

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
HİPOFİZ ADENOMLARI, ADENOMLARIN ALT TİPLERİ,
GÖRÜLME SIKLIĞI, GÖRÜLEN ADENOMLARIN CERRAHİ
SONRASI NÜKS ORANLARININ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yudum Yaprak USDA KONAK

TRABZON-2020

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
POLİKLİNİĞİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA SAPTANAN
HİPOFİZ ADENOMLARI, ADENOMLARIN ALT TİPLERİ,
GÖRÜLME SIKLIĞI, GÖRÜLEN ADENOMLARIN CERRAHİ
SONRASI NÜKS ORANLARININ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yudum Yaprak USDA KONAK

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İrfan NUHOĞLU

TRABZON-2020

ÖZET

Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde 2010-2016 Yılları Arasında Saptanan Hipofiz Adenomları, Adenomların Alt Tipleri, Görülme Sıklığı, Görülen Adenomların Cerrahi Sonrası Nüks Oranlarının Belirlenmesi

Amaç: Hipofiz adenomu saptanan hastaların demografik özelliklerinin, tanı anındaki laboratuvar değerlerinin, klinik semptomlarının, uygulanan tedavi yöntemlerinin ve tedavi sonrası cevap oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2010-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve hipofiz adenomu tespit edilen 212 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri, seçilen tedavi yöntemleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %59,9'u kadın, %40,1'i erkek hasta idi. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması 42,8 yıl idi. Hastaların %62,3'ünde hipofizer makroadenom, %37,7'sinde hipofizer mikroadenom mevcuttu. Adenomların %44,8'i prolaktin salgılayan adenom, %19,3'ü büyüme hormonu salgılayan adenom, %20,2'si non-fonksiyonel adenom, %7,5'i çoklu hormon salgılayan adenom, %8'i ACTH salgılayan adenom olarak saptandı. Hastaların %45,8'ine cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi olarak hastaların %94,8'inde transsfenoidal yöntem kullanıldı. Prolaktinomali olguların %54,7'sinin kabergolin tedavisi ile, %9,5'ini bromokriptin tedavisi ile remisyona girdiği, cerrahi tedavi ihtiyacı hastaların sadece %3,2'sinde görüldü. Büyüme hormonu salgılayan adenomlar uygulanan tedavi yöntemleri karşılaştırıldığında %29,2'sinin cerrahi ile, %4,9'unun medikal tedavi ile, %31,7'sinin medikal ve cerrahi yöntemle remisyona girdiği saptandı. Non-fonksiyone adenomu olan erkek hastaların %78,5'inde makroadenom, kadın hastaların ise %68,9'unda makroadenom bulunurken, tüm vakalara operasyon uygulandı. Cushing hastalığı saptanan erkek hastaların %25'inde makroadenom, kadın hastaların ise %53,8'inde makroadenom

tespit edildi. Makroadenomu olan vakaların %85,7'sine cerrahi operasyon uygulandığı saptandı. İzole TSH ve LH veya FSH üreten hipofiz adenomu saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda hipofiz adenomlarının özellikleri genel olarak literatürle benzer bulunmuştur. Hastalığın erken tanısı tedavi ve tedaviye yanıt açısından önem taşımaktadır.



ABSTRACT

Determination of pituitary adenomas, subtypes of adenomas, frequency, recurrence of adenomas after surgery which detected in the clinic of endocrine and metabolism diseases between 2010-2016 years

Objective: Patients who have pituitary adenoma that the demographic characteristics, laboratory values, clinical symptoms, treatment methods and response rates after treatment of patients were intended to aimed.

Design, subjects and methods: 212 patients who have pituitary adenoma, consult to the Karadeniz Technical University Medical Faculty Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic were investigated between 2010 and 2016. The demographic characteristics, at the time of diagnosis laboratory values and clinical features of the patients, and the treatment methods which selected were retrospectively analyzed.

Results: 59.9% of the patients were female and 40.1% were male. The average age of the patients at the time of diagnosis were 42.8 years old. 62.3% of the patients had pituitary macroadenoma and 37.7% had microadenoma. Adenomas that 44.8% secrete prolactin, 19.3% secrete growth hormone, 16% are non-functional adenomas, 9.9% secrete multi hormone, 8% secrete ACTH were determined. Surgical treatment was administered to 45.8% of the patients. The transsphenoidal method was used to 94.8% of the patients as surgically. 54.7% of patients who have prolactinomas, remitter with cabergoline treatment and 9.5% of them remitter with bromocriptine treatment. Surgical treatment was needed in only 3.2%. Adenomas that secrete growth hormone as compared to administered treatment methods, 29.2% of them with surgery, 4.2% with medical treatment, 31.7% with medical and surgical treatment remitter were determined. While 70% of male patients with non-functional adenoma had macroadenoma and 62.5% of female patients had macroadenoma, all patients were operated. Cushing's disease that have 25% of male patients and have 53.8% of female patients, were detected as macroadenoma. 85.7% of patients who have macroadenoma were operated. Pituitary adenoma that produces isolated TSH and isolated FSH-LH was not detected.

Conclusion: In our study, the features of pituitary adenomas were generally found similar to the literature. Early diagnosis of the disease is important in terms of treatment and response to treatment.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Anatomi.....	2
2.2.1. Sella Bölgesi	2
2.2.2. Hipofiz Bezi.....	3
2.3 Fizyoloji.....	4
2.4 ÖN HİPOFİZ HORMONLARI.....	7
2.4.1 Tirotropin (TSH).....	7
2.4.2 Gonadotropinler (FSH, LH).....	8
2.4.3 Adrenokortikotropik Hormonlar (ACTH)	9
2.4.4 Prolaktin (PRL).....	11
2.4.5 Büyüme Hormonu (BH)	12
2.5 HİPOFİZ ADENOMLARI.....	14
2.5.1 Epidemiyoloji.....	14
2.5.2 Sınıflama	15
2.5.3 Klinik özellikleri.....	17
2.5.4.Radyolojisi	18
2.5.5 PROLAKTİNOMA (PRL salgılayan adenom)	18
2.5.6 AKROMEGALİ (BH salgılayan adenom).....	22
2.5.7 CUSHİNG HASTALIĞI (ACTH salgılayan adenom).....	27
2.5.8 TSH SALGILAYAN ADENOMLAR	31
2.5.9 NON-FONKSİYONEL ADENOMLAR	32
3. MATERYAL VE METOD.....	34
4. BULGULAR.....	36

5.TARTIŞMA.....	61
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7.KAYNAKLAR	76



KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AVP	: Vazopressin
BH	: Büyüme Hormonu
BRC	: Bromokriptin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAB	: Kabergolin
CH	: Cushing hastalığı
CRH	: Kortikotropin serbestleştirici Hormon
DA	: Dopamin agonisti
DM	: Diabetes mellitus
EM	: Elektron mikroskopisi
FSH	: Follikül stimulan Hormon
GABA	: Gama Amino Bitürik Asit
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı Hormon
HHA	: Hipotalamo-hipofizer aks
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IGF -1	: İnsülin like growth faktör 1
İHK	: İmmunohistokimyasal
LH	: Lüteinizan Hormon
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MSH	: Melanosit stimulan Hormon
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NFHA	: Nonfonksiyonel hipofiz adenom
OGST	: Oral glukoz supresyon testi
PACAP	: Pituitar adenilat siklaz aktivatör polipeptid
POMC	: Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
REM	: Hızlı göz hareketi
RT	: Radyoterapi

SMS	: Somatostatin
TF	: Transkripsiyon Faktörleri
TK	: Transkranial
TS	: Transsfenoidal
TSH	: Tiroid stimulan Hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Hipofiz bezinin anatomisi	4
Şekil 2. Hiperprolaktinemide tedavi ve takip	22
Şekil 3. Akromegalide tanı algoritması	25
Şekil 4. Cushing sendromu ayırıcı tanısı	30
Şekil 5. Non-fonksiyone hipofiz adenomlarının sınıflaması	33
Şekil 6. Adenomların fonksiyonel özelliklerine göre dağılımı	37
Şekil 7. Fonksiyonel durum ile adenom boyutu arasındaki ilişki	39
Şekil 8. Tüm adenomlarda tercih edilen cerrahi yöntemin dağılımı	39
Şekil 9. Tanı yaşı ile adenom boyutu arasındaki ilişki	41
Şekil 10. Cinsiyete göre adenom boyutlarının dağılımı	42
Şekil 11. Semptom ve cinsiyet ilişkisi	44
Şekil 12. Tedavi öncesi ve sonrası PRL değerlerinin karşılaştırılması	45
Şekil 13. Tanı yaşı ile semptomların ilişkisi	46
Şekil 14. BH salgılayan adenomlarda cinsiyet-adenom boyut ilişkisi	48
Şekil 15. Cinsiyet ve başvuru şikayeti dağılımı	50
Şekil 16. Semptomlar ile adenom boyutu arasındaki ilişki	51
Şekil 17. Non-fonksiyone adenomlarda cinsiyet-adenom boyutu ilişkisi	55
Şekil 18. Cinsiyet ile adenom boyutu ilişkisi	59

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Adenohipofiz hücreleri ve salgılanan hormonlar	6
Tablo 2. Plazma ACTH miktarını etkileyen faktörler	10
Tablo 3. Plazma BH yapımını ve salgısını etkileyen faktörler	13
Tablo 4. Cushing sendromunun klinik bulguları	28
Tablo 5. Hormonların laboratuvar normal değer aralıkları	34
Tablo 6. Olguların cinsiyete göre dağılımı	36
Tablo 7. Adenom boyutu ve görülme yaşı arasındaki ilişki	36
Tablo 8. Adenom boyutu ile fonksiyonallık ilişkisi	37
Tablo 9. Adenom alt tipi ile adenom boyutu arasındaki ilişki	38
Tablo 10. Adenom boyutu ile tercih edilen cerrahi yöntem	40
Tablo 11. PRL salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı	40
Tablo 12. PRL salgılayan adenomların boyut dağılımı	41
Tablo 13. PRL salgılayan adenomlarda semptom sıklığı	43
Tablo 14. PRL salgılayan adenomda tercih edilen tedavi yöntemleri	44
Tablo 15. PRL salgılayan adenomda tercih edilen medikal tedavi çeşitleri	45
Tablo 16. Tedavi çeşitleri ile remisyon ve nüks oranları	47
Tablo 17. BH salgılayan adenomların cinsiyete göre dağılımı	47
Tablo 18. BH salgılayan adenomların boyutlarına göre dağılımı	48
Tablo 19. BH salgılayan adenomlarda semptom sıklığı	49
Tablo 20. BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan tedavi şekilleri	51
Tablo 21. BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan medikal tedavi çeşitleri	52
Tablo 22. BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan tedavi yöntemi sonrası remisyon oranları	52
Tablo 23. Adenom boyutu ile cerrahi sonrası remisyon oranları	53
Tablo 24. Octreotid veya lanreotid tedavisi alanlarda remisyon oranları	53
Tablo 25. Non-fonksiyone adenomların cinsiyete göre dağılımı	54
Tablo 26. Non-fonksiyone adenomların boyuta göre dağılımı	54
Tablo 27. Non-fonksiyone adenomlarda semptom sıklığı.....	55
Tablo 28. Non-fonksiyone adenomlu olgularda uygulanan tedavi şekilleri	56

Tablo 29. Çoklu hormon salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı	56
Tablo 30. Çoklu hormon salgılayan adenomlarda boyut dağılımı	57
Tablo 31. Çoklu hormon salgılayan adenomlarda semptom sıklığı	57
Tablo 32. ACTH salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı	58
Tablo 33. ACTH salgılayan adenomların boyut dağılımı	58
Tablo 34. ACTH salgılayan adenomlarda ilk başvuru şikayeti	59



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz bezi; sella denilen alanın ortasında yer alan fossa hypophysialis içine yerleşir. Hipofiz bezi, neoplastik transformasyona eğilimli endokrin bir bezdir. Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan benign karakterde olan ve tüm intrakranial tümörler içinde yaklaşık olarak %10 oranında görülen neoplazilerdir(1).

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve biyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Bu farklılığın sebebi hormon sentezleyebilmeleri ve salgılayabilmelerine bağlıdır.

Bazı hipofiz adenomları uzun bir süre büyüme göstermeden sella tursika bölgesinde sınırlı kalırlar. Bazıları ise oldukça invaziv olup, çevre yapıları infiltrate ederek ya da salgıladıkları hormonun metabolik etkilerinin komplikasyonları nedeniyle ölümcül olabilirler.

Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerin tanıda kullanılması ile küçük boyuttaki tümörler bile tespit edilebilir hale gelmiştir. Transsfenoidal cerrahideki gelişmeler ve yeni medikal tedavi yöntemleri ile hastalığın tedavisinden oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır.

Bu çalışmada 2010-2016 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğimizde hipofiz adenomu tanısı alan ve bu neden ile takip edilen 212 olguya ait bilgiler değerlendirilmiştir. Olguların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki amaç, olgulara ait verileri toplayarak, literatüre dayalı kendi sonuçlarımızı ortaya koymak ve bunları tartışmak olmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Hipofiz bezi; embriyolojik dönemin 4-8. haftalarında ektoderm tabakasından köken alan, iki farklı ektodermal yapı olan ‘Rathke kesesi’ ve ‘nörohipofizeal divertikulum’ dan gelişir. İki farklı kaynaktan köken aldığı için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Adenohipofiz (hipofiz ön lobu), glandüler bir yapıdadır ve oral ektodermden köken alır. Nörohipofiz (hipofizin arka lobu) ise sinir dokusu yapısındadır ve nöroektodermden köken alır (2-6).

Rathke kesesi stomodeum’un (ilkel ağız) ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır. Infundibulum ise diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantıdır ve nörohipofize farklılaşır (2-6).

Gelişimin ilerlemesi ile hipofizeal divertikulum hücreleri çoğalmaya başlar. Hipofiz divertikülü ön duvar hücreleri çoğalarak pars distalisi oluştururlar. Pars distalisin oluşmasından sonra çoğalmaya devam eden hücreler infundibular stemin çevresine doğru uzayarak pars tuberalisi oluştururlar. Hipofiz divertikülü arka duvarındaki hücreler çoğalmazlar, nörohipofizeal divertiküle komşu bölgede ince bir oluşum olarak kalarak pars intermediayı oluştururlar. Böylece oral ektodermden adenohipofiz (pars anterior, pars intermedia, pars tuberalis) meydana gelir (2-6).

2.2. Anatomi

2.2.1. Sella Bölgesi

Sella bölgesi, kafa tabanında, orta hatta yerleşmiş, sfenoid kemiğin ve ona ait yapıların oluşturduğu bir alandır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella, ortada klinoid prosesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid prosesler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid prosesler yer alır. Tedavide kullanılan cerrahi metod ister trans-kraniyal girişim yolu, ister trans-sphenoidal girişim yolu olsun, sellaya ulaşmak üzere geçilen mesafe yaklaşık 6-7.3 cm arasındadır (7).

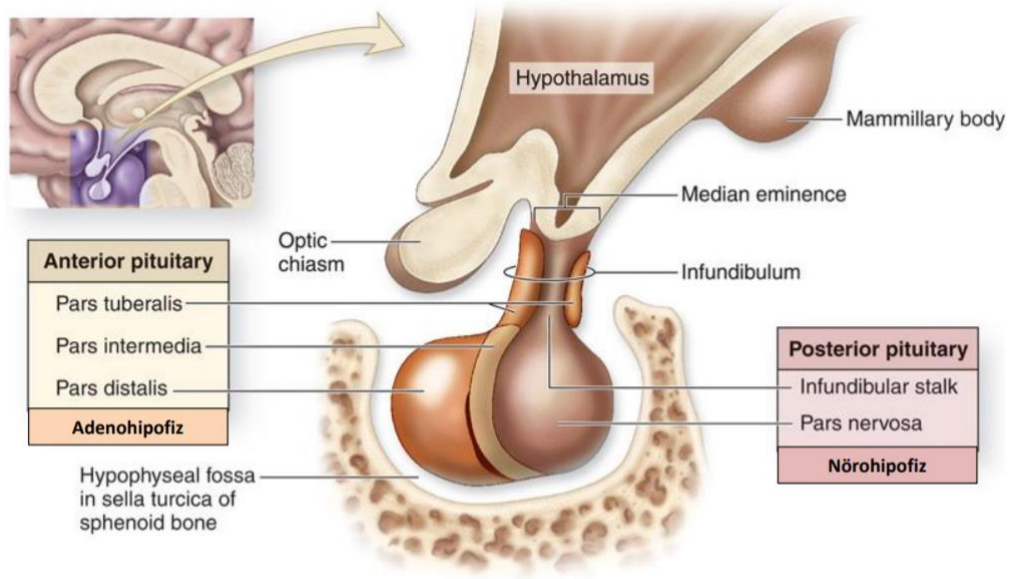
İskelet yapının içerisine yerleşmiş yumuşak dokular incelendiğinde, ortada fossa hypophysialis içerisinde hipofiz bezi görülür. Hipofizin komşuluklarını üstte diaphragma sella ve çevresindeki sinus intercavernosus meydana getirirken, daha üstte chiasma opticum, yanlarda sinus cavernosuslar ve altta sinus sphenoidale bulunur. Arkada ve arka yanlarda a.cerebri posterior ve a.communicans posterior ve sinus cavernosusa girmek üzere olan nervus oculomotorius ile komşuluk yapar. Önde ise a.hypophysialis superior, chiasmatik dallar ve daha yanlarda nervus opticuslar yer alır. Foramen diaphragmatis'ten geçen hipofizin sapı, tam ortadan değil, daima dorsuma yakın olarak seyreder (8,9).

2.2.2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi (glandula pituitaria, hypophysis cerebri), kırmızımsı gri renkte, transvers çapı 12 mm, ön arka çapı 8 mm ve ağırlığı yaklaşık 500 mg olan oval şekilli bir bezdir. Hipofiz bezi, sphenoid kemikteki fossa hypophysialis içerisine yerleşmiştir ve üzerinde dura mater uzantısı olan diaphragma sella bulunur. Adenohipofiz (ön lob), intermediate (ara lob), nörohipofiz (arka lob) ve pituiter stalk olmak üzere 4 ana kısımdan oluşur (10).

Adenohipofiz hipofiz bezinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve kendi içinde 3 alt gruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, Pars tuberalis ve Pars intermedia'dır. Pars distalis (ön lob) endokrin fonksiyon yönünden en önemli bölgedir. Pars intermedia (ara lob) rudimenter bir yapı olup, Rathke kesesine ait kalıntıları içerir. Pars tuberalis ise ön lobun hipofiz sapı boyunca yukarıya doğru uzandığı kısımdır.

Nörohipofiz ise infundibulum, hipofiz sapı ve arka lob olmak üzere üç bölüme ayrılır (11).



Şekil 1: Hipofiz bezinin anatomisi

2.3 Fizyoloji

Hipotalamus hipofiz aksı (HHA) ve bu aksın bileşenleri olan hipotalamus ve hipofiz, endokrin sistemin en karmaşık ve en baskın elemanlarıdır. Hipotalamus, homeostazisin devamını sağlamak için farklı organların oluşturdukları fizyolojik yanıtların koordinasyonundan sorumludur. Vücudun endokrin ve vejetatif işlevlerinin çoğunu ve aynı zamanda pek çok duygusal davranışı düzenler. HHA; tiroid bezi, adrenal bez ve üreme bezlerinin işlevlerinin düzenlenmesinden sorumludur (11-13).

Hipofiz bezi; ön hipofiz bezi (adenohipofiz) ve arka hipofiz bezi (nörohipofiz) olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur.

Ön hipofiz bezinde, tek bir ortak öncül hücreden oluşan altı farklı peptid yapıda hormon sentezleyen, depolayan ve salgılayan en az beş farklı tip hücre bulunur. Ön hipofiz hücreleri histolojik olarak ayırt edilemezken, immünohistokimyasal yöntemlerde özgül antikorların kullanılması ile belirlenir(14). Adenohipofizden salgılanan hormonlar glikoprotein hormonlar (TSH, LH, FSH) proopiomelanokortin (POMC) yapıda hormonlar (ACTH, MSH) ve disülfür bağı içeren peptidler (PRL, BH) olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Glikoprotein grubunda yer alan üç hormonun yapısında birbirinin tamamen aynısı alfa alt birimleri ve her hormonun kendine özgü olan β - alt birimleri bulunur. Her hormonun hedef hücresi ve etkisi farklıdır.

Proopiomelanokortin, kortikotrop hücrelerden sentezlenen öncül bir hormondur. Bu molekülün sırası ile parçalanması sonucunda başlıca kortikotropik, opioid ve melanotropik olmak üzere 3 grup peptid oluşur.

Disülfür bağı içeren peptidler ise prolaktin ve büyüme hormonudur. Birincil aminoasit dizilimleri benzer yapıdadır(15).

Nörohipofiz; hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan magnosellüler nöronların akson sonlanmalarından oluşur. Adenohipofizden farklı olarak, nöral yapıdadır. Hipotalamusta sentezlenen nöropeptid yapıdaki vazopressin (AVP) ve oksitosin hormonları nörohipofize; kılcal damarlar üzerinde sonlanan aksonlar ile taşınır ve ekzositoz ile salgılanarak, nörohipofizden sistemik dolaşıma geçer. Sentez ve salgılanmaları üzerinde hipotalamik faktörlerin direkt etkisi bulunmamaktadır(14,16). Vazopressin, ozmotik ve kardiyovasküler dengenin sağlanmasında rol oynarken, oksitosin doğumun gerçekleşmesinden ve laktasyondan sorumludur.

Tablo 1: Adenohipofiz hücreleri ve salgılanan hormonlar

HÜCRE	HORMON	ETKİSİ
Kortikotrop	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Böbreküstü bezi korteksinden glukokortikoid ve androjen yapımını uyarır.
Tirotrop	Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	Tiroid folikül hücrelerini uyarak tiroid hormonlarının yapımını artırır.
Gonadotrop	Folikül uyarıcı hormon (FSH)	Over foliküllerinin gelişimini uyarır, sperm yapımını düzenler.
	Luteinizan hormon (LH)	Overde corpus luteumun oluşmasını, östrojen ve progesteron yapımını uyarır, testislerde ise testesteron salınımını uyarır.
Laktotrop	Prolaktin	Süt salgılanmasını uyarır.
Somatotrop	Büyüme hormonu (BH)	Vücudun büyümesini uyarır, insülin like growth faktör 1'in (IGF-1) salgılanmasını sağlar, lipolizi uyarır, insülinin; karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerindeki etkilerini baskılar.

2.4 ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

2.4.1 Tirotropin (TSH)

TSH, adenohipofizde yer alan hormon üreten hücrelerin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotrop hücreler tarafından sentezlenir. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve tiroid hormon salgısını (tiroksin, triiyodotironin) düzenler. TSH salgılanması başlıca tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tiroid hormonları ile kontrol edilir. TRH, TSH'ın yapımını ve salgılanmasını arttırırken, tiroid hormonları negatif geri bildirim ile TSH yapımını azaltır. Bunu sonucunda TSH pulsatif ve dengeli bir şekilde salgılanır (17).

TRH; hipotalamusta yapılan, sentezlendikten sonra median eminente depolanan ve hedef hücrelere portal sistem aracılığıyla ulaşan tripeptit yapıdaki hormondur. Hedef hücresi olan tirotrop hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak, fosfotidil inositolden inositol trifosfat ve diaçilgliserol yapımını uyarır. Bu uyarım sonucu hücreye kalsiyum girişi artar. Bu uyarım sayesinde salgı depolarında depolanmış olarak bulunan TSH ekzositoz ile plazmaya salıverilir.

Plazmada meydana gelen triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormon konsantrasyonlarındaki artma veya azalmalar; tirotrop hücrelerin TRH'ya yanıtını değiştirerek TSH salgılanmasını düzenler. T3'ün kontrol etkinliği T4'e göre daha güçlüdür (18,19).

TSH, diğer glikoprotein yapıdaki hormonlarla aynı özellik gösteren alfa ve bu hormonlardan yapı ve işlevsel olarak farklılığını sağlayan β - alt birimden oluşur. TSH'ın yarı ömründen, reseptörüne ve dokulara bağlanmasından, klirensinin ve biyolojik etkilerinin ortaya çıkmasından posttranslasyonel modifikasyonla yapısına eklenen karbonhidrat molekülleri sorumludur(20,21).

TSH düzeylerinde kadın ve erkekte cinsiyete bağlı farklılık bulunmaz, günlük yaklaşık 40-150 mIU/gün yapılır. Plazma yarı ömrü ötiroid bireylerde 30-80 dakika kadardır. 65 yaşın üzerindeki bireylerde ise hipofizin TRH'ya cevabında azalma gözlenir.

TSH salgısı hastalık dışı olarak soğuk ve açlık durumunda da değişebilir. Açlıkta TRH'ın salgılanması ve tirotrop hücrelerin TRH'ya yanıtı azalır(22).TSH salgılanması sirkadiyen ritm gösterir ve en yüksek düzeye gece ulaşır. TSH'ın bu

ritmini etkileyen önemli bir faktör plazma tiroid hormon düzeyidir(23). TSH salgılanmasını etkileyen diğer hormonlar olan somatostatin (SMS) ve dopamin ise direkt etki ile TSH salgılanmasını inhibe ederler. Kortizol hem TRH hem de TSH salgısını azaltırken, BH ise sadece TSH salgısını azaltır(24).

