinde kritik bir rol oynadığı düşüncesini destekler niteliktedir (113, 114). Burdman ve arkadaşları hipofiz tümörlerinde östrojen reseptör pozitifliği ve prognoza etkisini belirlemeyi hedefledikleri çalışmalarına 1984 ile 2004 yılları arasında transfenoidal cerrahi ile opere edilen 26 nonfonksiyone adenom, 5 prolaktinoma, 8 akromegali, 2 cushing ve 1 mamosomatotrop adenomu olan hastayı almışlardır. Östrojen reseptörü için mikroskopi altında 10'dan fazla hücrede boyanma olması pozitiflik kriteri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %62'sini yani büyük çoğunluğunu nonfonksiyone adenomlu hastalar oluşturmalarına rağmen sadece 1 hastada ER pozitifliği tesbit edilmiş, prognozun diğer nonfonksiyone adenomlu hastalardan

farklı olmadığı görülmüştür. Cushingli hastalarda ER pozitifliği izlenmemiş. Prolaktinoması olan 5 hastanın ise 3'ünde (%60) ve mamosomatotrop adenomu olan hastada ER pozitifliği tespit edilmiş. ER pozitif prolaktinomalı hastaların adenom boyutlarının daha küçük olduğu ve mamosomatotroplu hastanın cerrahi sonrası remisyona girdiği ve ek tedavi gerektirmediği izlenmiş. 8 akromegali hastası içinden ise sadece 1 tanesinde ER pozitifliği tespit edilmiş ve bu hastada adenom boyutunun büyük, cerrahi ve medikal tedaviye cevapsız olduğu belirlenmiş. Burdman ve arkadaşları bu çalışmaları ile östrojen reseptörlerinin esas olarak prolaktin üreten hipofiz adenomları ve nadiren diğer adenomlarda bulunduğunu ortaya koymuşlar ve hasta sayısı az olmasına rağmen ER negatif prolaktinomalarda hastalığın daha agresif seyrettiğini düşünmüşlerdir (115).

Delgrange ve arkadaşları ise çalışmalarına 59 kadın, 30 erkek prolaktinoma nedeniyle opere edilmiş hastayı almışlar ve erkek prolaktinomalı hastaların düşük ER ekspresyonu ile karakterize olduğunu bulmuşlar ve bu sonuçları yüksek tümör evresi, tedaviye direnç, kötü prognoz ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmada bizim de çalışmamızda kullandığımız, ER için meme kanserinden uyarlanmış immünoreaktif skorlama sistemini kullanılmışlardır. 0'dan 12'ye kadar değişen bu skorlamada pozitif çekirdek yaygınlık yüzdesinin, boyanma şiddeti ile çarpımı baz alınmış. ER ile hiç boyanmayan için 0, %10 ve altındaki yaygınlıkta boyananlar için 1, %11-50 arasındaki yaygınlıkta boyananlar için 2, %51-79 arasındaki yaygınlıkta boyananlar için 3 ve %80 ve üzerindeki yaygınlıkta boyananlar için 4 değeri verilmiş, boyanma şiddeti için ise hiç boyanmayan için 0, hafif derecede boyanan için 1, orta derecede boyanan için 2, güçlü boyanan için ise 3 değeri verilmiş. Bu çalışmada ER- α için erkeklerde median değer 1 (0-8), kadınlarda 8 (0-12) olarak bulunmuş ($p<0.001$). ER- α ile adenom boyutu arasında ters korelasyon saptanmıştır ($r = -0.59$; $p<0.001$) (67).

GH, her iki cinsiyette de gonadal hormonlardan etkilenir. Östrojen GH salınımını uyarır, ancak bu artış SERM'ler ile engellenir (116, 117). Benzer şekilde testosteronun erkeklerde GH düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir, bu etki de yine SERM'ler tarafından engellenmiştir (118). Bu bulgular, testosteronun, hipofiz bezi içindeki yerel aromatzasyon yoluyla östrojene dönüştürüldükten sonra GH sekresyonunu düzenlediğini ortaya koymaktadır. Selek ve arkadaşları akromegalisi olan 38, prolaktinoması olan 26 ve nonfonksiyone adenomu olan 31 hastanın hipofiz adenom

