

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp ABD Başkanı
Prof. Dr. Halil KAYA

163326

HİPOFİZ ADENOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE Tc-99m-MIBI SİNTİGRAFİSİNİN ROLÜ

Dr. Şadiye ALTUN TUZCU

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Halil KAYA

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Dicle Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Halil Kaya'ya teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Yrd. Doç. Dr Ayten Gezici'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince vakaların temininde yardımcı olan Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mithat Bahçeci'ye ve Öğretim Üyeleri Doç.Dr.Alpaslan Kemal Tuzcu'ya, Yrd.DoçDr.Şenay Arıkan'a ve Uzm.Dr Deniz Gökalp'e teşekkür ederim.Eğitimim sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve klinikte görev yapan bütün çalışma arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen eşim ve kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4-37
MATERYAL VE METOT	38-40
BULGULAR	41-49
TARTIŞMA	50-53
REFERANSLAR	54-62
ÖZET (TÜRKÇE)	63-64
ÖZET (İNGİLİZCE)	65-66

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gerek Nükleer Tıp ve Radyolojik görüntüleme gerekse biyokimyasal tanı yöntemlerinin gelişmesi, Endokrinolojik hastalıkların tanı, tedavi ve takiplerinde son derece önemli katkılar sağlamıştır. Hipofiz adenomlarının görüntülenmesi için en iyi görüntüleme yöntemleri magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi olmakla birlikte, bu görüntüleme yöntemleri özellikle adenomların fonksiyonel durumunu ortaya koymakta yetersiz kalırlar. Adenomların fonksiyonel durumunu ortaya koymak için somatostatin analogları başta olmak üzere TI-201, TC-99m-(V)-DMSA gibi ajanlar sintigrafik görüntüleme ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Somatostatin analogları ile yapılan sintigrafik görüntülemelerde ancak hipofiz adenomu belirli reseptör subtipine sahip olduğunda görüntü alınmasına imkan vermektedir. Bu ajanların diğer bir özelliğide pahalı olmalarıdır. Yapılan kısıtlı sayıda çalışmalarda TI-201'in invazyon gösteren tümörlerde tutulumunun daha fazla olduğu gözlenirken, bir başka ajan olan TC-99m-(V)-DMSA'nin fonksiyonel ve non-fonksiyonel tümörlerin ayırımında kullanılabileceği öne sürülmektedir. Biz bu çalışmamızda klinik pratikte sık olarak kullandığımız nisbeten ucuz ve kolay erişilebilen bir ajan olan Tc-99m-MIBI'nin hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde ve değerlendirilmesinde faydalı olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ÖN HİPOFİZ

Ön hipofize sıklıkla 'yönetici bez' denmesinin sebebi hipotalamusla birlikte diğer endokrin bezlerin karmaşık düzenleyici fonksiyonlarını yönetmesidir. Ön hipofiz bezi altı ana hormon sentez eder: (1) Prolaktin (PRL), (2) Büyüme hormonu (GH), (3) Adrenokortikotropin hormon (ACTH), (4) Luteinizan hormon (LH), (5) Follikül stimüle eden hormon (FSH) ve (6) Tiroid stimüle eden hormon (TSH). Hipofiz hormonları pulsatil salgılanır, bu ise spesifik hipotalamik serbestleştiren faktörler topluluğu tarafından uyarıldıklarını düşündürür. Her hipofiz hormonu hedef periferik dokularda kendisine özgü yanıt oluşturur. Bu perifer bezlerin hormon ürünleri de hipotalamus ve hipofiz düzeyinde feed-back etki gösterip hipofiz fonksiyonunu düzenler. Hipofiz tümörleri karakteristik hormon fazlalık sendromlarına neden olur. Hormon eksikliği ise kalıtsal veya edinsel olabilir. Hipofiz hormonlarının çeşitli fazlalık ve eksiklik sendromlarında etkin tedavi yöntemlerinin olması sevindiricidir. Ancak bu sendromların tanınabilmesi için silik olabilen klinik belirti bulgulara azami dikkat gösterilmesi ve uygun laboratuvar testlerinin istenmesi gereklidir.

ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezinin ağırlığı yaklaşık 600 mg kadar olup, diafragma sellanın ventralinde sellarsinüs içinde bulunur. Anatomik ve fizyolojik olarak farklılık gösteren ön ve arka loplardan oluşmuştur. Sella, kavernoöz sinüsler, kranyal sinirler ve kiazma optikum gibi vasküler ve nörolojik oluşumlar ile yakın komşuluk gösterir. Genişleyen intrasellar patolojiler bu nedenle, endokrinolojik

sonuçlar doğurabildiği gibi önemli santral kitle etkisi de gösterebilir. Hipotalamik nöronlar, hipofiz sapının portal damarlara doğrudan salgılanan spesifik serbestleştirici ve baskılayıcı hormonları sentez eder. Hipofiz bezinin kanlanması superior ve inferior hipofiziyal arterler sağlar. Hipotalamo-hipofizer portal pleksus n hipofiz için ana kan kaynağı olup, pulsatil salgılanan hipotalamik peptidlerin önemli bir sistemik dilyasyon olmaksızın hipofiz bezine güvenle getirilmesini sağlar. Bunun sonucunda hipofiz hücreleri ani artış gösteren serbestleştirici faktör konsantrasyonları ile karşılaşıp, hormonlarını pulsatil olarak salgılar. Posterior hipofiz kanlanmasından inferior hipofiziyal arterler sorumludur. n hipofizin tersine posterior lop, hipotalamik nöronlar tarafından hipofiz sapı yolu ile direkt innerve edilir. Bu nedenle, hipofiz sapı ve hipotalamusu etkileyen lezyonların oluşturduğu nöron hasarı, ADH ve oksitosin sentez ve salgılanmasında çarpıcı değişiklikler oluşturur.

Hipofizer Gelişim: n hipofiz hücrelerinin embriyonik farklılaşma ve olgunlaşması konuları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hipofizin Rathke kesesinden gelişimi, pluripotent kök hücre serisine spesifik transkripsiyon faktörleri ve lokal büyüme faktörleri gradyentlerinin karmaşık etkileşimi sonucudur. Pit-1 transkripsiyon faktörü GH, PRL ve TSH'nın sırası ile somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerde eksprese olmasını sağlar (1).

HİPOFİZ TÜMÖRLERİ

Hipofiz tümörleri erişkindeki hipofiz hormonu hiper ve hiposekresyon nedenlerinin başında gelir. Tüm intrakranyal neoplazmların yaklaşık %10'undan sorumludur. Otopsilerde her 4 hipofiz bezinin birinde yaşam sırasında şphelenilmemiş bir mikroadenom (10 mm çap) saptanır. Benzer şekilde, klinik yakınması olmayanların en azından %10'unda hipofiz görüntüleme yöntemleri ile kritik hipofiz lezyonlarının farkına varılır (2).

Patogenez: Hipofiz adenomları beş ayrı hücre tipinin birinden köken alan benign neoplazmlardır. Klinik ve biokimyasal tablo hücre tipine göre değişmektedir PRL, GH, ACTH, TSH veya gonadotrop (LH, FSH) hücrelerden köken alan adenomlar ilgili hormonları fazla miktarda sekrete ederler. GH, PRL, TSH, ACTH ve glukoprotein hormon α alt ünitesi seçeneklerini değişik kombinasyonlar halinde salgılayan plurihormonal tümörler dikkatli bir immünohistokimyasal tetkikle tanınabilirler. Klinik olarak da bu hormonlara ait birden fazla hipersekresyon sendromu birlikteliğinin saptanması ile hastalıktan şüphelenilir. Morfolojik olarak bu tümörlerde birden fazla hormonu sekrete eden tek bir hücre tipi veya fonksiyonu farklı aynı hücre tipleri bulunabilir (3).

Tablo-1 Hipofiz tümörlerinin boyutlarına göre sınıflandırılması

Boyut	
Mikroadenom	<10 millimetre
Makroadenom	>10 millimetre

Hormon salgılayan tümörler otonom hormon sekresyonu yapıp, ilgili hormonların fizyolojik inhibitörlerine yanıt vermezler. Tümör büyüklüğü ile hormon yapım kapasitesi her zaman ilişkili değildir. Küçük adenomlarda hipersekresyon önemli klinik bozukluklara yol açabilirken, santral bası belirtileri ortaya çıkmadığı takdirde bazı büyük adenomlarda da düşük hormon sentez kapasitesi ve sili klinik tablo ile karşılaşılabilir. Tüm adenomların 1/3'ü non-fonksiyone olup bir hipersekresyon sendromuna yol açmazlar. Bunların çoğu gonadotrop hücre kökenli olup ekseri α veya β -glukoprotein hormon alt uniteleri veya seyrek olarak da intakt gonadotropin sentezler. Gösterilmiş ekstrakranial metastazları olan gerçek hipofiz karsinomları son derece seyrektir (4).

PROLAKTİN (PRL)

Sentez: PRL 198 aminoasidden oluşur. 21,500 kDa ağırlıktadır. GH ve insan plazental laktojen'ine zayıf bir benzerlik gösterir. Bu ise, kromozom 6'da bulunan ortak bir GH-PRL-hPL geninin duplikasyonu esnasında farklı genlere dönüştüğünü gösterir. Ön hipofiz hücrelerinin %20 kadarını oluşturan laktotrop hücreler tarafından sentezlenir. Gebeliğin son 2 trimestri ile laktasyonun ilk bir kaç ayında laktotrop hücre hiperplazisi önemli boyutlara ulaşır. Bu popülasyondaki geçici adaptif değişiklikleri östrojenin indüklediği düşünülmektedir (5).

Sekresyon: Fetal PRL sentezi GH'dan 4 hafta sonra, gebeliğin 12. haftasında başlar. Normal erişkinde serum PRL düzeyleri kadında 10-25 µg/L, erkekte ise 10-20 µg/L'dir. PRL sekresyonu pulsatil olup en yüksek düzeylere uykudaki REM (hızlı göz hareketleri) fazında ulaşır. Sabaha karşı 4.00 ve 6.00 arası 30 µg/L'ye varan zirve değerlerle karşılaşılır. PRL'nin dolaşımdaki yarı ömrü 50 dakika kadardır. PRL, inhibitor santral kontrol mekanizması olması nedeni ile benzeri olmayan bir hipofiz hormonudur. Bu ise PRL salınımının dopamin aracılıklı supresyonunu yansıtır. Hipofiz sapının sık olarak kafa kaidesindeki kitle lezyonlarına bağlı olarak kesiye uğraması sonrası görüldüğü gibi spontan PRL hipersekresyonu ortaya çıkar.

Dopamin etkisi, her biri membranı 7 kez geçen G proteinle kenetlenmiş reseptör (GPCR) üst ailesinin bir üyesi olan multipl reseptör alt tipleri aracılığı ile ortaya çıkar. Hipofizde dopamin tip 2 D2 reseptörleri hakim olup PRL inhibisyonunu sağlar. Sıçan D2 reseptörlerinin spesifik yıkımı (gen knockout'ı) hiperprolaktinemi ve laktotrop proliferasyonu ile neticelenir. Bu reseptörlerin aktivasyonu c-AMP yolunu inhibe edip membran hiperpolarizasyonuna ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının kapanmasına yol açar. Bu olaylar intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunun azalması yolu ile sekretuar granül ekzositozisini bloke eder. Potent PRL inhibitorü etkileri nedeni ile dopamin etkisinin fizyolojik, farmakolojik veya patolojik nedenlere

bağlı olarak azalması PRL düzeylerini artırır. Aşağıda tartışıldığı gibi dopamin agonistleri hiperprolaktinematik hastalıkların tedavisinde hayati bir rol oynar.

TRH [Tirotropin Releasing Hormon (pro Glu-His-Pro-NH₂)] intravenöz enjeksiyonundan 15- 30 dakika sonra prolaktin salgılanmasına neden olan bir hipotalamik tripeptiddir(6). TRH'nın PRL regülasyonundaki bu rolünün anlamı kavranabilmiş değildir çünkü öncelikli görevinin TSH salgılanmasının düzenlenmesi olduğu bilinmektedir. *Vazoaktif intestinal peptid* (VIP) de PRL salınımını indükler, glikokortikoidler ve tiroid hormonu ise suprese eder.

Serum PRL düzeyleri egzersiz, yemek, cinsel temas, küçük cerrahi operasyonlar, genel anestezi, akut myokard infarktüsü ve diğer akut stres formlarından sonra artış gösterir. Gebelik sırasında 10 katına kadar çarpıcı yükselişler yaşayan PRL düzeyleri doğumun 2 hafta sonrasında hızlı bir düşüş gösterir. Kendi sütleri ile bebeğini besleyen annelerin PRL düzeyleri yüksek kalır, memenin emilmesi PRL düzeylerinde 30-40 dakika süreli refleks artışlara neden olur. Emme hareketleri hipotalamik nöral afferent yolların aktivasyonu yolu ile PRL salgılanmasına yol açar. Zamanla bu yanıtın amplitüdü azalır PRL düzeyleri bebegi emzirme dönemleri dışında normale döner.

Etki: PRL laktasyonu başlatıp sürdürür, reproduktif fonksiyonu azaltır, seksüel dürtüyü baskılar. Bu sayede maternal laktasyon bir gebelik tarafından kesintiye uğratılmadan sürdürülür. PRL değişik düzeylerde etkili olarak reproduktif fonksiyonu inhibe eder. Hipotalamik GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) ve hipofizer gonadotropin sekresyonunun supresyonu, gerek erkek gerekse kadında gonadal steroidogenezisin azalmasına, GnRH'de PRL nedenli supresyon pulsatil LH salgılanmasının kaybına ve preovülatuar LH zirvesinin ortadan kalkmasına neden olur. PRL overde follikülogenezisi bloke edip, granuloza hücresi aromataz aktivitesinin inhibisyonuna yol açar. Sonuç olarak hipoöstrojenizm ve anovulasyon ortaya çıkar. Luteolitik etkisi de olduğu için PRL menstrüel siklusun luteal fazının kısa ve yetersiz olmasının nedenidir. Erkeklerde LH sekresyonunun azalması, düşük testosteron düzeyleri ve azalmış spermatogenezise yol açar. Bu hormonal değişiklikler hiperprolaktinematik hastalarda libidoyu ve fertilitiyi azaltır .

PRL çeşitli metabolik etkileriyle laktasyonun istikrarlı bir şekilde sürdürülmesini garanti eder. Gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonu artıp, kemik kalsiyumu mobilize olurken safra asid düzeyleri yükselip pankreatik β hücre gelişimi indüklenir. Santral etki yolu ile beyin merkezlerinin uyarılması iştahı arttırıp, analjezi sağlarken anaç davranışın belirginleşmesine neden olur. Kemik kaybı artar, uzun dönemde osteoporozis ortaya çıkar. Gelişen kemikteki osteoblastlarda PRL reseptörleri bol miktarda bulunur, eşlik eden hipoöstrojenemi hiperprolaktinematik kadınlarda hızlanmış kemik kaybına katkıda bulunur.

PROLAKTİNOMA

Etiyoloji ve Prevalans: Laktotrop hücre kökenli tümörler ,tüm fonksiyon gören hipofiz tümörlerinin yaklaşık yarısından sorumlu olup yıllık insidans 6/100,000 kadardır (7) GH, PRL, ACTH ve PRL yanısıra seyrek de olsa TSH ve PRL'yi çeşitli kombinasyonlarda salgılayan mikst tümörler de görülebilir. Bu plurihormonal tümörlerin tanısı genelde immunohistoşimik olarak konulur. Nedeni kombinasyona giren hormonların bir kısmının klinik belirti ve bulgu vermemesidir. Mikroadenomlar <1 cm çaplı tümörler olarak tanımlanıp genellikle parasellar bölgeyi invaze etmezler. Makroadenomlar ise lokal invazyon gösterip çevre yapılara bası yapabilir. Mikroprolaktinomalarda kadın/erkek oranı 20/1 gibidir. Makroadenomlarda ise bu oran 1'e yakındır. Tümör büyüklüğü ile prolaktin konsantrasyonları arasında genellikle pozitif bir ilişki olup, 100ng/ml üzerindeki PRL değerleri makroadenomlarda görülür. Muhtemelen hipogonadizm bulgularının daha az belirgin olması nedeni ile erkeklerde kadınlara göre daha büyük tümörlerle karşılaşılabilir. Çoğu hastada PRL düzeyleri stabil olup, bu da yavaş tümör büyümesi anlamına gelir (8).

Klinik Tablo ve Tanı : Kadınlar genellikle amenore, infertilite ve galaktore yakınmaları ile hekime başvururlar. Tümör sella sınırlarının dışına çıkar ise görme alanı defektleri ve diğer kitle basısı etkileri ortaya çıkabilir. Erkeklerde sıklıkla impotans, libido kaybı, infertilite veya başağrısı, görme kusuru gibi santral sinir sistemi bası bulguları görülür . Hiperprolaktinemi yapan fizyolojik durum ve ilaçlar ekarte edildikten sonra, 100 µg/L üzerinde PRL değerleri ile karşılaşıldığında prolaktinoma tanısı ağırlık kazanır. 100µ g/L altındaki PRL düzeylerinde de mikroadenomlar, dopamin inhibisyonunu azaltan diğer sellar lezyonlar, non-neoplastik hiperprolaktinemi nedenleri söz konusu olabilir. Bu nedenle hiperprolaktinemisi olan tüm olgularda bir MRI yapılmalıdır. Non-laktotrop lezyonların kitle etkisine bağlı ortaya çıkan hiperprolaktineminin de dopamin agonistler ile düzeltilebildiği unutulmamalıdır. Sonuç olarak dopamin agonistler ile düzelen her hiperprolaktinemi olgusunda altta yatan neden bir prolaktinoma olmak zorunda değildir (8).

