

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİ A.B.D

**HİPOFİZ ADENOMLARINA ENDOSKOPIK
ENDONAZAL TRANSSFENOİDAL YAKLAŞIM**

Dr. Mahmut SERTDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2021

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİ A.B.D

**HİPOFİZ ADENOMLARINA ENDOSKOPIK
ENDONAZAL TRANSSFENOİDAL YAKLAŞIM**

Dr. Mahmut SERTDEMİR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2021

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bitmeyen sabırları ile bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran ve saygı dolu bir klinikte çalışma ortamı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Yalçın KOCAOĞULLAR, Prof. Dr. A. Önder GÜNEY ve özellikle üzerimde emekleri olan hocalarım, abilerim Doç. Dr. Fatih KESKİN, Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ, Dr. Öğr. Üyesi Densel ARAÇ'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı arz ederim. Belli bir süre çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden istifade etmeye çalıştığım değerli büyüklerim Prof. Dr. Erdal KALKAN, Doç. Dr. Bülent KAYA ve Op. Dr. Yaşar KARATAŞ hocalarıma sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı arz ederim.

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

Bugünlere gelmeme vesile olan ve yaklaşık 25 yıllık eğitim sürecimde desteklerini esirgemeyen ANNEME ve BABAMA sonsuz teşekkür ederim.

Uzun, zorlu ve yorucu uzmanlık eğitimim boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve fedakârlıklardan dolayı HAYAT ARKADAŞIM, BİRİCİK, SEVGİLİ EŞİME sonsuz şükranlarımı sunarım.

Gönlümüze neşe ve renk katan biricik oğlum Muhammed Beyazıt'a...

II.İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	i
II.İÇİNDEKİLER.....	ii
III.ÖZET.....	vi
IV.ABSTRACT.....	viii
V.KISALTMALAR.....	x
VI.GÖRSEL LİSTESİ.....	xi
VII.RESİM LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1 Tarihçe.....	15
2.2. <i>Epidemiyoloji</i>	18
2.3. <i>Anatomi</i>	19
2.3.1. <i>Nazal Kavite Anatomisi</i>	20
2.3.2. <i>Sfenoid Sinüs Anatomisi</i>	21
2.3.3. <i>Sella Tursika Anatomisi</i>	23
2.3.4. <i>Diafragma Sella Anatomisi</i>	25
2.3.5. <i>Hipofiz Bezi</i>	25
2.3.6. <i>Hipofizin Vasküler Yapıları ve Portal Sistem</i>	25
2.3.7. <i>Komşu Nörovasküler Yapılar</i>	28
2.4. <i>Fizyoloji</i>	31
2.5. <i>Patoloji</i>	33

2.6. Sınıflama	35
2.6.1. <i>Histolojik Sınıflandırma</i>	35
2.6.2. <i>Fonksiyonel Sınıflandırma</i>	35
2.6.3. <i>İmmünohistokimyasal Sınıflandırma/Elektron Mikroskopik Sınıflandırma</i> ...	36
2.6.4. <i>Radyolojik Sınıflandırma</i>	38
2.7. Ayırıcı Tanı	42
2.8. Hipofiz Adenomu Fizyopatolojisi	44
2.9. Hipofiz Adenomu Histopatolojisi	44
2.9.1. <i>Adenohipofizer Hücre Farklılaşma Yolları</i>	44
2.9.2. <i>Hipofiz Adenomlarında Tümöregenez</i>	45
2.10. Radyolojik Bulgular	46
2.11. Klinik Belirti ve Bulgular	49
2.11.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları	50
2.11.1.1. <i>Klinik Belirti ve Bulgular</i>	51
2.11.1.2. <i>Laboratuvar Değerlendirmesi</i>	52
2.11.1.3. <i>Medikal Tedavi</i>	52
2.11.1.4. <i>Cerrahi Tedavi</i>	53
2.11.1.5. <i>Radyasyon Tedavisi</i>	56

2.11.2. Growth Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları	56
2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	56
2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	57
2.11.2.3. Cerrahi Tedavi.....	58
2.11.2.4. Medikal Tedavi.....	59
2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi.....	60
2.11.3. Kortikotrop Adenomlar.....	60
2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	61
2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	62
2.11.3.3. Cerrahi Tedavi.....	63
2.11.3.4 Radyasyon Tedavisi.....	64
2.11.3.5 Medikal Tedavi.....	65
2.11.3.6. Bilateral Adrenalektomi.....	65
2.11.4 Tirotrop Adenomlar.....	66
2.11.5 Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları.....	67
2.12 Cerrahi Yaklaşımlar.....	68
2.12.1 Transsfenoidal Yaklaşımlar.....	69
2.12.1.1 Endoskopik Yaklaşım.....	71
2.12.1.2 Tümör Çıkarılması.....	74
2.12.1.3 Rekonstrüksiyon ve Kapama.....	76
2.12.1.4 Diğer Endonazal Yaklaşımlar.....	76
2.12.1.5 Sublabial Yaklaşım.....	77
2.12.1.6. Komplikasyonlar.....	77
3.3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	79
3.1 Endoskopik Yöntem.....	80

<i>3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi</i>	81
4.BULGULAR	82
5.TARTIŞMA	86
6. SONUÇ	90
7. KAYNAKLAR	92
8.EKLER	103



III.ÖZET

HİPOFİZ ADENOMLARINA ENDOSKOPIK ENDONAZAL TRANSSFENOİDAL YAKLAŞIM

Dr. Mahmut SERTDEMİR

Amaç: Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde uyguladığımız endoskopik yöntem sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi

Yöntem ve Gereçler: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğinde Şubat 2014 – Aralık 2020 tarihleri arasında endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım ile opere edilen 100 hipofiz adenomlu olgunun yaşı, cinsiyeti, patolojisi, biyokimyasal tetkikleri ve görüntüleme sonuçları ile işlem başarı oranları, komplikasyon ve rezidü oranları belirlenerek literatür ile kıyaslaması yapılmıştır.

Bulgular: Endoskopik endonazal transsfenoidal yolla opere ettiğimiz 100 hastanın %57'si kadın, %43'ü erkek oluydu. Hastaların %84'ünün makroadenom ve geri kalan %16'sının mikroadenom olduğu belirlendi. Hormonal aktivite yönünden olguların %29'unun akromegali, %4'ünün prolaktinoma, %6'sının da Cushing hastası olduğu; %61'inin ise non-fonksiyonel adenomu olduğu görüldü. Adenomların Knosp evrelemesi %25 evre 0, %23 evre1, %16 evre 2, %7 evre 3a, %9 evre 3b ve %20 evre 4 olarak saptandı. Non-fonksiyonel adenomların preop ortalama hacmi $9,84 \pm 9,79$ cm³ olarak tespit edildi, postop hacmi ise $2,35 \pm 3,79$ cm³ olarak belirlendi. Ameliyat sonuçlarına göre non-fonksiyonel adenomlarda %75,82 oranında hacimsel azalma tespit edildi. Non-fonksiyonel adenomların %10'unda postop rezidü tümör bırakıldığı tespit edildi. Hormon aktif hipofiz adenomlarının remisyon kriterleri baz alındığında; akromegalik hastaların %51,72'si, cushing hastalarının %50'si ve prolaktinomalı olguların %25'inde remisyon sağlandığı görüldü. Komplikasyonları değerlendirdiğimizde hastaların %9'unda BOS fistülü, %32'sinde geçici DI, %1'inde pnömosefali olduğu görüldü. Rekürren adenom nedeniyle opere edilen 2 hasta (%2) dan 1'i sepsis, 1'i de intrakranial hematoma nedeniyle exitus oldu.

Sonuç:Endoskopik transsfenoidal yöntemin uygun vakalarda kullanıldığında güvenli ve etkili bir yöntem olduğu tespit edilmiştir. Yöntemin etkinliği ve güvenilirliği cerrahi tecrübe ile belirgin şekilde artmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın literatürdeki geniş mevcut serilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler:endoskopik, transsfenoidal, hipofiz, adenom, rezidü, remisyon

İletişim:mahmutsertdemir25@gmail.com



IV.ABSTRACT

ENDOSCOPIC ENDONASAL TRANSSPHENOIDAL APPROACH FOR PITUITARY ADENOMAS

Mahmut SERTDEMİR, MD

Aim: Retrospective evaluation of the results of the endoscopic method used in the surgical treatment of pituitary adenomas.

Methods: Between February 2014 – December 2020, 100 patients operated for pituitary adenoma with endoscopic endonasal transsphenoidal approach in University of Necmettin Erbakan Meram, Faculty of Medicine Hospital. All patients compared with the terms of age, gender, biochemical examinations, pathology, radiology, procedure related success rate, complications and residual adenoma. Results were compared with the other retrospective studies.

Results: 100 patients underwent endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. There was female predominance (57%). Lesions included 84% macroadenomas and 16% microadenomas. In terms of hormonal activity, 29% of the cases had acromegaly, 4% had prolactinoma, 6% had Cushing's disease. 61% were found to have non-functional adenoma. Knosp staging of adenomas was determined as 25% stage 0, 23% stage 1, 16% stage 2, 7% stage 3a, 9% stage 3b and 20% stage 4. The preop mean volume of non-functional adenomas was determined as $9.84 \pm 9.79 \text{ cm}^3$, and the postop volume was determined as $2.35 \pm 3.79 \text{ cm}^3$. According to the results of the surgery, 75.82% volumetric reduction was achieved in non-functional adenomas. Postoperative residual tumor was found in 10% of non-functional adenomas. Based on remission criteria of hormone-active pituitary adenomas; remission was achieved in 51.72% of acromegalic patients, 50% of Cushing patients and 25% of prolactinomas. When we evaluated the complications 9% of the patients had CSF fistula, 32% had

temporary DI, and 1% had pneumocephaly. Two patients with recurrent adenomas died due to sepsis and intracranial hematoma.

Conclusion: The endoscopic transsphenoidal approach is a safe and effective method when used in appropriate cases. The efficiency and reliability of the method increases significantly with the surgical experience. Our results seem to be compatible with the large series available in the literature.

Keywords: Endoscopic, Transsphenoidal, Pituitary, Adenoma, Residue, Remission

E-mail address: mahmutsertdemir25@gmail.com



V. KISALTMALAR

- ✓ **PRL:** Prolaktin
- ✓ **ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- ✓ **GH:** Büyüme Hormonu
- ✓ **GHRH:** Büyüme Hormonu Serbestletici Hormon
- ✓ **TSH:** Tiroid Stimülan Hormon
- ✓ **FSH:** Folikül Stimülan Hormon
- ✓ **LH:** Lüteinizan Hormon
- ✓ **ADH:** Antidiüretik Hormon
- ✓ **CRH:**Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
- ✓ **TRH:**Tirotropin Serbestleştirici Hormon
- ✓ **GnRH:** Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
- ✓ **PIF:** Prolaktin İnhibitör Faktör
- ✓ **IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
- ✓ **MEN:** Multiple Endokrin Neoplazi
- ✓ **SSTR:** Somatostatin Reseptörü
- ✓ **DI:** Diabetes İnsipitus
- ✓ **OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- ✓ **İKA:** İnternal Karotid Arter
- ✓ **BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı
- ✓ **BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- ✓ **MRG:** Manyetik Rezosans Görüntüleme
- ✓ **PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi
- ✓ **IPS:** İnteriyer Petrozal Sinüs Örneklemesi
- ✓ **ELD:**Eksternal Lomber Drenaj
- ✓ **KBB:** Kulak Burun Boğaz
- ✓ **BMP:** Bone Morphogenic Protein
- ✓ **FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü
- ✓ **MSH:** Melanosit Stimüle Edici Hormon
- ✓ **ACA:** Anterior Serebral Arter
- ✓ **MS:** Milattan Sonra
- ✓ **yy:** Yüzüncü Yıl

VI.GÖRSEL LİSTESİ

Görsel 1: Harvey Williams Cushing

Görsel 2: Nazal Septumu Oluşturan Kemiklerin, Sfenoid Sinüs ve Sellanın Lateral Görünümü

Görsel 3: Sfenoid Sinüs Tipleri

Görsel 4: Midsagittal Kesitte Corpus Sphenoidale'nin Yandan Görünümü

Görsel 5: Diafragma Sella ve Çevre Nörovasküler Yapılar

Görsel 6: Hipofiz ve Karotid Arter

Görsel 7: Hipofiz Bezinin Anatomisi

Görsel 8: Hipotalamus ve Hipofiz Bezinin Vaskülarizasyonu

Görsel 9: Sellar Bölgenin Nörovasküler Komşulukları

Görsel 10: Kiazma Tipleri

Görsel 11: Hormon Salhılayan Hücrelerin Hipofiz Bezi İçerisinde Topografik Dağılımı

Görsel 12: Hipofiz Adenomlarının Fonksiyonel ve Sitodiferansiyasyon Temelli Sınıflaması

Görsel 13: Hipofiz Adenomlarının 2017 Dünya Sağlık Örgütü (Who) Sınıflandırması

Görsel 14: Boyutsal Sınıflandırma

Görsel 15: Radyojik-Anatomik-Cerrahi Sınıflama-Sella Tursika Hardy J, Vezina JI

Görsel 16: Hardy ve Vezina Sınıflaması

Görsel 17: Radyojik-Anatomik-Cerrahi Sınıflama-Ekstrasellar Uzanım Wilson Cb

Görsel 18: Kavernöz Sinüs Tutulumu (Knosp E)

Görsel 19: Knosp Sınıflaması

Görsel 20: Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler

Görsel 21: Hipofiz Adenomlarında Tümörögenез Modeli

Görsel 22: Sella Tursikaya Transsfenoidal Yaklaşımlar

Görsel 23: Transsfenoidal Yaklaşımda Hasta Pozisyonu

Görsel 24: Endoskopik Nazal Aşama

Görsel 25: Endoskopik Sella Anatomisi (Kadavra Çalışması)

Görsel 26: Transsfenoidal Cerrahinin Komplikasyon Oranları

Görsel 27: Transsfenoidal Cerrahi Yaklaşımın Komplikasyonları

Görsel 28: Tümör boyutları ile cinsiyet arasındaki dağılım grafiği

Görsel 29: Tümör cinslerinin görülme oranı grafiği

Görsel 30: Tümörün, Knosp Evrelemesine göre dağılım grafiği

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Kliniğimizden opere edilen bir makroadenom olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG görüntüsü

Resim 2: Kliniğimizde opere edilen bir makroadenom olgusunun kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitinde adenomun Hardy Vezina Sınıflaması Evre-3C ile uyumlu görüntüsü

Resim 3: Kliniğimizde opere edilen bir makroadenom olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitinde adenomun Knosp Evre-3 ile uyumlu görüntüsü

Resim 4: Kliniğimizde opere edilen tüberkulum sella meningiomu olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitleri

Resim 5: Kliniğimizden makroadenom olgusuna ait spot sella grafi

Resim 6: Kliniğimizden makroadenom olgusuna ait paranazal sinüs bt

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Primer intrakranial tümörlerin %10-15'ini oluşturan hipofiz adenomları, adenohipofizden gelişir ve benign neoplaziler olarak değerlendirilirler. Otopsi incelemelerinde yapılan işlemin sensitivitesine bağlı rastlanma oranı %1-35 arasında (1), radyolojik serilerde ise bu oran %10-40 arasında izlenmektedir (2). Bu adenomlar, sella tursika içerisinde yerleşik olan hipofiz bezinin anatomik yerleşimiyle ilişkili olup; nöral, vasküler, osseöz ve meningeal yapılar olmak üzere birçok yapıyla ilişki içerisinde dir.

Hipofiz adenomları her ne kadar benign karakterli olsa da; salgıladıkları hormonlara bağlı olarak vücudun neredeyse tüm biyolojik süreçlerini etkiler ve bu nedenle morbitide veya mortaliteye sebep olabilirler. Bu adenomlarının tanısı, tedavisi ve takibi nöroşirürji, endokrinoloji ve radyocerrahi içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Hipofiz adenomlarının tedavisinde cerrahi hedef; köken aldığı anterior hipofiz dokusuna herhangi bir zarar vermemek ve hipotalamo-hipofizer aksı etkilemeden kitlenin eksizyonunu sağlamaktır. Ayrıca anormal hormonal yapının regülasyonu ile birlikte metabolik etkilerinin düzeltilmesi ve kitlenin lokal basısına bağlı olarak meydana gelen klinik ve nörolojik semptomların giderilmesidir.

Nöroşirürjikal her alanda olduğu gibi hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde de seneler içerisinde ilerleme kaydedilmiştir. Cerrahlar, hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk olarak transkranyal yaklaşımı benimsemiş ve geliştirmiştir. Sonrasında ise yüksek morbidite ve mortalite oranlarından dolayı daha az invaziv yöntemler bulmaya yönelmişlerdir. İlerleyen zamanlarda transsfenoidal cerrahi yönteminin transkranyal yaklaşıma göre daha az invaziv olması, cerrahi işlemin kolaylığı, araknoid dışı bir yaklaşım oluşu, mortalite ve morbidite oranlarının azalması, hastanede yatış süresini kısaltması, hastaların tedaviye yanıtı ve iyileşme sürecine daha iyi uyum sağlaması nedeniyle ilk tercih olarak benimsenmiştir.

Transsfenoidal cerrahi işlemin artması ile cerrahlar bu tekniği geliştirmeye yönelmişlerdir. İlk olarak mikroskop ile başlayan teknolojik yenilikleri skopi, nöronavigasyon, intraoperatif MRG ve endoskop takip

etmiştir. Endoskop, dar alanda daha iyi görüş sağladığı için cerrahlar tarafından tercih edilmeye başlanmıştır. Binoküler mikroskop, üç boyutlu güzel bir görüş sağlar, yine derinliğini çok iyi göstermesine rağmen sella tursikanın derinlerinde görüş açısı dardır. Cerrahi işlemi desteklemek için kullanılan spekulum da cerrahi alanı daraltır ve cerrahın görüş açısını bir miktar kısıtlar. Bu sebeple cerrahi işlemi geliştirmek için yakın ve daha geniş açı sağlayan endoskop, mikroskopik tekniğe destek amaçlı kullanılmaya başlamıştır. Bu cerrahi teknikte endoskopun yeri, mikroskopun dik bakış açısıyla görülemeyen cerrahi lojun anatomik sınırlarının endoskop ile sağa ve sola bakarak görülmesidir. Transsfenoidal cerrahi işlemlerde endoskop kullanılmasının cerrahi alanın daha küçük olması ve daha geniş bir bakış açısı sunması nedeniyle cerrahların tercih etmesine yol açmıştır. Son dönemlerde sadece endoskopi kullanılarak uygulanan cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması ve sonuçlarının ortaya koyulması ile daha da popüler hale gelmiştir. Bu cerrahi işlem ile ilgili çalışmaların yaygınlaşmasına sebep olmuştur. Yapılan geniş bir çalışmada; 292 endoskopik hasta ile 684 mikroskopik hasta grubu kıyaslanmıştır. Her iki grupta sonuçlar kıyaslandığında; endoskopik yöntemle opere olan grupta remisyon oranlarının ve total kitle eksizyon oranlarının mikroskopik yönetime göre nispeten daha iyi olduğu görülmüştür. Vizüel semptomların düzelmesinde ise daha iyi olduğu bildirilmiştir (3).

Tüm cerrahi girişimler gibi endoskopik endonazal transsfenoidal tekniğin avantajları ve dezavantajları da mevcuttur. Günümüzde geniş parasellar ve suprasellar yayılımı olan tümörlerde transkraniyal klasik cerrahi yaklaşım veya iki aşamalı olarak önce endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım sonrasında transkraniyal yaklaşım tercih edilebilmektedir.

Bu çalışmada Şubat 2014 – Aralık 2020 yılları arasında kliniğimizde endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım ile opere edilen 100 hipofiz adenomlu olguda; vakaların yaşı, cinsiyeti, tümörün patolojisi, biyokimyasal tetkiklerin ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ile cerrahi işlem öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları, nüks, remisyon ve komplikasyon oranları belirlenerek mevcut serilerle kıyaslaması yapılmaya çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hipofiz bezi ile ilgili bilinen ilk tanımlama M.S 150 yıllarında Galen tarafından yapılmıştır. Galen hipofiz bezinin, beyin ile burun arasındaki phlegma (mukus) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve phlegma salgıladığını öne sürmüştür. Hipofiz bezinin ve komşu yapıların dışardan gelen darbelere dayanıklı olduğunu ifade etmiştir (4,5). Günümüzde glandula pituitaria olarak kullanılan terim; phlegma salgılayan bez anlamındadır (6). 18. yy başlarında hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden ilk defa De Haen bahsetmiştir(5). 1742'de hipofizyal portal sistem Joseph Lieutaud tarafından tanımlanmıştır. 1772 yılında Saucerotte akromegaliden söz etmiş ve 1838'de ise Rathke embriyolojisini tanımlamıştır (4).

1886 yılına gelindiğinde ise Pierre Marie'nin iki akromegali hastasında hipofiz bezinin büyüdüğünü göstermesiyle hipofiz bezi dikkat çekmeye başlamıştır(7). Pierre Marie'nin yaptığı çalışmalar, endokrinolojik olarak hipofiz bezinin önemiyetinin kavranmasında ve hipofiz bezine yönelik cerrahi yaklaşımların geliştirilmesinde dönüm noktası olmuştur.

19.yüzyıla gelindiğinde ise hipofiz bezine yönelik cerrahi yaklaşım olarak transkraniyal yöntem kullanılmış olup, mortalitenin fazla olmasından dolayı cerrahlar bu yaklaşımdan vazgeçmek zorunda kalmışlardır. Bu durum onları alternatif olabilecek cerrahi yaklaşım yolları araştırmaya yönlendirmiştir (8,9).

1897 yılında Giordano, hipofiz bezine transfasial yolla ulaşma fikrini öne sürmüş ve frontal sinüs ön duvarını kullanarak sellaya transglabellar-nazal girişimi tanımlamıştır (10). Giordano yine 1897 yılında kadavrada ilk transsfenoidal işlemi uygulamıştır. 1907 yılına gelindiğinde Schloffer, frontal sinüs ve anterior fossanın rezeksiyonuna ihtiyaç duymadan transglabellar-nazal

yaklaşımı geliştirmiş ve süperolateral nazoethmoidal yaklaşımı kullanarak ilk transsfenoidal hipofizektomi operasyonunu gerçekleştirmiştir (2).

1909 yılında Theodor Kocher, submukozal septum rezeksiyonu uygulayarak transnazal girişimi ifade etmiştir(11). Yine 1909 yılında Allen Kanavel, inferior nazal girişimi tanımlamıştır (12). 1910 yılında Oskar Hirsch, lokal anestezi eşliğinde endonazal transseptal transsfenoidal girişimi uygulamış ve aynı sene içinde Albert E. Halstead de sfenoid sinüse ulaşmakta ilk basamak olan sublabial gingival insizyonu tanımlamıştır.

Nöroşirürjinin en önemli isimlerinden Dr.Harvey Cushing (Görsel 1) hipofiz tümörlerinin cerrahisinde transkraniyal yöntemi başlarda kullanmış, karşılaştığı sonuçlar onu transsfenoidal girişime yönlendirmiştir (13). Harvey Cushing, Schloffer'in kullandığı yöntemi akromegalili hastasında uygulayarak ilk transsfenoidal operasyonunu gerçekleştirmiş olup (14), daha önce de uygulanmış diğer yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarını da değerlendirmiş, böylelikle günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntemi geliştirmiştir (15).



Görsel 1: Harvey Williams Cushing (1869-1939)

1967 yılında ise Hardy, transsfenoidal cerrahi işlemlerde mikroskobu kullanmaya başlamış ve kendi adıyla anılacak olan mikrocerrahi aletleri tasarlamıştır (16). 1968 yılında da sella tursikada deformasyon yapmadan endokrinolojik semptomlara neden olabilen mikroadenom tanımını ifade etmiştir. Mikroskobun, cerrahi yaklaşımlarda kullanıma başlamasıyla hipofiz tümörlerinde olduğu kadar, diğer sellar ve parasellar lezyonlara yönelik cerrahi

işlemlerde de daha efektif ve daha güvenli cerrahi uygulamaların önünü açmıştır (17,18).

1793-1809 yılları arasında Alman fizikçi Philipp Bozzini, insan vücudunda dışa açılan doğal deliklerden içeri giren ve görüntüleyen cihazı ortaya çıkarmıştır. 1806 yılında bu doğal boşuklardan daha geniş bir alan ve görüntü elde edilebileceğini ifade ederek ilk endoskobu icat etmiştir (19). Nöroşirürjide ilk endoskopi uygulamaları, 1910 yılında Chicago Üniversitesinde bir ürolog olan Dr.Victor Darwin Lespinasse tarafından hidrosefalisi mevcut olan hastalarda uygulanmıştır. Bu hastalarda endoskopi kullanıp koroid pleksusu koagüle etmesiyle başlamıştır (20).

Nöroendoskopiye geliştiren kişi ise nöroşirürjinin temelini atılmasında emeği olan Dr.Walter E. Dandy'dir(1886-1946). Kendisi kommunikan hidrosefaliyi tedavi etmek için nazal dilatörü ventriküloskop olarak kullanmıştır (21). Malesef nöroenkoskopik uygulamanın bu dönemi uzun sürmemiş olup, kısa bir dönem sonra bu süreç enstrumanların uygun olmaması nedeniyle belirsiz döneme girmiştir. Takip eden zamanda 1970-1980'li yıllarda mikrocerrahi yöntemde büyük ilerlemeler olmuş ve cerrahlar, operasyon esnasında aydınlatma ve büyütmenin ne kadar önemli olduğunu farkına varmışlardır. 1990'larda ise teknolojideki bu önemli gelişmeler endoskopiye de yansımaları ve transsfenoidal cerrahi işlemler tekrar cerrahların ilgisini çekmeye başlamıştır (22).

40 yıldan fazla endoskop kullanım deneyimi olan Gerard Guiot tarafından sellar lezyonlarda transsfenoidal cerrahi girişim başlatılmıştır (23). Daha sonrasında da kulak-burun-boğaz doktorları, sinüs cerrahisinde endoskop kullanarak, sellaya ulaşmada en kısa yolları ayrıntılı tanımlamışlardır (24,25). Endoskop ile birlikte görüş açısı genişletilmiş ve mikroskop ile daha önce görülemeyen yerler endoskop sayesinde görülmeye başlanmıştır. 1970'li yıllarda Apuzzo ve arkadaşları, Halves ve Bushe bu usülü benimsemişlerdir. Bu işlemi daha da güvenli olacak şekilde modifiye etmişlerdir (26,27). 1978'de Halves ve Bushe, transsfenoidal cerrahi işlemlerde endoskop kullanımını rapor ederek belgelemişlerdir (27).

1992 senesine gelindiğinde endoskopik endonazal yaklaşımla hipofiz cerrahisi ilk olarak Jankowski tarafından tanımlanmıştır. Jankowski, endoskopun

geliştirilmesi ve endoskopik cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle beraber pitüiter tümörlerde endoskopik transsfenoidal yaklaşımın primer olarak kullanılmasında teşvik edici olmuştur. Akabinde bu yaklaşım Jho, Carrau ve Cappabianca tarafından da yaygınlaştırılmıştır (28,29,30). Pittsburgh Üniveristesi'nde kulak burun boğaz uzmanı olan Dr. Carrau ile birlikte nöroşirürjiyen olan Dr. Jho, elli vakalık ilk endoskopik endonazal hipofiz cerrahisi serisini bildirmiştir. Beyin ve sinir cerrahisi Dr. Amin Kassam'ın kafa tabanı cerrahisini endoskopik yapmasıyla birlikte endoskopik hipofiz cerrahisi yeni bir soluk almıştır. Böylelikle expanded endoskopik endonazal kafa cerrahisine gözler çevrilmiştir. Yine Dr. Kassam tarafından endoskopik kafa tabanı cerrahisinde kullanılmak üzere endoskop ile çalışmaya olanak sağlayan bazı mikrocerrahi el aletleri geliştirilmiştir (31).

Ülkemizde ise ilk hipofiz cerrahisi 1947 senesinde Dr. Hami Dilek tarafından akromegalik bir hastaya yapılmıştır (32).

Günümüzde hipofiz tümörlerinin cerrahi tedavisinde, endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım güvenle kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu yöntemin etkinliği ve komplikasyonları değerlendirilmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluşturan hipofiz adenomlarının, bazı serilerde radyolojik görüntülemelerin ve biyokimyasal tetkiklerin ilerlemesiyle %20-25'e kadar çıktığı görülmektedir (33). Epidemiyolojik tahminlere göre yıllık insidansı 100.000'de 8.2-14.7 olduğu belirtilmiştir (34). Yine yapılan non-selektif otopsi çalışmalarında ise genel popülasyonun % 20-25'inde hipofiz mikroadenomu tespit edilmiştir.

Her yaşta görülmekle beraber, özellikle 3. ile 6. dekatlar arasında yüksek oranda görülmektedir. Pitüiter adenomlar, özellikle premenapozal dönemde olmak üzere kadınlarda daha yaygın olduğu cerrahi serilerin genelinde belirlenmiştir. Genç yaşlarda daha sıklıkla fonksiyonel adenomlara rastlanırken, non-fonksiyonel adenomlara ise daha ileri yaşlarda rastlanılmaktadır. Pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık % 2'sini meydana getiren hipofiz adenomları ve çocukluk çağında boyutları küçük olup genellikle hormon aktivitesi gösterirler. Kitle etkisi gösteren non-fonksiyonel

adenom olgusu ise oldukça nadir bir durumdur. Yine çocuklarda gelişme geriliği, dokularda görülen hasar ile GH salınımında azalmaya bağlı görülebilmektedir.

Hipofiz adenomları genellikle sporadik görülmekle beraber yaklaşık %5 civarında ailesel geçiş gösterebilmektedir (167). Otozomal dominant olarak geçiş gösteren MEN (Multipl Endokrin Neoplazi) sendromu, hipofiz adenomlu olguların %3'ünde görülmektedir. MEN sendromu olan hastaların ise yaklaşık %25'inde hipofiz adenomu görülmektedir ve ekseriyetle GH ya da PRL salgılayan aktif adenomlardır (14). MEN sendromu dışında kalan diğer ailesel hipofiz adenomları ise "Familial Isolated Pituitary Adenoma" (FIPA) olarak isimlendirilmektedir ve "Aryl hydrocarbon receptor interacting protein" (AIP) geni ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (35).