örnekleri ve kontrol grubu olarak ise otopsi ile elde edilen 11 normal hipofiz doku örneği ile bir çalışma gerçekleştirmişler. Çalışmalarında akromegali hastalarında aromataz ekspresyonunu ve bunun tümör davranışı ve hastalık prognozu üzerine etkisini incelemeyi, aynı zamanda ER- α bakmayı hedeflemişler. Aromataz için sitoplazmik İHK boyanma ve ER için nükleer İHK boyanmayı baz alarak bir H skoru belirlemişler. Işık mikroskopta 400'lük büyütmede 10 alan seçilmiş, İHK boyanma yoğunluğu için negatif, zayıf, orta, güçlü ifadeleri kullanılmış ve her bir boyanma yoğunluğu için boyanan hücre yüzdeleri belirlenmiş. H skoru hesaplamak için [H skor = (zayıf yoğunlukta boyanan hücre yüzdesi x 1)+(orta yoğunlukta boyanan hücre yüzdesi x 2)+(güçlü yoğunlukta boyanan hücre yüzdesi x 3)] formülünü kullanmışlar. ER- α H skoru akromegali hastaları ve nonfonksiyone adenomlu hastalarda kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p<0.001$), ancak prolaktinomali hastalarinki ile kontrol grubundakiler arasında fark tespit edilmemiş ($p=0.31$). ER- α pozitifliği, kontrol grubundakilerin %91'inde, prolaktinoma grubundakilerin %69'unda, akromegali hastalarının %26'sında ve nonfonksiyone adenom hastalarının %35'inde tespit edilmiş ve gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuş. Prolaktinoma ve akromegali gruplarında hastaların Ki-67 skoru ile ER- α H skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuş ($p<0.01$; $r = 0.48$). ER- α H skoru remisyonda olan hastalarda remisyonda olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuş ($p=0.03$). Yine akromegali ve prolaktinoma grupları değerlendirildiğinde, aromataz ve ER- α ekspresyonunun, radyolojik invazivlik, preoperatif optik kiazma basısı ve hormonal yetmezlik ile korelasyon göstermediğini bulmuşlar. Preoperatif tümör boyutu ER- α H skoru ile pozitif yönde ($p=0.02$; $r = 0.383$) korelasyon göstermiş. Akromegali grubunda preoperatif GH düzeyleri aromataz H skorları ile pozitif korelasyon göstermiş ($p=0.04$, $r = 0.206$), ancak ER- α H skorları ile negatif korelasyon göstermiştir ($p=0.03$, $r = -0.223$). Aromataz enzimi ekspresyonu, farklı boyama yoğunlukları olan kontroller de dahil olmak üzere tüm doku örneklerinde tespit edilmiş. Tüm çalışma grupları içerisinde akromegali hastalarının, en yüksek aromataz H skoru ve en düşük ER- α H skoruna sahip olduğu bulunmuş. Büyük tümörlerin ER- α ekspresyon seviyeleri daha yüksek bulunmuş. Buna ek olarak, ER- α remisyonda olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada veriler birlikte ele alındığında, yüksek ER- α ekspresyonunun, negatif bir prognostik belirteç olabileceğini düşünülmüş. Çalışmadaki eksik olan noktanın ise aromataz ve ER-

α ekspresyonunun RT-PCR kullanılmadan yalnızca İHK yöntemleri ile değerlendirilmiş olması olduğu kanısına varılmış (119).

Çalışmamızda ise akromegali hastaları ile nonfonksiyone adenomu olan hastalarda ER- α için İHK boyanma ve ER gen ekspresyonu birlikte değerlendirildi. ER- α İHK boyanma için Delgrange ve arkadaşlarının meme kanserinden uyarladıkları immunoreaktif skorlama sistemi kullanıldı. ER- α ekspresyonu ise Selek ve arkadaşlarının çalışmalarındakinden farklı olarak ESR1 ve ESR2 genlerinin her biri için RT-PCR yöntemi ile belirlendi ve Ct değerleri (threshold cycle) bulundu (PCR ile ölçülen yüksek Ct değerleri gen ekspresyonunun azaldığını ifade etmektedir). Çalışmamızda ER ile İHK boyanma akromegali grubunda 10 (%31.3) hastada pozitifken, nonfonksiyone adenom grubunda 15 (%45.5) hastada pozitif. İki grup arasında ER pozitifliği, ER immünoreaktif skor, ESR1 ve ESR2 Ct değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadık ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da nonfonksiyone adenomu olan hastalara göre akromegali hastalarında, ESR1 gen ekspresyonunu 0.26 kat daha fazla, ESR2 gen ekspresyonunu ise 0.11 kat daha az bulduk. Tüm hastalarımızı remisyondan değerlendirildiğimizde ER immünoreaktif skoru ve ESR2 Ct değerleri açısından remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. ESR1 Ct değerini ise remisyonda olan hastalarda remisyonda olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk ($p=0.027$). Akromegali grubunda ER pozitif hastaların tamamının remisyonda olduğunu, remisyonda olan hastaların ise %47.6'sının ER pozitif olduğunu bulduk. Nonfonksiyone adenom grubunda ise ER pozitif 15 hastanın sadece 2'sinin (%13.3'ünün) remisyonda olduğunu, geri kalan 13 hastanın ise remisyonda olmadığını gözlemledik. Yani ER pozitifliğini akromegali grubunda sadece remisyonda olan hastalarda, nonfonksiyone adenom grubunda ise çoğunlukla remisyonda olmayan hastalarda tespit ettik.