Cerrahi, travma, hipoksi durumlarında da TSH salgısında geçici bir azalma gözlenir. Bu etkiler kortizol salınması, TRH'da azalma ve adrenerjik uyarılma ile meydana gelmektedir.

TSH, tiroid bezine etki ederek tiroid hormon sentez ve sekresyonunu sağlar. Etki ettiği tiroid bezinde, beze iyot alımı, organifikasyon, tiroglobulin üretimi ve iyodotroninlerin yapımı ve salınmasını uyarır(11).

2.4.2 Gonadotropinler (FSH, LH)

Gonadotropik hormonlar ön hipofizin yaklaşık %15'ini oluşturan gonadotrop hücreler tarafından sentezlenir. Bu hormonlar, gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette seks steroidlerinin sentezlenmesinden sorumludur (12).

FSH ve LH, TSH hormonu ile de ortak olan alfa ve farklılık sağlayan β - olmak üzere iki farklı alt birimden oluşmuştur. Alfa alt birim reseptöre bağlanmak için kullanılır iken, β - alt birim biyolojik ve immünolojik etkinlik için gereklidir (25).

LH ve FSH hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesi oldukça karışıktır. Pulsatil, periyodik, diüurnal ve döngüsel şekilde olur. Fizyolojik salgı kalıbının oluşması hipotalamik bir nörohormon olan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından düzenlenir. LH salgılatıcı etkisi daha baskındır. GnRH yarı ömrü yaklaşık 2-4 dakikadır. Salgılanmasındaki pulsatil kalıp, gonadotropin-gonad aksının düzenlenmesinde esas önemli kısımdır. GnRH pulsatilleri yaklaşık olarak saatte bir oluşmaktadır (26).

Dopamin, hem GnRH salgısını baskılayarak hem de gonadotropinler üzerine direkt etki ederek LH salgılanmasını baskılar(27). Endorfinler de benzer mekanizmalarla GnRH ve LH salgılanması üzerinde inhibisyon gösterir. Fiziksel ve psikolojik strese yanıt olarak erkeklerde sperm üretimi, kadınlarda ise menstruel döngü bozulur. Gonadotropin hücrelere pulsatil halinde gelen GnRH, LH dalgalarında 2 fazlı

artış sağlar. İlk artış yaklaşık 30 dakika sonra iken, ikinci artış 90. dakikada başlar ve etkisi saatler boyunca devam eder. Bunu yanında GnRH, FSH'ta tek fazlı bir artışa neden olur. GnRH dalgalarının frekansı hem hormon miktarını hem de plazma FSH/LH oranını etkiler. GnRH dalga sıklığı arttıkça LH; yavaşladıkça FSH salınması kolaylaşır (28). FSH salgılanması da pulsatil bir salınım gösterir ve bu salınım LH pulsallitesi ile senkronizedir.

Puberte öncesinde GnRH salgısı düşük fakat sürekli. Salgılanma miktarı gittikçe artar ve puberte başlangıcını tetikler(18).

TSH'da olduğu gibi gonotropik hormonların salgılanması kontrolünde de son ürünlerin negatif geri bildirim etkisi gözlenir. Erkeklerde testosteron, kadınlarda östrodiol en önemli negatif geri bildirim son ürünleridir. Testosteron ve östrodiol LH pulsalarının sıklığını ve büyüklüğünü etkileyerek LH yapımını azaltırlar.

Benzer etkiler FSH içinde geçerlidir fakat burada görev alan esas hormon glikoprotein yapıdaki inhibindir. Testislerin sertoli hücrelerinde, overlerin ise granuloza hücrelerinde yapılan inhibin, FSH β - alt biriminin yapımını, GnRH yapımını ve FSH salınmasını baskılar. LH üzerine etkisi çok azdır(29). Ön hipofizden salgılanan prolaktin de GnRH salgısını azaltarak gonadotropinlerin bazal yapım ve salgısını azaltır(30).

FSH, over ve testise etki ederek buradaki granuloza ve Sertoli hücrelerinde sırası ile östrojen ve inhibinin sentez ve salgılanmasını sağlar. LH ise overde interstisyel ve testiste Leydig hücrelerinden testosteronun salgılanmasını kontrol eder.

2.4.3 Adrenokortikotropik Hormonlar (ACTH)

ACTH salgılayan kortikotrop hücreler adenohipofizin yaklaşık %20'lik kısmını oluşturmaktadır. Polipeptid yapıdaki ACTH, adrenal korteksin büyümesini ve steroid hormonların salgılanmasını düzenler. ACTH hormonunun en önemli hedef dokusu adrenal kortekslerdir. Hipotalamustan salgılanan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), kortikotroplarda bulunan tip 1 CRH reseptörüne bağlanır ve cAMP yapımını artırır. cAMP artışı ile aktive olan proteinkinaz A, POMC geninin transkripsiyonun artmasına neden olur. Bunun sonucu olarak da prepro-melanokortin preoteini yapılır. Bu protein posttranslasyonel glikozilasyon ve fosforilasyondan sonra

ACTH ile birlikte β -lipotropin, β -endorfin, γ -lipotropin ve N-terminal peptid oluşturulur ve salgı granüllerinde depolanır(31).

ACTH salgısının düzenlenmesi adrenal korteks işlevlerinin sürekliliğinin sağlanması için gereklidir. ACTH salgılanması birçok uyarıdan etkilenmektedir.

Tablo 2: Plazma ACTH miktarını etkileyen faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
Artmış CRH	Artmış Glukokortikoidler
Azalmış Glukokortikoidler	Opiatlar
Uykudan uyanma	Enkefalinler
Vazopressin	Adenokortikotropik Hormon
Stres	Somatostatin
- Hipoglisemi - Cerrahi - Anestezi - Travma vb.	Gama-Aminobütirik Asit (GABA)
Serotonin	Lipokortin
Levodopa	Beyin Natriüretik Peptid
Asetikolin	
Sitokinler	
- İnterlökinler - Vazoaktif İntestinal Peptid	
PACAP	
Ürokortin	

CRH'nın ACTH salgısını uyarması işlevi dışında birçok görevi bulunmaktadır. Genel uyanıklık durumunun sağlanması, kan basıncını arttırma, sempatik sinir sistemini uyarması gibi uyarıcı fonksiyonları bulunur. Bunun yanı sıra GnRH ve gonadotropin sentezini azaltarak üreme işlevini baskılama, beslenme ve büyümeyi azaltmak da inhibisyon işlevleri olarak sayılır(32).

ACTH salgılanması diüurnal bir ritm oluşturur. Uyanmadan önce (sabah 05:00 ve 07:00 arası) en yüksek ve uykudan hemen önce veya uykunun ilk saatlerinde (gece

23:00- sabah 03:00 arası) en düşük değerlere ulaşır. Bu ritm suprakiazmatik çekirdekten salgılanan CRH tarafından düzenlenir. ACTH'ın bu ritmi körlük, sürekli ışığa veya karanlığa maruz kalma ve bilinç kaybı durumlarında bozulur. ACTH'ın ritmi dalga büyüklüğündeki değişiklik ile kontrol edilirken, dalgaların frekansından pek fazla etkilenmez. Bir günde yaklaşık olarak 40 dalga gözlenir(23).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı son oluşan ürünün geri bildirimi ile kontrol edilir(33). Noktürnal ACTH piki, artan CRH ve azalmış kortizol ile kolaylaştırılırken, ACTH salgılanmasına yanıt olarak adrenal korteksten salgılanan kortizol, CRH gen ekspresyonunu baskılayarak, CRH'nın salgıyı uyarıcı etkisini inhibe eder ve ACTH salgılanmasını durdurur(34). ACTH, tropik etkisi ile adrenal korteks hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve sağ kalımından sorumludur. Steroid hormonlarının ve esas olarak kortizolün sentezlenmesini sağlar.

2.4.4 Prolaktin (PRL)

Tanımlanan ilk hipofiz hormonu olan PRL, insanlarda asıl olarak meme gelişimi, süt üretimi ve üreme işlevlerini kontrol eder. Adenohipofizin %10-25'ini oluşturan mammotrop hücrelerde yapılır. Bu hücreler sayı olarak yaşam boyunca aynı kalır. Ancak, gebelik, emzirme ve östrojen tedavisi gibi östrojen seviyelerinin arttığı durumlarda hiperplazi gösterir ve bu dönemlerde görülen PRL artışını sağlar(35). Ayrıca, adenohipofizde hem BH hem de PRL yapan somatomammotropik hücreler bulunur, bu hücreler gebelik, emzirme gibi fizyolojik bazı durumlarda özelleşerek PRL salgısı yapan hücrelerin sayısının artmasına neden olur.

Hipotalamus tarafından tonik olarak baskılanan tek hormon olması nedeni ile PRL özel bir yere sahiptir. PRL salgılanmasını etkileyen çok sayıda değişken bulunmaktadır. Arkuat ve peri ventriküler çekirdeklerden salgılanan dopamin, prolaktin inhibe edici faktör özelliğine sahiptir. Dopamin aracılığı ile PRL salgılanmasının baskılanması; adenilsiklaz aktivitesinin azalması, voltaj kaplı potasyum kanallarının aktivasyonu ve kalsiyum kanallarının inhibisyonun sonucudur. PRL salgısının 2-3 saatte bir artış gösteren sirkadiyen ritmi vardır. PRL seviyesinin ilk yükselişi yavaş dalga uykusunun 60.-90. dakikasında olacak şekilde gece olur, en

düşük seviyesi ise uyanıklık saatlerinde ölçülür. Stres, anestezi, cerrahi, hipoglisemi, korku, gerginlik durumlarında PRL salgılanması artar(36).

PRL, kısa geri bildirim devresi ile kendi salgılanmasını inhibe eder. Bu inhibisyonu, hipotalamik dopamin yapımını ve salınımını uyararak yapar. PRL, meme dokusunun gelişiminin stimülasyonunda ve gebelikte gözlenen hiperplazisinde görevlidir. Böylece, gebelik sonrası laktasyon döneminde laktojen ve süt verme işlevlerini sürdürebilir. PRL, hangi dönemde etki ettiği ile ilişkili olarak üreme işlevini baskılayabilir veya uyarabilir. PRL artışı, GnRH sentez ve salınmasını baskılar. Normal pulsatil salgılanmanın kaybolması kadınlarda ovulasyonu ve erkeklerde de normal sperm üretimini baskılar. İnsanda korpus luteumun dejenerasyonunda rol oynar. İnsanlarda libidonun azalmasına, iştahın artmasına, analjeziye ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda da artışa sebep olabilir(23).

2.4.5 Büyüme Hormonu (BH)

Ön hipofizde %40-%50 oranında bulunan somatotrop hücrelerden salınan büyüme hormonu, somatik büyümeyi uyararak, yağsız vücut kitlesinin ve kemiklerin korunmasını sağlayan polipeptid yapıda bir hormondur(37).

Asıl olarak gece ve özellikle yavaş dalga uykusu sırasında pulsalar halinde salgılanır (23). BH prehormon olarak salgılanır, aktifleşme sonrası salgı granüllerinde depolanır. Hormon yapımı hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu serbestleştirici hormon (GHRH) ve somatostatin tarafından düzenlenir. GHRH hormon yapımını artırırken, somatostatinin artması hormon yapımını azaltır. BH etkisinin mediyatörleri olan IGF-1 ve IGF-2 hipotalamusta GHRH salınımını ve aynı zamanda hipofizde de GHRH duyarlılığını azaltarak BH yapımını azaltırlar(38). BH salgılanması birçok faktörden etkilenir.

Tablo 3: Plazma BH yapımını ve salgısını etkileyen faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
Artmış GHRH	Somatostatin
Azalmış Glukoz	Artmış Büyüme Hormonu
Azalmış serbest yağ sitleri	Artmış Glukoz
Artmış Aminoasitler	Artmış Serbest yağ asitleri
Açlık	Opiatlar
Yavaş dalga uykusu	REM uykusu
Egzersiz	IGF-1 ve IGF-2
Puberte	Glukokortikoidler
Gonadal steroidler	Obezite
Stres	Gebelik
• Hipoglisemi • Cerrahi • Anestezi • Travma vb.	İleri yaş
Serotonin	
Dopamin	
Asetikolin	
GABA	
Ghrelin	
Enkefalinler	
İnterlökinler	

BH salgısı intrauterin 18. haftada başlar ve gebeliğin ortasında en yüksek düzeyine ulaşır. Çocukluk dönemi boyunca yüksek devam eder, puberte döneminde artış yapar ve genç erişkin döneminden itibaren azalmaya başlar(39). Yaşlılarda GHRH ve diğer uyarılara karşı BH salgı yanıtında azalma gözlenir(40).

BH ortalama 2 saat aralıklarla salınır. Gece, derin uykuda (evre 3-4) gece piki oluşur (33)(40). BH'nun etkisi; kanda düzeyi arttıktan saatler sonra ortaya çıkar. Bunun nedeni etkilerinin oluşması için aracılık eden somatomedinlerin sentezlenmesidir. Somatomedinler (IGF-1 ve IGF-2) esas olarak karaciğerde

sentezlenir. IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP 1-6) aracılığıyla taşınır. Büyüme hormonu, hedef dokudaki etkisini direkt olarak BH reseptörünü aktive ederek veya dolaylı olarak somatomedinler aracılığıyla oluşturur.

BH'nun esas etkisi büyümenin düzenlenmesidir. Fakat, puberte sonunda büyüme tamamlandıktan sonra bile BH salgılanması devam eder. Bu devamlılık bağışıklık sisteminin gelişmesi, beyin ve kalp işlevlerinin düzenlenmesi, adipositlerin farklılaşması gibi işlevlerin yerine getirilmesini sağlar.

BH'nun en belirgin etkisi lineer büyümedir. Bu etki uzun kemiklerdeki büyüme plakları ve epifizial kıkırdakların uyarılması ile oluşur. BH, kemik döngüsünü artırır. Kemik oluşumu, rezorbsiyondan fazla olduğu için net etki kemik yapımı ve mineralizasyonun artışı olarak görülür. Bağırsaklardan kalsiyum ve böbreklerden fosfat geri emilimi artar(41). Visseral organlar ve endokrin bezlerde de büyüme etkisine neden olur. Hipertrofi ve hiperplazi meydana gelen organlarda işlevde de artış gözlenir. Pubertal dönemde aynı zamanda gonadlarda gonadotropin duyarlılığını arttırarak cinsel olgunlaşmayı kolaylaştırır(42).

2.5 HIPOFİZ ADENOMLARI

2.5.1 Epidemiyoloji

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan benign karakterde olan neoplazilerdir. Sellar ve parasellar bölgelede yer kaplayan kitleler içinde en sık gözlenen lezyonlardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) artması nedeni ile saptanma sıklıkları artmıştır. BT veya MRG kullanan çalışmalar, “normal” olarak saptanan hipofiz bezlerinin yaklaşık %20'sinde 3 mm veya daha fazla büyüklükte ölçülen rastlantısal bir lezyon barındırdığını ortaya koymaktadır(43). Klinik olarak tanı konulmuş hipofiz adenomları intrakranial tümörlerin %10'unu oluşturmaktadır. Klinik olarak bulgu vermeyen ancak yapılan otopsi serilerinde saptanan tümör oranı %30'a kadar çıkmaktadır (44,45).

Tahmin edilen hipofiz adenomlarının prevalansı genel popülasyonda yaklaşık %17 iken, Avrupa'dan yapılan son kesitsel çalışmalar, hipofiz adenomlarının prevalansının üç ila beş kat daha fazla olduğunu göstermiştir(43). Hipofiz adenomlarının prevalansı yaşla birlikte artar, tanı yaşı 30 ile 60 arasında iken, tanı

sırasındaki ortanca yaş 39 ile 44 yıldır(46). Nüfusu temel alan çalışmaların tümü adenomların; genç yaş kadınlarda, mikroadenom olarak saptandığını göstermektedir.

Hipofiz insidentalomaları kadın ve erkekte eşit sıklıkta ortaya çıkar. Nüfusu temel alan çalışmalardan bazıları prolaktinomaların ve ACTH salgılayan hipofiz adenomların kadınlarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Agustsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi; non-fonksiyone hipofiz adenomlarının ve büyüme hormonu salgılayan adenomların erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir(47). Bu çalışmanın aksine, Gruppetta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non-fonksiyone hipofiz adenomlarının ve büyüme hormonu salgılayan adenomların kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ek olarak; makroprolaktinomanın erkeklerde daha fazla oranda olduğu gösterilmiştir. Yapılan her iki çalışmada da TSHoma için herhangi bir gerçek cinsiyet üstünlüğü oluşturmamasının, vaka sayısının nispeten az olması nedeniyle zor olduğu belirtilmiştir(48).

2.5.2 Sınıflama

Hipofiz adenomları büyüklüklerine, kavernoöz sinüslere yayılma derecelerine ve klinik fonksiyonlarına veya hormon üretme yeteneklerine göre sınıflandırılabilir(49-51).

Fonksiyonel Sınıflama: Klinik özelliklere dayanan, hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasına yönelik en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Bu sınıflamada tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyonel adenomlar amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing Hastalığı veya Nelson sendromu gibi klinik fenotipleri yapan, PRL, BH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Non-sekretuar gonadotrop adenom, null cell adenomlar, onkositomalar ve çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi non-fonksiyonel adenomlardır (52,53).

Radyolojik/Anatomik Sınıflama: Hipofiz adenomlarının sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflamasıdır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan

durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır(54). Diğer bir sınıflama Hardy sınıflamasıdır. Burda hipofiz adenomları hacimlerine, invazyon durumlarına ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Büyüklüklerine göre hipofiz adenomları mikroadenom ve makroadenom olarak ayrılırlar. Çapı 10 mm ve küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar ise makroadenom olarak adlandırılır.

Histolojik sınıflama: Hipofiz adenomlarının histolojik sınıflaması sitoplazmik boyanma özelliklerine göre asidofilik, bazofilik ve kromofobik olarak yapılmıştır. Asidofilik adenomlar BH ve PRL salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise TSH, LH, FSH ve ACTH salgılayan adenomlardır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Bu üçlü sınıflandırma, kolaylığından dolayı yıllarca kullanılmıştır. Yeni metodların kullanılmasıyla sitoplazmanın boyanma özelliklerinin hücre tipinin tanınması, sekretuar aktivitesi ve sitogenezis ile çok az alakalı olduğu anlaşılmıştır (55-58).

İmmünohistokimyasal (İHK) /Elektron Mikroskopik (EM) Sınıflama: İmmünohistokimyasal yöntem ve EM kullanımı hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında altın standart metoddur. İmmünohistokimyasal yöntem ile tümör hücrelerindeki salgı granüllerinin içinde depolanan hipofiz hormonlarının belirlenmesi söz konusudur. Bu sınıflamada hormon içeriğine ek olarak keratinler ve transkripsiyon faktörlerinin immünreaksiyonlarının sağladığı bilgi baz alınır(59). EM incelemesi ise salgı granüllerinin sitoplazmadaki yerleşim özellikleri, yoğunlukları, boyutları ve şekillerine göre yapılan bir sınıflandırma olup, vakaların klinik özellikleriyle yakın ilişki gösterir. Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde tanımlayan bu metod yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında gelmektedir (57,60,61). Fonksiyonel sınıflama, İHK boyamayla pitüiter doku hücrelerinin hormon sekresyonunun ve serum hormon düzeylerinin tespiti ile tümörün endokrin aktivitesine dayanır(62).

2.5.3 Klinik özellikleri

Hipofiz tümörleri fonksiyonel durumuna, büyüklüğüne ve / veya kapladığı alana bağlı olarak çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilir. Tüm hipofiz adenomlarının %65'inden fazlası fonksiyonel veya hormon salgılayan, %35'i ise işlevsel olmayan veya non-fonksiyonel olarak sınıflandırılır.

Hipofiz adenomlarının büyüme potansiyelleri ve hormonal aktiviteleri belirgin farklılıklar gösterebilir. Bazı hipofiz adenomları uzun bir süre büyüme göstermeden sella tursika bölgesinde sınırlı kalabilirken, bazı adenomlar oldukça invaziv olup, çevre yapıları infiltrasyon nedeni ile ya da ürettiği hormonun metabolik etkilerinin komplikasyonları nedeniyle ölümcül olabilirler. Günümüzde ön hipofizde 3 ana hücre farklılaşma yolağının bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlar, Tpit, SF-1 ve Pit-1 yolaklarıdır. Tpit yolağı kortikotrop hücre, Pit-1 yolağı somatotrop hücre, tirotrop hücre ve laktotrop hücre, SF-1 yolağı ise gonadotrop hücre farklılaşmasında rol alır(45,63,64).

Hipofiz adenomlu hastalarda adenomun kitle etkisi ile ilgili oluşan en önemli semptom baş ağrısıdır. Sonrasında görme bozuklukları bulunmaktadır. Hipofiz tümörleri görme keskinliğinde azalma veya görme kaybına yol açabilir. Hipofiz adenomlu hastalarda görülen hormonal değişiklikler hormon hipersekresyon sendromları veya hormon yetersizliği şeklindedir. ACTH yetersizliği sekonder adrenal yetersizlik ile sonuçlanır. TSH yetersizliğinde ise hipotiroidizm gelişir. Aşırı prolaktin hipersekresyonu olan kadın hastalarda galaktore, oligomenore, amenore, libido kaybı ve infertilite tespit edilirken, erkeklerde libido kaybı ve impotans görülebilir. Aşırı BH sekresyonu erişkinlerde akromegaliye, epifiz hatları kapanmadan gelişmesi durumunda gigantizme yol açar. Hipofizer ACTH hipersekresyonu santral obezite, aydede yüz ile seyreden Cushing hastalığına neden olur. Nadir görülen TSH salgılayan adenomların kliniği hipertiroidi ile uyumludur. Gonadotropin salgılayan adenomu olan hastalarda en önemli bulgu hipogonadizmdir(65).

2.5.4.Radyolojisi

Günümüzde hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde MRG, BT tetkikine göre büyük ölçüde tercih edilmektedir. BT 'nin öncelikli olarak kullanıldığı durumlar; MRG yapılamadığı zamanlar, makroadenomlarda meydana gelebilecek kemik değişikliklerinin saptanması, mikroadenomlarda ise cerrahi işlem öncesi planlanma yapılırken kemik yapıların değerlendirilmesidir. Farklı alt tipli adenomların birbirinden görüntüleme yöntemleri ile ayırt etmek mümkün değilken, hormonal olarak aktif adenomların lokalizasyonu hipofizin normal sekretuar hücrelerinin dağılımını takip edebilir. Prolaktin ve BH salgılayan adenomlar lateral yerleşme eğilimi gösterirken; ACTH, TSH ve LH salgılayan adenomlar daha çok santral yerleşim gösterirler.

2.5.5 Prolaktinoma (PRL salgılayan adenom)

Prolaktinomalar, hipofiz adenomlarının %40'ını oluşturarak, fonksiyonel adenomlar içinde en sık görülen tipidir. 10 mm ve daha küçük olduklarında mikroadenom, 10 mm'den büyük olduklarında makroadenom olarak adlandırılır. Kadınlardaki prolaktinomaların büyük kısmını mikroadenomlar, erkeklerdeki ise makroadenomlar oluşturur. Makroprolaktinomalar, mikroprolaktinomalara göre daha sık görülmektedir. Mikroprolaktinomalar genel olarak hipofiz bezinin lateral bölümünde yer alır ve çevre dokuya mikroskobik invazyon gösterir. Makroprolaktinomalar ise intrasellar yerleşim gösterebileceği gibi, sfenoid sinüse, kavernoöz sinüse ve suprasellar sisterne doğru uzanım gösterebilir(66).

Kanda prolaktin yüksekliği, hipotalamusta GnRH salınımı üzerinde inhibitör etki gösterir. Bu nedenle, PRL fazla salgılanan üreme çağındaki yetişkinlerde en sık infertilite ve hipogonadizm gelişir(67). Bu yaş grubundaki kadınlarda görülen diğer bulgular, libidoda azalma, oligo-amenore ve galaktoredir. Çocuklarda, puberte öncesi kadınlarda ve erkeklerde galaktore görülmez(68). Erişkin erkeklerde ise PRL yüksekliğinin etkileri libido azalması ve empotans olarak karşımıza çıkar. Spermatogenez azalması nedeni ile infertilite olarak da bulgu verebilmektedir. Hipogonadizmin süresi ile ilişkili olarak, prolaktinomalı kadın ve erkeklerde trabeküler ve kortikal kemiği etkileyen osteopeni veya osteoporoz gelişir.

Hipofiz adenomundan prolaktin ile birlikte BH salgılanması durumunda hiperprolaktinemi ve akromegalinin klinik bulguları birlikte görülebilir. Makroprolaktinoma durumunda ise; kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopituitarizm bulguları ortaya çıkabilmektedir.

Hiperprolaktineminin nedenleri arasında ilk üç sırada ilaçlar (özellikle antipsikotikler, antidepresanlar ve trankilizanlar), primer hipotiroidi ve prolaktinoma yer almaktadır(69).