BÜYÜME HORMONU (GH)

Sentez : Sentezi en fazla yapılan ön hipofiz hormonudur. Gebeliğin 8. haftasından itibaren eksprese edilir. GH sekrete eden somatotrop hücreler hipofiz önlop total hücre popülasyonunun %50'sini oluşturur. GH'la birlikte PRL sekrete eden mammosomatotrop hücreler çift immün boyama teknikleri kullanılarak ortaya konulabilir (9,10) Hücre spesifik Pit-1 nükleer transkripsiyon ekspresyonu, somatotrop hücre oluşum kanıtıdır. Hücre farklılaşmasını kontrol etmesine ek olarak GH gen ekspresyonunu da artırır. Kromozom 17q22 üzerindeki 5 ayrı gen GH ve ilişkili proteinlerin sentezinden sorumludur (9).

Sekresyon: GH sekresyonunun kontrolü hipotalamik ve periferik faktörlerce kompleks bir şekilde yürütülür. *GHRH*(*Growth Hormon Releasing Hormon*), GH sentez ve sekresyonunu uyaran 44 aminoasitten oluşan bir hipotalamik peptiddir. GHRP reseptörünün sentetik agonistleri GHRH'u

stimüle ederken GH salınımını da direkt olarak uyarır ancak olası endojen agonistlerin özellikleri tam olarak ortaya konamamıştır. *Somatostatin* (SRIF), hipotalamusun medyal preoptik alanından salgılanıp GH sekresyonunu inhibe eder. GHRH pulsatil olarak salgılanıp GH pulsalarını oluştururken, SRIF bazal düzeyi saptamış olur. SRIF hipotalamus dışında santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve pankreastan da salgılanıp hormon sekresyonunu inhibe eder(11). GH'nun periferdeki hedef hormonu olan *IGF -I*, GH sekresyonunu negatif feed-back mekanizma ile kontrol eder. Östrojenler GH indüktörü, glikokortikoid fazlası ise supresörüdür.

GH sekresyonu pulsatil olup gece uyku başlangıcı ile uyumlu düzey yükselmeleri oluşur. GH sentezi yaşla çarpıcı şekilde azalır, orta yaş diliminde pubertal sentez kapasitesinin %15'lerine iner. Bu değişikliklere paralel olarak kas kitlesinde de azalma görülür. Obeslerde, IGF-I düzeyleri korunmakla birlikte GH konsantrasyonundaki azalma feed-back kontroldeki set-point'in değiştiğini düşündürür. Derin uykuya daldıktan sonraki 1 saat içinde, egzersiz, fizik stres ve travma sonrasında, sepsiste GH düzeyleri artar. 24 saat tümü ile değerlendirildiğinde GH sekresyonu kadınlarda daha fazla olup östrojen tedavisi bu sekresyonu daha da artırır. Klinikte kullanılan testler ile GH ölçümü yapıldığında sağlıklı kişilerden bir gün içinde alınan örneklerin %50'sinde GH saptanamaz. Bu oran çoğu obes ve yaşlılarda daha da yüksektir. Bu nedenle yapılan tek, rastlantısal ölçüm ile erişkin GH eksikliği tanısı konulamaz.

Nutrisyonel faktörler de GH sekresyonunu derinden etkiler. Sensitivitesi 0.002 µg/L olan, yeni, ultrasensitif, kemilüminisans ilkesine dayanan yöntemlerle ölçüldüğünde glikoz yükünün GH düzeylerini erkekte 0.07 µg/L, kadında ise 0.7 µg/L sınırının altına çektiği gösterilmiştir (12). Kronik malnutrisyon veya uzamış açlıkta GH puls frekansı ve amplitüdü artar. Yüksek proteinli yemekler ve L- Arjinin GH salgısını uyarır(13). GH sekresyonunu dopamin ve apomorfın (bir dopamin reseptör agonisti) yanı sıra alfa-adrenerjik yolların uyarımı da indükler. Beta- adrenerjik blokaj, bazal GH indüktörü olup GHRH ve insulin ile uyarılan GH salınımını artırır(14).

Etki: GH salgılanma şekli dokuların verdiği yanıtı etkiler. Erkeklerde kadınlardan farklı olarak göreceli istikrarlı, yüksek pulsatilite gösteren GH sekresyonu vardır. 70-kD'luk periferik GH reseptör proteini, sitokin/hematopoetik üst aile ile önemli yapısal benzerlikler taşır. Reseptörün hücre dışında kalan bölümünün bir parçası solubl GH bağlayan bir protein (GHBP) oluşturur. GH reseptörleri en fazla karaciğerde bulunur. GH bağlandığında reseptör, iki ayrı hormon bağlama bölgesi ile direkt temas sağlanması sonucunda dimerize olur.

GH protein sentezine ve azot retansiyonuna neden olup insülin etkisini antagonize etmek yolu ile glikoz toleransını bozar. Lipolizi de stimüle edip plazma serbest yağ asit konsantrasyonlarının artmasına neden olur, omental yağ kitlesi azalır, kas kitlesi artar (15,16) GH sodyum, potasyum ve su retansiyonu oluşturup serum inorganik fosfor düzeylerini de artırır. Kompleks hormonal ve IGF-1'i de içeren büyüme faktörü etkilerinin bir sonucu olarak lineer kemik gelişimi sağlanır.

AKROMEGALİ

Etiyoloji: GH fazlalığı genellikle hipofiz adenomlarına bağlı olsa da seyrek bir başka nedeni ise ekstrapitüiter lezyonlardır. Tipik olarak GH sekrete eden somatotrop adenomlara ek olarak miksomatomatotrop tümörler ile miksoasidofilik kök hücre adenomları hem GH hemde PRL salgılayabilir. Asidofilik kök hücre adenomlu hastalarda hiperprolaktinemi (hipogonadizm, galaktore) tablosu daha sili seyirli akromegali kliniğinden baskın çıkar. Bazen de, GH yanı sıra ACTH glikoprotein hormon α alt ünitesi veya TSH salgılayan mikso plurihormonal tümörlerle karşılaşılır. Parsiyel boş sella sendromu olan hastalarda komprese edilmiş halkavari hipofiz dokusu içinde bulunan küçük bir GH salgılayan adenoma bağlı GH hipersekresyonu olabilir. Bu olguların bir kısmı büyük bir tümörün spontan nekrozu sonucu ortaya çıkmış olabilir. Seyrek olarak GH sekrete eden tümörler nazofarinks veya orta hat sinuslarından köken almış ektoptik hipofiz dokusundan kaynaklanabilir. Pankreas, over veya akciğer orijinli ektoptik GH salgılayan tümörlere ait olgu sunuları vardır. Aşırı GHRH yapımı, somatotrop hücrelerin kronik uyarımına bağlı olarak

akromegaliye neden olabilir(17). Bu hastalarda klasik akromegali kliniği yanısıra, GH düzeylerinde artış, hipofiz büyümesi ve hiperplazinin patolojik bulguları mevcuttur. GHRH'ye bağlı akromegalinin en sık nedeni göğüs veya batin lokalizasyonlu karsinoid tümördür (18,19). Bu tümörler genelde olumlu GHRH immünoreaktivitesi gösterebilir de, karsinoid hastalığı olanların az bir kısmında akromegali kliniği belirgin olarak ortaya çıkar.

Klinik Tablo ve Tanı GH ve IGF-1 hipersekresyonu ile ilgili klinik tablonun tanınması genellikle olayın başlangıcından 10 yıl sonra yapılabilir. Akral kemik aşırı gelişimi, frontal bossing, el ve ayaklarda büyüme, prognatizme neden olan alt çene büyümesi, alt kesici dişler arası mesafenin artması ile sonuçlanır. Çocuk ve adolesanlarda epifizyal uzun kemiklerin kapanması öncesi başlayan GH hipersekresyonu hipofizer jigantizme neden olur. Yumuşak doku şişmesi, topukta kalınlaşmaya, ayakkabı ve eldiven numaralarında büyümeye, yüzüklerin sıkı gelmesine, yüz hatlarında kabalaşmaya ve burunda büyümeye neden olur. Diğer sık olarak karşılaşılan klinik bulgular arasında ise hiperhidrozis, kalın ve yankı yapan uğuldayıcı ses, yağlı deri, artropati, kifozis, karpal tünel sendromu, proksimal kas zayıflığı ve halsizlik, akantozis nigrikans ve deri polipleri bulunur. Kardiyomegali, makroglossi ve tiroid bezinde büyüme gibi örneklerin verilebileceği iç organların genel olarak ilgilendiren bir büyümede mevcuttur.

GH fazlalığının en önemli klinik sonuçları kardiyovasküler sistemde ortaya çıkar. Koroner kalp hastalığı, aritmilerin eşlik ettiği kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon ve hipertansiyon %30 kadar hastada ortaya çıkar(20). Üst hava yolları obstrüksiyonu nedenli uyku apnesine %60 kadar hastada rastlanır, gerek laringeal hava yolu obstrüksiyonuna neden olan yumuşak doku şişmesi gerekse santral uyku disfonksiyonu etyopatogeneze sorumlu tutulur(21) Diabetes mellitus %25 olguda görülürken hastaların çoğunda glikoz intoleransı mevcuttur. GH insülin etkilerine karşı koyan bir hormondur. Kolon polipleri ve kolon malignitesi riski de artar. Polipler 1/3 kadar hastada tanımlanır (22). Total mortalite 3 kat artmış olup kardiyovasküler,

serebrovasküler nedenler, maligniteler ve solunum hastalıklarından sorumludur. GH düzeyleri kontrol edilmediği takdirde yaşam, yaşla uyumlu kontrollere göre 10 yıl kadar azalır.

Laboratuvar Tetkikleri : Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş serum IGF-1. konsantrasyonları daima artmıştır. Bu nedenle klinik özellikler itibari ile akromegaliden şüphelenildiğinde IGF-I, bir tarama testi olarak kullanılabilir (23,24). GH'un pulsatil salgılanması nedeni ile tek bir ölçüm tanıyı ne doğrular ne de ekarte ettirir, hastalık şiddeti ile de bir korelasyon göstermez. Bir oral glikoz yükünü (75 g) takiben 1-2 saat içinde GH konsantrasyonunun 1 µg/L'nin altına inmemesi tanıyı kesinleştirir. Hastaların %20 kadarında glikoz sonrası GH konsantrasyonunda paradoksal bir artış olur. GH sekrete eden tümörlü olguların %60 kadarında TRH uygulamasına paradoksal GH yanıtı gelişir. Akromegalili hastaların %25 kadarında yüksek bulunabildiği için PRL mutlaka ölçülmelidir. Tümörün kitle etkileri nedeni ile tiroid fonksiyonu, gonadotropinler ve seks steroidleri azalmış olarak saptanabilir. Çoğu hastada perioperatif dönemde glikokortikoid desteği yapıldığı için asemptomatik hastalardaki ACTH rezerv tayin çalışmaları operasyon sonrası döneme ertelenmelidir.

ADRENOKORTİKOTROPİN HORMON (ACTH)

Sentez: ACTH sekrete eden kortikotrop hücreler hipofiz hücre popülasyonunun %20'sini oluşturur. ACTH 39 aminoasidden oluşur ve 266 aminoasidden oluşan bir peptit olan POMC (pro-opiomelanocortin) prekürsor proteininden köken alır. Bu peptidden 13-lipotropin, 13-endorfin, met-ankefalin, α-melanosit stimüle eden hormon (MSH) ve kortikotropine benzeyen intermediyer lop proteini (CLIP) da oluşur. POMC geni kromozom 2'de bulunup hipofizer ve periferik dokular için spesifik POMC ekspresyonundan sorumlu olan 3 farklı promoter bölge içerir. Bir promoter kortikotrop hücrelerde POMC ekspresyonunu sağlar(25). Gonadlar, plazenta, gastrointestinal dokular, böbrek, adrenal medülla, karaciğer ve lenfositik doku daha aşağıda bulunan bir promoter

bölgenin sentezinden sorumlu olduğu, daha kısa POMC transkriptlerini eksprese eder, POMC genini kortikosteroidler güçlü bir şekilde suprese ederken, indüktörleri arasında CRH(Kortikotropin Releasing Hormon), arjinin vazopressin; IL-6 ve lösemiye inhibe eden faktör dahil olmak üzere gp130 proinflatuvar sitokinler sayılabilir.

Paraventriküler nukleus yanısıra diğer yüksek beyin merkezlerinde sentez edilen 41 aminoasitten oluşan bir hipotalamik peptid olan CRH, ACTH sentez ve salınımının ana uyarıcısıdır.

Sekresyon: ACTH sekresyonu da pulsatildir. Karakteristik bir sirkadyen ritim izler. Sabah saat 6.00 sırası zirve yapıp, gece yarısı en düşük düzeylere iner. ACTH tarafından yönetilen adrenal steroid sentezi de benzer bir pulsatilite-diürinal varyasyon izler. Puls sıklığından ziyade amplitüdündeki değişiklikler ACTH sirkadyen ritmisitesinden sorumludur. Bu endojen ritim temel olmak kaydı ile AVP (Arjinin vazopressin), fizik stres, egzersiz, akut hastalıklar ve insülinin yol açtığı hipoglisemi ACTH düzeylerini artırır

Primer adrenal yetmezlikte olduğu gibi kortizol feed-back kontrolünün kaybı, aşırı yüksek ACTH düzeyleri ile sonuçlanır. Hipotalamiko-hipofizer-adrenal (HPA) aksın glikokortikoidler tarafından negatif feed-back kontrolünü; gerek hipotalamik CRH supresyonu, gerekse hipofizer POMC gen ekspresyonunun artırılması ile ACTH salınımının inhibisyonunu sağlar. Hipotalamik AVP, protein kinaz C yolunu uyarıp CRH ile sinerjistik olarak ACTH yapımının artırılmasına neden olur(26).

Etki : HPA akslarının ana görevi, metabolik homeostazisin idamesini sağlayıp, nöroendokrin stres yanıtını ortaya çıkarılmasında aracılık etmektir. Hipofizer kortikotrop hücrede toplanan periferik ve santral afferent sinyaller, adrenal kortizol sekresyonunun salınım şekil ve miktarını belirler. ACTH, adrenal hücre proliferasyon ve fonksiyonunun idamesi yolu ile kortizol steroidogenezi artırır. ACTH reseptörü, melanokortin-2 reseptörü olarak adlandırılır. Steroid sentezinden sorumlu enzim kaskadının uyarılması ile steroidogenezi indükler (27)

CUSHING HASTALIĞI

Etiyoloji ve Prevalans: Cushing sendromunu oluşturan endojen nedenlerin %70'inden hipofizer kortikotrop adenomlar sorumludur. Ancak Cushingoid özelliklerin en sık nedeninin iatrojenik hiperkortizolizm olduğu da unutulmamalıdır. Diğer nedenler arasında ektopik ACTH sentezleyen tümörler, kortizol sentez eden adrenal adenomlar, karsinomalar ve hiperplaziler ile seyrek olarak ektopik CRH oluşumundan sorumlu tümörler sayılabilir.

Tüm hipofiz tümörlerinin % 10-15 kadarı ACTH oluşturan adenomlardır. Cushing sendromu kliniği tanının erken konulmasına neden olduğu için ACTH oluşturan tümörlerin çoğu mikroadenom aşamasında yakalanır, bununla birlikte makroadenomlar da görülebilir hatta bazı ACTH sekrete eden makroadenomlar klinik belirti bulgu vermeyebilir. Cushing hastalığı kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha fazla görülür. ACTH salgısının otonomik artışına sekonder hiperkortizolizm gelişir ancak yüksek dozda glikokortikoid uygulaması adenomda bir miktar supresyon oluşturur. Bu özellik hipofizer ve non- hipofizer Cushing sendromu nedenlerinin dinamik testlerle ayrımını sağlar.

Klinik Tablo ve Tanı: Tanıda karşılaşılan iki önemli güçlük vardır. 1) Patolojik kortizol fazlalığı ile fizyolojik veya kortizol yapımındaki diğer hastalıklara bağlı kortizol fazlalığının ayırt edilmesi, 2) Kortizol fazlalığının etiyolojisinin saptanması. Etiyolojide iatrojenik kortizol uygulaması, adrenal adenom veya karsinomalar, hipofiz adenomları ile ACTH ve CRH oluşturan ektopik kaynaklar yer alır.