Akromegali için korelasyon yönünden yaptığımız istatistiklerde IGF-1 ile ESR1 Ct ve ESR2 Ct değerleri arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki tespit ederken, IGF-1 değerleri ile ER immünoreaktif skor arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Aslında daha düşük Ct değerleri, gen ekspresyonundaki artışı işaret ettiğinden; sonuçlarımız, akromegalilerdeki yüksek IGF-1 seviyelerinde ESR1 ve ESR2 gen ekspresyonunun azaldığını göstermektedir. Adenom hacmi ve Ki-67 ile ESR1 Ct değerleri arasında

anlamalı pozitif yönde bir ilişki bulduk ve bu sonuçlar bize ESR1 gen ekspresyonu azaldıkça adenom hacminin arttığını göstermektedir.

Nonfonksiyone adenom için korelasyon yönünden yaptığımız istatistiklerde, nonfonksiyone adenom grubunda IGF-1, adenom hacmi, ER immünoreaktif skor ile ESR1 Ct ve ESR2 Ct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. ESR1 ile Ki-67 ve p53 arasında ilişki bulamazken, p53 ile ESR2 arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki tesbit ettik, bu sonuç ESR2 gen ekspresyonu azaldıkça p53 mutasyon oranının arttığını göstermektedir.

Çalışmamız akromegali hastaları için; artan adenom hacmi, IGF-1 ve Ki-67 indeksi gibi yüksek olmaları durumunda ileri hastalığı gösteren bulguların varlığında ESR1 gen ekspresyonunun azaldığını ve dolayısıyla ESR1 gen ekspresyonunun fazla olduğu durumlarda akromegalinin prognozunun iyi seyrettiğini düşündürmüştür. Çalışmamız akromegali hastaları için ESR1 ve ESR2 gen ekspresyonunun PCR yöntemi ile tesbit edildiği ve prognoz ile ilişkilendirildiği literatürdeki bilindiği kadarıyla ilk çalışma niteliğindedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayıları her iki grup için benzerdi. Akromegalisi olan hastaların yaş ortalaması nonfonksiyone adenomu olan hastalarinkine göre daha düşük bulundu. Akromegalisi olan grupta erkek/kadın oranı hemen hemen benzerken, nonfonksiyone adenomu olan grupta erkek hasta sayısı kadınların iki katından daha fazlaydı.
2. Akromegali hastalarında IGF-1 ile IGFBP-3 arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu, IGF-1 değerleri ile adenom çapı ve hacmi arasında ilişki tespit edilemedi.
3. Akromegali hastalarında nonfonksiyone adenomlu hastalara göre daha az sıklıkta hipofiz hormon yetmezliği olduğu tespit edildi. Her iki grupta da en sık gonadal eksiklik izlenirken ikinci sıklıkta ACTH eksikliği, en az sıklıkta ise TSH eksikliği görüldü.
4. Adenom çap ve hacmi akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna göre daha düşük bulundu. Her iki grupta da en sık makroadenom izlenirken nonfonksiyone adenom grubunda mikroadenom izlenmediği ve dev adenomların akromegali grubuna göre daha sık izlendiği görüldü.
5. Optik kiazma basısı ve kavernöz sinüs infiltrasyonun nonfonksiyone adenom grubunda daha sık görüldüğü ve bu hastalarda cerrahi sonrası remisyon oranının daha düşük olduğu, postoperatif MR görüntülerinde ise rezidünün daha sık olduğu bulundu. Yine nonfonksiyone adenom olgularında bası semptomlarının daha sık izlendiği görüldü. Akromegali grubunda da remisyonda olmayan hastaların %75'inin yine kavernöz sinüs infiltrasyonu olan hastalar olduğu bulundu.