2.3. Anatomi

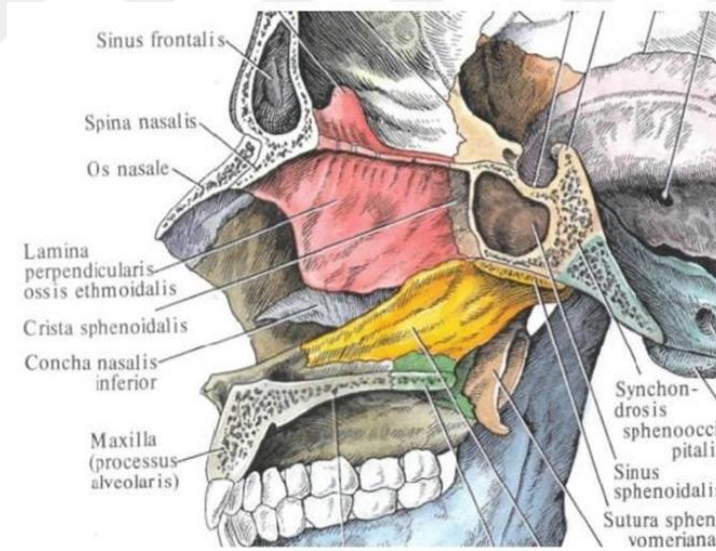
Hipofiz cerrahisinde başarılı sonuçlar alabilmek için bölge anatomisini iyi bilmek gerekir. Aksi takdirde cerrahi işlem esnasında kavernoöz sinüs yaralanması, karotid arter yaralanması, suprasellar veya parasellar kranial sinir yaralanmaları, görme kaybı ve ekstraoküler felç gibi komplikasyonlar gelişebilir (36).

Günümüzde transsfenoidal işlem esnasında endoskop yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu durumun neticesinde sahanın detaylı anatomik incelemeleri önem arz etmiştir. 1975 yılında Rhoton ve Renn, 50 yetişkin sella ile çevresel yapılarını incelemişlerdir. Transsfenoidal cerrahi yaklaşımda avantaj-dezavantaj oluşturabilecek durumları tespit etmişlerdir (37). Böylelikle cerrahlar işlem öncesinde, radyolojik görüntülemelerle bu durumları belirlenebilir ve buna göre de cerrahi yaklaşımını, tekniğini, enstrüman seçimini düzenlenebilir.

2.3.1. Nazal Kavite Anatomisi:

Septum ile iki ayrı boşluğa ayrılan nazal kavitenin proksimal kısmı dar, distal kısımları ise geniştir. Kaviteyi; lateralde inferior, orta ve süperior nazal konkalar, süperiorda 0,5 mm kalınlığında olan ethmoidin kribriform plate'i, inferiorıda palatin kemiğin horizontal kısmı ve maksillanın palatin proçesi, posteriorda sfenoidin rostrumu, koanave sfenoidin korpusu oluşturmaktadır.

Transsfenoidal işlem için nazal kavitenin önemli yapılarından biri septum olup, kemik yapısını; önde nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada ise vomer ve sfenoid krest ile eklem yapan ethmoid kemiğin perpendiküler bölümü meydana getirmektedir (Görsel 2). Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ortalama 13 mm transvers ile 25 mm vertikaldir. Sınırlarını alt tarafta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, üst tarafta sfenoid kemiğin anterior açısı, lateral tarafta medial pterigoid plate ve medial tarafta nazal septumu oluşturan vomer meydana getirmektedir.



Görsel 2: Nazal septumu oluşturan kemiklerin, sfenoid sinüsün ve sellanın lateral görünümü (Sinelnikov RD, Sinelnikov YR. Atlas of Human Anatomy 56,1996) (38)

Sphenoethmoidal reses, sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde ve süperior nazal konkanın üst arkasında yer almaktadır. Bu bölge sfenoid ostium alanı olup sfenoid sinüs ile nazal kavite arasındaki bağ durumundadır. Sfenoidal

ostium, endoskopik hipofiz cerrahisinde önemli bir anatomik nokta olup sfenoidal sinüse girerken kullanılır. Ostium, nazal septumun 4-5 mm lateralinde ve sfenoid sinüs tabanından 10-15 mm yukarıda bulunmakta olup yaklaşık çapı 2-3 mm'dir. Nazal kavite, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan müköz membranla bir kaplıdır. Müköz membran septuma doğru da kalındır, nazal kavite tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde ise oldukça ince bir yapıdadır.

Kavite, internal karotid ve eksternal karotid arter tarafından kanlanır. Maksiller arterin sphenopalatin arter ile greater palatin arter dalları ve oftalmik arterin anterior ile posterior ethmoidal dalları tarafından beslenir. Genellikle fasiyal arterin dalı olan süperior labial arterin anterior inferior septal dalıyla nazal septumun anterior inferior parçası beslenir. Nazal kavite venleri; fasiyal ven, sphenopalatin ven ve ethmoid venlerle ilerleyerek oftalmik venlerde son bulurlar. Nazal kaviteyi innerve eden sinirler; maxiller sinirin anterior alveoler dalı, oftalmik sinirin nazosilier dalı, anterior palatin, nazopalatin ve sphenopalatin ganglionun nazal dallarıdır. Septumu innerve eden yapılar ise; arka üst bölümünü ethmoidal sinir dalları, ön bölümünü oftalmik sinirin nazosilier dalı ve orta bölümünü nazopalatin sinir uyarmaktadır (39,40).

2.3.2 Sfenoid Sinüs Anatomisi

Sfenoidal korpus, içi boş bir küp şeklindedir ve bu boşluğa sinüs sfenoidalis denilir. Septum sinuum sphenoidalium, bu boşluğu düzensiz şekilde parçalara ayırır ve nadiren de bulunmayabilir. Sfenoid sinüsün boyut ve şekli, pnomatizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Doğumda minik bir kavite şeklinde olan sfenoidal sinüs, puberteye kadar gelişmez ve esas gelişimini pubertede gerçekleştirir. Sinüsün gelişimi esnasında sinüs tavanının posterioru çukurlaşır ve buraya hipofiz bezi yerleşir. Bazen de çukurlaşma oluşmaz ve düz plato haline gelebilir. Optik kanal, sinüsün yan duvarında kabarıklık meydana getirir. Kabarıklığın üstünde supraoptik reses ve altında da infraoptik reses yer alır. İnternal karotid arterin (İKA) oluşturduğu kabarıklık ise sinüsün arka-alt kısmında bulunmaktadır. Sfenoid sinüs duvarının üst-ön bölümünde de sinüsün meatus nazi süperiora açıldığı ostium görülür (41). Sinüsün gövdesini, orta hat anteriorda sfenoid krest ve inferiorda ise rostrum

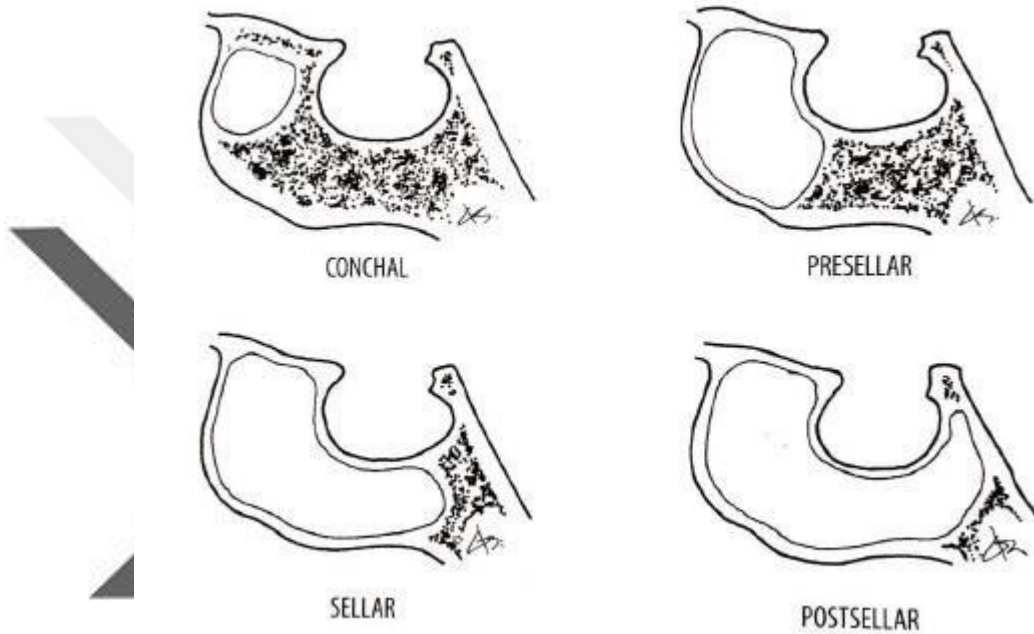
belirler. Rostrum; vomer, sfenoid kristalarıve ethmoidin lamina perpendikularisi ile etkileşim içindedir. Sfenoid sinüsün ortalama çapı 2,3x3,3 mm'dir.

Sfenoid kemiğin lateral yüzeyine komşu olan İKA'nın intrakavernöz parçası, karotid sulkusta seyretmektedir. Yaklaşık %8 gibi sinüs yan duvarının bir kısmı açık olabilir. Böylelikle sinüs boşluğu ile İKA'nın sifonu arasında sadece mukoza tabakası bulunur. Karotis dehisens (Sirikci et al. 2000) adı verilen bu varyasyon cerrahi işlem esnasında ciddi önem arz etmekte ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir (42). Sinüsün süperolateral kısmında, optik kanallar çıkıntı oluştururlar ve planum sphenoidalenin alt-dış kısmında oblik şekilde yol alırlar. Fissura orbitalis süperior, canalis opticusun altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı şeklinde görülür. Trigeminal sinirin maksillar ve mandibular dalları genel olarak inferolateral kısımda bulunmaktadır. Bazen iyi pnömatize olmuş sinüslerde, sinüs içine taşabilirler. Olguların %40'ında maksillar sinir, %4'ünde ise mandibular sinir sinüs içine protrüde olarak görülür (43). Vidian sinir ise sfenoidal sinüsün tabanından geçer.

Sfenoid sinüsün havalanma derecesi, transsfenoidal işlem için ehemmiyet arz etmektedir ve çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Derecesine göre sellar, presellar, postsellar ve konkal olarak erişkinde 4 tipi bulunmaktadır (Görsel 3). Nadir olarak da sfenoid sinüs agenezisi görülmektedir. En yaygın tip sellar tiptir. Sellar tip, sellanın altına kadar uzanır ve iyi pnömatize olmuştur. Presellar tipte sinüs, sellanın önünde yer alır ve arkaya kadar uzanmamaktadır. Postsellar tipte ise sinüs, dorsum sellaya kadar uzanmaktadır. Konkal tip, 12 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülmekte, erişkinlerde ise nadir görülmektedir. Hava boşluğu neredeyse hiç içermez ve kemik kalınlığı en az 10 mm civarındadır. Görülme oranları ise konkal tip %2 – presellar tip %21 – postsellar tip %22,3 - sellar tip %54,7'dir (166).

Sfenoid sinüs derinliği, sinüs ostiumundan sella tabanının en yakın noktasına kadar olan mesafedir. Mesafenin anterior-posterior çapı, erişkinde ortalama 17 mm (12-23 mm) dir. Sella tabanının kalınlığı, transsfenoidal işlem için önemli bir ölçümdür. Presellar tipte sinüs, tabanın kalınlığı ortalama 0,7 mm (0,3-1,5 mm), sellar tip sinüste ise tabanın kalınlığı ortalama 0,4 mm (0,1-0,7 mm) kadardır.

Sinüs içerisindeki septalarda kalınlık, şekil, lokasyon ve sellar taban ilişkisi yönünden farklılıklar bulunmaktadır. Bu septaların pozisyonlarının iyi bilinmesi transsfenoidal işlemi kolaylaştırır ve operasyonun daha güvenilir şekilde yapılmasını sağlar. Örnekle açıklamak gerekirse; eğer septa, taban orta hattına yakın ise transsfenoidal işlem, sella tabanının açılmasını çok daha güvenilir kılar. Bu durumun önceden belirlenmesi için preop dönemde koronal ve aksiyel planda manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografiyle (BT) tetkikler yapılmaktadır (43,44).



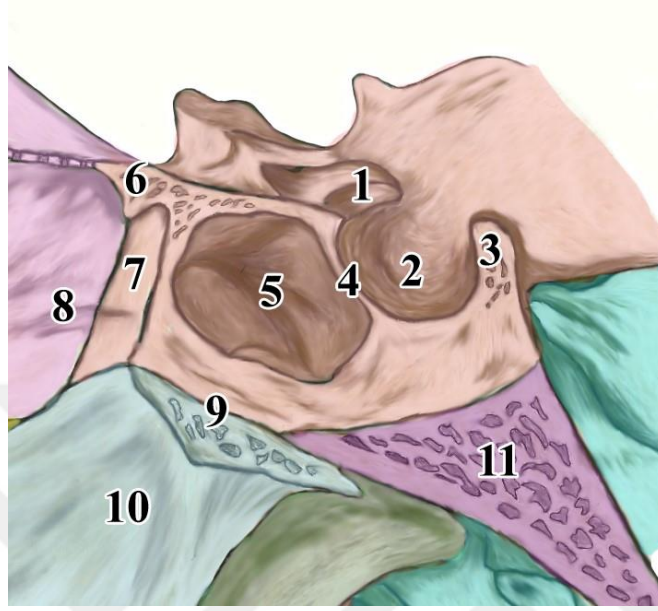
Görsel 3: Sfenoid Sinüs Tipleri (Ziyal İM, Erbaş T: Hipofiz Adenomları.

Hacettepe Üniversitesi Yayınları: sayfa 16, 2008) (45)

2.3.3 Sella Tursika Anatomisi

Sella tursika, sfenoid kemik korpusunun üzerinde yer alan çukurdur. Pitüiter glandı bulundurduğu için pitüiter fossa diye de isimlendirilir. Sınırları; önde tüberkülüm sella ve anterior klinoid proçesler, arkada ise dorsum sella ve posterior klinoid proçeslerdir (Görsel 4). Tabanı düz veya hafif konveks olmakla birlikte kalınlığı ise genellikle incedir ve 1 mm'nin altındadır. Bu durum ise transsfenoidal cerrahi işlemi kolaylaştırmaktadır. Sella tabanı geriye doğru ise kalınlaşır ve spongioz yapı halini alır. Sella tursika, plastisite özelliği nedeniyle

içinde bulundurduğu yapıların büyümesine genişleyerek tepki vermektedir. Boyutları ise cinsiyet durumuna göre değişiklik göstermez. Genişliği ortalama 14 mm (10-16 mm), derinliği ortalama 8 mm (5-13 mm) ve ön-arka uzunluğu ise ortalama 10 mm (7-17 mm) civarındadır (43).

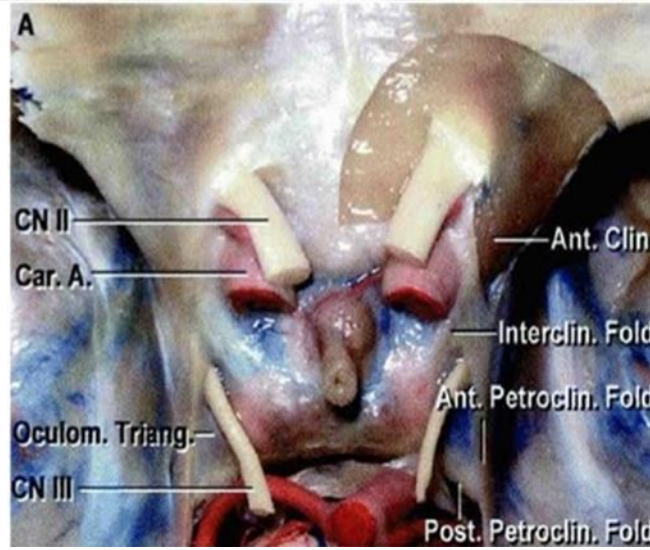


Görsel 4:Midsagittal kesitte corpus sphenoidale'nin yandan görünümü (Sutura sphenovomerialisin endoskopik transsphenoidal ve radyolojik yöntemlerle incelenmesi, Dr. Seda Uygun: Uzmanlık Tezi)

1. Tuberculum sellae,
2. fossa hypophysialis,
3. Dorsum sellae,
4. Sella tabanı,
5. Sinus sphenoidalis,
6. Planum sphenoidale
7. Crista sphenoidale,
8. Lamina perpendicularis,
9. Ala vomeris (kesilmiş)
10. Vomer,
11. clivus

2.3.4 Diafragma Sella Anatomisi

Kranial dura materin bir parçası olan diafragma sella, sella tursikanın tavanını oluşturur ve pitüiter glandı üstten çevreler. Ortasında ise bir delik bulunur ve bu açıklıktan pitüiter(infundibular) stalk(sap) geçer (Görsel 5). İnfundibulum etrafında ince olup periferde doğru ise biraz kalınlaşmaktadır. Anatomik incelemelerde Renn ve Rhoton; diafragmanın kalınlığının, olguların yaklaşık %62'inde ince olduğunu saptamışlardır. Geri kalan yaklaşık %32'lik kısımda ise duranın bir yaprağının kalınlığına eşit olduğunu belirlemişlerdir. Yine bu incelemede, %56'lık kesimde diafragma açıklığı ≥ 5 mm olduğu ifade edilmiştir. Araştırmalar sonucunda olguların yaklaşık yarısında araknoid membranın, diafragma açıklığından sella tursikaya protrüde olduğu gözlemlenmiştir. Transsfenoidal işlem esnasında açılacak olursa rinore görülmesi muhtemeldir (47).

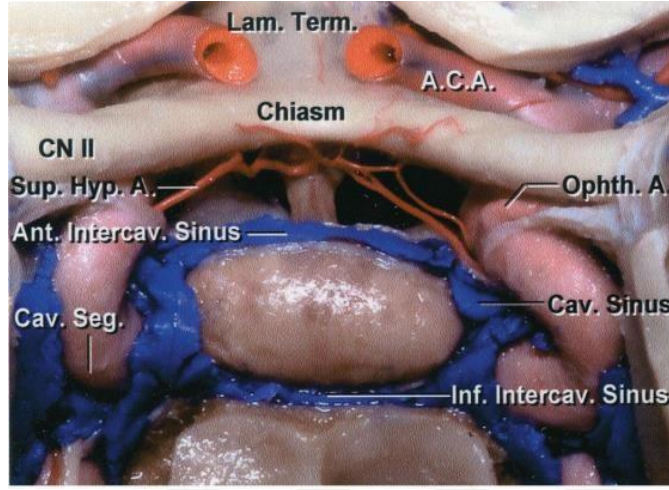


Görsel 5: diafragma sella ve çevre nörovasküler yapılar (Rhoton AL. *The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg. 51 (suppl 1) pp:337, 2002*) (44)

2.3.5 Hipofiz Bezi

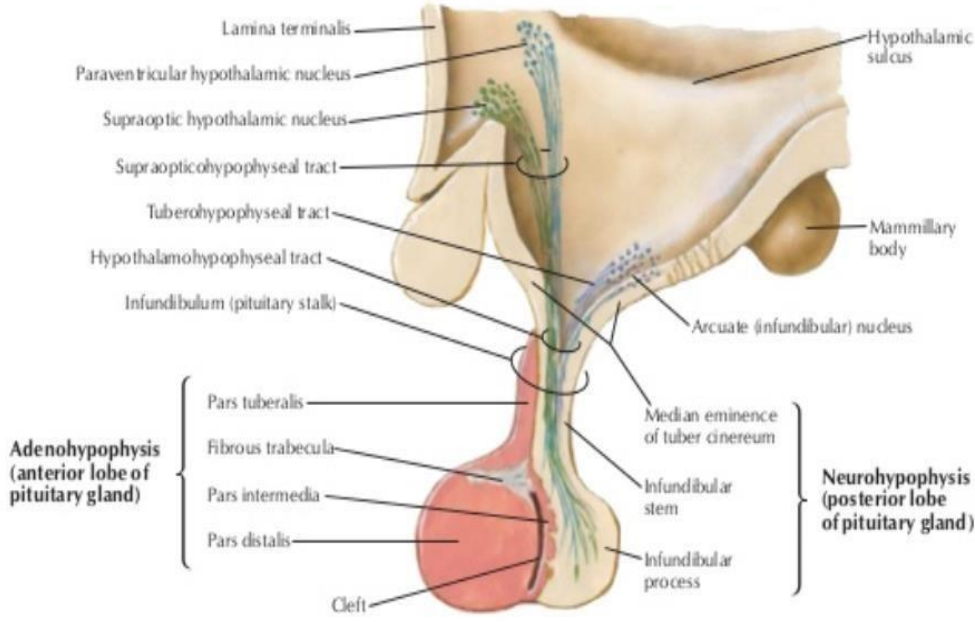
Pitüiter gland makroskopik olarak kırmızı-gri arası renkte, ağırlığı 0,5 gr ve boyutları ise ön-arka çapı yaklaşık 8 mm ile transvers çapı 12 mm civarı olan oval şekilli endokrin bezdir. Pitüiter bez, sfenoid kemikteki hipofizyal fossaya yerleşir. Bez, altta kemik yapı aracılığıyla sfenoidal sinüse, yukarıda diafragma

sellaya ve spatium subarachnoideum aracılığıyla da optik kiazmaya, yanlarda ise kavernöz sinüslerle komşudur (47) (Görsel 6).



Görsel 6:Hipofiz ve Karotid Arter (Rhoton AL Jr: The sellar region. *Neurosurgery* 51(suppl): 335-374, 2002.)

Pitüiter bezi üstten saran diafragma sellanın ortasında açıklık bulunur ve buradan pitüiter stalk geçer. Bu pitüiter sap, hipotalamusun tüber cinereumuna ait olan infundibulum olarak devam eder. Stalk, hipofizün üst-ön kısmını optik kiazmadan ayırır. Pitüiter stalkın alt bölümünü çevreleyen anterior lob, sekretuar epitelyal hücrelerden oluşur. Lob sert kıvamda olup sellar duvardan rahat ayrılır ve pars tüberalisi oluşturur. Anterior lob olarak bilinen adenohipofiz; pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere üç kısımdan oluşur. Arka lob ise, 3.ventrikülün ventral çıkıntısının üzerindedir, yumuşak ve sellaya yapışıktır. Hipotalamik çekirdekleri içeren hücrelerden oluşur ve non-myelinize aksonlardan meydana gelir. Posterior lob ise nörohipofiz olarak bilinir ve infundibular kısım, eminentia mediana ile lobus nervosustan meydana gelir. Gland alt yüzeyi genellikle sella tabanının şeklini alır, ancak üst ve dış kenarları farklılık gösterir. Diafragma açıklığı geniş ise üst tarafta stalk etrafında konkav olma eğilimi gösterir. Yine üst yüzeyi, karotid arterin posterior ve lateral basısına bağlı olarak üçgen şeklini alabilir (Görsel 7) (44,49).

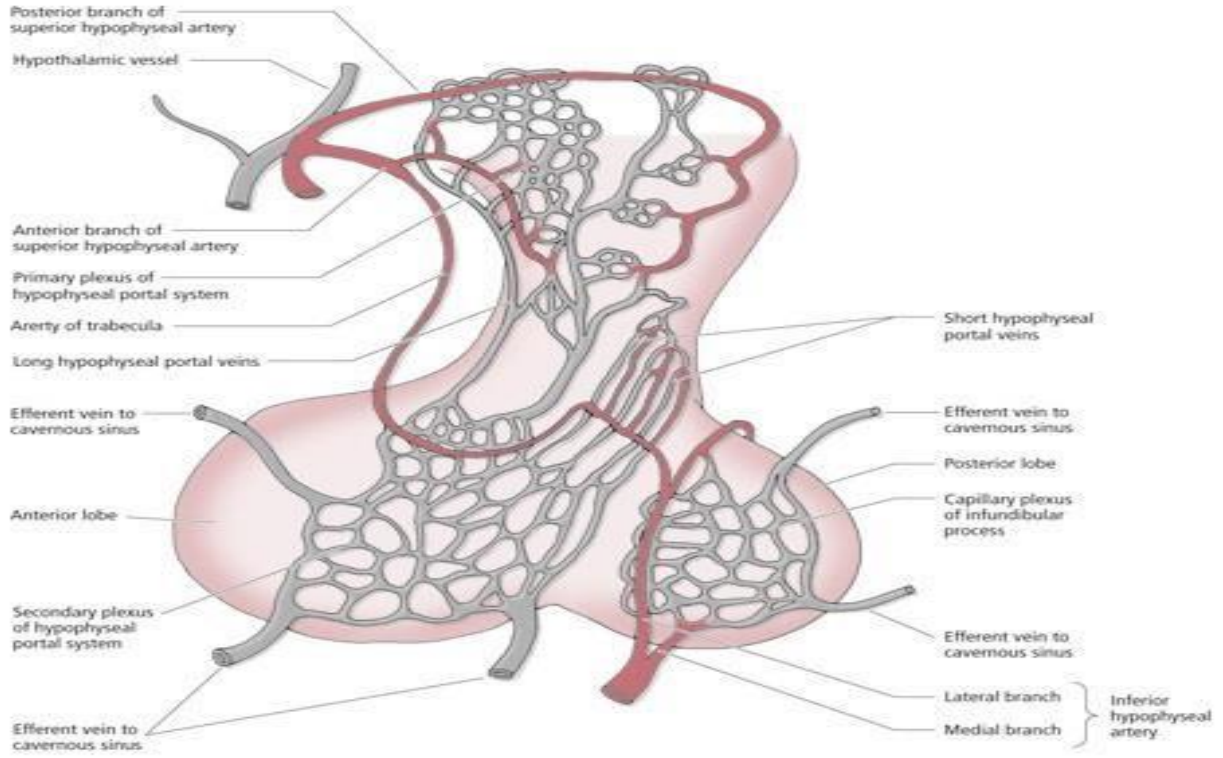


Görsel 7: Hipofiz bezinin anatomisi (Netter FH, Crag JA, Perkins J et al. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. 20, 2002) (50)

2.3.6 Hipofizin Vasküler Yapıları ve Portal Sistemi

Pitüiter bezi besleyen arterler; inferior hipofizer ve süperior hipofizer arterlerdir. İki tarafta da birer tane bulunan inferior hipofizer arter, İKA'nın kavernöz segmentinden çıkmaktadır. Çok sayıda bulunan süperior hipofizer arter ise, İKA'nın supraklinoid segmentinden ve anterior serebral ile posterior serebral arterlerden çıkmaktadır.

Süperior hipofizer arter, infundibulumun üst bölgesi ile eminentia medialis; inferior hipofizer arter ise, infundibulumun alt kısmı ile nörohipofizi besler. Nörohipofizi her iki arter de beslemektedir. İnförior hipofizer arter, lateral ve medialdallara ayrılır ve infundibulum etrafında arteriyel anastomoz oluşturular. Akabinde ise ince dallar verir ve nörohipofizin içine girerek kapiller yatağı meydana getirir. Adenohipofiz ise, hipofizer glandın portal sistemi ile beslenir. Bu portal sistem; infundibulumda yer alan sinüzoidler, adenohipofizer sinüzoidler ve hipofizer portal venler tarafından oluşmaktadır. İnfundibulumda yer alan sinüzoidler, portal venler aracılığıyla adenohipofize, adenohipofiz ve nörohipofizde yer alan sinüzoidler, inferior hipofizer ven ile serebral venöz sinüslere dökülür (Görsel 8) (44,51).



Görsel 8:Hipotalamus ve hipofiz bezinin vaskülarizasyonu (*Modified from* Netter, FH (1983) The CIBA Collection of Medical Illustrations. Vol. 1, part 1. CIBA, New Jersey; p. 209, plate 57.) (52)

2.3.7 Komşu Nörovasküler Yapılar

İKA, gasser ganglionunun medialinde bulunur ve gangliondan dural bir kılıfla ayrılmaktadır. İKA, petröz apekse ait karotid kanaldan çıkar ve sella tursikanın lateral bölümüne ulaşır. Sonrasında ise kavernöz sinüse girer ve burada en medialde seyreder. İKA, akabinde sinüsten çıkar ve anterior klinoid proçesin medial yüzeyinden anterior incisural aralığa doğru uzanır. Devamında substantia perforata anterior altında bifurkasyonunu yapar ve önce optik sinir ile kiazmanın altında ilerler, daha sonra ise laterale geçer. Kiazmaya, optik sinire ve 3. ventrikül tabanına doğru dallar verir. Bu dallar, optik sinir ve İKA arasında bulunan mesafeden geçer. Pitiüter bezin dış yüzü ile İKA genelde ayrıdır. Renn ve Rhoton incelemelerinde; bez ve arterin arasındaki mesafeyi ortalama 2,3 mm (1-7 mm arası) olarak bulmuşlardır. Gland komşuluğundaki iki İKA arasındaki mesafe ise yaklaşık 12-14 mm'dir. Aralarındaki en kısa

mesafe %82 supraklinoid alanda, %14 kavernöz sinüste, %4 oranında sfenoid sinüste belirlenmiştir (53).

Kavernöz sinüsler, sella tursikanın sağında ve solunda yer alırlar. İfundibulumun ön ve arkasında bulunan interkavernöz sinüs anterior ve interkavernöz sinüs posterior aracılığıyla birbirleriyle bağlantılıdır. Sinüs anteriorda, fissura orbitalis süperiordan giren oftalmik venlerle başlar ve posteriorda isesüperior ve inferior petrozal sinüslere açılmaktadır.