Kronik kortizol fazlalığının tipik bulguları arasında ince, kolay zedelenebilir deri, santral obezite, hipertansiyon, pletorik ay dede yüzü, mor striyalar, kolay ekimoz oluşumu; glikoz intoleransı, diabetes mellitus, gonadal disfonksiyon, osteoporozis, proksimal kas zayıflığı, hiperandrojenizm bulguları (akne, hirsutizm), psikolojik bozukluklar (depresyon, mani, psikoz) sayılabilir. Hematopoetik bulgular arasında lökositoz, lenfopeni ve eozinopeni bulunur. İmmün supresyon

gecikmiş hipersensitiviteyi de etkiler. Hiperkortizolizm kliniğinin silik ve değişken olması, hangi hastaların laboratuvar testlerini hak ettiği sorusunun yanıtlanmasında güçlüklerle neden olur. Bazı özellikler patolojik hiperkortizolizm olasılığını güçlendirir: Santral yağ redistribüsyonu, derinin stria ve ekimozlarla birlikte incilmesi, proksimal kas zayıflığı, çocuk ve genç bayanlarda erken osteoporoz çok belirgin olabilir. Temel ölüm nedenleri kardiyovasküler nedenler olmakla birlikte, enfeksiyonlar ve intihara bağlı ölüm riski de mevcuttur.

Deri hiperpigmentasyonu ve ciddi myopati ile birlikte ortaya çıkan hiperkortizolizm kliniği ektopik ACTH kaynağı şüphesini uyandırmalıdır. Hipertansiyon, hipokalemik alkaloz, glikoz intoleransı, ödem de bu grupta belgindir. Ektopik ACTH sekresyonu olgularında potasyum konsantrasyonunun 3.3 mmol/L olduğu hasta oranı % 70 iken, bu oran hipofizer Cushing hastalığı olgularında %10'un altındadır (28,29).

Laboratuvar T etkikleri Endojen hiperkortizolizmin laboratuvar yöntemleri ile kanıtlanması gereklidir. Yirmidört saatlik idrardaki serbest kortizol (UFC) ölçümü kesin sonuç veren ekonomik bir testtir. Alternatif olarak 1 mg deksametazonun gece yarısı verilmesinin plazma kortizolünü baskılayamaması hiperkortizolizimli hastaların ortaya çıkarılması sağlayabilir. Kortizol düzeylerinin gece taban yapması fizyolojik bir gereklilik olduğu için, artmış gece yarısı kortizol düzeyleri, Cushing sendromunu düşündürür. Bazal plazma ACTH düzeyleri, ACTH'ye bağımlı olan (hipofizer, ektopik ACTH) ve olmayan (adrenal veya ekzojen glukokortikoid) Cushing hastalığının ayırıcı tanısında yardımcı olur. Ortalama bazal ACTH düzeyleri ektopik ACTH salgılayan tümörlerde hipofizer kaynaklı nedenlerle görülenden 8 kat kadar yüksektir. Ancak iki grup arasında kayda değer bir örtüşmenin varlığı, bu testin ayırıcı tanıdaki değerini azaltır. Bunun yerine, glukokortikoid feedback'e verilen yanıt farklılığı; CRH ile veya kortizol azlığı ile ortaya konulan ACTH uyarımı, ektopik veya hipofizer ACTH fazlalığı ile mi karşı karşıyayız sorusuna yanıt vermemize yardımcı olur. Çok seyrek olarak CRH düzeyleri artmış bulunur, bu ise ektopik tümör kökenli CRH ve sıklıkla ACTH salgısı ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürür. Çoğu

ACTH oluşturan tümörün büyüklüğü 5 mm 'nin altında olup, duyarlı bir MR taramasında bile olguların %50'si atlanabilir.

Inferior Petrozal Ven Örneği: Gadolinyumlu MR tetkiki ile hipofizer, ACTH salgılayan küçük (<2 mm) adenomların, benzer klinik ve biyokimyasal özelliklere sahip ektopik ACTH salgılayan tümörlerden ayırdedilmesi zor olduğu için, CRH uygulaması öncesi ve sonrasında inferior petrozal venlerden bilateral ACTH tetkiki yapılması gerekebilir. Hipofizer ACTH sentez ve lokalizasyonunun kanıtlanmasında periferik kan ve her iki inferior petrozal venden aynı zamanda alınan örneklerde ACTH tayini yapılması çok yararlıdır. Bazal, IV ovin (koyun) CRH enjeksiyonundan 2,5 ve 10 dakika sonra örnekler alınır. inferior petrozal/sistemik ven örnekleri ACTH oranının 2 'nin üzerinde olması, hipofizer Cushing hastalığı tanısını doğrular. CRH enjeksiyonundan sonra zirve petrozal/periferik ACTH oranının 3 'ün üzerinde olması hipofizer ACTH sekrete eden tümör tanısını koydurur. Duyarlılığı %99 üzerinde olan bu testin yalancı olumlu yanıt verme olasılığı da çok düşüktür. Aberran venöz anatomik drenajı olan olgularda yalancı olumsuz sonuçlarla da karşılaşılabilir. Petrozal sinüs kateterizasyonu teknik olarak zor olup, hastaların %0.05'inde nörovasküler komplikasyonlar gelişebilir. Hipertansiyon ve/veya MRI ile iyi görüntülenmiş hipofizer adenomu olan hastalarda bu prosedür yapılmamalıdır (30,31).

GONADOTROPİNLER:FSH ve LH

Sentez ve sekresyon: Gonadotrop hücreler ön hipofiz hücrelerinin %10'unu oluşturup, LH ve FSH sentez eder. TSH ve hCG (Human Koryonik Gonadotropin) gibi LH ve FSH da, alfa ve beta subunitler içeren glukoprotein yapısında hormonlardır. Alfa alt ünite bu hormonlarda ortak iken, spesifiteyi gen farklılıkları nedeni ile beta alt ünite belirler.

Gonadotropin sentez ve salınımı dinamik olarak regule edilir. Bu durum özellikle kadınlar için geçerlidir. Gonadal steroid düzeyleri menstrual siklus boyunca hızlı dalgalanmalar gösterir.

Preoptik bölgede sentez edilip 10 aminoasidden oluşan bir peptid zinciri olan hipotalamik GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) hem FSH hemde LH'nin sentez ve sekresyonunu regüle eder. GnRH her 60-120 dakikada bir aynı pulsalar halinde salgılanıp, LH ve FSH pulsalarının oluşmasına neden olur. Etkisi için pulsatil salınım gereklidir(32). Pulsalar gonadotrop cevap yeteneğini artırırken, GnRH'ya devamlı maruz kalmak, desensitizasyon oluşturur. Bu fenomene dayanarak, uzun etki süreli GnRH agonistleri prekoks puberte, prostat kanseri, bazı ovulasyon indüksiyon protokollerinde endojen gonadotropin düzeylerini azaltmak amacı ile kullanılır. Östrojenler, hipotalamik ve hipofizer düzeyde etki göstererek gonadotropin sekresyonunu kontrol eder. Östrojene kronik olarak maruz kalmak inhibitör yanıt doğururken, preovulatuvar dönemde olduğu gibi yükselen östrojen düzeyleri gonadotropin puls sıklığı ve amplitüdünü pozitif feed-back mekanizma ile artırır. Progesteron GnRH puls sıklığını azaltır ama GnRH'e verilen gonadotropin yanıtlarının artmasına yol açar. Testosteron feed-back'i de hipotalamik ve hipofizer bölgede ortaya çıkar. Testosteronun parsiyel olarak östrojene dönüşmesi bu feed-back'i kısmen açıklar(33). GnRH, LH ve FSH'nin ana sentez düzenleyicisi olmakla birlikte, FSH sentezi ayrıca transforming growth factor β (TGF- β) ailesinin üyeleri olan inhibin ve aktivin adlı gonadal peptidlerin kontrolü altındadır. İnhibin FSH'nı selektif olarak suprese, aktivin ise stimüle eder(34).

Etki: Gonadotropin hormonların over ve testiste bulunan kendilerine ait GPC reseptörleri ile etkileşip germ hücre gelişim ve olgunlaşması ile steroid hormon biyosentezini uyarırlar. FSH kadınlarda overlerdeki follikül gelişimini düzenleyip östrojen yapımını uyarır. LH ovulasyon ile korpus luteumun devamından sorumludur. LH erkekte, Leydig hücrelerinde yapılan testosteron sentez ve sekresyonunu, FSH ise seminifer tubül gelişimini ve spermatogenezisi regüle eder.

NON-FONKSİYONEL ve GONADOTROPİN OLUŞTURAN HİPOFİZ ADENOMLARI

Etiyoloji ve Prevalans: Fonksiyon görmeyen hipofiz adenomlarının çok az hipofizer hormon salgılamamaları veya klinik tablo oluşturmaya yetmeyecek miktarda hormon salgılamaları söz konusudur. En sık rastlanan hipofiz adenomu tipi olup, tümör kitle etkileri ortaya çıkana dek tanınmadıkları için makroadenom döneminde saptanmaları yüksek olasılıktır. immünohistoşimik yöntemler kullanılarak çoğu non-fonksiyone hipofiz adenomunun gonadotrop hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir. Bu tümörler tipik olarak az miktarda intakt gonadotropin (genellikle FSH) yanı sıra kombine olmamış durumdaki alfa, LH beta ve FSH beta alt ünitelerini salgılar. Alfa, FSH beta alt üniteleri ile seyrek olarak LH beta alt ünite düzeyleri artar. Bazı adenomlar FSH veya LH olmaksızın alfa alt üniteleri eksprese eder. TRH uygulaması sıklıkla tümör kökenli gonadotropin veya alt ünitelerinin atipik artış göstermesine neden olur.

Klinik tablo ve tanı Klinik olarak nonfonksiyone tümörlü olgular optik kiazma basısı veya diğer lokal ekspansiyon semptomları ile karşımıza gelebildiği gibi, diğer bir endikasyon nedeni ile istenen MR ile tesadüfen de fark edilebilir. FSH ve LH oluşturan büyük tümörleri olan kadınlarda mens bozuklukları ve over hiperstimulasyonu seyrek de olsa ortaya çıkabilir. Daha sık olarak, hipofiz sapının veya çevre hipofiz dokusunun adenom basısına uğraması LH düzeylerinde azalmaya, hipogonadizm kliniğine yol açar. Bu durumun gerçek hiperprolaktinomadan ayırt edilmesi önem taşır çünkü non-fonksiyone tümörlerin çoğu dopamin agonistleri ile yapılan tedaviye iyi yanıt vermez.

Laboratuvar incelemeleri Amaç tümör tipini belirlemek, tümoral aktivitenin hormonal göstergelerini ortaya çıkartmak, olası hipopituitarizmi tanımdır. Serbest alfa alt ünite düzeyleri non-fonksiyone tümörleri olan hastaların %10-15'inde yüksek olabilir. Peri- veya postmenapozal kadınlardaki yüksek bazal FSH konsantrasyonlarının tümöre bağlı FSH artışından ayrımı kolay değildir. Pre-menapozal kadınlarda sıklık FSH değişiklikleri olduğu için gene, tümöre bağlı FSH

artışından ayırt edilmesi güçtür. Erkeklerde ise tanı bir hipofiz kitlesi ile birlikte hafif ölçüde artmış gonadotropin konsantrasyonlarına dayanarak (FSH>LH) koyulabilir. Normal veya artmış LH düzeyine karşın testosteron seviyelerindeki düşüklük, azalmış LH biyoaktivitesini veya normal LH pulsatilitesinin kaybını düşündürür. Artmış gonadotropin konsantrasyonları primer gonadal yetmezliklerinde ve bir ölçüde yaşlılıkta da görülebildiği için, tek başına gonadotropin sekrete eden tümör tanısını koydurmaz. Gonadotrop adenomlu olguların çoğunluğunda TRH uygulaması LH beta alt ünitesinin sekresyonunu uyarır, bu yanıt sağlıklı kişilerde görülmez. GnRH testi tanı koymada yardımcı değildir. Non-fonksiyone veya gonadotrop sekrete eden tümörlerin tanısı çoğu kez rezeke edilen tümör dokusunun histoşimik incelemesi ile konulur, çünkü bu tümörlerin kitle etkileri, rezeksiyonlarını gerekli kılar (35).

Tiroid Stimulan Hormon (TSH)

Sentez ve Sekresyon: Ön hipofiz hücre popülasyonunun %5'ini TSH sentez eden tirotrop hücreler oluşturur. TSH, yapısal olarak LH ve FSH'a benzerlik gösterir. Alfa alt unite, benzerlik gösterdiği hormonları ile aynı iken spesifikiteyi beta alt unite farklılığı getirir(36). TRH, TSH sentez ve sekresyonunu uyarır. Laktotrop hücreler de PRL salgılamak üzere uyarılır. TSH sekresyonu TRH tarafından uyarılırken, tiroid hormonları, dopamin, SRIF ve glukokortikoidler TRH indüksiyonunu baskılamak yolu ile TSH düzeylerini azaltır(37,38).

TSH, tiroid hormonlarının negatif feed-back inhibisyonundan kurtulursa tirotrop hücreler uyarılır. Cerrahi tiroidektomi, radyasyona bağlı gelişen hipotiroidizm, kronik tiroidit veya guatrojen maddelere uzun süre ile maruz kalma gibi nedenlerle ortaya çıkan tiroid hasarında TSH düzeyleri artar. Uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidizm tirotrop hücre hiperplazisine ve MRI ile gösterilebilen hipofizer büyümeye neden olur.

Etki: TSH pulslar halinde salgılanır ancak amplitüdü diğer hipofiz hormonlarına göre az olup, TSH'nın göreceli uzun yarı ömrü de buna katkıda bulunur. Bu nedenle yapılan tek ölçüm bile integratif TSH düzeyini yansıtır. TSH, tiroid follikül hücreleri üzerinde bulunan reseptörüne bağlanıp tiroid hormon sentez ve sekresyonunu uyarır(39).

TSH SEKRETE EDEN ADENOMLAR

Seyrek de olsa görülebilen TSH salgılayan makroadenomlar sıklıkla büyük, çevre yapıları invazyon gösteren özelliktedir. Hastalarda sıklıkla tiroid bezinde büyüme ve hipertiroidizm görülür, TSH'ın aşırı yapımı yansıtır. Tanı serum serbest T4 düzeylerinin artması, uygunsuz olarak normal veya yüksek TSH sekresyonu ve hipofiz adenomunun MRI ile saptanması ile konulur.

Tiroid hormon β reseptörünün neden olduğu otozomal dominant bir hastalık olan tiroid hormonuna direnç gibi diğer uygunsuz TSH sekresyonu nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. Hipofizer kitle veya artmış α alt unite düzeyleri TSH salgılayan bir neoplazm düşündürür. Serum tiroid hormonunu bağlayan proteinlerdeki çeşitli mutasyonların neden olduğu disalbuminemi hipertiroksinemi sendromlarında da artmış tiroid hormon düzeyleri söz konusudur ama TSH düzeyleri suprese değil normaldir. Çoğu familyal olan bu hastalıklarda serbest tiroid hormon düzeyleri de normaldir (40)

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Lokal Kitle Etkileri: Kitlenin anatomik yerleşimi ve yayılma yönüne bağlı olarak değişik klinik tablolarla karşılaşılabilir. Sella'nın dorsal çatısı sella sınırları içindeki yumuşak doku genişlemesine karşı en az direnç gösteren bölgedir. Bu nedenle hipofizer adenomlar genellikle dorsal yönde bir genişleme gösterir. Geç dönemde kemik invazyonu da gelişebilir.

Küçük intrasellar tümörlerde, henüz gösterilebilen bir suprasellar yayılım yok iken bile başağrısına sık olarak rastlanır. Hipofizin dar bir alana mahkum olması nedeni ile intrasellar küçük basınç

değişiklikleri bile dural plate'i gerer. Adenom büyüklüğü veya yayılımı ile baş ağrısı arasındaki ilişki güçlü değildir.

Suprasellar yayılımın değişik mekanizmaları görme kaybına neden olabilse de en sık neden optik kiazma basısıdır. Buna ek olarak optik sinirlerin direkt invazyonu veya serebrospinal sıvı akımının engellenmesine sekonder görme bozuklukları da ortaya çıkabilir. Hormon olarak aktif veya inaktif bir intrasellar kitlenin hipofiz sapına basısı portal damarları sıkıştırıp hipotalamik hormonlar ve dopaminin hipofize ulaşmasını engelleyebilir. Sonuçta hiperprolaktinemi ve diğer hipofizer hormon yetmezlikleri ortaya çıkar. Bu 'sap kesisi' fenomeninin nedeni travma, posterior klinoid sap kompresyonu ile sonuçlanan 'whiplash injury', kafatası kaide kırıkları da olabilir. Kitlenin laterale genişlemesi durumunda kavernoöz sinüsler ve içindeki nöral yapıların basıya uğratıp 5. kafa çiftinin oftalmik ve maksiller dalları ve 3,4 ve 6. kranyal sinirlerini ilgilendiren felçleri ortaya çıkarabilir. Nöral hasarın derecesine bağlı olarak diplopi, pitozis ve fasiyal hipoestezi ortaya çıkabilir. Sfenoid sinüs yayılımı hipofiz kitlesinin sellar zemini erozyona uğrattığını gösterir. Agresif tümörler damak çatısını invaze edip nazofaringeal obstrüksiyon, enfeksiyon ve seyrek olarak serebrospinal sıvı sızıntılarına neden olabilir. Hem temporal hem de frontal loplar tutulduğunda konvülziyonlar ve anozni ortaya çıkabilir. İnvaziv bir hipofiz kitlesinin hipotalamusu direkt basıya uğratması önemli metabolik sekellere, puberta prekoks veya hipogonadizme, diabetes insipidus, uyku bozuklukları, distermi ve iştah bozukluklarına neden olabilir.