6. Akromegali grubunda dokuların yoğunluklu olarak GH ile beraber PRL ile de immünohistokimyasal pozitif boyandığı ve bir hasta haricinde hormonal olarak PRL aşırı salınımı izlenmediği bulundu. Aynı zamanda akromegali hastalarının sessiz gonadotrop özellik de gösterdiği bulundu (%38.2).
7. Nonfonksiyone adenom grubunun sıklıkla sessiz gonadotrop özellik gösterdiği bulundu (%84.4) ve bu oran çalışmamızda literatürdekinden daha yüksekti.
8. Ki-67 proliferasyonu açısından iki grup arasında fark bulunmadı, p53 mutasyon pozitifliği ise akromegali grubunda nonfonksiyone adenom grubuna göre daha fazla hastada saptandı.
9. Her iki hasta grubu genel olarak değerlendirildiğinde remisyonda olan ve olmayan hastalar arasında Ki-67 ve p53 değerleri açısından fark bulunmadı.
10. Akromegali ve nonfonksiyone adenom grupları arasında ER ile immünohistokimyasal pozitif boyanma, ER immünoreaktif skor, ESR1 ve ESR2 Ct değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da akromegali hastalarında nonfonksiyone adenomlu hastalara göre ESR1 gen ekspresyonunun daha fazla, ESR2 gen ekspresyonunun ise daha az olduğu bulundu.
11. Her iki hasta grubu genel olarak değerlendirildiğinde ESR1 Ct değeri remisyonda olan hastalarda, remisyonda olmayan hastalara göre anlamlı düşük bulundu, bu sonuç bize remisyonda olan hastalarda ESR1 gen ekspresyonunun daha fazla olduğunu ve ESR1 gen ekspresyonu arttıkça prognozun daha iyi seyrettiğini düşündürdü. ESR2 Ct değeri ve ER immünoreaktif skor açısından ise remisyonda olan ve olmayan hastalar arasında fark tespit edilmedi.
12. ER pozitifliği akromegali grubunda sadece remisyonda olan hastalarda tesbit edilirken, nonfonksiyone adenom grubunda ise çoğunlukla remisyonda olmayan hastalarda tespit edildi.
13. Akromegali hastalarında yüksek IGF-1 seviyelerinin, düşük ESR1 ve ESR2 gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulundu. IGF-1 seviyeleri ile ER immünoreaktif skor arasında ilişki tespit edilmedi.

14. Akromegali hastalarında adenom hacmi ile ESR2 gen ekspresyonu arasında ilişki bulunmazken, ESR1 gen ekspresyonu fazla olan hastalarda adenom hacminin düşük olduğu bulundu.

15. Nonfonksiyone adenomlu hastalarda adenom hacmi ile ESR1, ESR2 gen ekspresyonu ve ER immünoreaktif skor arasında ilişki tespit edilmedi.

16. Her iki grup hastalarında da ER gen ekspresyonu ile ER ile pozitif immünohistokimyasal boyanma arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

17. Sonuçlarımız, akromegalili ve nonfonksiyone adenomlu hastalarda östrojen reseptör pozitiflik oranlarının ve gen ekspresyon seviyelerinin benzer olduğunu göstermiş, aynı zamanda akromegali hastaları için östrojen reseptör pozitifliğinin ve her iki grup hastaları için ise ESR1 gen ekspresyon seviyesinin yüksek olmasının iyi prognoz belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, akromegali hastalarında östrojen reseptörünün ve gen ekspresyonunun rutinde bakılmasının gerekliliğini ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta ile daha ileri çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ziyal İ, Erbaş T. Hipofiz Adenomları (1. baskı). Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 2010.
2. Kaur K, Maas D. Hypothalamic-pituitary axis. in: Benjamin IJ (eds), Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. (9th ed). Elsevier Health Sciences, Philadelphia 2016, pp. 624-633.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:(1):101-122.
4. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. Pituitary 2016;19:(3):262-267.
5. Starke RM, Raper DMS, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:(8):3190-3198.
6. Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:(11):3933-3951.
7. Shimon I, Barkan A. Estrogen treatment for acromegaly. Pituitary 2012;15:(4):601-7.
8. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Estrogens and selective estrogen receptor modulators in acromegaly. Endocrine 2016;54:(2):306-314.