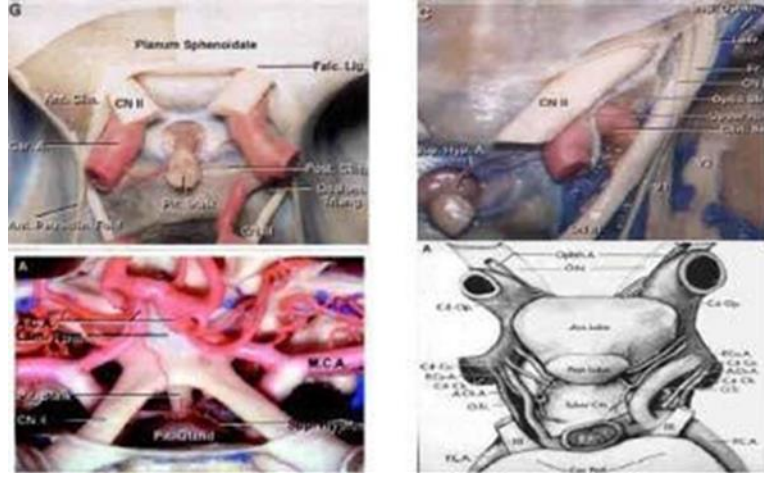
Sinüsün dış duvarı iki parçadan oluşur. Eksternal parçası temporal duradan oluşurken, internal parçası ise 3.,4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları ile konnektif doku tarafından oluşturulur. Sinüsün dış duvarının süperiorundan okülomotor ve troklear sinir geçmekte iken, inferiorundan ise trigeminal sinirin 1. ve 2. dalları seyretmektedir. 6. Kranial sinir ise İKA ile 3.kranial sinir arasından geçmektedir. Sfenoid kemiği çevreleyen periost tarafından sinüsün iç duvarı meydana getirilir.

İnterkavernöz sinüsler, hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre anterior veya posterior interkavernöz sinüs olarak adlandırılırlar. Diafragma sella ile hipofiz bezinin ön yüzü arasında anterior interkavernöz sinüsler bulunur ve bu sinüslerin büyük olmaları, transsfenoidal hipofiz cerrahisini zorlaştırmaktadır (53).

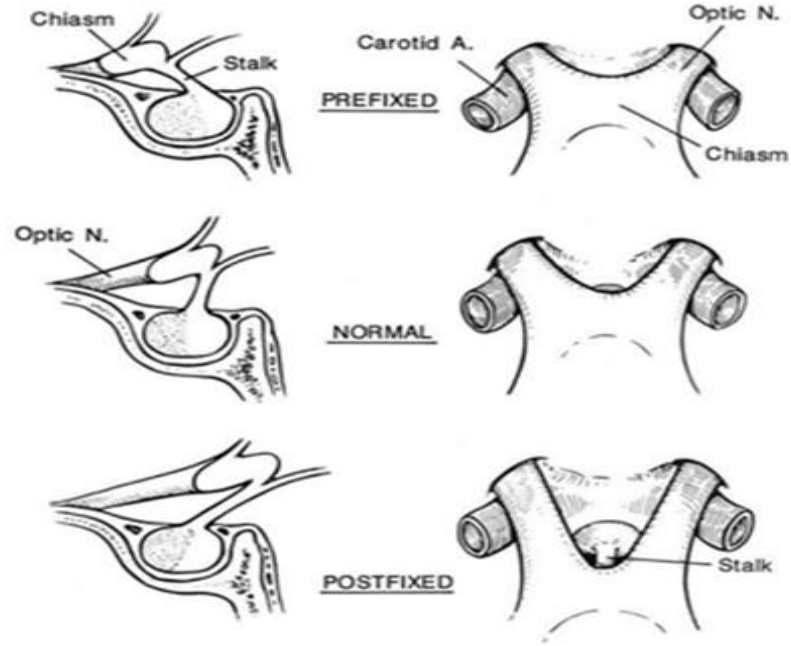
Kiazma optikusun üzerinde 3.ventrikül, lamina terminalis, anterior serebral arter ve anterior komunikan arter bulunur. Altında diafragma sella ve hipofiz bezi, dışında İKA'lar bulunurken, arkasında ise infundibulum ve tüber sineryum bulunmaktadır (Görsel 9). Kiazmanın arkasında infundibular reses bulunur ve pitüiter stalka doğru uzanmaktadır. Kiazma ile lamina terminalis arasında ise 3.ventrikülün suprakiazmatik resesi yer almaktadır.

Kiazmanın sella ile olan ilişkisi tiplerine göre değişiklik göstermektedir. Bu anatomik varyasyonlar, transfrontal hipofiz cerrahisi için önemiyet teşkil etmektedir. Kiazma %80 normal anatomik lokasyonda görülürken, yaklaşık %10 prefiks ve %10 postfiks kiazma görülebilmektedir. Kiazma normal lokasyonu, diafragma sella ve hipofiz bezi üzerinde bulunmaktadır. Tüberkülüm sella üzerinde kiazma prefiks bulunurken, kiazma postfiks ise dorsum sella üzerinde yer almaktadır (Görsel 10). Tüberkülüm sella, normal anatomik kiazmada bazen büyük olabilir ve sellaya cerrahi ulaşımı bir miktar kısıtlamaktadır. Kiazma prefiksde ise süperiora doğru uzanır

ve bu durum transsfenoidal işlemi kısıtlamazken, transkranyal işlem esnasında suprasellar alana müdahaleyi kısıtlar (54).



Görsel 9: Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları (Rhoton AL. *The supratentorial cranial space. Microsurgical anatomy and surgical approaches, J Neurosurg. 51 (suppl1) pp: 335-374, 2002.*)(55)



Görsel 10: Kiazma Tipleri (108) (Rhoton AL. *The Sellar Region. Neurosurgery, S1-360, Volüme 51, Supplement 1, October 2002*) (56)

2.4. Fizyoloji

Hipotalamik–hipofizer aks, insan vücudunun hormonal dengesini düzenleyen hayati bir yapıdır. Bu hayati yapıda hipotalamus, biyolojik dengenin düzenlenmesi ve idamesinin sağlanması için farklı organların meydana getirdiği fizyolojik cevapların koordinasyonundan sorumludur. Ayrıca, vejetatif ve endokrin fonksiyonların geneli ile birçok duygusal davranışın düzenlenmesinden de sorumludur.

Hipotalamus endokrinolojik fonksiyonlarını, hipofiz bezi üzerinden salgıladığı hormonal ve nöronal iletiler vesilesiylelerine getirmektedir. Hipofiz bezinden salgılandıkları sekresyona göre adlandırılırlar. Bu hormonlar arasında tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sadece stimüle edici özellikte iken; prolaktin inhibe edici faktör (PIF/Dopamin) ise inhibe edici özelliktedir. Hipotalamus, büyüme hormonu (GH) salınımında ise hem stimüle edici hem de inhibe edici etki göstermektedir. Growth hormon serbestleştirici hormon (GHRH) uyarıcı özellik gösterirken, somatostatin ise inhibe edici özellik göstermektedir.

Hipofiz bezi, fizyolojik olarak adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere ikiye ayrılır. Bu bezden salgılanan hormonların, hipotalamusun denetiminde çeşitli etkilerinin gösterdiği bilinmektedir. Salgılanan hormonların bir kısmı hedeflenen yapılara direkt etki ederken, tropik yapıda olan diğer bir kısmı ise endokrin organlarda hormon yapımını denetler.

Hipofiz bezi; altısı ön hipofizden, ikisi de nörohipofizden olmak üzere peptit yapıda salgıladığı 8 adet hormonla, fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonların kontrolünü sağlamaktadır. Bu hormonlar, vücutta metabolik ve endokrinolojik fonksiyonların kontrolünde önemli rol sergilemektedirler.

Adenohipofiz hormonları:

Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler): Prolaktin, laktotrop hücrelerden salgılanmaktadır ve ön hipofizin %10-25'ini oluşturmaktadır. Ayrıca bu hormon, tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonudur. Meme

gelişiminden ve süt üretiminden sorumlu olmasının yanında; bağışıklık sistemi ile üreme fonksiyonlarını da denetlemektedir.

Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler): . Adrenal korteks, en önemli hedef dokusu olup; korteksin büyüme ve steroid hormonlarının salgılanmasını düzenler.

Growth hormon (somatotrop hücreler): Büyüme hormonu, somatotrop hücreler tarafından sentezlenmektedir ve en çok görülen hücre tipidir (%50). Doğum sonrasında somatik büyüme ve gelişmeyi uyarır. Yağsız vücut kitlesi ile kemik kitlesinin korunmasını sağlar. Ayrıca karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına etkilerinin olduğu bilinmektedir (57).

Tiroid stimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler): Fonksiyonel hücrelerin yaklaşık %5'ini meydana getiren tirotrop hücreler tarafından salgılanır. Tiroid bezinin gelişimini, hormonal salgısını (triiodotironin-T3 ile tiroksin-T4) ve metabolizmasını düzenleyen bir hormondur.

Luteinizan hormon ve Folikül stimülan hormon (gonadotroph hücreler- LH ile FSH): . Bu gonadotropik hormonlar adenohipofizin yaklaşık %15'ini meydana getirir ve glikoprotein yapıdadır. Görevleri arasında; büyüme ve gelişme, üreme fonksiyonu, pubertal maturasyon ile gonadlarla seks steroid sentezinin regülasyonu bulunmaktadır (58).

Nörohipofiz Hormonları:

Antidiüretik hormon (ADH/Vazopressin): Suyun, idrarla atılımını denetler. Vücudun su konsantrasyonunu ayarlar.

Oksitosin: Sütün, emme işlemi esnasında meme ucuna iletilmesine yardım eder. Gebelikte de doğumu kolaylaştırır.

Adenohipofizer hormonlar, hipotalamustan salgılanır ve eminentia mediananın akson uçlarında depolanmaktadır. Bu salgılar, hipotalamik-hipofizer portal sistem damarları ile ön hipofize iletilirler. Hormonlar burada, endoplazmik retikulumda sentezlenip veziküllerde depolanırlar. Daha sonra hipotalamustan salgılanan serbestleştirici hormonların etkisi ile veziküller,

hücre membranına yaklaşır ve ekzositoz ile perisinüzoidal alana salgılanırlar. Akabinde interstisyel sıvıda çözünen veziküllerden hormonlar salınır ve hipofiz venöz sistemiyle birlikte sistemik dolaşıma katılırlar. Adenohipofize ait hormonal regülasyon, hipotalamik trofik etki ile etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feedback mekanizma ile denetlenir

Nörohipofizer salgılar ise; hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan nöronal iletiler ile denetlenir. Nörohipofize ait sinüzoidler aracılığıyla hipotalamustan sentezlenen hormonlar sistemik dolaşıma katılırlar.

Growth hormon, diğer hormonlardan farklı olarak vücudun neredeyse tüm dokularında direkt etkili olur (59,62).

Hipofiz bezi; altısı ön hipofizden, ikisi de nörohipofizden olmak üzere peptit yapıda salgıladığı 8 adet hormonla, fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonların kontrolünü sağlamaktadır. Bu hormonlar, vücutta metabolik ve endokrinolojik fonksiyonların kontrolünde önemli rol sergilemektedirler.

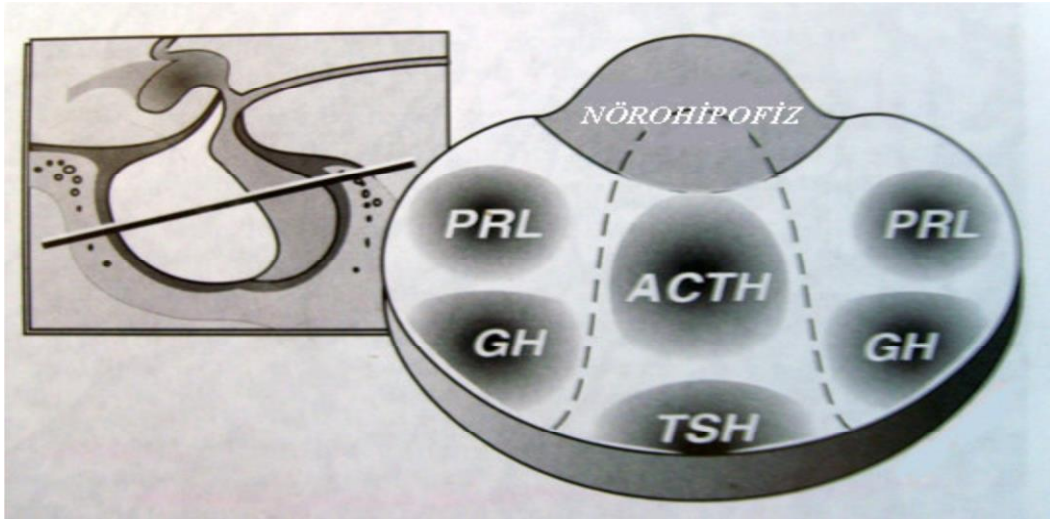
2.5. Patoloji

Adenohipofiz hücrelerinden farklılaşan hipofiz adenomları, sellar-parasellar bölgenin en sık görülen benign tümörleridir (63). Foksiyonel, morfolojik yapısı ile embriyolojik açıdan adenohipofiz, nörohipofizden ayrılmaktadır. Her iki bölgede neoplastik değişim gösterebilmekle birlikte nörohipofizin primer tümörleri nadirdir. Granüler hücreli tümörler, gliomlar ve hamartomlar en sık görülen tümörlerdir. Metastatik tümörlerin en sık yerleştiği alan nörohipofizer alandır.

Adenohipofiz, hipofiz bezinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Üç kısımdan meydana gelir ve bunlar; pars tüberalis, pars distalis ile pars intermediadır. Adenohipofiz mikroskobik olarak değerlendirildiğinde ise, düzenli asiner oluşumlar içerdiği saptanmış ve farklı sekretuar hücre tiplerinin asinüsü oluşturduğu tespit edilmiştir. Foksiyonel ve yapısal olarak ise, sekretuar beş farklı hücreden oluşmaktadır. Bu hücreler; PRL salgılayan laktotrop, GH salgılayan somatotrop, TSH salgılayan tirotrop, ACTH salgılayan kortikotrop, FSH ve LH salgılayan gonadotrop hücrelerdir.

Hormon salgılayan hücrelerin, hipofiz bezindeki dağılımı rastgele değildir. Her hücre tipinin belirli bir lokalizasyonda bulunduğu görülür.

Adenohipofiz içinde bölgesel topografik bir düzenleme var olup, bu topografik düzenin, hipofiz cerrahi için bilinmesi önemlidir. Çünkü cerrah tarafından radyolojik görüntülemelerinin net değerlendirilemediği durumlarda, gland içerisindeki mikroadenomların diseksiyon ile incelemesini sağlar. Hipofiz bezine horizontal bir insizyon uygulandığında lateral kanatlarla ikiz kenar yamuk şeklinde santral kanat gözlemlenmektedir. Prolaktin salgılayan hücreler çoğunlukla lateral kanatların arka kısmında ve arka loba komşu olan bölgede bulunmakla beraber bezin her tarafında da bulunabilirler. Prolaktin salgılayan adenomlar bu alanı tercih ederler. Büyüme hormonu salgılayan hücreler, genellikle bezin lateral ön yüzünde fazla miktarda görülürler. Somatotrop adenomlar genellikle buradan çıkarlar. Kortikotrop hücreler ise, adenohipofizin santral kanat ile arka lobun önünde bulunurlar. ACTH salgılayan adenomların genellikle bu alanda görülürler. Adenohipofizde, gonadotrop hücreler dağılmış vaziyette bulunurlar. FSH ve LH salgıyanlar. Bu hücrelerden kaynaklanan adenomların tipik yeri yoktur. TSH adenomları ise, tirotrop hücrelerin santral kanadın ön kısmında görülmelerinden dolayı, bu alandan meydana geldiği düşünülmektedir (Görsel 11).



Görsel 11: Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezi içerisinde topografik dağılımı (HİPOFİZ

ADENOMU VE DİĞER SELLAR TÜMÖRLERİN OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ, Dr. Ersin ÖZASLAN; Uzmanlık Tezi)

2.6. Sınıflama

Hipofiz adenomları; histolojik özellikler, sitoplazmik boyanma özellikleri, ince yapısal özellikler, boyut, endokrin aktivite, hormon üretimi, büyüme pateni gibi özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.(64)

2.6.1. Histolojik sınıflandırma

Hipofiz adenomları ile ilgili kullanılan ilk sınıflamadır. Hücre sitoplazmalarının boyanma özelliğine göre bazofil, asidofil ve kromofob adenomlar olarak adlandırılır. Günümüzde bu sınıflandırma artık kullanılmamaktadır.

2.6.2. Fonksiyonel sınıflandırma

Hipofiz adenomlarının; hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özelliklerinin değerlendirilmesiyle oluşmuştur. Bu sınıflama kliniğe; prognoz, hormon üretimi ve tedaviye yanıtızsızlık gibi konularda bilgi sağlayan bir sınıflamadır (Görsel 12) (20).

Adenom Tipleri	İmmunohistokimyasal Ekspresyon
Pit-1 ailesi	Pit-1
GH hücre adenomu	GH, α -subünit, keratin
PRL hücre adenomu	PRL, ER
Mammomatotrop 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, NeuroD1
Gonadotropin ailesi	β -FSH, β -LH, SF-1, ER
Sınıflanamayan adenomlar	
Nadir plurihormonal adenomlar	Değişken
Hormon negatif adenomlar	-

Görsel 12:Hipofiz Adenomlarının Fonksiyonel ve Sitodiferansiyasyon Temelli Sınıflaması (20) (Al-Shraim, M. & Asa, S. L. (2005). The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta Neuropathologica, 111(1), 1–7. doi:10.1007/s00401-005-1093-6)

2.6.3. İmmünohistokimyasal sınıflandırma / Elektron Mikroskopik Sınıflama

İmmünohistokimyasal yöntem ve elektron mikroskopu kullanımı hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında altın standarttır. Bu yöntem tümörleri;ultrastrüktürel morfoloji, hormonal içerik ve sellüler köken temelinde tanımlamaktadır. Böylece yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında gelmektedir (65,66,67).

Günümüzde revize edilen ve kabul edilen sınıflama; 2017 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün sınıflamasıdır (68,69).

WHO sınıflaması:

- 1- Histolojik özellikler (tipik ya da atipik histoloji)
- 2- İmmünohistokimyasal profil
- 3- Utrastrüktürel alt tip
- 4- Salgı aktivitesi ve klinik prezentasyon (akromegali gibi)
- 5- Büyüklük ve yaygınlık (Hardy Grade)

Bu veriler ışığında hipofiz adenomlarının sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir (Görsel 13):

Adenom Tipleri		Immunofenotipler	Transkripsiyon Faktörleri
Somatotrop Adenom	Yoğun granüllü <i>adenom</i>	GH ± PRL ± α-su DMA-SK : diffüz	Pit-1
	Seyrek granüllü <i>adenom</i>	GH ± PRL DMA-SK : fibröz cisimler	Pit-1
	<i>Mammomatotrop adenom</i>	GH + PRL (aynı hücrede) ± α-su	Pit-1, ERα
	Mix Somatotrop-Laktotrop <i>adenom</i>	GH + PRL (farklı hücrede) ± α-su	Pit-1, ERα
Laktotrop Adenom	Seyrek granüllü <i>adenom</i>	PRL	Pit-1, ERα
	Yoğun granüllü <i>adenom</i>	PRL	Pit-1, ERα
	<i>Asidofilik stem cell adenom</i>	PRL, GH (fokal ve değişken)	
Tirotrop Adenom		βTSH, α-su	Pit-1, GATA2
Kortikotrop Adenom	Yoğun granüllü <i>adenom</i>	ACTH, DMA-SK : diffüz pattern	Tpit
	Seyrek granüllü <i>adenom</i>	ACTH, DMA-SK : diffüz pattern	Tpit
	<i>Crooke's cell adenom</i>	ACTH, DMA-SK : halka benzeri pattern	Tpit
Gonadotrop adenom	Seyrek granüllü	βFSH, βLH, α-su (Çeşitli kombinasyonlar)	SF-1, GATA2, ERα (değişken)
Null cell adenom		yok	yok
Plurihormonal adenomlar	<i>Pit-1 pozitif plurihormonal adenom (önceden Sessiz subtıp 3 adenom)</i>	GH, PRL, βTSH ± α-su	Pit-1
	<i>Olağan dışı Adenomlar immunohistokimyasal kombinasyonlar</i>	Çeşitli kombinasyonlar	
Double adenomlar	Farklı adenomlar	Genellikle PRL ve ACTH adenomlar	Pit-1 ve Tpit, sırasıyla

Görsel 13: Hipofiz adenomlarının 2017 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

sınıflandırması (GH: growth hormon; PRL: prolaktin; TSH: tirotropin stimüle edici hormon; ACTH: adrenokortikotropin stimüle edici hormon; FSH:~Folikül stimüle edici hormon; Lüteizan hormon; DMA-SK: düşük-moleküler ağırlıklı sitokeratin.) (Osamura, R.Y.; Grossman, A.; Korbonits, M.; Kovacs, K.; Lopes, M.B.S.; Matsuno, A.; Trouillas, J. Pituitary adenoma. In *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*; Chapter 1: Tumors of the Pituitary Gland; WHO: Lyon, France, 2017; pp. 14–18.)

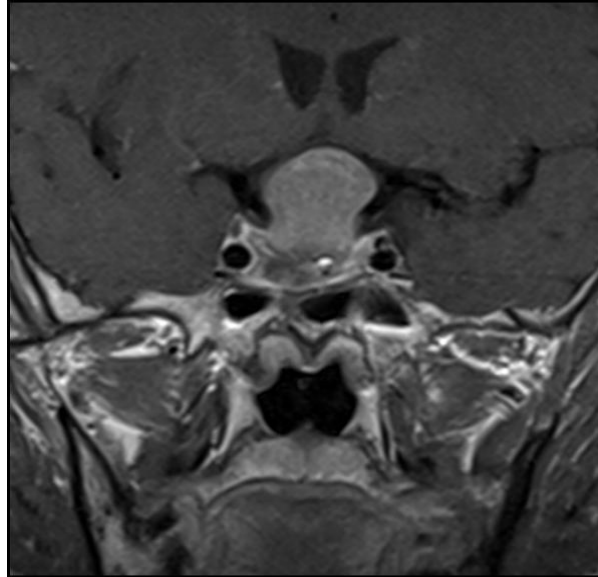
2.6.4. Radyolojik sınıflandırma

Adenomlar büyüklüklerine göre değerlendirilir. 1 cm'den büyük adenomlar makroadenom olarak; 1 cm'den küçük olan adenomlar ise mikroadenom olarak isimlendirilir. 4 cm ve üstü ise dev adenom olarak adlandırılır (Görsel 14).

Grade 0: İntrapitüiter	Mikroadenom (<1 cm) , normal sella
Grade 1: İntrapitüiter	Mikroadenom (<1 cm) , fokal taşma ya da sellada minör değişiklikler
Grade 2: intrasellar	Makroadenom (>1 cm), genişlemiş sella, erozyon yok
Grade 3: Diffüz	Makroadenom (>1 cm), Sella lokalize erode veya destrükte
Grade 4: İnvaziv	Makroadenom (>1 cm), kemik yapılarda ekstansif destrüksiyon (Fantom Sella)

Görsel 14:Boyutsal Sınıflandırma(Ziyal İ, Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Sınıflamalar Hipofiz Adenomları. Hacettepe Ü yayınları, 314-316, 2008.)

Hardy-Vezina radyolojik sınıflandırması: Hipofiz adenomlarının hacimlerine, invazyon durumlarına, sella görünümüne ve büyüme karakterlerine göre yapılmıştır (71), (Görsel 15-16) (Resim 1).



Resim 1: Kliniğimizden opere edilen bir makroadenom olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG görüntüsü

Evre 0	İntakt, sella sınırları normal
Evre 1	İntakt, sella sınırları normal, taban sağlam ama fokal bulging gösteren, mikroadenom
Evre 2	İntakt, sella asimetrik genişlemiş, tabanda defekt yok, makroadenom
Evre 3	Sella genişlemiş ya da normal büyüklükte olabilir ama sella erode, invaziv
Evre 4	Sella tabanı tümüyle erode, duvarlar destrükte-konturlar belli olmadığı için Fantom Sella, klivus-kavernöz sinüse kadar uzanır
Evre 5	BOS veya kan yoluyla uzak metastaz

Görsel 15: Radyolojik-Anatomik-Cerrahi Sınıflama-Sella Tursika Hardy J, Vezina JL (Kovasc K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. Acta Neuropathol (Berl); 111:62-63, 2006.) (70)

	Sella Tursika Radyolojik Klasifikasyonu		Ekstrasellar Uzanım				
			Supra			Para	
ENCLOS	Gr 0 (normal)		A	B	C	D	E**
	Gr I						
	Gr II						
-I- N V A S I F	GR III						
	Gr IV		Simetrik			Asimetrik	

* J. Hardy et J.L. Vézina
** Suggéré par C.B. Wilson

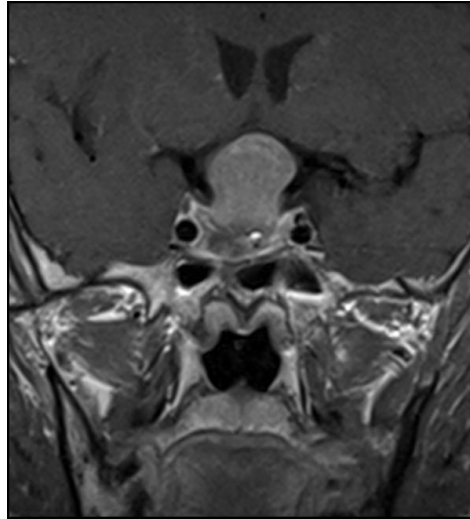
Görsel 16: Hardy-Vezina Sınıflaması (Hipofiz tümörlerinde endoskopik ve mikroskopik cerrahinin klinik ve radyolojik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi; Dr. Kadir Altaş; Uzmanlık Tezi)

Ayrıca makroadenomlar sellar bölgeye uzanımlarına ve etraf dokuyla ilişkisine göre sınıflandırılmıştır (Görsel 17).

Ekstrasellar Uzanıma Göre Radyolojik- Anatomik-Cerrahi Sınıflama (Wilson CB)		
<i>Simetrik</i>	0	Uzanım yok
	A	Suprasellar sisterne kadar yükselmiş
	B	3. ventrikül kiazmatik resesi oblitere etmiş
	C	3. ventrikül tabanı tamamen basılanmış
<i>Asimetrik</i>	D	İntrakranial (intradural-anterior, orta hat ,posterior) (Temporal ve frontal lob ve/veya klivusa doğru parasellar uzanım)
	E	Kavernöz sinüse uzanım ve invazyon(lateral doğrultuda) (ekstradural)

Görsel 17:Radyolojik-Anatomik-CerrahiSınıflama–Ekstrasellar Uzanım Wilson CB (Kovasc K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. Acta Neuropathol (Berl); 111:62-63, 2006.)(70)

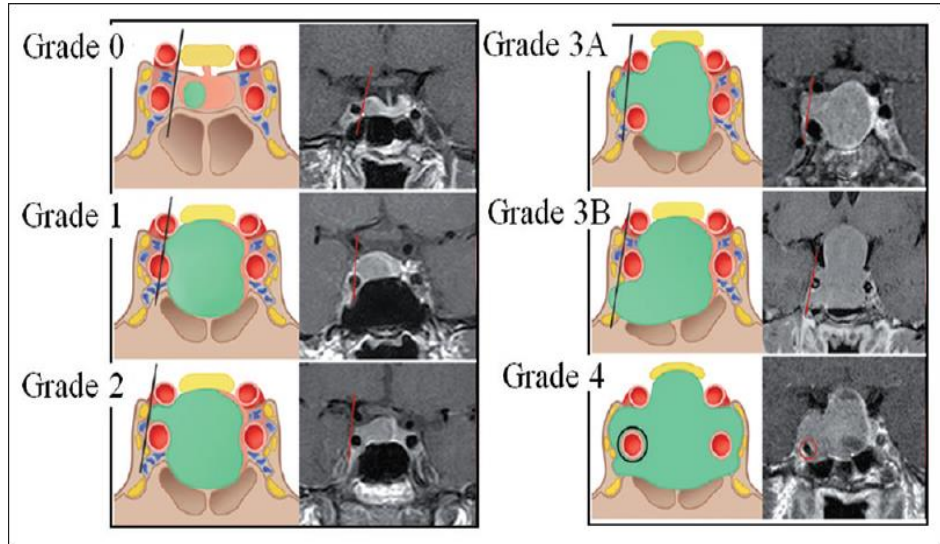
Adenomlar; kavernöz sinüse uzanımına ve kavernöz sinüsün invazyon derecesine-tutulumuna göre de sınıflandırılmıştır (Görsel 18-19) (Resim 2).



Resim 2: Kliniğimizde opere edilen bir makroadenom olgusunun kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitinde adenomun Hardy Vezina Sınıflaması Evre-3C ile uyumlu görüntüsü

Derece	
0	Adenom, A. karotis internanın supra ve intrakavernöz kısımlarının medial yüzünü aşmaz. Kavernöz sinüs normal durumdadır.
1	Tümör, internal karotis arterin supra ve intrakavernöz kısımlarının merkezinden geçen hatta dayanmış ancak geçmemiştir.
2	Tümör, orta hattı geçmiş ve lateralindeki çizgiye dayanmıştır. Venöz pleksusun kontrast tutulumu daha da azalmıştır.
3	Lateral hatta tamamen geçilmiştir. Ancak venöz pleksus kısmen kontrast almaktadır.
4	İntrakavernöz karotid arterler tamamen tümör tarafından sarılmıştır. Kontrast tutulumu hiç yoktur.