Tanı

PRL'nin normal değeri kadınlarda 25 ng/ml, erkeklerde ise 20 ng/ml'den daha düşüktür. Normal kişilerde PRL sekresyonu epizodik ve strese bağlı olarak değişim gösterdiği için, PRL yüksekliğinin gösterilebilmesi için farklı günlerde alınmış 2-3 kan örneğinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. PRL yüksekliği saptanan hastalarda ilk yapılması gereken fizyolojik nedenlerden olan gebelik, ilaç kullanımı, primer hipotiroidi, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ikincil nedenlerin dışlanmasıdır. Bu nedenle, bu etkenlere yönelik testlerin yapılması gereklidir.

Serum PRL düzeyi ile prolaktinomanın büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. PRL değeri prolaktinomalarda genellikle >150 ng/ml olup, mikroadenomlarda 50-300 ng/ml, makroadenomlarda ise 200-5000 ng/ml arasında değişebilmektedir. 25-100 ng/ml arasındaki değerlere çeşitli ilaçlar ve östrojen kullanımı, fiziksel ve psikolojik stresler neden olabilmekle birlikte idiyopatik olarak da görülebilmektedir.

Hiperprolaktineminin klasik semptomları olmayan bir hastada hipofiz adenomu olsun veya olmasın makroprolaktinemi de akla gelmelidir. Prolaktin molekülü monomerik PRL (23 kDa), big PRL (50 kDa) ve big-big PRL (150-170 kDa; makroprolaktin) 'den oluşur. Hiperprolaktinemilerin %8-34'ünü makroprolaktin oluşturur ve genellikle klinik semptom ve bulguya neden olmaz. Hiperprolaktinemisi (25-150 ng/ml) bulunduğu halde klinik semptom ve bulgusu olmayan kişilerde gereksiz girişimlerden önce mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır. Prolaktinoma düşünülen hastalarda gadolinium kullanılarak yapılan MR görüntüleme ile hipofiz bölgesinin değerlendirilmesi yapılır (69).

Makroadenomlarda PRL düzeyi beklenildiği kadar yüksek değil ise kanca etki “*Hook Effect*” mutlaka akla gelmelidir. Kanca etki immünoradyometrik (ECLIA, ICMA, *two-site immunoradiometric assay*) ölçümlerden kaynaklanan yalancı PRL düşüklüğüdür. Bu durumda serum 1/100 oranında dilüe edilip, ölçüm tekrarlanır. Makroprolaktinomada dilüsyon sonrası değerin çok daha arttığı izlenir.

Tedavi

Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi şart değildir ancak klinik olarak aralıklı izlenirler, izlemleri sırasında semptomatik olduklarında tedavi edilirler. Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidirler. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilite isteğine göre düzenlenir. Dopamin agonistleriyle (DA) tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir. Bu amaçla başta kabergolin (CAB) olmak üzere bromokriptin (BRC) kullanılan DA’leridir. CAB kullanım kolaylığı, etkinliğinin daha fazla ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ilk tercih edilendir. Pergolid kapak hastalıklarına neden olması sebebiyle Amerika’da (2007) kullanımdan kaldırılmıştır. Kinagolid ise CAB kadar etkilidir. Tedaviden beklenen etki adenom boyutunun küçülmesi, varsa bası bulgularının ortadan kalkması, gonadal fonksiyonların düzelmesi, fertilitenin sağlanması ve korunması, galaktorenin düzelmesi ve kemik kaybının önlenmesidir.

Medikal tedavi ile PRL düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlenebilir. Tümör boyutundaki küçülme bazı vakalarda aylar sürebilir. Mikroadenomalarda %80 oranında PRL düzeyleri normale döner ve %90’ın üzerinde fertilite sağlanır. Kabergolin tedavisi için başlangıç dozu 0,25 mg haftada 2 kez veya 0,5 mg haftada 1 kezdir. Optimal doz 0,5-3 mg/haftadır. Bromokriptin için ise başlangıç dozu 1,25 mg/gündür. Haftada 1 kez 1,25 mg arttırılarak 5-7,5 mg/güne kadar çıkılabilir. Kinagolid için başlangıç dozu 0,075 mg, günde 2 kez olacak şekildedir. Maksimum olarak 0,9 mg/güne kadar çıkılabilir.

Prolaktinomalarda dopamin agonisti ile tedavi ortalama 24-48 ay kadar sürer. İlaçlardan biri tolere edilemediğinde ya da ilaca direnç oluştuğunda bir diğerine geçilmelidir. DA direnci diyebilmek için; Kabergolin tedavisi 3 mg/hafta veya bromokriptin tedavisi 15 mg/gün veya kinagolid tedavisi 300 mcg/gün kullanılmasına

rağmen PRL düzeyinin normale gelmemesi, tümör boyutunun %50'den fazla azalmaması gerekmektedir. DA tedavisi altında en az 3 yıl PRL seviyesi normal sınırlarda seyreder ve hipofiz MR görüntülemeye kitle kaybolur ise dopamin agonistleri azaltılarak kesilebilir. İlaç kesildikten sonra hastalar nüks açısından takip edilmelidir. Mikroadenomluların %10'u, makroadenomluların ise %18'i kabergolin ile normal prolaktin düzeyine ulaşamaz. Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez, takibe alınırlar.

Psikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemide DA tedavi genellikle tavsiye edilmez, bu olgularda DA başlanmadan önce psikiyatri görüşü alınmalıdır. İlaça bağlı hiperprolaktinemi olan hastalarda ilk basamak tedavi mümkünse ilacın kesilmesidir. İlaça bağlı uzun süreli hiperprolaktinemi nedeniyle uzun süreli hipogonadizmi olanlarda (hipogonadal semptomlar veya düşük kemik kitlesi olanlar) östrojen veya testosteron kullanımı önerilir. Santral sinir sistemine ya da santral sinir sistemi dışına yayılım gösteren malign prolaktinoma olguları nadirdir. Histolojik olarak adenom veya karsinomun ayrılması mümkün değildir. Şikayeti olmayan ve gebelik istemeyen mikroadenomlarda eğer osteoporozu da yoksa medikal tedavi verilmeyebilir. Yıllık serum PRL düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Şayet PRL anlamlı olarak yükselmiş ya da adenomun büyümesine bağlı klinik semptomlar ortaya çıkmış ise hipofiz MR mutlaka çekilmelidir.

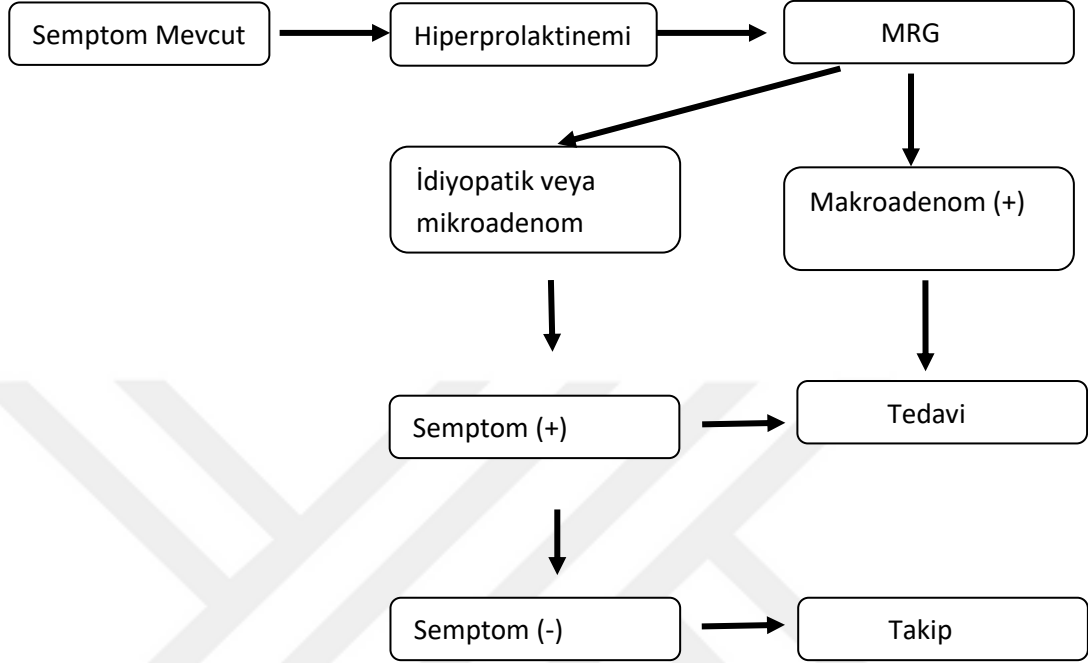
Mikroadenomlar genellikle (%93) büyümezler, uzun dönemde makroadenoma dönme ihtimalleri çok düşüktür (%5-10) ve %30'unda hiperprolaktinemi kendiliğinden kaybolur.

Medikal tedavi kesildikten sonra rekürrens riski %26-69'dur. İlaç kesilince ilk yıl 3 ayda bir serum prolaktini ölçülmeli sonra da yıllık prolaktin ölçümleri yapılmalıdır.

Mikroadenomu olan veya suprasellar yayılım göstermeyen makroadenomu olan gebelerde dopamin agonisti kullanılmasına gerek yoktur. Bunlar görme alanı muayenesi ve gerekirse 2. Trimesterden sonra MR ile takip edilirler. Suprasellar yayılımı olan makroprolaktinomalı gebelerde dopamin agonisti kullanılmalıdır. Gebelikte kabergolin veya bromokriptin kullanılabilir.

Kabergolinin yüksek dozlarını tolere edemeyen, dopamin agonistine yanıtız hastalara cerrahi tedavi gerekmektedir. Radyoterapi dopamin agonistlerine cevap

alınmayan ya da cerrahi kür sağlanamayan agresif veya malign prolaktinomali oldukça nadir hastalara uygulanır(69).



Şekil 2: Hiperprolaktinemide tedavi ve takip (70)

2.5.6 Akromegali (BH salgılayan adenom)

Hipofiz adenomlarından büyüme hormonu salgılayan akromegali nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl, prevalansı ise milyonda 40-60 olarak bilinmektedir. Kadın ve erkekte görülme oranı eşittir. Ortalama tanı yaşı 40 ile 50 yıl arasında değişmektedir. Hastaların %98'inde akromegalinin nedeni BH salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Bu adenomların %80-85'ini makroadenomlar, %15-20'sini mikroadenomlar oluşturur.

Histopatolojik olarak asidofil adenomlar, yoğun granüllü BH adenomları, seyrek granüllü BH adenomları, somatomammotropik adenomlar ve plurihormonal adenomlardan oluşur. Yoğun granüllü adenomlar yavaş büyüme gösterirler ve genellikle 50 yaş üstü hastalarda görülürler, seyrek granüllü adenomlar ise genç hastalarda görülür ve hızlı büyüme gösterirler. BH salgılayan adenomların aynı

zamanda PRL de salgılama oranları yaklaşık olarak %30'dur, bu grup adenomlar somatomammotropik adenomlar olarak adlandırılır(71). Ektopik BH veya GHRH salgılanmasına bağlı akromegali görülmesi oldukça nadirdir. Akromegali, Multiple endokrin neoplazi-1 (MEN-1), McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney Sendromu gibi genetik geçiş gösteren sendromlar ile birlikte görülebilir.

BH salgılayan adenomlar çocuklarda ve gençlerde epifiz hatları kapanmadan önce meydana gelir ise gigantizm, epifiz hatları kapandıktan sonra meydana gelirse ise akromegali oluşur. Akromegalide adenomun boyutu ve invazyon derecesi, hastalığın süresi, BH ve IGF-1 düzeyleri klinik tabloyu etkiler. Adenomun meydana getirdiği kitle basısına bağlı baş ağrısı, optik kiazma basısına bağlı olarak da görme bozukluğu, görme alanında daralma meydana gelebilir. Özellikle makroadenomlarda karşımıza çıkan bası etkisine bağlı diğer hipofiz hormonlarının salgılanmasında azalma (hipopituitarizm) meydana gelebilir.

Ekstremitelerde ve yumuşak dokularda meydana gelen büyüme ile birlikte hastalarda ayak numarasında ve yüzük numarasında büyüme meydana gelebilir. Burunda ve dilde büyüme, prognatizm ve frontal kemiklerdeki hipertrofi yüzde kabalaşmaya neden olur. Dilde görülen büyüme, nazal polipler ve yumuşak dokularda meydana gelen şişlikler solunum fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler. Akromegali hastalarının yaklaşık %60'ında obstruktif uyku apnesi gelişmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Büyüme hormonunun anti-insülin, lipolitik ve anabolik etkisi mevcuttur. Bu nedenle, hastalarda lipoliz artar, kas dokusunda glukoz uptake 'i azalır ve insülin direnci gelişir, buna bağlı olarak %20-40 oranında Diyabetes mellitus (DM) görülür. Aşırı terleme, ciltte yağlanma ve skin tag'ler cilt bulgusu olarak karşımıza çıkar. Hastaların %70'inde eklem ağrıları ve artropati mevcuttur. Bunun nedeni olarak; eklem kartilajında kalınlaşma, periartiküler kalsifikasyon ve osteofit oluşumları gösterilir. %20 hastada ise karpal tünel sendromu görülebilir.

Akromegalide IGF-1'in epitel hücre çoğalması üzerindeki trofik etkisi nedeni ile premalign kolon polipi görülme sıklığı artmıştır. Prospektif çalışmalarda akromegali hastalarında genel topluma göre kolon kanseri riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir(72). Akromegali hastalarında basit nodüller veya multinodüler guatr en sık rastlanan tiroid hastalığını oluşturur. Tiroid bezinde otonom tiroid nodüllerinin

oluşumunda ve bu hastalarda tiroid kanseri riskinde artış olduğu bilinmektedir. Normal topluma göre %3-6 oranında daha sık tiroid kanser gelişimi görülmektedir(73).

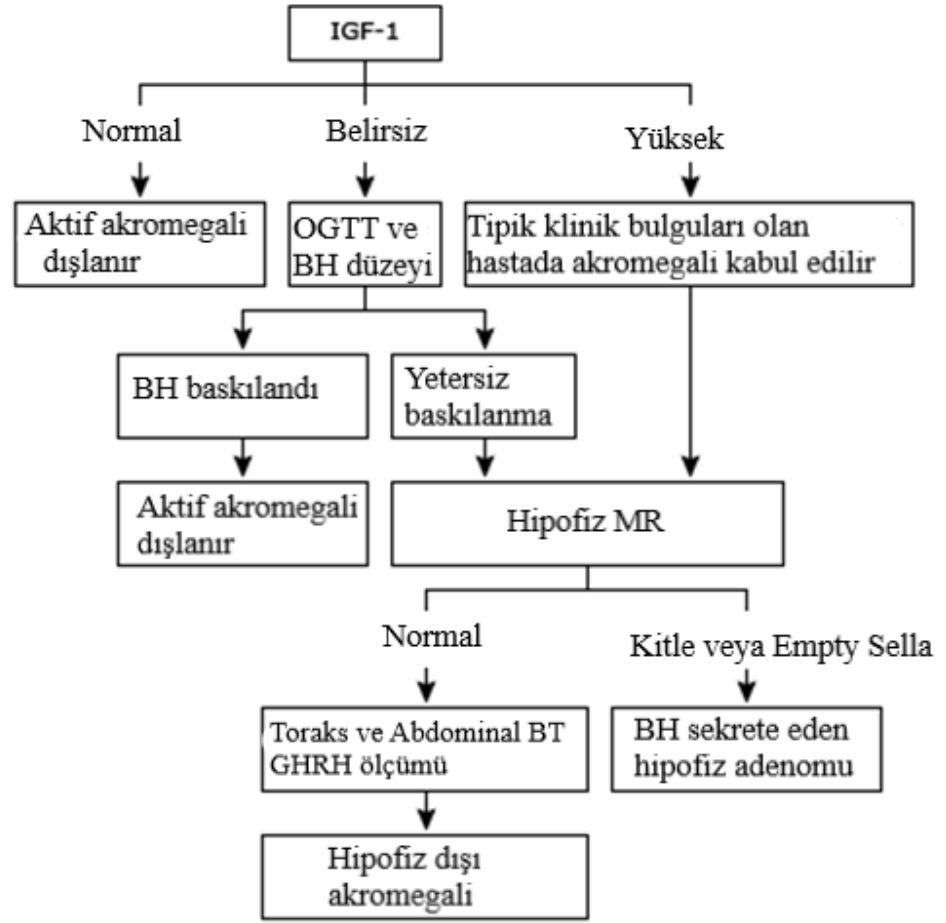
Yüksek seyreden BH ve IGF-1 düzeyleri yapısal ve fonksiyonel kardiyak değişikliklerden sorumludur. Akromegalide kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlarken hastalığın ilerlemiş dönemlerinde konsantrik miyokard hipertrofisi ve diyastolik kalp yetmezliği görülür. %60 kadar hastada; aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları gelişir(74).

Akromegali hastalarında ölüm nedenleri, kardiyovasküler hastalıklar, respiratuar hastalıklar ve kanserdir. Tedavi almayan akromegalik hastaların yaşam süreleri kısalmıştır. BH ve IGF-1 düzeylerinin mortaliteyi belirleyen önemli bir etken olduğu bilinmektedir. BH düzeyinin tedavi ile 2,5 µg/L'den daha düşük ve IGF-1'in tedavi ile, yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere gerilemesi mortalite riskini azaltmaktadır(75,76).

Tanı

BH salınımı sağlıklı kişilerde gün içinde pik değerlere ulaşabildiğinden random olarak BH ölçümü akromegali tanısının konmasında anlamlı kabul edilmez(77).

Oral glukoz supresyon testi (OGST) sırasında BH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısının konmasında altın standarttır. Bu test sabah aç karına 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda BH ve glukozun birlikte ölçülmesi ile yapılır. Akromegali hastalarında, OGST sırasında en düşük BH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak bulunur(78). Akromegali tanısı için OGST sonuçları ile birlikte mutlaka serum IGF-1 değerleri de değerlendirilmelidir. Raslantısal olarak ölçülen BH değeri <1 µg/L ve IGF-1 değeri cinsiyet ile yaşa göre normal aralıkta ise hastada akromegali tanısı dışlanmış olur. BH ve IGF-1 değerleri ile birlikte hastada akromegaliyi destekler klinik bulgular da varsa hipofiz görüntülemesi için MR çekilmelidir.



Şekil 3: Akromegali’de Tanı Algoritması(79)

Tedavi

Akromegali hastalarında tedavinin amacı; IGF-1 konsantrasyonunu hastanın yaşı için normal olan aralığa düşürmek, adenom boyutunu kontrol etmek, kitle etkisini azaltmak, semptomları iyileştirmek, eksik olan hormonları yerine koymak ve diyabetes mellitus gibi metabolik etkilerini düzenlemektir(80). Her akromegalik hastada tedavide ilk seçenek olarak cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi tedavi yöntemi seçilmeden önce mutlaka görme alanı, nörolojik muayene ve hipofiz bezinin fonksiyonları değerlendirilmelidir. Görme kaybı veya çift görme gibi kitle etkisine bağlı bası semptomlarının varlığı acil cerrahi müdahale gerektirir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda öncelik olarak medikal

tedavi tercih edilebilir. Kontrolsüz diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve solunum yolu problemleri nedeni ile anestezi için yüksek riskli kabul edilen hastalar ilk etapta cerrahi için uygun kabul edilmezler. Bu hasta grubuna medikal tedavinin uygulanmasını takiben, anestezi ve cerrahi riski azaltılıp sonrasında cerrahi tedavi planlanır(81,82).

Hastalarda cerrahi açıdan remisyonu belirleyen kriterler, hipofiz adenomunun boyutu ve cerrahi tedavi öncesi serum BH değerleri kabul edilmektedir. Ölçülen bazal BH değerinin 40 µg/L'den düşük olması cerrahi açıdan remisyonun sağlanabileceğini gösterir. Makroadenomu veya invaziv adenomu olan hastaların yaklaşık %50'sinde cerrahi tedavi sonrasında BH düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Cerrahi sonrası kür; serum IGF-1 in yaş için uygun aralığa düşmesi ve BH'nin 1 µg/L veya daha düşük olarak ölçülmesidir.

Akromegalinin biyokimyasal olarak kür olması ise; yaşa göre uygun aralıktaki IGF-1 değerlerinin sağlanması ve OGST sırasında BH düzeyinin <0,4 µg/L olması durumudur. Başarılı cerrahi rezeksiyon sonrası 1 saat içinde BH değerleri normale döner. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak cerrahi sonrası 3. ayda normale geldiği için hastalar cerrahi sonrası 3. ayda kür açısından değerlendirilir. Cerrahi tedavi sonrası normal IGF-1 düzeyi olan fakat BH düzeyleri OGST ile 0,4 µg/L'nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı, akromegalinin kontrol altında olduğu kabul edilir.

Akromegalide somatostatin analogu olan octreotid ve lanreotid, dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacı ile kullanılmaktadır(83). Cerrahi tedavi sonrası BH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden hastalarda medikal tedaviye somatostatin analogları ile başlanmalıdır. Subkutan olarak uygulanan octreotid, 6 ayın sonunda akromegali hastalarının yaklaşık yarısında BH değerlerini 5 µg/L altına düşürür. %70 hastada ise IGF-1 düzeyleri yaşa göre uygun aralığa geriler. Octreotid kullanan hastaların yaklaşık %37'sinde mevcut adenom boyutunda küçülme meydana gelir(84,85). Akromegali hastalarının %80'inde octreotid tedavisi ile parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı, uyku apne sendromu, kan başıncı, sol ventrikül duvar kalınlığı, egzersiz kapasitesinde düzelme olur(86). Octreotid direnci varlığında ise pasireotid BH düzeylerini düşürmede etkin olmuştur(44). Dopamin agonistleri akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidir. Bu nedenle, somatostatin analogları ile birlikte kombinasyon şeklinde kullanılır. BH reseptör

antagonisti olan pegvisomant, BH reseptörüne bağlanarak doğal BH'nin etkisini reseptör düzeyinde engeller, bu engelleme ile IGF-1 sentezi azalır(87). Günlük subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılan 10-40 mg pegvisomantın akromegalik hastaların %90'ında IGF-1 değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir. Buna karşın, %76 oranında BH düzeyinde artış meydana gelmektedir(83). Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti, kullanım açısından kısıtlılığa neden olmaktadır.

Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrasında rezidü adenomu olan veya rekürrens gelişen hastalarda, medikal tedaviye intolerans veya rezistans oluşması durumunda uygulanır. Radyoterapi sonrasında hipofiz hormon eksikliği oluşabileceği gibi nadiren de görme kaybı, radyoterapiye ikincil malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. Radyoterapi alan hastaların hipopituitarizm gelişme riski açısından ömür boyu izlenmesi gerekir.

2.5.7 Cushing Hastalığı (ACTH salgılayan adenom)

Cushing hastalığı (CH); hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Endojen Cushing sendromunun yaklaşık %70'nin nedeni hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanmasıdır. CH kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve en sık görülme yaşı 30-40 yaşlardır. Tedavi edilmemesi durumunda 5 yıllık mortalite %50'ye kadar yükselebilir. CH'da santral obezite, aydede yüz, supraklavikular bölgede ve ensede yağ depolanması gibi önemli klinik bulgular oluşmaktadır. Bu klinik bulgular aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda oluşmaktadır. Ciltte incelme, erguvani renkteki strialar, kolay morarma ve yüzde olan plethore, cilt ve cilt altı dokunun atrofisine bağlı olarak meydana gelmektedir. Hastalarda kas atrofisine bağlı belirgin kas güçsüzlüğü ve yorgunluk olur. Proksimal miyopati, özellikle merdiven inip çıkma veya oturup kalkma sırasında belirgin hale gelir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabetes mellitus bu hastalarda sık görülen klinik bulgulardandır. Bu nedenle, kontrolsüz DM'i olan hastaların, genç yaşta osteopeni/osteoporoz ile hipertansiyon gelişen, metabolik sendrom tanısı alan hastaların Cushing hastalığı açısından değerlendirilmeleri gerekir.

Tablo 4: Cushing sendromunun klinik bulguları

- Obezite (özellikle santal obezite)
- Plethora
- Aydede yüz
- Hipertansiyon
- Ekimoz
- Stria (pembe-mor renkli çatlaklar;>1 cm)
- Ödem (ayak bileğinde)
- Diyabetes mellitus veya glukoz intoleransı
- Osteoporoz
- Böbrek taşı
- Ciltte koyulaşma

Tanı

Hipofizer ACTH sekresyonuna bağlı olarak gelişmiş endojen hiperkortizolizmin gösterilmesi ile Cushing hastalığı tanısı konur. CH’da kortizol diüurnal ritmi bozulmuştur(88).

Bazı Cushing hastalarında kortizol salınımı periyodik olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum ‘Siklik Cushing’ olarak tanımlanmaktadır. Bu klinik durumdan şüphe edildiğinde tetkiklerin periyodik olarak tekrarlanması tanıyı kolaylaştırır.

Uyku esnasında saat 24:00’te alınan gece yarısı kortizolünün değerinin 1,8 µg/dl’den yüksek olması CH’nı düşündürür. Tanıda tükürükte kortizol ölçümü de kullanılır. Tükürük kortizolü serum serbest kortizolünü yansıtmaktadır. Tanısal olarak sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir(89).