9. Standring S. Pituitary gland. in:Standring S (eds), Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. (41st ed). Elsevier Health Sciences, 2016, pp. 359-361.
10. Lang J. Hypophyseal region. in:Lang J (eds), Skull Base and Related Structures: Atlas of Clinical Anatomy. (2nd ed). Schattauer Verlag, Germany 2001, pp. 172-207.
11. Guyton AC, Hall JE. Pituitary hormones and their control by the hypothalamus. in:Hall JE (eds), Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. (13th ed). Elsevier, United States of America 2016, pp. 939-951.
12. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97:(9):2990-3011.
13. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Endocr Rev 2013;34:(2):239-277.
14. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? Acta Neuropathol 2006;111:(1):1-7.
15. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. Frontiers in Endocrinology 2015;6:97.
16. Kaye AH, Laws Jr ER. Pituitary tumors. in:Kaye AH, Laws Jr ER (eds), Brain Tumors: An Encyclopedic Approach. (3rd ed). Elsevier Health Sciences, 2012, pp. 987-994.
17. DeLellis RA. Pituitary tumors. in:DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. (3rd ed). IARC Press, Lyon 2004, pp. 10-47.
18. Sav A, Rotondo F, Syro LV, et al. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2015;44:(1):99-104.

19. Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of pituitary pathology. in: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA (eds), *Handbook of Clinical Neurology, Clinical Neuroendocrinology*. (3rd ed). Elsevier, 2014, pp. 151-167.
20. Cottier J-P, Destrieux C, Brunereau L, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 2000;215(2):463-469.
21. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol* 2010;72(3):377-382.
22. Hoskuldssdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 2015;18(6):803-807.
23. Landis CA, Masters SB, Spada A, et al. GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989;340(6236):692-696.
24. Ronchi CL, Peverelli E, Herterich S, et al. Landscape of somatic mutations in sporadic GH-secreting pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2016;174(3):363-372.
25. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van der Spuy J, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2390-2401.
26. Daly AF, Vanbellinghen J-F, Khoo SK, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1891-1896.
27. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol Metab* 2012;2012:1-10.
28. Wang YY, Higham C, Kearney T, et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited—the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol* 2012;76(3):399-406.
29. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3141-3148.

30. Akın F, Deyneli O, Ertörer E ve ark. Akromegali. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. (9. baskı). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara 2016, pp. 9-17.
31. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, et al. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:(05):225-230.
32. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:(1):102-152.
33. Korkmaz S, Çakır İ, Bayram F, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in acromegaly before and after treatment. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2014;1:22-7.
34. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol* 2016;175:(4):R147-R156.
35. Bayram F, Gedik VT, Demir Ö, et al. Epidemiologic survey: reference ranges of serum insulin-like growth factor 1 levels in Caucasian adult population with immunoradiometric assay. *Endocrine* 2011;40:(2):304-309.
36. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006;83:(3-4):200-204.
37. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 µg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:(4):175-180.
38. Strasburger CJ, Bidlingmaier M. How robust are laboratory measures of growth hormone status? *Horm Res Paediatr* 2005;64:(Suppl. 2):1-5.
39. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol* 2009;71:(2):166-170.
40. Kim EH, Oh MC, Lee EJ, Kim SH. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly. *Neurosurgery* 2012;70:(5):1106-1113.

41. Metzger DL, Kerrigan JR. Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):513-518.
42. De Marinis L, Mancini A, Izzi D, et al. Inhibitory action on GHRH-induced GH secretion of chronic tamoxifen treatment in breast cancer. *Clin Endocrinol* 2000;52(6):681-686.
43. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* 2002;20(4):339-48.
44. Wade AN, Baccon J, Grady MS, et al. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol* 2011;165(1):39-44.
45. Ioachimescu AG, Eiland L, Chhabra VS, et al. Silent corticotroph adenomas: Emory University cohort and comparison with ACTH-negative nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2012;71(2):296-304.
46. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):625-638.
47. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol* 2011;102(1):129-138.
48. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors. in: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA (eds), *Handbook of Clinical Neurology, Clinical Neuroendocrinology*. (3rd ed). Elsevier, 2014, pp. 167-185.
49. Nishioka H, Hara T, Usui M, Fukuhara N, Yamada S. Simultaneous combined supra-infrasellar approach for giant/large multilobulated pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2012;77(3):533-539.
50. Mortini P, Barzaghi R, Losa M, Boari N, Giovanelli M. Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients. *Neurosurgery* 2007;60(6):993-1004.