Görsel 18: Kavernöz Sinüs Tutulumu (Knosp E) (Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings (Clinical Study) Neurosurgery;33(4):610-618, 1993.)(72)



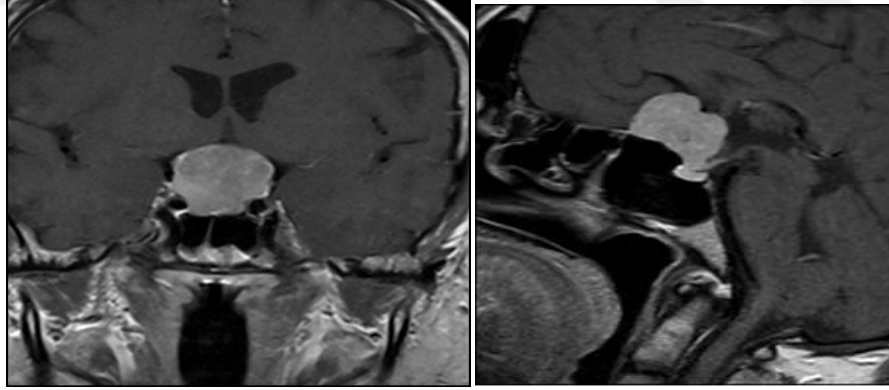
Görsel 19: Knosp Sınıflaması (Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. 1993 Oct;33(4):610-7; discussion 617-8. PubMed PMID: 8232800. [operativeneurosurgery.com / knosp_grade](http://operativeneurosurgery.com/knosp_grade))



Resim 3: Kliniğimizde opere edilen bir makroadenom olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitinde adenomun Knosp Evre-3 ile uyumlu görüntüsü

2.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı da kraniofaringeoma, Rathke kleft kisti, daha az sıklıkla meningioma, germinom, hamartomlar vb. düşünülebilir (73). (Resim 4) (Görsel 20)



Resim 4: Kliniğimizde opere edilen tüberkulum sella meningiomu olgusuna ait kontrastlı T1 hipofiz MRG kesitleri

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

Görsel 20: ayırıcı tanıda sellar kitleler (HIPOFİZ TÜMÖRLERİNDE ENDOSKOPIK VE MİKROSKOBİK CERRAHİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ ; Dr. Kadir Altaş ; Uzmanlık Tezi)

2.8.HİPOFİZ ADENOMU FİZYOPATOLOJİSİ

Hipofiz adenomlarının gelişiminde iki tane hipotez öne sürülmüştür. İlk olarak, disfonksiyonel hipotalamusun aşırı trofik etkisinin hipofiz bezine etkisiyle hipofiz adenomunun oluştuğu öne süren hipotalamik hipotezdir. Diğeri ise, izole adenohipofiz hücresindeki primer defekt ile hipofiz adenomunun meydana geldiğini savunan hipofizer hipotezdir. İkinci hipotezde hipotalamusun herhangi bir etkisi olmadan transformasyon meydana gelmektedir. İfade edilen iki hipotezi de çeşitli bulgular desteklemesine rağmen daha çok kabul edilen hipofizer hipotezdir. Sebebi ise; hipofiz adenomuyla beraber peritümöral hiperplazi olmaması ve çoğunlukla cerrahi eksizyonundan sonra tam fayda sağlanmaktadır (74).

2.9.HİPOFİZ ADENOMU HİSTOPATOLOJİSİ

Nöropatolojik olarak farklı hormonal aktiviteleri sebebiyle sınıflandırması tartışmalı olan tümör grubunu hipofiz adenomları meydana getirmektedir. Hipofiz adenomları, ekseriyetle sistemik hormon seviyelerine paralellik göstermemekle birlikte, endokrinolojik sendrom ve bozukluğa sebep olmaktadır. Tanısında ise altın standart, formalin ile fikse edilen ve parafine gömülen dokuların immünohistokimyasal olarak tetkik edilmesidir (75).

2.9.1. Adenohipofizer Hücre Farklılaşma Yolları

Adenohipofizde, üç ana hücre farklılaşma yolağının bulunduğu kabul edilmektedir. Bu üç yolak; Tpit, Pit-1 (pituiter spesifik transkripsiyon faktör-1) ve SF-1 (steroidojenik faktör-1) yolaklarıdır. Kortikotrop hücreler, fetal hipofiz dokusundan ilk farklılaşan hücre grubudur. Bu hücre farklılaşması esnasında Tpit transkripsiyon faktörü, neuroD1 ve Ptx1 (pituitary homebox 1) ile birlikte hareket etmektedir.

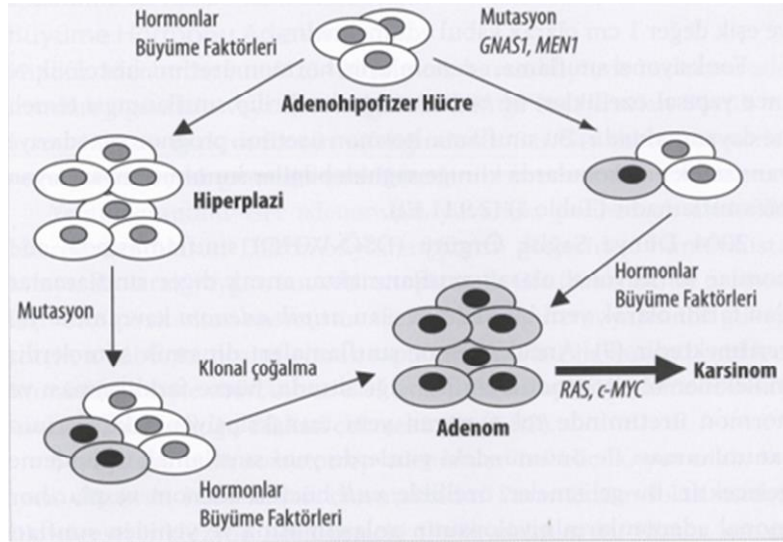
GH, PRL ve β -TSH genlerini aktive eden Pit-1 ise ikinci farklılaşma yolağını oluşturmaktadır. Pit-1 ile öncelikli olarak GH ekspresyonu ve somatotrop hücre fenotipinin gelişimi elde edilir. Bihormonal mammosomatotrop fenotipini, östrojen reseptör (ER) ekspresyonunu ve PRL ile GH ekspresyonunu sağlar. Bu aşamada GH baskılayıcı etki, laktotrop transdiferansiyasyonuna sebep olmaktadır.

SF-1 ve östrojen reseptörü ekspresyonu ise gonadotrop hücre farklılaşmasında rol almaktadır (76,77).

2.9.2. Hipofiz Adenomlarında Tümörogenez

Hipofiz adenomları büyük çoğunluğu monoklonaldır. Bu monoklonal özelliği, hücre transformasyonunda moleküler değişiklikler olabileceğini göstermekte ve çeşitli hormonlar ile büyüme faktörlerinin tümör gelişiminde rol sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bu durumu destekleyen çalışmalardan en dikkat çekicisi G-protein mutasyonlarıdır (Görsel 21) (76).

Tümörogenez olayında rol oynadığı düşünülen bazı tümör supresör ve onkogen genler hücreye özgül bir mekanizmaya sahiptir. Mesela; p16 hipermetilasyonu null hücre adenomlarının tekamülünde rol alırken, Gs Alfa geni (GNAS1) mutasyonları ise çoğunlukla somatotrop adenomlarda izlenir(19). MEN1 mutasyonları, sporadik adenomlarda nadir iken; MEN sendromuna eşlik eden adenomlarda ise bulunmaktadır. Yine c-myc amplifikasyonu, RAS onkogeninde aktive edici mutasyonlar veRb, nm23, p53 gibi tümör supresör genlerin mutasyonlar ile inaktivasyonun agresif hipofiz tümörlerinde daha çok görülmesinin, bu faktörlerin hipofiz tümörü progresyonunda rol alan mekanizmalardan bazıları olabileceği fikrini desteklemektedir (77).



Görsel 21 : Hipofiz adenomlarında tümörogenez modeli (HİPOFİZ ADENOMU VE DİĞER

SELLAR TÜMÖRLERİN OPERASYON SONRASI KLİNİK TAKİBİ , Dr. Ersin ÖZASLAN; Uzmanlık Tezi)

2.10 Radyolojik Bulgular

Gelişen teknoloji ile birlikte daha önceleri kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografilerin gibi görüntüleme yöntemleri önemini kaybetmiştir. Bilgisayarlı tomografiler (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemeler öne çıkmıştır. Günümüzde altın standart tanı yöntemi MRG kabul edilmektedir.

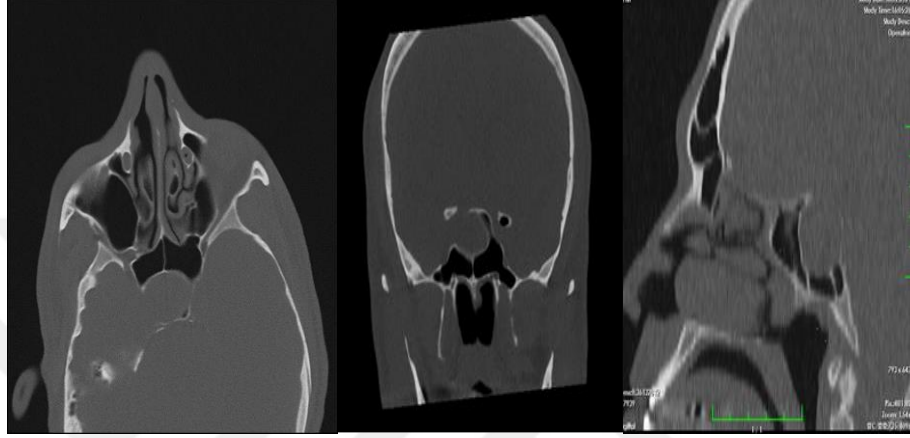
Direkt Grafi: Radyolojik olarak değerlendirmelere direkt grafilerle başlanır. Lateral sella grafisi ile sella tabanının kalınlığı, sellaboyutları, sfenoid sinüsün havalanmasının derecesi ve tipi belirlenebilir. Grafide; sella duvarında ekspansiyon, dorsum sellanın incilmesi, sella taban erozyonu, sfenoid sinüs içinde yumuşak doku değerleri, supra veya intrasellar kalsifikasyonlar gibi patolojik bulgular görülebilmektedir. Bu tarz bulgular, hipofiz adenomları varlığı açısından değerlendirilebilir. (Resim 3)



Resim 5: Kliniğimizden makroadenom olgusuna ait spot sella grafisi

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Günümüzde her ne kadar BT, MRG'den dolayı önemini yitirse de kemik yapıları değerlendirme konusunda daha ön plandadır. BT makroadenomları gösterebilirken, mikroadenomlara duyarlılığının az olması ise dezavantajdır. Mikroadenom, gadoliniumlu

MRG'de %70 oranında tespit edilebilirken, bu oran kontrastlı BT' %50'leri bulmamaktadır (78). Tipik olarak hipodens görünen mikroadenomların BT'deki diğer bulguları arasında; sellar taban erozyonu, pitüiter glandın boyutlarının artması, üst yüzündeki konveksitenin asimetric olması ile beraber pitüiter stalkın karşı tarafa itilmesidir (79). Yine BT'nin önemli dezavantajlarından biri de adenomun çevre dokusunu, özellikle de kavernöz sinüs invazyonunu her zaman gösterememesidir (78).



Resim 6: Kliniğimizden makroadenom olgusuna ait paranasal sinüs bt

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Radyolojik görüntülemeler arasında altın standart tanı yöntemidir. Avantajları arasında; kemik artefaktlarının olmaması, multiplanar görüntüleme özelliği, yumuşak dokuları görüntüleme üzerünlüğü, kitlelerin sella dışına uzanımı, optik kiazma, İKA ve adenom ile parasellar yapılar arasındaki sınırı daha iyi belirlemesi ve iyonize radyasyon hasarı içermemesi sayılabilir (80).

MRG değerlendirmelerinde adenohipofiz, T1 ve T2 sekanslarda serebral parankime göre izointens görülmektedir. Nörohipofiz ise T1 ile T2 sekanslarda yüksek sinyal yoğunluğunda izlenir. BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) uzun T1 relaksasyon zamanı ve düşük intensiteye sahip olduğu için hipofiz ile sınırı net şekilde görülür. Pitüiter adenomlar; normal glanda göre T1 ağırlıklı sekansda hipointens, T2 ağırlıklı sekansda ise değışken yoğunlukta görülmektedir.

Sellar ve parasellar patolojileri tespit etmek için günümüzde kontrastsız ve kontrastlı MRG çalışmaları rutin olarak uygulanmaktadır. Normal pitüiter

gland, pitiüter sap ve kavernöz sinüs kontrast madde tutmaktadırlar. Makroadenomlar, kontrastsız çekimlerde serebral parankime göre izointens görülürler. Gadolinyum infüzyonu sonrasında ise nekroz alanları ve kist formasyonu dışında genellikle diffüz tutulum görülmektedir. Kontrastlı MRG kullanımı ile birlikte mikroadenomları belirlemek kolay hale gelmiştir. Tipik özellikleri, normal hipofiz bezine göre daha az kontrast tutmalarıdır. Mikroadenomların tespiti için kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler ile üç boyutlu düşük açılı görüntüler kombine edilmiştir. Böylelikle %90 başarıya ulaşılmakta ve yanlış pozitiflik oranı ise çok düşük olmaktadır (81). Eğer tümör içi akut kanama mevcutsa; kanama T1 sekansda hiperintens, T2 sekansda ise hiper veya hipointens görülmektedirler. T1 hiperintens görünüm, kanamadan genellikle 48 ile 72 saat sonra meydana gelmektedir (82,83).

Postoperatif MRG incelemeleri; post-op erken ve geç görüntüleme olarak ayrılır. Erken görüntüleme ilk 48 saat içerisinde yapılır ve olası komplikasyonlar değerlendirilir. Yine rezidü tümör açısından, granülasyon dokusu gelişmeden değerlendirme yapmak mümkün olmaktadır (84,85). Erken dönemde cerrahi lojdaki tıkaç materyaller, kan elemanları ve sekresyonlar sebebiyle değerlendirmek genelde zor ve yanıltıcı olabilmektedir. Değerlendirmeler esnasında total eksizyon uygulanan durumlarda dahi, pitiüter dokunun tamamen normale dönmediği bildirilmiştir (85).

Operasyon sonrası ortalama 3 ay sonra yapılan görüntülemelerde rezidü veya erken nüksün değerlendirilmesi daha faydalıdır. Post-op erken dönemde çekilen MRG'nin de bu değerlendirmeyi kolaylaştırdığı görülmektedir. Yaklaşık 3 ay içerisinde hemostatik tıkaç materyalleri ve kan elemanları gibi değişikliklerin kaybolduğu bilinmektedir (84,85). Yağ greftlerinin kayboluşu ise diğerlerinin aksine daha yavaş gerileme gösterir, hatta operasyondan 2-3 yıl sonra dahi T1A sekansda hiperintens doku şeklinde izlenebilir (85,86).

Bazen radyolojik olarak, nüks-rezidü tümör açısından değerlendirmeler yetersiz kalabilir. Böyle karar verilemeyen durumlarda, takip görüntüleme ve hormon aktif kitlelerde hormon düzeyleri ile takip önerilebilir.

Sella tursika içinde, empty sella T1 sekansda hipointens ve T2 sekansda hiperintens görülmektedir. MRG'de infundibulum ortaya konamamışsa

nekrotik intrasellar tümör veya intrasellar araknoid kist düşünülmesi gerekmektedir (88).

Serebral Anjiyografi: MRG'nin yumuşak dokuların yanı sıra vasküler yapıları başarılı şekilde görüntülemesi ile eski önemini kaybetmiştir. Daha önceleri; adenom tarafından önemli vasküler yapıların varsa tutulumunu belirlemek, kitlenin anevrizmadan ayrımı, adenomun supra veya parasellar uzanımlarını belirlemek ve meningioma gibi vasküler kitlelerde tümörün kanlanması için kullanılmıştır. Günümüzde yerini BT anjiyografi veya MR anjiyografi gibi daha az invazif tetkiklere bırakmıştır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Son dönemlerde PET giderek önem kazanan bir görüntüleme yöntemi haline gelmeye başlamıştır. Bu yöntemle, tümörlerin biyokimyasal özellikleri invivo ortaya konulabilmektedir. Prolaktin seviyesi 20 ile 200 ng/ml arasında olan durumlarda prolaktinoma ile hiperprolaktinemi ayırıcı tanısında, endokrin inaktif adenomlar ile suprasellar meningiomaların ayırıcı tanısı yapılmaktadır. Ayrıca tümörün bromokriptin tedavisine yanıtının değerlendirilmesinde olumlu sonuçlar vermektedir (87).

2.11 Klinik Belirti ve Bulgular

Pitiüiter adenomlara ait klinik belirtiler farklı şekillerde tezahür etmekte ve bu belirtileri, kitle etkisi ile hormon salınımındaki değişikliklere bağlı olarak göstermektedirler. Pitiüiter hücrelerin, kitle etkisine bağlı gösterdiği tolerans birbirinden farklı olup, ilk etkilenen ve en hassas etkiye sahip olanlar gonadotrop hücrelerdir. Sonrasında ise tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler sırasıyla etkilenmektedir.

Kitle etkisine bağlı olarak en sık görülen belirti, diafragma sellanın gerilmesiyle oluşan baş ağrısıdır ve bu ağrı frontal, retroorbital, oksipital veya temporal bölgeye yansıyabilmektedir. Bazen bu durum, migren tipi baş ağrısı, stres tipi baş ağrısı gibi nörolojik baş ağrıları ile karıştırılabilmektedir.

Görme bozuklukları, kitle etkisine bağlı olarak görülen bir diğer önemli klinik durumdur. Bu etki, görme kaybına ve görme keskinliğinde (%42) azalmaya yol açabilmektedir. Suprasellar alana doğru uzanan kitle, optik kiazmaya bası yapar ve bunun sonucunda bitemporal hemianopsi gelişmesine neden olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %55-75'inde bu bulguya rastlanmaktadır (88). İlk olarak süperior temporal kuadranlar etkilenirler. Akabinde inferior temporal kuadranlar ve inferior

nazal kuadranlara etkilenirler. Kitlenin büyüklüğüne, kitlenin büyüme yönüne, kiazmanın anatomik varyasyonuna göre (normal, prefiks veya postfiks) ve sürecin kronikliğine bağlı olarak afferent pupiller defektler, junctional skotomlar, papil ödemi, çeşitli monoküler alan bozuklukları, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir.

Adenomlar, suprasellar uzanımıyla birlikte hipotalamusa kompresyon uygulayabilirler ve yeme, uyku, davranış, dikkat ve duygu-durum bozuklukları gibi çeşitli durumlara neden olabilirler. Yine kitle etkisine bağlı olarak görülebilen diğer semptom ve bulgulara örnek vermek gerekirse; kitle, 3.ventrikül içine doğru uzanarak foraminal obstrüksiyona neden olabilir ve neticesinde hidrosefali gelişebilir. Adenom bazen kavernöz sinüse penetre olabilir ve ekseriyetle asemptomatik seyretmekle birlikte diplopi, pitozis, fasyal ağrı gibi kraniyal sinirlerle ilişkili belirtiler gösterebilirler. Mezial temporal loba uzanabilir bazen de ve parsiyel kompleks nöbetlere neden olabilir.

Sekresyon azlığına veya çokluğuna göre hormonal değişiklikler, bazı semptom ve bulgular gösterebilmektedir. Adenomlar arasında en sık görülen prolaktinomadır. Prolaktin sekresyonu fazla olan kadınlarda libido kaybı, galaktore, amenore, oligomenore ve infertilite tespit edilirken, erkeklerde ise libido kaybı ve impotans meydana gelişebilmektedir. Büyüme hormonu sekresyonu fazla olan erişkinlerde akromegaliye sebep olabilirken, çocuklarda ise epifiz hatları kapanmadığı için gigantizme yol açabilmektedir. Pitiüter ACTH hipersekresyonu; hirsuitizm, santral obezite, ay dede yüz ile seyreden cushing hastalığının gelişimine neden olabilirken, yetersizliğinde ise sekonder adrenal yetmezlik meydana gelebilir. TSH yetersizliği sekonder hipotiroidiye; az rastlanan TSHoma kliniği ise hipertiroidiye yol açabilmektedir.FSH ve LH eksikliği olan kadın ve erkeklerde ise hipogonadizm gelişir (89).

2.11.1 Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları

Pitiüter adenomlar arasında en sık görülen prolaktinoma olup yaklaşık %40-60 oranında görülmektedir. Kadınlarda genellikle 2.ile 4. dekatlar arasında görülmekte ve erkeklere kıyasla daha sık rastlanmaktadır. Kadınlarda oran 1/1050 iken, bu oran erkeklerde 1/2800'dir. Yine kadınlarda mikroadenom sık görülürken, erkeklerde ise bası bulguları geç dönemde bulgu

verdiği için daha çok makroadenom görülmekte ve ileri yaşlarda karşılaşılmaktadır.

Prolaktinomalar, ekseriyetle monoklonal olup prolaktin salgırlarlar. Yaklaşık %10 civarında ise somatotrop, laktotrop ya da somatomammotrop hücrelerden meydana gelir. Büyüme hormonu ve prolaktin salgırlarlar. Klinik olarak ise akromegali ve hiperprolaktinemi birlikte görülür.

Prolaktinomaların çoğu sporadik olmasına rağmen multiple endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN1) içerisinde en fazla görülen pitüiter adenom grubudur. Klinikte hiperprolaktinemiye ek olarak hiperparatiroidi, gastrinoma veya insülinoma şeklinde semptom ve bulgular verebilir (90).

2.11.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Prolaktin seviyesinin artmasıyla birlikte hipotalamustan GnRH sentezi pulsatil şekilde baskılanır ve bu durum üreme çağındaki hastalarda infertilite ile hipogonadizme sebep olur. Puberte sonrası kadınlarda klinik olarak; galaktore, oligomenore, amenore, infertilite ve libido azalması gibi durumlar görülebilir. Erkeklerde ise jinekomasti, libido azalması, impotans ve spermatogenezin azalmasına bağılı infertilite oluşabilir. Kadınlarda post-menapozal dönemde yine galaktore, libido azalması gibi durumlarla belirti verir. Yine hiperprolaktinemi sonucu kortikal ve trabeküler kemikte; osteopenik, osteoporotik etkisinin olduğu görülmüştür (91).

Galaktore, spontan olarak kadınlarda yaklaşık %30 oranında görülebilmekte iken, erkeklerde ise bu oran düşük seyretmektedir. Hiperprolaktinemi görülen kadınlarda ise yaklaşık %50-80'inde galaktore gözlemlenir. Pre-pubertal dönemde ise her iki cinsiyette de bu duruma rastlanmaz (91).

Mikroadenomlar, boyutlarından dolayı pek klinik bulgu vermez ve genellikle kanda prolaktin yüksekliğiyle seyreder. Yavaş büyürler ve ender de olsa makroadenoma dönüşürler (%7). Makroadenomlar ise invaziv özellik gösterirler ve hızlı büyüyerek sella tabanını erode edebilirler. Suprasellar ve parasellar alana uzanırlar, kavernoöz sinüs tutulumuna sebep olabilirler. Boyut arttıkça bası bulguları meydana gelir. Hastalarda; hipotalamik disfonksiyon ile hipopitüitarizm meydana gelebilir. Ayrıca baş ağrısı, görme alanı defektleri,

görme keskinliğinde azalma, 3-4-6. kranial sinir paralizi, üçüncü ventrikül obstrüksiyonuna bağlı hidrosefali gibi durumlar oluşabilir.

2.11.1.2 Laboratuvar Değerlendirmesi

Normal serum prolaktin düzeyi 5-20 ng/mL'dir. Bu değer gebelikte, streste, hipotiroidizmde, bazı ilaç kullanımında, böbrek ve karaciğer hastalıklarında yükselebilir. Dolayısıyla prolaktin değerleri yükselen hastalarda sebeplerin araştırılıp dışlanması gerekir. Hafif prolaktin yüksekliği (25-150 ng/mL) ile beraber sellar kitlenin görüldüğü durumlarda; durumun bası etkisine veya prolaktinomaya bağlı olup olmadığını ayırmak güç olur. Genel anlamda prolaktinomalarda, prolaktin düzeyi 150ng/ml'den yüksek seyretmektedir. Eğer bu değerler 1000 ng/ml'nin üzerinde olursa da kavernoöz sinüslere invazyon ihtimali mevcuttur. Yine adenomun büyüklüğü ile prolaktin seviyesi birbiriyle ilişkilidir. Örneğin; prolaktin değerleri 200 ng/ml'nin altında ise yaklaşık %80 civarı mikroadenom görülür (92).

Klinik belirti ve bulguya rastlanmayan hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi durumunun araştırılmasında fayda vardır. Makroprolaktin, büyük ve çok sayıdaki protein yapıdaki prolaktin molekülü ile birleşerek meydana gelir. Makroprolaktinemi, hiperprolaktinemili olguların yaklaşık %8-35'ini meydana getirir. Her ne kadar klinik bulgular vermediği düşünülse de; hastaların yaklaşık %12'sinde oligomenore/amenore ve galaktore gibi durumlar görülmüştür.

Prolaktin molekülü boyutlarına göre; 1) Monomerik prolaktin(23kDa), 2) Big prolaktin (50kDa), 3) Big-big prolaktin (150-170kDa). Makroprolaktinemi; polietilenglikol (PEG) çöktürme ya da likid kromatografi yöntemi ile tespit edilir (93,94).

2.11.1.3. Medikal Tedavi

Medikal tedavide; bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid gibi dopamin agonistleri kullanılır. Hastaların yaklaşık %80'inde tümör boyutlarında en az %25 azalmaya ve prolaktin düzeylerinde düşüşe sebep olur. Tedavinin ilk haftalarında kitle çapında küçülme başlar ve bu durum senelerce devam edebilir.Tedavi sırasında en az 3 yıl boyunca prolaktin düzeyi normal sınırlarda olur ve hipofiz MRG'de de kitleye ait bulgular olmaz ise dopamin

agonistlerinin dozları peyderpey azaltılarak tedavi kesilebilir. Tedaviye başlandıktan sonra makroprolaktinoma olgularında 3.ay civarı hipofiz MRG'si yenilenmelidir. Takip esnasında mikroadenomların %5-10'u büyüyebilir.

Bromokriptin: Prolaktin mRNA sentezini inhibe eder ve hücrenin hacminde küçülmeye vesile olur. Ayrıca tümör hücrelerinde nekroz yapabilir, apoptosizi uyarabilir, perivasküler fibrosiz ve kalsifikasyon yol açabilir. Tedavi ile birlikte olguların yaklaşık %70'inde de infertilite ve galaktore düzelirken, yaklaşık %80'inde isekanda prolaktin seviyeleri normal seviyelere gelir. Makroadenomlarda kitlenin hızlı şekilde küçülmesini sağlar ve neticesinde rinoreye sebep olabilir. Bazen tedavi sonrası ilacın kesilmesiyle birlikte adenom boyutları hızlı artış gösterebilir.

Günlük 1,25 mg ile tedaviye başlanıp ortalama 7,5 mg'a kadar arttırılabilir. Bulantı, kusma, nazal konjesyon, ortostatik hipotansiyon, depresyon, psikoz gibi yan etkiler meydana gelebilir. Daha az olarak da hepatik disfonksiyon, kardiyak aritmi, plevral efüzyon, plevral ve/veya retroperitoneal fibrosiz görülebilir (95).

Kabergolin: D2 reseptör selektif agonistidir. Kitle boyutlarının küçülmesinde ve prolaktin değerlerinin normal düzeylere gelmesinde bromokriptine göre daha etkilidir. İlacın plazma yarı ömrünün (60-120 saat) uzun olmasından dolayı haftada iki kez uygulanabilir. Tedaviye haftada iki kez olmak üzere en düşük dozda; yani 0,25mg başlanır. Dozu, haftada maksimum 3mg olacak şekilde 0,25mg arttırılarak prolaktin seviyesi kontrol edilir. Prolaktin değerleri, tedavi sonrasında ise yaklaşık 4 ay düşük olarak gözlemlenebilir. Başlıca yan etkileri bromokriptin ile benzerdir (96,97).

2.11.1.4 Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi ile prolaktinomaların rezeksiyonu, tecrübeli ellerde dahi ancak %75 oranında olabilmekte ve nüks durumu da sık görülmektedir. Cerrahi tedavi ile medikal tedaviler kıyaslandığında başarı oranlarının yakın olması ve cerrahi risklerin fazla olması sebebiyle; prolaktinoma tedavisinde öncelik medikal tedavidir.

Cerrahi Endikasyonlar:

Mikroadenomlar:

- ✓ Medikal tedaviye direnç gösterilmesi ya da yetersiz cevap verilmesi
- ✓ Medikal tedavinin yeterince tolere edilememesi
- ✓ Uzun süren medikal tedavinin tercih edilmemesi

Makroadenomlar:

- ✓ Kistik prolaktinoma
- ✓ Pitüiter apopleksi
- ✓ Medikal tedavi ve radyoterapinin etkisini artırmak için tümör hacminin azaltılması
- ✓ Medikal tedaviye direnç gösteren veya yetersiz yanıt veren adenomlar
- ✓ Adenomun küçülmesiyle rinore riski artan, sfenoid sinüsü erode etmiş büyük prolaktinomalar
- ✓ Gebe kalma arzusu (tümörün büyümesi hamile kalma olasılığının düşmesine sebep olur)
- ✓ Gebelik esnasında kitle etkisinin oluşması
- ✓ Prolaktinoma tanısı netleştirilememiş ya da doku tanısı gerekiyorsa

Pitüiter apopleksi, prolaktinomalarda kesinolan tek cerrahi endikasyondur. MRG'de kitle içi kanama veya nekroz varlığında, medikal tedaviyle kitle hacminde belirgin bir azalma görülmemektedir. Yine medikal tedaviyle, kistik prolaktinomaların boyutunda da yeterli yanıt görülemediğinden cerrahi işlem uygulanmalıdır. Bromokriptin tedavisinin yan etkilerini tolere edemeyen hastalara da cerrahi işlem planlanabilir. Cerrahi tedavi endikasyonu olan bir diğer durum da medikal tedaviye direnç görülen olgulardır. İki şekilde direnç gösterilebilir. Bunlardan ilki; hasta medikal tedaviye cevap vermez ve hiperprolaktinemiye bağlı bulgular devam eder. Prolaktin düzeylerinde ve kitle boyutlarında artış olabilir. Diğer durum ise; prolaktin seviyeleri kontrol altındadır lakin kitle büyümeye devam eder veya kitlede küçülme olmaz. Hastalarda bası bulgularına ait bulgular devam eder.

Yine diğer bir cerrahi endikasyon da sfenoid sinüse uzanım gösteren makroadenomlardır. Bunlar sellayı genişçe erode eder ve rinore riskini arttıırlar.