Oftalmolojik Muayene: Genişleyen hipofizer kitlelerin hemen yanında optik traktüsler bulunduğu için optik çaprazda temas eden sellar kitlesi bulunan tüm hastalarda perimetrik yöntemlerle görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Optik traktüs basısının en erken bulgularından biri kırmızı rengi algılama kaybıdır. Traktüslerin optik çaprazda bulundukları inferior ve posterior konumu yansıttığına bitemporal hemianopsi veya superior bitemporal kusurlar gözlenir. Erken tanı körlük, skotofi ve diğer görme bozukluklarını riskini azaltır

Laboratuvar Tetkikleri : Klinik prezantasyon (akromegali, prolaktinoma veya Cushing hastalığı) istenecek tetkikler için rehber olmalıdır. Ancak klinik bulgu vermeyen, hormon fazlalığı oluşturmayan bir sellar kitle için yapılacak şey tümörün doğasını saptayıp Olası hipopituitarizm varlığını araştırmak olmalıdır. **MRI** bulgularına dayanarak bir hipofiz kitlesinden şüphelenildiğinde başlangıç aşamasında yapılacak hormon tetkikleri şunlar olmalıdır: (1) Baza1 PRL, (2) ILGF-I, (3) 24 saatlik idrarda serbest kortizol (UFC) ve/veya 1 mg oral deksametazon supresyon testi, (4) α -alt unite, FSH ve LH düzeyleri, (5)Tiroid fonksiyon testleri. Bu testlerden elde edilen sonuçlara dayanılarak ek hormon tetkikleri istenebilir. Menstrüel anamnez, testosteron düzeyi, sabah saat 8.00' de alınan kandaki kortizol düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri, ileri tetkik veya operasyon öncesinde hormon replasman tedavisine gereksinimi olan hipofiz hormon eksikliği bulunan hastaların ortaya çıkarılması için yeterlidir. .

Histo-Patolojik Değerlendirme: Operasyonla rezeke edilen hipofiz tümör materyalinin immunohistoşimik incelemesi ile, hormon tetkiklerinin tam tanı koyduramadığı şüpheli olgular ile klinik olarak nonfonksiyone tümörü olan hastalarda histolojik tanı konulması sağlanır. Bazen de tanıya ulaşmak için elektron mikroskopi ile ultrastrüktürel inceleme gerekli olabilir.

BEYİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

A) RADYOLOJİK YÖNTEMLER

1-X-Ray

2-Bilgisayarlı Tomografi

3-Magnetik Rezonans Görüntüleme

B) NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

1) Şant Görüntüleme Çalışmaları

-Tc-99m DTPA sintigrafisi

- İn¹¹¹ DTPA sintigrafisi

2) Statik-Kinetik Beyin Sintigrafisi

- Tc-99m Perteknetat

- Tc-99m DTPA

- Tc-99m Glukoheptonat

3) Beyin Ölümü Uygulamaları

-Tc-99m Perteknetat

- Tc-99m DTPA

-Tc-99m HMPAO

-Tc-99m ECD

4) Beyin Perfüzyon SPECT Çalışmaları

-I¹²³-ile işaretli aminler

-Tc-99m HMPAO (Hekzametilpropilenaminoksim)

-Tc-99m ECD (Bicisate)

5) Beyin Tümör Görüntüleme Çalışmaları

- ²⁰¹Talyum sintigrafisi
- ^{99m}Tc MIBI sintigrafisi
- ^{99m}Tc tetrafosmin sintigrafisi

6) Somatostatin reseptör sintigrafisi

7) Beyin PET çalışmaları

- ¹⁸F FDG
- Karbon-11 PK11195
- ¹⁵O (O₂ oksijen)
- ¹¹C ve ¹⁸F işaretli amino asitler

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Bilgisayarlı tomografi(BT) ve MRI hipofiz bezi hakkında benzer bilgiler verir ancak MRI yumuşak dokuları göstermekte daha üstündür. BT görüntüsü X-ışını atenuasyonunun dijital rekonstruksiyonu iken MR görüntüleme doku protonlarının dağılım ve statülerinin dijital rekonstruksiyonudur. Beyin tomografisi ventriküler sistem ve sulkusların daha iyi görüntülemesini sağlarken kemik hakkında ise ek bilgi verir. BT gri cevher ile beyaz cevheri birbirinde ayırmada pek başarılı değildir. Kontrast madde kullanımı BT görüntü kalitesini artırırken kontrast madde allerjilerininide beraberinde getirir.

MRI ile gri ve beyaz cevherin daha iyi ayrımı yapılabilir ve rezolusyon BT'ye göre daha iyidir, bu özelliklerine üç boyutlu görüntü verebilmesi özelliğide eklendiğinde MRI vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkar.

Sagittal ve koronal T1 ağırlıklı spin-eko MRI görüntülemeye gerek gadolinium uygulaması öncesi, gerekse sonrası hipotalamus, hipofiz sapı, hipofiz dokusu, çevresindeki suprasellar sistemler, kavernöz sinüsler, sfenoid sinüs ve optik çapraz ayrımı yapıp, hipofiz tam bir kesinlikle görüntülenebilir. Hipofiz yüksekliği çocukta 6 mm, erişkinde 8 mm iken gebelik ve pubertede 10-12 mm'ye ulaşabilir. Erişkin hipofizinin üst yüzeyi düz veya hafifçe konkav iken,adolesan ve gebelerde fizyolojik hipofizer büyümeyi yansıtacak şekilde konveks hale gelebilir. Sap vertikal olmak durumundadır. CT tarama kemik erozyon yaygınlığını belirlemek veya kalsifikasyonları belgelemek yönünden gerekli olabilir.

Hipofiz bezinin yumuşak doku dansitesi MRI yönteminde hafif bir heterojenite gösterebilir. T1 kesitlerinde ön hipofiz sinyali beyin dokusununkine benzer. Adenom dansitesi ise aynı düzeyden alınan kesitlerde çevreleyen beyin dokusu yoğunluğundan daha az olarak saptanıp, sinyal yoğunluğu T2 düzeyine kaydıka artış gösterir. Arka hipofizin fosfolipid içeriğinin yüksek olması parlak bir sinyal artışına neden olur.

Çoğu hipofiz adenomları olan sellar kitleler MRI incelemede genellikle tesadüfen saptanır (insidentaloma). Bu özellik, yapılan otopsilerin %25'inde yaşamı sırasında klinik belirti-bulgu vermeyen hipofiz mikroadenomlarının saptanması ile uyumludur. Bu küçük lezyonlar hormon hipersekresyonu olmamak kaydı ile önce yılda bir, ardından büyüme saptanmaması koşulu ile daha uzun aralarla güvenli bir şekilde MR kontrolleri ile izlenebilir. Makroadenom saptandığında, 1/3'ünde lokal invazyon ve bası belirtileri gelişebileceğinden rezeksiyon düşünölmelidir. Hormon hipersekresyonu belirgin ise spesifik tedavi gereksinimi doğar. Bir cm üzerinde kitlelerle karşılaşıldığında nonadenomatöz lezyonlar ile de ayırıcı tanının yapılması icap eder.

BEYİN SPECT ÇALIŞMALARI

SPECT, radyonüklidlerin beyinde bölgesel dağılımının invivo kuantifikasyonunun yapılabildiği görüntüleme tekniğidir. SPECT çalışması foton yayan radyonüklidler ile işaretli radyofarmasötikler kullanılarak yapılır. Tek foton yayan radyonüklidler çoğunlukla enerjileri 80-360 kilo elektron volt (keV) arasında değişen gama(γ) veya X ışını yayarlar. Bunlar genellikle yarı ömürleri ($T^{1/2}$) birkaç saat ile gün arasında değişen ve biyolojik olmayan elementlerdir (örn: Tc^{99m}). Bunların üretimi ve ticari olarak temini kolaydır.

Bütün foton yayan radyonüklidler üretildikten sonra radyosentetik kimyasal prosesler kullanılarak taşıyıcı bileşikler ile bağlanırlar. Bunlar intravenöz veya inhalasyon yolu ile hastaya uygulanır. Tek foton yayan radyonüklidler ile işaretli bir çok radyofarmasötik geliştirilmiştir. Bunlar spesifik metabolik fonksiyonların ölçümü için kullanılmaktadır.

SPECT teknolojisinde görüntüleme γ ışınlarının tespitine dayanır. Tomografik teknikte bir çok farklı yönden gelen bilgiler toplanarak görüntüler oluşturulur. Daha sonra üç boyutlu görüntüler oluşturulmak üzere bu imajlar bilgisayar ortamında birleştirilir.

BEYİN TÜMÖR GÖRÜNTÜLENME AJANLARI

Talyum-201

Siklotron kökenli bir radyonüklid olan Talyum-201 yarı ömrü 73 saattir. $Tl-201$; 68-80 keV (%94) X ışınları ve 167 keV (%10) gama ışınları yayar. X ışınları; myokardial görüntülemelerde kullanılan ara fotonlardır. Talyum K ile aynı olmayan fakat benzer biyokinetik özellikler taşıyan 3A grubu metalik bir elementtir. K gibi özellikle adenosin 3P bağımlı Na-K pompasıyla aktif transport mekanizması ile hücre membranını geçerek hücre içine girdiği düşünülmektedir.

Talyumun radyoaktif olan ve olmayan bir çok izotopu vardır. İlk kez Sir William Crookes tarafından keşfedilmiştir. Talyumun atomik kütleleri 184 ile 210 arasında değişen 25 izotopu bulunur. ^{201}Tl Talyum nükleer kardiyoloji ve onkolojide kullanılan isotopudur. ^{201}Tl Talyum dışındaki talyum karışımları oldukça toksikdir ve bir çok ülkede rodentisit olarak kullanılmaktadır. Talyum

zehirlenmesinde saç dökülmesi ve periferik sinir hasarı görülebilir. Talyum-201 thallous iyonu (monovalent katyon)miyokard perfüzyon sintigrafisinde sık olarak kullanılan bir ajandır. Son zamanlarda bu ajanın tümör görüntülemesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir. Yakın zamanda Tonami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Talyum 201 ajanının gliomaların derecelendirilmelerinde, radyasyon tedavisinden sonra viable glioma tümörlerinin saptanmasında ve düşük gradeli gliomalarda gözlenen malign dejenerasyonların saptanmasında kullanılabileceğini göstermiştir(41-46).

Uptake mekanizması: Tümör dokusunun perfüzyonu bu ajanın uptake' için en önemli özelliktir. Perfüzyonu iyi olmayan nekrotik tümörlerin talyumu tutması zordur. Birçok çalışmada tümörün vaskülaritesi ile talyum uptake'i arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Vaxman ve arkadaşları(47) talyum uptake'inin yoğunluğu ile hücre tipi arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür. Talyum vücutta fizyolojik ve biyokimyasal özellikler açısından potasyum gibi davranır. Hücre içine sodyum-potasyum ATPase yolu ile alındığı düşünülmektedir(48,49). 1987 yılında Ando ve arkadaşları (50) tümörü olan hayvanlarla yaptıkları çalışmalarda ²⁰¹Talyum 'un en çok canlı tümör dokusu tarafından tutulduğunu, daha az olarak inflamatuvar hücreleri içeren konnektif doku ve nekrotik tümör dokusunda tutulduğunu göstermişlerdir. Bu özellik nedeni ile talyum tümörün, benign veya inflamatuvar olaylardan galyuma göre daha iyi ayırımını sağlar.

Tc-99m-MIBI

TI-201'e alternatif olarak geliştirilen Tc-99m methoxyisobutylisonitril (Tc-99m sestamibi) isonitril grubu içinde klinik kullanımda en iyi biyolojik özelliğe sahip monovalen bir perfüzyon ajanıdır. Lipofiliktir ve +1 yüklüdür. Kit bağlandığında ilk önce Tc-99m-sitrat oluşur. Sonra ligant exchange ile Tc-99m-sestamibi şekillenir. Kiti tetrakis (2-MIBI) tetraflouroborate'ın bakır tuzu + stannous klorid +sodyum sitrat + mannitol + l-sistein hipoklorid monohidrat içerir. Kiti perteknatat ile

kariştırıldıktan sonra 10 dakika kaynatılmalıdır. Karişımının PH'ı 5.5 dir. Bağlanım yüzdesi %90'dan fazladır. Kit bağlanım öncesi ve sonrasında 15-30 derecede saklanır. Bağlanımdan 6 saat sonra stabilitesi hala yüksektir.

Uptake mekanizması: ^{99m}Tc -MIBI'nin hücreler tarafından uptake'inde elektriksel transmembran potansiyelleri arasındaki değişim çok önemlidir. Elektriksel olarak negatif transmembran potansiyeli mitokondrinin iç matriksinde sarkolemma'ya göre daha düşüktür. Bu özelliğinden dolayı ^{99m}Tc -MIBI intrasellüler enerji üretim yeri olan mitokondrilere daha çok yerleşir. Crane ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gine domuzlarına ^{99m}Tc -MIBI enjeksiyonundan 10 dakika sonra miyokard hücrelerindeki MIBI'nin %80-%90'nının mitokondrilere biriktiğini göstermişlerdir. Bir çalışmada mitokondrillerdeki MIBI düzeyi ekstrasellüler mediuma göre 1000 kat daha fazla gözlenmiştir(51)

Delmon ve Moingeon tarafından dokuz adet insan karsinom hücre kültürü ve iki normal hücre kültürü MIBI tutulumu açısından kıyaslandığında karsinom hücre kültürlerinin MIBI konsantrasyonları %5-28 arasında değişirken normal hücre kültüründe bu oran %2 civarında bulunmuştur, bu bulgular tümör hücrelerinin MIBI'i daha çok tuttuğunu göstermektedir. Tümör hücrelerinin daha fazla sayıda mitokondriye sahip olması ve belkide, çevresindeki diğer hücelere göre daha yüksek transmembranöz elektrik potansiyele sahip olduğundan dolayı ^{99m}Tc -MIBI tümör dokusunda tümörü çevreleyen diğer dokulara göre daha fazla tutulur. Metabolik aktivitesi yüksek olan hücrelerde mitokondri sayısı da fazla olacağından, MIBI tutulumu tümör dokusunda olduğu gibi artmış olabilir. Atipik hiperplaziler ve tümöre benzer granulomlarda da MIBI tutulumu artmış olarak gözlemlenebilir(52).

Birçok çalışma MIBI'nin hücreler tarafından alınımının mitokondrial ve plasma membran potansiyelleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (53). MIBI genellikle mitokondri sayısı fazla olan kalp , karaciğer, böbrek, iskelet kası gibi organlara penetrasyonu vardır. İnsan karsinoma hücrelerinde artmış membran potansiyeli ve mitokondri sayısı MIBI'nin bu dokularda ki

tutulmasını açıklayabilir. MIBI normal beyin dokusu tarafından kan-beyin bariyerinden dolayı çok az tutulur, ancak choroid pleksusda fazlaca birikir ve bu durumda MIBI ile derin para-ventriküler tümörleri göstermekteki rolünü kısıtlar. Bagni ve arkadaşları primer beyin tümörü olan 27 hastada cerrahi öncesi değerlendirme için MIBI'yi kullanmışlar ve gliomaların grade'i ile MIBI uptake'i arasında korelasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada Glioblastomalı hastalar tümörün kistik olup olmadığına göre farklı MIBI uptake'i göstermişlerdir. Bu çalışmada tümör dokusunda MIBI birikiminin belirleyicileri olarak tümörün damarsal desteği, kan-beyin bariyerinin geçirgenliği ve canlı tümör hücrelerinin dansitesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.(54).

Nagamachi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MIBI uptake'i ile gliomalardaki proliferasyon aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır(55).

Bir çalışmada ise AIDS'li hastalarda sık olarak görülen intrakranial lenfomaların MIBI' SPECT ile %100 sensitivite ve % 69 spesifite ile görüntülenebildiğini göstermiştir (56)

Minutoli ve arkadaşları intrakranial hemorajisi olan hastalarda bu hemorajinin neoplastik kaynaklı olup olmadığının ayırımında MIBI SPECT kullanmışlar ve çalışmaya 29 hasta almışlardır. Bu çalışmada non-neoplastik kaynaklı hemorajisi olan 19 hasta ile neoplazinin neden olduğu hemorajinin ayırımı net olarak yapılmıştır(57).