Normal sağlıklı kişilerde, gece saat 23:00’de oral olarak alınan 1 mg deksametazon sonrasında, ertesi gün sabah 08:00’deki plazma kortizol değerinin 1,8 µg/dl’nin altında olması gerekir. Eğer ölçüm değeri 1,8 µg/dl’den yüksek ise endojen hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir. Bu teste overnight düşük doz deksametazon supresyon testi denir ve tarama testi olarak kullanılır(88).

24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, Cushing hastalarının %90'ından fazlasında artmış olarak bulunur(90). İdrar serbest kortizol ölçümünde HPLC altın standart olarak kabul edilmektedir. İdrarda serbest kortizol değerinin 250-300 µg/24 saat'den fazla olması yüksek ihtimalle Cushing hastalığı tanısını koydurur.

Overnight düşük doz deksametazon süpresyon testi ile kortizol değerinin baskılanmaması durumunda hastalara 2 gün 2 mg'lık deksametazon supresyon testi (Liddle testi) yapılır. 2 gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon oral yoldan alınır. Testin sonunda ölçülen plazma kortizol değerinin 1,8 µg/dl'den yüksek olması sonucunda Cushing sendromu tanısı konur(90).

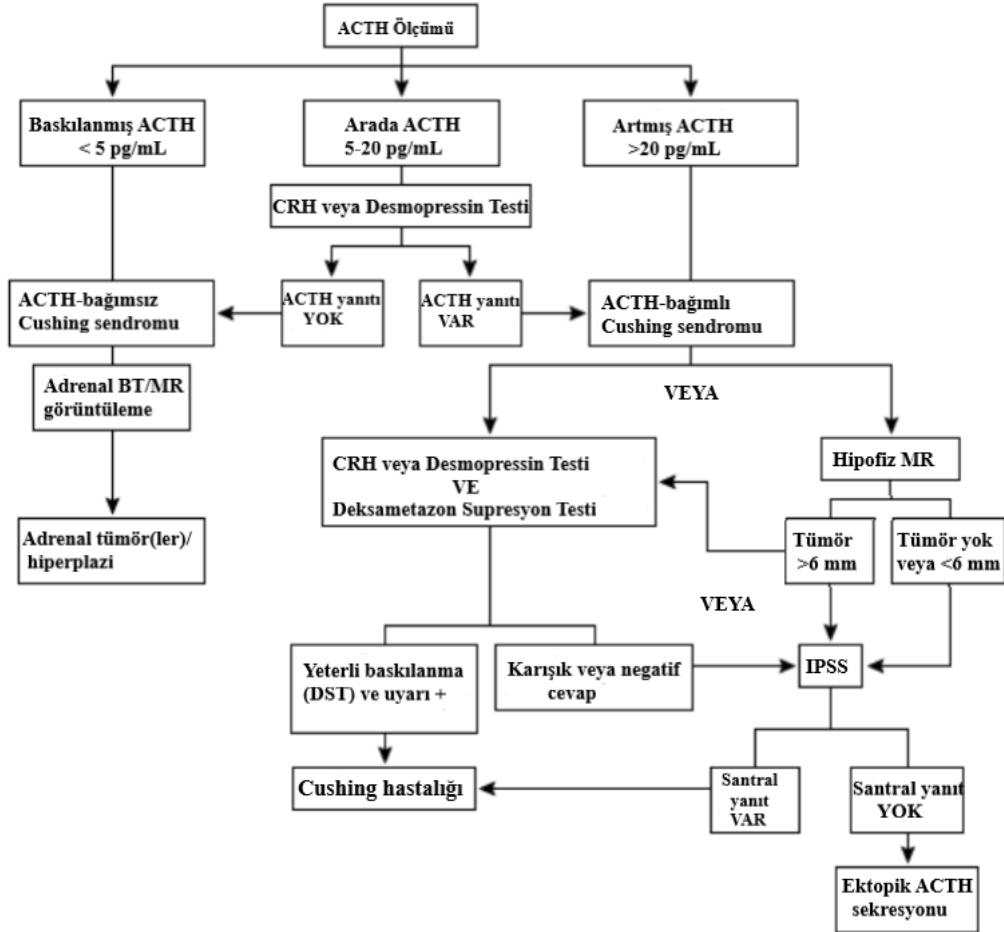
Plazma ACTH değeri ölçülmesi Cushing sendromunun ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Ölçülen plazma ACTH değerinin 5 pg/mL'den düşük olması adrenal kaynaklı Cushing sendromunu düşündürür. Normal veya yüksek olarak saptanan plazma ACTH değerleri ise Cushing hastalığı ve ektopik ACTH sendromu göstergesidir. Cushing hastalığında 8 mg overnight veya Liddle testinde kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanırken, ektopik ACTH sendromunda veya adrenal kaynaklı Cushing Sendromunda kortizol değerlerinde baskılanma olmaz.

İntravenöz olarak 100 µg veya 1 µg/kg olacak şekilde uygulanan CRH'ya ACTH cevabı yanıtına göre Cushing hastalığı ile ektopik ACTH sendromunun ayrılması sağlanır. Cushing hastalarının %90'ında, CRH verilmesini takiben ACTH' da %50'nin üzerinde ve kortizolde %20'nin üzerinde artış görülür. Ektopik ACTH sendromlu hastaların %90'ında ise bu teste cevap yoktur.

Kavernöz sinüslerden veya inferior petrozal sinüslerden iki taraflı olarak venöz örnekleme yapılması hipofizer ACTH hipersekresyonun tanımlanması açısından önemlidir. Eğer test esnasında CRH kullanılırsa testin sensitivitesi %95'e ulaşır. İnferior petrozal sinüslerden ölçülen ACTH değeri, periferden ölçülen ACTH değerinden 2 kat fazla ise Cushing hastalığı mevcuttur. Örnekleme esnasında CRH kullanıldı ise oranın 3'den fazla olması Cushing hastalığı tanısını destekler. Hipofiz adenomunun sol veya sağ lokalizasyonuna göre santral ACTH gradienti 1,4'ten büyük olur.

Alkolizm, depresyon, morbid obezite, glukokortikoid rezistansı, ciddi stres durumları ve anoreksia nervozada da deksametazon ile baskılanamayan

hiperkortizolizm mevcuttur ve bu durum psödo-Cushing sendromu olarak adlandırılır. Psödo-Cushing sendromunun, Cushing sendromundan ayrılmasında 2 mg deksametazon testi ile birlikte CRH testinin kullanılması gerekir.



Şekil 4: Cushing sendromu Ayırıcı Tanısı

Tedavi

Hastalarda transsfenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması yaklaşık olarak %80 oranında kür sağlar(88,91). Operasyon sonrası hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi 18 aya kadar uzayabilir(92). Cerrahi tedavinin başarılı olması durumunda, hastalar glukokortikoid tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bu glukokortikoid ihtiyacı 1 yıldan daha az sürüyor ise relaps oranı %24, 1 yıldan daha uzun sürüyor ise relaps oranı %3 olarak öngörülmektedir. Postoperatif dönemde replasman ihtiyacı olmuyorsa, hastaların yarısında relaps görülebilmektedir. Cerrahi tedavi öncesinde kısa süreli olarak kortizol sentezini inhibe edebilmek amacıyla ketokonazol, metirapon veya aminoglutetimid kullanılabilir. Birinci operasyon ile Cushing hastalığında kür sağlanamaması durumunda hipofize yönelik ikinci operasyon uygulanabilir veya özellikle yaşlı hastalarda total hipofizektomi yapılabilir.

Cushing hastalığı nedeni ile bilateral adenalektomi uygulanan hastalarda ACTH salgılayan adenomun hızla büyümesi sonrasında %10-50 oranında Nelson sendromu gelişir. Yüksek ACTH düzeyleri hiperpigmentasyon gelişmesine neden olur. Nelson sendromlu hastalarda baş ağrısı, görmede bozulma ve oftalmopleji tespit edilir. Hipofize yönelik cerrahi tedavi veya radyoterapi uygulanır.

2.5.8 TSH Salgılayan Adenomlar

TSH salgılayan adenomlar %1 oranında çok nadir olarak görülür. Genel olarak 30-60 yaş arasında sık görülür, kadın erkek oranı eşittir(93). TSH salgılayan adenomlu hastalarda ilk olarak guatr ve hipertiroidinin klinik semptomları vardır. İleri dönemlerde ise adenom boyutunun artmasına bağlı olarak baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi bası semptomları ortaya çıkar. TSH salgılayan adenomlarının %28 'inde TSH ile birlikte, BH, PRL, LH/FSH, ACTH hormonlarından birinin ek olarak salgılanması tespit edilmiştir(94).

TSH salgılayan adenomu olan hastalarda, yüksek T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek veya normal TSH değerleri tespit edilir. Serbest T4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz olarak suprese olmayan TSH değerinin olması durumunda, TSH salgılayan

adenomların dışında, tiroksin tedavisine uyumsuzluk, amidoran gibi ilaç kullanımı ve tiroid hormon direncinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Ayırıcı tanıda TRH ve T3 supresyon testi önemlidir. TRH testine negatif cevap alınması TSH salgılayan adenom tanısını güçlendirir(93).

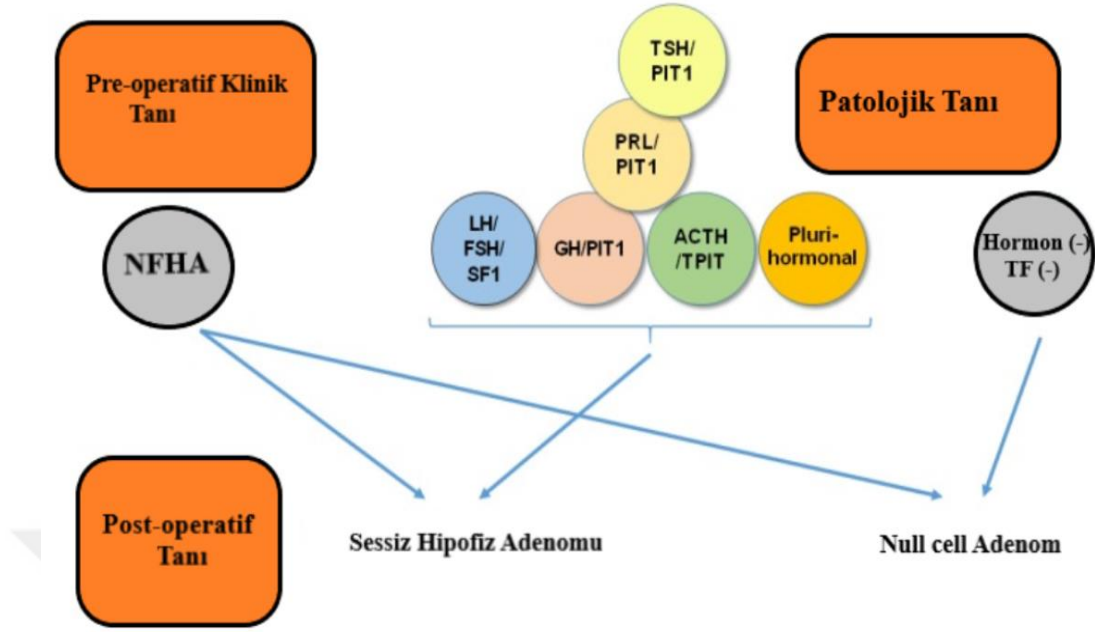
TSH salgılayan makroadenomların tedavisinde, öncelikle tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir(95). Somatostatin analoglarının kullanılması, cerrahi tedavinin başarılı olmadığı hastalarda tümör boyutunda küçülme sağlar.

2.5.9 Non-Fonksiyonel Adenomlar

Non-fonksiyonel hipofiz adenomları (NFHA), adenohipofizeal hücrelerden köken alırlar ve tüm adenomların yaklaşık %25-30'unu oluştururlar(96).

NFHA'ları, 2017'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından endokrin tümörler için yapılan sınıflandırmada tanımlandığı gibi hipofiz hormonu ve transkripsiyon faktörü profiline göre sınıflandırılırlar(97).

Bir veya daha fazla ön hipofiz hormonunu veya bunların immünohistokimyasal transkripsiyon faktörlerini (TF) eksprese eden, ancak klinik olarak anlamlı seviyede hormon salgılamayan tümörler 'Sessiz Hipofiz Adenomları' olarak adlandırılırlar(98). Herhangi bir ön hipofiz hormonu salgılamayan ve bu hormonların transkripsiyon faktörleri negatif olarak bulunan adenomlar ise 'Null-cell Adenomlar' olarak adlandırılırlar(99). Postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde non-fonksiyonel adenomlar daha sık görülür (100). Hastalarda sıklıkla kitlenin bası etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm ortaya çıkar. En sık görülen bası semptomu görme bozukluğudur. Hipofiz sapının basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde yükseklik görülebilir. Yakın tarihli büyük bir retrospektif vaka serisine göre, non-fonksiyone hipofiz adenomlarından gonadotrop adenomları en yaygın alt tiptir, bunu kortikotrop, BH / Prolaktin / TSH ve null hücre adenomları takip etmektedir(101). Tedavi olarak transsfenoidal adenom çıkarımı yapılır. Rezidüel adenomlara ise konvansiyonel veya stereotatik radyoterapi yöntemleri uygulanır(102).



Şekil 5: Non-fonksiyone Hipofiz Adenomlarının Sınıflaması (103)

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda hipofiz adenomu nedeniyle tanı alan 18 yaş üzeri 212 hasta alınmıştır.

127 kadın ve 85 erkek hastanın dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyeti, tanı konma yaşı, adenom türü, adenom boyutu, başvuru şikayetleri, ön hipofiz hormonları, tedavi şekilleri, operasyon şekli, medikal tedavi şekli, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, remisyon, kür ve nüks oranları incelendi. Kadın ve erkek hastaların laboratuvar tetkiklerinin normal sonuçları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Hormonların laboratuvar normal değer aralıkları

Hormon	Normal aralık
sT3 (pg/mL)	2.0- 4.4
sT4 (ng/dL)	0.93-1.7
TSH (µIU/mL)	0.27 – 4.2
Prolaktin (ng/mL)	4.79 – 23.3
Kortizol (sabah) (µg/dL)	5 – 25
BH (µg/L)	0 – 8
IGF-1	
(ng/mL)	18 -- 20 yaş 143 -- 424
(ng/mL)	21 -- 31 yaş 116 -- 307
(ng/mL)	36 -- 45 yaş 109 -- 267
(ng/mL)	46 -- 85 yaş 94 -- 166

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum

olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2010-Aralık 2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda hipofiz adenomu tanısı alan 212 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 212 olgudan 127'si (%59,9) kadın, 85'i (%40,1) erkek hasta idi. Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 78 yıl arasında seyretmekte olup, yaş ortalaması 42,8 yıl idi. Kadınlarda yaş ortalaması 41,7 yıl, erkeklerde 44,5 yıl olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p 0,149).

Tablo 6: Olguların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	127	59,9
Erkek	85	40,1
Toplam	212	100,0

(p>0,05)

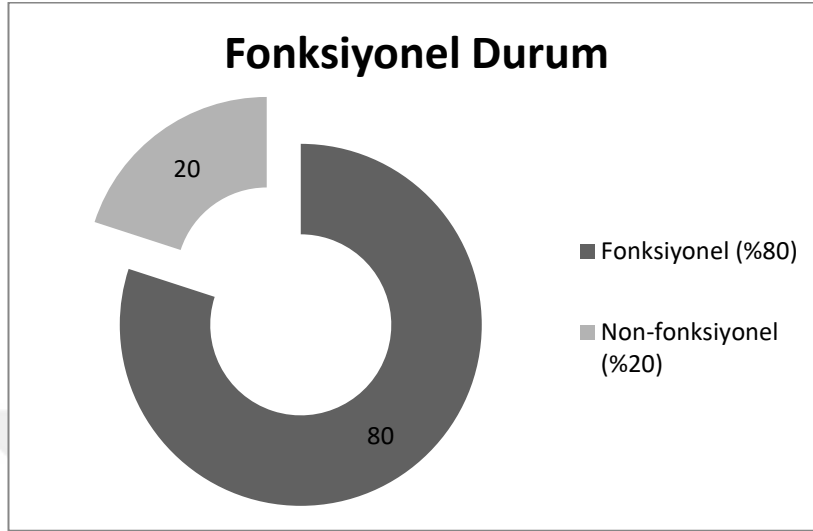
Vakaların 132 tanesinde (%62,3) hipofizer makroadenom, 80 tanesinde (%37,7) hipofizer mikroadenom saptandı. Makroadenomlarda tanı yaşı ortalaması 44,8 yıl, mikroadenomlarda tanı yaşı ortalaması 39,7 yıl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p 0,01).

Tablo 7: Adenom boyutu ve görülme yaşı arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı (n)	Sıklık Oranı (%)	Ortalama görülme yaşı (Yıl)
Makroadenom	132	62,3	44,8
Mikroadenom	80	37,7	39,7

(p<0,05)

Klinik ve laboratuvar olarak bakıldığında ise vakaların 169 tanesi (%80) fonksiyonel iken, 43 tanesi (%20) non-fonksiyonel olarak saptandı.



Şekil 6: Adenomların fonksiyonel özelliklerine göre dağılımı

Fonksiyonel olan hipofiz adenomlarının 101 tanesi (%59,7) makroadenom, 68 tanesi (%40,2) mikroadenom iken, non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının 31 tanesi (%72,1) makroadenom, 12 tanesi (%27,9) mikroadenom olarak saptandı. Her iki grup arasında adenomun boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p 0,189).

Tablo 8: Adenom boyutu ile fonksiyonallite ilişkisi

	Makroadenom n(%)	Mikroadenom n(%)	Toplam n(%)
Fonksiyonel	101(59,7)	68(40,2)	169(100,0)
Non-fonksiyonel	31(72,1)	12(35,3)	43(100,0)

Fonksiyonel hipofiz adenomlarında ortalama yaş 42,6 yıl, non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında ortalama yaş 43,6 yıl olarak saptandı. İstatistiksel olarak ortalama yaş açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p 0,68).

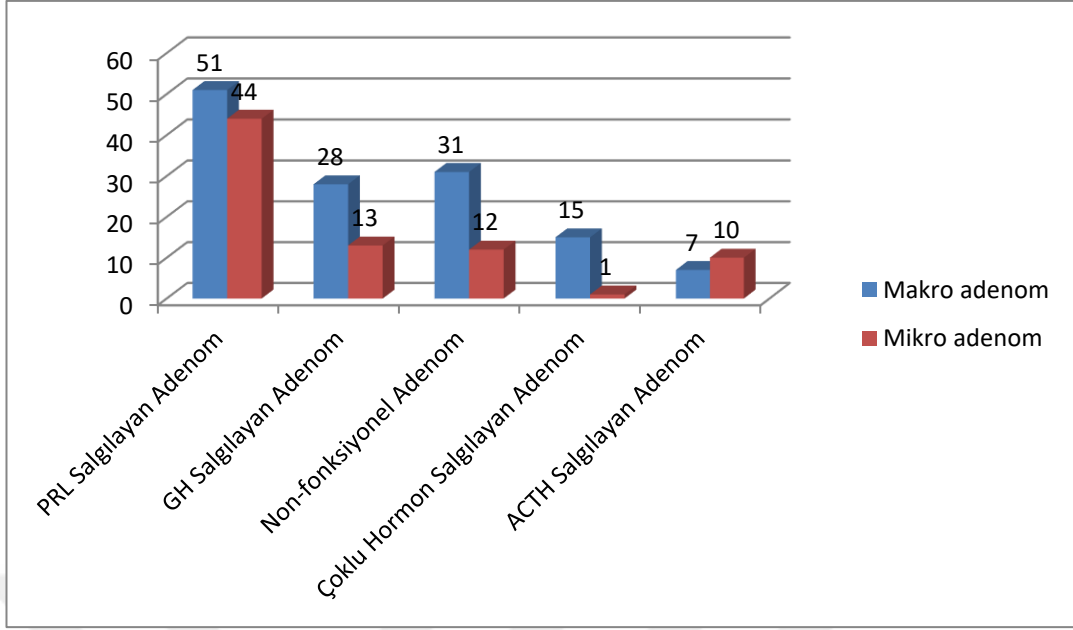
Vakalar hormon sekresyonu açısından değerlendirildiğinde: 95 tanesi (%44,8) prolaktin salgılayan adenom, 43 tanesi (%20,2) non-fonksiyonel adenom, 41 tanesi (%19,3) BH salgılayan adenom, 16 tanesi (%7,5) çoklu hormon salgılayan adenom, 17 tanesi (%8) ACTH salgılayan adenom idi.

Vakalar fonksiyonel durum ve adenom boyutu açısından incelendiğinde: prolaktin salgılayan 95 adenomun; 51 tanesi (%53,7) makroadenom, 44 tanesi (%46,3) mikroadenom olarak saptandı. Non-fonksiyonel 43 adenomun; 31 tanesi (%72) makroadenom, 12 tanesi (%28) mikroadenom olarak saptandı. BH salgılayan 41 adenomun; 28 tanesi (%68,3) makroadenom, 13 tanesi (%31,7) mikroadenom olarak saptandı. Birden fazla hormon salgılayan 16 adenomun; 15 tanesi (%93,7) makroadenom, 1 tanesi (%6,3) mikroadenom olarak saptandı. ACTH salgılayan 17 adenomun; 7 tanesi (%41,2) makroadenom, 10 tanesi (%58,8) mikroadenom olarak saptandı.

Tablo 9: Adenom alt tipi ile adenom boyutu arasındaki ilişki

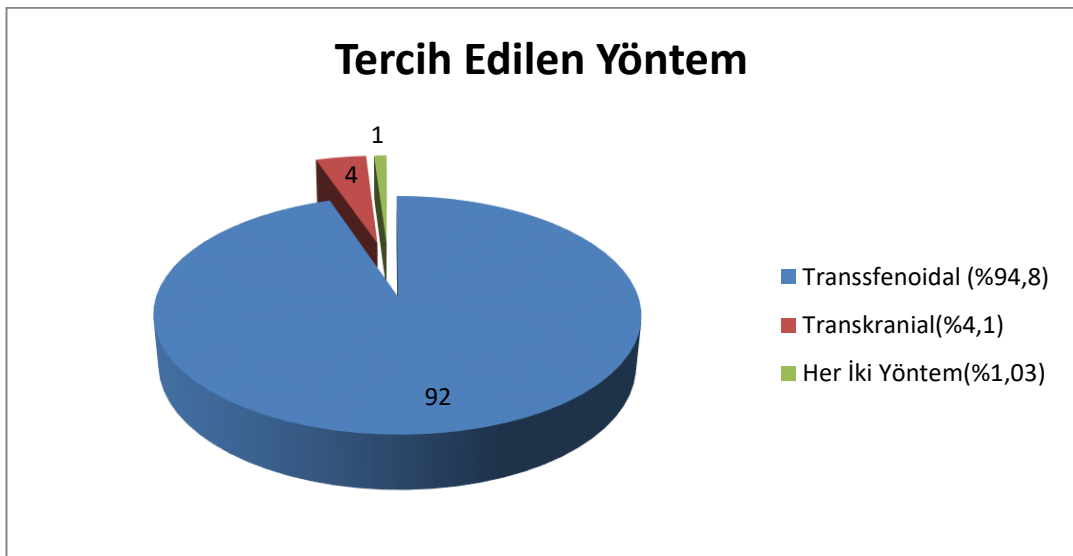
Adenom Alt Tipi	Adenom Boyutu	Sayı ve yüzdesi n (%*)
PRL Salgılayan Adenom	Makroadenom	51(53,7)
	Mikroadenom	44(46,3)
BH salgılayan Adenom	Makroadenom	28(68,3)
	Mikroadenom	13(31,7)
Non-fonksiyonel Adenom	Makroadenom	31(72)
	Mikroadenom	12(28)
Çoklu Hormon Salgılayan Adenom	Makroadenom	15(93,7)
	Mikroadenom	1(6,3)
ACTH Salgılayan Adenom	Makroadenom	7((41,2)
	Mikroadenom	10(58,8)

*% değerleri alt tiplerin kendi içlerinde ki sayılara göre belirlenmiştir



Şekil 7: Fonksiyonel Durum ile Adenom Boyutu Arasındaki İlişki

Hastalar uygulanan tedavi açısından incelendiğinde; 97 vakaya (%45,8) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan hastaların 92 tanesinde (%94,8) seçilen yöntem transsfenoidal yaklaşım iken; 1 vakada (%1,03) transkranial operasyon ve 4 vakada da (%4,1) her iki yöntem tercih edilmiştir. Transsfenoidal operasyon yöntemi tercih edilen hastaların ortalama tanı yaşı 44,3 yıl iken, transkranial yöntem seçilen tek hastanın yaşı 56 yıldır.



Şekil 8: Tüm adenomlarda tercih edilen cerrahi yöntemin dağılımı

Uygulanan tedavi yöntemler ile adenomun boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde 132 makroadenomun; 74 tanesine (%56,1) transsfenoidal operasyon, 4 tanesine (%3) hem transsfenoidal hem transkranial operasyon, 1 tanesine de (%0,8) transkranial operasyon uygulandığı saptanmıştır. Makroadenomların 53 tanesine (%40,2) herhangi bir cerrahi yöntem uygulanmamıştır. 80 mikroadenomun; 18 tanesine (%22,5) transsfenoidal operasyon uygulanmış olup, 62 tanesine (%77,5) cerrahi uygulanmamıştır. Mikroadenom grubunda transkranial operasyon tercih edilen hasta bulunmamaktadır.

Tablo 10: Adenom boyutu ile tercih edilen cerrahi yöntem

Adenom Boyutu	Operasyon Yöntemi			
	Transsfenoidal n (%)	Transkranial n (%)	Her İkisi n (%)	Operasyon yok n (%)
Makroadenom	74(56,1)	1(0,8)	4(3)	53(40,2)
Mikroadenom	18(22,5)	0(0,0)	0(0,)	62(77,5)

Prolaktin Salgılayan Adenomlu Hastalar:

Prolaktin salgılayan adenomlar, tüm hipofiz adenomu olgularının %44,8'ini (95 vaka) oluşturmaktadır. Bu vakaların 36 tanesi (%37,9) erkek, 59 tanesi (%62,1) kadın idi. Adenom boyutlarına bakıldığında; 51 vaka (%53,7) makroadenom, 44 vaka (%46,3) mikroadenom idi. Prolaktinomali hastaların ortalama tanı yaşı 40 yıl olarak saptandı.

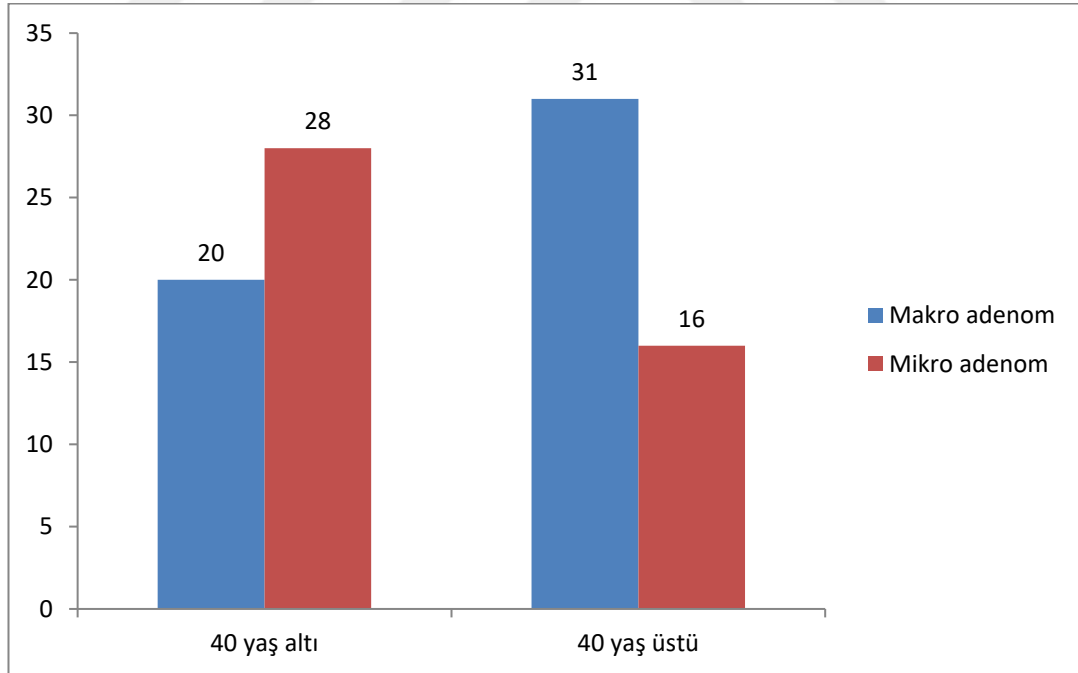
Tablo 11: PRL salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	N	%
Kadın	59	62,1
Erkek	36	37,9

Tablo 12: PRL salgılayan adenomların boyut dağılımı

	Hasta Sayısı	
	N	%
Makroadenom	51	53,7
Mikroadenom	44	46,3

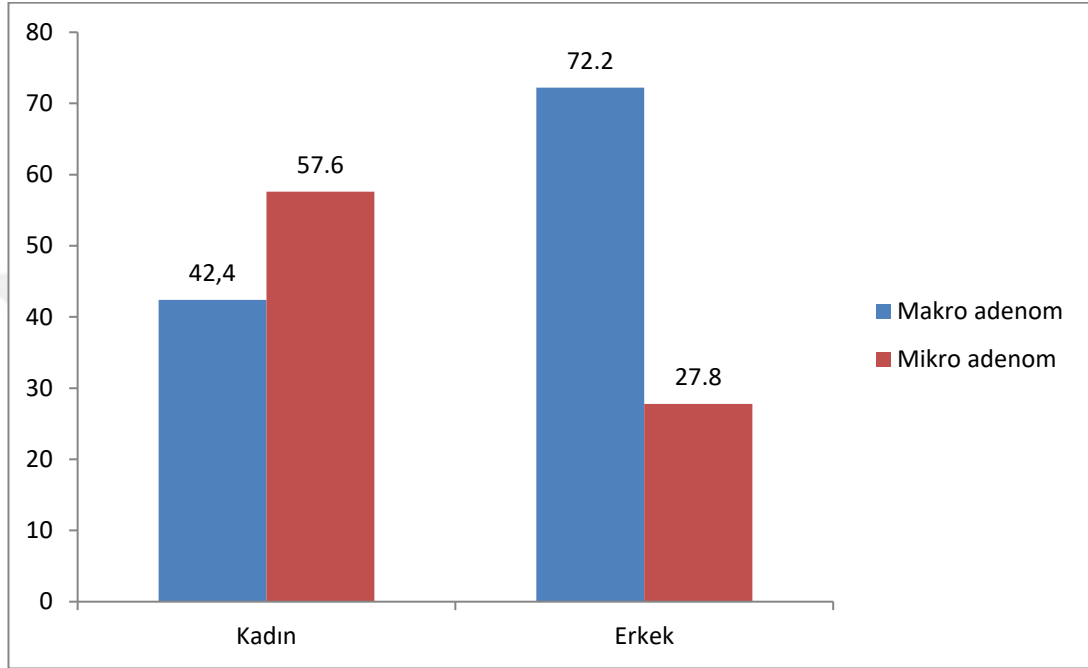
Prolaktinomalı hastaların tanı yaşı ortalaması 40 yıl idi. Tanı yaşı ortalamasına göre adenom boyutları değerlendirildiğinde 40 yaşın altında olan 48 hastanın; 20 tanesinde (%41,7) makroadenom, 28 tanesinde ise (%58,3) mikroadenom mevcut iken, 40 yaşın üstünde olan 47 hastanın; 31 tanesinde (%66) makroadenom, 16 tanesinde (%34) mikroadenom bulundu. Tanı alma yaşının 40 yaş altı veya üstü olma durumuna göre adenom boyutuna bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p 0,030).



Şekil 9: Tanı yaşı ile Adenom boyutu arasındaki ilişki

Cinsiyete göre adenom boyutu değerlendirildiğinde; erkek hastaların 26 tanesinde (%72,2) makroadenom, 10 tanesinde (%27,8) mikroadenom tespit edildi.

Kadın hastaların ise; 25 tanesinde (%42,4) makroadenom, 34 tanesinde (%57,6) mikroadenom tespit edildi. Prolaktinoma vakalarında erkek ve kadın cinsiyete adenomun boyutu açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p 0,009).



Şekil 10: Cinsiyete göre adenom boyutlarının dağılımı

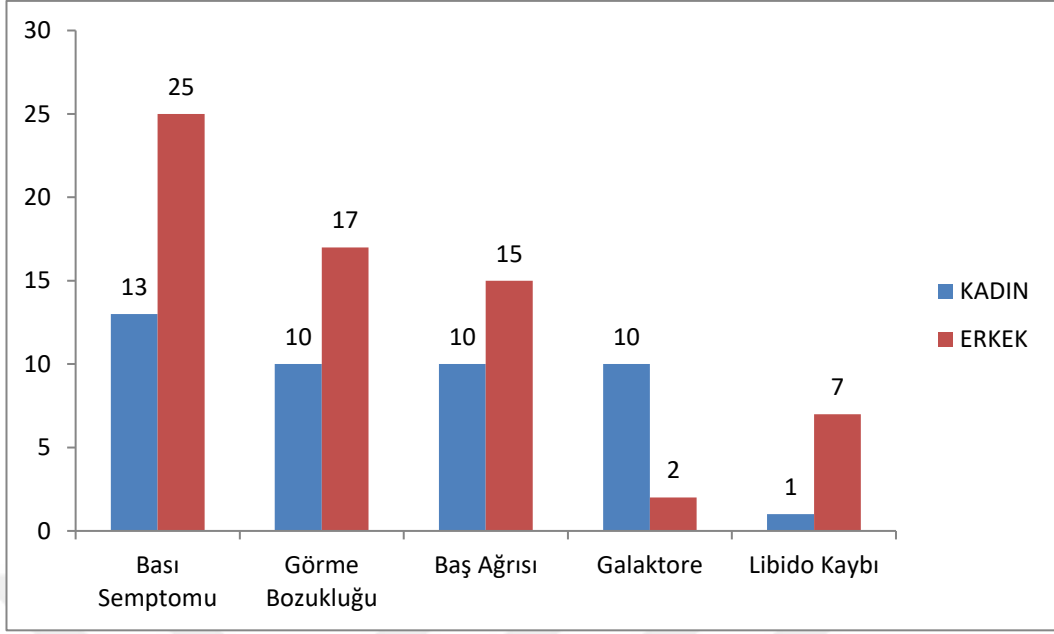
Prolaktin salgılayan adenom vakalarında tanı anında birçok semptom bulunmaktadır. Belirlenen en sık semptom bası semptomudur. Bu hastaların, 38'in de (%40,0) bası semptomu bulunmaktadır. Bu vakalarda ikinci sıklıkta görme bozukluğu (27 hasta, %28,4), üçüncü sıklıkta ise baş ağrısı (25 hasta, %26,3) başvuru şikayeti idi. 14 hastada (%14,7) adet düzensizliği, 12 hastada (%12,6) galaktore, 8 hastada (%8,4) libido kaybı bulunmaktaydı. 14 hastada ise (%14,7) non spesifik semptomlar saptandı.

Tablo 13: PRL salgılayan adenomlarda semptom sıklığı

Semptom	Semptom Sıklığı		Cinsiyet		p değeri
	n	%	Erkek	Kadın	
Bası Semptomu	38	40,0	25	13	0,000
Görme Bozukluğu	27	28,4	17	10	0,003
Baş Ağrısı	25	26,3	15	10	0,016
Adet Düzensizliği	14	14,7	0	14	0,001
Galaktore	12	12,6	2	10	0,125
Libido Kaybı	8	8,4	7	1	0,004
Non-spesifik	14	14,7	5	9	1,000

Vakaların cinsiyete göre başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; bası semptomları erkek hastaların %69,4'ünde (25 hasta) başvuru yakınması iken, kadın hastaların ise %22'sinde bulunmaktaydı ($p < 0,001$).

Prolaktinoma tanılı erkek hastaların 17'sinde (%47,2) görme bozukluğu varken, aynı semptom kadın hastaların 10'unda (%16,9) bulunmuştur. Görme kaybı açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p = 0,003$). Baş ağrısı yakınması erkek hastaların %41,7'inde (15 hasta) varken, kadın hastalarda bu oran %16,9 (10 hasta) olarak bulundu. Baş ağrısı yakınması ile cinsiyet durumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p = 0,016$). Galaktore yakınması erkek hastalarda %5,6 (2 hasta), kadın hastalarda ise %16,9 (10 hasta) olarak bulundu. Erkek hastaların 7'sinde (%19,4), kadın hastaların 1'inde (%1,7) libido kaybı bulundu. Galaktore yakınması ve libido kaybı ile cinsiyet durumu istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; galaktore yakınması ile anlamlı farklılık saptanmazken ($p = 0,125$), libido kaybında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,004$).



Şekil 11: Semptom ve cinsiyet ilişkisi

Prolaktinomali olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde 76 hastaya (%80) medikal tedavi, 11 hastaya (%11,6) cerrahi tedavi ve 7 hastaya (%7,4) cerrahi sonrası medikal tedavi uygulanmıştır. Üç hastaya (%3,2) ise gama kufe tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası 6 (%54,5) hastada nüks tespit edildi. Cerrahi olarak seçilen yöntem vakaların hepsinde transsfenoidal operasyon yöntemi idi. Kullanılan medikal tedaviler incelendiğinde; 61 vakaya (%64,2) kabergolin tedavisi, 10 vakaya (%10,5) bromokriptin tedavisi ve 2 vakaya (%2,1) kabergolin ve bromokriptin tedavisi ve 4 tanesine ise (%4,2) bromokriptin sonrası kabergolin tedavisi verilmişti. Vakaların 4'ünde (%4,2) sadece cerrahi tedavi uygulanmıştı.

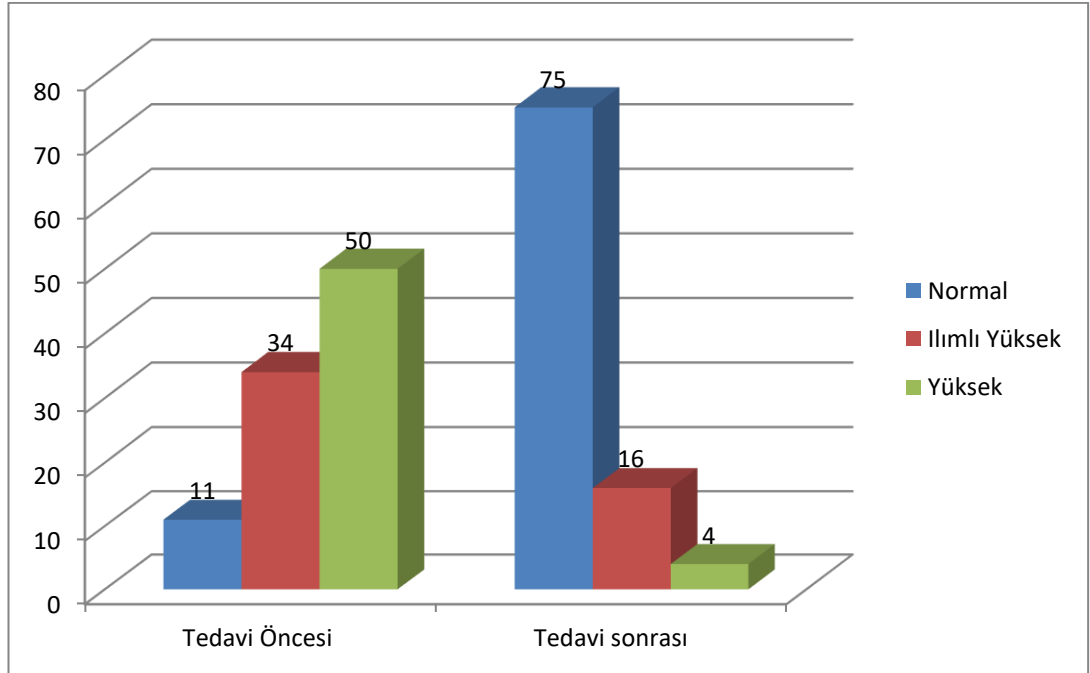
Tablo 14: PRL salgılayan adenomda tercih edilen tedavi yöntemleri

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı	
	n	%
Medikal Tedavi	76	80
Cerrahi Tedavi	11	11,6
Cerrahi ve Medikal Tedavi	7	7,4

Tablo 15: PRL salgılayan adenomda tercih edilen medikal tedavi çeşitleri

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı	
	N	%
Kabergolin	61	64,2
Bromokriptin	10	10,5
Kabergolin ve Bromokriptin	2	2,1
Bromokriptin sonrası kabergolin	4	4,2
Sadece cerrahi	4	4,2
Tedavi almayan	8	8,4

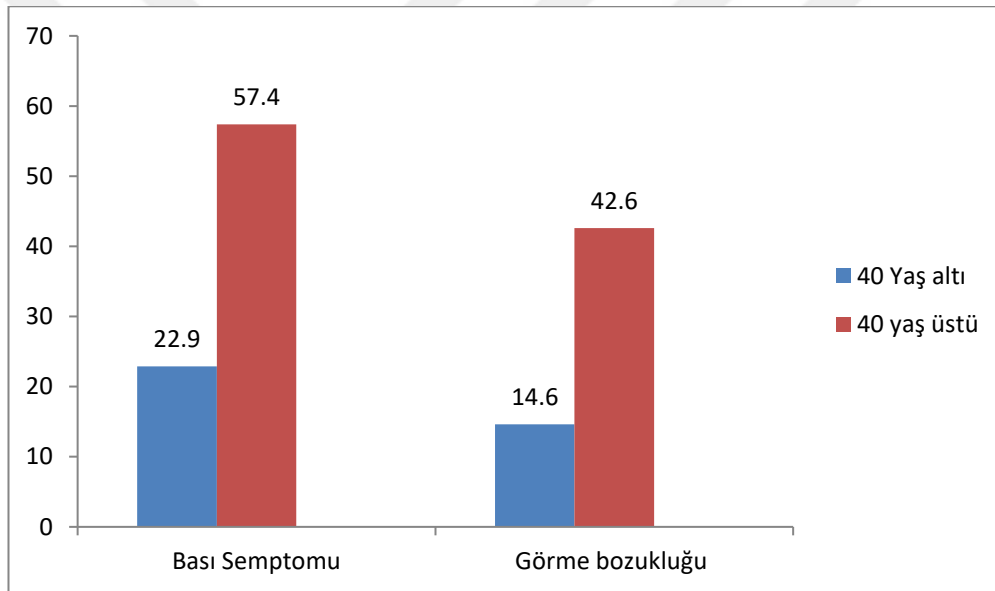
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası prolaktin değerlerine bakıldığında; tedavi öncesi 11 vakada (%11,6) PRL değerleri normaldi (PRL 0-23,3 ng/mL), 34 vakada (%35,8) ılımlı yüksekken (PRL 23,4-100 ng/mL), 50 vakada (%52,6) PRL değerleri anlamlı yüksekti (PRL >100 ng/mL). Tedavi sonrası (cerrahi ve/veya medikal tedavi) bakılan PRL düzeyleri ise; 75 hastada (%78,9) normal sınırlarda, 16 hastada (%16,8) ılımlı yüksek ve sadece 4 hastada (%4,2) yüksek saptandı.



Şekil 12: Tedavi öncesi ve sonrası PRL değerlerinin karşılaştırılması

Vakaların tanı yaşına göre semptomları değerlendirildiğinde; 40 yaş altı grupta 37 vakada (%77,1) bası semptomu bulunmazken, 11 vakada (%22,9) bası semptomu mevcuttu. 40 yaş üstü grupta ise 20 vakada (%42,6) bası semptomu varken, 27 vakada (%57,4) bası semptomu saptanmadı. Vakalar tanı yaşına göre bası semptomu açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tanı yaşı 40 yaş altı olan grupta sadece 7 vakada (%14,6) görme bozukluğu varken, 40 yaş üstü grupta ise 20 vakada (%42,6) görme bozukluğu mevcuttu. Görme kaybı açısından iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,005$).



Şekil 13: Tanı yaşı ile semptomların ilişkisi

Prolaktinomali hastalar adenom boyutu ve medikal tedaviye radyolojik cevap açısından değerlendirildiğinde; makroadenomu olan hastaların %78,4'ünde (40 hasta), mikroadenomu olan hastaların ise %52,3'ünde (23 hasta) medikal tedavi sonrasında radyolojik olarak rezidü tümörün devam ettiği görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$).

Medikal tedavi sonrası; tedavi çeşidine göre nüks ve remisyon oranları değerlendirildiğinde; kabergolin tedavisi ile remisyon oranı %54,7 nüks oranı %14,7, bromokriptin tedavisi ile remisyon oranı %9,5 nüks oranı %1,1, bromokriptin sonrası

verilen kabergolin tedavisi ile remisyon oranı %3,2 nüks oranı 1,1, sadece cerrahi tedavi ile remisyon oranı %3,2 nüks oranı %2,1 olarak saptandı.

Tablo 16: Tedavi çeşitleri ile remisyon ve nüks oranları

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı (Remisyon)		Hasta Sayısı (Nüks)	
	N	%*	n	%*
Kabergolin Tedavisi	52	54,7	14	14,7
Bromokriptin Tedavisi	9	9,5	1	1,1
Bromokriptin sonrası kabergolin tedavisi	3	3,2	1	1,1
Cerrahi tedavi	3	3,2	2	2,1

*% değeri 95 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

BH Salgılayan Adenomlu Hastalar:

Büyüme hormonu salgılayan adenomlar tüm olguların %19,3'ünü (41 vaka) oluşturmaktadır. Bu vakaların 23 tanesi (%56,1) erkek, 18 tanesi (%43,9) kadın olarak saptandı. BH salgılayan adenomlu hastaların ortalama tanı yaşı 48 yıl olarak bulundu.

Tablo 17: BH salgılayan adenomların cinsiyete göre dağılımı

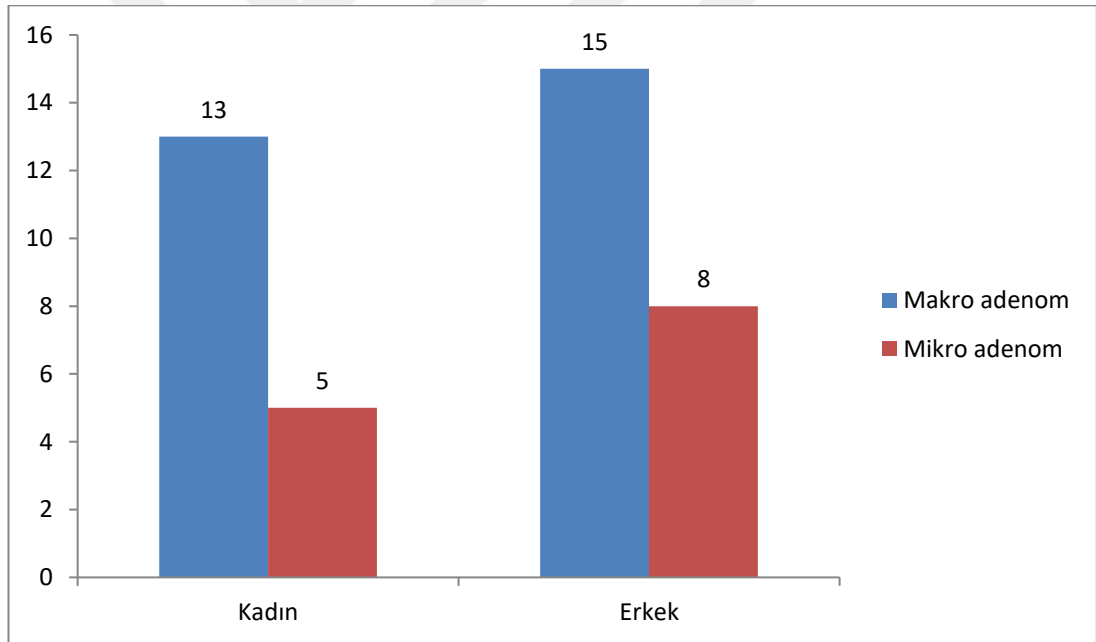
	Hasta Sayısı	
	N	%
Kadın	18	43,9
Erkek	23	56,1
Toplam	41	100,0

Akromegali hastalarının 28 tanesi (%68,3) makroadenom, 13 tanesi (%31,7) mikroadenom olarak saptandı.

Tablo 18: BH salgılayan adenomların boyutlarına göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	N	%
Makroadenom	28	68,3
Mikroadenom	13	31,7

Cinsiyete göre adenom boyutu değerlendirildiğinde; erkek hastaların 15 tanesinde (%65,2) makroadenom, 8 tanesinde (%34,8) mikroadenom tespit edildi. Kadın hastaların ise; 13 tanesinde (%72,2) makroadenom, 5 tanesinde (%27,8) mikroadenom tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p 0,888).



Şekil 14: BH salgılayan adenomlarda cinsiyet- adenom boyutu ilişkisi

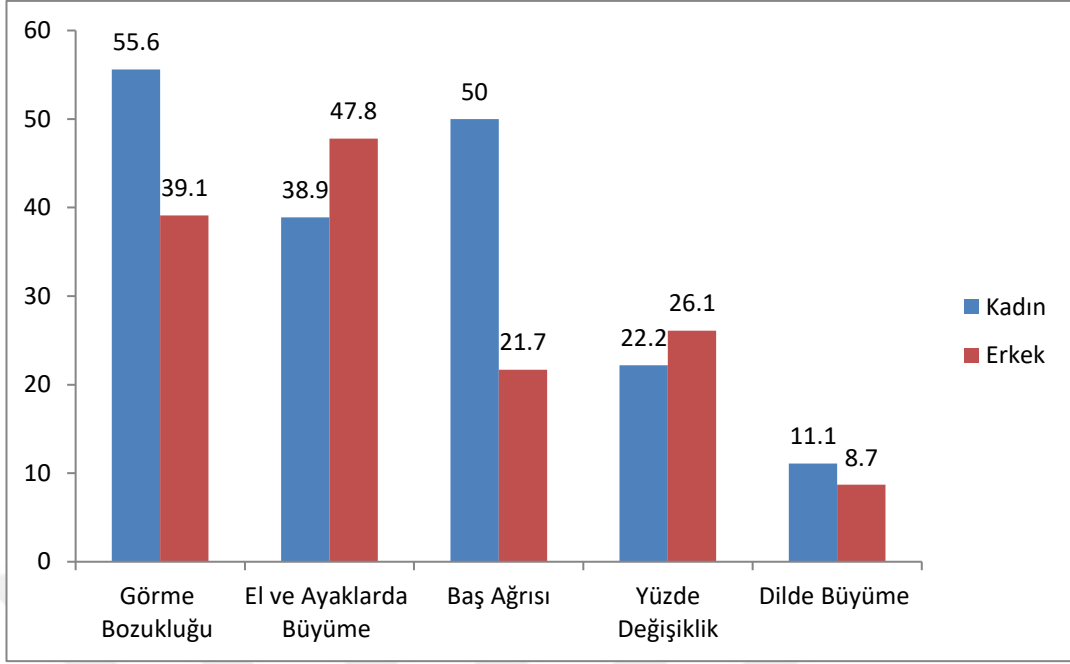
Büyüme hormonu salgılayan adenomlu hastalarda tanı anında birçok semptom bulunabilir. Bizim vaka grubunda en sık semptom görme bozukluğu idi ve vakaların 19'unda (%46,3) saptandı. İkinci sıklıkta bulunan semptom 18 hastanın (%43,9) tanımladığı ellerde ve ayaklarda büyüme idi. Üçüncü sıklıktaki baş ağrısı semptomu ise 14 hastada (%34,1) saptandı. On hastada (%24,4) yüzde değişiklik, 4 hastada

(%9,8) dilde büyüme ve 7 hastada (%17,1) non-spesifik semptomlar saptandı. Bazı hastalarda tanı anında birden fazla semptom aynı anda bulunmakta idi.

Tablo 19: BH salgılayan adenomlarda semptom sıklığı

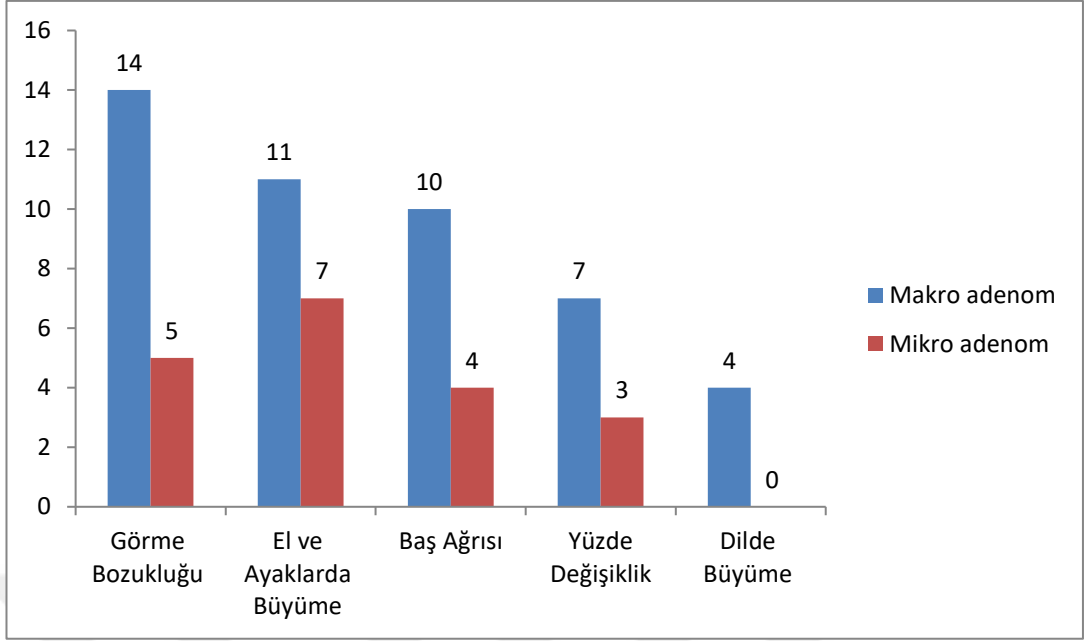
Semptom	Semptom Sıklığı	
	N	%
Görme Bozukluğu	19	46,3
Ellerde ve Ayaklarda büyüme	18	43,9
Baş Ağrısı	14	34,1
Yüzde Değişiklik	10	24,4
Dilde Büyüme	4	9,8
Non-spesifik	7	17,1

Cinsiyet ile semptomlar değerlendirildiğinde; görme bozukluğu kadınların %55,6'sında, erkeklerin %39,1'inde, el ve ayaklarda büyüme kadınların %38,9'unda, erkeklerin %47,8'inde, baş ağrısı erkeklerin %21,7 'sinde, kadınların %50'sinde, yüzde değişiklik erkeklerin %26,1'inde, kadınların %22,2'sinde, dilde büyüme erkeklerin %8,7 sinde kadınların %11,1 inde başvuru anında saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 15: Cinsiyet ve başvuru şikayeti dağılımı

Adenom boyutu ve semptomlar değerlendirildiğinde; görme bozukluğu olan 19 hastanın 5 tanesi (%26,3) mikroadenom, 14 tanesi (%73,7) makroadenom olarak saptandı. El ve ayaklarda büyüme olan 18 hastanın 7 tanesi (%38,9) mikroadenom, 11 tanesi (%61,1) makroadenom, baş ağrısı olan 14 hastanın 4 tanesi (%34,1) mikroadenom, 10 tanesi (%71,4) makroadenom, yüzde değişiklik olan 10 hastanın 3 tanesi (%30) mikroadenom, 7 tanesi (%70) makroadenom, dilde büyüme olan 4 hastanın hepsi makroadenom olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 16: Semptomlar ile adenom boyutu arasındaki ilişki

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomlu vakaların tedavi yöntemleri incelendiğinde 13 (%31,7) hastaya cerrahi tedavi, 7(%17,1) hastaya medikal tedavi, 18 (%43,9) hastaya cerrahi ve medikal tedavi uygulandığı görüldü. Bir hastaya (%2,4) cerrahi, medikal ve gama knife tedavileri hep birlikte uygulanmıştı. İki vaka (%4,9) ise tedavisiz takip edilmişti. Cerrahi yapılan 32 hastanın tamamında tercih edilen yöntem transsfenoidal operasyondur. Cerrahi uygulanan hastaların sadece 3 tanesinde re-operasyon yapılması gerekti.

Tablo 20: BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan tedavi şekilleri

Uygulanan Tedavi	Hasta Sayısı	
	N	%
Cerrahi	13	31,7
Medikal	7	17,1
Medikal + Cerrahi	18	43,9
Cerrahi + Medikal + Gama Knife	1	2,4
Tedavisiz	2	4,9

Medikal tedavi alan hasta grubu incelendiğinde; 12 hastanın (%48) octreotid, 8 hastanın (%32) lanreotid, 2 hastanın (%8) kabergolin, 2 hastanın (%8) lanreotid ve kabergolin, 1 hastanın (%4) octreotid+ lanreotid+ kabergolin tedavisi aldığı saptandı.

Tablo 21: BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan medikal tedavi çeşitleri

Uygulanan Tedavi Çeşidi	Hasta Sayısı	
	N	%
Octreotid	12	48
Lanreotid	8	32
Kabergolin	2	8
Lanreotid+ Kabergolin	2	8
Octreotid+ Lanreotid+ Kabergolin	1	4

Tedavi yöntemlerine göre remisyon oranları değerlendirildiğinde; cerrahi tedavi sonrası %37,5, medikal tedavi sonrası %28,6, cerrahi sonrası medikal tedavi alanlarda ise %72,2 remisyon oranları saptandı. Tedavisiz takip edilen iki hastanın; birinin tedaviyi kabul etmediği saptandı. Spontan remisyon gözlenen hastanın başlangıçta BH ve IGF-1 değerlerinin normalden yüksek olduğu ancak OGST sonucuna BH'da baskılanma olması nedeni ile tedavisiz takip edildiği saptandı. Takipte hastanın BH ve IGF- 1 değerlerinin normal aralığa gerilediği görüldü.

Tablo 22: BH salgılayan adenomlu olgularda uygulanan tedavi yöntemi sonrası remisyon oranları

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı		Yüzdesi %
	Toplam	Remisyon	
Cerrahi Tedavi	32	12	37,5
Medikal Tedavi	7	2	28,6
Cerrahi + Medikal Tedavi	18	13	72,2
Cerrahi+Medikal+ Gama knife	1	1	100
Tedavisiz	2	1	50

Cerrahi olan hastaların adenom boyutuna göre remisyon oranları değerlendirildiğinde; makroadenomu olan hastaların 8'inde (%34,8), mikroadenomlu hastaların ise 4'ünde (%44,4) cerrahi sonrası remisyon sağlandığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,696).

Tablo 23: Adenom boyutu ile cerrahi sonrası remisyon oranları

	Hasta Sayısı (Cerrahi operasyon uygulanan)		%
	Toplam	Remisyon	
Makroadenom	23	8	34,8
Mikroadenom	9	4	44,4

Medikal tedavi olarak octreotid veya lanreotid tedavisi verilen hastalar, tedavi sonunda remisyon açısından değerlendirildiğinde; octreotid tedavisi alanların 7'sinde (%63,6), lanreotid tedavisi alanların ise 5'inde (%71,4) remisyon sağlandığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:1,000).

Tablo 24: Octreotid veya lanreotid tedavisi alanlarda remisyon oranları

	Hasta Sayısı		%
	Toplam	Remisyon	
Octreotid	11	7	63,6
Lanreotid	7	5	71,4

Non-fonksiyonel Adenomlar:

Non-fonksiyone adenomlar tüm olguların %20,2'sini oluşturmaktadır. Non-fonksiyone adenomlu 43 hastanın 14 tanesi (%32,5) erkek, 29 tanesi (%67,5) kadın olarak saptandı. Non-fonksiyone adenomlu hastaların ortalama tanı yaşı 43,4 yıl olarak bulundu. Patolojik olarak alt tiplerine bakıldığında zaman bu vakaların 34'ünün (%79) null-cell adenom ve 9'unun da (%21) sessiz adenom olduğu görüldü.

Tablo 25: Non-fonksiyone adenomların cinsiyete göre dağılımı

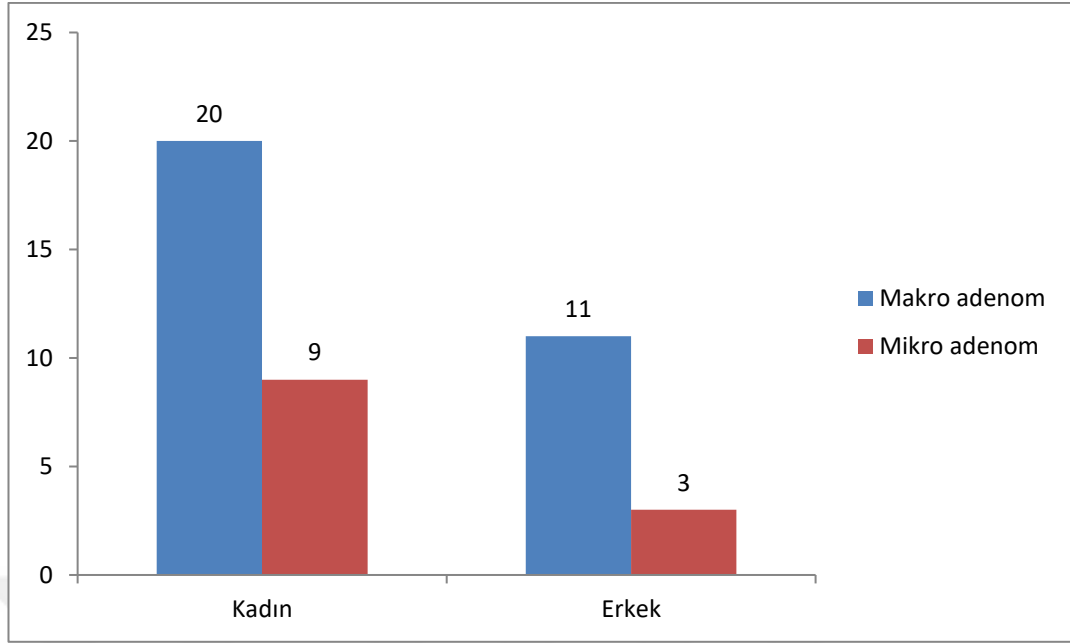
	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	29	67,5
Erkek	14	32,5
Toplam	34	100,0

Non-fonksiyone adenomu olan vakaların 31 tanesinde (%72) makroadenom, 12 tanesinde (%28) mikroadenom saptandı.

Tablo 26: Non-fonksiyone adenomların boyuta göre dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Makroadenom	31	72
Mikroadenom	12	28

Cinsiyete göre adenom boyutu değerlendirmesi yapıldığında; erkek hastaların 11 tanesinde (%78,5) makroadenom, 3 tanesinde (%21,5) mikroadenom; kadın hastaların ise; 20 tanesinde (%68,9) makroadenom, 9 tanesinde (%31,1) mikroadenom tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$)



Şekil 17: Non-fonksiyone adenomlarda cinsiyet- adenom boyutu ilişkisi

Non-fonksiyone adenomlu hastalarda tanı anında birçok semptom bulunabilir. Bizim hasta grubunda en sık semptom baş ağrısı idi ve hastaların 20'sinde (%46,5) bulunmaktaydı. İkinci sıklıkta görülen semptom ise 16 (%37,2) vakada tariflenen görme bozukluğu idi. Sadece bir (%2,3) hastada ise cinsel isteksizlik saptandı.

Tablo 27: Non-fonksiyone adenomlarda semptom sıklığı

Semptom	Semptom Sıklığı	
	N	%*
Baş Ağrısı	20	46,5
Görme Bozukluğu	16	37,2
Non-spesifik semptom	7	16,3
Cinsel İsteksizlik	1	2,3

*% değeri 43 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Non-fonksiyone adenomlu olgular uygulanan tedavi açısından değerlendirildiğinde 14 (%32,5) hastaya sadece cerrahi tedavi, 7 (%16,2) hastaya cerrahi ve medikal tedavi, 6 (%13,9) hastaya medikal tedavi uygulandı. Üç (%6,9) hastaya cerrahi ve gama knife tedavisi uygulandı. On üç (%30,2) hasta ise tedavisiz takip edildi. Cerrahi yapılan hastalarda transsfenoidal operasyon tercih edildi. Sadece

bir tanesinde transkranyal operasyon yapıldı. Bu hastaların üçünde re-operasyon yapılması gerekti.

Tablo 28: Non-fonksiyone adenomlu olgularda uygulanan tedavi şekilleri

Uygulanan Tedavi	Hasta Sayısı	
	N	%
Cerrahi	14	32,5
Medikal	6	13,9
Medikal + Cerrahi	7	16,2
Cerrahi + Gama Knife	3	6,9
Tedavisiz	13	30,2

Adenom boyutuna göre operasyon ihtiyacına bakıldığında; makroadenomu bulunan 31 vakanın 24'üne (%55,8) cerrahi tedavi yapıldı, mikroadenom olan 12 vakanın hiçbirine operasyon önerilmedi.

Çoklu Hormon Salgılayan Adenomlu Hastalar:

Çoklu hormon salgılayan adenomlar, tüm hipofiz adenomu olgularının %7,5'ini (16 vaka) oluşturmaktaydı. Bu vakaların 8'i (%50) erkek, 8'i (%50) kadın idi. Bu vakaların ortalama tanı yaşı 44,8 yıl olarak saptandı. Adenom boyutlarına bakıldığında; 15 hastada (%93,7) makroadenom, 1 hastada ise (%6,3) mikroadenom tespit edildi.

Tablo 29: Çoklu hormon salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	8	50
Erkek	8	50

Tablo 30: Çoklu hormon salgılayan adenomlarda boyut dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Makroadenom	15	93,7
Mikroadenom	1	6,3

Çoklu hormon salgılayan adenomlu hastalarda tanı anında birçok semptom bulunmaktaydı. Belirlenen en sık semptom baş ağrısı idi ve vakaların 10'unda (%62,5) saptandı. İkinci sıklıkta 8 hastanın (%50) tariflediği akral büyüme ve yüz hatlarında kabalaşma, üçüncü sıklıkta ise 3 hastada (%18,7) görme bozukluğu ve 2 hastada (%12,5) non spesifik semptomlar bulunmakta idi. Bazı hastalarda birden fazla semptom bulunduğu saptandı.

Tablo 31: Çoklu hormon salgılayan adenomlarda semptom sıklığı

Semptom	Semptom Sıklığı	
	N	%
Baş Ağrısı	10	62,5
Akral Büyüme ve Yüz Hatlarında Kabalaşma	8	50
Görme Bozukluğu	3	18,7
Non Spesifik	2	9,5

Tedavi seçimlerine bakıldığında, tüm hastalara operasyon yapılmıştı ve hastaların tümünde seçilen cerrahi yöntem transsfenoidal operasyon idi. Sadece bir hastaya gama knife tedavisi uygulanmıştı. Cerrahi sonrası 3 hastaya (%18,7) ise medikal tedavi verilmişti.

Cerrahi sonrası alınan materyalin patolojik incelemesinde vakaların 12'sinde BH pozitifliği, 10'unda PRL pozitifliği, 3'ünde TSH pozitifliği, 5'inde FSH pozitifliği, 2'sinde ACTH pozitifliği saptandı. 6 vakada hem PRL hem de BH pozitifliği bulunmaktaydı.

ACTH Salgılayan Adenomlu Hastalar:

ACTH salgılayan adenomlar, tüm hipofiz adenomu olgularının %8'ini oluşturmaktaydı. Vakaların 4 tanesi (%23,5) erkek, 13 tanesi (%76,5) kadın idi. ACTH salgılayan adenomlu hastaların ortalama tanı yaşı 46 yıl olarak saptandı. Adenom boyutlarına bakıldığında; vakaların 7'sinde (%41,2) makroadenom, 10'nunda (%58,8) mikroadenom bulunmaktaydı.

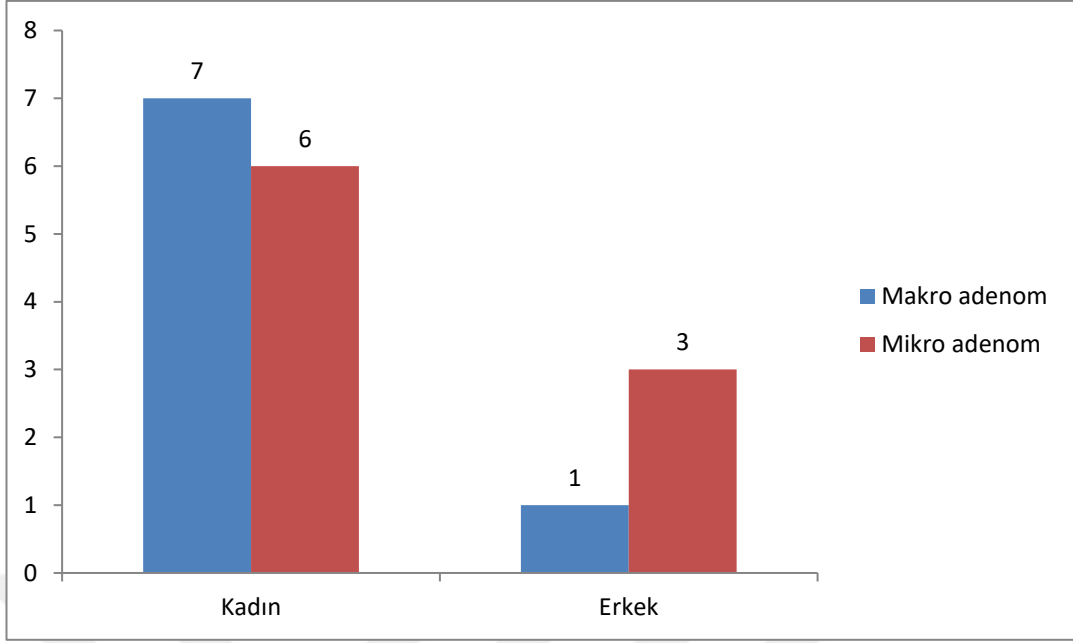
Tablo 32: ACTH salgılayan adenomlarda cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	13	76,5
Erkek	4	23,5

Tablo 33: ACTH salgılayan adenomların boyut dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Makroadenom	7	41,2
Mikroadenom	10	58,8

Cinsiyete göre adenom boyutu değerlendirmesi yapıldığında; erkek hastaların 1 tanesinde (%25) makroadenom, 3 tanesinde (%75) mikroadenom tespit edildi. Kadın hastaların ise; 7 tanesinde (%53,8) makroadenom, 6 tanesinde (%46,2) mikroadenom tespit edildi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,603$).



Şekil 18: Cinsiyet ile adenom boyutu ilişkisi

ACTH salgılayan adenomlu hastaların tanı anındaki semptomlarına bakıldığında; belirlenen en sık semptom kilo almadır ve 5 vakada (%29,4) bulunmaktaydı. İkinci sıklıkta 4 hastada (%23,5) baş ağrısı, üçüncü sıklıkta 3 hastada (%16,7) görme bozukluğu yakınması mevcuttu. İki hastada (%11,8) cushingoid görünüm, 2 hastada (%11,8) regüle olmayan kan şekeri düzensizliği, bir hastada (%5,9) kıllanma artışı ve bir hastada (%5,9) ise kolay morarma şikayeti mevcuttu.

Tablo 34: ACTH salgılayan adenomlarda ilk başvuru şikayeti

Semptom	Semptom Sıklığı	
	N	%
Kilo Artışı	5	29,4
Baş Ağrısı	4	23,5
Görme Bozukluğu	3	17,6
Cushingoid Görünüm	2	11,8
Regüle olmayan kan şekeri yüksekliği	2	11,8
Kıllanma Artışı	1	5,9
Kolay Morarma	1	5,9

Bu vakaların 14'üne (%82,3) operasyon uygulanmıştı ve tercih edilen operasyon yöntemi transsfenoidal cerrahi idi. Sadece bir hastada re-operasyon yapıldı. Gama knife hiçbir hastaya uygulanmadı.

Adenom boyutu ile uygulanan tedavi arasındaki ilişkiye bakıldığında; makroadenomu olan 7 vakanın 6'sına (%85,7), mikroadenomu olan 10 vakanın 8'ine (%80) operasyon uygulandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,00$).

FSH-LH Salgılayan Adenomlu Hastalar:

Yapılan tetkiklerde çalışmaya alınan 212 vakada izole FSH-LH salgılayan adenom saptanmadı.

TSH salgılayan Adenomlu Hastalar:

Yapılan tetkiklerde çalışmaya alınan 212 vakada izole TSH salgılayan adenom saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücreden köken alan benign karakterde olan neoplazilerdir. Sellar ve parasellar bölgelede yer kaplayan kitleler içinde en sık gözlenen lezyonlardır. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemenin artması nedeni ile saptanma sıklıkları artmıştır. Klinik olarak tanı konulmuş hipofiz adenomları intrakranial tümörlerin %10'unu oluşturmaktadır. Klinik olarak bulgu vermeyen ancak yapılan otopsi serilerinde saptanan hipofiz adenomu oranı ise %30'a kadar çıkmaktadır (44,45).

Tahmin edilen hipofiz adenomlarının prevalansı genel popülasyonda yaklaşık %17 iken, Avrupa'dan yapılan son kesitsel çalışmalar, hipofiz adenomlarının prevalansının üç ila beş kat daha fazla olduğunu göstermiştir(43). Hipofiz adenomlarının prevalansı yaşla birlikte artar, tanı yaşı 30 ile 60 arasında iken, tanı sırasındaki ortalama yaş 39 ila 44 yıldır(46). Nüfusu temel alan çalışmaların tümü kadınlarda daha genç yaşlarda ortaya çıktığı ve mikroadenom oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Hipofiz adenomları büyüklüklerine, kavernoöz sinüslere yayılma derecelerine ve klinik fonksiyonlarına veya hormon üretme yeteneklerine göre sınıflandırılabilir (49-51).

Hipofiz tümörleri fonksiyonel durumuna, büyüklüğüne ve / veya kapladığı alana bağlı olarak çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilir. Hipofiz adenomlu hastalarda adenomun kitle etkisi ile ilgili oluşan en önemli semptom baş ağrısıdır. Sonrasında görme bozuklukları bulunmaktadır. Hipofiz tümörleri görme keskinliğinde azalma veya görme kaybına yol açabilir. Hipofiz adenomlu hastalarda görülen hormonal değişiklikler ya hormon hipersekresyon sendromları ve/veya hormon yetersizliği şeklinde olabilir.

Çalışmamıza alınan 212 olgunun %59,9'u kadın, %40,1'i erkek hasta idi. Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 78 yıl arasında seyretmekte olup, yaş ortalaması 42,8 yıl idi. Kadınlarda yaş ortalaması 41,7 yıl, erkeklerde 44,5 yıl olarak saptandı. Hastaların %62,3'ünde hipofizer makroadenom, %37,7'sinde hipofizer mikroadenom saptandı. Makroadenomlarda tanı yaşının (ortalama: 44,8 yıl) mikroadenomlara göre

(ortalama:39,7 yıl) daha ilerde olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p 0,01).

Raappana ve arkadaşlarının 1992-2007 yılları arasında Kuzey Finlandiya’da yaptıkları 164 hastalık çalışmada hipofiz adenomu olgularının %71,3’ünün kadın, %28,7’sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu olguların tanı anındaki yaşları 13 ile 81 yıl arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı kadınlar için 36 yıl ve erkekler için 50 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların %46,3’ünde makroadenom mevcut iken, %53,7’sinde mikroadenom saptanmıştır(104).

Daly ve arkadaşları tarafından Belçika’da yapılan hipofiz adenomlu 68 vakalı çalışmada olguların %67,6’sı kadın, %32,4’ü erkek olarak bildirildi. Bu vakaların tanı anındaki yaşları 12 ile 86 yıl arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 40,3 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %57,4’ünde mikroadenom mevcut iken, %42,6’sında makroadenom saptanmıştır(105).

Çalışmamızda kadın vakaların oranı erkek vakalardan fazla bulunmuş olup bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu. Fakat adenom boyutları açısından bakıldığında da Finlandiya ve Belçika’da yapılan çalışmalarda mikroadenomlar makroadenomlardan fazla iken bizim yaptığımız çalışmada makroadenom sayısı mikroadenomlardan daha fazladır. Bu farklılık nedeni olarak ön planda hastaların ortaya çıkan semptomlarını önemsemedikleri veya fark etmedikleri ve bu nedenle hastane başvurularının geç olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda olguların %44,8’i prolaktin salgılayan adenom, %20,2’si non-fonksiyonel adenom, %19,3’ü BH salgılayan adenom, %8’i ACTH salgılayan adenom olarak bulundu. TSH veya FSH-LH salgılayan adenom bulunmazken vakaların %7,5’inde birden fazla hormon salgılayan adenom saptandı.

Tjörnstrand ve arkadaşlarının 2001-2011 yılları arasında Batı İsveç’te yaptıkları 592 hastalık bir çalışmada non-fonksiyone adenomlar %54,1, PRL salgılayan adenomlar %31,6, BH salgılayan adenomlar %9, ACTH salgılayan adenomlar %4,2, TSH salgılayan adenomlar %0,7 ve gonadotropin salgılayan adenomlar %0,2 olarak bildirilmiştir(106).

McComb ve arkadaşlarının hipofiz adenomlarının patolojisini araştırmak için yaptığı 107 hastalık otopsi çalışmasında PRL salgılayan adenomlar %43, BH

salgılayan adenomlar %2,8 ve ACTH salgılayan adenomlar %4,9 olarak değerlendirilmiştir(107).

Fernandez ve arkadaşlarının 2009 yılında İngiltere’de yaptıkları 63 vakalı çalışmada da, PRL salgılayan adenomların %57, non-fonksiyone adenomların %28, BH salgılayan adenomların %11, ACTH salgılayan adenomların %2 oranında olduğu bildirildi(108).

Çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında; literatür bilgileri ile uyumlu olarak prolaktinomalar en sık görülen hipofiz adenomlarıdır. İkinci sırada non-fonksiyone adenomlar yer alırken 3. sıklıkta büyüme hormonu salgılayan adenomlar yer almaktadır. Tjörnstrand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise non-fonksiyone adenomlar fonksiyonel adenomlardan daha sık görülerek birinci sırada bildirilmiştir(106).

Fernandez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise non-fonksiyone hipofiz adenomları prolaktin salgılayan adenomlardan sonra 2. sırada görülmüştür(108). Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmamızda prolaktin salgılayan 95 adenomun; %53,7’si makroadenom, %46,3’ü mikroadenom olarak saptandı. Non-fonksiyonel 43 adenomun; %72’si makroadenom, %28’, mikroadenom olarak, BH salgılayan 41 adenomun; %68,3’ü makroadenom, %31,7’si mikroadenom olarak saptandı. Birden fazla hormon salgılayan 16 adenomun; %93,7’si makroadenom, %6,3’ü mikroadenom olarak saptandı. ACTH salgılayan 17 adenomun; %41,2’si makroadenom, %58,8’i mikroadenom olarak saptandı.

Tjörnstrand ve arkadaşları tarafından Batı İsveç’te yapılan çalışmada 187 prolaktinoma olgusunun %37’si makroadenom, %63’ü mikroadenom olarak, non-fonksiyone adenom olan 320 olgunun %82’si makroadenom ve %18’i mikroadenom olduğu bildirildi. Çalışmada 3. sıklıkta görülen akromegalide ise 53 olgunun %77’si makroadenom saptanırken, %23 olguda mikroadenom saptanmıştır. ACTH salgılayan 25 adenomun; %28’i makroadenom, %72’si mikroadenomdur. Sadece 4 hastada TSH üreten adenom saptanmış olup, bütün olgularda makroadenom olarak bildirildi(106).

Fernandez ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı çalışmada hipofiz adenomu olan 63 vakanın %58,7’si mikroadenom, %41,3’ü makroadenom olduğu bildirildi. Alt grup ayrılması yapıldığında; 36 prolaktinoma olgusunun %80,6’sı mikroadenom,

%19,4'ü makroadenom olarak, non-fonksiyone adenom olan 18 olgunun ise %66,7'sinin makroadenom ve %33,3'ünün mikroadenom olduğu saptanmış. Bu çalışmada; önceki çalışmada da olduğu gibi 3. sıklıkta görülen akromegalide ise 7 olgunun %85,7'sinde makroadenom saptanırken, %14,3 olguda mikroadenom saptanmıştır. ACTH salgılayan 1 adenom saptanmış olup, bulunan tek adenom mikroadenom olarak bildirildi(108).

Raappana ve arkadaşlarının Kuzey Finlandiya'da hipofiz adenomu olan 300 vakada yaptığı çalışmada ise; hastaların %36,7'sinde mikroadenom, %63,3'ünde makroadenom olduğu bildirildi. Non-fonksiyone adenom olan 154 olgunun %82'si makroadenom ve %18'i mikroadenom olarak, 84 prolaktinoma olgusunun %73'ü mikroadenom, %27'si makroadenom olarak saptanmış. Akromegalide ise 40 olgunun %77,5'inde makroadenom saptanırken, %22,5'inde mikroadenom saptanmıştır. ACTH salgılayan 19 adenom saptanmış olup, %37'si makroadenom ve %63'ü mikroadenom olarak bildirildi(104).

Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak BH salgılayan ve non-fonksiyone olan hipofiz adenomlarında makroadenom, ACTH salgılayan adenomlarda ise mikroadenomlar fazla bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda prolaktin salgılayan adenomlarda makroadenomlar mikroadenomlardan daha fazla bulundu. Bu farklılık ön planda çalışmamızda ki prolaktinomali erkek hastaların sayısının kadın ve makroadenomlu hasta sayısından fazla olması ile ilişkili düşünülmüştür. Prolaktinomali hastaların ilk geliş şikayetleri içinde en fazla görülenleri bası semptomları (baş ağrısı, görme bulanıklığı) olmuştur. Bu da bize hastaların daha geç başvurduğunun bir göstergesi olabilir.

Hiperprolaktinemiye bağlı başlıca klinik bulgular adet düzensizliği, galaktore, infertilite, libido kaybı, impotans, jinekomasti ve puberte gecikmesidir. Baş ağrısı, görme alanı defekti, hipopituitarizm bulguları, kranial sinir tutulumları (kavernöz sinus sendromu) ve rinore de kitlenin bası etkisine bağlı görülebilir(9).

Colao ve arkadaşlarının hiperprolaktinematik hastaların semptomlarını cinsiyete göre karşılaştırdıkları çalışmada kadınlarda adet düzensizliğini %70, galaktoreyi %52, infertiliteyi %41, baş ağrısını %40 ve görme alanı defektini %12 sıklığında belirtmişlerdir. Aynı çalışmada erkeklerde ise semptomlar, libido kaybı-impotans

%84, baş ağrısı %31, galaktore %14, görme alanı defekti %38 ve infertilite %18 olarak belirtilmiştir(109).

Çalışmamızda prolaktinoma tanısı alan hastalarında %40,0'ında geliş şikayeti bası semptomu, %28,4'ünde görme bozukluğu, %26,3'ünde baş ağrısı şikayeti bulunmakta idi. Hastaların %14,7'sinde adet düzensizliği, %12,6'sında galaktore, %8,4'ünde libido kaybı bulunmaktaydı. Hastaların cinsiyet ve başvuru bulguları değerlendirildiğinde; bası semptomu ile başvuran erkek hasta oranı %69,4 iken kadın hasta oranı %22'dir. Bu oranlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p 0,00).

Prolaktinoma tanısı olan erkek hastaların %47,2'sin de görme bozukluğu varken, aynı semptom için kadın hastaların %16,9'un da bulundu. Her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,003). Baş ağrısı erkek hastaların %41,7'sinde, kadınların ise %16,9'unda tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p:0,016). Galaktore açısından cinsiyet farklılığına bakıldığında erkek hastalarda oran %5,6 iken, kadın hastalarda oran %16,9 dur. Erkek hastaların %19,4'ünde, kadın hastaların %1,7'sinde libido kaybı tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,04).

Shimon ve arkadaşlarının İsrail'de yaptığı prolaktinoma tanısı alan 65 yaş üstü 28 erkek hastanın alındığı çalışmada; hastaların %39,2'sinde erektil disfonksiyon, %21,4'ünde hipogonadizm bulguları saptanmıştır. Hastaların %10,7'sinde osteoporoz bulunurken, %14,3'ünde güçsüzlük, %3,6'sında hemianopsi, %7,2'sinde baş ağrısı ve %3,6'sında hastada retinal değişiklikler saptanmış. 28 hastanın %35,7'sinde prolaktinoma insidental olarak saptanmıştı(110).

Kharlip ve arkadaşlarının 2009 yılında kabergolin tedavisinin bırakılması ile ilgili yaptıkları çalışmada; çalışmaya alınan 46 hiperprolaktinemili hastanın %91,3'ünde prolaktinoma olduğu ve bu hastaların %45,7'sinde adet düzensizliği, %41,3'ünde galaktore, %26'sında libido azalması, %21,7'sinde baş ağrısı ve %6,5'inde görme değişikliği olduğu bildirildi. Görme değişikliğinin saptandığı hastaların tamamının adenomunun makroadenom olduğu saptandı(111).

Prolaktinomalarda tedavi yönteminin seçiminde tümör boyutları, serum PRL seviyesi, hastanın yaşı, cerrahi riski, hastanın medikal tedaviye uyumu ve fertilitiyi istemesi gibi faktörler rol oynar(112).

Prolaktinomalarda tedavide amaç tümör kitlesinin azaltılması, hiperprolaktineminin düzeltilmesi, anterior pituiter fonksiyonun korunması ve prolaktin seviyelerinin normale düşmesidir. Çünkü devam eden hiperprolaktinemi osteoporoz ve hipogonadizm gibi hormonal ve metabolik sonuçlara neden olabilir(113).

Prolaktinomalarda primer tedavi medikaldir. Dopamin agonistleri, klinik semptomları düzeltmede, prolaktin düzeylerini ve tümör hacmini kontrol etmede etkili olduklarından medikal tedavide tercih edilen birinci basamak ilaçlardır ve iyi tolere edilirler(114).

Kabergolin, birçok ülkede 15 yıldan fazla bir süredir tercih edilen tedavi olmuştur; Mikroadenomlu hastaların % 90'ında ve makroadenomlu hastaların % 80'inde haftalık ortalama ~1.0 mg dozda kullanıldığında prolaktin seviyelerinin normalleşmesini sağlamaktadır(115).

Dopamin agonistlerine karşı yapılan dirençle ilgili büyük bir incelemede, kabergolin ile bromokriptin karşılaştırıldığında kabergolinde daha düşük bir direnç oranı bildirmiştir. Bromokriptin ile tedavi edilen 1.022 hastanın %76'sında normal prolaktin seviyelerine ulaşırken, kabergolin ile tedavi edilen 612 hastanın % 86'sında normal prolaktin seviyelerine ulaşılmıştır (116).

Cerrahi tedavi, doz artışına rağmen devam eden dopamin agonist direnci olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir. Dopamin agonist tedavisinin yaygın olarak kullanılmasından önce, mikro ve makro prolaktinomların ana tedavisi cerrahi idi(117).

Hem dopamin agonisti tedavisi hem de cerrahi tedavi, iyi etkinlik ve güvenlik profilleri ile benzerdir. Son zamanlarda, medikal ve cerrahi tedavileri karşılaştıran bir meta-analizde uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanmasında cerrahi tedavinin önemli ölçüde daha başarılı olduğu bildirildi(118).

Prolaktinomalı olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde hastaların %80'ine medikal tedavi, %11,6'sına cerrahi tedavi ve %7.4'üne cerrahi tedavi sonrası medikal tedavi uygulandı. Olguların %3,2'sine ise gama knife tedavisi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların %2,1'inde nüks belirlendi. Cerrahi uygulanan hastalarda seçilen yöntem hastaların hepsinde transsfenoidal operasyon yöntemi idi. Verilen medikal tedaviler gözden geçirildiğinde 76 hastanın; %64,2'sine kabergolin tedavisi, %10,5'ine bromokriptin tedavisi ve %2,1'ine kabergolin ve

bromokriptin ve %4,2'sine bromokriptin sonrası kabergolin tedavisi verildiği saptandı. Hastaların sadece %4,2'sine cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. Medikal tedavi sonrası; tedavi çeşidine göre nüks ve remisyon oranları değerlendirildiğinde; kabergolin tedavisi ile remisyon oranı %54,7 nüks oranı %14,7, bromokriptin tedavisi ile remisyon oranı %9,5 nüks oranı %1,1, bromokriptin sonrası verilen kabergolin tedavisi ile remisyon oranı %3,2 nüks oranı 1,1, bromokriptin ve kabergolin birlikte alanlarda remisyon sağlanmazken, nüks oranı %2,1, sadece cerrahi tedavi ile remisyon oranı %3,2 nüks oranı %2,1 olarak saptandı.

Kharlip ve arkadaşlarının çalışmasında 42 hastanın %28,6'sında kabergolin tedavisi öncesi bromokriptin tedavisi aldığı, %52,3'ünde ise tedavi kesildikten sonra rekürrens olduğu ve bu rekürrens saptanan hastaların %72,7'sinin mikroadenoma sahip olduğu bildirildi(111).

Doğanşen ve arkadaşlarının İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesinde yaptıkları, prolaktinoma tanısı almış 50 kadın ve 17 erkek toplam 67 medikal tedavi almış olan hastanın dahil edildiği çalışmada; hastaların %34'ünde mikroadenom ve %66'sında makroadenom tespit edilmiş. Kadın hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında %90'nında galaktore, %86'sında sekonder amenore, %16'sında infertilite, %30'unda baş ağrısı ve %12'sinde görme alanı defekti tespit edilmiş. Erkek hastaların ise, %88'inde impotans ve libido kaybı, %12'sinde infertilite, %82'sinde baş ağrısı ve %76'sında görme alanı defekti tespit edilmiş. Hastalar tedavileri açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların %56,7'si bromokriptin ve %43,3'ü kabergolin tedavisi almış. Hastaların %53,7'sinde dopamin agonist tedavisi bırakıldıktan sonra rekürrens meydana gelmiş. Remisyon oranı ise %46 olarak belirtilmiş. Mikroprolaktinomalarda remisyon oranı %65 iken makroprolaktinomalarda bu oran %36 olarak tespit edilmiş. Bromokriptin tedavisi alan hastalarda remisyon oranı %39 iken, kabergolin tedavisi alan hastalarda remisyon oranı %55 olarak bildirildi(119). Bizim çalışmamızda da kabergolin tedavisi sonrası remisyon oranı (%54,7) Doğanşen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur.

Prolaktinomalı hastalarda adenom boyutu ve medikal tedavi sonrası rezidü durumu değerlendirildiğinde; makroadenomlu hastaların %78,4'ünde medikal tedavi sonrası radyolojik görüntülemelerde rezidünün devam ettiği, mikroadenomlu hastaların

ise %52,3'ünde radyolojik görüntülemeye rezidünün devam ettiği görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,013).

Akromegali büyüme hormonun hipersekresyonu ve bunun sonucunda IGF-1 düzeylerinin arttığı ve bu artışlara ikincil olarak meydana gelen birçok sistemi etkileyen kronik bir hastalıktır(120). BH salgılayan adenomlar tüm pituiter tümörlerin %20'sini oluşturur(121).

Akromegali hastalarında %95'ten fazla sebep somatotrop hücrelerden kaynaklı hipofiz adenomudur(80). Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülürler. En sık hayatın dördüncü veya beşinci dekatında görülürler(121). Çalışmamızda BH salgılayan adenomlar tüm olguların %19,3'ünü oluşturmaktaydı. BH salgılayan adenomlarda %43,9 olgu kadın, %56,1 olgu erkek idi. BH salgılayan adenom vakalarımızdaki ortalama tanı yaşı 48 yıl olarak saptandı. Çalışmamızda bulunan sonuçlar literatürle uyumlu idi.

BH salgılayan adenomlarda tanı anında tümör boyutu genellikle 1 cm'den büyüktür. %10'dan azında mikroadenom mevcuttur(122).

Tjörnstrand ve arkadaşlarının yaptıkları 592 hipofiz adenomlu olgunun 53 tanesinin akromegali olduğu bildirildi. Bu hastaların %77,4'ünde makroadenom ve %22,6'sında mikroadenom saptanmış. Yirmi yedi erkek hastanın %78'inde ve 26 kadın hastanın %77'sinde makroadenom saptanmıştı(106). Çalışmamızda BH salgılayan adenomların %68,3'ü makroadenom, %31,7'si mikroadenom olarak saptandı. Cinsiyete göre adenom boyutu değerlendirmesi yapıldığında; erkek hastaların %65,2'si makroadenom, %34,8'inde mikroadenom tespit edildi. Kadın hastaların ise; %72,2'sinde makroadenom, %27,8'inde mikroadenom tespit edildi. Bulgular literatür ile uyumlu bulundu.

Akromegali tedavisinin amacı; BH hipersekresyonuna bağlı semptomları, BH fazlalığı ile ilişkili komorbiditeleri ve mortalite riskini azaltmak, hipofiz fonksiyonlarını korurken mortaliteyi genel nüfus seviyesine indirmektir. Tedavide tercih edilecek ilk basamak strateji transsfenoidal adenomektomidir. Bununla birlikte eğer adenomun cerrahi olarak çıkarılması başarısız olduysa veya hastaya cerrahi yapılamıyorsa ikinci basamak tedavi olarak radyoterapi ve/veya medikal tedavi tercih edilebilmektedir(108). Somatostatin analogları akromegali hastalarının çoğunda ilk tercih edilen medikal tedavidir. Octreotid ve lanreotid sentetik somatostatin

analoglarıdır. Bu analogların depo formları octreotid LAR, lanreotide LAR ve lanreotide jel'dir. Somatostatin analogları ile biokimyasal kontrol sağlanamayan hastalarda BH reseptör antagonistleri (pegvisomant) ve/veya dopamin agonistleri (kabergolin, bromokriptin) denenebilir. Cerrahi ve medikal tedavi ile remisyon sağlanamıyorsa radyoterapi (konvansiyonel, gamaknife, siber knife) planlanabilir.

Daly ve arkadaşlarının Belçika'da yaptıkları ve hipofiz adenomlarının prevalansını değerlendirdikleri çalışmada 68 hastanın %13,2'si akromegali idi ve bu olguların %55,6'sına sadece transsfenoidal cerrahi, %22,2'sine TS cerrahi ve lanreotid tedavisi, %11,1'ine ise TS cerrahi ve octreotid tedavisi uygulanırken %11,1'inde tedavi olarak tek lanreotid tedavisi tercih edilmişti. İkinci kez TS operasyon olguların sadece %11,1'ine gerekmişti(105).

Çalışmamızda BH salgılayan adenomlu olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde; olguların %31,7'sine cerrahi tedavi, %17,1'ine medikal tedavi, %43,9'una cerrahi ve medikal tedavi uygulanmıştı. Hastalarımızın yalnızca %2,4'üne cerrahi, medikal ve gama knife tedavisi uygulandı. Tedavisiz takip edilen hasta oranı ise %4,9 olarak bulundu. Cerrahi yapılan 32 hastanın tamamında tercih edilen yöntem transsfenoidal operasyon idi. Bu hastaların yalnızca %9,4'ünde re-operasyon yapılması gerekti. Medikal tedavi alan hastalarda seçilen tedavi çeşitleri incelendiğinde; %56,7'sine octreotid tedavisi, %23'üne lanreotid tedavisi, %7,69'una kabergolin tedavisi ve %7,69'una ise lanreotid ve kabergolin tedavisi verildiği saptandı.

Maria de Fatima Borges ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptığı; akromegali hastalarında cerrahi ve medikal tedavinin karşılaştırıldığı 17'si erkek ve 13'ü kadın hastadan oluşan 30 hastalık retrospektif çalışmada; hastaların %90'nında makroadenom ve %10'nunda mikroadenom saptandığı bildirildi. Kadınlarda tanı anında ortalama yaş 47,5 yıl, erkeklerde 45,5 yıl olarak bulunurken, tanı anında hastaların klinik semptomları incelendiğinde %90'nında akril büyüme, %56,7'sinde kemik ve kas ağrısı, %53,3'ünde baş ağrısı, %36,7'sinde görme alanı defekti, %20'sinde amenore/galaktore ve %13,3'ünde impotans saptanmış. Tanı sonrası 1 hasta öldüğü ve 1 hasta da tedaviyi reddettiği için 28 hasta üzerinden tedavi karşılaştırılması yapılmış. Hastaların %75'inde ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi seçilmiş. Hastaların %39,3'ü TS cerrahi + octreotid tedavisi, %17,8'i TS cerrahi +

octreotid + radyoterapi tedavisi, %10,7 'si TS cerrahi + radyoterapi, %10,7'si octreotid + cabergolin, %3,6'sı TS cerrahi + RT + octreotid + cabergolin tedavisi, %10,7'si octreotid tedavisi, %3,6'sı sadece TS cerrahi ve %3,6'sı da sadece RT tedavisi olarak saptanmış. Tedavi sonrası BH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamış(123).

Çalışmamızda BH salgılayan adenomlu olgular seçilen tedavi yöntemine göre remisyon oranları açısından değerlendirildiğinde; olguların %34,7'sinin cerrahi ile remisyona girdiği, %28,6'sının seçilen medikal yöntem ile remisyona girdiği, %31,7'sinde hem medikal hem de cerrahi tedavi uygulanan hastaların remisyona girdiği görüldü. Sadece vakaların %2,4'ünde remisyon için her 3 tedavi yönteminin de kullanılması gerekti. Tedavisiz takip edilen tek olguda da spontan remisyon olduğu saptandı. Adenom boyutu ile cerrahi sonrası remisyon oranları değerlendirildiğinde; cerrahi operasyon yapılan makroadenomlu hastaların %34,8'inde, mikroadenomlu hastaların ise %44,4'ünde remisyon sağlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:0,696). Medikal tedavi olarak octreotid veya lanreotid tedavisi verilen hastalar, tedavi sonunda remisyon açısından değerlendirildiğinde ise octreotid tedavisi verilen hastaların %63,6'sında, lanreotid tedavisi verilen hastaların ise %71,4'ünde remisyon sağlandığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p:1,000).

Kempf ve arkadaşlarının İsviçre'de 2006-2016 yılları arasında tanı alan 21 akromegali hastasının adenom boyutu ile cerrahi operasyon sonrası IGF-1 sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada; olguların 5'inde mikroadenom ve 16'sında makroadenom saptanmış. Mikroadenomlu olguların %80'sinde, makroadenomlu olguların ise %18,75'inde remisyon sağlandığı bildirildi(124).

Tutuncu ve arkadaşlarının yaptığı, cerrahi operasyon sonrası remisyon sağlanamayan 68 hastanın alındığı çalışmada; hastaların %53'üne octreotid tedavisi ve %47'sine lanreotid tedavisi verildiği bildirildi. On sekiz ay sonra remisyon açısından değerlendirildiğinde; octreotid tedavisi alan olguların %70,2'sinde, lanreotid tedavisi alan olguların ise %74,6'sında remisyon sağlandığı bulunmuş(125).

Cushing sendromunun %65-70 sebebi Cushing hastalığıdır. Bu, adrenokortikotropik hormonun, bir hipofiz adenomu tarafından aşırı salgılanmasından kaynaklanır. ACTH salgılayan adenomlar tüm pituitar adenomların yaklaşık olarak

%10-12 kadarını oluşturur. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (kadın /erkek oranı 9/1). Görülme insidansı yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatında pik yapar(126). Genellikle benign olmasına rağmen diğer pituiter adenom tümörlerinden daha invazivdir(121).

Çalışmamızda ACTH salgılayan adenomlar, tüm hipofiz adenomu olgularının %8'ini oluşturmaktadır. Olguların %23,5'i erkek, %76,5'i kadın idi. Adenom boyutlarına bakıldığında; %41,2'sin de makroadenom, %58,8'inde mikroadenom bulunmaktaydı. ACTH salgılayan adenomlu hastaların ortalama tanı yaşı 46 yıl olarak saptandı. Saptanan bu bulgular literatür ile uyumlu bulundu.

Cushing hastalığında klinik görünüm kortizol ve androjen fazlalığına bağlı ortaya çıkar. Bu hasta grubunda hipofiz adenomları genelde mikroadenom olduğu için kitlenin bası etkisine bağlı semptomlar nadiren ortaya çıkmaktadır. Vakaların yaklaşık yarısında özellikle santral bölgede olan kilo alma şikayeti bulunur. Supraklavikular bölgede yağ patı, ay dede ve pletorik yüz görünümü, hipetansiyon, incelmış cilt ve kolay morarma, yeni ortaya çıkan tip 2 DM, osteoporoz, kan şekeri disregülasyonu, sekonder amenore, hirsutizm ortaya çıkan diğer bulgulardır(126).

Çalışmamızda ACTH salgılayan adenomlu hastalarda tanı anındaki semptomlarına bakıldığında; belirlenen en sık semptom %29,4 oranı ile kilo alma yakınmasıydı. Olguların %23,5'i baş ağrısı ve %16,7'si görme bozukluğu şikayeti ile başvurdu. %11,8'inde tipik Cushingoid görünüm, %11,8'inde regüle olmayan kan şekeri düzensizliği, %5,9'unda kıllanma artışı ve %5,9'unda kolay morarma şikayeti mevcuttu.

Cushing hastalığının tedavisinde amaç; kitle etkisine bağlı meydana gelen klinik bulguları, optik kiazmaya varsa basının ortadan kaldırılması, hormonal fazlalığın giderilmesi ve tekrar etmesinin önlenmesidir. Bu işlem yapılırken çevre dokunun korunmasına ve olası komplikasyonlardan kaçınılmaya dikkat edilir. ACTH salgılayan pituiter adenomlarda birinci tedavi selektif transsfenoidal rezeksiyondur. Selektif mikrocerrahi ile tedavi mikroadenomlu hastaların yaklaşık %85-%90'ında hiperkortizolizmi başarılı bir şekilde düzeltmiştir(127).

İkinci aşama tedavi radikal cerrahi, RT, stereotaktik radyo cerrahi, medikal tedavi ve son olarak bilateral adrenaektomidir(128).

On yıl sonunda Cushing hastalığında kür oranları pituiter cerrahi ve RT'de sırasıyla yaklaşık olarak %77 ve %55'dir(129).

Medikal tedavide ise yaygın olarak kullanılan ajanlar adrenal bezlerde steroidogenez inhibisyonu yaparak kortizol düzeylerini azaltan ketokonazol ve metirapondur. Genellikle ciddi hastalığı olan hastalarda preoperatif veya radyasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılır. Cushing hastalığının pituiter beze yönelik tedavisinde kullanılan ajanlar bromokriptin ve kabergolin gibi dopamin agonistleri ve pasireotide gibi somatostatin analoglarıdır(130).

Çalışmamızdaki Cushing hastalığı olgularının %82,4'üne operasyon uygulanmıştı, hastaların tümünde seçilen operasyon yöntemi transsfenoidal idi. Sadece %5,9 vakada re-operasyon yapılmıştı. Gama knife alan hasta bulunmamaktaydı. Adenom boyutu ile uygulanan tedavi ilişkilendirildiğinde; makroadenomlu olguların %85,7'sine, mikroadenomlu olguların ise %80'ine transsfenoidal operasyon yapılmıştı.

Non-fonksiyone adenomlar çalışmamızdaki hipofiz adenomlarının %20,2'sini oluşturmaktadır. Bu hastaların %32,5'i erkek, %67,5'i kadın olarak saptandı. Hastaların ortalama tanı yaşı 43,4 yıl olarak bulundu.

Daly ve arkadaşlarının Belçika'da yaptıkları 68 hipofiz adenomlu hastanın yer aldığı çalışmada; 10 hastada non-fonksiyone hipofiz adenomu saptandı. Bu olguların %70'i erkek ve %30'u kadın idi. Adenomların %90'ı makroadenom ve %10'u mikroadenom olarak bildirildi(105).

Tjörnstrand ve arkadaşlarının 2001-2011 yılları arasında Batı İsveç'te yaptıkları 592 hastalık çalışmada olguların %54,1'inde non-fonksiyone adenom saptandı. Bu hastaların %57,8'i erkek ve %42,2'si kadın iken; %82 'si makroadenom ve %18'i mikroadenom idi(106).

Non-fonksiyone hipofizer adenomlar genellikle makroadenomdur, bu yüzden kitle etkisi veya hipopituitarizm ile başvururlar. Çalışmamızda non-fonksiyone adenomların %28'i mikroadenom, %72'si makroadenom olarak bulundu. Bulgular yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Non-fonksiyone adenomlu hastalarda tanı anında birçok semptom bulunmaktadır. Belirlenen en sık semptom %46,5 oranı ile baş ağrısı idi. İkinci sıklıkta %37,2 hastada görme bozukluğu ve üçüncü sıklıkta %2,3 hastada cinsel isteksizlik

saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunda makroadenom olması ve adenomun bası etkisi nedeniyle en sık görülen semptomun baş ağrısı olması uyumlu bulundu.

Non-fonksiyone adenomlu olgular tedavi açısından değerlendirildiğinde hastaların %32,5'ine sadece cerrahi tedavi, %13,9'una medikal tedavi, %16,2'sine cerrahi ve medikal tedavi uygulandı. Hastaların %6,9'una ise cerrahi ve gama knife tedavisi uygulandı. Olguların %30,2'si tedavisiz takip edildi. Cerrahi yapılan hastaların sadece bir tanesinde tercih edilen yöntem transkranial operasyondur. Bu vakaların sadece üç tanesinde re-operasyon yapılması gerekmişti.

Daly ve arkadaşlarının Belçika'da yaptıkları çalışmada saptanan 10 non-fonksiyone hipofiz adenomuna sahip hastanın tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde; %60'ına transsfenoidal operasyon yapıldığı, %10'nunun transnazal yolla opere edildiği, %30'unun ise opere edilmeden takip edildiği ve %60'ının hipofizer yetmezlik nedeni ile hormon replasman tedavisi aldığı bildirildi(105).

Çalışmamızda çoklu hormon salgılayan adenomlar, tüm hipofiz adenomu olgularının %7,5'ini oluşturmaktaydı. Olguların %50'si erkek, %50'si kadın idi. Adenom boyutlarına bakıldığında; %93,7'sinde makroadenom ve %6,3'ünde mikroadenom bulunmakta idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 44,8 yıl olarak saptandı. Çoklu hormon salgılayan adenomlu hastalarda tanı anında birçok semptom bulunmaktaydı. Belirlenen en sık semptom %62,5 ile baş ağrısı idi. İkinci sıklıkta %50 hastada akril ve yüz büyümesi, üçüncü sıklıkta %18,7 hasta ile görme bozukluğu vardı. Bazı hastalarda ise birden fazla semptom bulunduğu saptanmıştır.

Tedavi seçimlerine bakıldığında tüm hastalara operasyon yapılmıştı ve hastaların tümünde (%100) seçilen cerrahi yöntem transsfenoidal operasyon idi. Sadece bir hastaya gama knife tedavisi uygulanmıştı. Cerrahi sonrası vakaların %18,7'sine medikal tedavi verilmişti.

Bakılan patoloji alt tiplerinde en fazla kombinasyonun %37,5 ile hem PRL hem de BH pozitifliğinde olduğu saptandı.

Aydın ve arkadaşlarının 2007 ve 2018 yılları arasında TS cerrahi yapılan 665 hastanın verilerini bildirildiği çalışmada 27 hastada çoklu hormon sentezleyen adenom tespit edilmiş. Bu olguların %59,3'ü erkek ve %40,7'si kadın olarak bulunmuş. Hastaların ortalama yaşı 44,7 yıl olarak bulunmuş. Makroadenom oranı %88,8 iken, mikroadenom oranı %11,2 olarak bulunmuştu. Çalışmada hastalara semptomlar

açısından bakıldığında; en sık %85,2 vakada baş ağrısı ve/ veya görme alanı defekti, 3 vakada akromegalik görünüm ve 1 vakada da Cushingoid görünüm saptanmış. Hiçbir hastada sekonder hipogonadizm, hipofizer apopleksi ya kranial sinir defekti saptanmamış. Patoloji alt tiplerine bakıldığında %37 oranı ile en sık bulunan alt tip FSH-LH-TSH ve 2. sırada da %33,3 oranı ile BH-PRL-TSH saptanmış. Hastaların hepsine tedavi yöntemi olarak TS cerrahi uygulanmış ve 2 hasta sonrasında transkranial yöntemle tekrar opere edilmiş(131).

TSH sekrete eden adenomlar yaygın değildir, tüm pituiter adenomların yaklaşık %1'ini oluşturur. Beck-Pecoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tespit etmişlerdir(93).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülürler. Kadın/erkek oranı: 1.7/1'dir. Çalışmamızda 212 vaka içinde izole TSH sekrete eden adenom bulunmadı.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Hipofiz adenomuna sahip 212 vakanın retrospektif olarak tarandığı bu çalışmada; literatür çalışmaları ile uyumlu olarak hipofiz adenomları kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekte ve daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Adenomların alt tip sıralamasına bakıldığında; ilk sırada prolaktinomaların, ikinci sıklıkta non-fonsiyone hipofiz adeomlarının ve üçüncü sıklıkta büyüme hormonu salgılayan adenomların yer aldığı görülmektedir. Kadınların hastane başvurusunun fazla olmasının nedeni; ortaya çıkan semptomlara ve vücutlarında meydana gelen değişikliklere daha fazla dikkat etmeleri olarak düşünüldü.

Akromegali hastalarında makroadenomların daha fazla olduğu ve ortalama tanı yaşının 48 yıl olduğu görülmektedir. Hastalarda geç tanı konulmasının sebebi; hastaların geç başvurması olarak düşünüldü, bu nedenle toplumda akromegali farkındalığının arttırılması önerilmektedir. Akromegali hastalarında görülen dilde büyümenin sadece makroadenomlarda görülmesinin, geç evrede ortaya çıkan bulgu olabileceği düşünüldü. Bu bulgunun daha fazla sayıda hasta ile desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle mikroadenomlarda cerrahi başarının düşük olması, operasyonların deneyimli ekipler tarafından yapılmasının önemli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda hipofiz adenomlarının özellikleri genel olarak literatürle benzer bulunmuştur. Hastalığın erken tanısı; tedavi ve tedaviye yanıt açısından önem taşımaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, vd. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*. 2004; 101(3): 613–9.
2. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology*. 5th ed. Philadelphia:Elsevier; 2014. p.259–60.
3. Larsen WJ, Sherman LS, Potter SS, Scott WJ. Development of the brain and cranial nerves. In: Sherman LS, Potter SS, Scott WJ, editor. *Human Embriology*. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2001. p. 442–4.
4. Moore KL, Persaud T.V.N, Torchia M.G. *The nervus system.The developing human, clinically oriented embryology*. 7th ed. Saunders; 2003. p. 445–8.
5. Mullis P.E. Transcription factors in pituitary development. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001; 185(1): 1-16.
6. Sadler TW. *Central nervus systeme*. *Langman’s Medical Embryology*. 10th ed. Wolters Kluwer Health; 2006. p. 301.
7. Lang J. Skull base and related structures: atlas of clinical anatomy. In:Dorochevsky A, editor. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer; 2001. p. 175-210.
8. Standring S. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th ed. Edinburgh:Elsevier, Churchill-Livingstone. 2005. p.381-83.
9. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: Etiology, diagnosis, and management. *Seminars in Reproductive Medicine*. Thieme Medical Publishers; 2002. p. 365–74.
10. Netter FH, Crag JA PJ. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. 2002. p. 20–21.
11. Berne RM, Levy N, Koeppen BM SB. *Hypothalamus and Pituitary Gland Physiology*. 5. baskı. Mosby; 2004.
12. Melmed S KD. Anterior Pitutary. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2003.
13. Molina PE. *Endocrine Physiology*. In: Molina PE, Ashman R, editor. 1st ed.

USA: McGraw Hill; 2004.

14. Wu W RM. Development of Pituitary in Endocrinology. In: DeGroot LJ JJ, editor. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
15. Cooke NE, Liebhaber SA. Molecular biology of the growth hormone-prolactin gene system. *Vitamins & Hormones*. 1995; 50: 385-459.
16. Quentien MH, Barlier A, Franc JL, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A. Pituitary transcription factors: from congenital deficiencies to gene therapy. *Journal of Neuroendocrinology*. 2006; 18(9): 633–42.
17. Zoeller T, Tan SW, Tyl RW. General Background on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis. *Critical reviews in toxicology*. 2007; 37(1-2): 11-53.
18. Dumont JE, Maenhaut c, Christophe D, Vassart G RP. Thyroid Regulatory Factors in Endocrinology. In: DeGroot LJ JJ, editor. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
19. Dale Weintraub B, Mariusz Szkudlinski WW, Fremont V, Ronin C, Larsen R, Bianco AC, vd. Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships. *Physiological Reviews*. 2002; 82(2): 473-502.
20. Ebling F. The neuroendocrine timing of puberty. *Society for Reproduction and Fertility*. 2005; 129(6): 675-83.
21. Zheng H, Bailey A, Jiang M, Honda K vd. Somatostatin receptor subtype 2 knockout mice are refractory to growth hormone-negative feedback on arcuate neurons. *Molecular Endocrinology*. 1995; 11(11): 1709-17.
22. Oliveira E De, Fagundes A, Bonomo I, sciences FC-L vd. Acute and chronic leptin effect upon in vivo and in vitro rat thyroid iodide uptake. *Life Sciences*. 2007; 81(15): 1241-46.
23. Gronfier C, Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 1998; 2(1): 17-29.
24. Ouden DT, Meinders AE. Vasopressin: Physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: A review. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2005; 63(1): 4–13.
25. Themmen A, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin

- receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocrine Reviews*. 2000; 21(5): 551-83.
26. Kouhung W KU. Gonadotropin-Relasing Hormone and Gonadotropins in Endocrinology. In:DeGroot LJ JJ, editor. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
 27. Smith M, Grove KL. Integration of the regulation of reproductive function and energy balance: lactation as a model. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2002; 23(3): 225-56.
 28. Knobil E.The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Proceedings of the 1979 Laurentian Hormone Conference*. 1980; 36: 53-88.
 29. Bilezikjian L, Blount A, Donaldson C, Vale W. Pituitary actions of ligands of the TGF- β family: activins and inhibins. *Society for Reproduction and Fertility*. 2006; 132(2): 207-15.
 30. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews*. 2000; 80(4): 1523–631.
 31. Pritchard LE, Turnbull AV, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. *Journal of Endocrinology*. 2002; 172(3): 411-21.
 32. Hauger R, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg FM. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS & Neurological Disorders*. 2006; 5(4): 453-79.
 33. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, Mccann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997; 94(21): 11704-9.
 34. Sudlow AW, Carey F, Forder R, Rothwell NJ. Lipocortin-1 inhibits CRH stimulation of plasma ACTH and IL-1 β -stimulated hypothalamic CRH release in rats. *The American journal of physiology*. 1996; 270(1): 54-60.
 35. Molitch M. Prolactin in The Pituitary. In: Melmed S, editor. Michigan: Blackwell Publishing; 2002.
 36. Soares MJ, Konno T, Khorshed Alam S. The prolactin family: effectors of pregnancy-dependent adaptations. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.

- 2007; 18(3): 114-21.
37. Forsyth IA, Wallis M. Growth hormone and prolactin - molecular and functional evolution. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2002; 7: 291–312.
 38. Davila D, Piriz J, Trejo JL, Nunez A, Torres-Aleman I. Insulin and insulin-like growth factor I signalling in neurons. *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12: 3194-3202.
 39. Meinhardt U, Ho K. Regulation of growth hormone action by gonadal steroids. *Endocrinology & Metabolism Clinics*. 2007; 36(1): 57-73.
 40. Zadik Z, Chalew A, McCarter JR, Meistas M, Kowarski A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985; 60(3): 513-16.
 41. Robson H, Siebler T, Shalet S, Williams G. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Nature*. 2002; 52:137-147.
 42. Veldhuis J, Roemmich J, Richmond EJ, Rogol AD, vd. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(1): 114-46.
 43. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology*. 1993; 187: 1–14.
 44. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(2): 273-288.
 45. Asa S, reviews SE-E, 1998 undefined. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine Reviews*. 1998; 19(6): 798-827.
 46. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011; 14(1): 23–30.
 47. Thor Agustsson T, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, vd. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *European journal of endocrinology*. 2015; 173(5): 655–64.

48. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: A population based study in Malta. *Pituitary*. 2013; 16(4): 545–53.
49. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Neurosurgery*. 1969; 16(1): 185-217.
50. 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; 33(4): 610-18.
51. Micko A, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of Neurosurgery*. 2015; 122: 803-11.
52. DeLellis RA. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2004.
53. Thapar K, Kovacs K, Horvath E. Classification and pathology of pituitary tumors. In Wilkins RH, Rengachary S, editor. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York; 1980. p. 1273-1289.
54. Vezine JL. Prolactin secreting pituitary adenomas radiologic diagnosis in progress in prolactin physiology and pathology. In: Robyn C. Horder M, editor. Elsevier. New York : Nort Holland Biomedical press; 1978. p. 351-360.
55. Giannattasio G, Bassetti M. Human pituitary adenomas. Recent advances in morphological studies. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1990; 13(5): 435–54.
56. Sautner D, Saeger W. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathology Research and Practice*. 1991; 187(5): 632-636.
57. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Randall R V. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *Journal of Neurosurg*. 1986; 65(6): 733-44.
58. Horvath E, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd R. Regional Neuropathology, Hypothalamus and Pituitary. In Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's Neuropathology*. New York:Arnold; 1997. p. 1007-1094.
59. Ellison D, Perry A, Rosenblum M, Asa S. Tumours: non-neuroepithelial tumours and secondary effects. *Greenfield's Neuropathology*. 2008; 2: 2088-

2106.

60. Heitz PU, Landolt AM, Zenklusen HR, Kasper M, Reubi JC, Oberholzer M, vd. Immunocytochemistry of pituitary tumors. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 1987; 35(9): 1005–11.
61. Mukai K. Pituitary adenomas immunocytochemical study of 150 tumors with clinicopathologic correlation. *Cancer*. 1983; 52(4): 648–53.
62. Scanarin M, Mingrino S. Functional classification of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1980; 52 (3-4): 95-202.
63. Al-Brahim NYY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland. *Journal of Clinical Pathology*. 2006; 59: 1245-53.
64. Asa S, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nature*. 2002; 2: 836-49.
65. Heaney A. Pituitary tumour pathogenesis. *British Medical Bulletin*. 2005; 75(1): 81–97.
66. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary*. 2005; 8(1): 7–15.
67. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility*. 2005; 84(1): 181-5.
68. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G. PRL Secreting Adenomas in Male Patients. *Pituitary*. 2005; 8(1): 39-42.
69. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(8): 2861-65.
70. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, vd. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*. 2006; 65(2): 265–73.
71. Robert F, Pelletier G, Serri O. Mixed growth hormone and prolactin-secreting human pituitary adenomas: a pathologic, immunocytochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic study. *Human Pathology*. 1988;19(11):1327-34.
72. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 218–223.

73. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocrine Research*. 2005; 31(1): 51–8.
74. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology*. 2006; 83(3–4): 211–7.
75. Sheppard MC. GH and mortality in acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2005; 28(11): 75–77.
76. Strasburger CJ. IGF-I and mortality in patients with acromegaly. *Journal of Endocrinology Investigation*. 2005; 28(11): 78–80.
77. Melmed S. Acromegaly. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(24): 2558–73.
78. Tzanela M. Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 200–204.
79. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Carroll C. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 177–200
80. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The journal of clinical investigation*. 2009; 119(11): 3189–3202.
81. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *The New England journal of medicine*. 2006; 355(24): 2558–73.
82. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P. Consensus statement: medical management of acromegaly. *European Society of Endocrinology*. 2005; 153(6): 737–740.
83. Burt MG, Ho KKY. Newer options in the management of acromegaly. *Internal Medicine Journal*. 2006; 36: 437–44.
84. Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, Amato G, Giustina A. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: An evolving concept? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006; 29: 86–93.
85. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, vd. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2005; 90(7): 4405–10.
86. Tolis G, Angelopoulos N, Katounda E, Rombopoulos G. Medical treatment of

- acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 249-257.
87. Lely AJ, Kopchick JJ. Growth hormone receptor antagonists. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 264-68.
 88. Brown RL, Weiss RE. An approach to the evaluation and treatment of Cushing's disease. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006; 6(1): 37–46.
 89. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, vd. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Frontiers of Hormone Research*. 2006; 35: 169–78.
 90. Simard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurgical Focus*. 2004; 16(4): 4.
 91. Vance ML. Medical treatment of functional pituitary tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2003; 14(1): 81-87.
 92. Utz A, Swearingen B, Biller B. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2005; 34(2): 459-478.
 93. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Endocrine Reviews*. 1996; 17(6): 610-38.
 94. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *Journal of Neuro-Oncology*. 2001; 54(2): 179–86.
 95. Kienitz T, Quinkler M, Strasburger C, Ventz M. Long-term management in 5 cases of TSH-secreting pituitary adenomas: A single centre study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2007; 115: 1.
 96. Fleseriu M, Karavitaki N. Non-functioning pituitary adenomas, not all the same and certainly not boring! *Pituitary*. 2018; 21: 109–10.
 97. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 2017.
 98. Saeger W, Lüdecke D, Buchfelder M, Fahlbusch R. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 156(2):

203-16.

99. Lopes MBS. Classification, Pathobiology, Molecular Markers, and Intraoperative Pathology. Transsphenoidal Surgery. 2017; 113–43.
100. Chanson P BS. Non-functioning pituitary adenomas. Journal of Endocrinological Investigation. 2005; 28: 93–6.
101. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A, vd. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Endocrine Pathology. 2015; 26(4): 349–55.
102. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: From conventional to modern stereotactic radiation techniques. Neurosurgical Review. 2007; 30: 167–75.
103. Drummond J, Roncaroli F, Grossman A, Korbonits M. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018; 104(7): 2473-2489.
104. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010; 95(9): 4268-4275.
105. Daly A, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. 2006; 91(12): 4769-4775.
106. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, vd. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. European Journal of Endocrinology. 2014; 171(4): 519-26.
107. McComb D, Ryan N, Horvath E, Kovacs K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 1983; 107(9): 488-91.
108. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clinical Endocrinology. 2010; 72(3): 377–82.
109. Colao A, Sarno A Di, Cappabianca P, Briganti F, vd. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia.

- European Journal of Endocrinology. 2003; 148: 325-31.
110. Shimon I, Hirsch D, Tsvetov G, Robenshtok E, Akirov A, Fraenkel M, vd. Hyperprolactinemia diagnosis in elderly men: a cohort of 28 patients over 65 years. *Endocrine*. 2019; 65(3): 656–61.
 111. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94(7): 2428-2436.
 112. Wilson CB. Surgical management of pituitary tumors. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997; 82(8): 2381-85.
 113. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998; 352(9138): 1455–61.
 114. Gillam M, Molitch M, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews*. 2006; 27(5): 485-534.
 115. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Bruel A, vd. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999; 84(7): 2518-22.
 116. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005; 8(1): 43–52.
 117. Hamilton DK, Vance ML, Boulos PT, Laws ER. Surgical Outcomes in Hyporesponsive Prolactinomas: Analysis of patients with Resistance or Intolerance to Dopamine Agonists. *Pituitary*. 2005; 8: 53-60.
 118. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, vd. The chance of permanent cure for micro and macroprolactinomas, medication or surgery? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9(636).
 119. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S, Yarman S. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? *Pituitary*. 2016; 19(3): 303–10.
 120. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, vd. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014; 99(11): 3933–51.
 121. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine Related Cancer*. 2001; 8(4): 287-

- 305.
122. Aron DC, Tyrrell JB WC. Pituitary Tumors Current Concepts in Diagnosis and Management. *The Western Journal of Medicine*. 1995; 162: 340–52.
 123. de Fátima Borges M, Lara BHJ, Tomé JM, de Araújo LP, Bugiga FCL, Sousa JC, vd. Treatment of acromegaly patients at the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM): Experience Report. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72(4): 218–23.
 124. Kempf J, Schmitz A, Meier A, Delfs N, Mueller B, Fandino J, vd. Adenoma size and postoperative IGF-1 levels predict surgical outcomes in acromegaly patients: results of the Swiss Pituitary Registry (SwissPit). *Swiss Medical Weekly*. 2018; 148(33–34): 14653.
 125. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, vd. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary*. 2012; 15(3): 398–404.
 126. Mathiesen T. *Handbook of Neurosurgery*. In: Greenberg MS. 7 th ed. New York: Thieme Publishers. 2010.
 127. Lüdecke DK. Transnasal microsurgery of Cushing’s disease 1990: Overview including personal experiences with 256 patients. *Pathology-research and practice*. 1991; 187(5): 608-12.
 128. Biller MK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, vd. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing’s syndrome: a consensus statement. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(7): 2454-62.
 129. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk Factors and Long-Term Outcome in Pituitary-Dependent Gushing’s Disease. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996; 81(7): 2647-52
 130. Biller BMK, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing’s disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocrine Disorders*. 2010.
 131. Aydin S, Comunoglu N, Ahmedov M, Korkmaz O, Oz B, vd. Clinicopathologic Characteristics and Surgical Treatment of Plurihormonal Pituitary Adenomas. *World Neurosurgery*. 2019; 130: 765-74.