Mikroadenom olgularında, işlem öncesi prolaktin seviyeleri 100ng/ml'nin üzerinde ise cerrahi kür oranları düşük olup yaklaşık %50 civarında kür seyretmektedir. Eğer 100ng/ml'nin altında ise cerrahi kür oranları yüksek seyretmektedir. Molitch, prolaktin düzeylerinden bağımsız olarak yayımladığı geniş serilerinde 1224 mikroadenomlu olguda kür oranını %71,2 olarak bulmuştur. Makroadenomlarda ise cerrahi sonuçlar pek de iç açıcı değildir. İşlem yaptığı 1256 makroadenomlu olguda küratif rezeksiyon oranını %31,8 olarak açıklamıştır (90).

Operasyon öncesi serum prolaktin değerleri, kitlenin boyutu ile hiperprolaktinemi derecesinin korele olduğu olgularda ve invaziv olan adenomlarda, işlemin sonucu hakkında güvenilir tahminler verebilir. Operasyon öncesi prolaktin değerleri 200 ng/ml'nin üstünde ise cerrahi kür oranları %18-47 arasında olup düşük seyretmektedir. Eğer değerler 200 ng/ml'nin altında ise cerrahi kür oranları %74-88 arasında seyrettiği birçok seride bildirilmiştir. Prolaktin değerleri 1000 ng/ml'den yüksek olan vakalarda, cerrahi tedavi tek başına yetersiz olup kür oranları çok düşük seyretmektedir. Uzun süreli biyokimyasal kür oranları, operasyon sonrasında makroadenomlarda yaklaşık %33 iken, mikroadenomlarda ise bu oran yaklaşık %91'dir.

Tümör nüks oranları, operasyon sonrası prolaktin değerleri ile ilişkili bulunmuştur. İlk 2 gün çalışılan prolaktin seviyeleri remisyon hakkında bizlere fikir sağlar. Değerler ölçülemeyen düzeyde (2 ng/ml) ise %90'dan fazla kür sağlanabileceğine, normalin üzerindeki sonuçlar ise operasyon sonrası rezidü kitle kaldığına işaret eder. İşlem sonrası 1.gün bakılan prolaktin seviyesi 3 ng/ml'nin altında gelirse, bu sonuç 5 yıl içinde tümörün nüks etmeyeceği öngörüsünü sağlar. Yine prolaktin değerleri ile biyokimyasal kür oranları değerlendirilir. Eğer işlem sonrası prolaktin değerleri 10ng/ml'den düşük ise makroadenomlarda %93; mikroadenomlarda da %100'e yakın uzun süreli kür olacağını gösterir. 11-20 ng/ml arasında olan değerler her ne kadar kür olarak görölse de uzun dönemde rekürrens riski mevcuttur(98).

Gebelik esnasında prolaktinomaların büyüme riski mevcuttur ve uygulanacak tedavinin fetal gelişime olumsuz yansımaları olabilir. Hipofiz laktotrop hücrelerin hiperplazisi ve boyutlarının ikiye katlanması, gebelerde meydana gelen fizyolojik reaksiyon sonucu oluşur. Reaksiyon sonucu neoplastik laktotrop hücrelerde de yanıt gelişebilir ve böylelikle kitle boyutu artış meydana gelebilir. Mikroadenomlarda büyüme riski yaklaşık %1,6 iken, bu oran makroadenomlarda %15,5'dur. Operasyon yahut radyoterapi öyküsü olan makroadenom olgularında bu risk %4,3 olarak bildirilmiştir (99).

Erken gebelikte (3-4.hafta) bromokriptin kullanımı ile konjenital anomali ya da spontan abortus riski teşkil etmemektedir. Olabildiğince fetüsü tedaviye fazla maruz bırakmamak gerekir (90-99). Gebelerde operasyon planlanmakta ise ilk trimestırda abortus riski 1,5 kat fazla iken, son dönemlerinde ise risk yaklaşık 5 kat fazla çıkabilmektedir (100).

2.11.1.5 Radyasyon Tedavisi

Radyoterapinin malign prolaktinomada ve agresif kitlelerde faydalı olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi sonrası izlemlerde hipopitüitarizm gelişme riskinden dolayı fertilizasyon özelliğini kaybetmek istemeyen olgularda son opsiyon olarak değerlendirmekte fayda vardır.

2.11.2. Growth Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları

Erişkinlerde akromegaliye, çocuklarda gigantizme yol açan GH adenomları, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Olgular, ortalama 40-50 yaş aralarında görülür yıllık insidansı milyonda 3-4'tür. Vakaların yaklaşık %15-20 oranında mikroadenom görülürken, geri kalan %80-85'inde de makroadenom tespit edilmiştir (101).

2.11.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Akromegalik olgularda; kitle etkisi ile growth hormon ve insülin-like growth faktör 1'in (IGF-1) fazla salınımı neticesinde meydana gelen metabolik etkiler, morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Olguların yaklaşık %25'i solunum sistemi rahatsızlıklarından, yaklaşık %60'ı kardiyovasküler sebeplerden ve %15'i de kanser nedeniyle kaybedilmektedir. Uygulanan tedavi

yöntemleri ile büyüme hormonu 2.5µg/L seviyesinin altında seyretmesiyle birlikte mortalite oranlarının normal düzeylere geldiği bildirilmiştir (102). Yine yaş ve cinsiyetle uyumlu olmak üzere, IGF-1 düzeylerinin de normal sınırlara getirilmesi mortalite oranlarını düşürmektedir (103).

Olguların genelinde kemik ve yumuşak dokularda büyüme meydana gelir ve karakteristik görünüm kazanırlar. Eller ile ayaklar büyümüş, dudaklar kalınlaşmış, yüz hatları kabalaşmış, alın genişlemiş, burunlarda genişleme, nazolabial kıvrımlarda derinleşme, dental maloklüzyon, prognatizm ve dişler arası mesafede artış meydana gelir. Bezlerin büyümesi ile terleri yağlı ve pis kokuludur. Dil büyür, nazal polipler oluşur ve yumuşak dokuların büyümesi ile solunum fonksiyonları etkilenir. Olguların %60'ına yakınında uyku apnesi meydana gelmekte ve horlama ile beraber gözlenmektedir (101).

Akromegali olgularında muhtelif kalp rahatsızlıkları da seyretmektedir. Tedavi uygulanmayan vakaların takibinde diyastolik kalp yetmezliği ve konsantrik miyokard hipertrofisi geliştiği gözlemlenmiştir. Hipertansiyon, aritmi ve kalp kapak hastalıkları yaklaşık %60'ında bildirilmiştir.

Growth hormonunun lipolitik, anti-insülin, anabolik etkileri sebebiyle adele dokularında glikoz tüketiminde azalış, lipolizde artış ve insülin direnci meydana gelir. Olguların bir kısmında da diyabetes mellitus (%20-40) oluşur.

Kemik ve yumuşak dokularda büyümeyle birlikte kas iskelet sistemi rahatsızlıkları da görülür. Periartiküler kalsifikasyonlar, eklem kartilajında kalınlaşma ve osteofit oluşumu ile olguların %70'ine yakınında eklem ağrıları meydana gelir. Ayrıca ağrıları olan olguların yaklaşık yarısında günlük aktiviteler kısıtlanacak kadar önemli boyuttadır. Hastalarda omurga ve intervertebral disk mesafelerinin tutulumuna bağlı olarak spinal kanal darlığı, kifoz ve skolyoz gibi rahatsızlıklar meydana gelebilir.

Benign ile malign neoplazmların, akromegali olgularında arttığı görülmektedir. Premalign poliplerin, kolon karsinomlarının sıklığı 3 ila 8 kat artmıştır. Yine kemik, beyin, tiroid ve gastrointestinal neoplazmların arttığı gözlemlenmiştir (104).

2.11.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Sağlıklı bireylerde growth hormon normal değeri 0.2µg/L'den düşüktür ve bir günde yaklaşık 10 kez pik yapar. Gün boyunca kadınlarda 7 kez,

erkeklerde ise 2 kez büyüme hormonu düzeyleri $1\mu\text{g/L}$ 'nin üstünde olduğu izlenmiştir. Bu pikler sonucunda geceleri GH düzeyleri $20-40\mu\text{g/L}$ gibi seviyelere çıkabilir (107).Büyüme hormonun pulsatil salınımı teşhisi zorlaştırmaktadır. Somatomedin C düzeyi ise gün içinde stabil seyretmektedir.

Günün herhangi bir vaktinde ölçülen büyüme hormonu seviyesi $>0.4\mu\text{g/L}$ ise akromegali açısından anlamlıdır. Eğer bir günlük ortalama düzeyi $<2.5\mu\text{g/L}$ ise tanı dışlanır. Yine serum IGF-1 seviyeleri de önem arz etmektedir. Büyüme hormonu seviyesi $<0.4\mu\text{g/L}$ ve IGF-1 düzeyi yaş ve cinsiyete göre normal değerlerde ise hastada tanı dışlanır (109).

Akromegali tanısı için; serumda artmış IGF-1 düzeyi, herhangi bir anda ölçülen growth hormon seviyesi $>0.4\text{ng/ml}$ olmalı veya uygulanan 75 gr OGTT esnasında en düşük GH seviyesinin $>1\text{ ng/ml}$ olması durumunda teşhis konulur. OGTT, sabah aç karna yapılır ve oral olarak verilen 75 gr glukoz sonrası 0., 30., 90. ve 120. dakikalarda growth hormon düzeylerinin ölçümü altın standart olarak değerlendirilir(108).

Ayırıcı tanı esnasında istisnai bir durum olan ektojik akromegali de akılda tutulmalıdır. Küçük hücreli akciğer karsinomu, GHRH üreten karsinoid tümörler, pankreas adacık hücre tümörleri, gastrointestinal sistem tümörleri ve feokromasitomayı gibi durumlarda görülebilmektedir (105,110).

2.11.2.3. Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal operasyon sonrası, olguların çoğunda iyileşme görülür. Yeterli yanıt alınamayan olgularda diğer tedavi seçeneği radyoterapidir. Medikal tedavi olarak oktreotid ile de fayda sağlanabilir. Tedavi de istenilen amaçları özetlemek gerekirse (111):

- ✓ Pitüiter işlevlerin korunması ve adenomun meydana getirdiği diğer pitüiter hormon yetersizliklerinin giderilmesi.
- ✓ OGTT yapılan hastalarda işlem esnasında büyüme hormonun $1\mu\text{g/L}$ altında gelmesi ve IGF-1 düzeylerinin normal sınırlara gelmesi.
- ✓ Kardiyomiyopati, hipertansiyon, diyabetes mellitus, artrit ve uyku apnesi gibi rahatsızlıkların kontrol altına alınması.
- ✓ Kitle etkisine bağlı bası bulgularının kaldırılması

- ✓ Rekürrens oluşumunu engellemek
- ✓ Surveyin uzatılması (109,111).

Pre-operatif serum growth hormon düzeyi ve kitlenin boyutu, cerrahi remisyonu belirleyen önemli ölçütlerdir. Bazal growth hormon seviyesinin 40µg/L'nin altında olması, istenilen iyileşme sürecinin sağlanabileceğini işaret eder. Operasyon sonrası biyokimyasal kür; makroadenomlarda %50 civarı iken, mikroadenomlar da bu oran yaklaşık %70 düzeyinde sağlanmaktadır. Yine remisyunun diğer bir belirleyicisi de; cerrahi tecrübedir (112).

Operasyon sonrası durum değerlendirmesi üç fazda yapılır. Erken aşama; ilk üç günü kapsar. Kısa aşama; 1-12 ay arasını kapsar. Uzun aşama ise 12 aydan sonrasını kapsar. Kitle eksizyonunu sonrasında serum growth hormon düzeyleri hızlıca düşer. Bundan dolayı post-operatif 1.günün sabahında growth hormon seviyesinin mutlak değerlendirilmesi önem arz eder ve bu değer 1µg/L'nin altında olması erken kür olarak kabul görülür. Operasyon sonrası IGF-I seviyesinin normal sınırlara dönmesi 6.haftayı bulduğu için erken dönemde IGF-I düzeyini değerlendirmenin önemi yoktur. Operasyon sonrası değerlendirme için en ideal vakit 3.ay olarak bildirilmiştir (111,113). Akromegali olgularında, growth hormon seviyesinin 2.5 µg/L'nin altında olması mortalitenin azalması yönünde değerli bir prognostik bulgu olduğu gözlemlenmiştir (114).

Post-operatif akromegali olgularında, yaklaşık %30 oranında hipopitüitarizm meydana gelebilir. Yine ilk 10 yıl içerisinde yaklaşık %8'inde kitle nükseder. Nüks eden vakalar cerrahi müdahaleye tekrar adaydırlar. Eğer bundan da tam fayda sağlayamazlarsa adjuvant radyoterapi sonraki adım olacaktır (115).

2.11.2.4. Medikal Tedavi

Medikal tedavide: GH reseptör antagonisti olan pegvisomant; bromokriptin, kabergolin gibi dopamin agonistleri ve oktreotid, lanreotid gibi somatostatin analogları kullanılmaktadır.

Somatostatin Analogları: Yarılanma ömrü 80-100 dakika olan oktreotid, uzun etkili sentetik somatostatin analogudur (endojen somatostatinin yarılanma ömrü ise 1-3 dakikadır). GH salgılayan adenomların yaklaşık %95'i

somatostatin reseptör (SSTR) 2 ve SSTR5 reseptörünü eksprese ederler. Doğal somatostatine göre 45 kat daha etkili olan oktreotid ise bu reseptörlere bağlanarak growth hormon sekresyonunu baskılar.

İlaç subkutan uygulanır ve 6 aylık tedavi ile birlikte olguların yaklaşık %50'sinde growth hormon seviyeleri 5µg/L'nin altında olur. IGF-1 seviyeleri ise yaklaşık %70'inde normal değerlere döner. Olguların ayrıca %50'sine yakınında kitle boyutlarında azalma meydana gelmektedir.

Genellikle iyi tolere edilebilen somatostatin analoglarının kullanımı; karın ağrısı, bulantı, diare, hafif malabsorbsiyon ve safra taşı oluşumu gibi gastrointestinal yan etkiler gösterebilir (116,117).

GH Reseptör Antagonisti: Pegvisomant etkisini, GH reseptörüne bağlanarak gösterir ve neticesinde IGF-1 sentezi azalır. Tedavi esnasında somatostatin analoglarını tolere edemeyen ya da bu ilaçlara karşı direnç meydana gelen olgularda kullanılması tavsiye edilmektedir (118,119).

Kabergolin: Diğer ilaçlara göre etkisi az olan kabergolin, dopamin 2 (D2) reseptör selektif agonistidir. Akromegalik olguların yaklaşık %35'inde IGF-1 seviyelerini düşürmektedir.

2.11.2.5. Radyasyon Tedavisi

Post-operatif nüksün önlenmesinde veyahut adjuvan tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. LINAC ve gamma knife gibi radyocerrahi yöntemler ile de yüksek doz radyasyon verilmekte ayrıca bölgesel olarak hipofiz adenomu üzerine uygulanabilmektedir. Konvansiyonel radyasyon uygulanan olguların takiplerinde, 10 yıl içerisinde yaklaşık %50'sinden fazlasında hipopitüitarizm geliştiği görülmüştür. Gamma knife uygulanan olguların da yaklaşık %30'unda pitüiter hormon defisiti izlendiği bildirilmiştir (120).

2.11.3. Kortikotrop Adenomlar

Cushing hastalığı, pitüiter glanddan fazla ACTH salgılanması neticesinde oluşan klinik tablodur. İlk olarak Harvey Cushing tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır. Bu hastalık, kadınlarda daha sık görülür ve genellikle 30-40 yaş aralığında görülür.

Cushing sendromu ve cushing hastalığının tedavi planlaması için ayrımını yapabilmek önemlidir. Sendrom diyebilmek için, herhangi bir iyatrojenik ya da patolojik glikokortikoid fazlalığının olması söz konusudur. Pitüiter glanddan fazla ACTH salgılanması, endojen cushing sendromunun yaklaşık %70 nedenini oluşturmaktadır. Bu durum, pediatrik grupta ise yaklaşık %30'unu oluşturur. En sık görülen neden primer adrenal tümörlerdir. Tedavi edilmeyen durumlarda mortalite oranı 5 yıllık süreçte %50'lere kadar artabilir (121,122).

2.11.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Aşırı oranda androjen ve glukokortikoid salgılanması, cushing hastalığının kliniğini oluşturur. Hastalarda karakteristik klinik durum söz konusudur. Kilo artışı, santripedal yağ toplanması, yüzde, ensede ve supraklavikular bölgede yağ depolanması ile oluşan ay dede yüzü ile bufalo hörgücü görünümü meydana gelir. Cilt, cilt altı dokularda atrofi ile değişiklikler meydana gelir ve cilt incelerek en ufak travmalara dahi hassas hale gelir. Hastalarda kapiller fragilite artar ve kolay spontan morarmalar oluşur. Yüzde ve ciltte pleorik görünüm ile abdominal bölgede mor strialar meydana gelir. Ayrıca kas atrofisi gelişebilir ve buna bağlı olarak kaslarda kuvvetsizlik ile yorgunluk oluşabilir. Hastalarda özellikle oturup kalkma veya merdiven inip çıkma esnasında belirginleşen proksimal miyopati durumu çıkabilir. Hastalarda frontal saç dökülmesi, hirsütizm ve ender olarak da hiperpigmentasyon oluşabilir(123).

Hastalarda klinik bulgular arasında hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus, osteoporoz gibi rahatsızlıklar sık görülür. Kemik demineralizasyonuna bağlı olarak pelvik, vertebral, kotlarda ve ayaklarda patolojik fraktür meydana gelebilir.

Kadın ve erkeklerde üreme işlevleri bozulmuştur. Menstrüel disfonksiyon, libido azalması ve infertilite gibi şikayetler meydana gelebilir. Mani, depresyon, psikoz ve emosyonel tutarsızlıklar gibi psikiyatrik durumlar yine sık görülür. Bağışıklık sistemin baskılanması ile birlikte respiratuar enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar görülebilir ve hayatı tehdit edici durum meydana getirebilirler (124,125).

2.11.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Cushing hastalığında yapılan tetkiklerde řu bulgulara rastlanır: Serbest kortizol değeri idrar incelemelerinde artar, düşük doz dexamethasone testinde kortizol baskılanmaz, yüksek doz dexamethasone uygulandığında ise kortizol baskılanır ve ACTH seviyeleri ılımlı derecede yükselir.

Hiperkortizolemi saptanmasında uygulanan ilk adım, 24 saatlik idrarda bakılan serbest kortizol incelemesidir. Yine sensitivite ve spesifitesi yüksek olan tükrük kortizölü, serbest plazma kortizol aktivitesi hakkında bilgi verir. Sonrasında ise hiperkortizolemiyi doğrulamak için düşük doz dexamethasone supresyon (1-4mg) testi uygulanır. Bu test insanlarda, hipotalamik-hipofizer aksda negatif feedback ile ACTH sekresyonunu baskılar ve sabah kortizol değerlerini 5µg/dl'nin altına düşürür. Bilakis hiperkortizolemi meydana getiren tüm şartlarda, kortizol değerlerinde azalma olmaz. Pratik bir test olup hastaya saat 23:00'da 1mg dexamethasone verilir ve sabah saat 08:00'da plazma kortizol düzeyi tetkik edilir. Eğer bu değer 5µg/dl'nin altına inerse Cushing hastalığı dışlanır. Değerler yüksek geldiğinde ise ileri düzey baskılama testleri uygulanmaktadır. Hastaya 2 gün boyunca, günde 4 defa olmak üzere 0,5mg deksametazon verilir. İdrar serbest kortizol seviyesi, normal kişilerde %50'nin altında olacaktır. Fenobarbital, fenitoin, rifampisin ve karbamazepin gibi bazı ilaçlar, deksametazon ile etkileşime girerek, deksametazonun klirensini artırır ve yalancı pozitifliğe yol açmaktadır. Kadınların östrejen kullanımı, kortizol bağlayıcı globülin artışına yol açmaktadır. Bu durum da total kortizol artışına sebebiyet verir veneticesinde yalancı pozitif sonuçlar doğurur. Klinik olarak Cushing sendromunu düşündüren ve hiperkortizoleminin bazı biyokimyasal özelliklerini taşıyan hastalarda pseudo Cushing oluşturan durumlar: depresyon, alkol kullanımı, eksojen obezite, hiperöstrojenemi durumları, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, gebelik ve stresdir.

Tanıda ikinci adım ACTH bağımsız ve bağımlı olan hiperkortizolemi sebeplerini irdelemektir. Öcelikle plazma ACTH düzeyleri incelenir. Ektopik ACTH sendromunda, kortikotrop adenomlarda ve bazı CRH üreten tümör olgularında artarken; bu düzeyler, primer adrenal rahatsızlıklarda baskılanmıştır. Çoğunlukla ACTH değerleri; ektopik ACTH üreten olgularda

200 pg/ml'nin üzerinde seyrederken, kortikotrop adenomlarda ise 80-200 pg/ml arasında hafif düzeylerde artış meydana gelir.

Cushing hastalığının ektopik ACTH üreten durumlardan ayırımı üçüncü adımdır. Standart yaklaşım olarak, 2 gün boyunca, günde 4 defa olmak üzere 2 mg deksametazon verilir. Sonrasında ise üriner kortizol ya da 17-hidroksikortikosteroid değerleri incelenir. Baskılanma yüksek dozlarda olmazsa adrenal yahut ektopik kaynaklı ACTH tümör düşünülür. Eğer üriner steroid atılımı en az %50 azalır ise akla kortikotrop adenomlar gelir. (78,126). Ayırımı yapabilmek için uygulanan diğer bir yöntem de tek doz 8mg deksametazonun saat 23:00'da verilmesi ve akabinde plazma kortizol seviyesinin sabah incelenmesidir. Cushing hastalığı için bu yöntemin spesifitesi %100 ve sensitivitesi %89 olduğu ifade edilmiştir (127).

Kortikotrop adenomların, ektopik ACTH üreten durumlardan ayıran ek testlerde mevcuttur. Bunlardan biri de CRH stimülasyon testidir ve İV bolus 0,1µg/kg olacak uygulanır. Ektopik ACTH üreten durumlarda testten yanıt alınmaz. Plazma kortizol seviyelerinde %20 ve ACTH seviyelerinde de %50 civarı artış olması ise kortikotrop adenom lehine değerlendirilir.

Bir diğer ek test ise, hipofizer orijinli ACTH fazlalığının onaylanması veyahut ekartasyonu için transfemoral, retrograd kateterizasyonla uygulanan bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesidir (İPSÖ) (128). Hipofiz adenomu olan hastalarda, İPSÖ sonucu elde edilen ACTH konsantrasyonu periferel kandan yüksek bulunmalıdır. Bu hastalarda bazal santral-periferel gradienti 2'den büyük iken, ektopik ACTH üreten durumlarda ise 1,7'den düşük izlenmektedir. Cushing hastalığı için diagnostik düzey ise gradientin 3'den büyük olmasıdır. Adenomun, hipofiz bezindeki lokalizasyonu İPSÖ ile tespit edilebilir. Bilateral olarak uygulanan işlem sonrasında ACTH konsantrasyon oranı 1,5 üstü çıkan taraf, adenom tarafı olma ihtimalini barındırmaktadır. Cushing hastalarında İPSÖ üzerine yapılan çalışmalarda, Newel-Price ve arkadaşları; spesifitesiyi %100, sensitiviteyi %96 ve adenomun taraf doğruluğunu %78 olarak belirlemişlerdir (129).

2.11.3.3. Cerrahi Tedavi

Kortikotrop adenom teşhisi konulduktan sonra, cerrahi tedavi ilk seçenektir. Transsfenoidal yaklaşım ile mikroadenom rezeksiyonu uygulanan

hastalarda yaklaşık %80 kür sağlanmaktadır (96,122). Operasyon sonrası hipotalamus ve ACTH salgılayan hücrelerin işlevlerinin düzelmesi 18 ay kadar devam edebilmektedir.

Pre-operatif incelenen radyolojik görüntülemelerde, adenomlar net olarak değerlendirilemeyebilir. Bundan dolayı sellar diseksiyon titizlikle ve sistematik bir şekilde uygulanmalıdır. Adenomun, glandın normal dokusundan ayrımında; kıvamı, hafif renk değişiklikleri veya gland konturu yararlı olabilir. Adenom, cushing hastalığında yumuşak kıvamda olur, kirli sarı renktedir ve peteşial kanamalar içerir. Çapı ekseriyetle 2 mm ve altındadır. Bazen operasyon esnasında adenomlar görülemeyebilir. Bu durumlarda, santral bez kama biçiminde rezeke edilir ve böylece pitüiter bezden eksizyonel biyopsi alınır. Eğer biyopside adenoma dair bulgular çıkmazsa, glandın lateral tarafları özenle eksize edilerek eksplorasyon uygulanmalıdır. Bu işlemlerden sonra adenomun hala ortaya konmadığı durumlar olabilir. Eğer hastalar fertilizasyon düşünmüyorsa, bu durumda subtotal hipofizektomi uygulanır. İşlem esnasında hipofiz sapına bağlı rezidüel anterior lob dokusu bırakılır. Yine olumsuz sonuçlanırsa, her iki kavernoöz sinüsün ve posterior lobun değerlendirilmesi gerekir.

Kürün yeterliliği hakkında, operasyondan sonraki 2. ya da 3. gün değerlendirme yapmak uygundur. Sabah kortizol düzeyi 5µg/dl (50nmol/L)'den düşük olması durumunda kür sağlanmıştır. Hastaların post-operatif glukokortikoid gereksinimleri 1 seneden az sürer ise %24 oranında relaps beklenirken, daha fazla sürmesi halinde ise %3 civarı beklendiği bildirilmiştir. Hiç replasman gereksinimi olmayanların yarıya yakınında nüks beklenmektedir. Hastalarda tedavinin başarısıyla, cushingoid özelliklerde regresyon ve pitüiter-adrenal aksın aylar içinde geri döndüğü görülür. Operasyon sonrası istenilen başarı elde edilemeyen hastalarda; transsfenoidal eksplorasyonun yinelenmesi, medikal tedavi, radyoterapi ve bilateral adrenalectomi düşünülmelidir (101,122).

2.11.3.4 Radyasyon Tedavisi

Radyoterapi, operasyondan fayda görmeyen olgularda ikinci seçenektir ve konvansiyonel radyoterapi ya da gamma knife olarak uygulanabilir. Post-operatif nükseden 29 cushing hastasında, Tsang ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmalarda yaklaşık %53 remisyon sağlandığı ifade edilmiştir. Tedaviye yönelik etki süreci 60 ayı kadar bulabilse de, olgular ortalama 24 ay içinde fayda gördüğü bildirilmiştir. Gamma kufe uygulanan olguların yaklaşık %50-60'ında, hiperkortizoleminin 12-20 ay içinde normalleştii gözlemlenmiştir (130,131).

2.11.3.5 Medikal Tedavi

Medikal tedavi pek tercih edilmeyen bir seçenek olup; potansiyel toksisitesi, tedaviye cevabın değişken olması ve tedavi esnasında yakın monitörizasyon ihtiyacı tedaviyi kısıtlamaktadır. Cushing hastalığında yalnız adjuvan olarak uygulanır ve kortizol sentez inhibisyonunu sağlamak amacıyla kısa süreli olarak metirapon, ketokonazol veya aminoglutetimid kullanılabilir. Bromokriptin, sodyum valproat, siproheptadin ve somatostatin analogları gibi santral etkili ilaçlar; ACTH sekresyonunu baskılayarak etki gösterirler. Daha etkili olan etomidat, metirapon, ketokonazol, trilostane ve aminoglutethimid gibi periferal etkili adrenal blokerler ise adrenal steroidogenezisi baskılayarak etki ederler (132).

2.11.3.6. Bilateral Adrenalektomi

Uygulanan tüm tedavilere rağmen yanıt almayan olgularda mütemadiyen mineralokortikoid ve glukokortikoid replasmanı lazım olduğundan dolayı son seçenek olarak değerlendirilir. Nelson sendromu; cushing hastalığı sebebiyle bilateral adrenalektomi uygulanan olgularda, ACTH salgılayan adenomun hızla büyümesi sonucunda oluşur ve yaklaşık %10-50 oranında meydana gelir. Nelson sendromu, kortikotrop adenomlara bağlı geliştiğinde agresif seyirli olmaktadır. Karakteristik olarak hızlı büyürler ve çevre dokuyu invaze eden makroadenomlar olarak görülürler. ACTH değerlerinin artması ve MSH'in (melanosit stimulan hormon) fazlalaşmasıyla hiperpigmentasyon meydana gelir. Hastalarda görme bozuklukları, oftalmopleji, baş ağrısı gibi klinik durumlar meydana gelir ve plazma ACTH düzeyleri 1000 pg/ml'yi aşar. Pitüiter glanda yönelik cerrahi işlem yahut radyoterapi uygulanır (133).

2.11.4 Tirotrop Adenomlar

TSH sekrete eden hücrelerin mutasyonu neticesinde oluşurlar ve pitüiter glandın hormon aktif tümörleri arasında ender (%1) görülürler. Genellikle 3-6. dekatlar arasında görülürler. Olgularda öncelikli olarak guatr ve hipertiroidiye ait belirtiler meydana gelmektedir. Genellikle bu durum primer hipertiroidi ile karıştırılmasına yol açar ve tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. İlerleyen zamanlarda kitle boyutunda artış olur ve baş ağrısı ile hastaların yarısından fazlasında oluşan görme bozuklukları gibi bası bulguları meydana gelir. Olguların %28'inde TSH ile beraber prolaktin, growth hormon, ACTH ve LH/FSH da salgılanır. Olguların yaklaşık 1/3'ünde prolaktin, growth hormondan biri ya da her ikisinin birlikte yüksekliği görülmektedir. Çoğunlukla makroadenom şeklinde görülürler ve suprasellar uzanım gösterirler. Yaklaşık %30'luk kısımda ise mikroadenom ya da intrasellar makroadenom şeklinde görülürler (134).