Maffioli ve ark. beyin tomografisi ile radyasyon nekrozu ve tümör relapsı ayırımı yapılamayan hastalarda MIBI SPECT kullanmış ve MIBI'nin sensitivitesi %85 olarak bulunmuştur(58). Soler ve arkadaşları yaptıkları retrospektive çalışmada supratentorial malign gliomaların rekürrensi ile radionekrozis ayırımını yapmaya çalışmışlardır(59). Radyoterapiden sonra radyasyona bağlı değişiklikler olabileceği gibi tümör rekürrensine bağlı değişiklikler olabilir. Bu çalışmaya 35 hasta alınmış ve beraberinde komputere tomografi kullanılmış. MIBI uptake'i araştırmadan habersiz iki nükleer tıp uzmanı tarafından hesaplanmış. Semi-kantitatif analizde ise region of interest (ROI) çizilmiş ve tümörün uptake'i ile background uptake kıyaslanmış ayrıca, tümör uptake ile hipofiz bezinin uptake'i kıyaslanmıştır. Hipofiz bezi kan beyin bariyerinin dışında

olup fizyolojik olarakda MIBI uptake'i gösterir. Hipofiz bezinde MIBI uptake'i sabit gibi görüldüğü için tümör/ hipofiz bezi oranı tümör viabilitesini göstermek için iyi bir index olarak kullanılabilir. MIBI SPECT 31 hastada gerçek pozitif, 4 hastada gerçek negatif olarak bulunmuştur. Halbuki bilgisayarlı tomografi ile sekiz rekürensli hasta tanınmamıştır. Bu çalışmada supratentorial gliomaların rekürensini saptamada MIBI SPECT'in ne kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. İstatistiksel analizde MIBI SPECT ile hesaplanan tümör volumü ile hasta sürvivi arasında korelasyon bulunmamıştır(59)

Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada Beauchesne ve ark. Kemoterapi uygulanmış malign gliomalı hastalarda radyoterapiden 10 gün sonra MIBI uptake'inin hasta survivi ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada elipsoid modelle hesaplanmış metabolik tümör hacimi (MTV) hesaplanmış ve MTV'si 32cm^3 üstünde olanlarda sürvi 238 gün olarak bulunurken, MTV'si 32cm^3 altında olanlarda 358 gün olarak bulunmuştur. Bu bulgular radyasyon tedavisinden sonra gliomaların survivini saptamada MIBI SPECT'in yararlı bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir (60)

Tc 99m-Tetrofosmin

Tetrafosmin teknezyum ile işaretli bir ajandır hücreler tarafından uptake'i MIBI'ye benzer yollardan olur. Miyokard sintigrafisinde ve onkolojik tanıda sık olarak kullanılan bir ajan olmasına rağmen beyin tümörlerinin tanısında kullanımı ile ilgili çalışma sayısı kısıtlıdır. Soriçelli ve arkadaşları (61) primer intrakranial tümörlerin tanısında tetrafosminin yerini saptamaya yönelik bir çalışma yapmışlar ve bir grup hastada tümör/ background oranında farklılık bulunmazken bir grup hastada beyin tümörünü görüntülemeye ^{201}Tl Talyumdan daha kaliteli imaj verdiği iddia edilmiştir. Tetrafosminin biyolojik dağılımı MIBI'ye benzerdir ve kan-beyin bariyeri tarafından totale yakın tutulur. Tetrafosminde MIBI gibi choroid plexusda birikir. Posterior fossa tümörlerinde düşük sensitiviteye sahiptir(62).

Uptake mekanizması: ^{99m}Tc -tetrofosmin ^{99m}Tc -MIBI' ye benzer şekilde uptake edildiği düşünölmekle beraber, uptake mekanizması net olarak ortaya konulmamıştır. Mitokondri sayısı ile ^{99m}Tc -tetrofosmin'in uptake'i arasında ilişki olduğu düşünölmemektedir. Bu ajanın intrasellöler dağılımı gösterilmiştir ve yalnızca canlı dokularda tutulum olduğu gözlenmiştir. Tetrofosminin tutulumu hücrelerin kan akımına ve metabolik durumuna bağlıdır. Bir görüşe göre bu ajan lipofilik olmasından dolayı hücre membranına non-spesifik bir şekilde bağlanmakta ve membran potansiyeli ile hücre içine geçmektedir. Erişkin ratların ventriküllerinden elde edilen miyositler ile yapılan çalışmada ortama sodyum veya potasyum kanal blokerlerinin katılması tetrofosmin tutulumuna etkisi olmamıştır(63).

^{99m}Tc -tetrofosmin bir çok solid tümörde ve bu tümörlerin metastazlarında tutulabilir. Tetrafosmin karaciğerde tutulup hızla sindirim sistemine dağıldığı için batin içindeki organları görüntölemede kullanılmaz daha çok toraks tümörlerinde (meme ve akciğer kanseri), beyin tümöründe tutulum gözlenir.

^{99m}Tc -tetrofosmin intrakranial lezyonları görüntölemek için kullanılabilecek bir ajandır. Tümörün sınırları belirgin ise tümör ile normal parankim arasındaki kontrast farkı ne kadar fazla ise görüntöleme o kadar iyi olur. Choi ve arkadaşları tümör/normal beyin dokusu tutulum oranının ^{99m}Tc -tetrofosmin ve ^{99m}Tc -MIBI'nin son derece benzer olduğu sonucuna varmıştır(64).

Somatostatin reseptör sintigrafisi

Somatostatin bir nöropeptittir ve başta hipotalamus olmak üzere bir çok endokrin ve sinir hücresinde sentez edilir. Somatostatinin en önemli özelliği growth hormon sekresyonunu bloke etmesidir. Bir çok nöroendokrin organ ve bazı non-endokrin tümörler fazla miktarda somatostatin

reseptörüne sahiptir. Radyofarmasötiklerle işaretli somatostatin analogları primer veya metastatik odakların saptanmasında kullanılmaktadır. Karsinoid tümör, hipofiz adenomları, pankreas adacık hücre tümörleri, tiroit medüller kanseri, feokromasitoma, nöroblastoma, paraganglioma, ve küçük hücreli akciğer kanseri APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) kaynaklı nöroendokrin tümörlerdir. Bu tümörlerin bir çoğu radyoaktif işaretli somatostatin analogları ile görüntülenebilir. Bu analogların sensitivitesi %80 ile %100 arasında değişmektedir. İnsulinomalar ve medüller tiroit kanserinde bu tetkiğin sensitivitesi düşüktür. Somatostatin reseptörleri bir çok tümörde exprese olduğu için bu reseptörlerin görüntülenmesi ve tedavide kullanılması amacı ile pek çok somatostatin analogu ve bunların farklı radyonuklitlerle kombinasyonları kullanılmıştır(65-67). Somatostatinin 2-4 dakika olarak tanımlanan plazma yarı ömrü görüntüleme ve tedavi amacı ile kullanımını kısıtlar. Bu yüzden farklı somatostatin analogları geliştirilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan analog 8 aminoasitlik, 1,5-2 saat plazma yarı ömrü olan oktreotiddir. Oktreotid SSR2'ye yüksek, SSR3 ve SSR5'e düşük oranda bağlanır, SSR1 ve SSR4'e bağlanması yoktur. Günümüzde somatostatin analoguna kolay bağlanabilme, kolay erişilebilmesi ve daha ucuz olması ve görüntü karakteristiği nedeni ile ^{111}In DTPA D Phe¹ oktreotid (oktreoscan) en sık kullanılan görüntüleme ajanıdır (68). ^{111}In işaretli pentetreotit (oktreoscan) daha stabil bir yapıya sahiptir, hepatobilier ekskresyonu azdır ve primer olarak böbrekten atılır. Oktreoscan meningiomların tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir ancak diğer beyin tümörlerinin görüntülenmesindeki rolü henüz net değildir.(69,70).

BEYİN PET ÇALIŞMALARI

PET çalışmaları pozitron yayan radyonüklidler ile işaretli radyofarmasötikler kullanılarak yapılır. Pozitron (β^+), negatron (β^-) olarak adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile

bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır. Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikülde enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile 180 derece açı yapan, 511 keV(kilo elektron volt) enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar. Bu olaya “anihilasyon” adı verilir. Pozitron salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi kantitasyon hatalarınada neden olabilir (71,72) Pozitron emisyon tomografi (PET) beyin tümörlerinin gradelerinin belirlenmesinde, prognozun saptanmasında, tümör rekürrensleri ile radyoterapiye bağlı nekrozun ayırımında önemli bir role sahiptir(73). Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde carbon-11 ile işaretlenmiş L-metionin ve ^{11}C putrescine kullanılabilirsede daha çok FDG(floro-deoksi-glikoz) tercih edilmektedir(74). FDG çalışmalarında yüksek gradeli tümörler hipermetabolik olduklarından bu ajanı daha çok tutarlar, düşük gradeli tümörler hipometabolik olduklarından bu ajanı daha az tutarlar. Bu bulgular 350 beyin tümörü olan hastada çalışılarak teyit edilmiş ve benzer bulgular saptanmıştır. PET beyin tümörü olan hastaların prognozlarının belirlenmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. PET malignensinin derecesini komputeze tomografi veya magnetik rezonans görüntülemenden daha doğru bir şekilde gösterebilir ve PET gliomaların survisi hakkında daha doğru bilgi verir. Allavi ve arkadaşları hipermetabolik gliomalarda hastaların survivini 7-11 ay arasında saptarken, PET ile hipometabolik olarak saptanmış gliomaların survivini ortalama 33 ay olarak saptamışlardır (75). Komputeze tomografi ve MR ile radyasyon nekrozu ile tümör rekürrensi birbirinden ayırt edilemezken PET ile bu ayırım yapılabilmektedir (76,77). PET tümörün radyoterapiye ve kemoterapiye cevabının belirlenmesinde de ayrıca kullanılabilir (78). Radyoterapiden sonra PET ile glikoz kullanımının azalması beyin tümörlerinde iyi prognozun göstergesi olarak kabul edilebilir. PET beyin tümörlerinde $^{15}\text{O}_2$ ve

$C^{15}O_2$ kullanılarak yapılan regional cerebral blood flow (rCBF) and regional cerebral metabolic rate of oxygen (rCMRO₂) ölçümleri ile tanı konulmasını sağlayabilir.

Bölgesel serebral kan akımı kistik ve nekrotik bölgelerde azalmış olabilirken normal gri cevherde bu akım artış gösterir. Tümöre bitişik veya uzak alanlarda peri tümöral ödeme bağlı olarak rCBF ve rCMRO₂ azalmış olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir(79). İntrakranial basınç artışına bağlı olarak beyin tümörlü hastaların kontrlateral hemisferindeki kan akımı ve oksijen metabolizmasının azalmış olduğu saptanmıştır (80). Tümör nekrozunu göstermek için ^{11}C metionin ile PET çalışması yapılabilir. PET ^{18}F -flourodexoksiüridin (FUDR) kullanılarak beyin tümörlerindeki nükleik asit metabolizması hakkında bilgi sahibi olunabilir(81). Son 15 yılda hastalarda reseptör konsantrasyonlarının ölçümünü sağlayabilecek radiotracer maddelerin geliştirilmesi nükleer tıp araştırmalarında yeni bir çıkış açmıştır. Post mortem insan çalışmalarında insan beyin tümörlerinin normal insan beyin dokusuna göre daha fazla periferik benzodiazepin bağlanma noktalarına sahip oldukları gösterilmiştir(82). Karbon-11PK11195 periferik benzodiazepin reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan spesifik bir ajandır. Junck ve arkadaşları karbon-11PK11195 insan gliomalarını göstermekte kullanılabileceğini ve tümör tarafından tutulduğunu göstermişlerdir(83). Daha sonraki çalışmalarda Papata ve arkadaşları(84) bu bulguyu desteklemiştir. Bu sonuçlar bu ajanların bazı malign beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılan diğer ajanlar ise (^{18}F) fluoro-2-deoxyglucose(FDG) ve (^{15}O) oksijendir. ^{11}C ve ^{18}F ile işaretli aminoasitlerde bu amaçla kullanılabilir.

KAN BEYİN BARIYERİ

Kan-Beyin bariyeri, serebral kapiller sirkülasyon ve santral sinir sistemi arasındaki yapıdır. Günümüzde serebral endotelin özel yapısının kan beyin bariyerini oluşturduğu kabul edilmektedir.

Endotel hücreleri, bazal membran ve perivasküler astrositik uzantılardan oluşan kan beyin bariyeri solitlerin ve kimyasalların nöronlara geçişini kontrol eder. Intakt KanBeyin bariyeri büyük moleküllere geçirgen değildir, ancak gazlar su, glikoz, elektrolitler ve aminoasitler nöronlara az veya çok geçebilirler. Kan beyin bariyerinden su ve gazlar pasif difüzyon ile, glikoz ve aminoasitler aktif transport ile geçerler. Travma, inflamatuvar olaylar ve/veya serebrovasküler olaylar sıkı endotel yapısını bozarak kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olabilir.

Kan beyin bariyerinin seçici özelliği kandan beyine moleküllerin ve solitleri geçişini katı kurallara bağlamıştır. Yüksek derecede lipofilik ve nötral maddeler beyin hücrelerine serbestçe diffüze olurlar, fakat diğer polar kimyasallar serebrospinal sıvıya sekrete edilir. Beyin görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötikler de bu kurallara göre hareket ederler. Beyin perfüzyon ajanları için gerekli olan ilk şart radyofarmasötik moleküllerin kan-beyin bariyerinden serbestçe geçebilecek ve kan akımı ile orantılı olarak dağılacak yapıda olmalarıdır. Kan-beyin bariyerinden geçiş aktif membran transportu ve pasif difüzyon olmak üzere iki çeşittir. Aktif membran transportu yapıya bağımlı olup, protein taşıyıcı moleküldeki bağlayıcı bölgenin moleküler tanınmasına bağlıdır. Pasif difüzyon radyofarmasötik molekülünün büyüklüğü, ağırlığı, yükü ve lipitte çözünürlüğü ile ilgili bazı fizikokimyasal özellikler ve kan beyin bariyerinin bozulması ile ilgilidir. Radyofarmasötiğin beyinde dağılımı bu parametrelerden herhangi birinden etkilenebilir. . Hipofiz bezi kan beyin bariyerinin dışındadır

MATERYAL VE METOT

A) Çalışmaya alınan gruplar

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalında hipofiz adenomu tanısı konulan 17 olgu alındı. Hastaların 11'i kadın 6'sı erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 39.7 ± 15.3 (23-71) idi. Kontrol grubu olarak hasta grubuna benzer yaşta ve benzer cinsiyeti olan bireyler alındı (yaş ortalaması 35.5 ± 10.7 , 22-49 yaş aralığında 5 erkek 12 kadın). Endokrinoloji kliniğine başvuran 4 prolaktinoma, 9 akromegali, 1 TSH sekrete eden adenom ve 3 Cushing hastalığı tanısı almış olan olguların tümünde hormonal yönden hipersekresyom gösteren aktif adenomlar mevcuttu. Hastaların 13 tanesi yeni tanı konulan, 4 tanesi çeşitli tedaviler almış olgulardı. (cerrahi ve/veya radyoterapi veya tümöre yönelik ilaç tedavisi). Tüm hastalarda hipofiz adenomlarının varlığı hipofiz MR çekilerek kanıtlandı.

B) Hipofiz adenomlarının tanısında laboratuvar yöntemleri

Hipofiz adenomu tanısı konulurken adenoma yönelik testler yapıldı. Galaktoresi olan olgularda prolaktin ölçümü yapıldı 100 ng/ml üzerinde prolaktini olan olgularda adenomu teyit etmek için hipofiz MR ile görüntüleme yapıldı. Akromegaliler için ise kliniğe el ve ayaklarda büyüme yüz çehresinde değişiklik ile başvuran hastalarda fizik muayene yapıldıktan sonra glikoz tolerans testi yapıldı. Hastalardan 0, 30, 60, 90, 120 inci dakikalarda Growth hormon (GH) ve glikoz tayini için kan alındı. GH düzeyi 2 ng/ml altına inmeyen olgulara akromegali tanısı konuldu. TSH sekrete eden adenom olgusunda ise yüksek tiroit hormon düzeyine rağmen uygunsuz olarak yüksek bulunan Tiroid stimulan hormon düzeyi varlığında şüphelenildi ve hastada adenomun varlığı hipofiz MR ile saptandı. Cushing hastalığı tanısında 1 mg deksametazon testi kullanıldı saat 23.00' da hastalara 1 mg deksametazon verildi ve saat 08.00 da hastalarda serum kortizol düzeyi $1.80 \mu\text{g/ml}$ üstündeki değerleri olan hastalar Cushing hastalığı açısından şüpheli olarak

değerlendirildi. Deksametazon testinde yeterli baskılama olmayan hastalarda 24 saatlik idrarda serbest kortizol tayini yapıldı, ayrıca hastaların ACTH düzeyleri belirlendi. Serbest kortizol düzeyi yüksek olan ve ACTH düzeyi yüksek olan hastalarda hipofiz MR ile hipofizde adenom saptanması sonucu hastalara Cushing hastalığı tanısı konuldu.

C) Tc-99m-MIBI SPECT Çalışması:

Bu çalışmada hipofiz adenomlarını görüntülemek amacıyla ile Tc-99m-MIBI kullanılarak beyin SPECT çalışması yapıldı. SPECT imajları düşük enerjili, genel amaçlı, paralel delikli kalimatör takılı tek başlı tomografik rotasyon yapabilen gama kamera (GE, Milenium marka)sistemi kullanılarak elde edildi. Tümör görüntüleme ajanı olarak Tc-99m-MIBI kullanıldı. Tc-99m, Mo⁹⁹-Tc^{99m} jeneratöründen sağım ile elde edildi. Taze sağımla elde edilen 100 mCi Tc^{99m} ticari olarak temin edilen MIBI viyaline (polatom marka) eklenip çalkalanarak ve 100 derecede 10 dakika kaynatılıp 10 dakika soğumaya bırakılarak Tc-99m-MIBI hazırlandı. Hastaya Nükleer Tıp Kliniğinde enjeksiyondan en az 20 dakika önce antekubital veninden damar yolu açıldı. Hastalar Tc-99m-MIBI enjeksiyonu için loş ve gürültüsüz bir odaya alındıktan sonra enjeksiyon yapıldı ve 15 dakika bu odada bekletildi. Enjeksiyon yapıldıktan 15 dakika sonra çalışma odasına alınarak supin pozisyonda yerleştirildi. Baş bant kullanılarak sabitlendi. Scan yatağı ve dedektör, hareket esnasında kalimatörün hastaya çarpmayacağı mesafeye kadar yaklaştırılarak mümkün olan en kısa dönme çapı sağlandı. Toplam 360 derecelik dönme açısında yaklaşık 3'er derecelik açılarla 120 görüntü alındı. Elde edilelen veriler 128X128 matrikse projekte edildi. Scan tamamlandıktan sonra veriler bilgisayarda toplandı ve analiz edildi. Cutoff frequency 0.5 olan Butterworth filter ile filtre edildikten sonra 1.91mm/piksel'lik kesitler elde edildi. Atenuasyon düzeltmesi uygulanmadı. Backprojection yapıldıktan sonra sagittal kesit üzerinde inferior frontal korteksi oksipital korteksin inferior bölgesi ile birleştiren hat çizilerek canthomeatal hat (gözün lateral kantusu ile kulağın external meatusunu birleştiren çizgi) belirlendi. Bu hat referans alınarak rekonstrüksiyon yapıldı ve transaksiyel, koronal ve sagittal kesitler elde edildi.

SPECT çekim sonrasında hipofiz adenomunun en iyi görüldüğü 4 coronal ve 4 sagittal kesit üzerine adenomun tümünü içine alacak şekilde ilgi alanı (ROI) çizildi ve bu bölgelerden sayım yapılarak average count saptandı. Dört sagittal ve 4 coronal kesitlerden alınan sayımların ortalaması alındı ve böylelikle sagittal kesitlerin average count ortalaması ve coronal kesitlerin average count ortalaması olmak üzere iki adet veri belirlendi. Ayrıca ROI çizilmiş olan 4 sagittal kesit ve 4 coronal kesit average countlarının hepsi toplandı ve 8'e bölünerek ortalama average count hesaplandı. Kontrol grubunda ise hipofiz bölgesini içerecek şekilde ROI çizildi hipofizin en iyi imajının alındığı 4 coronal 4 sagittal imaj alındı. Kontrol grubunda da vaka grubunda olduğu gibi sagittal kesit average count ortalaması, coronal kesit average count ortalaması, ve ortalama average count değerleri belirlendi. Çizilmiş olan ROI alanlarının hepsi dairesel yapıda idi ve gerek vaka grubunda gerekse kontrol grubunda ortalama sagittal-ROI çapı ve ortalama coronal-ROI çapı hesaplandı. Sagittal kesit ortalama ROI çapı ve Coronal kesit ortalama ROI çapı hipofiz adenomu olan vakalarda hipofiz adenomunun büyüklüğünün bir göstergesi olarak alınırken, kontrol grubunda ise hipofiz bezinin büyüklüğünün dolaylı bir göstergesi olarak belirlendi.

D) İstatistiksel analiz: Vaka ve kontrol grubunun sagittal kesit ortalama count, coronal kesit ortalama count ve total ortalama count verileri karşılaştırıldı. Her iki grubun ROI çapları da karşılaştırıldı. Her iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Parametrelerin birbiri arasındaki korelasyonunun araştırılması için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olup olmadığını araştırmak içinde ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

	HİPOFİZ ADENOMU(n=17)	KONTROL (n=17)	P değeri
Yaş (yıl)	39.7 ± 15.3	35.5± 10.7	n.s.
Cinsiyet (E/K)	6/11	5/12	n.s.
Sagital ROI ortalama çapı (mm)	2,62 ±0,70	1,71 ±0,15	P<0.0001
Coronal ROI ortalama çapı (mm)	2,65 ±0,71	1,82 ±0,25	P<0.0001
Sagital kesit average count ortalaması	15,20 ±6,68	9,42± 3,45	P<0.001
Coronal kesit average count ortalaması	12,36 ±6,95	9,73± 3,26	n.s.
Ortalama average count	13,78 ±6,55	9,58± 3,30	P=0.017

Tablo-2 Hipofiz adenomu olan olgularla kontrol grubunun ROI çapları ve ortalama countlarının karşılaştırılması .

n.s.: non significant

ROI:region of interest

Hipofiz adenomu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gerek yaş gerek cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Sagital ROI ortalama çapı ve coronal ROI ortalama çapı hipofiz adenomu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu(P<0.0001). Adenomun net olarak görülebildiği 4 sagital kesitten elde edilen sagital kesit ortalama count'u kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Coronal kesitlerde benzer şekilde hesaplanan coronal kesit ortalama count'u ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p>0.05). Coronal ve sagital kesitlerin toplamının ortalamasını yansıtan ortalama average count ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0.017) (Tablo-2)

	İsim	Yaş(yıl)	Tanı	Sagittal count ortalaması	Coronal count ortalaması	Ortalama count	MR (çap, cm)	Sagittal ROI çap ortalaması (cm)	Coronal ROI çap ortalaması (cm)
1.hasta	F.B	32	Cushing hast.	12,3	9,85	11,07	0,2x0,2	1,93	2,35
2.hasta	M.S	55	akromegali	27,73	26,1	26,95	1,8x1,8	4,28	4,40
3.hasta	D.Ö	29	prolaktinoma	9,05	8,73	8,89	0,9x0,9	2,30	1,95
4.hasta	C.Y	31	Cushing hast.	10,52	5,57	8,05	0,8x0,8	2,38	2,45
5.hasta	H.B	23	akromegali	26,82	26,4	26,63	3,7x3,0	4,18	3,83
6.hasta	A.A	46	Cushing hast.	10,47	4,85	7,66	0,3x0,3	2,75	2,00
7.hasta	S.T	53	akromegali	12,42	10,1	11,28	1,8x1,0	2,42	2,38
8.hasta	M.B	58	akromegali	7,78	7,77	7,77	1,5x1,2	1,98	1,85
9.hasta	S.Ş	45	akromegali	22,8	10,6	16,72	1,2x1,0	2,7	3,10
10.hasta	E.A	51	akromegali	11,06	10,9	10,99	2,0x1,5	2,17	2,32
11.hasta	M.A	24	prolaktinoma	11,1	5,9	8,52	1,0x0,7	2,0	1,90
12.hasta	B.Ü	42	akromegali	19,5	9,95	14,75	0,3x0,3	2,98	2,83
13.hasta	G.C	22	TSHoma	8,32	9,0	8,66	0,2x0,2	2,03	2,18
14.hasta	F.T	23	prolaktinoma	14,0	13,9	13,99	0,7x0,7	2,48	2,60
15.hasta	K.Ç	50	akromegali	11,0	8,3	9,67	0,4x0,4	3,18	3,55
16.hasta	B.O	21	prolaktinoma	18,7	18,6	18,68	3,0x2,5	2,68	2,85
17.hasta	M.A	71	akromegali	21,8	20,9	21,38	1,2x0,7	2,17	2,60

Tablo-3 Hipofiz adenomu olan olguların tanıları, yaşları, sagittal ortalama count'u, coronal ortalama count'u, ortalama count, magnetik rezonans görüntülemeye saptanan adenomun boyutları, ve ROI alanlarının çapları olgu bazında gösterilmektedir.

	<i>Mikroadenom (n=8)</i>	<i>KONTROL (n=17)</i>	<i>P değeri</i>
Sagital kesit average count ortalaması	11.89 ± 4,34	9,4 ± 3,45	P=0.027
Coronal kesit average count ortalaması	10,85 ± 6,05	9,73 ± 3,26	n.s.
Ortalama average count	11,02 ± 4,67	9,58 ± 3,30	n.s.

Tablo-4 Mikroadenom olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması(n.s: non significant)

Olgular, mikroadenomu ve makroadenomu olan olgular olarak ikiye ayrıldı ve her iki grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Mikroadenomu olan olguların sagital kesit ortalama count'u kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0.027$), coronal kesit ortalama count ve ortalama average count ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-4). Makroadenomu olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sagital kesit ortalama count'u kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.001$), coronal kesit ortalama count'u kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki kesitin ortalamasından oluşan ortalama count ise makroadenomu olan olgularda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$). (Tablo-5)

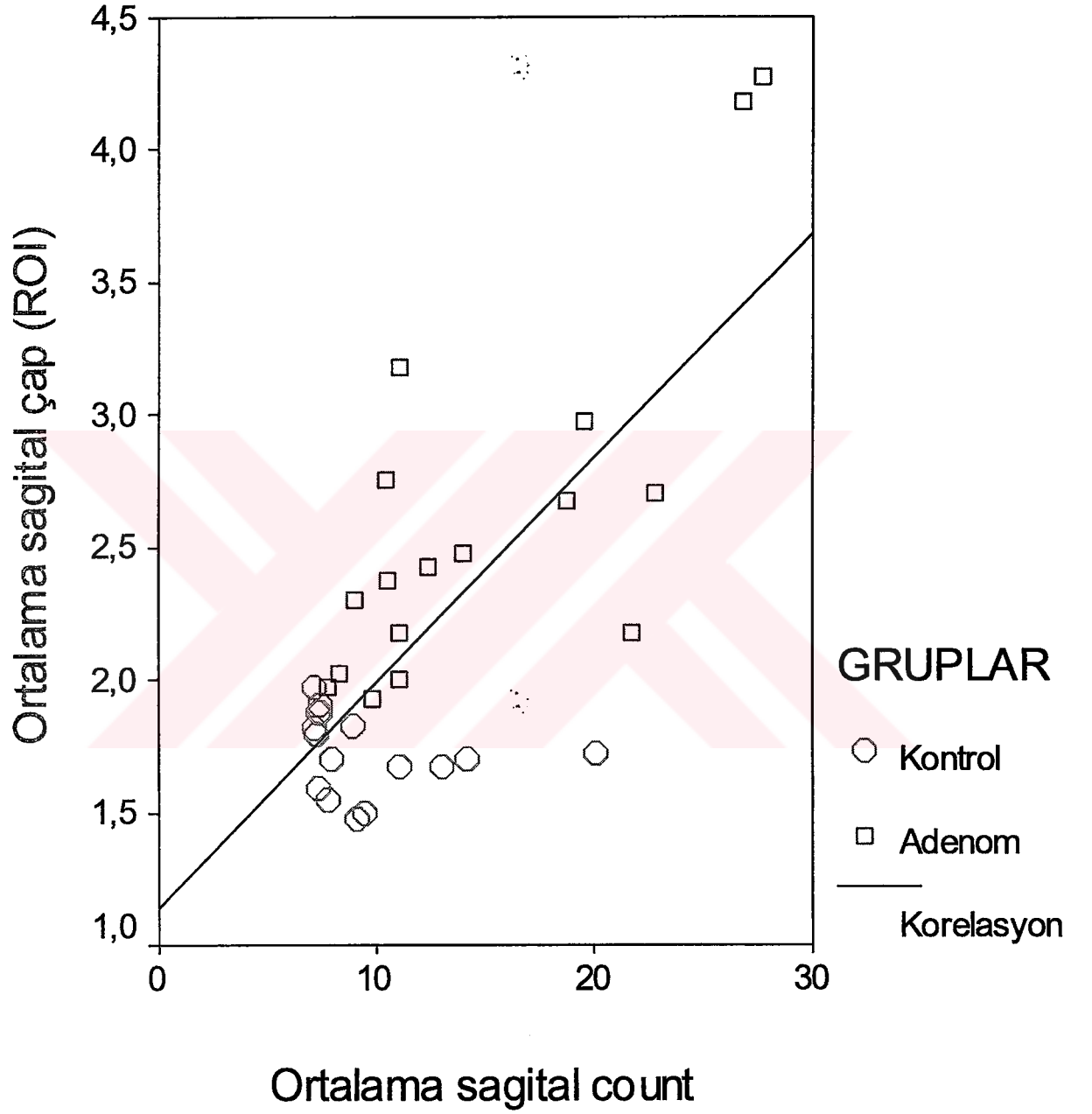
	<i>Makroadenom (n=9)</i>	<i>KONTROL (n=17)</i>	<i>P değeri</i>
Sagital kesit average count ortalaması	17.55 ± 7,32	9,4 ± 3,45	P=0.001
Coronal kesit average count ortalaması	14,32 ± 6,05	9,73 ± 3,26	n.s.
Ortalama average count	15,93 ± 7,04	9,58 ± 3,30	p<0,005

Tablo-5 Makroadenom olgularının kontrol grubu ile karşılaştırılması

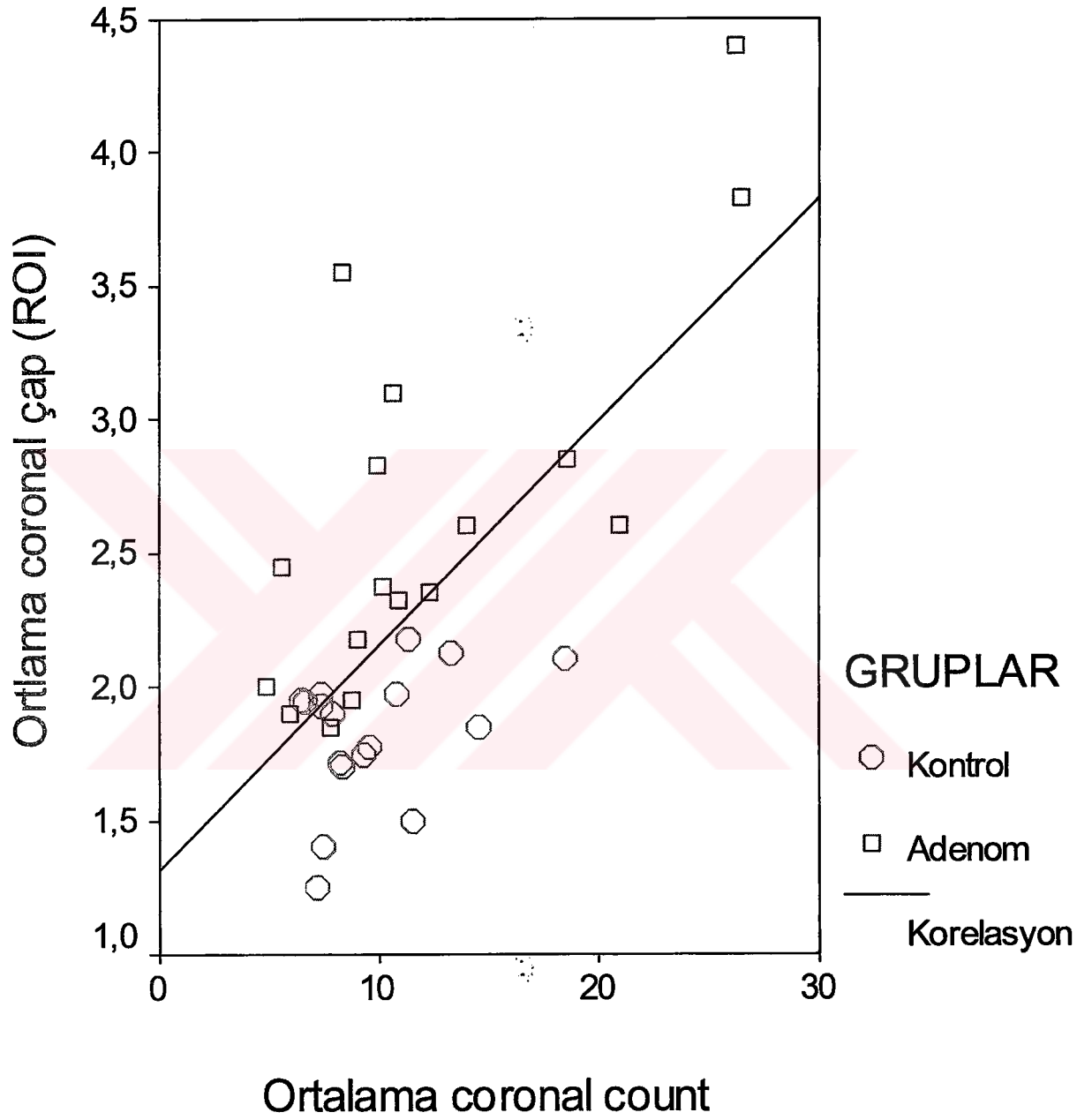
	MR saptanan adenomun çapı	ile	Sagital kesit ortalama count'u	Coronal kesit ortalama count'u	Ortalama sagital çap	Ortalama coronal çap
Ortalama count	r=0.555* p=0.021		r=0.967* p=0.001	r=0.960* p=0.001	r=0.651* p=0.001	r=0.748* p=0.001
Ortalama sagital çap	r=0.465 p=0.06		r=0.706* p=0.001	r=0.542* p=0.001	-----	r=0.903 p=0.001
Ortalama coronal çap	r=0.412 p>0.05		r=0.778* p=0.001	r=0.658* p=0.001	r=0.903* p=0.001	-----

Tablo-6 Ortalama count ile MR ile saptanan adenomun çapı, sagital ve coronal kesit average count ortalamaları ve ROI çizilen alanların çapları arasındaki korelasyon.

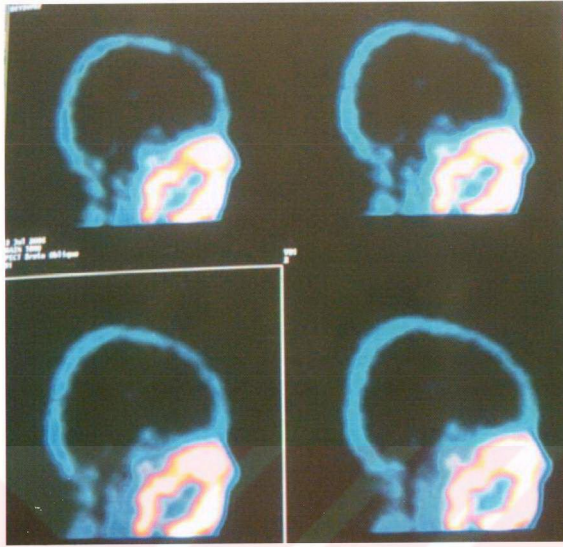
Pearson korelasyon testi ile MR ile saptanan adenomun çapı ile ortalama count arasında ($r=0.555^*p=0.021$) anlamlı pozitif korelasyon vardı. Ortalama count ile ortalama sagital çap (ROI çapı) ve ortalama coronal çap arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r=0.651^*$, $p=0.001$ ve $r=0.748^*$, $p=0.001$). Ortalama sagital çap(ROI ile elde edilen) ile sagital ortalama count ve coronal ortalama count arasında anlamlı korelasyon vardı. (sırası ile $r=0.706^*$, $p=0.001$ ve $r=0.542^*p=0.001$). Ortalama coronal çap (ROI ile elde edilen) ile sagital ortalama count ve coronal ortalama count arasında anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $r=0.778^*p=0.001$ ve $r=0.658^* p=0.001$) (Tablo-6, Grafik-1 ve Grafik-2).



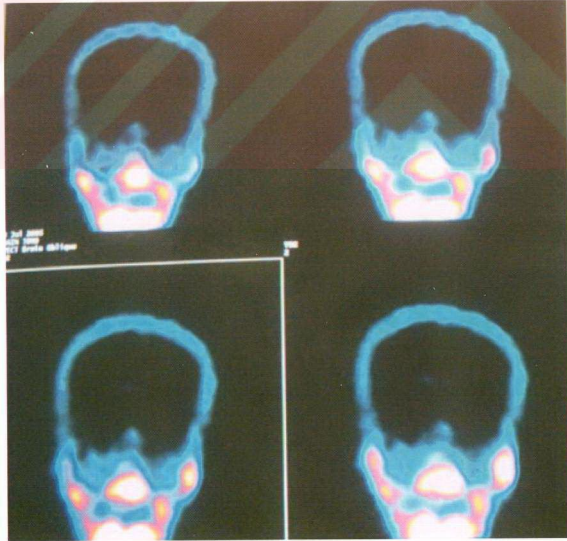
Grafik-1 Ortalama sagittal count ile sagittal kesitte çizilen ROI çapının korelasyonu görülmektedir ($r=0.706^*$ $p=0.001$).



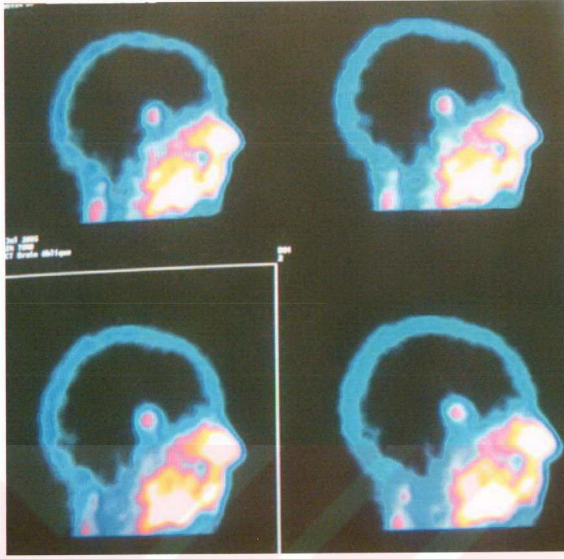
Grafik-2 Ortalama coronal count ile coronal kesitte çizilen ROI çapının korelasyonu görülmektedir ($r=0.658$ * $p=0.001$)



Resim 1- Beyin SPECT sintigrafisinde normal hipofiz bezine ait sagittal kesit görüntüleri



Resim 2- Beyin SPECT sintigrafisinde normal hipofiz bezine ait coronal kesit görüntüleri



Resim 5- Prolaktinomali hastanın (B.O.) sagital kesit görüntüsü



Resim 6- Prolaktinomali hastanın (B.O.) MR görüntüsü

TARTIŞMA

Hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde Magnetik rezonans görüntülenme ilk başvurulacak yöntem olup sensitivite ve spesitivitesi yüksektir. Magnetik rezonans görüntüleme ile sella tursikanın ve etrafındaki dokuların anatomisi mükemmel bir şekilde ortaya konabilir(85). MR hipofiz adenomlarının tanısında önemli bir yere sahip olmasına rağmen normal fonksiyon gösteren hipofiz ile anormal fonksiyon gösteren hipofiz adenomlarının ayırımı mümkün olmamaktadır. Nükleer tıp yöntemleri adenomların fonksiyonel durumunu göstermekte yararlı bilgiler vermektedir. Bizim çalışmamızda hipofiz adenomlarından elde edilen ortalama countları (sagittal ve coronal kesitlerin ortalaması) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti . Sagittal kesitlerden alınan countlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken coronal kesit ortalama countları kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgulara göre özellikle sagittal kesitlerin hipofiz adenomlarının Tc-99m-MIBI ile görüntülenmesinde daha iyi olabileceğini göstermektedir. Hipofiz adenomlarının Tc-99m-MIBI ile görüntülenmesi ile ilgili literatür taramasında bu ajanın hipofiz adenomlarında kullanılması ile ilgili olarak kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılmış bir çalışmada MEN-1 sendromlu bir hastada paratiroid hiperplazisini göstermek için yapılan Tc-99m-MIBI sintigrafisinde, paratiroid adenomu ile birlikte hipofiz adenomu ve mediastinal kitlenin varlığında ortaya konmuştur(86). Bir başka çalışmada Tc-99m –MIBI'nin hipofiz adenomları tarafından tutulduğu gösterilmiştir ancak bu çalışmada ortalama count hesaplanmamıştır (87). Bizim çalışmamızda gerek hipofiz adenomlarında gerekse kontrol grubunda ortalama countları hesapladık, hipofiz adenomlarında Tc-99m –MIBI tutulumunun olduğunu saptadık , ayrıca Tc-99m –MIBI uptake'i ile adenomun fonksiyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirledik.

Benzer bir ajan olan Tc99m-tetrofosmin hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde kullanılmış olup Talyum-201 ile karşılaştırılmıştır. Tc99m-tetrofosmin'nin talyum-201 gibi hipofiz adenomları tarafından tutulduğu gösterilmiştir (88). Bu çalışmalar Tetrafosmin ile hemen hemen aynı biyokinetik özelliklere sahip Tc-99m-MIBI'nin hipofiz adenomlarında kullanılabileceğini göstermektedir. Bir başka çalışmada Tc-99 –MIBI ponto-serebellar köşe tümörlerinin tanısında kullanılmış özellikle bir santimetrenin üzerindeki tümörlerin görüntülenmesinde kullanılabileceği kanısına varılmıştır (89). Aynı çalışmada Tc-99m-MIBI'nin hipofiz dokusu tarafından da tutulduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da özellikle makroadenomlarda daha fazla olmak üzere Tc-99m-MIBI'nin tutulumunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirledik.

Hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde TI-201 ile yapılan beyin SPECT'inde özellikle TI-201'in invazyon gösteren tümörlerde tutulumun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çoğunlukla TI-201'e benzer çalışmalarda kullanılan Tc-99m-MIBI bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde de TI-201 gibi başarılı bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir(90).

Yapılan bir başka araştırmada ise Tc-99m –(V)-DMSA hipofiz görüntüleme ajanı olarak kullanılmış ve bu ajanın fonksiyonel adenomlar ile non-fonksiyonel adenomların ayırımında kullanılabileceği gösterilmiş ancak bu yöntemle ACTH salgılayan adenomların bu ajanı yeterince tutmadığı gösterilmiştir(91). Bizim yaptığımız çalışmada da ACTH sekrete eden adenomların aynı şekilde Tc-99m–MIBI'i diğer adenomlara göre daha az tuttuğu gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda non-fonksiyonel adenomlar olmadığı için Tc-99m-MIBI'nin non-fonksiyonel adenomdaki tutulumunun nasıl olacağını belirleyemedik. ACTH salgılayan adenomları görüntülemekte Tc-99m-MIBI'nin duyarlılığı daha az olduğu için bu ajan ektopik ACTH sendromu olan vakalar ile hipofizin ACTH-salgılayan adenomlarının ayırımında yol gösterici olamayabilir.

Onkositler özel bir tip epitelyal hücrelerdir. Onkositomalar ise çoğunlukla onkositlerden oluşmuş benign neoplaziler olup bir çok organda gelişebilir. Onkositomalar mitokondriden oldukça zengin tümörlerdir ve sitoplazmalarının %50'den daha fazla bir kısmını mitokondriler oluşturur. Tükürük

bezleri, tiroid, paratiroid, böbrek ve adenohipofizde de onkositomalar görülebilir. Hipofizer onkositomalar null hücreli adenomlardır ve klinik olarak genellikle fonksiyon göstermezler. Diğer taraftan belli sayıda onkositler normal hipofiz dokusunda ve aynı zamanda bir çok fonksiyonel hipofiz adenomunda da bulunur. Yapılan bir çalışmada ise hipofiz adenomlarının bazı hücrelerinde onkositik değişimler olduğu ve adenomların içinde değişik sayılarda onkositlerin varlığı özellikle mitokondri proteinlerine karşı oluşmuş antikorlardan yararlanılarak gösterilmiştir(92). Onkositik değişimlerin GH salgılayan adenomlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar Tc-99m-sestamibi'nin kalp kası ve tümör hücreleri gibi mitokondriden zengin dokularda daha fazla tutulduğunu göstermiştir (93-94). Bütün bu verilerin sonucunda hipofiz adenomlarındaki hücrelerin mitokondriden zengin onkositlere değişimi Tc-99m-MIBI'nin hipofiz adenomları tarafından tutulumunu sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da GH sekrete eden adenomlarda MIBI uptake düzeyinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Kan-Beyin bariyeri, serebral kapiller sirkülasyon ve santral sinir sistemi arasındaki yapıdır ve seçici geçirgenlik özelliğine sahiptir. Hipofiz bezi kan beyin bariyerinin dışındadır ve bu bölgede MIBI'nin hipofiz adenomlarında ki tutulumunu açıklar (95).

Octreotide bir somatostatin analogudur ve 5 adet reseptör subtipine sahiptir. Octreotide somatostatinin sst1 ve sst4 reseptörlerine karşı düşük affinite gösterirken sst2 ve sst5 reseptörlerine karşı yüksek affinite gösterir. sst3 karşı ise orta seviyede affinite gösterir (96,97) Hipofiz adenomunun sahip olduğu reseptör subtipine göre hipofiz adenomları somatostatin reseptör sintigrafileri ile adenomun görüntülenmesi ancak sst2 ve sst5 reseptör subtipine sahip hipofiz adenomlarında mümkün olmaktadır. Somatostatin reseptörlerinin bu özelliği Tc-99m-MIBI sintigrafisinin hipofiz adenomlarında kullanımını sağlamaktadır. Somatostatin reseptör sintigrafisinin klinikte kullanımını sınırlandıran diğer bir özellik ise bu ajanların pahalı olmasıdır. Tc-99m-MIBI klinikte rutin olarak kullanılabilen çok daha ucuz bir yöntem olması nedeni ile somatostatin reseptör sintigrafisine göre klinik uygulamada daha avantajlı olmaktadır.

Özetle;

1-Tc-99m-MIBI normal hipofiz dokusunda tutulmakla birlikte hipofiz adenomları tarafından daha yüksek oranda tutulmaktadır.

2-Tc-99m-MIBI hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde kullanılabilecek bir ajan olabilir.

3- Çalışmamızda onkositik değişikliklerin arttığı GH hormon sekrete eden hipofiz adenomlarında MIBI tutulumunun arttığı gözlenmekte olup dolayısı ile onkositik değişikliklerin artışına paralel olarak MIBI tutulumunda artacağı söylenebilir.

4-Makroadenomlar mikroadenomlara göre daha fazla Tc-99m-MIBI tutulumu göstermektedir.

Sonuç olarak;Yukarıdaki bulguların ışığı altında Tc-99m-MIBI sintigrafisi,Hipofiz Adenomlarının fonksiyonel yönden belirlenebilmesine olanak sağlaması, bu yöntemin daha iyi anatomik detay belirleyebilen MR ile birlikte hipofiz adenomlarının tanı ve takibinde kullanılabilecek faydalı bir yöntem olacağı kanaatine vardık.

REFERANSLAR

- 1-Falin LI. The development of human hypophysis and differentiation of cells of its anterior lobe during embryonic life. *Acta Anat (Basel)*. 1961;44:188-205.
- 2- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994 May 15;120(10):817-20.
- 3-Asa SL, Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. *Pituitary*. 1999 May;1(3-4):159-68.
- 4- Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapici O, Kovacs KT, Young WF Jr, Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological. *Neurosurgery*. 2005 May;56(5):1066-74; discussion 1066-74.
- 5- Cooke NE, Liebhaber SA. Molecular biology of the growth hormone-prolactin gene system. *Vitam Horm*. 1995;50:385-459.
- 6- Jacobs LS, Snyder PJ, Utiger RD, Daughaday WH. Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973 Jun;36(6):1069-73.
- 7-Williams Textbook of Endocrinology, editörler: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Anterior Pituitary , sayfa 208, 10. baskı, Saunders, USA, 2003
- 8- Molitch ME: Diagnosis and treatment of prolactinomas. *Adv Intern Med* 44:117, 1999
- 9- Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science*. 1992 Aug 21;257(5073):1115-8.
- 10- Pfaffle RW, DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M, Van der Nat H, Van den Brande JL, Rosenfeld MG, Ingraham HA. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science*. 1992 Aug 21;257(5073):1118-21.
- 11- Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors.

J Clin Invest. 1997 Nov 1;100(9):2386-92.

12-Harrison İç Hastalıkları Prensipleri editörler: Brounwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Ön hipofiz ve hipotalamus hastalıkları, sayfa 2041, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004

13- Merimee TJ, Rabinowitz D, Riggs L, Burgess JA, Rimoin DL, McKusick VA. Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences. N Engl J Med. 1967 Feb 23;276(8):434-9.

14- Mitchell ML, Suvunrunsi P, Sawin CT. Effect of propranolol on the response of serum growth hormone to glucagon. J Clin Endocrinol Metab. 1971 Apr;32(4):470-5.

15- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med. 1989 Dec 28;321(26):1797-803.

16- Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, Michel TH, Wittink H, Klibanski A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1996 Dec 1;125(11):883-90.

17- Asa SL, Kovacs K, Tindall GT, Barrow DL, Horvath E, Vecsei P. Cushing's disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotrophin-releasing factor. Ann Intern Med. 1984 Dec;101(6):789-93.

18- Frohman LA, Szabo M, Berelowitz M, Stachura ME. Partial purification and characterization of a peptide with growth hormone-releasing activity from extrapituitary tumors in patients with acromegaly. J Clin Invest. 1980 Jan;65(1):43-54.

19- Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, Vale W, Horvath E, Kovacs K. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. J Clin Invest. 1982 Nov;70(5):965-77.

20- Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Sacca L. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Aug;79(2):441-6.

21- Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med. 1991 Oct 1;115(7):527-32.

22- Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Nov;80(11):3223-6.