51. Chang EF, Zada G, Kim S, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2008;108:(4):736-45.
52. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:(3):239-247.
53. Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. in: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. (13th ed). Elsevier Health Sciences, Canada 2015, pp. 232-300.
54. Minniti G, Scaringi C, Poggi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response. *Eur J Endocrinol* 2015;172:(4):433-441.
55. Pearson H. Genetics: what is a gene? *Nature* 2006;441:(7092):398-401.
56. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med* 1999;246:(2):133-8.
57. Kurz SG, Dennison KL, Samanas NB, et al. Ept7 influences estrogen action in the pituitary gland and body weight of rats. *Mammalian Genome* 2014;25:(5-6):244-252.
58. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:(5):340-52.
59. Minematsu T, Miyai S, Kajiya H, et al. Recent progress in studies of pituitary tumor pathogenesis. *Endocrine* 2005;28:(1):37-41.
60. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:(11):1603-18.
61. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, et al. Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:(6):431-41.
62. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res* 2001;29:(14):2905-2919.

63. Sundarajan C, Liao W, Roy AC, Ng SC. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF. *Mol Hum Reprod* 1999;5(9):797-802.
64. Mun MJ, Kim J-H, Kim T-H, Hwang J-Y, Jang W-C. Associations between Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and Endometriosis. *Journal of Korean Society of Menopause* 2013;19(2).
65. Lund JDD. Estrogen receptor. in: *The Estrogen Receptor*, Bachelor's Thesis. Denmark 2005, pp. 2-4.
66. Davies BM, Carr E, Soh C, Gnanalingham KK. Assessing size of pituitary adenomas: a comparison of qualitative and quantitative methods on MR. *Acta Neurochir* 2016;158(4):677-83.
67. Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related difference in tumor growth. *Eur J Endocrinol* 2015;172(6):791-801.
68. Gibson UE, Heid CA, Williams PM. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res* 1996;6(10):995-1001.
69. Wong ML, Medrano JF. Real-time PCR for mRNA quantitation. *Biotechniques* 2005;39(1):75-85.
70. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001;29(9):e45-e45.
71. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4268-75.
72. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary* 2013;16(1):115-21.
73. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, et al. Prognostic factors obtained from long-term follow-up of pituitary adenomas and other sellar tumors. *Turk Neurosurg* 2013;24(5):679-687.

74. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):379-387.
75. Berkmann S, Schlaffer S, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(12):2233-43; discussion 2243.
76. Van Bunderen CC, Van Varsseveld NC, Baayen JC, et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. *Pituitary* 2013;16(2):158-67.
77. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(3):597-614.
78. Messerer M, De Battista JC, Raverot G, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal: personal experience and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2011;30(4):E11.
79. Brochier S, Galland F, Kujas M, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163(2):193-200.
80. Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(3):380-5.
81. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(2):169-77.
82. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary* 2012;15(1):71-83.

83. Melmed S, Jameson JL. Anterior pituitary tumor syndromes. in:Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. (19th ed). McGraw-Hill Education, 2015, pp. 2261-2274.
84. Chanson P, Salenave S, P Kamenicky. Acromegaly. in:Fliers E, Korbonits M, Romijn JA (eds), Handbook of Clinical Neurology, Clinical Neuroendocrinology. (3rd ed). Elsevier, 2014, pp. 197-219.
85. Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *Neurosurg Focus* 2010;29:(4):E2.
86. Tuna MM, Karakiliç E, Basaran MN, et al. Immunostaining results of growth hormone secreting adenomas and their correlation with laboratory findings. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016;20:(3).
87. Arasho BD, Schaller B, Sandu N, Zenebe G. Gender-related differences in pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:(10):567-72.
88. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, et al. Is positive staining of non-functioning pituitary adenomas for luteinizing hormone associated with a poor prognosis? *Turk Neurosurg* 2016;27:(1):6.
89. De Caro MBD, Solari D, Pagliuca F, et al. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurg Rev* 2017;40:(1):105-114.
90. Zheng X, Li S, Zhang W, et al. Current biomarkers of invasive sporadic pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016;77:(6):658-667.
91. Syro LV, Rotondo F, Kovacs K. Biomarkers of acromegaly. *Endocrine* 2015;49:(1):4-5.
92. Chang K, Ding I, Kern FG, Willingham MC. Immunohistochemical analysis of p53 and HER-2/neu proteins in human tumors. *J Histochem Cytochem* 1991;39:(9):1281-7.
93. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat* 2014;35:(6):672-88.
94. Tanizaki Y, Jin L, Scheithauer BW, et al. P53 gene mutations in pituitary carcinomas. *Endocr Pathol* 2007;18:(4):217-22.

95. Oliveira MC, Marroni CP, Pizarro CB, et al. Expression of p53 protein in pituitary adenomas. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(5):561-5.
96. Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K, Pernicone PJ, Laws ERJ. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery* 1996;38(4):765-70; discussion 770-1.
97. Kucuk A, Bayram F, Ozturk F, et al. Evaluation of aggressive behavior and invasive features of pituitary adenomas using radiological, surgical, clinical and histopathological markers. *Turk Neurosurg* 2016;26(5):671-677.
98. Jane Jr JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2732-2740.
99. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary* 2013;16(4):459-464.
100. Van Der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1589-1597.
101. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3956-60.
102. Jorgensen JO, Christensen JJ, Krag M, et al. Serum insulin-like growth factor 1 levels in growth hormone-deficient adults: influence of sex steroids. *Horm Res* 2004;62 Suppl 1:73-6.
103. Stone JC, Clark J, Cuneo R, Russell AW, Doi SA. Estrogen and selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies. *Pituitary* 2014;17(3):284-95.
104. Colletti RB, Roberts JD, Devlin JT, Copeland KC. Effect of tamoxifen on plasma insulin-like growth factor I in patients with breast cancer. *Cancer Res* 1989;49(7):1882-4.

105. Parkinson C, Ryder WDJ, Trainer PJ. The relationship between serum GH and serum IGF-I in acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:(11):5240-5244.
106. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:(4):1324-1330.
107. Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:(3):725-31.
108. Takano T, Saito J, Soyama A, et al. Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J* 2006;53:(2):209-212.
109. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:(10):4680-7.
110. Cozzi R, Barausse M, Lodrini S, Lasio G, Attanasio R. Estroprogestinic pill normalizes IGF-I levels in acromegalic women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:(4):347-52.
111. Cozzi R, Attanasio R, Oppizzi G, et al. Effects of tamoxifen on GH and IGF-I levels in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1997;20:(8):445-51.
112. Dimaraki EV, Symons KV, Barkan AL. Raloxifene decreases serum IGF-I in male patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:(4):481-7.
113. Machiavelli GA, Rivolta CM, Artese R, Basso A, Burdman JA. Expression of c-myc and c-fos and binding sites for estradiol and progesterone in human pituitary tumors. *Neurol Res* 1998;20:(8):709-12.
114. Shupnik MA, Pitt LK, Soh AY, et al. Selective expression of estrogen receptor α and β isoforms in human pituitary tumors 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:(11):3965-3972.

115. Burdman JA, Pauni M, Heredia Sereno GM, Bordon AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. *Horm Metab Res* 2008;40(8):524-7.
116. Birzniece V, Sutanto S, Ho KK. Gender difference in the neuroendocrine regulation of growth hormone axis by selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):E521-7.
117. Birzniece V, Meinhardt UJ, Gibney J, et al. Differential effects of raloxifene and estrogen on body composition in growth hormone-replaced hypopituitary women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1005-12.
118. Weissberger AJ, Ho KK. Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: evidence for the role of aromatization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1407-12.
119. Selek A, Cetinarslan B, Gurbuz Y, et al. Aromatase enzyme expression in acromegaly and its possible relationship with disease prognosis. *Endocrine* 2015;49(1):250-7.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Selma ÖZTÜRK'e ait "Akromegalide İmmunhistokimyasal Olarak Östrojen Reseptör Seviyesi ve Östrojen Gen Ekspresyon Düzeylerinin Belirlenerek Klinik İle İlişkisinin Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, aşağıdaki jüri tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :/...../2017

İmza

Başkan : Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Üye : Doç. Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA

Üye : Doç. Dr. Ahmet KARAMAN