Tirotrop adenomlu olgularda, artmış T3 ve T4 seviyeleri ile beraber TSH düzeylerinde de artış tespit edilir. Ayrıca olguların yaklaşık %80'inde glikoprotein alfa-subünitinin fazla miktarda salgılandığı görülmüştür. Yine alfa-subünitin TSH'a oranının 1'den fazla olması, adenom lehine destekleyici delil olarak kabul görür. Teşhis de bir diğer önemli test ise TRH testidir ve bu testin negatif gelmesi adenom tanısını desteklerken, pozitif gelmesi ise tanıyı dışlamamaktadır (134). Serbest T4 artışı ile beraber uygunsuz TSH artışının olması durumunda, tirotrop adenomların dışında, ayırıcı tanıda amfetamin, amiodaron gibi ilaç kullanımı, tiroid hormon direnci, ailesel disalbuminemi akla gelmelidir.

Tedavide ilk tercih cerrahi işlemdir. Operasyon sonrası ilk gün ölçülen TSH değerinde düşüş görülmesi, sürecin olumlu olduğuna işaret eder. Eğer yeterli başarı sağlanamaz ise oktreotid ya da lanreotid gibi somatostatin analogları ile kitle boyutunda küçülme sağlanmaktadır. BeckPeccoz ve arkadaşlarının yaptığı 177 olguluk seride, cerrahi işlem ile yaklaşık %33 kür elde edildiğini bildirmişlerdir. Vakaların çoğunda ise tirotropin hipersekresyonunun kontrol altına alınması için adjuvant radyoterapi gerektiğini ifade etmişlerdir (135).

2.11.5 Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları

Çoğunlukla 4.-5. dekatlarda sık görülen nonfonksiyonel hipofiz adenomları, pitüiter tümörlerin yaklaşık %25-30'unu meydana getirirler ve postmenapozal kadınlar ile erkeklerde de sık görülürler. Klinik olarak; onkositomlar, null cell adenomlar, sessiz kortikotrop adenomlar subtip 1 ve 2, sessiz subtip 3 ve nadiren sessiz somatotrop adenomlar olmak üzere çeşitli morfolojik sınıflardaki lezyonları içerirler. FSH ve LH salgılayan pitüiter adenomlar, klinik yönden nonfonksiyonel pitüiter adenomlar olarak kabul görmektedirler (136).

Hastalarda genellikle bası bulgularına ait semptomlar meydana gelir. Görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi) en sık görülen bulgular olup, olguların yaklaşık %40-50'sinde görülür. Ayrıca olguların %40'ına yakınında pozisyonla değişmeyen non spesifik sıkıcı tipte baş ağrısı görülebilir. Yine hipopitüitarizm ve hipopitüiter yüz ifadesi gibi durumlarda oluşabilir.

Makroadenomlar, olguların yaklaşık %60'ında adrenal yetmezliğe, %80'inde hipotiroidiye ve %90'ında da hipogonadizme sebep olur. Yine kitlenin pitüiter stalka basısı ile birlikte serum prolaktin seviyelerinde de hafif artış meydana getirir. Klinikte; kadınlarda sıklıkla amenore görülürken, erkeklerde ise libido kaybı görülür. Hastalarda panhipopitüitarizme ait bulgular da çıkabilir. Kitlenin boyutlarındaki artış ile birlikte progresif pitüiter fonksiyon kaybı meydana gelir. Öncelikle gonadotropik fonksiyonlar etkilenirken, ardından sırasıyla growth hormon, tirotrop fonksiyon ve kortikotrop fonksiyon kaybı gelişir. Neticede progresif panhipopitüitarizm meydana gelir (137).

Transsfenoidal işlem, tedavide ilk seçenektir ve kitlenin bası etkisini kaldırmak hedeflenmektedir. Böylelikle pitüiter fonksiyonlar ile oftalmolojik ve nörolojik fonksiyonları düzeltilmesi sağlanır. Makroadenomların, kavernoöz sinüs veya orta fossa içine lateral ekstansiyonu ve sfenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffüz destrüksiyonu, kitlenin total çıkmasına mani olabilir. Post-operatif hipofizer fonksiyonlar genellikle korunurken, pre-operatif mevcut olan defisitlerin düzeltilmesi ise güçtür. Operasyon öncesi hipopitüitarizm izlenmeyen olguların yaklaşık %97'sinde

işlem sonrasında normal pitüiter fonksiyonlar devam etmiştir. Endokrinolojik defisiti olan olgularda ise post-operatif parsiyel ya da komplet restorasyonunda arzulanan hedef yetersizdir ve yaklaşık %16 kadardır. Olguların %3-5 dolayında ise kalıcı diabetes insipidus meydana gelebilir ve semptomatik rekürrens oluşumu da fazla görülmez. Wilson, yaptığı çalışmada hastaları 5 yıl boyunca MRG ile takip etmiş ve nüks oranını yaklaşık %5 olarak gözlemlemiştir. Radyoterapi, hastalara artık pek önerilmemektedir. Semptomatik ve nükseden vakalarda, yavaş büyüme patterni gösteren adenomlarda radyoterapiden ziyade yeniden cerrahi işlem önerilmektedir. Radyoterapi genellikle agresif seyirli tümörlerin hızlı nüks edebilmesi özelliğinden dolayı, bu vakalarda önerilmektedir (138,139).

2.12 Cerrahi Yaklaşımlar

Operasyon öncesi hangi cerrahi yaklaşımın tercih edileceği birçok sebebe bağlı olarak değişmektedir. Cerrah, işlem öncesi; sfenoid sinüsün büyüklüğünü, hangi tipte olduğunu ve pnömatizasyonunu, İKA'ların pozisyonunu ve aralarındaki mesafesini, herhangi bir intrakranial kitlenin mevcudiyetini ve lokalizasyonunu, lezyonun natürü hakkında herhangi bir şüphenin varlığını ve öncesinde tedavi alıp almadığını değerlendirmelidir.

Günümüzde popüleritesi artan transsfenoidal yaklaşım, pitüiter adenomlarının neredeyse tamamına uygulanabilmektedir (yaklaşık %96). Tercih edilmediği durumlar ise; kitlenin kum saati şeklinde suprasellar uzanımı mevcutsa, kitlenin ön fossanın içinde önemli boyutta uzantısı varlığında ve kitle arka fossa içine posterior veya lateral uzanım sergilemekteyse tercih edilmeyebilir. Küçük bir diyafragmatik açıklık, eksizyonu zorlaştırabilir. Bazı durumlarda ise cerrahi yaklaşımlar kombine olarak uygulanabilir.

Sellar alana uygulanacak cerrahi işlemler genelde üç ana gruba ayrılır (140).

1- Transsfenoidal yaklaşımlar

- Mikroskobik endonazal yaklaşım
- Sublabial yaklaşım
- Transpalatal yaklaşım
- Transseptal yaklaşım

- Endoskopik yaklaşım

2- Transkranial yaklaşımlar

- Subtemporal kraniotomi
- Subfrontal kraniotomi
- Pterional kraniotomi
- Kombine yaklaşımlar

3- Alternatif kafa tabanı yaklaşımları

- Transetmoidal yaklaşım
- Lateral rinotomi ya da paranazal yaklaşım
- Kranial- orbital- zigomatik osteotomi yaklaşımı
- Nazomaksiller osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
- Derome'nin transbazal yaklaşımı

2.12.1 Transsfenoidal Yaklaşımlar

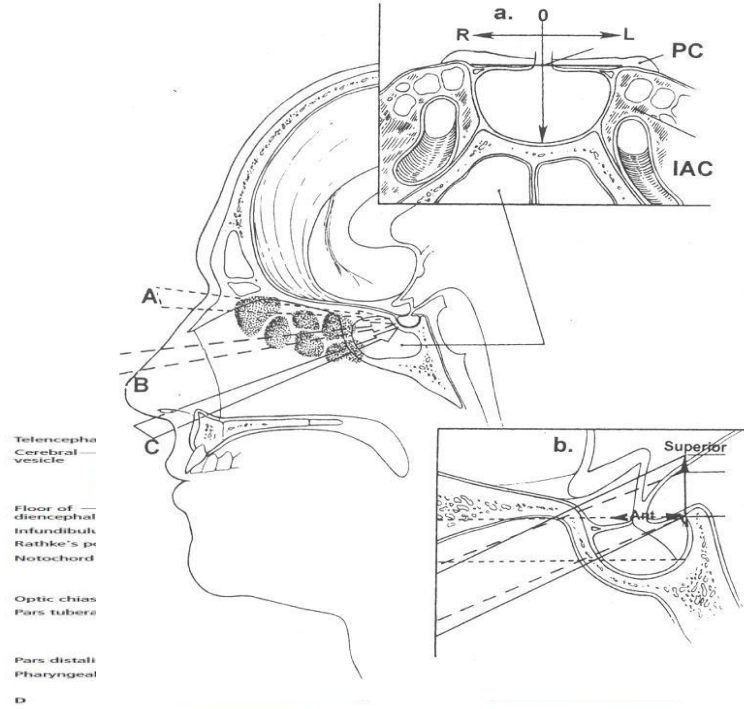
Sfenoid sinüs, transsfenoidal yaklaşımlarda önemiyet arz eder ve bu sinüse ulaşım beş farklı yaklaşım ile sağlanmaktadır (Görsel 22). Yaklaşımlar arasından standart tercih olarak endonazal submukozal transseptal transsfenoidal yöntem uygulanmaktadır. Günümüzde sellar alana cerrahi girişte daha fizyolojik ve daha az invaziv olması, yine pitüiter gland ile komşu sellar patolojilere direkt ve üstün bir bakış açısı sağlaması hasebiyle endoskopik yaklaşım cazip hale gelmiştir. Ekstraaksiyel yaklaşımlar, primer kavernoöz sinüs tümörleri gibi birkaç istisnai durumda etmoid sinüsten uygulanırken, sella tursikaya uygulanan yaklaşımlar ise inferior nazal alandan sağlanmaktadır (141,142,143).

a) aksiyel yaklaşımlar (Orta hat yaklaşımları)

- Transpalatal yaklaşım
- İnférieur nazal yaklaşım
- Süperior nazal yaklaşım

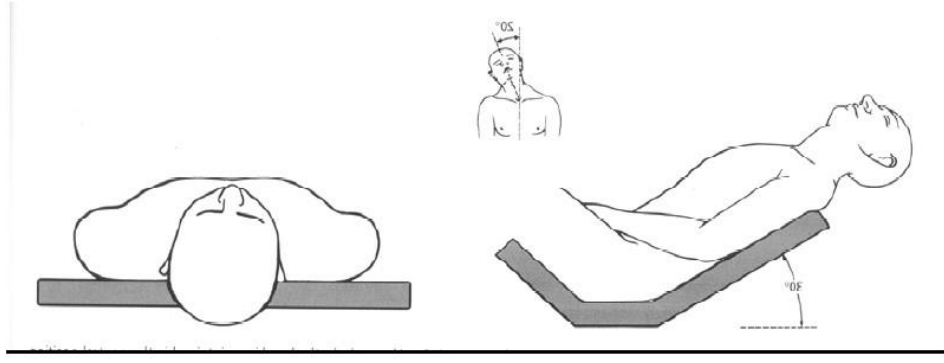
b) Ekstraaksiyel yaklaşımlar

- İnférieur transmaksiller yaklaşım
- Süperior transetmoidal yaklaşım



Görsel 22: *Sella Tursikaya transsfenoidal yaklaşımlar* (A: transetmoidal, B: transnazal transsfenoidal, C: sublabial transsfenoidal. a: sellanın koronal görüntüsü; ICA: internal karotid arter, PC: posteriorklinoid. b: sellanın sagital görüntüsü) (Laws ERJ: Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): Operative Neurosurgical Techniques, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, pp 283-292, 1995.)(144) (Laws ERJ: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): Brain Surgery: Complication Avoidance and Management, vol 1. New York, Churchill Livingstone, pp 357-362, 1993.)(145)

Cerrahi işlemi kolaylaştırmaya yönelik, operasyon öncesi pozisyon önem arz etmektedir. Hasta supin pozisyona getirildikten sonra baş çivili başlığa alınır, akabinde baş laterale 15-20⁰ yatırılır ve sol kulak, sol omuza yaklaştırılır. Operasyon tarafının, kalp seviyesinin üzerinde olmasına itina edilmelidir (Görsel 23). Daha sonrasında mikroskop ve baş, cerrahın görüş alanına direkt burun ve sella gelecek şekilde ayarlanır. Takip eden adımda sfenoid sinüse giriş yöntemi belirlenmektedir. Sublabial ve endonazal yaklaşımlar genel anlamda kullanılmaktadırlar. Cerrahi tecrübeye göre ve kitlenin boyutlarına bağlı olarak girilecek burun deliği tercih edilir. Sublabial insizyon geniş bir koridor sağladığı için boyutları büyük olan kitlelerde tercih edilmektedir (146).

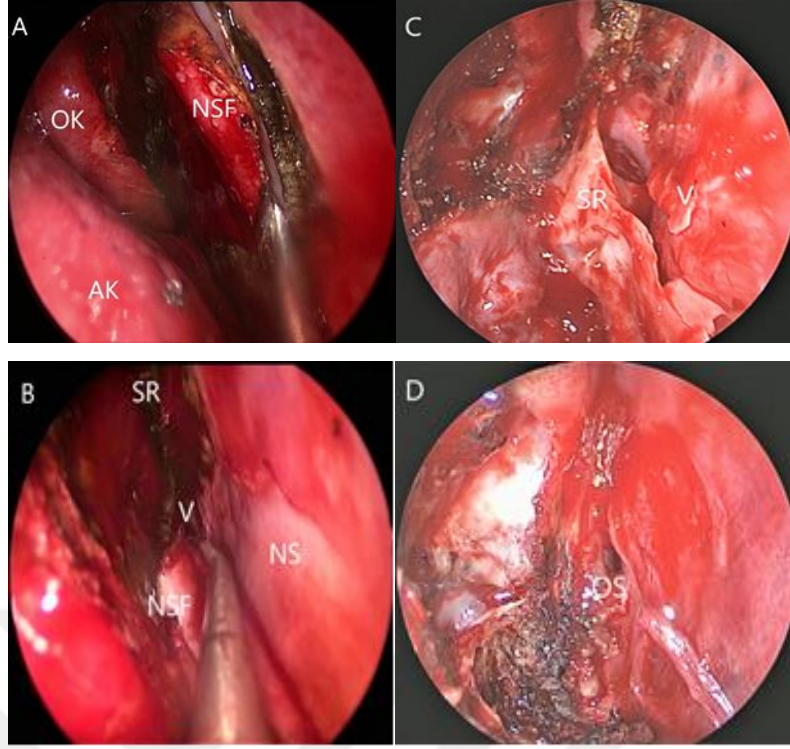


Görsel 23:Transsfenoidal yaklaşımda hasta pozisyonu (Hipofiz adenomlarında transsfenoidal mikrocerrahi ve sonuçlarının değerlendirilmesi ; Dr.Orkun Koban ; Uzmanlık Tezi)

2.12.1.1 Endoskopik Yaklaşım

Nöroşirürjiyenler, endoskopik cerrahinin gelişimi ile birlikte endoskop destekli mikrocerrahi işlem gerçekleştirme konusunda istekli hale gelmişlerdir (147). Endoskopu önceleri açılış esnasında kullanılırken; operasyonun kendisinin mikroskobik transnazal transsfenoidal yaklaşımla uygulandığı ve akabinde ise işlemin sonunda rezidü denetiminin yine endoskopta sağlandığı bir yöntemi seçtiler (148). Operasyonlar ilerleyen süreçte ise tamamen endoskop ile uygulanmaya başlanmıştır.

Cerrahi işleme başlarken genelde sağ taraf olmak üzere uygun nostril seçilerek endoskopta girilir. Medial tarafta nazal septum, lateral tarafta ise inferior nazal konka görülür. İnférieur nazal konkanın üzerinde orta nazal konka görülür. Endoskop, nazal kavitede orta nazal konkaya kadar ilerletilir. Medial tarafta görülen yapı vomerdir ve sfenoid sinüsün alt duvarı, vomerin çatısını oluşturur. Endoskop ile orta konka yaklaşık 1,5 cm geçilir ve sfenoid sinüse kadar ilerletilir. Osteomeatal kompleksin daha az travmatize olması ve intraoperatif komplikasyonların azaltılması için enstrumanlar daima medialden orta hatta doğru ilerletilir. Lüzumu halinde işlemin başında orta nazal konka lateralize edilebilir. Literatürde kavernoöz sinüse uzanan tümörlerde bu tanımlanmıştır (Görsel 24) (151,152).



Görsel 24: Kliniğimizde opere edilen hastanın endoskopik nazal aşamaları: A ve B uninostril yaklaşım. Septal mukoza, orta konkanın ön kenar düzeyinden vertikal kesilir (A) ve vomere uzanmak için submukozal şekilde diseke edilir (B). Sfenoid rostrum ve vomer doğru ilerledikten sonra (C) vomer eksize edilir ve operasyon binostril devam edilir. Sonraki aşamada ostium sfenoidalenin görünümü (D). (AK: alt konka, OK: orta konka, NSF: nazoseptal flep, NS: nazal septum, SR: sfenoidal rostrum, V: vomer OS: ostium sfenoidale.)

Ostium sfenoidale farklı tiplere sahip olup; sfenoid sinüs ve rostrumun havalanması iyiye, ostium laterale yerleşiktir ve üzeri süperior türbinat nazal konka tarafından kaplanır. Süperior nazal konka, böyle bir durumda nazıkçe laterale ekarte edilir ve kribriform platenin hasarlanması engellenir.

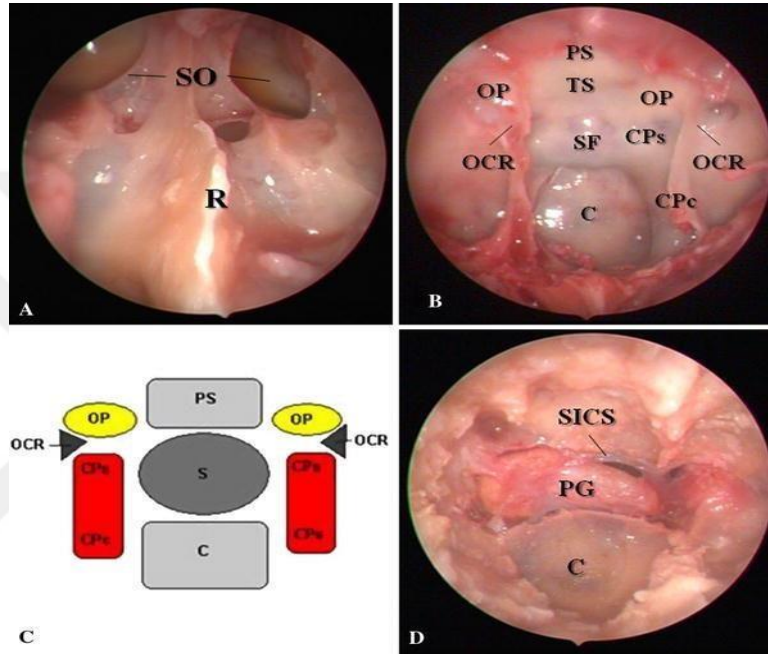
Ostium, sfenoidal kaviteye giriş için kullanılır. Sfenoidal anterior duvara gelindiğinde, sfenoethmoidal reses ve ostium sfenoidale koagülasyonuna başlanır. Böylelikle sfenopalatin arterin dallarından meydana gelecek kanamalardan sakınılmış olunur. Sonrasında nazal septum, sfenoid rostrumdan yavaşça ayrılır ve septum ayrıldıktan sonra sfenoid sinüs içerisinde kitlenin varlığı değerlendirilir. Eğer kitlenin dolmadığı görülürse sfenoid kavitede yeterli alan mevcut demektir. Kitle aksine sfenoid kaviteyi doldurmuş ise cerrahi manevra için yeterli saha yoktur ve kitle, sfenoid kaviteye uzanım gösterdiği için bu basamağı düzenlemek gerekir. Böyle bir durumda, nazal septumun posterior parçasına kadar sfenoethmoidal reses koagülasyonu

uzatılır. Sfenoidotomi işleminden sonra kavitede yeni çalışma sahası elde edilir. Nihayetinde sfenoid sinüsün ön duvarı görünür hale gelir ve mikrodriller ile dairesel şekilde genişletilir. İşlem esnasında sfenopalatin arterin dallarının mevcudiyetinden ötürü inferolateral kısımlara önem göstermek gerekir ve bunun için nazal mukozayı inferolateral kısma doğru hafifçe disekte ve koagüle ederek korunmaya yardımcı olur. Sonrasında da sfenoid rostrum, bütün halde çıkarılmayıp parçalar şeklinde eksize edilir, çünkü nazal mukoza lasere olur ve kanamaya neden olur. Sellaya ulaşım için sfenoid sinüsün ön duvarının eksizyonu elzemdir. Endoskopiyle görülen sahaya cerrahi aletlerin girebilmesi yoksa kolay olmaz. Böylece anterior sfenoidotomi işlemi gerçekleştirildikten sonra çevre dokuda oluşan sızıntılar koagüle edilir (133). Ostium sfenoidalenin en iyi görüş açısını sağlayabilmesi için yaklaşık 2-2,5 cm açılması yeterlidir. Endoskop, böylelikle dar bir koridordan geniş görüş açısı sağlar ve nazal spekuluma gereksinim duyulmaz. Ayrıca ikinci bir cerrahi alet de operasyon sahasında kullanılabilir (153).

Sfenoidotomi işleminin ardından sinüs içerisinde septa yahut septalar görülür. Bu sfenoid sinüs septasyonları, operasyon öncesi paranazal BT çekilerek tespit edilebilir ve intra-operatif kıyaslama açısından da fayda sağlar. İşlem esnasında sfenoid septanın tamamının eksize edilmesi elzem değildir. Septa rezeke edildikten sonra sinüsün lateral ve posterior duvarları görülür. Ortada sella tabanı bulunurken, altında klivus ve hemen üstünde de sfenoethmoid planum vardır. Laterallerinde ise optik sinirler ile intrakavernöz kemik çıkıntılar ve aralarından da optikokarotid reses görülür (Görsel 25). Bu girinti ve çıkıntılar meydana getirdiği alana 'fetal face' denir. Ağız bölgesi klivus, burun sella, gözler optikokarotid reses, kaşlar her iki optik sinir ve alın kısmı ise sfenoid planum tarafından oluşturulur. Bu alanı oluşturan yapılar, sellar tip sfenoid sinüste tam fark edilemeyebilir ve bununla beraber sellar tabanın identifikasyonu için klivusun, sfenoethmoid planumun ve intrakavernöz kemik çıkıntılarının tanınması yeterlidir. Konkallı ya da presellar tip sfenoid sinüs durumunda ise anatomik işaretler yetersiz kalabilmektedir. Bu durumlarda nöronavigasyon kullanımı fayda sağlayacaktır.

Sellanın açılışından itibaren, endoskopik yaklaşımına ait uygulanan kurallar, mikroskopik yaklaşım için de geçerlidir. Gerektiğinde sella, çeşitli alet ve tekniklerle genişletilecek şekilde açılabilir. İşlem esnasında altta

bulunan duranın lasere olmamasına özen gösterilmelidir ve sonrasında da dura orta hattan insize edilir. Mikroadenomlarda ve ekseriyetle Cushing hastalığında dural insizyon kanamalı olur. Mikroadenom olgularında dural insizyon uygulanırken olası ektazik karotid arter durumu göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir. Yine duranın tamamı, venöz yapıyla sarılıysa eğer, insizyon esnasında kanama meydana gelebilir. Böyle bir durumda küçük dural insizyon uygulanır ve interkavernöz sinüs koagüle edildikten sonra da tamamen insize edilir.



Görsel 25: Endoskopik Sella Anatomisi (Kadavra çalışması)

A) Anterior sfenoid sinüs. B) Anterior sfenoidektomi sonrası sfenoid sinüs çatısı. C) Sfenoid sinüs çatısının şematik gösterimi. D) Sellar taban rezeksiyonu sonrası hipofizin endoskopik görünümü (C: Klivus, CPc: Karotid protuberansın clival bölümü, CPs: Karotid protuberansın sellar bölümü, ICA-A: İnternal karotid arterin anterior kıvrımı, NS: Nasal septum, OP: Optik protuberans, PG: Pituiter bez, PS: Planum sphenoidale, R: Rostrum, SF: Sellar taban, SICS: Superior intercavernous sinüs, SO: Sphenoid ostium)(Abuzayed B, Tanriover N, Gazioglu N, Ozlen F, Cetin G, Akar Z: *Endoscopic anatomy and approaches of the cavernous sinus: cadaver study. Surg Radiol Anat (2010) 32:499–508* ' den modifiye edilmiştir.)

2.12.1.2 Tümör Çıkarılması

Kitle rezeke edilmeden önce disektör yardımıyla dura çevresindeki sınırları belirlenir ve böylelikle kitle duradan sıyrılmaya çalışılır.

Makroadenomlarda öncelikle lateral ve inferior kısımlar eksize edilir. Böylece suprasellar kısım aşağı düşer ve görünür hale gelir. Patoloji incelemesi

için numune alınmalıdır. Kitlenin süperior kısmının eksizyonu mümkün olduğunca geciktirilmelidir. Aksi durumda işlemin başlangıç safhalarından itibaren diafragma, operasyon lojuna gelebilir ve bu durum kitlenin geri kalan kısmının görünmesini önler, rezeksiyonu güç hale getirir. Ayrıca BOS kaçağı gelişmesine sebep olabilir. Süperior kısmın geç eksizyonu pitüiter stalkta ve hipotalamusta oluşabilecek travmanın sekonder etkilerini hafifletir. Kitlenin intrasellar kısmı eksize edildikten sonra suprasellar kısmı prolabe olur ve görüş alanına girer. Kitlenin suprasellar bölümünün rezeksiyon sahasına düşmediği olgularda eğer lomber drenaj takılı ise 10 ml hava veya salin, lomber katater ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sellanın içine geçmesine imkan sağlanabilir. Eğer hastaya eksternal lomber drenaj takılmamış ise valsalva manevrası çoğunlukla kafi gelmektedir. Yine bir başka alternatif seçenek olarak bilateral juguler ven kompresyonu uygulanabilir. Tüm yapılara rağmen hala kitle gelmemişse halka küret dikkatlice kullanılabilir.

Kitle rezeksiyonu sonrasında diafragmanın aşağı doğru sarkması, çoğunlukla kitlenin total eksizyonunu gösterir. İşlem sonrasında hemostazı sağlamak için genellikle gelfoam ve pamuklu tamponlar kullanılır.

Operasyon esnasında pitüiter glandın normal dokusunu korumaya özen gösterilmelidir. Genellikle makroadenomlarda, sellar duvarın karşı süperolateralinde bulunur ve ince bir zar gibi görünür. Pitüiter gland genellikle sarı-turuncu renkte izlenirken, tümöral yapılarda ise granüler yapıda ve gri-sarı renkte görünür. Net ayrımın yapılamadığı şüpheli vakalarda biopsi için numune alınabilir.

Mikroadenomlar genellikle direkt görülemez ve bu sebeple cerrahi teknikte değişikliğe gidilebilir. Hipofiz bezi detaylı tetkik edilir ve beze transvers insizyon uygulanır. Ardından subdural diseksiyon uygulanır ve lateral kanatlar mobilize edilir. Yeterli derinliğe ulaşıldıktan sonra Hardy disektörü ile lateral basınç uygulanır. Mikroadenomun, bu manevrayla loja gelmesi çoğunlukla sağlanır. Kitlenin lokalizasyonu böylelikle belirlenebilir. Bu sayede halka küret ve mikro cup forseps yardımı ile kaviteye girilerek kitle total olarak çıkarılabilir (140).

2.12.1.3 Rekonstrüksiyon ve Kapama

Kitlenin eksizyonu tamalandıktan sonra cerrahi sahanın hemostazı sağlanır. Transsfenoidal yaklaşımlarda operasyon alanının dar olması dezavantaj olabilmektedir. Bundan dolayı kanamalı olgular, işlem süresini uzatabilir ve kitle eksizyonunu da pitüiter glandın tanınmasını da zorlaştırır; yine ender bir durum olarak da cerrahi işlemi sonlandırır. Operasyon alanının dar olması bipolar koter kullanımı sınırlandırmaktadır. Kemik yapılarında bonewax ile hemostaz sağlanırken, kitle çıkarılan operasyon lojunda ise gelfoam, surgicell veya hemostatik matriks kullanılabilir ve hemostaz sağlanmaya çalışılır.

Kapatmaya geçildiğinde ise BOS kaçağı yönünden dikkatli olunmalıdır. Olması durumunda abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ greft ile sella doldurulur. Yine kapatma işleminde fasya, yağ veya doku yapıştırıcısı birlikte kullanılabilir. Daha önce eksize edilen septum kartilaj ve kemik parçaları, sellar taban rekonstrüksiyonunda faydalı olurlar. Semptomatik sekonder empty sella sendromunu önlenmesi ve olası reeksplorasyonun daha kolay uygulanabilmesinin sağlanması için bu rekonstrüksiyon safhası önem arz etmektedir (146).

2.12.1.4 Diğer Endonazal Yaklaşımlar

Endonazal transseptal yaklaşımla sfenoid sinüse ve sellar alana ulaşımın kolay hale gelmesi, sublabial yaklaşıma göre avantaj sağlamaktadır. Burada gingival insizyona gerek duyulmaz, böylece anterior nazal çıkıntı eksize edilmez ve neticesinde meydana gelen üst dişlerde uyumsuzluk durumu oluşmaz. Bir diğer sağladığı avantaj ise; vestibülde meydana gelen skardan dolayı takma diş ortezi olan vakalarda, ortez uyumuna bağlı güçlüklerden sakınılmış olunur. Ufak nostriller, eksternal alar relaksasyon kesisi ve spekulum kullanımı ise bu yaklaşımın dezavantajlarından bazılarıdır.

Endonazal septal push-over bir diğer yaklaşım seçeneği olup; çocuklarda ve transsfenoidal ya da herhangi bir nazal operasyon öyküsü olan olgularda alternatif olarak uygulanabilir. Bu teknikte farklı olarak işlem esnasında anterior septal mukozal tünel oluşturmaya gerek kalmaz. Endonazal septal push-over tekniği, konvansiyonel yaklaşımın zor olduğu durumlarda hızlı ve etkin biçimde uygulanabilir (140,146).