- 23- Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med*. 1979 Nov 22;301(21):1138-42.
- 24- Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 May;46(5):531-7.
- 25- Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues. *Endocr Rev*. 1988 Feb;9(1):159-79.
- 26- DeBold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W, Rivier J, Orth DN. Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor. *J Clin Invest*. 1984 Feb;73(2):533-8.
- 27- Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science*. 1992 Aug 28;257(5074):1248-51.
- 28- Sonini N, Boscaro M: Medical therapy for Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:211, 1999.
- 29- Tsigos C: Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Ann Rev Med* 47:443, 1996.
- 30- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26;325(13):897-905. Erratum in: *N Engl J Med* 1992 Apr 23;326(17):1172.
- 31- Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Aug;73(2):408-13.
- 32- Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med*. 1991 Jan 10;324(2):93-103.
- 33- Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):599-603.
- 34- Majumdar SS, Mikuma N, Ishwad PC, Winters SJ, Attardi BJ, Perera AD, Plant TM. Replacement with recombinant human inhibin immediately after orchidectomy in the hypophysectomized male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) maintains follicle-stimulating hormone (FSH) secretion and FSH beta messenger ribonucleic acid levels at precastration values. *Endocrinology*. 1995 May;136(5):1969-77.

- 35- SnyderPJ: Gonadotrope adenoms. *CurrTher in EndocrinolMetab* 6:56,1997
- 36- Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. Differences in gene structure and promoter function from murine species. *J Biol Chem.* 1988 Sep 5;263(25):12538-42.
- 37- Weeke J, Hansen AP, Lundaek K. Inhibition by somatostatin of basal levels of serum thyrotropin (TSH) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Jul;41(1):168-71.
- 38- Spaulding SW, Burrow GN, Donabedian R, van Woert M. L-DOPA suppression of thyrotropin-releasing hormone response in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972 Jul;35(1):182-5.
- 39- Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med.* 1997 Dec 4;337(23):1675-81.
- 40- Brucker-Davis Fetal: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 84:476,1999
- 41-Black KL, Hawkins R A, Kim KT, Becker D P, Lerner C, Marciano D. Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg.* 1989 Sep;71(3):342-6.
- 42-Jinnouchi S, Hoshi H, Ohnishi T, Futami S, Nagamachi S, Watanabe K, Ueda T, Wakisaka S. Thallium-201 SPECT for predicting histological types of meningiomas. *J Nucl Med.* 1993 Dec;34(12):2091-4.
- 43- O'Tuama LA, Phillips PC, Smith QR, Uno Y, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Loats S, Loats HA, Wagner HN Jr. L-methionine uptake by human cerebral cortex: maturation from infancy to old age. *J Nucl Med.* 1991 Jan;32(1):16-22.
- 44- O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST. SPECT imaging of pediatric brain tumor with hexakis (methoxyisobutylisonitrile)technetium (I). *J Nucl Med.* 1990 Dec;31(12):2040-1.
- 45- Tonami N. Thallium-201 SPECT in the evaluation of gliomas. *J Nucl Med.* 1993 Dec;34(12):2089-90.
- 46- Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Tl poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 103–105.
- 47-Waxman AD, Ramanna L, Said J. Tl scintigraphy in lymphoma: relationship to gallium-67. *J Nucl Med* 1989; 30:915.
- 48- Britten JS, Blank M. Tl activation of the (Na⁺-K⁺)-activated ATPase of rabbit kidney. *Biochim Biophys Acta* 1968; 159:160–166.
- 49- Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hor G, Munz DL. New aspects of cellular Tl uptake: Tl⁺-Na⁺-2Cl⁻-cotransport is the central mechanism of ion uptake. *Nuklearmedizin* 1986; 25: 24–247.

- 50-Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al. Biodistributions of ^{201}Tl in tumor bearing animals and inflammatory lesion induced animals. *Eur J Nucl Med* 1987; 12: 567–572.
- 51- Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 20–25.
- 52- Delmon-Moingeon LI, P iwnica-Worms D, Van de n Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG. Uptake of the cation hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines *in vitro*. *Cancer Res* 1990; 50: 2198–2202.
- 53- Gopal BS. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. New York:
- 54- Bagni P, Pinna L, Tamarozzi R, et al. SPET imaging of intracranial tumors with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 258-264.
- 55-Nagamachi S, Jinnouchi S, Nabeshima K, et al. Correlation between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI uptake and MIB-1 as nuclear proliferation marker in glioma- a comparative study with ^{201}Tl . *Neuroradiology* 2001; 43:1023-1030.
- 56-Naddaf SY, Akisik MF, Aziz M, Omar WS, Hirschfeld A, Masdeu J, Donnenfeld H, Abdel-Dayem HM. Comparison between ^{201}Tl -chloride and $^{99\text{Tc}}(\text{m})$ -sestamibi SPET brain imaging for differentiating intracranial lymphoma from non-malignant lesions in AIDS patients. *Nucl Med Commun*. 1998 Jan;19(1):47-53.
- 57- Minutoli F, Angileri FF, Cosentino S, et al. $^{99\text{Tc}}\text{-MIBI}$ SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med* 2003; 10: 1566- 1573.
- 58- Maffioli L, Gasparini M, Chiti A, et al. Clinical role of techentium-99m sestamibi single-photon emission tomography in evaluating pretreated patients with brain tumours. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:308-311.
- 59- Soler C, Beauchesne P, Maatougui K, et al. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiationtherapy. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1649- 1657.
- 60-Beauchesne P, Pedoux R, Boniol M, Soler C. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi brain SPECT after chemoradiotherapy is prognostic of survival in patients with high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2004 Mar;45(3):409-13.

- 61- Soricelli A, Cuocolo A, Varrone A, *et al.* Technetium-99m-Tetrofosmin uptake in brain tumors by SPECT: comparison with Thallium-201 imaging. *J Nucl Med* 1998; 5: 802-806.
- 62- Barai S, Bandopadhyaya GP, Julka PK, *et al.* E of single photon emission computerised tomography (SPECT) using Tc99m-Tetrofosmin as a diagnostic modality for recurrent posterior fossa tumours. *J Postgrad Med* 2003; 49: 316-321.
- 63-Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 317-326.
- 64- Choi JY, Kim SE, Shin HJ, Kim BT, Kim JH. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 2000; 46: 63-70.
- 65-Ronald E Weiner, Mathew L. Thakur. Radiolabelled Peptides in Diagnosis and Therapy. *Semin Nucl Med.* 2002;4: 296-311.
- 66-Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Macke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med.* 2001 Apr;28(4):426-34.
- 67-Ugur O, Kothari PJ, Finn RD, Zanzonico P, Ruan S, Guenther I, Maecke HR, Larson SM. Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. *Nucl Med Biol.* 2002 Feb;29(2):147-57.
- 68-Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med.* 2002 32(2):84-91.
- 69- Koper JW, Markstein R, Kohler C, Kwekkeboom DJ, Avezaat CJ, Lamberts SW, Reubi JC. Somatostatin inhibits the activity of adenylate cyclase in cultured human meningioma cells and stimulates their growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Mar;74(3):543-7.
- 70- Luyken C, Hildebrandt G, Scheidhauer K, Krisch B, Schicha H, Klug N. 111Indium (DTPA-octreotide) scintigraphy in patients with cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;127(1-2):60

- 71-Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine, 2nd Ed., Orlando, FL, Grune&Stratton Inc, 1987.
- 72-JAMA Council on Scientific Affairs. PET panel. Cyclotrons and Radiopharmaceuticals in PET. JAMA; 259: 1854-1860, 1988.
- 73- Wilson CB. Study of the immunopathogenesis of tubulointerstitial nephritis using modelsystems.Kidney Int. 1989 Apr;35(4):938-53.
- 74- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography.Neurology. 1982 Dec;32(12):1323-9. –
- 75-Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W, Reivich M. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis.Cancer. 1988 Sep 15;62(6):1074-8.
- 76- Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michelé D, Katz DA, Patronas NJ,Doppman JL, Larson SM, Ito M, Kufta CV. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies.AJR Am J Roentgenol. 1988 Jan;150(1):189-97.
- 77- Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography.J Comput Assist Tomogr. 1987 Jul-Aug;11(4):563-70.
- 78- Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ. Changes in glucose uptake by malignant gliomas: preliminary study of prognostic significance.J Neurooncol. 1991 Feb;10(1):75-83.
- 79- Lammertsma AA, Wise RJ, Heather JD, Gibbs JM, Leenders KL, Frackowiak RS,Rhodes CG, Jones T. Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 2.Results in normal subjects and brain tumour and stroke patients.J Cereb Blood Flow Metab. 1983 Dec;3(4):425-31.
- 80-Ito M, Lammertsma AA, Vise RJS et al. measurement of regional blood flow and oxygen utilization in patients with cerebral tumours using 15 O and pozitron emission tomography : analytical techniques and preliminary results. Neuroradiol 23: 63-74, 1982.
- 81- Wilson CB. Metabolic imaging of human brain tumours. Sem Neurol. 9:388-393, 1989.

- 82- Starosta- Rubinstain S, Ciliax BJ, Penney JB, McKeever P, Young AB. Imaging using peripheral benzodiazepine receptor ligands, *Proc Natl Acad Sci USA* 84:891-895, 1987.
- 83- Junck L, Olson JM, Ciliax BJ, Koeppe RA, Watkins GL, Jewett DM, McKeever PE, Wieland DM, Kilbourn MR, Starosta-Rubinstein S, et al. PET imaging of human gliomas with ligands for the peripheral benzodiazepine binding site. *Ann Neurol*. 1989 Dec;26(6):752-8.
- 84- Pappata S, Cornu P, Samson Y, Prenant C, Benavides J, Scatton B, Crouzel C, Hauw JJ, Syrota A. PET study of carbon-11-PK 11195 binding to peripheral type benzodiazepine sites in glioblastoma: a case report. *J Nucl Med*. 1991 Aug;32(8):1608-10
- 85- Donovan JL, Nesbit GM. Distinction of masses involving the sella and suprasellar space: specificity of imaging features. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 597-603.
- 86- Perez-Monte JE, Brown ML, Clarke MR, Watson CG, Carty SE. Parathyroid hyperplasia, thymic carcinoid and pituitary adenoma detected with technetium-99m-MIBI in MEN type I. *J Nucl Med*. 1997 Nov;38(11):1767-9.
- 87- Kojima T, Mizumura S, Kumita SI, Kumazaki T, Teramoto A. Is technetium-99m-MIBI taken up by the normal pituitary gland? A comparison of normal pituitary glands and pituitary adenomas. *Ann Nucl Med*. 2001 Aug;15(4):321-7.
- 88- Yarman S, Mudun A. Tc-99m-tetrofosmin ve Talyum-201 SPECT imaging of pituitary tumors : preliminary results. *World Congress of Nuclear Medicine*. Eylül 2002 (abstract).
- 89- Park CH, Sataloff R, Richard M, Zhang J, Kim SM. Tc-99m MIBI brain SPECT of cerebellopontine angle tumors. *Clin Nucl Med*. 1996 May;21(5):375-8.
- 90- Nakano T, Asano K, Tanaka M, Takahashi T, Miura H, Suzuki S. Use of 201Tl SPECT for evaluation of biologic behavior in pituitary adenomas. *J Nucl Med*. 2001 Apr;42(4):575-8.
- 91- Yamamura K, Suzuki S, Yamamoto I. Differentiation of pituitary adenomas from other sellar and parasellar tumors by 99mTc(V)-DMSA scintigraphy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Apr;43(4):181-6; discussion 187.
- 92- Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2001 Sep;54(2):121-7.
- 93- Nishioka H, Ito H, Hirano A. Immunohistochemical demonstration of oncocytes in nongonadotrophic pituitary adenomas. *Virchows Arch*. 1999 Oct;435(4):428-33.
- 94- Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: 201Tl, 99mTc-MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med*. 2004 Apr;18(2):79-95.

95-Filippi L, Santoni R, Manni C, Danieli R, Floris R, Schillaci O Imaging Primary Brain Tumors by Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)with Technetium-99m Sestamibi (MIBI) and Tetrofosmin Current Medical Imaging Reviews. Vol. 1, No. 1. (January 2005), pp. 61-66.

96-Meyerhof W. The elucidation of somatostatin receptor functions: A current view. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1998; 133: 55-108.

97-Bruns C, Weckbecker G, Raulf F, Lubbert H, Hoyer D. Characterisation of somatostatin receptor subtypes. Ciba Found Symp 1995; 190: 89-110.



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tc-99m-MIBI kullanılarak yapılan beyin SPECT'in hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.

Materyal Metot: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalında tanı konulan 11'i kadın 6'sı erkek ortalama yaşları 39.7 ± 15.3 (23-71) olan 17 hipofiz adenomu olgusu (4 prolaktinoma, 9 akromegali, 1 TSH sekrete eden adenom 3 Cushing hastalığı) çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak hasta grubuna benzer yaşta ve benzer cinsiyeti olan sağlıklı bireyler alındı (yaş ortalaması 35.5 ± 10.7 , 22-49 yaş aralığında 5 erkek 12 kadın). Çalışmaya alınan tüm vakalara MR çekildi. Hipofiz adenomunun olup olmadığı teyit edildi. Bu çalışmada Tc-99m-MIBI kullanılarak yapılan beyin SPECT çalışması hipofiz adenomu olan grup ile kontrol grubuna uygulandı. SPECT çekim sonrasında hipofiz adenomunun en iyi görüldüğü 4 coronal ve 4 sagittal kesit üzerine adenomun tümünü içerek şekilde ilgi alanı (ROI) çizildi ve bu bölgelerden sayım yapılarak sagittal kesit ortalama count, coronal kesit ortalama count'u ve her iki kesitin ortalamasından oluşan ortalama count hesaplandı. Ayrıca çizilen ROI'den lezyon çapı belirlendi. Kontrol grubunda da hipofizin görüldüğü alanlardan aynı veriler elde edildi. Kontrol grubu ile vaka grubunun verileri Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca kadın erkek oranlarını karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. Verilerin arasındaki korelasyonlarının tayini için ise Pearson korelasyon testi uygulandı.

Bulgular: Hipofiz adenomu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gerek yaş gerek cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Sagittal ROI ortalama çapı ve coronal ROI ortalama çapı hipofiz adenomu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.0001$) Sagittal kesit ortalama count'u kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile $15,20 \pm 6,68$ ve $9,42 \pm 3,45$, $p < 0.001$). Coronal ve sagittal kesitlerin toplamının ortalamasını yansıtan

ortalama count ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $13,78 \pm 6,55$ ve $9,58 \pm 3,30$, $p=0.017$). Pearson korelasyon testi ile MR ile saptanan adenomun çapı ile ortalama count arasında ($r=0.555$, $p=0.021$) anlamlı pozitif korelasyon vardı. Ortalama count ile ortalama sagittal çap (ROI çapı) ve ortalama coronal çap arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r=0.651$ *, $p=0.001$ ve $r=0.748$ *, $p=0.001$).

Sonuç: 1- Tc-99m-MIBI hipofiz adenomlarının görüntülenmesinde kullanılacak bir ajan olabilir.

2-Hipofiz adenomunun büyüklüğü arttıkça Tc-99m-MIBI tutulumu artmaktadır.

3-MR bulguları ile Tc-99m-MIBI sintigrafi bulguları birbirini destekler niteliktedir.

4- MR anatomik detayı belirlerken, MIBI SPECT öncelikle adenomun MIBI tutulumu ile paralel olarak fonksiyonu hakkında bilgi verir.



ABSTRACT

Aim: to investigate usefulness of brain SPECT with Tc-99m –MIBI in evaluation of pituitary adenoma.

Materials and method: seventeen patients with pituitary adenoma mean age 39.7 ± 15.3 year (4 prolactinoma, 9 acromegaly, 1 TSH secreting adenoma and 3 Cushing syndrome), diagnosed at Dicle University Department of Medicine were included to the study. Seventeen healthy subjects with similar age and sex were included to the study as a control group (mean age 35.5 ± 10.7 year). Pituitary adenomas of the patients were shown by MRI Brain SPECT images were obtained from patients with pituitary adenoma and control group by Tc-99m MIBI. Region of interest (ROI) were drawn best 4 coronal and 4 sagital images obtained from brain SPECT in patients with pituitary adenoma and control group. Mean coronal average count, mean sagital average count and mean average count of coronal and sagital images were calculated. Mann-Whitney-U test was used for comparision of subjects with adenoma and control group. Chi-square test was used for comparision of sex distrubition. Pearson corelation was used to show corelation between the parameters.

Results: Age and sex distribution of subjects with pituitary adenoma and control group was not statistically different. Mean of the diameters of sagital and coronal ROI (region of interest) were significantly higher than control group ($p < 0.0001$). Mean average count of sagital section significantly higher than control group ($15,20 \pm 6,68$ and $9,42 \pm 3,45$, $p < 0.001$, respectively). Mean average count that obtained from coronal and sagital sections was also higher than control group ($13,78 \pm 6,55$ and $9,58 \pm 3,30$, $p = 0.017$, respective). There was a strong corelation between diameter of adenoma which was measured by magnetic resonance and mean average count ($r = 0.555^*$, $p = 0.021$). Mean average count and ROI diameter of sagital and coronal section were shown positive corelation ($r = 0.651^*$, $p = 0.001$ and $r = 0.748^*$, $p = 0.001$, respectively)

Conclusion: 1-Tc-99m-MIBI can be used as an imaging ajan to show pituitary adenomas.

- 2- Uptake of Tc-99m-MIBI positively correlate with diameter of pituitary adenoma
- 3- Findings of Magnetic Resonance and Tc-99m-scintigraphy support to each other.
- 4- MRI can show anatomical structure of the adenoma while MIBI SPECT can show functional status of the adenoma