2.12.1.5 Sublabial Yaklaşım

Bir zamanlar sık olarak kullanılan bu teknik; günümüzde artık ufak nostrilleri olan olgularda, çocuklarda, kısaca yeterli endonazal loj sağlanamayan durumlarda kullanılır. Büyük kitlelerde, ekseriyetle kavernöz sinüs içine lateral uzanım gösteren ya da klivusa geniş yayılımı olan olgularda endonazal yaklaşımın yetersiz kalmasından ötürü kullanılır. Bu yaklaşımın avantajlarından biri de spekulumun orta hatta tam olarak yerleştirilebilmesidir.

Operasyon esnasında öncelikle üst dudak retrakte edilir ve bukkogingival birleşimde bir kanin dişten diğerine doğru insizyon uygulanır. Subperiostal diseksiyon sonrasında ise piriform açıklık ile maksiller rostrum ortaya konur. Bu yaklaşımın devamındaki basamaklar, endonazal yaklaşım ile aynıdır. Tekniğin dezavantajları arasında ise; geniş insizyon, kapanışta sütür kullanılması, maksillofasyal ödem, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekliliği, üst dişlerde his kaybı ve hastanede kalış süresinin uzaması sayılabilir (154).

2.12.1.7 Komplikasyonlar

Daha önceleri transsfenoidal yaklaşımlara bağlı morbidite ve mortalite oranları yüksek seyretmekteydi, ancak mikroskobun ve özellikle endoskopun kullanıma ile birlikte bu yaklaşım güvenilir hale gelmiştir. Cerrahi deneyim arttıkça morbidite ve mortalitesi oranları düşmektedir (Görsel 26). Transsfenoidal yaklaşıma ait komplikasyonlar **Görsel 27**'de bildirilmiştir.

Transsfenoidal Cerrahinin Komplikasyonları	Oran
Minor komplikasyonlar (epistaksis, septum perforasyonu, sinüs hastalığı, yara enfeksiyonu, hematoma)	%6.5
Major komplikasyonlar (görme kaybı, BOS fistülü, intraserebral kanama)	%1.5
Mortalite	<%0.5

Görsel 26: *Transsfenoidal Cerrahinin Komplikasyon Oranları* (Mut M, Palaoğlu S. Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Endikasyonları: Ziyal Mİ, Erbaş T. Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları: 182-223,2008.) (154)

AŞAMA-LOKALİZASYON	KOMPLİKASYON
<i>Hasta Pozisyonu</i>	<p>Boyun kas spazmı</p> <p>-Venöz dönüşün engellemesine bağlı kafa içi basınç artışı</p> <p>-Çivili başlık yerinde lokal kanama, enfeksiyon, osteomyelit, epidural kanama</p>
<i>Nazal-Sfenoidal Aşama</i>	<p>-Epistaksis</p> <p>- Nazal deformite, septum perforasyonu</p> <p>-Sfenopalatin arter yaralanması</p> <p>-Maksilla ve sfenoid kemik fraktürü</p>
	<p>-Atrofik rinit, sinüzit, abse</p> <p>-Anosmi</p> <p>-Mukosel</p> <p>-Dişlerde denervasyon devaskülarizasyon (sublabial yaklaşıma bağlı)</p>
<i>Parasellar Aşama</i>	<p>Karotid arterin rüptürü, karotiko-kavernöz fistül, psödoanevrizma</p> <p>-Hipopituitarizm (adenohipofiz hasarı sonucu)</p> <p>-Venöz kanama (kavernöz sinüs)</p> <p>-Kranial sinir yaralanmaları (III. ve IV. kranial sinirleri)</p> <p>-Hava embolisi (venöz yaralanmaya sekonder)</p> <p>-Beyin omurilik sıvısı fistülü</p>
<i>İntrasellar-İntrakranial Aşama</i>	<p>-Major arter yaralanması</p> <p>-Panhipopituitarizm</p> <p>-Optik sinir yaralanması</p> <p>-Muhtemel intrasellar anevrizma rüptürü</p> <p>-Hipotalamik hasar</p> <p>-İntrasellar/intrakranial kanama</p> <p>-Menenjit</p>

Görsel 27: Transsfenoidal Cerrahi Yaklaşımın Komplikasyonları (Özgen T. Hipofiz Adenomlarına Transsfenoidal Yaklaşım: Ziyal İ, Erbaş T. Hipofiz Adenomları. Hacettepe Ü yayınları: Ankara, 219-222,2008.)(155)

Nazal ve sfenoidal komplikasyonlar arasında: Nazal septum deformasyonu ve perforasyonu, atrofik rinit, sinüzit sık görülürken; koku duyusunda azalma ve tekrarlayan epistaksis ise daha az rastlanmaktadır. İKA hasarı ve buna sekonder gelişen psödoanevrizma yahut karotiko-kavernöz fistül oluşumu da parasellar alanda görülebilecek ciddi komplikasyonlar arasındadır. BOS fistülü ile pitüiter glandın ya da stalkın direk hasarına bağlı hipo/panhipopitüitarizm de ciddi komplikasyonlardandır. Bu durumlar kitle eksizyonu esnasında meydana gelirler.

Genel olarak komplikasyonların görülme sıklığı; yaklaşık %5-20 oranında hipopitüitarizm, yaklaşık %3 civarında ise septal perforasyon, sinüzit ve BOS fistülü şeklindedir (155). Transsfenoidal cerrahilerde BOS fistülü görülme oranı farklı çalışmalarda ise yaklaşık %0,5-15 arasındadır (156,157). Yapılan bir metaanaliz çalışmada geçici DI oranı ortalama %9,1 (%6,57-%11,99), kalıcı DI oranı ise ortalama %2,31 (%1,41-%3,41) olarak bulunmuştur. Majör vasküler yaralanma oranı ise ortalama %1,58 (%1,07-%2.19) olarak belirtilmiştir (158).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 08.01.2021 tarih ve 2021/3019 sayılı onay kararı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya; Şubat 2014 - Aralık 2020 tarihleri arası endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımla opere edilmiş, gerekli dosyalarına, radyolojik tetkiklerine ve kendilerine ulaşılabilen 100hipofiz adenomu tanılı hasta dahil edildi. Eksik verileri olan hastalar ve transkraniyal yöntemle opere edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2014-2020 yılları arasında endoskopik yöntemle opere edilen hastaların, arşivden taranarak dosyalarına, radyolojik görüntüleme tetkikleri ile ameliyat öncesi ve sonrası hormon tetkikleri sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların tamamı çalışma ile ilgili detaylı olarak bilgilendirildi, yazılı ve sözlü onamları alındı.

Hastaların seçiminde cinsiyet ayrımı gözetmeksizin 19-79 yaş arası hipofiz adenomu tanısı ile opere edilen hastaların detaylı anamnezleri alındı,

fiziki ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Preoperatif ve postoperatif hipofiz MR tetkikleri ve endokrinolojik hormon tetkikleri eksiksiz olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif MR tetkiklerinde tümör çapının, aksiyal, sagittal ve koronal ekseninde en geniş olduğu yerler hesaplandı birbirleriye çarpılarak 2'ye bölündü ve tümör hacimleri hesaplandı (170).

Endoskopik endonazal transsfenoidal yöntemle ameliyat edilmiş 100 hastanın postoperatif ortaya çıkan sonuçları retrospektif olarak sınıflandırıldı ve her bir alt grup için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde kullanıldı.

3.1 Endoskopik Yöntem

Hastalara genel anestezi altında endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi girişim uygulandı. İşlem öncesi hastaların nöroradyolojik görüntüleri analiz edildi. Sellar alana giriş yolunu değerlendirmek ve bu yola ait patolojileri tespit etmek için paranazal sinüs bt çekildi. İKA'ların, adenom ile ilişkileri değerlendirildi. Suprasellar ve intrasellar vasküler patoloji olmadığından emin olundu. Hastalara, işlem tarihinden bir gün öncesinde nazal dekonjestanlı sprey uygulanmaya başlandı.

Hastalar supin pozisyonda ve baş; 15° fleksiyonda, sol kulak sol omuza yaklaştırılacak şekilde Mayfield çivili başlık ile tespit edildi. Akabinde hastanın yüzü, her iki nazal kavitesi ve batın bölgesi povidon-iyodin içeren solüsyon ile temizlendi. Sonrasında ise hasta steril bir şekilde örtüldü. Nazal mukozaya vazokonstrüktör ajan olarak adrenalin uygulandı. Cerrahi işlemler; 4 mm çapında, 18 cm uzunluğunda ve 0° rijid endoskop ile binostril uygulandı.

İlk olarak alt konka ve koanalar geçilerek orta nazal konka bulundu. Orta nazal konka disektör ile laterale diseke edilerek cerrahi koridor açıldı. İşlem esnasında gelişen mukozal kanamaları durdurmak için epinefrin içeren lokal anestezik (lidokain, jetokain) emdirilmiş pamuk tamponlar kullanıldı. Böylece vazokonstrüksiyon ve hemostaz sağlandı. Sonrasında orta konka ile septum arasından posteriora doğru ilerlenerek üst konka bulundu. Üst konka ile septum arasında sfenoid sinüsün doğal ostiumu bulundu. Bazı vakalarda operasyon sonunda BOS fistülünü engellemek için endoskopik koter

yardımıyla ostium civarından başlayarak nazoseptal flep oluşturuldu. Akabinde yine endoskopik koter yardımı ile ostium mukozası koagüle edildi ve nazal septumun kemik kısmı üzerinden sıyrıldı. Sonrasında vomer açılarak binostril yaklaşım sağlandı.

Sfenoid ostium iyice ortaya konduktan sonra sfenoid sinüs ön duvarı açıldı. Kerrison rongeur veya mikrotur ile sfenoid krest orta hatta olacak şekilde laterale doğru iyice genişletildi. Sella tabanını kaplayan mukoza eksize edildi. Sonrasında ise sellâ tabanı ile komşu yapılar ortaya kondu. Sella tabanı akabinde mikrotur ve kerrison ile açılıp genişletildi ve dura ortaya konuldu. İKA'ların zarar görmesini önlemek için gerektiğinde doppler USG ile akım kontrolü yapıldı. Daha sonra dura endoskopik bipolar koter ile yakıldıktan sonra 15 numara bistüri ve mikro makas ile açıldı. Kitle görüldü ve kitle ring küret ve mikroforseps ile boşaltıldı. Kitle eksize edildikten sonra işlem esnasında BOS sızıntısı gözlemlendi ise sellâ üzerine batından alınan yağ ve fasya greftleri yerleştirildi. Eğer hazırda bulunursa greftlerin üzerine en son kemik ve nazoseptal flep konuldu. Böylelikle çok tabakalı kapama sağlandı. BOS sızıntısı görülmediyse eğer spongostan ve fibrillar surgicell konulup varsa kemik greft konularak üzerine tisseel sıkıldı ve operasyona son verildi. Operasyon sonunda bazı olgularda nazal merosel veya foley sondanın balonu ile alttan destek konuldu.

3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

Yapılan araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde kullanılmıştır.

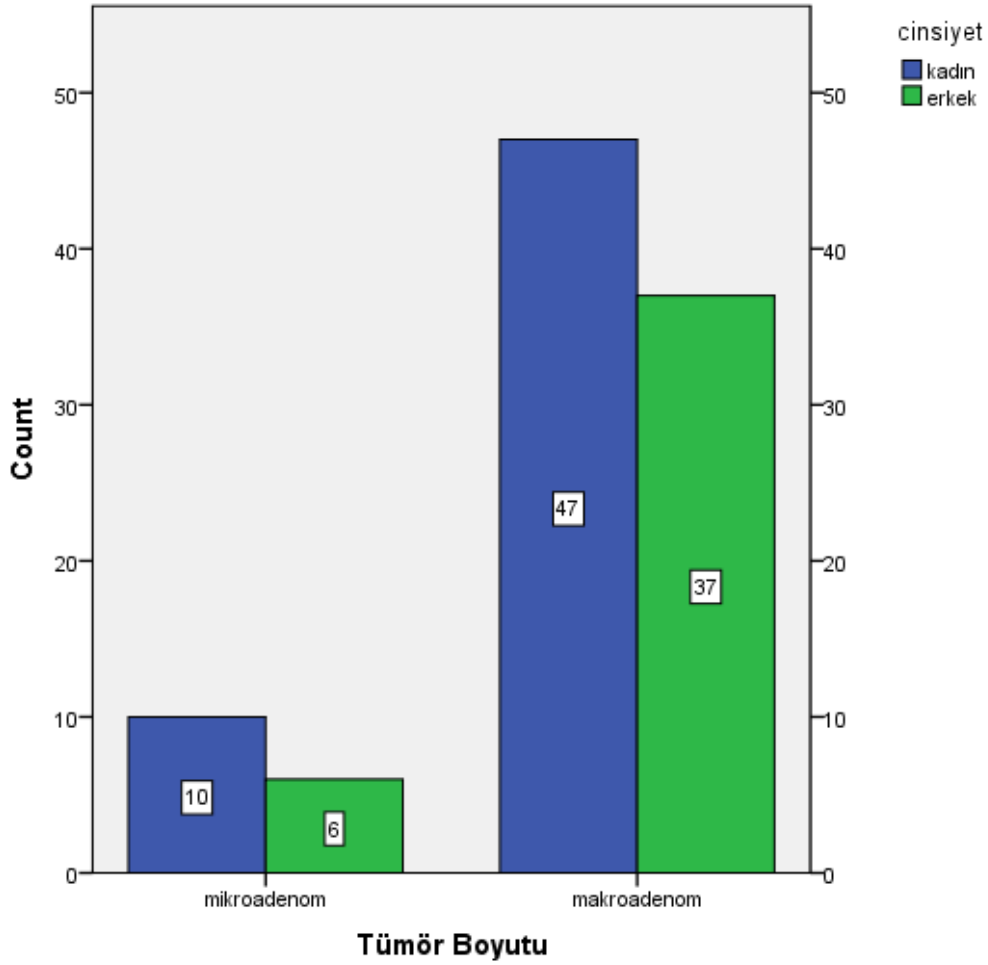
Elde edilen veriler %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde çalışmaya dahil edilen endoskopik yöntemle opere edilen 100 hastadan saptandı.

4.BULGULAR

Endoskopik yöntemle opere edilen 100 hastanın 57 (%57) tanesi kadın geri kalan 43 (%43) tanesi erkek olarak belirlendi.

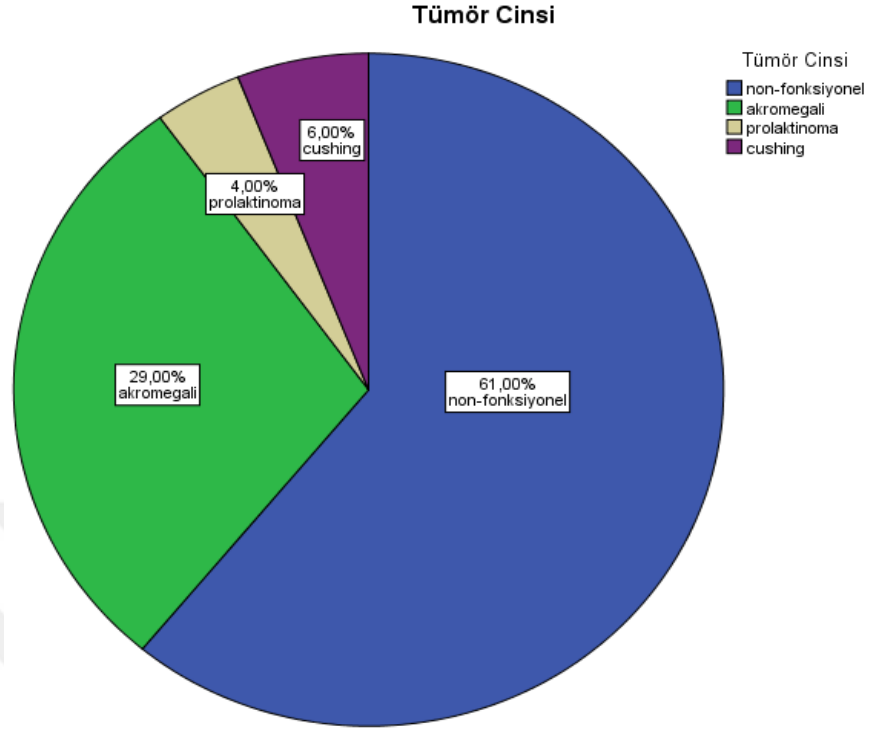
Hastaların yaş ortalaması ise $51,55 \pm 13,51$ olarak belirlendi.

Hastaların 84'ü (%84) makroadenom, 16'sı (%16) mikroadenom olarak saptandı (Görsel 28).



Görsel 28: Tümör boyutları ile cinsiyet arasındaki dağılım grafiği

Opere edilen hastaların 61'i (%61) non-fonksiyonel, 29'u (%29) akromegali, 6'sı (%6) cushing ve 4'ü (%4) ise prolaktinoma olarak tespit edildi (Görsel 29).



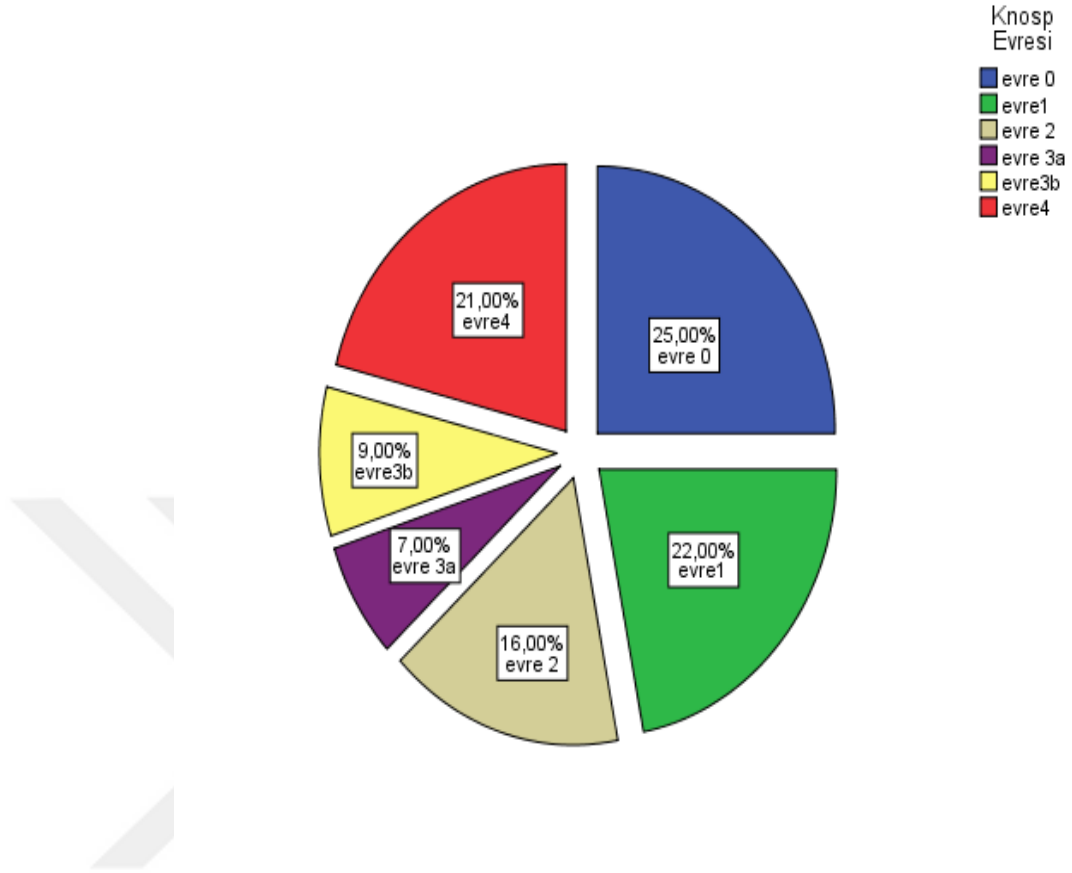
Görsel 29: Tümör cinslerinin görülme oranı grafiği

Kadın hastaların 34'ü (%59,6) non-fonksiyonel, 16'sı (%28,1) akromegali, 5'i (%8,8) cushing ve 2'si (%3,5) ise prolaktinoma olarak tespit edildi.

Erkek hastaların 27'si (%62,8) non-fonksiyonel, 13'ü (%30,2) akromegali, 1'i (%2,3) cushing ve 2'si (%4,7) ise prolaktinoma olarak tespit edildi.

Hastaların 25'i (%25) Knosp evre 0, 23'ü (%23) Knosp evre 1, 16'sı Knosp evre 2, 7'si (%7) Knosp evre 3a, 9'u (%9) Knosp evre 3b ve 20'si (%20) Knosp evre 4 olarak belirlendi (**Görsel 30**).

Knosp Evrelemesi



Görsel 30: Tümörün, Knosp Evrelemesine göre dağılım grafiği

Tümör hacmine baktığımızda ise tümör hacmi ortalama $7,01 \pm 8,86 \text{ cm}^3$ olarak ölçüldü. Non-fonksiyonel adenomların preop ortalama hacmi $9,84 \pm 9,79 \text{ cm}^3$ olarak tespit edildi, postop 3 ay sonra tümör hacmine bakıldığında ise $2,35 \pm 3,79 \text{ cm}^3$ olarak belirlendi. 60 adet olgunun preop ve postop hacimleri kıyaslandığında tümör hacminde ortalama postop %75,82 azalma olduğu görüldü. Postop 1 hasta ex olduğu için takibi yapılmadı.

Operasyon sonrası 10 (%10) hastada ise rezidü görülmüştür. Rezidü hastaların tamamı makroadenom ve non-fonksiyonel olduğu saptandı.

Akromegalilerde farklı kür kriterleri kullanılabilir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2018 yılında yayımladığı Hipofiz

Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda postoperatif kürün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahi sonrası 3.ay olarak kabul edilir. Serum GH <0,14 mikrogram/L olması 'cerrahi remisyon' olarak kabul edilir. GH değerinin <1 mikrogram/L olması ise hastalığın 'kontrol' altına alındığının ve mortalite riskinin azaldığının göstergesidir (169). Tarafımızca opere edilen 29 akromegali hastasının 6'sında (%20,68) cerrahi remisyon sağlanırken, 15'inde (%51,72) cerrahi kontrol sağlandığı görüldü. Cerrahi kür sağlanan hastaların 4'ü mikroadenom iken 2'si makroadenomdu. Yine cerrahi kontrol sağlanan 15 hastanın 8'i mikroadenom ve 7'sinin de makroadenom olduğu görüldü.

Cushing hastalarında operasyon sonrası ilk hafta içinde sabah serum kortizolünün <5 mikrogram/dl olması remisyon olarak adlandırılmıştır (169). Tarafımızca opere edilen 6 cushing hastasının 3'ünde (%50) remisyon sağlanmıştır ve kür sağlanan hastaların tamamı mikroadenomdur.

Tümör nüks oranları, operasyon sonrası prolaktin değerleri ile ilişkili bulunmuştur. İlk 2 gün çalışılan prolaktin seviyeleri remisyon hakkında bizlere fikir sağlar. Değerler ölçülemeyen düzeyde (2 ng/ml) ise %90'dan fazla kür sağlanabileceğine, normalin üzerindeki sonuçlar ise operasyon sonrası rezidü kitle kaldığına işaret eder (98). Tarafımızca opere edilen 4 prolaktinoma hastasından sadece 1'inde (%25) remisyon sağlanmıştır. Prolaktinomalı hastalarımızın tamamının makroadenom olduğu tespit edilmiştir.

Komplikasyonlara baktığımızda ise en sık görülen komplikasyonun geçici Diabetes İnsipidus (DI) olduğu saptandı. Geçici DI görülme oran 32 (%32) olarak saptandı.

Opere edilen hastaların 8'inde (%8) ise rinore görüldü. Bu hastaların 3 tanesine sadece lomber drenaj tedavisi uygulanırken 2 tanesine ise endoskopik onarım yapıldı. Geri kalan 3 hastaya ise hem lomber drenaj hem de endoskopik onarım birlikte uygulandı.

Operasyon sonucu 1 (%1) hastada pnömosefali görüldü.

Rekürren adenom nedeniyle opere edilen 2 hastadan biri sepsis, diğeri hematoma nedeniyle geç postop dönemde exitus oldu (%2).

5.TARTIŞMA

Hipofiz adenomları her ne kadar benign karakterli olsa da; salgıladıkları hormonlara bağı olarak vücudun neredeyse tüm biyolojik süreçlerini etkiler ve bu nedenle morbitide veya mortaliteye sebep olabilirler. Bu adenomlarının tanısı, tedavisi ve takibi nöroşirürji, endokrinoloji ve radyocerrahiyi içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Nöroşirürjikal her alanda olduğu gibi hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde de seneler içerisinde gelişen teknoloji ile ilerleme kaydedilmiştir. Cerrahlar, hipofiz adenomlarının tedavisinde ilk olarak transkranyal yaklaşımı benimsemiş ve geliştirmiştir. Sonrasında ise yüksek morbidite ve mortalite oranlarından dolayı daha az invaziv yöntemler bulmaya yönelmişlerdir. İlerleyen zamanlarda transsfenoidal cerrahi yönteminin transkranyal yaklaşıma göre daha az invaziv olması, cerrahi işlemin kolaylığı, araknoid dışı bir yaklaşım oluşu, mortalite ve morbidite oranlarının azalması, hastanede yatış süresini kısaltması, hastaların tedaviye yanıtı ve iyileşme sürecine daha iyi uyum sağlaması nedeniyle ilk tercih olarak benimsenmiştir.

Bu çalışmada endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım ile opere edilen 100 hipofiz adenomlu olguda; vakaların yaşı, cinsiyeti, tümörün patolojisi, biyokimyasal tetkiklerin ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ile cerrahi işlem öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları ve komplikasyon oranları belirlenerek mevcut serilerle kıyaslaması yapılmaya çalışılmıştır. Çalışmamıza, preoperatif ve postoperatif MR görüntülemeleri olan, düzenli takipleri yapılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Eseonu I.ve arkadaşlarının 2005-2015 yılları arasındaki hastaların değerlendirildiği ve 2017 yılında yayımladığı endoskopik yöntemle opere edilen 275 hastanın %71,6 oranında makroadenom; %28,4 oranında ise mikroadenom tespit etmişlerdir(159). Bizim çalışmamızda ise hastaların %84'ü makroadenom, %16'sı mikroadenom olarak saptandı. Eseonu I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non-fonksiyonel adenom oranı %63,6 ; akromegali oranı %17,5 ; prolaktinoma oranı %2,9 ; cushing oranı %15,3 olarak saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda ise opere edilen hastaların %61'i non-fonksiyonel, %29'u

akromegali, %6'sı cushing ve %4'ü ise prolaktinoma olarak tespit edildi. Yine Eseonu I. ve arkadaşlarının çalışmalarında Knosp Evre 0-2 %80,4 ; Evre 3-4 ise %19,6 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %25'i Knosp evre 0, %23'ü Knosp evre 1, %16'sı Knosp evre 2, %7'si Knosp evre 3a, %9'u Knosp evre 3b ve %20'si Knosp evre 4 olarak belirlendi.

Tümör hacimlerinin preop ve postop değerlendirildiği çalışmada; endoskopik yöntemle opere edilen fonksiyonel ve non-fonksiyonel olgular birlikte değerlendirilmiş ve preop hacim ortalaması 6,11 cm³ olarak tespit edilmiştir. Postop ortalaması ise 1,06 cm³ olarak belirlenmiştir. Operasyon sonrası hacmin %85,1 azaldığı görülmüştür (159). Tarafımızca yapılan çalışmada ise sadece non-fonksiyonel olguların preop ve postop hacim ortalamaları kıyaslandı. Non-fonksiyonel adenomların preop ortalama hacmi 9,84±9,79 cm³ olarak tespit edildi, postop 3 ay sonra tümör hacmine bakıldığında ise 2,35±3,79 cm³ olarak belirlendi. Cerrahi sonrası 60 adet olgunun preop ve postop hacimleri kıyaslandığında ise hacimde postop %75,82 azalma olduğu görüldü.

Postoperatif takiplerde görülen rekürrens/rezidü, opereasyonun başarısızlığı olarak görülmemelidir. Pitüiter tümörlerde cerrahi sonrası rezidü tümör kalmasının başlıca nedenleri arasında pitüiter fonksiyonlarının korunmak istenmesi, gençlerde fertilitenin korunması ve tümörün çevre dokulara invazyon yapmış olması sayılabilir. Kontrol MR görüntülerinde rekürrens görülse dahi hastada herhangi bir bulgu yoksa ve de non-fonksiyonel ise takip edilmelidir. Bert W O'Malley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rezidü oranları mikroskopik yöntemde %23 olarak, endoskopik yöntemde ise %34 olarak bildirilmiştir (162). Thomas S. Higgins ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada mikroskopik işlemde %17, endoskopik işlemde ise %11 oranında rezidü bildirmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise endoskopik yöntemle opere edilen 10 hastada (%10) rezidü saptandı. Sonuçlarımız, literatür ile uyumlu saptandı. Çalışmamızda hastanın cinsiyeti ve yaşı ile rezidü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda Knosp evrelemesi ile rezidü arasında ilişki bulunamamıştır. Rezidü olanların 1'i (%10) Knosp evre 1, 4'ü (%40) Knosp evre 2, 5'i ise (%50) Knosp evre 4 olduğu görülmektedir.

Endokrinolojik olarak değerlendirdiğimizde hormon aktif tümörlerin remisyonu ile ilgili J. D'Haens ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mikroskopik yöntemle opere edilen fonksiyonel pitüiter adenomlarda total kür oranı %50 iken, endoskopik yöntemle opere edilen hastalarda ise yaklaşık %63 olarak bildirilmiştir (164). Yine yapılan başka çalışmada mikroprolaktinomada uzun dönem kür oranı %61 iken, makroprolaktinomada %26 olarak tespit edilmiştir. Cushing hastalarında ise cerrahi serilerde remisyon oranı %65-85 olarak bildirilmiştir. Akromegalik hastalarda ise mikroadenom olgularında biyokimyasal kür oranı %80-85 iken, makroadenomlarda da %50-65 oranlarında sağlanmaktadır (169). Yıldırım A.E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegali olgularında biyokimyasal kür yanıtı izlenmiş ve mikroadenom olgularında kür oranının %80 olduğu, makroadenom olgularında ise %64,7 olduğu saptanmıştır. Totalde ise kür oranı %66,1 olarak tespit edilmiştir (171). Hazer D.B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 214 akromegali olgusu incelenmiştir ve biyokimyasal kür oranının %62,6 olduğu belirlenmiştir (172). Kliniğimizde opere edilen akromegalik hastaların %51,72'sinde hastalığın kontrol altına alındığı görüldü. Cushing hastalarının %50'sinde ve prolaktinomali hastaların ise %25'inde remisyon sağlandığı görüldü. Literatür ile kıyaslandığında sonuçların uyumlu olduğu tespit edildi.

Esquenazi Y. ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan geniş metanaliz çalışmada (1985-2015 yılları arasında); 292 endoskopik hasta ile 684 mikroskopik hasta grubu kıyaslanmıştır. Sonuçlara bakıldığında endoskopik grupta; remisyon oranları, total kitle eksizyon oranları nispeten daha iyi iken; vizüel semptomlarda ise belirgin iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (3). Yine Eeonu I. ve arkadaşlarının 2017 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada ise (2005-2015 yılları arası); tek cerrah tarafından yapılan hipofiz tümörü operasyonlarında mikroskopik ve endoskopik yöntem karşılaştırılmış. Tümör eksizyon boyutu ve komplikasyonları yönünden anlamlı fark bulunamamış

olmasına karşı; endoskopik yöntemin uygulandığı grupta hastanede yatış süresinin ve ameliyat süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (159).

Transsfenoidal cerrahi sonrası meydana gelen en sık pitüiter disfonksiyon geçici Diabetes insipidus ve yaklaşık %15-60 civarında görülürken, kalıcı DI ise daha nadir görülmektedir (161). Eseonu I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda geçici DI oranını endoskopik grupta %0,7 olarak; mikroskopik grupta DI ise %0,9 olarak bildirmiştir (159). 2014 yılında ise Yang Gao ve arkadaşlarının yaptıkları ve 2014 yılında yayımladıkları metanaliz çalışmalarında geçici DI oranı endoskopik grupta %11,3 iken; mikroskopik grupta ise %14 olarak belirlenmiştir (163). Son olarak Esquenazi Y. ve arkadaşları ise endoskopik grupta %6,3 bulurken; mikroskopik grupta ise %5 olarak bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda ise endoskopik endonazal transsfenoidal yöntemle opere edilen hastaların 32 (%32) tanesinde geçici DI saptandı. Kalıcı DI olan hastamız ise olmadı. Bu bulgular literatüre göre yüksek çıkmıştır. Bu yüksekliğin sebebi özellikle non-fonksiyonel adenomlarda tümörün radikal eksizyonuna çalışılması olabilir.

Sık görülen komplikasyonlardan biri de BOS fistülü sonrası oluşan rinoredir ve bu oran %3-4 olarak bildirilmiştir (156). Rinore vakalarının çoğunda fistül kendiliğinden durabilir; lakin bu hastaların yaklaşık üçte birinde ek bir girişim gerekebilmektedir (165). Bu girişimler ise; aralıklı yapılan lomber ponksiyon, lomber drenaj ve/veya ikinci bir operasyon ile BOS fistülü onarımıdır. Rinore ile yapılan çalışmalarda farklı oranlar ortaya konulmuştur. Eseonu I. ve arkadaşları; endoskopik yöntemle opere edilen hastalarda %3,6 ; mikroskopik yöntem ile opere edilen hastalarda %7,3 olarak bildirirken, Esquenazi Y. ve arkadaşları ise yaptığı metanalizde rinore oranını endoskopik seride %4,4 ; mikroskopik seride %2,1 olarak bildirmiştir. Higgins ve arkadaşları endoskopik hastalarda %5, mikroskopik hastalarda ise %3 olarak bildirirken(160), Goudakos ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada endoskopik yöntemde %19,5 ; mikroskopik yöntemde ise %14,4 olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda opere edilen hastaların 8'inde (%8) görüldü. Bu hastaların 3 tanesine sadece lomber drenaj tedavisi uygulanırken 2 tanesine ise endoskopik onarım yapıldı. Geri kalan 3 hastaya ise hem lomber drenaj hem de endoskopik

onarım birlikte uygulandı. Hastalar, rinore başarılı şekilde kontrol altına alınarak şifa ile taburcu edildi. Bu oranın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Esquenazi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postoperatif hematoma ve karotis hasarı oranları her iki grupta düşük seyretmiştir ($\leq 0,9$). Yine yapılan başka bir çalışmada postop hematoma oluşma insidansı ise %1,2 olarak tespit edilmiştir (156). Ammirati ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada kısa dönemde endoskopik yöntemin, mikroskopik yöntemle göre bir avantajının olmadığı ve vasküler komplikasyon insidansının endoskopik yöntemde daha yüksek olduğunu söylemişlerdir.

İncelenen metanaliz çalışmalarında endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi sonrası ölüm olmadığı bildirilmekle beraber Bokhari Ali R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postop exitus oranı %1 olarak bildirilmiştir (168). Kliniğimizde ise geç post-op dönemde rekürren adenom nedeniyle opere edilen 2 hastadan biri sepsis, diğeri de intrakranial hematoma nedeniyle exitus oldu (%2). Postop exitus oranında her iki hastanın da rekürren makroadenom nedeniyle opere edildikdileri görülmüştür. Özellikle rekürren adenomlarda işlemin cerrahi alandaki yapışıklıklar ve anatomik detayların tam belirlenememesi nedeniyle yüksek riskli olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda endoskopik endonazal transsfenoidal yöntemin postoperatif sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Vakaların yaşı, cinsiyeti, tümörün patolojisi, biyokimyasal tetkiklerin ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ile cerrahi işlem öncesi ve sonrası sonuçları, rezidü oranları, nüks, remisyon ve komplikasyon oranları belirlenerek mevcut serilerle kıyasladık. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde literatür ile anlamlı fark saptanmadı. Bunun yanında geçici DI oranları kısmen fazla geldi. Bu yüksekliğin sebebi özellikle non-fonksiyonel adenomlarda tümörün radikal eksizyonuna çalışılması olabilir.

Çalışmamızda vardığımız sonuç; endoskopik transsfenoidal yöntemin uygun vakalarda kullanıldığında güvenli ve etkili bir yöntem olduğu tespit

edilmiştir. Yöntemin etkinliği ve güvenilirliği cerrahi tecrübe ile belirgin şekilde artmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın literatürdeki geniş mevcut serilerle uyumlu olduğu görülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Kovacs K, Horvath E: Pathology of pituitary tumors in Pituitary Tumors Diagnosis and Management, in Molitch M: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders Co, pp 529-551. 1987.
2. Onesti TS, Post DK: Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE, Mc Cotmik P (eds): Postoperative complications in intracranial Neurosurgery, Thieme medical publishing Newyork P 61:63,1892.
3. Esquenazi, Y., Essayed, W. I., Singh, H., Mauer, E., Ahmed, M., Christos, P. J., & Schwartz, T. H. (2017). *Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas*. *World Neurosurgery*, 101, 186–195. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.110
4. Toni R. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective;Pituitary;3(2):83-95. Oct.2000
5. May TM. Galen On the usefulness of the parts of the body I (Translation from Greek with an Introduction and Commentary). Ithaca, New York: Cornell University Press: 429-430, 1968.
6. Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of the English Language, yenidozen gözden geçirilmiş basım. New York: Gramercy Books: 1099, 1986.
7. Marie P: Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale, des extremités superieures, inferieures, et cephalique. Rev med 6:297-333, 1886.
8. Collins WF: Hypophysectomy: historical and personal perspective. Clin Neurosurg 21: 6878, 1974.
9. Couldwell WT, Simard MF, Wiess MH, et al: Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery, ed 7. New York: McGraw-Hill, pp 1613-1659, 1999.
10. Giordano F: Compendio di Chirurgia Operativa Italiana, ed 2. Torino, Italy:UTET,1911.
11. Kocher T: Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. Dtsch Z Chir100:13-37, 1909.
12. Kanavel AB: The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation with a description of the technic. JAMA 53: 1704- 1707. 1909.
13. Cushing H: The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders. JAMA 63: 1515-1525, 1914.
14. Cushing H: Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's series). Br J Surg 26: 811-921, 1939.
15. Dott NM, Bailey P: A consideration of the hypophyseal adenomata. Br J Surg 13: 314-366, 1925.
16. Hardy J: (Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods.) Union Med Canada 96: 702-712, 1967 (Fr).

17. Welbourn RB: The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100: 1185-1190, 1986.
18. Hardy J: Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16: 185-217, 1969.
19. Bozzini P: Lichtleiter: Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung. *J der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst* 24:107–124, 1806.
20. Al-Shraim, M., & Asa, S. L. (2005). The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathologica*, 111(1), 1–7. doi:10.1007/s00401-005-1093-6
21. Dandy WE: Extirpation of the choroid plexus of the lateral and fourth ventricle in Communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 68:569–579, 1918.
22. Fries G, Pernecky A: Intracranial endoscopy. *Adv Tech Stand Neurosurg* 25:21– 60, 1999.
23. Guiot J, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, Groux R. Intracranial endoscopic explorations. *Presse Med*;71: 1225- 8, 1963.
24. Gamea A, Fathi M, el-Guindy A. The use of the rigid endoscope in transsphenoidal pituitary surgery. *J Laryngol Otol*;108: 19- 22, 1994.
25. Jankowski R. Endoscopic pituitary surgery. In: Stankiewicz JA, editor. *Advanced endoscopic sinus surgery*. St. Louis: Mosby, p. 95- 102, 1995.
26. Apuzzo MLJ, Heifetz M, Weiss MH, Kurze T: Neurosurgical endoscopy using the sideviewing telescope: Technical note. *J Neurosurg* 16: 398–400, 1977.
27. Bushe KA, Halves E: Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste. *Acta Neurochir (Wien)* 41:163–175, 1978.
28. Carrau RL, Jho HD, Ko Y: Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland. *Laryngoscope* 106:914-918, 1996.
29. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, et al: Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope* 114:1945-1948, 2004.
30. Jho HD: Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary* 2:139-154, 1999.
31. Jho HD, Carrau RL: Endoscopic endonasal transsphenoidalsurgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* Jul, 87(1):44-51, 1997
32. Elmaci İ. Dr Hami Dilek Beyin ve Sinir Cerrahisinde Bir Öncü. İstanbul; 2001.
33. Kovacs KH, Tumors of the pituitary gland. Washington D. C. : Armed Forces Institute of Pathology; 1986.
34. Annegers JF, Coulam CB, Abboud, Laws ER, Jr., Kurland LT. Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age. *Mayo Clin Proc* 53 (14): 641-643, 1978.
35. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spu et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2390 –400.

36. Fujji K, Chambers MS, Rhoton AL Jr. Neurovascular relationships of the sphenoid sinus. *J. Neurosurg* 50: 31-39, 1979.
37. Renn HW, Rhoton AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg* Vol:43, September 1975.
38. Sinelnikov RD, Sinelnikov YR. *Atlas of Human Anatomy*; 56, 1996.
39. Moore L. The nose in the head. *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 637-782, 1992.
40. Oneal RM, Beil RJ, Schlesinger J. Surgical anatomy of the nose. *Clin Plast Surg*; 23: 195-222, 1996.
41. Koos WT, Spetzler RF, Pendl K, Pernecky A, Lang J. *Color Atlas of Microsurgery*. Stuttgart, New York: Thieme-Stratton Inc, 27-36, 1985.
42. Lang J. Skull Base and Related Structures. *Atlas of Clinical Anatomy*. Foreword by M. Sami. Stuttgart, New York: Schattauer, 1996.
43. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol*; 12:63-104, 1979.
44. Standring S: *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone, 381-83, 2005.
45. Ziyal İM, Erbaş T: Hipofiz Adenomları. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*: sayfa 16, 2008.
46. Sinelnikov RD, Sinelnikov YR. *Atlas of Human Anatomy*; pg 64, 1996
47. Renn WH, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg*;43(3):288-98, 1975.
48. Rhoton AL. The supratentorial cranial space: Microsurgical anatomy and surgical approaches, *J. Neurosurg*. 51 (suppl 1) pp:337, 2002.
49. Netter F. *The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume I, Part I. Anatomy and Physiology*. Commissioned and printed by Ciba, 97, 1983.
50. Netter FH, Crag JA, Perkins J et al. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. 20, 2002.
51. Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery*;20 (3):369-378, 1987.
52. Modified from Netter, FH *The CIBA Collection of Medical Illustrations*. Vol. 1, part 1. CIBA, New Jersey; p. 209, plate 57, 1983.
53. Fujji K, Chambers MS, Rhoton AL Jr. Neurovascular relationships of the sphenoid sinus. *J. Neurosurg*;50: 31-39, 1979.
54. Leclercq AT, Grisoli F. Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. *J. Neurosurg*;58: 678-681, 1983.
55. Rhoton AL. The supratentorial cranial space. Microsurgical anatomy and surgical approaches, *J Neurosurg*. 51 (suppl1) pp: 335-374, 2002.

56. Rhoton AL. The Sellar Region. *Neurosurgery*, S1-360, Volume 51, Supplement 1, October 2002.
57. Forsyth IA, Wallis M: Growth Hormone and prolactin- Molecular and functional evolution. *J Mammary Gland Biol* 7 (3):291-312,2002.
58. Melmed S, Kleinberg D: 'Anterior Pituitary' in *Williams Textbook of Endocrinology*. Editors: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2003.
59. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds) *Mosby-year book Europe Ltd England: Principles of neurosurgery* pp: 34.2-34.19,1994.
60. Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in *Diagnostic neuroradiology* (eds) Anne 6. OSBORN printed in USA pp. 461-485, 1994
61. Taner D, Atasever A, Durgun B: Fonksiyonel nöroanatomi. *ODTÜ Gelistirme Vakfı yayıncılık ve İletişim De.* 105, Subat 1998.
62. Baxter, J.D., and MacLeod, K. M.: Molecular basis for hormone action. In Bondy, P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): *Metabolic Control and Disease*, 8th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., p. 104, 1980.
63. Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. *Surg Neurol* 12: 63-104, 1979.
64. Thapar K, Kovacs K, Hirvath E, et al: Classification and pathology of pituitary tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*. Second edition. Vol: 1, McGraw Hill, New York, 1273-1289, 1996.
65. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr, Randall RV: Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 1986, 65(6):733-44.
66. Heitz PU, Landolt AM, Zenklusen HR, Kasper M, Reubi JC, Oberholzer M, Roth J: Immunocytochemistry of pituitary tumors. *J Histochem Cytochem* 1987, 35(9):1005-11.
67. Mukai K: Pituitary adenomas. Immunocytochemical study of 150 tumors with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1983, 52(4):648-53.
68. Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV: The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. *Cancer* 1996, 78(3):502-10.
69. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. In DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C eds., *World Health Organization Classification of Tumours*, IARC Press, Lyon, 2004, p.10
70. Kovacs K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. *Acta Neuropathol (Berl)*; 111:62-63, 2006.
71. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Gren JR (eds). *Neoplasia in the central Nervous System: Advances in Neurology Series*. New York, Raven Press, 261-274, 1976.

72. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings (Clinical Study) *Neurosurgery*;33(4):610-618, 1993.
73. Jay Jagannathan, Adam S Kanter, Jason P Sheehan, John A Jane Jr, Edward R Laws Jr Benign brain tumors: sellar/parasellar tumors 2007 Nov;25(4):1231-49, xi.doi: 10.1016/j.ncl.2007.07.003.
74. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Classification and pathology of sellar and parasellar tumors. *Prac Neurosurg* 1995; pp:1021-1065.
75. Söylemezoğlu F, Hipofiz Adenomlarının Patolojisi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; s:79-91.
76. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine Rev* 1998; 19:798-827.
77. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness: a review. *J Neurooncol* 2001; 52:195-204.
78. Tindall GT, Borrow LD. Tumors of the sellar and parasellar area in aduly in Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA*: WB Sanders S Company, 3347-3504, 1997.
79. FitzPatrick M, Tartaglino LM, Hollander MD, Zimmerman RA, Flanders AE. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Imaging in Ophtalmology*;37(1):101-21, 1999.
80. Nelson BP, Robinson GA, Hirsch W. Postoperative computed tomography Evaluation of patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation: *Therapy J. Neurosurgery*, 28.2: 238-241, 1991.
81. Obenchain TG, Becker DP. Apscess formation in a rathke's cleft cyst: Case report *J Neurosurg*; 36:359-362, 1972.
82. Nichols AD, Laws ER J, Housen WD and Abboud FC. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. *Neurosurgery*;22(2):380-5, 1988.
83. Kulkarni MV, Lee KF, Mc Andle CB Yeakley JW, Haar FL. Microadenomas technical considerations and CT correlation *Am. J. Neuroradiol*;9: 5-11, 1988.
84. Dina TS, Feaster SH, Laws ER Jr., Davis DO: MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsfenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993; 14:763-769
85. Teng MM, Huang CI, Chang T: The pituitary mass after transsfenoidal after hypophysectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1988;9:1-3
86. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, Lavyne MH, Patterson RH Jr.: Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tümörs? *Neurosurgery*, 1990;26:801-803
87. Muhr C. Positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: landolt AM, Vance ML, Reilly PL. *Pituitary Adenomas new York Curchill livingstone*, 353-361, 1996.

88. Garthner L.P, Hiatt J.L. Color Textbook of Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. Tibbi Fizyoloji 7.baskı (cilt 2) İstanbul Merk yayıncılık; 1275-1291, 1998.
89. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 19: 647-672, 1998.
90. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 21:877-901, 1992.
91. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings (Clinical Study) *Neurosurgery*; 33(4):610-618, 1993.
92. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 21:877-901, 1992.
93. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*; 92:171-177, 2003.
94. Sadideen H., Swaminathan R. Macroprolactin: what is it and what is its importance? *Int J Clin Pract*; 60:457-461, 2006.
95. BM, Onesti S, Post KD. Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds): *Principles of neurosurgery*, 34. 2- 34. 19, 1994.
96. Vance M.L. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurg clin N Am*; 14:818-7, 2003.
97. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 2:200-210, 2006.
98. Wilson C.B. Extensive personal experience 'surgical management of pituitary tumors'. *Journal of Clin Endocrinol and Metab*; 82(8): 2381-2385, 1997.
99. Molitch M. Pregnancy in the hyperprolactinemic woman. *N Engl Med*; 312:1365-1370, 1985.
100. Brodsky J.B, Cohen E.N, Brown B.W Jr, Wu M.L, Whitcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*; 138:1165-1167, 1980.
101. Özalp H. Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal – Trans Sfenoidal Cerrahi Etkinliğin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, 2010.
102. Holdaway I.M, Rajasoorya R.C, Gamble G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 667-674, 2004.
103. Sheppard M.C. GH and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest*; 28(11 Suppl International) : 75-77, 2005.
104. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjaer L, Ekblom A, Olsen J.H, Baron J.A, Fraumeni J.F Jr. Acromegaly and cancer risk a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*; 13: 395-400, 2002.

105. Bates A, Van't Hoff W, Jones J, Clayton R. An audit on the outcome of acromegaly. *QJ Med*;86: 293–299, 1993.
106. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Poretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Liuzzi A. Acromegaly study group of Italian society of endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multicenter study. *J Endocrinol Invest*; 25: 240-245, 2002.
107. Strasburger CJ, Bidlingmaier M. How robust are laboratory measures of growth hormone status? *Horm Res*;64 (Suppl 2) : 1-5, 2005.
108. Tzanela M. Dynamic tests and basal values of defining active acromegaly. *Neuroendocrinology*;83: 200-2004, 2006.
109. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N.Engl J Med*;355:2558-2573,2006.
110. Faglia G, Arosio M, Bazzoni N: Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*;21: 575-595,1992.
111. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kelinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vanve ML, Wass JA, Guistina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*;153:737-740,2005.
112. Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1.000 operations. *Neuroendocrinology*;83: 230- 239,2006.
113. Beck-Peccoz P, Persani L, Montovani S, Cortelazzi D, Asteria C. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism*; 45 (8 Suppl 1): 75-79,1996.
114. Ezzat S, Strom C, Mehmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med*;114:754-758, 1991.
115. Landis CA, Masters SB, Spada A et al: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumors. *Nature*; 340:692- 696, 1989.
116. Gola M, Bonadonna S, Maziotti G, Amato G, Guistina A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* ;29 (1):86-93,2006.
117. Zatelli MC, Piccin D, Ambrosio MR, Bondanelli M, Uberti EC. Antiproliferative effects of somatostatin analogs in pituitary adenomas. *Pituitary*;9: 27-34,2006.
118. Van der Lely AJ, Kopchick JJ. Growth hormone receptor agonists. *Neuroendocrinology*;83: 264-268,2006.
119. Burt MG., Ho KK. Newer options in management in acromegaly. *Intern Med J*;36: 437-444, 2006.
120. Sheehan JP, Jagannathan J, Pouratian N, Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pituitary Adenomas: a review of the literature and our experience. *Front Horm Res*;34: 185-205,2006.
121. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stalla GK. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res*; 5:169-178,2006.
122. Brown RL, Weiss RE. An approach to evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*;6(Suppl 9):S37-46,2006.

123. Durmaz M. Hipofiz Adenomlarının Retrospektif Analizi (Uzmanlık Tezi) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı. İzmir, 2014.
124. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stalla GK. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res*; 5:169-178,2006.
125. Brown RL, Weiss RE. An approach to evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*;6(Suppl 9)S37-46,2006.
126. BM, Onesti S, Post KD. Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchhory (eds): Principles of neurosurgery 34. 2- 34. 19, 1994.
127. Luciano MG, Oldfield EH. The diagnosis of Cushing's disease. In Cooper PR (eds): Cotemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 101-123, 1990.
128. Mamelak AN, Dowd FC, Tyrrell JB, McDonald FJ, and Wilson CB. Venous Angiography is Needed to Interpret Inferior Petrosal Sinus and Cavernous Sinus Sampling Data for Lateralizing Adrenocorticotropin-Secreting Adenomas. *Journal of Clin Endocrinol and Metab*;81(2): 475-481,1996.
129. Newll-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*; 19:647-672,1998.
130. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*; 41:45-53, 1996.
131. Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, Andrieu, JM, Grisoli F, Jaquet P, & Peragut JC. Short-term endocrinological results after gamma knife surgery of pituitary adenomas. *Stereotact Funct Neurosurg*; 70:127-138,1998.
132. Akın F, Deyneli O, Ertörer E, Keskin E, Öruk G, Sertkaya A, Tanrıverdi F, üzüm A. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara sf.17-29,2014.
133. Erbas T. Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi: Ziyal İ. Erbas T. Hipofiz Adenomları, 1. Baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 162-188,2008.
134. Sanno N, Teramoto A, Osamura Ry. Thyrotropin-secreting pituitaryadenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *Jneurooncol*; 54:179-186,2001.
135. Beck-Peccoz P, Persani L, Montovani S, Cortelazzi D, Asteria C. Thyrotropin secreting pituitary adenomas. *Metabolism*;45(8 Suppl 1):75-79, 1996.
136. Chanson P, Brochier S. Non-unctioning pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*;28 (11 Suppl International):93-99, 2005.
137. Black PM, Hsu DW, Klibanski A, Kliman B, Jameson JL, Ridgway EC, Hedley-Whyte ET, Zervas NT. Hormon production in clinically non functioning pituitary adenomas. *J: Neurosurgery*;66: 244- 250, 1987.
138. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER Jr, Scheithauer B, Randall RV. Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J. Neurosurgery*;64: 713- 719, 1986.

139. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev*; 30:167-175,2007.
140. Thapar K, Laws ER. Pituitary Tumors. Functioning and Nonfunctioning. Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company*, 1169-1206,2004.
141. Laws ERJ. Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 283-292, 1995.
142. Laws ERJ. Transsphenoidal surgery: In Apuzzo MLJ (ed). *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 357-362,1993.
143. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transtentorial approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery*; 31:1008-1014, 1992.
144. Laws ERJ: Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, pp 283-292, 1995.
145. Laws ERJ: Transsphenoidal surgery. In Apuzzo MLJ (ed): *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, vol 1. New York, Churchill Livingstone, pp 357-362, 1993.
146. Uğras S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, 2005.
147. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol*;111:576 – 82, 1985.
148. Cappabianca P, Alfieri A, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invasive Neurosurg*; 41:66 – 73, 1998.
149. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery*; 55:933-941,2004.
150. Spencer W, Das K, Nwagu C, Wenk E, Schaefer SD, Moscatello A, & Couldwell WT. Approaches to the sellar and parasellar region: Anatomic comparison of the microscope versus endoscope. *Laryngoscope*;109:791-794,1999.
151. De Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery*; 51:699-705, 2002.
152. Alfieri A, Jho HD. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: Surgical approaches. *Neurosurgery*; 49:354-360,2001.
153. Sheehan MT, Atkinson JL, Kasperbauer JL, Erickson BJ, Nippoldt TB. Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Mayo Clin Proc*; 74:661–670, 1999.
154. Mut M, Palaoğlu S. Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Endikasyonları: Ziyal Mİ, Erbaş T. Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları: 182-223,2008.
155. Özgen T. Hipofiz Adenomlarına Transsfenoidal Yaklaşım: Ziyal İ, Erbaş T. Hipofiz Adenomları. Hacettepe Ü yayınları: Ankara, 219-222,2008.
156. Wilson CB. Extensive personal experience ‘surgical management of pituitary tumors’. *Journal of Clin Endocrinol and Metab*; 82(8): 2381-2385, 1997.

157. Shiley SG, Limonadi F, Delashaw JB, Barnwell SL, Andersen PE, Hwang PH, Wax MK. Incidence, etiology, and management of cerebrospinal fluid leaks following trans-sphenoidal surgery. *Laryngoscope*;113:1283-1288,2003.
158. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 84: 843–849, 2013.
159. Chikezie I Eseonu, Karim ReFaey, Jordina Rincon-Torroella, Oscar Garcia, Gary S Wand, Roberto Salvatori, Alfredo Quinones-Hinojosa Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: Comparison of Outcomes During the Transition of Methods of a Single Surgeon doi:10.1016/j.wneu.2016.09.120. Epub 2016 Oct 11.
160. Thomas S. Higgins, M.D., M.S.P.H., Chad Courtemanche, M.S., Daniel Karakla, M.D., Barry Strasnick, M.D., Ran Vijay Singh, M.D., Joseph L. Koen, M.D., Joseph K. Han, M.D. Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *American Journal of Rhinology* 649-652,2008
161. Zervas NT: Surgical result for pituitary adenomas: Result of international survey. In Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J (eds): *Secretory Tumors of the Pituitary Gland*. New York, Raven Press, pp 377-385, 1984.
162. Bert W. O'Malley J.R., M.D., M. Sean Grady, M.D., Brandon C. Gabel, B.S., Marc A.Cohen, M.D., Gregory G. Heuer, M.D., Ph.D., Jared Pisapia, B.S., Leif-Erik Bohman, M.D., Jason M. Leibowitz, M.D. Comparison of endoscopic and microscopic removal of pituitary adenomas: singlesurgeon experience and the learning curve. *Neurosurg Focus*, 25/ December 2008.
163. Gao Y, Zhong C, Wang Y, Xu S, Guo Y, Dai C, Zheng Y, Wang Y, Luo Q, Jiang J. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 12: 94, Apr 11 2014.
164. Jean D'Haens, M.D., Katrijn Van Rompaey, M.D., Tadeus Stadnik, M.D., PhD, Patrick Haentjens, M.D., PhD., Kris Poppe, M.D., PhD., Brigitte Velkeniers, M.D., PhD. Fully endoscopic transsphenoidal surgery surgery for functioning pituitary adenomas A retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same instution. *Surgical Neurology* 72. 336-340,2009.
165. Black PM, Zervas NT, Candia GL: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation. For pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20: 920-924, 1987.
166. Ossama Hamid, M.D.,Lobna El Fiky, M.D.,Ossama Hassan, M.D.,Ali Kotb, M.D.,Sahar El Fiky, M.D: Anatomic Variations of the Sphenoid Sinus and Their Impact on Trans-sphenoid Pituitary Surgery. *Skull Base* 18: 9-15 January 2008.
167. D Iacovazzo, L C Hernández-Ramírez, M Korbonits Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening DOI: 10.1080/17446651.2017.1306439
168. Ali R Bokhari, Mark A Davies, Terrence Diamond Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single surgeon experience and the learning curve *Br J Neurosurg* 2013 Feb;27(1):44-9. doi: 10.3109/02688697.2012.709554. Epub 2012 Aug 17.

169. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018

170. Chi-Cheng Chuang, Shinn-Yn Lin, Ping-Ching Pai, Jiun-Lin Yan, Cheng-Hong Toh, Shih-Tseng Lee, Kuo-Chen Wei, Zhuo-Hao Liu, Chung-Ming Chen, Yu-Chi Wang, and Cheng-Chi Lee Different Volumetric Measurement Methods for Pituitary Adenomas and Their Crucial Clinical Significance Published online 2017 Jan 18. doi: 10.1038/srep40792

171. Ali Erdem Yildirim, Mert Sahinoglu, Denizhan Divanlioglu, Fatih Alagoz, Ahmet Gurhan Gurcay, Ergun Daglioglu, Hilmi Onder Okay, Ahmed Deniz Belen Endoscopic endonasal transsphenoidal treatment for acromegaly: 2010 consensus criteria for remission and predictors of outcomes Turk Neurosurg. 2014;24(6):906-12. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.11288-14.1.

172. Derya Burcu Hazer, Serhat Işık, Dilek Berker, Serdar Güler, Alper Gürlek, Taşkın Yücel, Mustafa Berker Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria J Neurosurg. 2013 Dec;119(6):1467-77. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224. Epub 2013 Sep 27.

8.EKLER

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:123

Toplantı Tarihi: 08 Ocak 2021

Karar Sayısı:2021/3019:Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ'nin "**Hipofiz Adenomlarına Endoskopik Endonazal Transsfenoidal Yaklaşım**" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 04.01.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Mahmut SERTDEMİR'in retrospektif uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ'nin sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Mahmut SERTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Densel ARAÇ, Uzm. Dr. Mehmet KENAN

ASLI GİBİDİR

08.01.2021


Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı