



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

HİPOFİZ ADENOMU OLAN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK VE PATOLOJİK KARAKTERİSTİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale AY ALTAŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2024



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

**HİPOFİZ ADENOMU OLAN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR,
RADYOLOJİK VE PATOLOJİK KARAKTERİSTİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale AY ALTAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nusret Yılmaz

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez sürecinde kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum danışmanım, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nusret Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında uyum içinde çalıştığım başta Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları araştırma görevlileri olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Birlikte büyüdüğüm, hayat yolculuğumda hep yanımda olan, beni her zaman yüreklendiren, ömrüm boyunca kalbimde yeri saklı kalacak olan sevgili eşim Mehmet Altaş'a

Her koşulda ve hayatımın her evresinde yanımda olan ve yaşamım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim babam Murat Ay, annem Hanife Ay ve ablam Hatice Ay Kolukısa'ya

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Hipofiz.....	3
2.1.1. Embriyoloji ve Anatomi	3
2.1.2.Hipofiz Fizyolojisi.....	4
2.2.Hipofiz Adenomları.....	6
2.2.1.Hipofiz Adenomunun Epidemiyolojisi.....	6
2.2.2.Hipofiz Adenomlarının Klinik Presentasyonu.....	6
2.2.3.Hipofiz Adenomlarının Görüntülenmesi.....	8
2.2.4.Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması.....	8
2.2.5.Nonfonksiyonel ve Sessiz Hipofiz Adenomları.....	9
2.2.6.Hiperprolaktinemi ve Laktotrof Adenom.....	11
2.2.7.Somatotrof Adenom (Akromegali).....	18
2.2.8.ACTHoma (Cushing Hastalığı)	21
2.2.9.TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma).....	24
2.2.10.Gonadotrof Adenom (Gonadotropinoma).....	26
2.2.11.Hipofiz İnsidentaloma.....	27
3-GEREÇ	28
4-İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	29
5-BULGULAR.....	30
6-TARTIŞMA.....	93
7-SONUÇ.....	104
8-ÖZETLER.....	105
8.1.Türkçe Özet.....	106
8.2.İngilizce Özet (abstract).....	106
9-KAYNAKÇA.....	109

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
ADH:	Antidiüretik hormon
BH:	Büyüme hormonu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CH:	Cushing hastalığı
DA:	Dopamin agonisti
D2R:	Dopamin 2 reseptörü
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
FİPA:	Ailesel izole hipofiz adenomu
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
GHRH:	Büyüme hormonu salgılatan hormon
GNRH:	Gonadotropin salgılatan hormon
HPA:	Hipotalamo-pitüiter aks
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İPSS:	İnferior petronazal sinüs örnekleme
KAH:	Koroner arter hastalığı
LH:	Lüteinleştirici hormon
MEN-1:	Çoklu endokrin neoplazi tip 1
MEN-4:	Çoklu endokrin neoplazi tip 4
MR:	Manyetik rezonans
NFHA:	Nonfoksiyonel hipofiz adenomu
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PEG:	Polietilen glikol
POMC:	Proopiomelanokortin
PRL:	Prolaktin
RT:	Radyoterapi
SRL:	Somatostatin reseptör ligandı

SST: Somatostatin reseptörleri

TN: Transnazal

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

TSS: Transsfenoidal cerrahi

USG: Ultrasonografi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Koronal kesitte hipofiz bezinin anatomisi ve komşulukları.....	3
Şekil 2.2. Pitüiter aks.....	4
Şekil 5.1. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Yaş ve Tanı Yaşı.....	74
Şekil 5.2. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Son MR En Uzun Çap.....	79
Şekil 5.3. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR En Uzun Çap Ölçümleri.....	89
Şekil 5.4. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Toplam MR Sayısı.....	90

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hipofiz adenomları sınıflandırılması....	9
Tablo 2.2. Hiperprolaktinemi etyolojisi.....	12
Tablo 2.3. Prolaktin düzeyine göre olası nedenler.....	14
Tablo 2.4. Cushing Hastalığında görülen semptom ve bulgular.....	22
Tablo 2.5. Hipofiz insidentalomalarının etyolojisi.....	27
Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 5.2. Hastalarda Mevcut Olan Ek Hastalıklar.....	30
Tablo 5.3. İnsidental Saptanma Oranları.....	30
Tablo 5.4. Bası Bulguları.....	31
Tablo 5.5. Adenomların Fonksiyonellik Oranları.....	31
Tablo 5.6. Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Oranları.....	32
Tablo 5.7. Hiperprolaktinemi Varlığı ve Nedenleri.....	32
Tablo 5.8. Tanı Zamanı Boyuta Göre Adenomların Dağılımı ve Görme Alanı Bulguları.....	33
Tablo 5.9. MR Bulguları.....	33
Tablo 5.10. İzlemde Boyut Değişikliği.....	34
Tablo 5.11. MR İzlem Bilgileri.....	34
Tablo 5.12. Uygulanan Tedaviler.....	35
Tablo 5.13. Cerrahi Bilgileri.....	36
Tablo 5.14. Patoloji Sonuçları.....	37
Tablo 5.15. İzlemde rekürrens, hipofizer yetmezlik ve görme alanı değişikliği...	38
Tablo 5.16. Son Vizit Bilgileri.....	38
Tablo 5.17. Tedavisiz İzlemde Progresyon.....	39
Tablo 5.18. Tedavisiz İzlem Yapılan Hastaların İlk ve Son MR'daki Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	40
Tablo 5.19. Tedavisiz İzlem Yapılan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	41

Tablo 5.20. Kabergolin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	42
Tablo 5.21. Somatostatin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	42
Tablo 5.22. Kabergolin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	43
Tablo 5.23. Somatostatin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	44
Tablo 5.24. Kabergolin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	45
Tablo 5.25. Somatostatin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	45
Tablo 5.26. Kabergolin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	46
Tablo 5.27. Somatostatin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	46
Tablo 5.28. Tedavisiz İzlem Yapılan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	48
Tablo 5.29. Cerrahi Uygulanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim.....	48
Tablo 5.30. Tedavisiz İzlem Yapılan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları.....	49
Tablo 5.31. Cerrahi Uygulanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Bulguları.....	49
Tablo 5.32. İlk Tedavi Kararına Göre İzlem ve Son Vizit Bilgileri.....	51
Tablo 5.33. Hormon Aktivitesine Göre Demografik Özellikler.....	53
Tablo 5.34. Hormon Aktivitesine Göre Ek Hastalık Oranları.....	54
Tablo 5.35. Hormon Aktivitesine Göre İnsidental Saptanma Oranları.....	55
Tablo 5.36. Hormon Aktivitesine Göre Bası Bulgusu Varlığı ve Türleri.....	56
Tablo 5.37. Hormon Aktivitesine Göre Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Oranları.....	57
Tablo 5.38. Hormon Aktivitesine Göre Tanı Anı Ölçümleri.....	61

Tablo 5.39. Hormon Aktivitesine Göre MR Bulguları.....	62
Tablo 5.40. Hormon Aktivitesine Göre İzlemde Boyut Takibi.....	63
Tablo 5.41. Hormon Aktivitesine Göre İzlem Döneminde MR Bilgileri.....	66
Tablo 5.42. Hormon Aktivitesine Göre Tedavi Tercihleri.....	66
Tablo 5.43. Hormon Aktivitesine Göre Cerrahi Bilgileri.....	67
Tablo 5.44. Hormon Aktivitesine Göre İzlem Bilgileri.....	70
Tablo 5.45. Hormon Aktivitesine Göre Son Vizit Bilgileri.....	71
Tablo 5.46. Hormon Aktivitesine Göre Tedavisiz İzlemde Progresyon.....	72
Tablo 5.47. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Demografik Özellikler.....	73
Tablo 5.48. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Ek Hastalık.....	74
Tablo 5.49. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İnsidental Saptanma Oranı.....	75
Tablo 5.50. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Bası Bulgusu Varlığı ve Türleri.....	75
Tablo 5.51. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik.....	76
Tablo 5.52. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tanı Anı Adenom Boyutları.....	77
Tablo 5.53. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda MR Bulguları.....	78
Tablo 5.54. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İzlemde Boyut Değişikliği.....	79
Tablo 5.55. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda MR İzlem Süreleri ve Toplam MR Sayıları.....	80
Tablo 5.56. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tedavi Bilgileri.....	80
Tablo 5.57. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Cerrahi Bilgileri.....	81
Tablo 5.58. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İzlem Bilgileri.....	82
Tablo 5.59. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Son Vizit Bilgileri...	83
Tablo 5.60. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tedavisiz İzlemde Progresyon.....	84

Tablo 5.61. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Demografik Özellikler.....	84
Tablo 5.62. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Ek Hastalık.....	84
Tablo 5.63. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İnsidental Saptanma.....	85
Tablo 5.64. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Başı Bulgusu Varlığı ve Türleri.....	86
Tablo 5.65. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik.....	86
Tablo 5.66. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tanı Anı Ölçümleri.....	87
Tablo 5.67. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR Bulguları.....	88
Tablo 5.68. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İzlemde Boyut Takibi.....	89
Tablo 5.69. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR Bilgileri.....	90
Tablo 5.70. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İzlem Bilgileri.....	91
Tablo 5.71. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Son Vizit Bilgileri.....	91
Tablo 5.72. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tedavisiz İzlemde Progresyon.....	92

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz adenomları intrakranial tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (1). Hipofiz adenomlarının prevalansı, muhtemelen artan farkındalık ve gelişmiş tanısal görüntüleme ve hormon analizlerinin bir sonucu olarak, son birkaç on yılda 100.000 nüfus başına 115 vakaya çıkmıştır (2). Hipofiz adenomlarının klinik sınıflandırılması hücre boyutu ve salgılanan hormona göre yapılmaktadır. Çapı 10 mm'nin altında olan hipofiz adenomları mikroadenom 10 mm ve üstünde olanlar ise mikroadenom olarak adlandırılmaktadır. Makroadenomlar, hücre kökenine bakılmaksızın, kritik parasellar vasküler ve nöral yapıları etkileyerek bitemporal hemianopsi, diplopi, baş ağrıları gibi nörolojik semptomlarla karşımıza çıkmaktadır (3). Hipofiz adenomları değerlendirilirken bası semptomlarına neden olup olmadıkları, hormon aktif olup olmadıkları ve hipofiz rezervlerini etkileyip etkilemedikleri değerlendirilmelidir. Hormon salgılayan adenomların tedavisi adenomun türüne göre değişkenlik göstermektedir. Dopamin agonistleri prolaktinomaların başlangıç tedavisidir ve prolaktin düzeylerini düşürme ve tümör boyutunu küçültmede oldukça etkilidirler (4-6). Diğer hormon salgılayan adenomlarda öncelikli tedavi cerrahi yaklaşımdır. Radyoterapinin geç etki etmesi ve geç toksisitesi nedeniyle hipopituitarizm, nörobilişsel bozukluk, nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu, optik nöropati, serebrovasküler olaylar ve ikincil malign neoplazi gelişme riski nedeni ile iyi değerlendirme gerektiren bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle genelde rezidüel, tekrarlayan, progresif ve yüksek riskli tümörlerde düşünülmeli ve multidisipliner yaklaşım ile kar zarar oranı gözetilerek tedavi kararı alınmalıdır (7)

Bu çalışmada hipofiz adenomu olan hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik karakteristiklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2005 ve Eylül 2023 tarihleri arasında hipofiz adenomu tanısı ile takip edilmiş hastaların verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, tanı yaşı, cinsiyet vb.), patoloji verileri, eşlik eden hastalıkları, hastaneye başvuru şikayetleri (insidental, bası bulgusu, hormon aktivitesi, hormonal yetmezlik vb.), hiperprolaktinemi nedeni (sap basısı, hormon

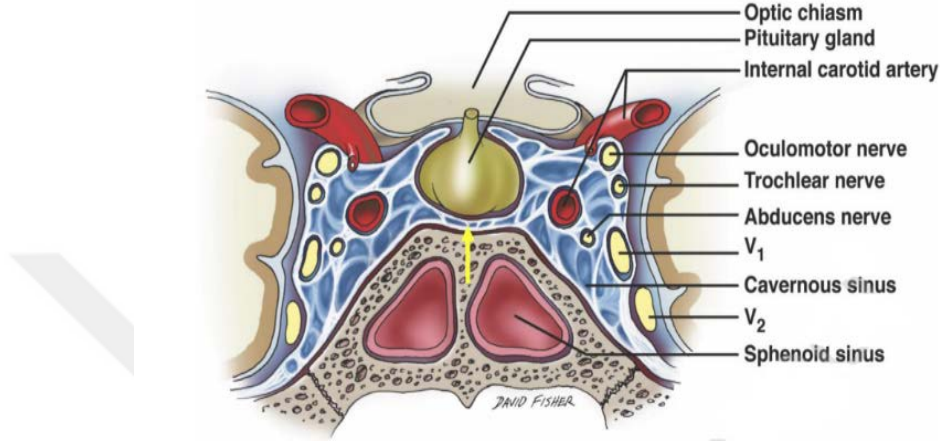
salgısı), tanı anındaki adenom boyutu, tanı anındaki mevcut hormon eksiklikleri ve sayıları, görme alanı defekti olup olmadığı, diabetes insipitus varlığı, başvuru ve takipteki magnetik rezonans (MR) bulguları (çap, optik kiazma basısı, kavernöz sinüs invazyonu vb.) , izlemde çekilen toplam MR sayısı, MR izlem süresi, verilen tedavi modaliteleri (medikal, cerrahi, radyoterapi vb.), cerrahi endikasyonu (fonksiyonellik, bası, çap vb.), ilk cerrahi zamanı, varsa cerrahi komplikasyonu (bos kaçağı, enfeksiyon vb.), izlemde rekürrens varlığı, izlemde hormonal fonksiyonda değişme, varsa izlemde görme alanı defekti, son vizitteki hormon eksikliği ve sayısı, varsa son vizitteki hipofizer yetmezlik, son vizitte aktif hastalık devamı ve tedavisiz izlemde progresyon varlığı değerlendirildi.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz

2.1.1 Embriyoloji ve Anatomi



Şekil 2.1. Koronal kesitte hipofiz bezinin anatomisi ve komşulukları (8)

Hipofiz bezi (glandula pituitaria, hypophysis cerebri), kranyumda sella tursikanın oldukça dar sınırları içinde nöral, vasküler ve meningeal yapıların komşuluğunda endokrin sistemin yönetici glandı olarak çalışır. Superiorda diafragma sella, anteroinferiorda sphenoid sinüs, lateralde kavernöz sinüsler ile çevrelenmiştir. Optik kiazma ise hipofiz glandının hemen üstünde üstünde uzanır (Şekil 2.1) (8). Erişkinde hipofiz bezinin ağırlığı ortalama 500-600 mg'dır (9).

Embriyolojik kökeni ve fonksiyonları ile birbirinden ayrılan iki kısımdan oluşmaktadır. Oral ektodermden köken alan glandüler yapıdaki ön lobu adenohipofiz adını alırken; nöroektodermden köken alan sinir dokusu yapısındaki arka lobu nörohipofiz adını alır (10). Adenohipofiz, hipofiz bezinin yaklaşık %80'ini oluşturur ve pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia olmak üzere üç bölüme ayrılır. Pars distalis endokrin fonksiyon yönünden en önemli bölgedir. Pars intermedia rudimenter bir yapı olup, Rathke kesesine ait kalıntıları içerir. Pars tuberalis ise ön lobun hipofiz sapı boyunca yukarıya doğru uzandığı kısımdır.

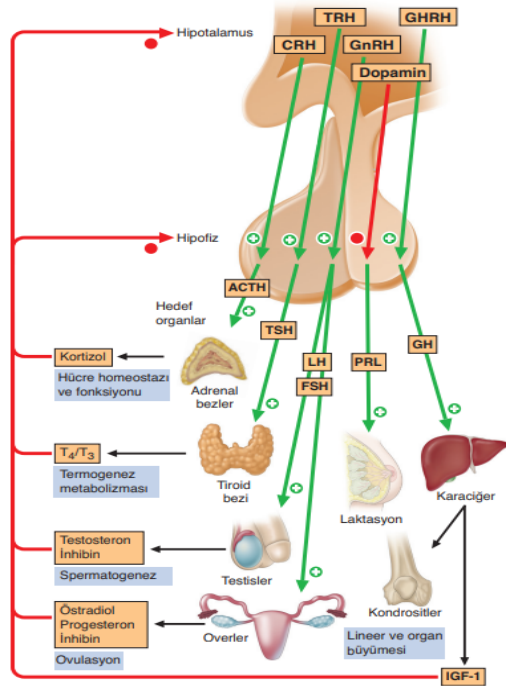
Nörohipofiz ise infundibulum, hipofiz sapı ve arka lob olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (10).

2.1.2 Hipofiz Fizyolojisi

Hipofiz bezi, hipotalamus ile hormonal, anatomik ve işlevsel açıdan yakın ilişki içerisinde. Hipofiz bezinin hipotalamus ile nöral ve vasküler bağlantıları, sinir sistemi ile endokrin sistem arasında direkt bir ilişki sağlar (9). Hipotalamusun hipofizi uyarması sonrası salgılanan hormonlar; tiroid bezi, adrenal bez, gonadlar gibi çeşitli endokrin bezlerin uyarılmasında, normal büyüme ve gelişmede, laktasyonda, su dengesinin düzenlenmesinde ve vasküler tonusun sağlanmasında rol oynar.

Ön hipofiz bezinden 6 majör hormon salgılanır:

- Prolaktin (PRL)
- Büyüme hormonu (BH)
- Adrenokortikotropin hormon (ACTH)
- Lüteinizan hormon (LH)
- Folikül stimulan hormon (FSH)
- Tiroid-stimulan hormon (TSH)



Şekil 2.2. Pituiter aks (11)

Hipofiz bezi temel olarak; adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olmak üzere iki ayrı bileşenden oluşur. Ön hipofiz hormonları hipofizdeki beş endokrin hücre tipi tarafından salgılanır. Prolaktin laktotrop, büyüme hormonu somatotrop, ACTH kortikotrop, TSH tiotrop, FSH ve LH ise gonadotrop hücrelerden salgılanır. TSH, LH, FSH glikoprotein yapıda, ACTH polipeptid yapıda, prolaktin ve büyüme hormonu da disülfür bağ içeren peptid yapıdadır (12). Bu hormonların regülasyonu hipotalamus tarafından sağlanır (Şekil 2.2).

Prolaktin; asidofilik laktotrop hücreler tarafından sentezlenen protein yapıda hormondur. Prolaktinin salınımı hipotalamusun tubuloinfundibular yolu tarafından salınan dopamin tarafından inhibe edilir; tiotropin salgılatıcı hormon (TRH), östrojen, dopamin antagonisti ajanlar (örneğin antipsikotikler) ve emzirme ile stimüle edilir. Prolaktin salınımı uyku, stres gibi emosyonel faktörlerden de etkilenir (12). Prolaktinin temel hedef dokusu meme duktusları olup süt bezlerinin olgunlaşması ve süt üretimini uyarmakla birlikte testis fonksiyonları üzerinde de etkileri bulunmaktadır (13,14).

Büyüme hormonu (somatotropin), asidofilik somatotropik hücreler tarafından ön hipofizden salınan tek zincirli polipeptid yapıda bir hormondur (15). GH salınımının regülasyonu hipotalamus tarafından salgılanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin ile yapılmaktadır. Büyüme hormonunun protein, lipid, karbonhidrat metabolizması üzerine doğrudan ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılı dolaylı etkileri bulunmaktadır (16). Büyüme hormonunun temel hedef dokuları karaciğer ve adipoz dokudur (13).

ACTH, ön hipofizdeki bazofilik kortikotrop hücreler tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir tropik hormondur. Proopiomelanokortin (POMC) adı verilen 39 aminoasit içeren peptid yapının yıkımıyla meydana gelir. ACTH salınımı, hipotalamus tarafından salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ile uyarılır. Hedef dokusu adrenal kortektir. Glukokortikoidlerin biyosentez ve sekresyonunu uyarmaktadır (17).

FSH ve LH gonadotropin salgılayan hücreler tarafından salgılanan glikopeptid yapıda hormonlardır. Her iki hormon da alfa ve beta olmak üzere iki subunitten oluşur. Alfa subunit; TSH, FSH ve LH için ortak ünite olup beta

subunitleri her hormon için kendine özgüdür (18). Regülasyonları hipotalamus tarafından salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından sağlanır. FSH kadınlarda overyan follikülün gelişimini uyarmaktadır. Erkeklerde ise spermatid olgunlaşmasının ilk adımlarını uyarır. LH, gebeliğin erken dönemlerinde korpus luteumun korunmasını sağlamakta, erkeklerde ise spermatogenezde rol oynamaktadır (14).

TSH, bazofilik tirotrop hücreler tarafından salgılanan, bir alfa bir beta zincir içeren peptid hormondur. Hipotalamustan salgılanan TRH ile sekresyonu uyarılır (12). TSH'nın hedef dokusu tiroid bezi olup, fonksiyonu tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) salınımını uyarmaktır (13).

Posterior hipofiz hormonlarından ADH (vasopressin), hipotalamustaki supraoptik nükleus tarafından salgılanmakta iken oksitosin, hipotalamustaki paraventricüler nükleuslardan salgılanır. Her iki arka hipofiz hormonu da salgı granülleri halinde paketlenir ve Herring cisimciklerinde depolanır ve salgılanacağı anda akson boyunca hareket ederler (12).

2.2 HİPOFİZ ADENOMLARI

2.2.1 Hipofiz Adenomlarının Epidemiyolojisi

Hipofiz adenomları, tüm intrakranial kitlelerin %15'ini oluşturan iyi huylu neoplazmlar olup hipofiz bozukluklarının en sık görülen tipidir (19). Yapılan otopsi çalışmalarında ve radyolojik çalışmalarda hipofiz adenom prevalansının %20'ye kadar çıktığı gösterilmiştir ve bu tümörlerin çoğu klinik anlamı olmayan insidentalomalardır (20,21). Bununla beraber bu oranın %1 ile %30 arasında olduğu çalışmalar da bulunmaktadır (22,23)

2.2.2 Hipofiz Adenomlarının Klinik Prezantasyonu

Hipofiz adenomları; boyutuna, salgıladığı hormona, nöronal ve vasküler yapılara yaptığı basıya bağlı olarak çok çeşitli klinik prezantasyonlarla karşımıza gelebilmektedir. Özellikle makroadenomlarda çevre dokulara bası sonucu baş ağrısı, görme bozukluğu ve diğer nörolojik bulgular görülebilmektedir. Tümörün daha da büyümesi ve kavernöz sinüs içerisine genişlemesi durumunda III., IV. ve

VI. kranial sinirlere bası sonucu göz hareketlerinin etkilenmesi de söz konusu olabilir (24).

Hipofiz adenomları, hormon aktivitesine göre temel olarak nonfonksiyonel ve fonksiyonel olmak üzere iki başlıkta incelenirler. Fonksiyonel adenomlar tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %65-70'ini oluşturmakta iken nonfonksiyonel adenomlar %30-35'ini oluşturmaktadır. Fonksiyonel adenomlar salgıladığı hormona göre çeşitli kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. Prolaktinomalar kadın hastalarda galaktore, amenore, oligomenore, libido kaybı, infertilite ile erkeklerde ise libido kaybı ve impotans ile karşımıza çıkabilmektedir (25). Büyüme hormonunun aşırı sekresyonu; akral büyüme, yüzde kabalaşma, makroglossi, horlama, ciltte kalınlaşma, terleme artışı, artralji, karpal tünel sendromu gibi klinik bulgularla prezante olmaktadır. ACTH aşırı salınması ile gelişen cushing hastalığı oldukça geniş bir spektrumda karşımıza gelebilmekle birlikte başlıca semptom ve bulguları santral obezite, kilo artışı, plethora, adet düzensizliği, aydede yüz görünümü, hirsutizm, kas güçsüzlüğü, karında pembe-mor renkli çatlaklar, ciltte koyulaşma, adet düzensizliği ve glukoz intoleransı olarak sayılabilir(26). Gonadotropin salgılayan adenomu olan hastalarda en önemli klinik bulgu hipogonadizm ve görme bozukluğu şikayetidir. TSH hipersekresyonu durumunda hastaların çoğunda hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları (çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı vb.) izlenmekle birlikte bu belirtiler genellikle hafif ya da orta düzeyde görülmektedir.

Hipofizer yetmezlik bir tane hormon eksikliğine bağlı ise izole hipopituitarizm, birkaç hormon eksikliği söz konusu ise parsiyel hipopituitarizm ve tüm hipofiz hormonlarının eksikliği söz konusu ise panhipopituitarizm olarak adlandırılır. GH eksikliği, çocuklarda büyüme geriliğine, erişkinlerde ise anormal vücut kompozisyonuna neden olur. Gonadotropin eksikliği kadınlarda menstrüel bozukluklara ve infertiliteye, erkeklerde ise seksüel fonksiyonlarda azalma, infertilite ve sekonder seks karakterinde gerilemeye neden olur. Pitüiter yetersizlik sürecinde, TSH ve ACTH yetersizliği genellikle daha sonraki süreçte ortaya çıkar. TSH eksikliği çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine, çocuk ve erişkinlerde hipotiroidi bulgularına neden olur. ACTH eksikliği sekonder adrenal yetmezliğe

neden olur.PRL eksikliği laktasyonda yetersizliğe yol açar. Arka hipofizi tutan lezyonlarda vazopressin eksikliğine bağlı poliüri ve polidipsi görülebilir (11).

2.2.3 Hipofiz Adenomlarının Görüntülenmesi

Hipotalamus, hipofiz bezi, hipofiz sapı ve çevre yapıların (suprasellar sisternalar, kavernöz sinüsler, sfenoid sinüs ve optik kiazma) değerlendirilmesinde MR görüntülemenin duyarlılığı bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha yüksek olmakla birlikte kemik erozyonlarının gösterilmesi veya kalsifikasyon varlığının değerlendirilmesinde BT daha duyarlıdır (11, 27) MR multiplanar görüntü elde etme imkanı, kitle kiazma ilişkisini daha iyi göstermesi, daha yüksek rezolüsyonlu görüntü elde edilmesi, mikroadenom tespitinde daha duyarlı olması nedeniyle BT'ye tercih edilir (27).

2.2.4 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Hipofiz adenomları boyutlarına göre; mikroadenom (<1 cm) ve makroadenom (≥1 cm) ve fonksiyonlarına göre (fonksiyonel, nonfonksiyonel) olarak sınıflandırılmaktadır (28). Histolojik sınıflandırmasında ise son dönemde yenilikler bulunmaktadır.

Hipofiz tümörleri 1932'den beri iyi huylu tümörler olarak değerlendirilip hipofizer adenom olarak tanımlanmaktaydı (29). Ancak hipofizer adenomlar; kanama, nekroz eğilimi, invazyon gibi özelliklere de sahiptirler. Bunun yanı sıra nöroendokrin tümör özellikleri olan; sinaptofizin, kromogranin A, CD56 ve insülinoma benzeri protein 1 gibi proteinleri üretebilmektedirler (30). Bu nedenle artık hipofiz adenomları, nöroendokrin tümörler içinde sınıflanmaktadırlar (31). 2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflamada "PitNET/hipofiz adenomu" olarak isimlendirilmektedir ve transkripsiyon faktörlerine göre (PIT, TPIT ve SF1 olmak üzere) üç ana grupta incelenmektedir (Tablo 2.1) (32).

	PITNET TİPİ	SUBTİPİ
PIT1-kökenli	Somatotrop tümörler	Yoğun granüllü somatotrop tümör
		Seyrek granüllü somatotrop tümör
	Laktotrop tümör	Yoğun granüllü laktotrop tümör
		Seyrek granüllü laktotrop tümör
	Mammosomatotrop tümör	
	Tirotrop tümör	
	Matür plurihormonal PIT1-kökenli tümör	
	İmmatür PIT1-kökenli tümör	
	Asidofil kök hücre tümörü	
TPIT-kökenli	Kortikotrop tümörler	Yoğun granüllü kortikotrop tümör
		Seyrek granüllü kortikotrop tümör
		Crooke hücreli tümör
SF1-kökenli	Gonadotrop tümör	
Belirli bir kökeni olmayan	Plurihormonal tümör	
	Null cell tümör	

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hipofiz adenomları sınıflandırılması (33)

2.2.5 Nonfonksiyonel ve Sessiz Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomlarının prevalansı nüfusun 100.000'i başına 80-100 vakadır. Nonfonksiyonel adenomlar bunların %15-30 unu oluşturmaktadır (34-36). Genellikle makroadenomun kitle basısına bağlı semptom ve bulguların araştırması amacıyla çekilen görüntülemelerde saptanırlar veya insidental olarak tanı alırlar (37,38).

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları, hormonal açıdan aktif olmayan adenom grubu olarak tanımlanmakta iken son yıllarda immünohistokimyasal boyamalar aracılığı ile nonfonksiyonel hipofiz adenomlarının büyük kısmını gonadotropinomaların oluşturduğu saptanmıştır (39-41). Benzer boyama teknikleri ile ılımlı miktarlarda hormon salınımı olduğu ortaya konan kliniği sessiz somatotrop, laktotrop, tirotrop ve kortikotrop adenomlar da saptanmaktadır. Vakaların yalnızca %10 unun null cell adenom olarak immünolojik negatif olduğu ortaya konmuştur (42).

Nonfonksiyonel mikroadenomların çoğunda büyüme potansiyeli düşüktür ve asemptomatik seyretmeleri nedeniyle sıklıkla geç tespit edilirler. Bu nedenle genellikle makroadenom olarak karşımıza çıkar; görme problemleri ve baş ağrısı gibi bası semptomları veya hormon eksikliği ile kliniği ile başvururlar (37).

Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarının hormonal değerlendirilmesinde serumda prolaktin, GH, IGF-1, FSH/LH, testosteron, östradiol, ACTH, kortizol, TSH ve serbest T4 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Bu hormonlar hem aktivite değerlendirmesinde hem de operasyon öncesi değerlendirmede özellikle de glukokortikoid ve tiroid hormon replasman gerekliliğinin değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir (43).

Nonfonksiyonel Adenom Tedavi

Nonfonksiyonel adenomlarda medikal tedaviye iyi yanıt alınmadığı gösterildiğinden genel yaklaşım transsfenoidal cerrahi operasyonudur (44). Cerrahi müdahalenin uygun olmadığı seçilmiş vakalarda medikal tedavi ve radyoterapi denenebilmektedir. Medikal tedavide tümör boyutunda küçülme sağlayan ajanlar kabergolin ve somatostatin reseptör ligandları (SRL) olarak karşımıza çıkmaktadır (45).

Görme bulguları mevcut olan vakaların %80-90'ında cerrahi sonrasında 1 yıl içerisinde görme bulgularının iyileştiği raporlanmıştır (44). Baş ağrısının etyolojisi çok geniş olduğu için görme bozukluğu gibi diğer bulgularla birlikte değerlendirilip olası etyolojinin adenom olduğu düşünülürse; adenomun eksizyonu ile semptomların tamamen geçemeyebileceği de hastaya belirtilerek cerrahi karar alınmalıdır. Görme bozukluğu eşlik etmeyen baş ağrısı ile prezente makroadenomlarda ise cerrahi kararı verilirken boyut takibi dikkate alınmalıdır (44).

Hipopituitarizm durumunda postoperatif iyileşme oranının net olmaması ve operasyonla hipofizer yetmezlik tetiklenebileceği göz önünde alınarak klinik ciddiyete göre karar verilmelidir (44).

Aseptomatik adenomlar genellikle insidental saptanmakta olup kitlenin çapına, optik kiazmaya yakınlığına, takipteki büyümeyle bağlı olarak tedavi yaklaşımı değerlendirilir (44).

2.2.6 Hiperprolaktinemi ve Laktotrop Adenom

Prolaktin, hipofizdeki laktotrop hücreler tarafından sentezi ve salınımı gerçekleşen 199 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Hipotalamustan salgılanan prolaktin salgılatıcı ve inhibe edici faktörlerin kontrolü altında olup salgılanmasının ana kontrol mekanizması dopamin ile inhibisyonudur. Prolaktin laktasyondan sorumlu olup ayrıca nörotransmitter, büyüme faktörü veya immünregülatör olarak da rol oynamaktadır (45).

Prolaktinin normal değer aralığı 5-20 ng/ml olup kadınlarda düzeyi biraz daha yüksektir (<25 ng/ml). Kan alma sırasında stres faktörü olmadıkça tek bir ölçüm yeterli olmakla birlikte stres faktörünü ortadan kaldırmak için 15-20 dk ara ile 2-3 ölçüm yapıp ortalama prolaktin düzeyi hesaplanması daha doğru sonuç verecektir (45).

Hiperprolaktineminin temel fizyolojik sonucu pulsatil GnRH salınımının supresyonu ile oluşan hipogonadotropik hipogonadizmdir. Hiperprolaktinemili bireylerde; kısa luteal faz, adet düzensizlikleri, libido azalması veya organik fonksiyon bozukluğu, anovülasyon, sterilite, adrenal bezlerden dehidroepiandrosteron sülfat salgısına bağlı kronik hiperandrojenizm, uzamış hipoöstrojenizm, kemik kütlelerinde azalma ve osteopeni görülebilir (46).

Hiperprolaktinemi, uyandıktan en az 2 saat sonra veya günün herhangi bir saatinde bakılan prolaktin düzeyinin erkeklerde 20 ng/ml kadınlarda 25 ng/ml'nin üzerinde görülmesidir. Hiperprolaktinemi saptanan bir hastada prolaktinoma tanısı koyabilmek için fizyolojik, patolojik, farmakolojik diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Tüm bu nedenlerin dışlanması sonrası ılımlı prolaktin yüksekliği (20-100 ng/ml) idiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır ve takipte bunların %30 u kendiliğinden normale döner (47).

Hiperprolaktineminin etyolojisi çok geniş olmakla birlikte fizyolojik, hipotalamus-pitüiter sap hasarı, pitüiter hipersekresyon, sistemik hastalıklar ve

ilaçlara bağlı hipersekresyon olarak 5 ana başlık altında incelenmektedir (Tablo 2.2) (11). Hiperprolaktinemi ile başvuran bir hastada öncelikle fizyolojik sebepler dışlanmalıdır. Bu sebepler; gebelik, laktasyon, göğüs duvarı stimülasyonu, uyku ve stres olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaçlara bağlı hipersekresyonda antidepresan ilaç grubu ve dopamin reseptör blokerleri başta olmak üzere birçok ilaç rol oynamaktadır. Kronik böbrek hastalığı, hipotiroidi, siroz gibi sistemik hastalıklar ön planda değerlendirilmelidir. Hipotalamus ile yakın komşuluk nedeniyle çeşitli tümörler ve inflamatuvar süreçler hiperprolaktinomaya neden olabilmektedir. Hiperprolaktinomanın en sık sebeplerinden biri olan prolaktinomanın değerlendirilmesi yapılırken diğer etyolojiler açısından hasta detaylıca değerlendirilmelidir (11).

1-Fizyolojik Hipersekresyon	4- Hipotalamus-pitüiter sap hasarı	5-İlaçlara bağlı hipersekresyon
Gebelik	Kraniyofarengioma	<u>Dopamin reseptör blokerleri</u>
Laktasyon	Suprasellar pitüiter kitle ekstsansiyonu	Fenotiyazınlar: klorpromazin, ferfenazin
Göğüs duvarı stimülasyonu	Meningiom	Tioksatinler
Uyku	Disgerminom	Metoklopramid
Stres	Metastazlar	<u>Dopamin sentezi inhibitörleri</u>
2-Pitüiter Hipersekresyon	Empty sella	Alfa-metildopa
Prolaktinoma	Lenfositik hipofizit	<u>Katekolamin tüketenler</u>
Akromegali	Sap kompresyonu yapan adenom	Rezerpinler
3- Sistemik Hastalıklar	Granülom	Opiatlar
Kronik böbrek yetersizliği	Rathke kisti	<u>H2 antagonistleri</u>
Hipotiroidi	Işınlama	Simetidin, ranitidin
Siroz	Travma	<u>İmipraminler</u>
Psödosiyezis (yalancı gebelik)	Hipofiz sapı kesisi	Amitriptilin, amoksapin
Epileptik nöbetler	Suptasellar cerrahi	<u>Serotonin-reuptake inhibitörleri</u>
		Fluoksetin

		<u>Kalsiyum kanal blokerleri</u>
		Verapamil
		<u>Hormonlar</u>
		Östrojenler
		Antiandrojenler

Tablo 2.2. Hiperprolaktinemi etyolojisi (11)

Prolaktin yüksekliğinin olası nedenleri değerlendirildiğinde 250 ng/ml nin üzerindeki prolaktin düzeyleri prolaktinoma lehine değerlendirilir. Mikroprolaktinomada prolaktin düzeyi karşımıza genellikle 50-300 ng/ml, makroprolaktinomada ise 200-500 ng/ml düzeyinde gelir. İlaçlara bağlı prolaktin yüksekliği ve sap basısına bağlı prolaktin yüksekliği karşımıza genellikle daha düşük prolaktin düzeyleri ile gelmektedir. İlaça bağlı prolaktin yüksekliği 25-100 ng/ml, sap basısına bağlı prolaktin yüksekliği ise 25-150 ng/dl civarında karşımıza gelmektedir (tablo 2.2) (45).

Prolaktinin moleküler boyutlarındaki heterojenite irdelendiğinde; monomerik, dimerik ve polimerik izoformlar olarak üç temel varyant karşımıza çıkmaktadır. Monomerik veya küçük prolaktin (23 kDa), preprolaktin (26 kDa) molekülünün bölünmesi ile oluşur ve normoprolaktinemi ve gerçek prolaktinemi vakalarının dolaşımdaki prolaktin izoformlarının %80-95'ini oluşturur (48). Diğer prolaktin izoformları ise daha düşük biyolojik aktiviteye sahip olan dimerik (big, 48-56 kDa) ve polimerik (big-big, makroprolaktin >150 kDa) formlarıdır. Dimerik form total prolaktin seviyesinin %10 unu oluşturmakta iken polimerik form %1 den azını oluşturmaktadır. Makroprolaktinemi, polimerik prolaktinin baskınlığı ile karakterize olan hiperprolaktinemiye temsil eder ve esas olarak asemptomatik bireylerde veya hiperprolaktinemi ile ilişkili tipik semptomu olmayan kişilerde şüphelenilir (48). Makroprolaktin, yüksek moleküler büyüklüğü nedeniyle dolaşımda sınırlı kalmakta ve hedef organlardaki PRL reseptörlerine ulaşamamaktadır. Bu nedenle makroprolaktinemili hastalarda genellikle hiperprolaktinemi ile ilişkili semptomlar görülmemektedir (49). Monomerik prolaktin konsantrasyonu normal olan makroprolaktinemili hastalarda 10 yıllık takip sırasında semptomatik ilerleme kaydedilmemiştir. Bu verilerle

makroprolaktinemi, hiperprolaktinin iyi huylu bir varyantı olarak kabul edilebilir. Makroprolaktinemi tanısı konmuş hastalarda hipofiz görüntüleme incelemelerinin ve dopamin agonisti tedavilerin gerekli olmadığı konusunda görüş birliğine varılmıştır (50). Asemptomatik olan hiperprolaktinemili hastaların ~~kadınların~~ makroprolaktinemi yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir (51). Makroprolaktineminin tespitinde polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde, polimerik formdaki prolaktin çökeceğinden dolayı PEG ile çöktürme sonrası prolaktin düzeyinde %60'ın üzerindeki azalma makroprolaktinemi lehine yorumlanır. PEG ile çöktürme sonrası prolaktin düzeyinde %40-60 azalma gri zon olup tanı klinik tabloya göre konulur (52).

PRL seviyesi (ng/ml)	Olası Neden
>250	Prolaktinoma
50-300	Mikroprolaktinoma
200-500	Makroprolaktinoma
25-100	Antipsikotik ilaçlar, östrojen veya idiopatik
25-150	Hipofiz sap basısı

Tablo 2.3. Prolaktin düzeyine göre olası nedenler (45)

Prolaktinoma, prolaktin sekresyonuna neden olan laktotrop hücrelerden kaynaklanan, fonksiyonel hipofiz adenomları arasında en sık görülen (%40) adenomdur (53). Kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde saptanmakla birlikte çoğunlukla benign, nadiren tedaviye yanıtızsız çevre dokulara invaziv tipleri görülmektedir (54). Kadınlarda mikroadenom düzeyinde saptanmasının nedeni hipogonadizm semptomlarının kadınlarda daha erken fark edilmesidir (54).

Kanda prolaktin yüksekliği GnRH salınım inhibisyonu üzerinden etki ederek kadınlarda oligoamenore, galaktore, infertilite, seksüel disfonksiyon ve kilo artışı ile kendini gösterirken erişkin erkeklerde libido azalması, impotans ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Hipogonadizmin süresi ile ilişkili olarak

osteopeni veya osteoporoz gelişebilir. Prolaktinomalar bası bulguları veya hipofizer yetmezlik ile de karşımıza çıkabilmektedir (25).

Prolaktin salgılayan adenomlar; MEN1 (çoklu endokrin neoplazi tip1), MEN4 (çoklu endokrin neoplazi tip 4), FIPA (ailesel izole hipofiz adenomu) veya Carney kompleksi gibi çeşitli genetik sendromların bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir (55).

Serum prolaktin düzeyi ile prolaktinomanın büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmakta olup, mikroadenomlarda 50-300 ng/ml, makroadenomlarda ise 200-5000 ng/ml arasında görülmektedir (53). Makroadenomlarda prolaktin düzeyi beklenenin altında ise “Hook Effect” denilen kanca etkisi akla gelmelidir. Bu etki; immünoradyometrik (ECLIA, ICMA, two-site immunoradiometric assay) ölçümlerden kaynaklanan yalancı prolaktin düşüklüğüdür. Makroprolaktinomada serum 1/100 oranında dilüe edilerek ölçüm tekrarlandığında dilüsyon sonrası değerin çok arttığı gözlenir (56,57).

Prolaktinoma Tedavi

Prolaktinomada tedavinin amacı prolaktin düzeyini normalleştirmek, üreme ve cinsel fonksiyonları iyileştirmek ve tümör boyutunu küçültmektir. Prolaktin düzeyleri normal veya normale yakın düzeylere ulaştığında ilk yıl 3-6 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir takip edilebilir. Prolaktin seviyelerinde önemli bir artış olmadan tümör boyutunda artma son derece nadir görülmektedir. Mikroadenomlu hastaların takibinde prolaktin düzeyleri düzenli olarak izleniyorsa ikinci bir MR taramasının gerekliliği tartışmalıdır. Makroadenomlarda ise tümör boyutu seri MR taramalarıyla izlenebilir, boyut küçülmesi belgelendikten sonra prolaktin seviyesi ile takibe devam edilebilir. Görme alanı takibi ise normalleşene veya stabil kalana kadar tekrarlanmalıdır (58).

Prolaktinoma saptanan hastalarda mikroadenom saptanması durumunda normal östrojen/testosteron seviyelerine sahipse, klinik bulgu yokluğu veya stimülasyonla olan galaktore varlığında tedavisiz takip edilebilir. Amenoresi olan ancak gebelik beklentisi olmayan hastalarda östrojen replasman tedavisi

uygulanabilmekle birlikte semptomatik hastaların çoğunda dopamin agonisti tercih edilmektedir (58). Yapılan çalışmalarda dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %80'inde prolaktin hedefine ulaşma ve tümör boyutunda azalma sağlandığı görülmüştür (59-61)

Dopamin agonistleri prolaktin seviyelerinin normalleşmesinde, amenore ve galaktorenin düzeltilmesinde oldukça etkilidir. Hastaların %80-90'ında tümör boyutunu %50'den fazla azaltır. Kabergolin genellikle bromokriptinden daha etkilidir ve daha iyi tolere edilir (6, 62). Dopamin agonistlerinin tedavideki etkinliği göz önünde bulundurulduğunda adenomun prolaktinoma olup olmadığının ayrımı çok önemlidir. Görme alanı etkilenmesinin hızlı progrese olması, apopleksi varlığı gibi ciddi akut kliniklerin haricinde görme alanı etkilenmesi olan hastalarda da birinci basamak tedavi olarak kabergolin tercih edilmektedir. Kabergolin başlangıç dozu genellikle 0,25-0,5 mg/hafta olmakla birlikte, görme alanı etkilenmesi olan hastalarda yakın takiple daha yüksek dozlar (0,5 mg/gün) tercih edilebilir. Dopamin agonisti tedavi başlangıcından sonraki birkaç gün içerisinde görme alanı bulgularında iyileşme başlamaktadır. Acil olmayan durumlarda bromokriptinin standart başlangıç dozu ise 1,25 mg/gün olarak tercih edilmektedir (58).

Dopamin agonistlerinin yan etkileri arasında depresyon, anksiyete, uykusuzluk, bulantı, baş dönmesi, halüsinasyonlar, mani, dürtü kontrol bozuklukları (hiperseksüalizm, kumar bağımlılığı, kompulsif yemek yeme, kompulsif alışveriş vb.) görülmektedir (63-66). Dürtü kontrol bozuklukları nadir görülmekle birlikte ciddi sonuçlar doğurabilmesi nedeniyle klinisyenlerin bu olası yan etkilerine tedavi başlangıcında ve takiplerinde duyarlı olmaları önem arz etmektedir (66). Dopamin agonistlerinin kesilmesiyle bu yan etkiler düzeltilmektedir (65).

Dopamin agonistlerinin nadir fakat önemli yan etkilerinden biri adenomun hızla küçülmesi nedeniyle fossa tabanında hasar gelişmesi sonucu bos kaçağı (rinore,otore vb.) gelişmesidir (67,68). Dopamin agonistlerinin bir diğer ciddi yan etkisi ise apopleksi oluşumunu hızlandırabilmesidir. Bu açıdan hastanın yakın takibi önemlidir (69,70). Hipofizer apopleksiyi presipite eden diğer faktörler

arasında serebral anjiyografi, dinamik testler, cerrahi, kafa travması, antikoagülan tedavi ve hamilelik yer almaktadır (71,72).

Dopamin agonistlerine direnç düşünülen hastalarda öncelikle tanıyı tekrar gözden geçirmek ve tedaviye uyumdan emin olmak gerekir. Tedaviye uyumlu ve prolaktinoma tanısı doğrulanmış hastalarda bromokriptine dirençli vakaların %50'sinde kabergoline iyi yanıt alınmakta, standart kabergolin dozlarına dirençli hastalarda ise doz yükseltmekle yanıt alınabilmektedir (73).

Yapılan çalışmalar parkinson tedavisinde kullanılan günde 3 mg'ın üzerindeki kabergolin dozlarının kalp kapak hastalıklarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Hiperprolaktinemi tedavisi için düşük doz kabergolin alan hastalarda kapak hastalıkları riskinin artıp artmadığı hala tartışmalıdır. Yaygın uygulama 2 mg/hafta kabergolin alan hastalarda her 12 ile 24 ayda bir periyodik ekokardiyogram yapılması yönündedir (74). Düşük doz kabergolin ile yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmakla birlikte takipte kapak hastalıklarının değerlendirilmesinin daha düşük sıklıkta olmakla birlikte yapılması önerilmektedir (75).

Temozolamid oral alkilleyici bir kemoterapötik ajan olup diğer tedavi yöntemlerine dirençli agresif prolaktinomaların tedavisinde kullanılabilmektedir (76).

Cerrahi yöntem olarak transsfenoidal cerrahi tercih edilmektedir. Dopamin agonistlerine dirençli, intoleranslı veya yanıtsız olan hastalarda, dopamin agonistlerine dirençli kiazmal kompresyon ve görme bozukluğu olan hastalarda, semptomatik apoplekside, bos sızıntısı gibi akut tümöral komplikasyon gelişmesi durumunda uygulanır (63). Cerrahi sonrası hipopituitarizm, enfeksiyon, kanama riski minimaldir ve tümörün boyutuyla orantılı olarak artar. Büyük tümörler için daha yüksek komplikasyon riski mevcuttur ve transkranyal cerrahi tercih edilebilir (58).

Radyasyon tedavisi, tıbbi veya cerrahi tedaviye yanıt vermeyen veya malign karakterli makroadenomlu hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Yıllar içerisinde artan oranda hipopituitarizm gelişme riski bulunmaktadır (58).

2.2.7 Somatotrop Adenom ve Akromegali

Akromegali; genellikle (%95) hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden kaynaklı aşırı BH salınımı, %5 oranında ise hipotalamik ve nöroendokrin tümörlerden kaynaklı aşırı GHRH salınımı sonucu oluşmaktadır. BH aşırı salınımı, IGF-1'in aşırı üretimine yol açarak somatik aşırı büyüme, çeşitli komorbiditeler, bedensel şekil bozukluğu ve artan mortalite ile karakterize çoklu sistem hastalığına neden olmaktadır (77). Büyüme hormonunun aşırı sekresyonu; akrall büyüme, yüzde kabalaşma, makroglossi, horlama, ciltte kalınlaşma, terleme artışı, artralji, karpal tünel sendromu gibi semptomlarla prezante olmaktadır. Prevelansı 100.000 kişide 2,8-13,7 iken, yıllık insidansı ise 100.000 kişide 0,2-1,1 arasında değişmektedir (78). Tanı yaşı ortalaması 40-50 yıl arasındadır. Klinik belirtilerin erken başvuruya sebep olmaması nedeniyle tanı anında makroadenom olarak karşımıza gelebilmektedir. Akromegali tanısı sırasında hastaların %48'inde hipertansiyon, %10'unda kalp yetmezliği ve %8'inde koroner arter hastalığı, %20-80'inde uyku apne sendromu görüldüğü ve hiperplastik kolon adenom sıklığının 2.5 kat, kolorektal polip sıklığının 3.5 kat ve kolon kanser sıklığının 4 kat arttığı gösterilmiştir (45).

GH salınımı temel olarak hipotalamus tarafından salgılanan GHRH ile stimülasyon ve somatostatin ile inhibisyon ile regüle edilmektedir. Sağlıklı bireylerde GH sekresyonu ağırlıklı olarak yavaş dalga uykusu ve egzersiz sırasında epizodik olarak salınır (79).

Hastaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte çok az bir kısmı familial veya sendromik olarak karşımıza çıkabilmektedir (80,81). MEN1, MEN4, carney kompleksi ve nörofibromatozis tip 1'in (81).

Akromegalide Tanı ve Klinik Prezantasyon

GH aşırı sekresyonuna maruziyet epifiz olgunlaşmasından önce başlarsa lineer büyüme sonucu gigantizm ortaya çıkmaktadır. Tümörün epifiz olgunlaşmasından sonra ortaya çıkması durumunda; tipik yüz özellikleri (frontal çıkıklık, belirgin yanaklar, kalınlaşmış dudaklar, prognatizm, geniş aralıklı dişler

ve makroglossi), akral genişleme ve organomegali ile karakterize olan akromegali gelişir. Bunlara ek olarak; kardiyovasküler (hipertansiyon, ventriküler hipertrofi, kalp yetmezliği, aritmiler), pulmoner (obstrüktif uyku apnesi), endokrinolojik ve metabolik (insülin direnci ve diyabet, oligomenore) ve kas iskelet sistemi ile ilişkili (vertebral deformiteler, osteoartropati, karpal tünel sendromu) bir çok komorbiditeye neden olabilmektedir (82). Somatotrop adenomların yaklaşık %70'i makroadenom olup kitle etkisi nedeniyle hipofizer yetmezlik, baş ağrısı ve görme semptomlarına yol açabilir (83).

IGF-1'in aşırı salınımı sonucu karşımıza çıkan klinik bozukluklar artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bozuklukların önlenmesinde tanı sırasında yapılacak tarama ve muayeneler önem arz etmektedir. Akromegali tanı anında; kolon poliplerinden kansere uzanan patolojilerin görülme sıklığı 2-4.5 kat artış göstermesi nedeniyle kolonoskopik değerlendirme, tiroid kanseri riskinin 8 kat artmış olması nedeniyle tiroid USG ile izlenmesi önerilmektedir (84).

Büyüme hormonunun diürenal salınımı nedeniyle rastgele ölçümünün duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için tanıda kullanılmaz. Akromegali tanısında IGF-1 ölçümü ve büyüme hormonu baskılanma testleri kullanılmaktadır (77). Tipik klinik bulgu ve semptomları taşıyan bir hastada IGF-1 düzeyinin normalin üst sınırının 1.3 katından büyük olması akromegali tanısını doğrulamaktadır (85). OGTT sonrası büyüme hormonunun $<1 \mu\text{g/L}$ 'ye baskılanmaması tanıyı destekler (84). Testlerle akromegali tanısı doğrulandıktan sonra, adenomun tespiti için hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. MR'ın kontrendike olduğu hastalarda BT istenebilir (83).

Akromegali Tedavi

Akromegali tedavisi, BH ve IGF-1'in normal düzeye inmesini, günlük hayatta refahın iyileştirilmesini, semptom ve bulguların kontrol altına alınmasını, oluşabilecek morbiditelerin önlenmesi ve erken tanısını, hipofiz fonksiyonlarının korunmasını ve mortalitenin azaltılmasını hedefler (86,87).

İnoperabl kitle, cerrahi riski yüksek hasta, cerrahi reddeden hastalar dışında çoğu vakada akromegalinin birinci tedavi tercihi transsfenoidal cerrahidir (87). Transsfenoidal cerrahi güvenlidir ve deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığında vakaların yaklaşık %50'sinde remisyon sağlar. Remisyon; yaş ile uyumlu normal aralıklarda IGF-1 ve rastgele ölçülen BH<1.0 mg/L veya OGTT testinde en düşük BH <0.4 olarak tanımlanır (87-89). Özelleşmiş merkezlerde yapılan diğer verilere göre ise; mikroadenomların %80-90'ında ve makroadenomların %50-75'inde remisyon elde edilmekle birlikte invaziv ve 4 cm'den büyük kitlelerde bu oranlar önemli ölçüde azalmaktadır (90,91).

Cerrahi olarak kürün sağlanamayacağı ancak kitlenin önemli bir kısmının başarıyla çıkarılabileceği hastalarda veya kitle etkisi semptomları mevcut olan hastalarda tıbbi tedavi öncesi cerrahi uygulanabilir. Ayrıca radyoterapi öncesi hacim azaltma amaçlı cerrahi uygulanabilir (92). Doğru değerlendirme için serum IGF-1 düzeyleri operasyon sonrası en az üç ay sonra görülmelidir (90,91). Remisyonun erken dönem göstergesi olarak postoperatif birinci ve ikinci günde açlık BH ölçümü, sonucu tahmin etmede en iyi duyarlılığa sahiptir (90).

Medikal tedavi cerrahi ile kontrol sağlanamayan hastalara önerilmektedir. Farmakolojik tedavi seçenekleri olarak; somatostatin reseptör ligandları (SRL) (octreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri ve BH reseptör antagonisti pegvisomant bulunmaktadır. Bu tedaviler arasında octreotid ve lanreotid birinci basamak tıbbi tedavi olarak kullanılmakta, uzun süreli tedavide hastaların %30-55'i normal IGF-1 düzeylerine ulaşmakta ve yarısından fazlasında tümör boyutunda %20'den fazla azalma görülmektedir (93-98). Pasireotid, oktreotid ve lanreotid ile kontrol edilemeyen bazı hastalarda IGF-1 seviyelerini normalleştirmede ve tümör boyutunu küçültmede daha etkili olabilmektedir (99-101).

Dopamin agonisti olarak kabergolin, biyokimyasal kontrolün indüklenmesinde ve özellikle postoperatif dönemde hafif GH/IGF-1 yükselmeleri olan hastalarda kullanılabilir (102,103).

GH reseptör antagonisti olan pegvisomantın etkinliği, diğer medikal tedavilerin aksine tümör özelliklerine bağlı değildir (104). Gözlemsel veriler birinci basamakta da etkin tedavi olduğunu göstermesine rağmen genellikle biyokimyasal

kontrol sağlanamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılır (105). Diğer medikal tedavilerle karşılaştırıldığında pegvisomant, glikoz intoleransı azaltmada ve insülin duyarlılığını artırmada daha etkin olduğu görülmektedir. Bu nedenle hiperglisemisi veya diyabeti olan ve dopamin agonistlerine yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmektedir (106,107). Tümör boyutunu artırıcı etkisi bulunmakla birlikte bu etkinin hipofiz hedefli tedavi yokluğundan kaynaklandığı da düşünülmektedir. Bu nedenle klinik olarak rezidü tümörü olmayan hastalarda tercih edilmektedir (108,109). Pegvisomant ve SRL kombinasyonu başta eş zamanlı prolaktin yüksekliği hastalarda olmak üzere tedavide etkili bir kombinasyondur (45, 87).

Radyoterapi, genellikle cerrahi ve tıbbi tedaviden sonra üçüncü basamak seçenek olarak tedavi algoritmasında yer almaktadır. Tümör büyümesinin kontrolü ve GH sekresyonunun azaltılması olarak iki temel endikasyonda kullanılmaktadır (110).

2.2.8 ACTH Salgılayan Hipofiz Adenomu (Cushing Hastalığı)

Kortikotropin salgılayan kortikotrop adenomların görülme sıklığı milyonda 1.6 kişi olup hipofiz adenomlarının %15 ini oluşturmaktadırlar. Genellikle mikroadenom olarak karşımıza çıkmakta olup kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülmektedirler (111).

Cushing sendromu uzamış suprafizyolojik düzeyle kortizol salınımı ile oluşmaktadır ve en sık nedeni (%70-80) ACTH salgılayan hipofiz adenomu olan cushing hastalığıdır. Cushing sendromu temelde ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere 2'ye ayrılır. ACTH bağımlı cushing sendromunun %15-20'lik dilimini ektopik kaynaklı ACTH veya CRH üretimi oluşturmaktadır.

Tanı ve Klinik Prezantasyon

Belirti ve bulguları oldukça geniş bir spektrum oluşturmakta olup yaş, cinsiyet, hastalığın şiddeti ve süresinden etkilenmektedir. ACTH aşırı üretimi sonrası adrenal bezlerden salgılanan kortizol kilo artışı, obezite, adet düzensizliği, plethora, aydede yüzü, tüylenme artışı, kolay morarma, ciltte koyulaşma gibi çeşitli

kliriklerle karşımıza çıkabilmektedir. Cushing hastalığı hipertansiyon, obezite, osteoporoz, diyabetes mellitus, vasküler hastalıklar, kısalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (Tablo 2.4) (26). Klinik tablo yavaş ilerleyebilir veya hızlı bir seyir gösterebilir ve yetersiz kontrol edilmesi durumunda yüksek mortalite oranına sahiptir (112).

ACTH ve kortizol diüurnal ritm gösteren hormonlar olup bazal seviyelerinin ölçümü tanısal açıdan özgöl ve duyarlı olmamakla birlikte stres durumlarında düzeyleri artabilmektedir. Bu nedenle spot plazma ACTH ve kortizol ölçümü tanıda önerilmemektedir. Cushingoid görünüm ile başvuran veya cushing semptomu olan her hastada başlangıçta; 24 saatlik idrarda serbest kortizol, 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) veya gece tükürük kortizol testi bakılır. Cushing sendromu tanısı konduktan sonra ayırıcı tanıya gitmek için plazma ACTH, yüksek doz DST, CRH testi, hipofiz MR, inferior petrosal sinüs örnekleme gibi ileri düzey testler yapılır (113).

Kortikortop adenomların yaklaşık %40'ı görüntölemelerde saptanmaz ve genel popölasyondaki kişilerin en az %10'unda küçük, klinik olarak sessiz mikroadenomlar bulunur (112).

Semptomlar	%
Kilo artışı	91
Adet düzensizliği	84
Hırşutizm	81
Psikiyatrik belirtiler	62
Sırt ağrısı	43
Kas güçsüzlüğü	29
Kırıklar	19
Saçlarda dökölme	13
Bulgular	%
Obezite (özellikle santral obezite)	97
Pletore	94
Yüzde yuvarlaklaşma (aydede yüz)	88
Hipertansiyon	74
Kolay morarma, ekimoz	62
Pembe-mor renkli çatlaklar(verjetür)	56

Bilek ödemi	50
Diyabetes mellitus veya glukoz intoleransı	50
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15
Ciltte koyulaşma	4

Tablo 2.4. Cushing Hastalığında görülen semptom ve bulgular (45)

Cushing Hastalığında Tedavi

Cushing sendromunun tedavisinde; belirti ve semptomları ortadan kaldırmak, kortizol seviyelerini normalleştirmek ve reseptör düzeyinde etkiyi azaltmak hedeflenmektedir. Spesifik cushing sendromu belirti ve bulguları olmaksızın sınırdaki biyokimyasal anormallik varlığında kortizol düzeyini normalleştirmek için yapılan tedavinin faydası gözlenmediğinden tedavi önerilmemektedir (114). Temel tedavi yaklaşımı transsfenoidal cerrahi olmakla birlikte bazı bölgelerde preoperatif medikal tedavi de başlanabilmektedir. Diğer tedavi yaklaşımları ACTH düzenleyici, kortizol sekresyonunu veya etkinliğini azaltan, radyoterapi veya adenalektomi olarak özetlenebilir (115).

Transsfenoidal cerrahi cushing hastalığının tedavi tercihi genellikle ilk basamak tedavidir ve operasyondan ortalama 3.4 ay sonra yapılan kontrollerde %80 remisyona sağladığı ortaya konmuştur (116). Cerrahi sonrası devam eden hiperkortizolizm persistan hastalık olarak adlandırılır (45). Nüks ise cerrahi sonrası remisyona girmiş olan hastalığın sonradan tekrarlaması anlamına gelir. Nüksü belirleyen faktörler; cerrahın deneyimi, tümör boyutu, çevre dokuya invazyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi gibi faktörlerdir. Persistan hastalık veya nüks durumundaki tedavi seçenekleri; re-operasyon uygulanması, radyoterapi, bilateral adenalektomi, medikal tedavi olarak değerlendirilebilir (45).

Cushing hastalığının medikal tedavisinde kullanılan tedaviler 3 ana başlıkta değerlendirilebilir; ACTH sekresyonunu inhibe eden santral etkili ajanlar (somatostatin analogları ve dopamin agonisti), adrenal bezde steroidogenezi inhibe eden ajanlar (ketakonazol, mitotan, metirapon) ve glukokortikoid reseptör antagonistleri (mifepriston). Santral yoldan doğrudan ACTH salgılanmasını

hedefleyen ajanlar biyokimyasal normalizasyon için en az etkili tedaviler olmakla birlikte özellikle pasireotid, makroadenomlu hastalarda monoterapi veya kombinasyonlu haliyle birinci basamak adjuvan tedavi seçeneği olarak görülmektedir (117). Pasireotid, somatostatin reseptörleri subtip 1 ve 5'e (SST1 ve SST5) yüksek afinitesi olan somatostatin reseptör ligandı olup kortikotrop hücreli adenomlarda özellikle SST5 ekspresyonu fazla olduğu için cerrahi sonrası remisyona girmeyen hastalar için alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (45). Kabergolin; kortikotrop hücrelerin aktivasyonunu ve bunun sonucunda ortaya çıkan ACTH sekresyonunu bloke eden bir dopamin D2 reseptör agonistidir (118).

Adrenal steroidogenez inhibitörleri, hiperkortizolizmin tedavisinde en etkili tıbbi tedaviler olup etkinlik oranları bloke edilen enzime ve ilacın gücüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (119,120).

Radyoterapi temel olarak cerrahi rezeksiyon sonrası kalıcı hiperkortizolemisi olan veya reoperasyon sonrası rekürren cushing hastalığı görülen hastalarda kullanılmaktadır (121). Özellikle adenom agresif ise büyümesini kontrol eder, bilateral adrenalectomi sonrası kortikotrop adenomun yeniden büyümesini engeller (122).

ACTH'ın ana hedef organı olan böbreküstü bezleri kortizol salgısının kaynağıdır. Dirençli cushing hastalığı vakalarında diğer tedavilerin yetersizliği veya direnç gelişmesi durumunda bilateral sürrenelectomi uygulanabilir (113).

2.2.9 TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma)

TSHomalar, hipofiz adenomlarının %1 ini oluşturan TSH salgılayan hipofiz adenomlarıdır (123). Diğer tiroid patolojilerinin aksine TSHomalar erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülmektedir (124). TSH hipersekresyonu durumunda hastaların %75'inde hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları (çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı vb.) izlenmekle birlikte bu belirtiler genellikle hafif ya da orta düzeyde görülmektedir. Hastaların %55,5'inde guatr, %11,1'inde tirotoksik kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon görülebilir (45).

TSHomaların büyük bir kısmı makroadenom olmakla birlikte tiroid hormon testlerinin ulaşılabilirliği ve artan farkındalık sayesinde son dönemde TSHomalar erken dönemde mikroadenom düzeyinde tespit edilebilmektedir (125). TSHomalarda görülen tiroid hormon düzeyleri, tiroid hormon direncinde de benzer şekilde karşımıza çıkmaktadır (126). Her iki hastalıkta da yükselmiş serbest tiroid hormon seviyeleri, yüksek veya normal TSH düzeyi görülebilir. Bu farklı hastalıkların tanınmaması, santral hipertiroidizmli hastalarda uygunsuz tiroid ablasyonu veya tiroid hormon direnci olan hastalarda gereksiz hipofiz operasyonları gibi dramatik sonuçlara yol açabilir. TSHomaların erken tanı ve doğru tedavisi ise basıya bağlı görme kusurları, baş ağrısı, nörolojik defektler, hipopituitarizm gibi komplikasyonların önlenmesinde önemli rol oynar (125). TSHomalar genellikle sporadik olmakla birlikte; MEN1 ve FIPA'ya eşlik edebilmektedir (127).

TSHomada Tanı ve Klinik Prezantasyon

Hipertiroidinin klinik bulguları (çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı, kilo kaybı vb.) çoğu hastada görülmektedir. Serbest tiroid hormon yüksekliğine eşlik eden normal ya da yüksek TSH değerleri TSHoma tanısını düşündürmelidir. TSHomalar TSH üretiminin yanı sıra %20-25 oranında eş zamanlı olarak PRL, BH, ACTH, LH/FSH salgılayabilmeleri nedeniyle TSHoma düşünülen hastada tüm ön hipofiz hormonları değerlendirilmelidir (128).

TSH salgılayan adenomların çoğu (%72) tek başına TSH salgılar ve buna sıklıkla glikoprotein hormonlarının alfa alt biriminin aşırı salgılanması eşlik eder. TSHomalarda iki farklı hücre tipi görülmekte olup bunlar; sadece alfa unit sekrete eden ve alfa subunit ile birlikte TSH sekrete eden hücrelerdir (129). Bu nedenle serumda yükselmiş alfa Gs/TSH oranı ve TRH uyarımı ile ayrışan TSH ve alfa ünit yanıtları, SHBG yüksekliği tanıyı desteklemektedir (125, 129).

TSHoma Tedavisi

TSH salgılayan hipofiz tümörlerinde, tiroid fonksiyonlarını normalleştirmeyi ve kitleyi ortadan kaldırmayı hedefleyen ilk basamak tedavi cerrahi rezeksiyondur (130,131). Somatostatin analogları (oktreotid, lantireotid), şiddetli hipertiroidizmi olan hastalarda operasyon öncesi TSHoma boyutunun

küçültülmesinde ve dolaşımdaki tiroid hormon düzeyinin normalleştirilmesinde etkili olabilir (132). Hastanın cerrahiye uygun olmadığı veya cerrahiye reddettiği durumlarda alternatif olarak radyoterapi ve/veya somatostatin analogları ile tedavi değerlendirilebilir (131, 133).

2.2.10 Gonadotrop Adenom (Gonadotropinoma)

Gonadotrop adenomlar, biyolojik olarak aktif gonadotropinleri eksprese eden, salgılayan ve farklı klinik belirtilere (premenopozal kadınlarda menstrüasyon düzensizliği, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu, erkeklerde testis büyümesi ve çocuklarda izoseksüel erken ergenlik) neden olan adenomlardır (134). İmmünohistokimyasal olarak doğrulanmış gonadotrop adenomların büyük çoğunluğu hormonal olarak sessizdir, yapılan bazı çalışmalarda cerrahi serilerde nonfonksiyonel adenomların %64'ünün gonadotrop adenom olduğu ortaya konmuştur (135,136).

Tanı ve Klinik Prezantasyon

Genellikle nonfonksiyonel olmaları nedeniyle genellikle kitle semptomları ile (bası semptomları, nörolojik semptomlar, hipofizer yetmezlik) sıklıkla beşinci dekatta tanı alırlar. Tanı anında çoğunluğu makroadenom boyutundadır. Fonksiyonel olanlar artmış FSH ve LH sekresyonuna sekonder olarak premenopozal kadınlarda ve erkeklerde çeşitli klinik durumlara neden olurlar. En sık görülen klinik bulgular; sekonder amenore, oligomenore, şiddetli menoraji, infertilite, galaktore, baş ağrısı ve görme bozukluğudur. Bunların yanında daha seyrek görülmekle birlikte; overyan hiperstimülasyon sendromu, erken puberte, rinore, kavernöz sinüs sendromu, pitüiter apopleksi ile de prezante olabilirler (135).

Gonadotropinoma Tedavi

Gonadotropinomada temel tedavi cerrahidir. Onaylanmış herhangi bir medikal tedavi bulunmamaktadır (137). Yapılan retrospektif kohort çalışmalarında büyük çoğunluğunu gonadotropinomaların oluşturduğu nonfonksiyone adenomlarda cerrahi sonrası rezidü kalan grupta %32,9 oranında ve rezidü kalmayan grupta %16,3 oranında rekürrens görülmektedir (138). Bu durum medikal

tedaviye ihtiyacın ciddiyetini göstermektedir. Güncel olarak üzerinde çalışılan medikal ajanlar; dopamin D2 agonistleri, somatostatin analogları, temozolamid, peptid reseptör radyonüklid tedavisi ve immünoterapilerdir (139).

2.2.11 Hipofiz İnsidentaloması

Hipofiz insidentalomaları, hipofiz hastalığıyla ilgisi olmayan nedenlerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen saptanan küçük kistlerden büyük invaziv tümörlere kadar çeşitlilik gösteren hipofiz bölgesi lezyonlarıdır. Tüm dünyada yaygınlaşan radyolojik incelemeler sonucunda insidentalomaların saptanma sıklığı artmıştır. Saptanan insidentalomaların büyük bir kısmını hormon salgılamayan nonfonksiyonel hipofiz adenomları oluşturmaktadır (140).

Hipofiz insidentalomaları arasında benign hipofiz adenomları (%90) malign lezyonlardan (%10) çok daha fazladır. Hipofiz adenomları hormon üreten hücre tipine (immunohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlenen) veya klinik olarak fonksiyonlu/fonksiyonsuz olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. İnsidentalomalar hormonal olarak değerlendirildiğinde, çoğunluğun fonksiyonsuz (%77) olduğu ve fonksiyonlular (%23) arasında ise birinci sırayı (%18) prolaktinomanın, ikinci sırayı (%3) somatotropinomanın aldığı ve diğerlerinin (%2) çok daha nadir olduğu bildirilmiştir (2, 36, 141).

Hipofiz İnsidentalomaları			
HİPOFİZ ADENOMU	%90	ADENOM DIŞI LEZYONLAR	%10
Non-fonksiyonel adenom	%77	Malformasyonlar	
Fonksiyonel adenom	%23	Benign parasellar tümörler	
PRL salgılayan	%18	Malign tümörler	
GH salgılayan	%3	İnflamatuvar ve granüloamatöz lezyonlar	
Diğerleri	%2	Vasküler lezyonlar	

Tablo 2.5. Hipofiz insidentalomalarının etyolojisi (45)

3. GEREÇ

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2005 ve Eylül 2023 tarihleri arasında hipofiz adenomu tanısı ile düzenli takip edilmiş hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:27.09.2023, Karar No: KAEK-773)

Hastaların demografik özellikleri (yaş, tanı yaşı, cinsiyet), patoloji verileri, eşlik eden hastalıklar, hastaneye başvuru şikayetleri (insidental, bası bulgusu, hormon aktivitesi, hormonal yetmezlik vb.), hiperprolaktinoma nedeni (sap basısı, hormon salgısı), tanı anındaki adenom boyutu, tanı anındaki hormon eksikliği sayısı, varsa görme alanı defekti, diabetes insipidus varlığı, başvuru ve takipteki MR bulguları (çap, optik kiazma basısı, kavernoöz sinüs invazyonu vb.) , toplam MR sayısı, MR izlem süresi, uygulanan tedaviler (medikal, cerrahi, rt vb.), cerrahi endikasyonu (fonksiyonellik, bası, çap vb.), ilk cerrahi zamanı, varsa cerrahi komplikasyonu (bos kaçağı, enfeksiyon vb.), izlemde rekürrens varlığı, izlemde hormonal fonksiyonda değişme, varsa izlemde görme alanı defekti, son vizitteki hormon eksikliği sayısı, varsa son vizitteki hipofizer yetmezlik, son vizitte aktif hastalık devamı, tedavisiz izlemde progresyon varlığı incelendi. İzlem sürecinde MR'da herhangi bir boyutta 2 mm ve üzerindeki değişiklikler anlamlı kabul edildi (142).

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımlı sürekli değişkenlerin analizinde, verinin normal dağılım göstermemesi veya örneklem sayısının 30'un altında kalması nedeniyle Wilcoxon testi kullanılmıştır. Bağımlı kategorik değişkenlerin analizinde McNemar Testi, bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Monte Carlo Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi ve Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım göstermeyen veride Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise, örneklem hacmi 30'un altında olduğu için, Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testinin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya 141 kadın ve 81 erkek hasta olmak üzere toplam 222 hasta alındı.

Tablo 5.1’de çalışmada yer alan katılımcıların demografik özelliklerine yer verilmiştir. Katılımcıların en genci 18, en yaşlısı ise 85 yaşındaydı. Ortalama yaş $48,13 \pm 15$ yıl, ortalama tanı yaşı $42,31 \pm 15,04$ yıl ve ortalama izlem süresi $4,99 \pm 2,84$ yıl idi. Çalışmada yer alan katılımcıların %63,5’i (n=141) kadındı.

Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler (n=222)	Ort±SS	Min-Max
Yaş (Yıl)	48,13±15	18-85
Tanı Yaşı (Yıl)	42,31±15,04	14-79
İzlem Süresi (Yıl)	4,99±2,84	1-20
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	81	36,5
Kadın	141	63,5

Ek hastalığı olan hastaların oranı %29,7 (n=66) idi. En sık görülen ek hastalıklar %62,1 (n=41) ile diabetes mellitus (DM) ve %54,5 (n=36) ile hipertansiyon (HT) olmuştur. (Tablo 5.2)

Tablo 5.2. Hastalarda Mevcut Olan Ek Hastalıklar

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ek Hastalık Varlığı	222		
Var		66	29,7
Yok		156	70,3
Ek Hastalık Türleri	66		
DM		41	62,1
HT		36	54,5
Hiperlipidemi		19	28,8
KAH		9	13,6
Malignite		3	4,5
Obezite		8	12,1

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

İnsidental adenom olarak saptanan hastaların oranı %11,7 (n=26) idi (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. İnsidental Saptanma Oranları

Değişkenler (n=222)	Sayı (n)	Yüzde (%)
---------------------	----------	-----------

İnsidental Saptanma		
Evet	26	11,7
Hayır	196	88,3

Hastaların %33'ünde (n=73) bası bulgusu vardı. En sık görülen bası bulgusu %53,4 (n=39) ile baş ağrısı idi. Baş ağrısını %27,4 (n=20) ile görme bulguları takip etmekteydi (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Bası Bulguları

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bası Bulgusu	221		
Var		73	33,0
Yok		148	67,0
Bası Bulgusu Türleri	73		
Baş Ağrısı		39	53,4
Görme Bulguları		20	27,4
Diğer Nörolojik Bulgular		14	19,2

En sık görülen hipofiz adenomu prolaktinomaydı (%40,5) (n=90). Prolaktinomayı %38,7(n=86) ile nonfonksiyonel adenom takip etmekteydi (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Adenomların Fonksiyonellik Oranları

Değişkenler (n=222)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hormon Aktivitesi		
Nonfonksiyonel	86	38,7
Prolaktinoma	90	40,5
Cushing	21	9,5
Akromegali	24	10,8
Prolaktinoma + Akromegali	1	0,5

Tablo 5.6'da tanı zamanı hipofizer yetmezlik değişkenine ilişkin bilgiler verilmiştir. Tanı zamanı hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %20,3 idi (n=45). Tanı zamanı hipofizer yetmezlik tipi dağılımına bakıldığında, büyük bir çoğunlukla (%95,6) (n=43) parsiyel hipofizer yetmezlik göze çarpmaktaydı. Hipofizer yetmezlik görülen hastalar içerisinde en sık görülen yetmezlik türü %71,1 (n=32) ile santral hipotiroidi idi. Yetmezlik görülen hastaların %46,7'sinde (n=21) hipogonadizm ve %20'sinde (n=9) adrenal yetmezlik saptandı. GH eksikliği ise %4,4'lük (n=2) bir görülme oranına sahipti. Tanı anında hormon eksikliği

görülmeleyen hastaların oranı %79,7 (n=177) olarak ölçüldü. Tanı anında bir adet hormon eksikliği saptanan hastaların oranı ise %14 idi (n=31).

Tablo 5.6. Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Oranları

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik	222		
Var		45	20,3
Yok		177	79,7
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Tipleri	45		
Parsiyel		43	95,6
Komplet		2	4,4
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Türleri	45		
Hipogonadizm		21	46,7
Adrenal Yetmezlik		9	20,0
Santral Hipotiroidi		32	71,1
GH Eksikliği		2	4,4
Tanı Anı Hormon Eksikliği Sayısı	222		
0		177	79,7
1		31	14,0
2		8	3,6
3		4	1,8
4		2	,9

Hiperprolaktinemi nedeni, hastaların %94,7'ünde(n=90) prolaktinoma, %5,3'ünde(n=5) sap basısıydı. (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. Hiperprolaktinemi Varlığı ve Nedenleri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiperprolaktinemi	222		
Var		95	42,8
Yok		127	57,2
Hiperprolaktinemi Nedeni	95		
Sap Basısı		5	5,3
Prolaktinoma		90	94,7

Tanı anında hastaların %56,3'ünde (n=125) makroadenom, %43,7'sinde (n=97) ise mikroadenom mevcuttu. Tanı anında görme alanı etkilenmiş hastaların sahip olduğu oran %22,5 (n=31) iken, geriye kalan hastaların tanı anında görme alanları normaldi. Tanı anında diabetes insipitus saptanan sadece bir hasta (%0,5) görüldü (Tablo 5.8).

Tablo 5.8. Tanı Zamanı Boyuta Göre Adenomların Dağılımı ve Görme Alanı Bulguları

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı Anı Adenom Boyutu	222		
Mikroadenom		97	43,7
Makroadenom		125	56,3
Tanı Anı Görme Alanı	138		
Normal		107	77,5
Etkilenmiş		31	22,5
Tanı Anı Diabetes İnsipitus	222		
Var		1	0,5
Yok		221	99,5

Başvuru anında %25,2(n=56) olarak ölçülen MR optik kiazma basısı sıklığı, son MR’da %9,5’e (n=21) kadar gerilemiştir (Tablo 5.9).

Tablo 5.9. MR Bulguları

Değişkenler	n	Ort±SS	Min-Max
<i>En Uzun Çap</i>			
Başvuru Anı	222	14,11±11,07	2-65
Son MR	222	8,52±8,47	0-45
	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Optik Kiazma Basısı</i>			
Başvuru Anı	222		
Var		56	25,2
Yok		166	74,8
Son Vizit	222		
Var		21	9,5
Yok		201	90,5
<i>Kavernöz Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı	222		
Var		65	29,3
Yok		157	70,7
Son Vizit	222		
Var		40	18,0
Yok		182	82,0
<i>Sfenoid Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı	222		
Var		13	5,9
Yok		209	94,1
Son Vizit	222		
Var		9	4,1
Yok		213	95,9
<i>Apopleksi</i>			
Başvuru Anı	222		
Var		6	2,7

Yok	216	97,3
Son Vizit	222	
Var	2	0,9
Yok	220	99,1

Çalışmada yer alan hastaların %40,5'inin (n=90) boyutu izlem süresince azalmışken, boyutu stabil kalan hastaların oranı %32,9 (n=73), boyutu tamamen kaybolan hastaların oranı %18 (n=40) olmuştur. İzlem süresince boyutu artan hastaların oranı ise %8,6 idi (n=19) (Tablo 5.10).

Tablo 5.10. İzlemde Boyut Değişikliği

Değişkenler (n=222)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İzlemde Boyut Değişikliği		
Artmış	19	8,6
Azalmış	90	40,5
Stabil	73	32,9
Kaybolmuş	40	18,0

En az iki, en fazla 21 kez MR çekimi gerçekleşmiş ve ortalama MR sayısı $4,73 \pm 2,67$ olarak hesaplanmıştır. 1 ile 15 yıl arasında değişen MR izlem süresinin ortalaması ise $4,46 \pm 2,66$ yıldır (Tablo 5.11).

Tablo 5.11. MR İzlem Bilgileri

Değişkenler (n=222)	Ort±SS	Min-Max
Toplam MR Sayısı	$4,73 \pm 2,67$	2-21
MR İzlem Süresi (Yıl)	$4,46 \pm 2,66$	1-15

Çalışmaya katılan hastaların %45'ine (n=100) ilk tedavi olarak medikal tedavi uygulandığı saptandı. Cerrahi uygulaması yapılan hastaların oranı %28,4 idi (n=63). Hastaların %25,2'si (n=56) herhangi bir tedavi uygulanmadan sadece izleme tabi tutulmuşken, ilk tedavi olarak radyoterapi alan hastaların oranı %1,4 (n=3) idi. Toplamda hastaların %58,1'inde (n=129) medikal tedavi uygulandığı saptandı. Bu hastaların %86'sına (n=111) kabergolin, geriye kalan %14'üne (n=18) ise somatostatin reseptör agonisti verilmişti. Tedavi sürecinde %5 (n=11) olarak ölçülen radyoterapi uygulamasının tamamı Gama-Knife idi (Tablo 5.12).

Tablo 5.12. Uygulanan Tedaviler

Değişkenler	N	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlk Tedavi Kararı	222		
Medikal		100	45,0
Radyoterapi		3	1,4
Cerrahi		63	28,4
Tedavisiz İzlem		56	25,2
Medikal Tedavi	222		
Var		129	58,1
Yok		93	41,9
Medikal Tedavi Türü	129		
Kabergolin		111	86,0
Somatostatin agonisti	reseptör	18	14,0
Radyoterapi	222		
Var		11	5,0
Yok		211	95,0
Radyoterapi Türü	11		
Gama-Knife		11	100,0

Cerrahi yapılan hastaların oranı %34,2 idi (n=76). Cerrahi uygulamaların tamamının türü transsfenoidalı. En sık görülen cerrahi endikasyonu %47,4 (n=36) ile fonksiyonellik olarak saptandı. Çap endikasyonu %27,6 (n=21) ve optik kiazma basısı endikasyonu %19,7'lik (n=15) oranlar aldı. En az görülen endikasyon ise %5,3 (n=4) ile apopleksiydi. Hastaların ilk cerrahi zamanlarının büyük oranda (%80,3) (n=61) tanı zamanı olarak gerçekleştiği, %19,7'lik (n=15) bir kesime ise izlemde iken cerrahi müdahalede bulunduğu görüldü. Cerrahi uygulanan hastalarda %78,9 (n=60) oranında rezidü kaldığı saptandı. Total rezeksiyon olan hastaların oranı ise %21,1 idi (n=16). Hastaların %48,7'sinde (n=37) cerrahi komplikasyon geliştiği görüldü. En sık görülen cerrahi komplikasyon %81,1 (n=30) ile yeni gelişen hipofizer yetmezlikti. Cerrahi sonrasında hastaların büyük bölümünün (%73,5) (n=25) görme alanı stabil kalmışken, görme alanı düzelen hastaların oranı %14,7 (n=5) ve görme alanı kötüleşen hastaların oranı %11,8 (n=4) olarak saptandı (Tablo 5.13).

Tablo 5.13. Cerrahi Bilgileri

Değişkenler	n	Ort±SS	Min-Max
Cerrahi Sayısı	76	1,24±0,65	1-5
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cerrahi	222		
Var		76	34,2
Yok		146	65,8
Cerrahi Türü	76		
Transsfenoidal		76	100,0
Cerrahi Endikasyonu	76		
Fonksiyonellik		34	44,7
Optik Kiazma Basısı		16	21,1
Çap		22	28,9
Apopleksi		4	5,3
İlk Cerrahi Zamanı	76		
Tanı Zamanı		61	80,3
İzlemde		15	19,7
Cerrahi Sonucu	76		
Rezidü		60	78,9
Total Rezeksiyon		16	21,1
Cerrahi Komplikasyonu	76		
Var		37	48,7
Yok		39	51,3
Cerrahi Komplikasyonu Türü	37		
Yeni Gelişen Hipofizer Yetmezlik		30	81,1
Geçici Diyabetes İnsipitus		3	8,1
Kalıcı Diyabetes İnsipitus		3	8,1
Hipofizer Yetmezlik ve Diyabetes İnsipitus		1	2,7
Cerrahi Sonrası Görme Alanı	34		
Kötüleşmiş		4	11,8
Stabil		25	73,5
Düzelmiş		5	14,7

Patoloji sonuçları Tablo 5.14’de yer almaktadır. GH pozitiflik oranı %74,5 (n=41); sinaptofizin pozitiflik oranı %68,6 (n=24); PRL pozitiflik oranı %47,3 (n=26); FSH pozitiflik oranı %30,9 (n=17); ACTH pozitiflik oranı %27,3 (n=15) ve LH pozitiflik oranı %18,2 (n=10) olarak saptanmıştır. Ki-67 indexi değerlendirilen hastaların %46,3’ünün (n=19) Ki-67 değeri 1’den küçük olarak

saptanmıştır. 1 ile 3 arası Ki-67 değerine sahip olan hastaların oranı %31,7 (n=13) iken, Ki-67 değeri 3'ün üzerinde olan hastaların oranı %22 idi (n=9).

Tablo 5.14. Patoloji Sonuçları

Değişkenler	N	Sayı (n)	Yüzde (%)
PRL	55		
Pozitif		26	47,3
Negatif		29	52,7
GH	55		
Pozitif		41	74,5
Negatif		14	25,5
ACTH	55		
Pozitif		15	27,3
Negatif		40	72,7
FSH	55		
Pozitif		17	30,9
Negatif		38	69,1
LH	55		
Pozitif		10	18,2
Negatif		45	81,8
Sinaptofizin	35		
Pozitif		24	68,6
Negatif		11	31,4
Ki-67	41		
<1		19	46,3
1-3 Arası		13	31,7
>3		9	22,0

Tüm hastaların %18,9'unda (n=42) izlemde rekürrens varlığına rastlanmıştır. İzlemde yeni gelişen hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %18,5 (n=41) olarak ölçülürken, hastaların %81,1'inin (n=180) izlem boyunca hormonal fonksiyonları stabil kalmıştır. İzlem boyunca görme alanında yaşanan değişimlere ilişkin dağılımlara bakıldığında ise, hastaların %78,8'inin (n=82) görme alanları stabil kalmış, %12,5'inin (n=13) görme alanı düzelmiş ve %8,7'sinin (n=9) görme alanı kötüleşmiştir (Tablo 5.15).

Tablo 5.15. İzlemde rekürrens, hipofizer yetmezlik ve görme alanı değişikliği

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
İzlemde Rekürrens Varlığı	222	
Var	42	18,9
Yok	180	81,1
İzlemde Hormonal Fonksiyon	222	
Yeni Gelişen Hipofizer Yetmezlik	41	18,5
Stabil	180	81,1
Düzelmiş	1	0,5
İzlemde Görme Alanı	104	
Kötüleşmiş	9	8,7
Stabil	82	78,8
Düzelmiş	13	12,5

Son vizitte hastaların %70,7'sinde (n=157) hormon eksikliği görülmemiştir. Son vizitte bir adet hormon eksikliği olan hastaların oranı %18 (n=40), iki adet hormon eksikliği olan hastaların oranı %7,2 (n=16), üç adet hormon eksikliği olanların oranı %1,8 (n=4), 4 adet hormon eksikliği olanların oranı %2,3 (n=5) olarak saptanmıştır. Son vizitte hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %29,3'tür (n=65). Bu hastalardaki hipofizer yetmezlik çok büyük oranda (%92,3) (n=60) parsiyeldi. Komplet hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %7,7'de (n=5) olarak saptanmıştır. Son vizitte hastalığı iyileşmiş olan hastaların oranı ise %30,9'du (n=40) (Tablo 5.16).

Tablo 5.16. Son Vizit Bilgileri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Son Vizitte Hipofizer Yetmezlik	222	
Var	65	29,3
Yok	157	70,7
Son Vizitte Hipofizer Yetmezlik Türü	65	
Parsiyel	60	92,3
Komplet	5	7,7
Son Vizitte Hormon Eksikliği Sayısı	222	
0	157	70,7
1	40	18,0
2	16	7,2
3	4	1,8
4	5	2,3
Son Vizitte Aktif Hastalık	136	
Devam Ediyor	94	69,1
İyileşmiş	42	30,9

Tedavisiz izlemde progresyon görülen hastaların oranı %9,7 idi (n=5) (Tablo 5.17).

Tablo 5.17. Tedavisiz İzlemde Progresyon

Değişkenler (n=51)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavisiz İzlemde Progresyon		
Var	5	9,8
Yok	46	90,2

Tedavisiz izlem yapılan 56 katılımcının ilk ve son MR'lardaki En Uzun Çap değerlerinin anlamlı bir fark gösterip göstermediğini test etmek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 5.18'de gösterilmiştir. MR'da saptanan en uzun çap için ilk MR'da ortalama değer 5mm (3-7,75) iken, son MR'da 4mm (2-6,75) ortalama değeri hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılıktır ($z=-3,061$, $p=0,002$). Son MR'da 24 hastanın en uzun çap değeri azalmış, 12 hastanın MR en uzun çap değeri artmış ve 20 hastanın en uzun çap değeri değişmemiştir.

Yine tedavisiz izlem yapılan hastalara ilişkin, son MR'daki ölçümler sonucunda ortaya çıkan MR bulguları ile ilk MR ölçümündeki MR bulguları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları, MR bulgularında iki MR ölçümü arasında yaşanan değişimin anlamlı olmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Örneğin, ilk MR'da hastaların %5,4'ünde MR optik kiazma basısı varlığı görülmüşken, son MR ölçümünde hastalarda MR optik kiazma basısı varlığı oranı %3,6 olarak ölçülmüştür. Her ne kadar bir düşüş olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,999$) (Tablo 5.19).

Tablo 5.18. Tedavisiz İzlem Yapılan Hastaların İlk ve Son MR'daki Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=56)	Med(IQR)	Sıralar	N	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>En Uzun Çap</i>							
İlk MR –Son MR	5(3-7,75) - 4(2-6,75)	Negatif sıralar	24	21,98	527,50		
		Pozitif sıralar	12	11,54	138,50	-3,061	0,002^w
		Eşit	20				
		Toplam	56				

^wWilcoxon test

Tablo 5.19. Tedavisiz İzlem Yapılan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				>0,999
Var	2	0	2(%3,6)	
Yok	1	53	54(%96,4)	
Toplam	3(%5,4)	53(%94,6)	56(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	3	0	3(%5,4)	
Yok	1	52	53(%94,6)	
Toplam	4(%7,1)	52(%92,9)	56(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	1	0	1(%1,8)	
Yok	0	55	55(%98,2)	
Toplam	1(%1,8)	55(%98,2)	56(%100)	
Apopleksi				>0,999
Var	1	0	1(%1,8)	
Yok	0	55	55(%98,2)	
Toplam	1(%1,8)	55(%98,2)	56(%100)	

^MMcNemar Testi

Medikal tedavi sürecinde kabergolin kullanan hastalar ile somatostatin kullanan hastaların iki MR ölçümü arasında gerçekleşen MR en uzun çap değerlerindeki değişimlere ilişkin analizler Tablo 5.20 ve Tablo 5.21’de verilmiştir. Buna göre, her iki medikal tedavide de en uzun çap parametresinin ilk ve son MR ölçümleri arasında anlamlı değişimler olmuştur ($p<0,001$).

111 hastaya uygulanan kabergolin tedavisi, MR en uzun çap parametresinde 69 hastanın değerini düşürmüştür. Söz konusu değeri artan hasta sayısı 23 iken, değerinde değişim görülmeyen hasta sayısı 19’dur.

Somatostatin uygulanan hasta sayısı ise 18’dir. Bu hastaların 17’sinin MR En Uzun Çap değeri düşmüştür. 1 hastanın ise söz konusu değeri değişmemiştir.

Tablo 5.20. Kabergolin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=111)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamlar Toplamı	z	p
<i>MR En Uzun Çap</i>							
İlk MR –Son MR	13(8-22) - 9(4-16)	Negatif sıralar	69	53,82	3713,50		
		Pozitif sıralar	23	24,54	564,50	-6,137	<0,001 ^w
		Eşit	19				
		Toplam	111				

^wWilcoxon test

Tablo 5.21. Somatostatin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=18)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamlar Toplamı	z	p
<i>MR En Uzun Çap</i>							
İlk MR –Son MR	15(9,5-21) - 3(0-10)	Negatif sıralar	17	9,00	153,00		
		Pozitif sıralar	0	0,00	0,00	-3,623	<0,001 ^w
		Eşit	1				
		Toplam	18				

^wWilcoxon test

Kabergolin kullanan hastalarda MR optik kiazma basısı varlığı ($p<0,001$) ve kavernoöz sinüs invazyonu varlığı ($p=0,002$) ilk MR ile son MR arasında anlamlı şekilde azalmıştır. Buna göre, ilk MR’da %29,7(n:33) olan MR optik kiazma basısı, son MR’da %10,8’e (n:12) kadar gerilemiştir. İlk MR’da %33,3 (n:37) olan kavernoöz sinüs invazyonunun son MR’da aldığı oran ise %22,5’tir (n:25). Tablo 5.22’de yer alan diğer parametrelerde (sfenoid sinüs invazyonu, apopleksi varlığı) ise iki ölçüm arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5.22).

Tablo 5.22. Kabergolin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				<0,001
Var	12	0	12(%10,8)	
Yok	21	78	99(%89,2)	
Toplam	33(%29,7)	78(%70,3)	111(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				0,002
Var	24	1	25(%22,5)	
Yok	13	73	86(%77,5)	
Toplam	37(%33,3)	74(%66,7)	111(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				0,625
Var	6	1	7(%6,3)	
Yok	3	101	104(%93,7)	
Toplam	9(%8,1)	102(%91,9)	111(%100)	
Apopleksi				>0,999
Var	0	1	1(%0,9)	
Yok	1	109	110(%99,1)	
Toplam	1(%0,9)	110(%99,1)	111(%100)	

^MMcNemar Testi

Tablo 5.23’te ise Somatostatin kullanan hastalar için yapılan aynı analizin sonuçları görülmektedir. Her ne kadar ilgili tabloda yer alan tüm parametrelerin varlığı son MR’da daha düşük bir değer almış olsa da bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5.23. Somatostatin Kullanan Hastaların İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				0,219
Var	1	1	2(%11,1)	
Yok	5	11	16(%88,9)	
Toplam	6(%33,3)	12(%66,7)	18(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				0,250
Var	5	0	5(%27,8)	
Yok	3	10	13(%72,2)	
Toplam	8(%44,4)	10(%55,6)	18(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	1	0	1(%5,6)	
Yok	1	16	17(%94,4)	
Toplam	2(%11,1)	16(%88,9)	18(%100)	
Apopleksi				na
Var	0	0	0(%0)	
Yok	1	17	18(%100)	
Toplam	1(%5,6)	17(%94,4)	18(%100)	

^MMcNemar Testi

na= Tablo en az 2x2 hücreden oluşmadığından dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır

Medikal tedavi kapsamında yapılan analizler, bu kez sadece Nonfonksiyonel Adenom hastaları için yeniden yapılmış ve sonuçlar Tablo 24, Tablo 5.25, Tablo 5.26 ve Tablo 5.27’de gösterilmiştir. Söz konusu tablolarda, anlamlı değişikliğin görüldüğü tek parametre Tablo 5.26’de yer alan optik kiazma basısı varlığı parametresidir (p=0,031). Kabergolin kullanan nonfonksiyonel adenom hastalarının ilk MR bulgularında %50 oranında görülen optik kiazma basısı varlığı, son MR sonucunda %25’e gerilemiştir.

Tablo 5.27’de analiz sonuçlarının tamamının, diğer tablolarda ise bazı analiz sonuçlarının çıkmamasının sebebi, McNemar testinin gerçekleştirilebilmesi için ölçümlerin toplam yüzdelerinin tamamının 0’dan farklı bir değer alması gerekliliğinin sağlanmamış olmasıdır.

Tablo 5.24. Kabergolin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=24)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>En Uzun Çap (mm)</i>							
İlk MR –Son MR	17(12-27) - 16(12-25)	Negatif sıralar	7	12,14	85,00		
		Pozitif sıralar	11	7,82	86,00	-0,022	0,983 ^w
		Eşit	6				
		Toplam	24				

^wWilcoxon test

Tablo 5.25. Somatostatin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=2)	Med(IQR)	Sıralar	N	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>En Uzun Çap (mm)</i>							
İlk MR –Son MR	15(5-25) - 13(4-23)	Negatif sıralar	2	1,50	3,00		
		Pozitif sıralar	0	0,00	0,00	-1,342	0,180 ^w
		Eşit	0				
		Toplam	2				

^wWilcoxon test

Tablo 5.26. Kabergolin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				0,031
Var	6	0	6(%25)	
Yok	6	12	18(%75)	
Toplam	12(%50)	12(%50)	24(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				0,375
Var	9	1	10(%41,7)	
Yok	4	10	14(%58,3)	
Toplam	13(%54,2)	11(%45,8)	24(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	2	0	2(%8,3)	
Yok	1	21	22(%91,7)	
Toplam	3(%12,5)	21(%87,5)	24(%100)	
Apopleksi				na
Var	0	1	1(%4,2)	
Yok	0	23	23(%95,8)	
Toplam	0(%0)	24(%100)	24(%100)	

^MMcNemar Testi

na= Tablo en az 2x2 hücreden oluşmadığından dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 5.27. Somatostatin Kullanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				na
Var	0	1	1(%50)	
Yok	0	1	18(%50)	
Toplam	0(%0)	2(%100)	1(%100)	
Kavernöz Sinüs Varlığı				na
Var	2	0	2(%100)	
Yok	0	0	0(%0)	
Toplam	2(%100)	0(%0)	2(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				na
Var	0	0	0(%0)	
Yok	0	2	2(%100)	
Toplam	0(%0)	2(%100)	2(%100)	
Apopleksi				na
Var	0	0	0(%0)	
Yok	0	2	2(%100)	
Toplam	0(%0)	2(%100)	2(%100)	

^MMcNemar Testi

na= Tablo en az 2x2 hücreden oluşmadığından dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır

Nonfonksiyonel Adenom hastaların arasında tedavisiz izlem yapılanlara yönelik gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre, MR En Uzun Çap parametresinin son MR sonuçlarının ilk MR sonuçlarına göre anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür ($p=0,008$) (Tablo 5.28). 48 hasta arasında 20 (%41,7) hastanın değeri düşerken, 10 (%20,8) hastanın değerinin arttığı saptanırken 18'inin (%37,5) değeri değişmemiştir.

Tablo 5.29'da ise, cerrahi uygulanan nonfonksiyonel adenom hastalarının ilk ve son MR ölçümleri arasında en uzun çap değer değişimlerine dair analiz sonuçları yer almaktadır. En uzun çap parametresinde cerrahi müdahale ile birlikte anlamlı bir düşüş gerçekleştiği anlaşılmaktadır ($p<0,05$). Cerrahi uygulanan 25 nonfonksiyonel adenom hastasının 17'sinin (%68) en uzun çap değeri düşmüştür.

Tablo 5.28. Tedavisiz İzlem Yapılan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler	n	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>En Uzun Çap</i>	48							
İlk MR –Son MR		5,5(3,25-8) - 5(2-7)	Negatif sıralar	20	18,05	361,00		
			Pozitif sıralar	10	10,40	104,00	-2,648	0,008^w
			Eşit	18				
			Toplam	48				

^wWilcoxon test

Tablo 5.29. Cerrahi Uygulanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde En Uzun Çap Değerlerindeki Değişim

Değişkenler (n=25)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamalar Toplamı	z	p
<i>En Uzun Çap</i>							
İlk MR –Son MR	26(21-36) - 20(6,7-25)	Negatif sıralar	17	14,32	243,50		
		Pozitif sıralar	6	5,42	32,50	-3,210	0,001^w
		Eşit	2				
		Toplam	25				

^wWilcoxon test

Tedavisiz izlem yapılan nonfonksiyonel adenom hastalarının ilk ve son MR bulguları arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülürken (Tablo 5.30), cerrahi uygulanan nonfonksiyonel adenom hastalarında ilk MR’da %80 olan MR optik kiazma basısı sıklığı son MR’da %32’ye gerilemiştir ($p<0,001$) (Tablo 5.31). Cerrahi uygulanan hastalarda bunun dışında kalan MR bulgularında ise herhangi bir anlamlı değişim olmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5.30. Tedavisiz İzlem Yapılan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Çekimlerinde MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				>0,999
Var	2	0	2(%4,2)	
Yok	1	45	46(%95,8)	
Toplam	3(%6,3)	45(%93,8)	48(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	3	0	3(%6,3)	
Yok	1	44	45(%93,8)	
Toplam	4(%8,3)	44(%91,7)	48(%100)	
Sfenoid Sinüs İnvazyonu				>0,999
Var	1	0	1(%2,1)	
Yok	0	47	47(%97,9)	
Toplam	1(%2,1)	47(%97,9)	48(%100)	
Apopleksi				>0,999
Var	1	0	1(%2,1)	
Yok	0	47	47(%97,9)	
Toplam	1(%2,1)	47(%97,9)	48(%100)	

^MMcNemar Testi

Tablo 5.31. Cerrahi Uygulanan Nonfonksiyonel Adenom Hastalarının İlk ve Son MR Bulguları

Son MR	İlk MR		Toplam	p ^M
	Var	Yok		
Optik Kiazma Basısı				<0,001
Var	8	0	8(%32)	
Yok	12	5	17(%68)	
Toplam	20(%80)	5(%20)	25(%100)	
Kavernöz Sinüs İnvazyonu				0,109
Var	11	2	13(%52)	
Yok	8	4	12(%48)	
Toplam	19(%76)	6(%24)	25(%100)	

Sfenoid Sinüs İnvazyonu				0,500
Var	2	0	2(%8)	
Yok	2	21	23(%92)	
Toplam	4(%16)	21(%84)	25(%100)	
Apopleksi				>0,999
Var	0	1	1(%4)	
Yok	1	23	24(%96)	
Toplam	1(%4)	24(%96)	25(%100)	

^MMcNemar Testi

Hastaların ilk tedavi kararına göre tüm hastalarda izlem ve son vizit bilgilerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin analiz yapılmış ve sonuçlar Tablo 5.32’de gösterilmiştir. İzlemde hormonal fonksiyon ($p<0,001$), son vizit hormon eksikliği sayısı ($p=0,005$) ve izlemde boyut takibinde ($p<0,001$) ilk tedavi kararına göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Farklılığın hangi tedavi grupları arasında olduğunu anlamak amacıyla ileri analiz gerçekleştirilmiştir. Buna göre, izlemde yeni gelişen hipofizer yetmezlik cerrahi uygulanan hastalarda (%44), medikal tedavi uygulanan hastalara (%11) ve tedavisiz izlem uygulanan hastalara (%3,6) göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. İzlemde hormonal fonksiyonları stabil olan hastaların oranı ise medikal tedavi uygulanan hastalarda (%88) ve tedavisiz izlem yapılan hastalarda (%96,4), cerrahi uygulanan hastalara (%55,6) göre anlamlı şekilde yüksekti.

Son vizitte hormon eksikliği olmayan hastaların oranı medikal tedavi uygulanan hastalarda (%80), cerrahi uygulanan hastalara (%54) göre anlamlı şekilde yüksekti.

İzlemde boyut takibinde ise, boyutta azalma görülen hastaların tedavisiz izlem grubunda (%14,3), medikal (%43) ve cerrahi (%61,9) grubuna göre anlamlı şekilde düşük bir orana sahip olduğu saptanmıştır. Tedavisiz izlem uygulanan hastaların yer aldığı grupta izlemde boyutun sabit kaldığı hastaların oranı (%60,7), medikal tedavi uygulanan (%35) ve cerrahi uygulanan (%3,2) hastalara göre anlamlı şekilde yüksekti. Cerrahi uygulanan hastalara göre, medikal tedavi uygulanan hastalarda da boyutun sabit kalma oranı anlamlı şekilde yüksekti. Son olarak, kitlenin kaybolma oranları cerrahi uygulanan hastalarda (%28,6), medikal tedavi uygulanan hastalara (%11) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo 5.32. İlk Tedavi Kararına Göre İzlem ve Son Vizit Bilgileri

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı				p
	Medikal	Radyoterapi	Cerrahi	Tedavisiz İzlem	
İzlemde Hormonal Fonksiyon					<0,001
Yeni Gelişen Hipofizer Yetmezlik	11(11) ^a	0(0) ^{a,b}	28(44,4) ^b	2(3,6) ^a	
Stabil	88(88) ^a	3(100) ^{a,b}	35(55,6) ^b	54(96,4) ^a	
Düzelmiş	1(1) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
İzlemde Görme Alanı					>0,999
Kötüleşmiş	5(8,9)	0(0)	3(10,3)	1(5,6)	
Stabil	44(78,6)	1(100)	22(75,9)	15(83,3)	
Düzelmiş	7(12,5)	0(0)	4(13,8)	2(11,1)	
Son Vizitte Hormon Eksikliği Sayısı					0,005
0	80(80) ^a	2(66,7) ^{a,b}	34(54) ^b	41(73,2) ^{a,b}	
1	12(12) ^a	0(0) ^a	15(23,8) ^a	13(23,2) ^a	
2	4(4) ^a	1(33,3) ^a	9(14,3) ^a	2(3,6) ^a	
3	3(3) ^a	0(0) ^a	1(1,6) ^a	0(0) ^a	
4	1(1) ^a	0(0) ^a	4(6,3) ^a	0(0) ^a	
Son Vizitte Hipofizer Yetmezlik Türü					0,403
Parsiyel	19(95)	1(100)	25(86,2)	15(100)	
Komplet	1(5)	0(0)	4(13,8)	0(0)	
İzlemde Boyut Takibi					<0,001
Artmış	11(11) ^a	1(33,3) ^a	4(6,3) ^a	3(5,4) ^a	
Azalmış	43(43) ^a	0(0) ^{a,b}	39(61,9) ^a	8(14,3) ^b	
Stabil	35(35) ^a	2(66,7) ^{a,b}	2(3,2) ^c	34(60,7) ^b	
Kaybolmuş	11(11) ^a	0(0) ^{a,b}	18(28,6) ^b	11(19,6) ^{a,b}	

* Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Tablo 5.33'te yer alan demografik özellikler parametrelerinden izlem süresi haricindeki diğer tüm parametreler hormon aktivitesi gruplarında anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi hormon aktivitesi gruplarında olduğunu anlamak amacıyla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre, prolaktinoma grubunda yer alan hastaların yaşlarının ve tanı yaşlarının diğer üç gruptaki hastaların yaşlarına ve tanı yaşlarına göre anlamlı şekilde düşük olduğu anlaşılmaktadır. Cinsiyet dağılımına ilişkin ileri analiz, akromegali grubundaki erkek yoğunluğunun (%62,5), prolaktinoma (%28,9) ve cushing (%4,8) grubundakilere göre; nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubundaki erkek yoğunluğunun (%45,3) sadece Cushing grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda olduğunu göstermiştir.

Hormon aktivitesine göre ek hastalık dağılımlarının yer aldığı Tablo 5.34'te ise, ek hastalık varlığının ($p<0,001$) ve obezite varlığının ($p=0,012$) hormon aktivitesi gruplarına göre anlamlı şekilde farklılaştığı görülmektedir. Nonfonksiyonel (%36) ve Cushing (%61,9) gruplarındaki ek hastalık varlığı oranı, prolaktinoma (%17,8) grubundaki ek hastalık varlığına göre anlamlı şekilde yüksektir. Cushing grubunda %38,5'lik bir orana sahip olan obezite varlığı ise, bu grupta nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubundaki hastalara %3,2 göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Tabloda yer alan diğer ek hastalık varlıkları ise gruplar içerisinde benzer dağılımlar sergilemiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.33. Hormon Aktivitesine Göre Demografik Özellikler

		Hormon Aktivitesi				Post-Hoc Analiz Sonuçları						
Değişkenler		Nonfonksiyonel (n=86)	Prolaktinoma (n=90)	Cushing (n=21)	Akromegali (n=24)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴	p ²⁻³	p ²⁻⁴	p ³⁻⁴
Yaş (Yıl)		53,5(45-60)	39(31-52)	51(45-59)	54,5(45-63)	<0,001 ^k	<0,001	>0,999	>0,999	0,050	<0,001	>0,999
Tanı (Yıl)	Yaşı	46,5(39-57)	32(26-44)	46(38-53)	48(37,5-57)	<0,001 ^k	<0,001	>0,999	>0,999	0,026	<0,001	>0,999
İzlem (Yıl)	Süresi	4(3-6)	4,5(3-7)	3(2-6)	5(3,5-5,5)	0,363 ^{k̂}	-	-	-	-	-	-
Cinsiyet						<0,001*						
Erkek		39(45,3) ^{a,b}	26(28,9) ^{b,c}	1(4,8) ^c	15(62,5) ^a							
Kadın		47(54,7) ^{a,b}	64(71,1) ^{b,c}	20(95,2) ^c	9(37,5) ^a							

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.34. Hormon Aktivitesine Göre Ek Hastalık Oranları

Değişkenler	n1/n2/n3/n4	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Ek Hastalık	86/90/21/24					<0,001
Varlığı						
Var		31(36) ^a	16(17,8) ^b	13(61,9) ^a	6(25) ^{a,b}	
Yok		55(64) ^a	74(82,2) ^b	8(38,1) ^a	18(75) ^{a,b}	
DM	31/16/13/6					0,690
Var		18(58,1)	9(56,3)	10(76,9)	4(66,7)	
Yok		13(41,9)	7(43,8)	3(23,1)	2(33,3)	
HT	31/16/13/6					0,706
Var		19(61,3)	7(43,8)	7(53,8)	3(50)	
Yok		12(38,7)	9(56,3)	6(46,2)	3(50)	
HPL	31/16/13/6					0,977
Var		9(29)	5(31,3)	4(30,8)	1(16,7)	
Yok		22(71)	11(68,8)	9(69,2)	5(83,3)	
KAH	31/16/13/6					0,692
Var		6(19,4)	2(12,5)	1(7,7)	0(0)	
Yok		25(80,6)	14(87,5)	12(92,3)	6(100)	
Malignite	31/16/13/6					0,259
Var		1(3,2)	0(0)	2(15,4)	0(0)	
Yok		30(96,8)	16(100)	11(84,6)	6(100)	
Obezite	31/16/13/6					0,012
Var		1(3,2) ^a	2(12,5) ^{a,b}	5(38,5) ^b	0(0) ^{a,b}	
Yok		30(96,8) ^a	14(87,5) ^{a,b}	8(61,5) ^b	6(100) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Hormon aktivitesi grupları arasında insidental saptanma oranları yönünden anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$) (Tablo 5.35). Nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubundaki hastalarda %22,1 olarak hesaplanan ilgili parametrenin, prolaktinoma grubundaki hastalarda (%5,6) nonfonksiyonel gruptaki hastalara göre anlamlı şekilde düşük oranda görüldüğü anlaşılmıştır.

Tablo 5.35. Hormon Aktivitesine Göre İnsidental Saptanma Oranları

Değişkenler	Hormon Aktivitesi				p*
	Nonfonksiyonel (n=86)	Prolaktinoma (n=90)	Cushing (n=21)	Akromegali (n=24)	
İnsidental Saptanma					0,003
Evet	19(22,1) ^a	5(5,6) ^b	1(4,8) ^{a,b}	1(4,2) ^{a,b}	
Hayır	67(77,9) ^a	85(94,4) ^b	20(95,2) ^{a,b}	23(95,8) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%). Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Bası bulgusu parametrelerinde hormon aktivitesi gruplarına göre anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo 5.36). Bası bulgusu varlığı, nonfonksiyonel grupta (%42,4), cushing grubu hastalara (%4,8) göre daha yüksekti. Baş ağrısı ve görme bulgularında gruplar arası anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Baş ağrısı bulgusu, prolaktinoma hastalarında (%70) nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubu hastalarına göre; görme bulguları ise cushing grubu hastalarda (%100) akromegali grubu hastalara (%0) göre daha fazla görülmüştür.

Hormon aktivitesi gruplarına göre tanı zamanı hipofizer yetmezlik parametrelerinin dağılımlarına ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 5.37'dedir. Tabloda yer alan parametreler arasında tanı zamanı hipofizer yetmezlik varlığı ($p<0,001$), hipogonadizm varlığı ($p=0,003$) ve tanı anı hormon eksikliği sayısı ($p<0,001$) parametrelerinde gruplar arası anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Nonfonksiyonel adenom grubundaki hastalarda tanı zamanında hipofizer yetmezlik varlığı diğer üç gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tanı zamanı hipofizer yetmezlik türlerinden olan hipogonadizm, prolaktinoma grubunda (%83,3), nonfonksiyonel gruba (%31,3) göre anlamlı şekilde daha fazla saptandı.

Tablo 5.36. Hormon Aktivitesine Göre Bası Bulgusu Varlığı ve Türleri

Değişkenler	n1/n2/n3/n4	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Bası Bulgusu	86/90/21/24					0,003
Var		36(42,4) ^a	30(33,3) ^{a,b}	1(4,8) ^b	6(25) ^{a,b}	
Yok		49(57,6) ^a	60(66,7) ^{a,b}	20(95,2) ^b	18(75) ^{a,b}	
Baş Bulgusu Türleri	36/30/1/6					0,024
Baş Ağrısı		13(36,1) ^a	21(70) ^b	0(0) ^{a,b}	5(83,3) ^{a,b}	
Görme Bulguları		14(38,9) ^{a,b}	5(16,7) ^{a,b}	1(100) ^b	0(0) ^a	
Diğer Nörolojik Bulgular		9(25) ^a	4(13,3) ^a	0(0) ^a	1(16,7) ^a	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.37. Hormon Aktivitesine Göre Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Oranları

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik	86/90/21/24					<0,001
Var		32(37,2) ^a	12(13,3) ^b	0(0) ^b	1(4,2) ^b	
Yok		54(62,8) ^a	78(86,7) ^b	21(100) ^b	23(95,8) ^b	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Tipleri	32/12/0/1					0,499
Parsiyel		31(96,9)	11(91,7)	0(0)	1(100)	
Komplet		1(3,1)	1(8,3)	0(0)	0(0)	
<i>Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Türleri</i>						
Hipogonadizm	32/12/0/1					0,003
Var		10(31,3) ^a	10(83,3) ^b	0(0)	1(100) ^{a,b}	
Yok		22(68,8) ^a	2(16,7) ^b	0(0)	0(0) ^{a,b}	
Adrenal Yetmezlik	32/12/0/1					0,202
Var		5(15,6)	3(25)	0(0)	1(100)	
Yok		27(84,4)	9(75)	0(0)	0(0)	
Santral Hipotiroidi	32/12/0/1					0,171
Var		25(78,1)	6(50)	0(0)	1(100)	
Yok		7(21,9)	6(50)	0(0)	0(0)	
GH Eksikliği	32/12/0/1					0,499
Var		1(3,1)	1(8,3)	0(0)	0(0)	
Yok		31(96,9)	11(91,7)	0(0)	1(100)	
Tanı Anı Hormon Eksikliği Sayısı	86/90/21/24					<0,001
0		54(62,8) ^a	78(86,7) ^b	21(100) ^b	23(95,8) ^b	
1		24(27,9) ^a	7(7,8) ^b	0(0) ^b	0(0) ^b	
2		5(5,8) ^a	3(3,3) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
3		2(2,3) ^a	1(1,1) ^a	0(0) ^a	1(4,2) ^a	
4		1(1,2) ^a	1(1,1) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing
4: Akromegali



Tanı anı ölçümleri çerçevesinde değerlendirilen adenom boyutu, görme alanı ve diabetes insipitus varlığı parametrelerinin hormon aktivitesine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 5.38’dedir. Söz konusu parametreler arasında yalnızca tanı anı adenom boyutu parametresinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,034$). İleri analiz, cushing grubunda mikroadenom varlığının (%61,9) akromegali grubuna (%20,8) göre; akromegali grubundaki makroadenom varlığının (%79,2) ise cushing grubundakine (%38,1) göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Adenom boyutlarının diğer hormon aktivitesi gruplarındaki dağılımları benzer bulunmuştur.

Tablo 5.39’da ise hormon aktivitesine göre MR bulgularına yönelik yapılan analiz sonuçları verilmiştir. Tabloda yer alan parametrelerden MR en uzun çap başvuru anı ($p=0,031$) ve son MR ($p<0,001$) ölçümlerinde, başvuru anı MR optik kiazma basısı varlığında ($p=0,003$) ve başvuru anı MR kavernoöz sinüs invazyonu varlığında ($p=0,036$) parametreleri hormon aktivitesi gruplarında anlamlı şekilde farklı değerler saptanmıştır. Anlamlı sonuçların görüldüğü tüm parametreler için ileri Post-Hoc analizleri yapılmıştır. Buna göre, başvuru anı MR en uzun çap değerinin akromegali grubunda cushing grubuna göre daha büyük bir değer aldığı anlaşılmıştır. Son MR’daki en uzun çap parametresi ise nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda yer alan hastalarda cushing ve akromegali gruplarındaki hastalara göre; prolaktinoma grubu hastalarında ise cushing grubu hastalarına göre daha yüksek değerler almıştır. Başvuru anı MR optik kiazma basısı akromegali (%37,5) ve nonfonksiyonel (%27,9) gruplarında, cushing grubuna (%0) göre anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda görülmüştür. Son olarak, akromegali grubunda %45,8’lik bir görülme sıklığı olan başvuru anı MR kavernoöz sinüs invazyonu oranı cushing grubuna (%9,5) göre daha yüksekti.

Hormon aktivitesine göre izlemde boyut takibi parametresinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Tablo 5.40’ta ileri analiz sonuçlarına da yer verilmiştir. Buna göre, izlemde boyutun azalma durumu akromegali (%58,3) ve prolaktinoma (%48,9) gruplarında nonfonksiyonel grubuna (%24,4) göre daha yüksek oranlarda görülmüştür. Boyutun stabil kalması, nonfonksiyonel grubunda (%48,8), cushing (%14,3) ve akromegali (%4,2) gruplarına göre daha fazla sıklıkla

gerçekleşmiştir. Son olarak, kitlenin kaybolma durumu ise, cushing grubunda (%38,1) prolaktinoma grubuna (%13,3) göre daha yüksek oranlara sahiptir.



Tablo 5.38. Hormon Aktivitesine Göre Tanı Anı Ölçümleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Tanı Anı Adenom Boyutu	86/90/21/24					0,034
Mikroadenom		40(46,5) ^{a,b}	38(42,2) ^{a,b}	13(61,9) ^b	5(20,8) ^a	
Makroadenom		46(53,5) ^{a,b}	52(57,8) ^{a,b}	8(38,1) ^b	19(79,2) ^a	
Tanı Anı Görme Alanı	56/61/8/12					0,160
Normal		42(75)	49(80,3)	8(100)	7(58,3)	
Etkilenmiş		14(25)	12(19,7)	0(0)	5(41,7)	
Tanı Anı Diabetes İnsipitus Varlığı	86/90/21/24					0,593
Var		1(1,2)	0(0)	0(0)	0(0)	
Yok		85(98,8)	90(100)	21(100)	24(100)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.39. Hormon Aktivitesine Göre MR Bulguları

			Hormon Aktivitesi				Post-Hoc Analiz Sonuçları						
			Nonfonksiyonel (n=86)	Prolaktinoma (n=90)	Cushing (n=21)	Akromegali (n=24)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴	p ²⁻³	p ²⁻⁴	p ³⁻⁴
Değişkenler													
MR En Uzun Çap													
	Başvuru Anı		10(5-21)	11(6-20)	7,3(4-14)	19(10,25-23)	0,031 ^k	>0,999	0,729	0,217	0,254	0,652	0,024
	Son MR		7(3,5-16)	7(3,9-12)	2(0-5)	3(0-10)	<0,001 ^k	>0,999	0,001	0,042	0,003	0,110	>0,999
MR Optik Kiazma Basısı													
	Başvuru Anı						0,003*						
	Var		24(27,9) ^a	23(25,6) ^{a,b}	0(0) ^b	9(37,5) ^a							
	Yok		62(72,1) ^a	67(74,4) ^{a,b}	21(100) ^b	15(62,5) ^a							
	Son						0,117*						
	Var		13(15,1)	7(7,8)	0(0)	1(4,2)							
	Yok		73(84,9)	83(92,2)	21(100)	23(95,8)							
MR	Kavernöz	Sinüs											
İnvazyonu													
	Başvuru Anı						0,036*						
	Var		28(32,6) ^{a,b}	24(26,7) ^{a,b}	2(9,5) ^b	11(45,8) ^a							
	Yok		58(67,4) ^{a,b}	66(73,3) ^{a,b}	19(90,5) ^b	13(54,2) ^a							
	Son						0,097*						
	Var		22(25,6)	13(14,4)	1(4,8)	4(16,7)							
	Yok		64(74,4)	77(85,6)	20(95,2)	20(83,3)							
MR	Sfenoid	Sinüs											
İnvazyonu													
	Başvuru Anı						0,704*						
	Var		5(5,8)	6(6,7)	0(0)	2(8,3)							
	Yok		81(94,2)	84(93,3)	21(100)	22(91,7)							
	Son						0,829*						
	Var		3(3,5)	5(5,6)	0(0)	1(4,2)							
	Yok		83(96,5)	85(94,4)	21(100)	23(95,8)							
MR Apopleksi													

Başvuru Anı					0,061*
Var	2(2,3)	1(1,1)	0(0)	3(12,5)	
Yok	84(97,7)	89(98,9)	21(100)	21(87,5)	
Son					0,517*
Var	2(2,3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Yok	84(97,7)	90(100)	21(100)	24(100)	

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Nonfonksiyonel

2: Proloaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.40. Hormon Aktivitesine Göre İzlemde Boyut Takibi

Değişkenler	Hormon Aktivitesi				p*
	Nonfonksiyonel (n=86)	Prolaktinoma (n=90)	Cushing (n=21)	Akromegali (n=24)	
İzlemde Boyut Takibi					<0,001
Artmış	11(12,8) ^a	7(7,8) ^a	0(0) ^a	1(4,2) ^a	
Azalmış	21(24,4) ^a	44(48,9) ^b	10(47,6) ^{a,b}	14(58,3) ^b	
Stabil	42(48,8) ^a	27(30) ^{a,b}	3(14,3) ^b	1(4,2) ^b	
Kaybolmuş	12(14) ^{a,b}	12(13,3) ^b	8(38,1) ^a	8(33,3) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Monte Carlo Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Toplam MR sayısı ($p=0,245$) ve MR izlem süresi ($p=0,202$) yönünden hormon aktivitelere göre gruplar arasında fark yoktu (Tablo 5.41).

Tedavi tercihlerine ilişkin analiz sonuçlarının yer aldığı Tablo 5.42’de, tüm parametrelerin hormon aktivitesi gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. İlk tedavi kararının medikal olması durumu prolaktinoma hormon aktivitesi grubunda (%84,4) diğer üç aktivite grubuna göre daha yüksek oranda görülmüştür. Cerrahi tedavi cushing (%81) ve akromegali (%79,2) gruplarında diğer iki gruba göre; nonfonksiyonel gruba (%24,4) ve prolaktinoma grubuna (%6,7) göre daha yüksek oranlarda tercih edilmiştir. Tedavisiz izlem ise, nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda %55,8’lik oran ile diğer üç gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Medikal tedavi uygulanan hastaların oranı prolaktinoma grubunda (%88,9) diğer üç gruba göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Bununla birlikte, söz konusu uygulamanın akromegali grubundaki görünürlüğü (%66,7) nonfonksiyonel gruba (%30,2) göre de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Medikal tedavi uygulanan hastalarda kabergolin tercihi prolaktinoma grubunda (%100) cushing (%50) ve akromegali (%18,8) gruplarına göre daha yüksek oranlara sahipti. Kabergolin tercihinin anlamlı şekilde farklılaştığı diğer hormon aktivitesi grupları nonfonksiyonel ve akromegali gruplarıdır. Nonfonksiyonel grupta (%92,3) akromegali grubuna göre kabergolin’in daha fazla tercih edildiği görülmüştür. Başka bir ifadeyle, akromegali grubunda somatostatin tercihi (%81,3) nonfonksiyonel gruba (%7,7) göre daha yüksekti. Radyoterapi uygulaması ise akromegali grubunda (%20,8) prolaktinoma grubuna (%1,1) göre daha fazla tercih edilmiştir.

Hormon aktivitesine göre grupların cerrahi girişime ait verileri Tablo 5.43’de verilmiştir. Tabloda yer alan parametreler içerisinde, cerrahi uygulama varlığı ($p<0,001$) ve cerrahi endikasyonu ($p<0,001$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Cerrahi varlığı cushing (%85,7) ve akromegali (%87,5) gruplarında diğer iki hormon aktivitesi grubuna göre daha yüksek oranlarda uygulanmıştır. Cerrahi uygulaması aynı zamanda nonfonksiyonel grupta (%29,1) prolaktinoma grubuna göre (%12,2) daha yüksek oranda gerçekleştirilmiştir. Cerrahi endikasyonlarından olan fonksiyonellik cushing grubunda (%88,9)

nonfonksiyonel (%0) ve prolaktinoma (%27,3) gruplarına göre; akromegali grubunda ise (%66,7), nonfonksiyonel gruba göre daha yüksek oranlarda görülmüştür. Cerrahi endikasyonun nedeninin çap olma sıklığı, nonfonksiyonel grupta (%60), cushing (%5,6) ve akromegali (%14,3) gruplarına göre daha fazla fazlaydı.



Tablo 5.41. Hormon Aktivitesine Göre İzlem Döneminde MR Bilgileri

Değişkenler	Hormon Aktivitesi				p ^k
	Nonfonksiyonel (n=86)	Prolaktinoma (n=90)	Cushing (n=21)	Akromegali (n=24)	
Toplam MR Sayısı	4(3-6)	4(3-6)	4(3-6)	4(3-6,5)	0,245
MR İzlem Süresi (Yıl)	4(2-6)	4(3-6)	3(2-5)	4,5(3-5)	0,202

^kKruskal-Wallis H Test, Med(IQR)

Tablo 5.42. Hormon Aktivitesine Göre Tedavi Tercihleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄	Hormon Aktivitesi (n,(%))				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
İlk Tedavi Kararı	86/90/21/24					<0,001
Medikal		17(19,8) ^a	76(84,4) ^b	2(9,5) ^a	4(16,7) ^a	
Radyoterapi		0(0) ^a	1(1,1) ^a	1(4,8) ^a	1(4,2) ^a	
Cerrahi		21(24,4) ^a	6(6,7) ^b	17(81) ^c	19(79,2) ^c	
Tedavisiz İzlem		48(55,8) ^a	7(7,8) ^b	1(4,8) ^b	0(0) ^b	
Medikal Tedavi	86/90/21/24					<0,001
Var		26(30,2) ^a	80(88,9) ^b	6(28,6) ^{a,c}	16(66,7) ^c	
Yok		60(69,8) ^a	10(11,1) ^b	15(71,4) ^{a,c}	8(33,3) ^c	
Medikal Tedavi Türü	26/80/6/16					<0,001
Kabergolin		24(92,3) ^{a,b}	80(100) ^b	3(50) ^{a,c}	3(18,8) ^c	
Somatostatin		2(7,7) ^{a,b}	0(0) ^b	3(50) ^{a,c}	13(81,3) ^c	
Radyoterapi	86/90/21/24					0,004
Var		4(4,7) ^{a,b}	1(1,1) ^b	1(4,8) ^{a,b}	5(20,8) ^a	
Yok		82(95,3) ^{a,b}	89(98,9) ^b	20(95,2) ^{a,b}	19(79,2) ^a	

*Pearson Ki-Kare Test, Monte Carlo Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing
4: Akromegali

Tablo 5.43. Hormon Aktivitesine Göre Cerrahi Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄	Hormon Aktivitesi				p
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Cerrahi Sayısı	25/11/18/21	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	1(1-1)	0,877 ^k
Cerrahi	86/90/21/24					<0,001*
Var		25(29,1) ^a	11(12,2) ^b	18(85,7) ^c	21(87,5) ^c	
Yok		61(70,9) ^a	79(87,8) ^b	3(14,3) ^c	3(12,5) ^c	
Cerrahi Endikasyonu	25/11/18/21					<0,001*
Fonksiyonellik		0(0) ^a	3(27,3) ^b	16(88,9) ^c	14(66,7) ^{b,c}	
Optik Kiazma Basısı		9(36) ^a	4(36,4) ^a	1(5,6) ^a	2(9,5) ^a	
Çap		15(60) ^a	3(27,3) ^{a,b}	1(5,6) ^b	3(14,3) ^b	
Apopleksi		1(4) ^a	1(9,1) ^a	0(0) ^a	2(9,5) ^a	
İlk Cerrahi Zamanı	25/11/18/21					0,097*
Tanı Zamanı		20(80)	6(54,5)	16(88,9)	19(90,5)	
İzlemde		5(20)	5(45,5)	2(11,1)	2(9,5)	
Cerrahi Sonucu	25/11/18/21					0,231*
Rezidü		22(88)	9(81,8)	11(61,1)	17(81)	
Total Rezeksiyon		3(12)	2(18,2)	7(38,9)	4(19)	
Cerrahi Komplikasyonu	25/11/18/21					0,673*
Var		13(52)	6(54,5)	10(55,6)	8(38,1)	
Yok		12(48)	5(45,5)	8(44,4)	13(61,9)	
Cerrahi Komplikasyonu Türü	13/6/10/8					0,286*
Yeni Gelişen Hipofizer		11(84,6)	6(100)	6(60)	7(87,5)	
Yetmezlik						
Geçici Diyabetes İnsipitus		0(0)	0(0)	3(30)	0(0)	

Kalıcı Diyabetes İnsipitus		1(7,7)	0(0)	1(10)	1(12,5)
Hipofizer Yetmezlik ve		1(7,7)	0(0)	0(0)	0(0)
Diyabetes İnsipitus					
Cerrahi Sonrası Görme Alanı	14/8/6/5				0,201*
Kötüleşmiş		2(14,3)	1(12,5)	1(16,7)	0(0)
Stabil		7(50)	7(87,5)	5(83,3)	5(100)
Düzelmiş		5(35,7)	0(0)	0(0)	0(0)

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Proloaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

İzlem bilgileri parametreleri arasında anlamlı farklılığın saptandığı tek parametre izlemde hormonal fonksiyon parametresidir ($p=0,014$) (Tablo 5.44). Buna göre, yeni gelişen hipofizer yetmezlik durumu cushing grubunda (%38,1) prolaktinoma grubuna (%10) göre, stabil olma durumu ise prolaktinoma grubunda (%88,9) cushing grubuna (%61,9) göre daha yüksek oranlara sahiptir. İzlemde hormonal fonksiyonun düzelme durumu ise tüm gruplarda benzer dağılımlar sergilemiştir.

Son vizit bilgilerine ilişkin analiz sonuçlarının yer aldığı Tablo 5.45'teki parametreler arasında hipofizer yetmezlik varlığı ($p=0,006$) ve aktif hastalık durumu ($p=0,007$) parametreleri hormon aktivitesi gruplarına göre anlamlı farklılıkların saptandığı parametreler olmuştur. Son vizitte hipofizer yetmezlik varlığı nonfonksiyonel grupta (%40,7) prolaktinoma hormon aktivitesi grubuna (%17,8) göre daha yüksektir. Son vizitte hastalığın iyileşme durumu ise cushing grubunda (%57,1) prolaktinoma grubuna (%22,2) göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Hormon aktivitesinine göre tedavisiz izlemde progresyon parametresi ele alınmıştır. Tablo 5.46'da verilmiştir. Tedavisiz izlemde progresyon varlığının tüm hormon aktivitesi gruplarında benzer oranlarda olduğu saptanmıştır ($p>0,999$).

Tablo 5.44. Hormon Aktivitesine Göre İzlem Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃ /n ₄	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
İzlemde Rekürrens Varlığı	86/90/21/24					0,312
Var		16(18,6)	15(16,7)	3(14,3)	8(33,3)	
Yok		70(81,4)	75(83,3)	18(85,7)	16(66,7)	
İzlemde Hormonal Fonksiyon	86/90/21/24					0,014
Yeni Gelişen Hipofizer Yetmezlik		17(19,8) ^{a,b}	9(10) ^b	8(38,1) ^a	7(29,2) ^{a,b}	
Stabil		69(80,2) ^{a,b}	80(88,9) ^b	13(61,9) ^a	17(70,8) ^{a,b}	
Düzelmiş		0(0) ^a	1(1,1) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
İzlemde Görme Alanı	39/49/8/7					0,587
Kötüleşmiş		5(12,8)	3(6,1)	1(12,5)	0(0)	
Stabil		27(69,2)	41(83,7)	7(87,5)	6(85,7)	
Düzelmiş		7(17,9)	5(10,2)	0(0)	1(14,3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.45. Hormon Aktivitesine Göre Son Vizit Bilgileri

Değişkenler	n1/n2/n3/n4	Hormon Aktivitesi				p*
		Nonfonksiyonel	Prolaktinoma	Cushing	Akromegali	
Son Vizit Hormon Eksikliği Sayısı	86/90/21/24					0,086
0		51(59,3)	74(82,2)	13(61,9)	18(75)	
1		21(24,4)	9(10)	5(23,8)	5(20,8)	
2		9(10,5)	4(4,4)	2(9,5)	1(4,2)	
3		1(1,2)	2(2,2)	1(4,8)	0(0)	
4		4(4,7)	1(1,1)	0(0)	0(0)	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik	86/90/21/24					0,006
Var		35(40,7) ^a	16(17,8) ^b	8(38,1) ^{a,b}	6(25) ^{a,b}	
Yok		51(59,3) ^a	74(82,2) ^b	13(61,9) ^{a,b}	18(75) ^{a,b}	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik Türü	35/16/8/6					>0,999
Parsiyel		31(88,6)	15(93,8)	8(100)	6(100)	
Komplet		4(11,4)	1(6,3)	0(0)	0(0)	
Son Vizit Aktif Hastalık	0/90/21/24					0,007
Devam Ediyor		0(0)	70(77,8) ^a	9(42,9) ^b	15(62,5) ^{a,b}	
İyileşmiş		0(0)	20(22,2) ^a	12(57,1) ^b	9(37,5) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Monte Carlo Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir

1: Nonfonksiyonel

2: Prolaktinoma

3: Cushing

4: Akromegali

Tablo 5.46. Hormon Aktivitesine Göre Tedavisiz İzlemde Progresyon

Değişkenler	Hormon Aktivitesi				p*
	Nonfonksiyonel (n=39)	Prolaktinoma (n=10)	Cushing (n=2)	Akromegali (n=0)	
Tedavisiz İzlemde Progresyon					>0,999
Var	4(10,3)	1(10)	0(0)	0(0)	
Yok	35(89,7)	9(90)	2(100)	0(0)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n*(%).

Çalışmaya alınan hastalar fonksiyonel olup olmamalarına göre de gruplara ayrılarak verileri karşılaştırıldı. Fonksiyonel grupta hastaların yaşı 53,5(45-60) yıl nonfonksiyonel gruba (44,5(32-54,5) yıl) oranla daha yüksekti ($p<0,001$). Aynı şekilde fonksiyonel grupta tanı yaşı nonfonksiyonel gruba oranla daha yüksekti (sırası ile (46,5(39-57) yıl ve 38(27-49) yıl, $p<0,001$) (tablo 5.47). Bu anlamlı farklılıklar şekil 5.1’de de görülmektedir. Bu şekilde, iki hormon aktivitesi grubunun yaş ve tanı yaşı skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise yaş ve tanı yaşının birleşik skorlarını ifade etmektedir. Şekilde yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır. Tabloda yer alan ve gruplar arasında anlamlı farklılığın görüldüğü bir diğer parametre ise cinsiyettir. Kadın oranı fonksiyonel grupta (%69,1), nonfonksiyonel gruba (%54,7) göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,029$).

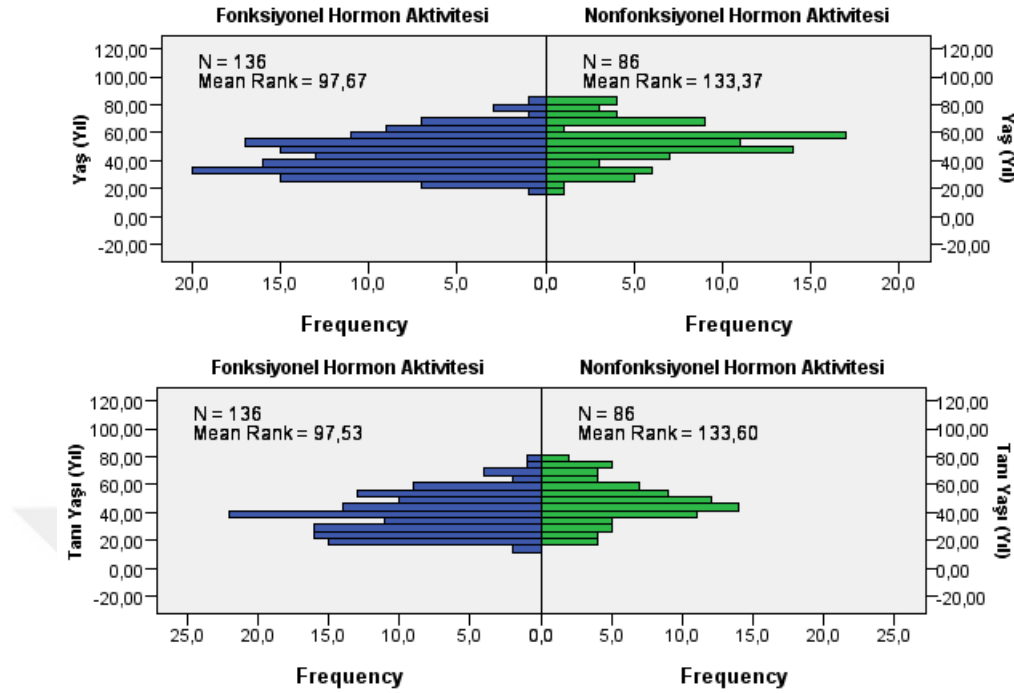
Tablo 5.47. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Demografik Özellikler

Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p
	Nonfonksiyonel (n=86)	Fonksiyonel (n=136)	
Yaş (Yıl)	53,5(45-60)	44,5(32-54,5)	<0,001^u
Tanı Yaşı (Yıl)	46,5(39-57)	38(27-49)	<0,001^u
İzlem Süresi (Yıl)	4(3-6)	4(3-6)	0,991 ^u
Cinsiyet (n,(%))			0,029*
Erkek	39(45,3)	42(30,9)	
Kadın	47(54,7)	94(69,1)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, *n(%)*.

Şekil 5.1. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Yaş ve Tanı Yaşı



Ek hastalık varlığı nonfonksiyonel ve fonksiyonel grupta istatistiki açıdan herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5.48). Örneğin, fonksiyonel grupta %74,3 olan ek hastalık varlığı oranı, nonfonksiyonel grupta %64 olarak ölçülmüştür. Söz konusu iki oran istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0,102$).

Tablo 5.48. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Ek Hastalık

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p*
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Ek Hastalık Varlığı	86/136			0,102
Var		31(36)	35(25,7)	
Yok		55(64)	101(74,3)	
DM	31/35			0,700
Var		18(58,1)	23(65,7)	
Yok		13(41,9)	12(34,3)	
HT	31/35			0,431
Var		19(61,3)	17(48,6)	
Yok		12(38,7)	18(51,4)	
HPL	31/35			>0,999
Var		9(29)	10(28,6)	
Yok		22(71)	25(71,4)	
KAH	31/35			0,287

Var		6(19,4)	3(8,6)	
Yok		25(80,6)	32(91,4)	
Malignite	31/35			>0,999
Var		1(3,2)	2(5,7)	
Yok		30(96,8)	33(94,3)	
Obezite	31/35			0,058
Var		1(3,2)	7(20)	
Yok		30(96,8)	28(80)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, n(%).

1: Nonfonksiyonel

2: Fonksiyonel

İnsidental Saptanma oranı nonfonksiyonel grupta (%22,1), fonksiyonel gruba (%5,1) göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 5.49).

Tablo 5.49. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İnsidental Saptanma Oranı

Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p*
	Nonfonksiyonel (n=86)	Fonksiyonel (n=136)	
İnsidental Saptanma			<0,001
Evet	19(22,1)	7(5,1)	
Hayır	67(77,9)	129(94,9)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

İki hormon aktivitesi grubu arasında bası bulgusu anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tablo 5.50'de dağılımlara göre, nonfonksiyonel gruptaki bası bulgusu varlığı oranı (%42,4), fonksiyonel gruba (%27,2) göre daha yüksekti ($p=0,020$). Bası bulgusu türlerinden baş ağrısı fonksiyonel grupta (%70,3), görme bulguları ise nonfonksiyonel grupta (%38,9) daha yüksek oranda saptandı ($p=0,012$). Diğer nörolojik bulgular ise iki grupta benzer dağılım sergilemiştir.

Tablo 5.50. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Bası Bulgusu Varlığı ve Türleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p*
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Bası Bulgusu	86/136			0,020
Var		36(42,4)	37(27,2)	
Yok		49(57,6)	99(72,8)	
Baş Bulgusu Türleri	36/37			0,012
Baş Ağrısı		13(36,1) ^a	26(70,3) ^b	

Görme Bulguları	14(38,9) ^a	6(16,2) ^b
Diğer Nörolojik Bulgular	9(25) ^a	5(13,5) ^a

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).
Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.
1: Nonfonksiyonel
2: Fonksiyonel

Tanı anı hipofizer yetmezlik verilerine ait bilgiler Tablo 5.51’de verilmiştir. Tanı zamanı hipofizer yetmezlik sıklığı nonfonksiyonel grupta %37,2 (n=32), fonksiyonel grupta ise %9,6 (n=13) idi (p<0,001). Tanı zamanı hipogonadizm sıklığı fonksiyonel grupta (%84,6 (n=12)) nonfonksiyonel gruba (%31,3 (n=10)) oranla daha fazla idi (p=0,003). Tanı anında hormon eksikliği olmaması durumu fonksiyonel grupta, bir adet hormon eksikliği olma durumu ise nonfonksiyonel grupta daha sıklıkla (p<0,001).

Tablo 5.51. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik

Değişkenler			Hormon Aktivitesi		p*
			Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik		n ₁ /n ₂			
Var		86/136	32(37,2)	13(9,6)	<0,001
Yok			54(62,8)	123(90,4)	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Tipleri		32/13			0,499
Parsiyel			31(96,9)	12(92,3)	
Komplet			1(3,1)	1(7,7)	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Türleri					
Hipogonadizm		32/13			0,003
Var			10(31,3)	11(84,6)	
Yok			22(68,8)	2(15,4)	
Adrenal Yetmezlik		32/13			0,411
Var			5(15,6)	4(30,8)	
Yok			27(84,4)	9(69,2)	
Santral Hipotiroidi		32/13			0,149
Var			25(78,1)	7(53,8)	
Yok			7(21,9)	6(46,2)	
GH Eksikliği		32/13			0,499
Var			1(3,1)	1(7,7)	

Yok	31(96,9)	12(92,3)
Tanı Anı Hormon Eksikliği Sayısı	86/136	<0,001
0	54(62,8) ^a	123(90,4) ^b
1	24(27,9) ^a	7(5,1) ^b
2	5(5,8) ^a	3(2,2) ^a
3	2(2,3) ^a	2(1,5) ^a
4	1(1,2) ^a	1(0,7) ^a

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, $n(\%)$.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Fonksiyonel

Tablo 5.52'de yer alan tanı anı ölçüm parametrelerinin tamamı nonfonksiyonel ve fonksiyonel hormon aktivitesi gruplarında istatistiki açıdan benzer dağılımlar sergilemiştir ($p>0,05$). Örneğin, fonksiyonel grupta hiç görülmeyen tanı anı diyabetes İnsipitus varlığı nonfonksiyonel grupta %1,2 olarak ölçülmüştür.

Tablo 5.52. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tanı Anı Adenom Boyutları

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p*
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Tanı Anı Adenom Boyutu	86/136			0,501
Mikroadenom		40(46,5)	57(41,9)	
Makroadenom		46(53,5)	79(58,1)	
Tanı Anı Görme Alanı	56/82			0,702
Normal		42(75)	65(79,3)	
Etkilenmiş		14(25)	17(20,7)	
Tanı Anı Diyabetes İnsipitus Varlığı	86/136			0,387
Var		1(1,2)	0(0)	
Yok		85(98,8)	136(100)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, $n(\%)$.

1: Nonfonksiyonel

2: Fonksiyonel

Tablo 5.53'de verilen analiz sonuçlarına göre, son MR en uzun çap değeri nonfonksiyonel grupta anlamlı şekilde daha yüksekti (sırası ile 7(3,5-16) mm ve

6(2-10) mm, $p=0,024$) (Şekil 5.2). MR’da optik kiazma basısı varlığı yine son MR ölçümünde iki grup arasında anlamlı şekilde farklılaşmıştır ($p=0,040$). Nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda söz konusu parametre (%15,1) ($n=13$), fonksiyonel gruba göre (%5,9) ($n=8$) daha yoğun görülmüştür. Son MR’da kavernoöz sinüs invazyonu oranı nonfonksiyonel adenom grubunda fonksiyonel adenom grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (Sırası ile %25,6 ($n=22$) ve %13,2 ($n=18$), $p=0,031$).

Tablo 5.53. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda MR Bulguları

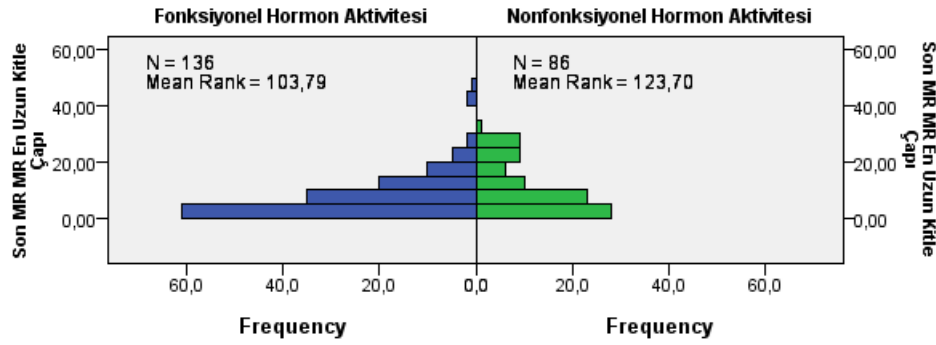
Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p
	Nonfonksiyonel (n=86)	Fonksiyonel (n=136)	
<i>En Uzun Çap (mm)</i>			
Başvuru Anı	10(5-21)	11(6-19,8)	0,457
Son MR	7(3,5-16)	6(2-10)	0,024^u
<i>Optik Kiazma Basısı</i>			
Başvuru Anı			0,464*
Var	24(27,9)	32(23,5)	
Yok	62(72,1)	104(76,5)	
Son			0,040*
Var	13(15,1)	8(5,9)	
Yok	73(84,9)	128(94,1)	
<i>Kavernöz Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı			0,482*
Var	28(32,6)	37(27,2)	
Yok	58(67,4)	99(72,8)	
Son			0,031*
Var	22(25,6)	18(13,2)	
Yok	64(74,4)	118(86,8)	
<i>Sfenoid Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı			>0,999*
Var	5(5,8)	8(5,9)	
Yok	81(94,2)	128(94,1)	
Son			>0,999*
Var	3(3,5)	6(4,4)	
Yok	83(96,5)	130(95,6)	
<i>Apopleksi</i>			
Başvuru Anı			>0,999*
Var	2(2,3)	4(2,9)	
Yok	84(97,7)	132(97,1)	
Son			0,149*

Var	2(2,3)	0(0)
Yok	84(97,7)	136(100)

[†]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, *n(%)*.

Şekil 5.2. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Son MR En Uzun Çap



İzlemde süresince fonksiyonel grup ta adenom boyutunun azalması; nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda ise adenom boyutunun stabil kalması anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 5.54).

Tablo 5.54. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İzlemde Boyut Değişikliği

Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p
	Nonfonksiyonel (n=86)	Fonksiyonel (n=136)	
İzlemde Boyut Takibi			<0,001
Artmış	11(12,8) ^a	8(5,9) ^a	
Azalmış	21(24,4) ^a	69(50,7) ^b	
Stabil	42(48,8) ^a	31(22,8) ^b	
Kaybolmuş	12(14) ^a	28(20,6) ^a	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel gruplar arasında izlemde çekilen toplam MR sayısı ve MR'la izlem süresi yöünden fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5.55. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda MR İzlem Süreleri ve Toplam MR Sayıları

Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p ^a
	Nonfonksiyonel (n=86)	Fonksiyonel (n=136)	
Toplam MR Sayısı	4(3-6)	4(3-6)	0,095
MR İzlem Süresi (Yıl)	4(2-6)	4(3-6)	0,317

^aMann Whitney U test, Med(IQR)

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel adenom grupları arasında ilk tedavi kararı yönünden fark saptandı (Tablo 5.56). İlk tedavi kararı medikal olan hastaların fonksiyonel; ilk tedavi kararı olarak tedavisiz izlem uygulanan hastaların ise nonfonksiyonel grupta anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). İlk tedavi kararları radyoterapi veya cerrahi olanlar ise iki grupta benzer oranlardaydı. Tedavi süreçleri boyunca medikal tedavi alan hastalar ise fonksiyonel grupta %75,7 (n=103) iken, nonfonksiyonel grupta %30,2 (n=26) olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Buna göre, fonksiyonel hormon aktivitesi grubunda medikal tedavi alan hastaların oranı nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir. Medikal tedavi türü ve radyoterapi varlığı parametrelerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 5.56. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tedavi Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
İlk Tedavi Kararı	86/136			<0,001
Medikal		17(19,8) ^a	83(61) ^b	
Radyoterapi		0(0) ^a	3(2,2) ^a	
Cerrahi		21(24,4) ^a	42(30,9) ^a	
Tedavisiz İzlem		48(55,8) ^a	8(5,9) ^b	
Medikal Tedavi	86/136			<0,001
Var		26(30,2)	103(75,7)	
Yok		60(69,8)	33(24,3)	
Medikal Tedavi Türü	26/103			0,526
Kabergolin		24(92,3)	87(84,5)	

Somatostatin	2(7,7)	16(15,5)	
Radyoterapi	86/136		>0,999
Var	4(4,7)	7(5,1)	
Yok	82(95,3)	129(94,9)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Fonksiyonel

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel gruplara ait cerrahi bilgiler Tablo 5.57'de verilmiştir. Cerrahi endikasyon nedenleri değerlendirildiğinde optik kiazma basısı ve çap nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda; fonksiyonellik ise fonksiyonel adenomu olan hastalarda daha sıktı ($p<0,001$). Apopleksi ise iki grup için benzer bulunmuştur. Cerrahi sonrası görme alanı kötüleşen hastaların oranı her iki grupta benzerken; görme alanı stabil kalanlar fonksiyonel hormon aktivitesi grubunda, görme alanı düzelenler ise nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda daha fazlaydı ($p=0,005$).

Tablo 5.57. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Cerrahi Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Cerrahi Sayısı	25/51	1(1-1)	1(1-1)	0,453 ^u
Cerrahi	86/136			0,197*
Var		25(29,1)	51(37,5)	
Yok		61(70,9)	85(62,5)	
Cerrahi Endikasyonu	25/51			<0,001*
Fonksiyonellik		0(0) ^a	34(66,7) ^b	
Optik Kiazma Basısı		9(36) ^a	7(13,7) ^b	
Çap		15(60) ^a	7(13,7) ^b	
Apopleksi		1(4) ^a	3(5,9) ^a	
İlk Cerrahi Zamanı	25/51			>0,999*
Tanı Zamanı		20(80)	41(80,4)	
İzlemde		5(20)	10(19,6)	
Cerrahi Sonucu	25/51			0,291*
Rezidü		22(88)	38(74,5)	
Total Rezeksiyon		3(12)	13(25,5)	
Cerrahi Komplikasyonu	25/51			0,872*
Var		13(52)	24(47,1)	

Yok		12(48)	27(52,9)	
Cerrahi	Komplikasyonu	13/24		0,489*
Türü				
Yeni Gelişen	Hipofizer	11(84,6)	19(79,2)	
Yetmezlik				
Geçici	Diyabetes	0(0)	3(12,5)	
İnsipitus				
Kalıcı	Diyabetes	1(7,7)	2(8,3)	
İnsipitus				
Hipofizer Yetmezlik ve		1(7,7)	0(0)	
Diyabetes İnsipitus				
Cerrahi	Sonrası Görme	14/20		0,005*
Alanı				
Kötüleşmiş		2(14,3) ^a	2(10) ^a	
Stabil		7(50) ^a	18(90) ^b	
Düzelmiş		5(35,7) ^a	0(0) ^b	

^aMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel

2: Fonksiyonel

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel adenomu olan hastalarda izlemde rekürrens varlığı ($p>0,999$), izlemde hormonal fonksiyon değişikliği ($p=0,832$) ve izlemde görme alanı değişiklikleri ($p=0,179$) parametreleri yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 5.58).

Tablo 5.58. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda İzlem Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hormon Aktivitesi		p
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
İzlemde Rekürrens Varlığı	86/136			>0,999
Var		16(18,6)	26(19,1)	
Yok		70(81,4)	110(80,9)	
İzlemde Hormonal Fonksiyon	86/136			0,832
Yeni Gelişen Hipofizer		17(19,8)	24(17,6)	
Yetmezlik				
Stabil		69(80,2)	111(81,6)	
Düzelmiş		0(0)	1(0,7)	
İzlemde Görme Alanı	39/65			0,179
Kötüleşmiş		5(12,8)	4(6,2)	
Stabil		27(69,2)	55(84,6)	

Düzelmiş	7(17,9)	6(9,2)
----------	---------	--------

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, $n(\%)$.
1: Nonfonksiyonel
2: Fonksiyonel

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel adenomu olan hastaların son vizit bilgileri değerlendirildiğinde ise, hormon eksikliği sayısı ve hipofizer yetmezlik parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 5.59). Son vizit hormon eksikliği olmaması durumu fonksiyonel grupta, 1 adet hormon eksikliği olması durumu ise nonfonksiyonel grupta anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,014$). Son vizitte hipofizer yetmezlik varlığı nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubunda (%40,7), fonksiyonel hormon aktivitesi grubuna (%22,1) göre daha yüksekti ($p=0,004$).

Tablo 5.59. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Son Vizit Bilgileri

Değişkenler	n1/n2	Hormon Aktivitesi		p
		Nonfonksiyonel	Fonksiyonel	
Son Vizit Hormon Eksikliği Sayısı	86/136			0,014*
0		51(59,3) ^a	106(77,9) ^b	
1		21(24,4) ^a	19(14) ^b	
2		9(10,5) ^a	7(5,1) ^a	
3		1(1,2) ^a	3(2,2) ^a	
4		4(4,7) ^a	1(0,7) ^a	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik	86/136			0,004*
Var		35(40,7)	30(22,1)	
Yok		51(59,3)	106(77,9)	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik Türü	35/30			0,363*
Parsiyel		31(88,6)	29(96,7)	
Komplet		4(11,4)	1(3,3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, $n(\%)$.

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

1: Nonfonksiyonel
2: Fonksiyonel

Nonfonksiyonel ve fonksiyonel adenomu olan hastalarda tedavisiz izlemde progresyon yönünden fark saptanmamıştır ($p>0,999$) (Tablo 5.60).

Tablo 5.60. Nonfonksiyonel ve Fonksiyonel Adenomlarda Tedavisiz İzlemde Progresyon

Değişkenler	Hormon Aktivitesi		p
	Nonfonksiyonel (n=39)	Fonksiyonel (n=12)	
Tedavisiz İzlemde Progresyon			>0,999
Var	4(10,3)	1(8,3)	
Yok	35(89,7)	11(91,7)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, n(%).

Nonfonksiyonel adenomu olan hastaların medikal tedavi ile izlenenleri ile tedavisiz izleme alınanların verileri karşılaştırıldığında her iki grubun demografik verileri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5.61).

Tablo 5.61. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Demografik Özellikler

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı			p
	Medikal (n=17)	Tedavisiz (n=48)	İzlem	
Yaş (Yıl)	57(50-60)	50(41-60)		0,174 ^u
Tanı Yaşı (Yıl)	51(44-54)	45,5(36-57)		0,152 ^u
İzlem Süresi (Yıl)	5(3-6)	4(3-7)		0,792 ^u
Cinsiyet				0,255*
Erkek	9(52,9)	16(33,3)		
Kadın	8(47,1)	32(66,7)		

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

Medikal tedavi ile izlenen ve tedavisiz izlenen nonfonksiyonel adenomu olan hastaların medikal tedavi ile izlenenleri ile tedavisiz izleme alınanların eşlik eden ek hastalıkları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5.62).

Tablo 5.62. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Ek Hastalık

Değişkenler	n ₁ /n ₂	İlk Tedavi Kararı		p*
		Medikal	Tedavisiz İzlem	

Ek Hastalık	17/48		0,639
Varlığı			
Var	6(35,3)	22(45,8)	
Yok	11(64,7)	26(54,2)	
DM	6/22		0,354
Var	2(33,3)	14(63,6)	
Yok	4(66,7)	8(36,4)	
HT	6/22		>0,999
Var	4(66,7)	13(59,1)	
Yok	2(33,3)	9(40,9)	
HPL	6/22		0,136
Var	0(0)	9(40,9)	
Yok	6(100)	13(59,1)	
KAH	6/22		0,553
Var	0(0)	5(22,7)	
Yok	6(100)	17(77,3)	
Malignite	6/22		0,214
Var	1(16,7)	0(0)	
Yok	5(83,3)	22(100)	
Obezite	6/22		>0,999
Var	0(0)	1(4,5)	
Yok	6(100)	21(95,5)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, $n(\%)$.

İnsidental Saptanma ise ilk tedavi kararına göre nonfonksiyonel adenom hastalarında anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p=0,011$). İlk tedavi kararı medikal olan nonfonksiyonel adenom hastalarında %52,9 olan insidental saptanma oranı, tedavisiz izlem grubunda %18,8'de kalmıştır (Tablo 5.63).

Tablo 5.63. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İnsidental Saptanma

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı			p*
	Medikal (n=17)	Tedavisiz (n=48)	İzlem	
İnsidental Saptanma				0,011
Evet	9(52,9)	9(18,8)		
Hayır	8(47,1)	39(81,3)		

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, $n(\%)$.

Medikal tedavi ile izlenen ile tedavisiz izleme alınan nonfonksiyonel adenom hastalarının bası bulguları arasında fark saptanmadı ($p>0,999$) (Tablo 5.64)

Tablo 5.64. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Bası Bulgusu Varlığı ve Türleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	İlk Tedavi Kararı		p*
		Medikal	Tedavisiz İzlem	
Bası Bulgusu	17/47			>0,999
Var		5(29,4)	15(31,9)	
Yok		12(70,6)	32(68,1)	
Baş Bulgusu Türleri	5/15			0,393
Baş Ağrısı		1(20)	8(53,3)	
Görme Bulguları		1(20)	2(13,3)	
Diğer Nörolojik Bulgular		3(60)	5(33,3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Medikal tedavi ile izlenen ile tedavisiz izleme alınan nonfonksiyonel adenom hastalarının hipofizer yetmezlik ile ilişkili verileri arasında fark saptanmadı (Tablo 5.65).

Tablo 5.65. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik

Değişkenler	n ₁ /n ₂	İlk Tedavi Kararı		p*
		Medikal	Tedavisiz İzlem	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik	17/28			0,237
Var		4(23,5)	21(43,8)	
Yok		13(76,5)	27(56,3)	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Tipleri	4/21			na
Parsiyel		4(100)	21(100)	
Komplet		0(0)	0(0)	
Tanı Zamanı Hipofizer Yetmezlik Türleri				
Hipogonadizm	4/21			>0,999
Var		1(25)	6(28,6)	
Yok		3(75)	15(71,4)	
Adrenal Yetmezlik	4/21			0,300
Var		1(25)	1(4,8)	
Yok		3(75)	20(95,2)	
Santral Hipotiroidi	4/21			>0,999
Var		3(75)	15(71,4)	
Yok		1(25)	6(28,6)	
GH Eksikliği	4/21			na
Var		0(0)	0(0)	

Yok	4(100)	21(100)	
Tanı Anı Hormon Eksikliği Sayısı	17/28		0,161
0	13(76,5)	27(56,3)	
1	3(17,6)	20(41,7)	
2	1(5,9)	1(2,1)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, $n(\%)$.

na=Değişkenlerden bazılarına ilişkin veri olmadığı için istatistiksel analiz gerçekleştirilememiştir.

Nonfonksiyonel adenomu olan hastalardan medikal tedavi ile izlenen hastalarda makroadenom görülme sıklığı (%94), tedavisiz izleme alınan nonfonksiyonel adenom hastalarında ise mikroadenom görülme sıklığı (%81,8) daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 5.66).

Tablo 5.66. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tanı Anı Ölçümleri

Değişkenler	n1/n2	İlk Tedavi Kararı		p*
		Medikal	Tedavisiz İzlem	
Tanı Anı Adenom Boyutu	17/48			<0,001
Mikroadenom		1(5,9)	39(81,3)	
Makroadenom		16(94,1)	9(18,8)	
Tanı Anı Görme Alanı	14/27			0,645
Normal		13(92,9)	22(81,5)	
Etkilenmiş		1(7,1)	5(18,5)	
Tanı Anı Diyabetes İnsipitus Varlığı	17/48			na
Var		0(0)	0(0)	
Yok		17(100)	48(100)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, $n(\%)$.

na=Değişkenlerden bazılarına ilişkin veri olmadığı için istatistiksel analiz gerçekleştirilememiştir.

Medikal tedavi ile izlenen nonfonksiyonel adenom hastalarının başvuru zamanı ve son MR'daki en uzun çap tedavisiz izleme alınan hastalara oranla daha büyüktü ($p<0,001$) (Tablo 5.67 ve Şekil 5.3). Medikal tedavi ile izlenen nonfonksiyonel adenom hastalarının tedavisiz izleme alınan nonfonksiyonel adenom hastalarına göre son MR'daki optik kiazma basısı sıklığı ile başvuru anındaki MR'da ve son MR'da kavernöz sinüs invazyonu sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksekti (Sırası ile $p=0,036$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 5.67).

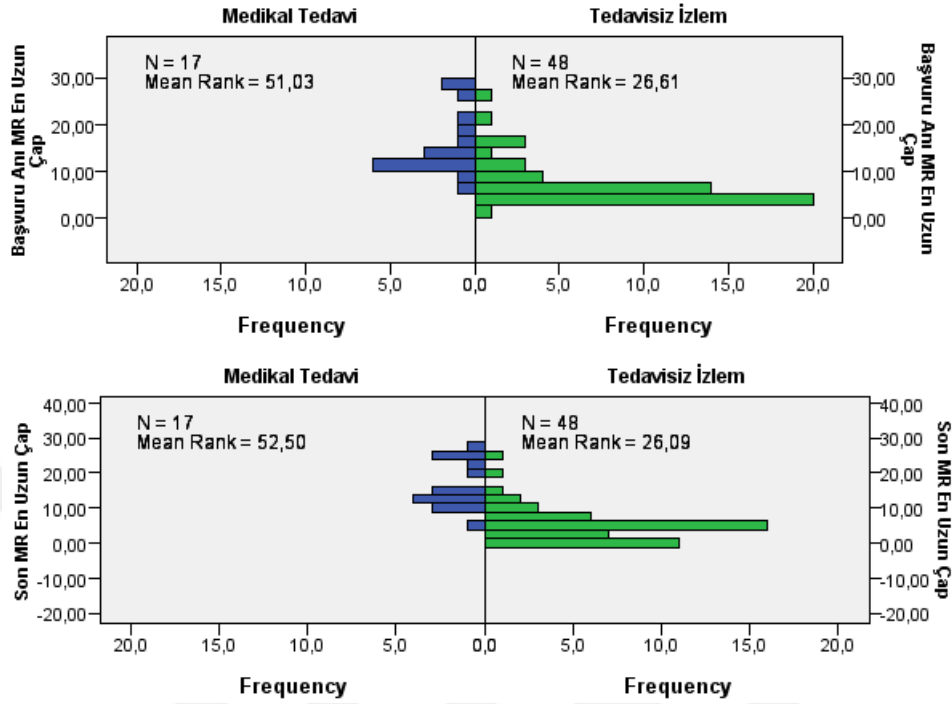
Tablo 5.67. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR Bulguları

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı		İzlem p
	Medikal (n=17)	Tedavisiz (n=48)	
<i>En Uzun Çap</i>			
Başvuru Anı	13(11-19)	5,5(3,25-8)	<0,001 ^u
Son MR	15(12-22)	5(2-7)	<0,001 ^u
<i>Optik Kiazma Basısı</i>			
Başvuru Anı			0,070*
Var	4(23,5)	3(6,3)	
Yok	13(76,5)	45(93,8)	
Son			0,036*
Var	4(23,5)	2(4,2)	
Yok	13(76,5)	46(95,8)	
<i>Kavernöz Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı			0,001*
Var	8(47,1)	4(8,3)	
Yok	9(52,9)	44(91,7)	
Son			0,001*
Var	8(47,1)	3(6,3)	
Yok	9(52,9)	45(93,8)	
<i>Sfenoid Sinüs İnvazyonu</i>			
Başvuru Anı			0,458*
Var	1(5,9)	1(2,1)	
Yok	16(94,1)	47(97,9)	
Son			0,458*
Var	1(5,9)	1(2,1)	
Yok	16(94,1)	47(97,9)	
<i>Apopleksi</i>			
Başvuru Anı			>0,999*
Var	0(0)	1(2,1)	
Yok	17(100)	47(97,9)	
Son			0,458*
Var	1(5,9)	1(2,1)	
Yok	16(94,1)	47(97,9)	

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, n(%).

Şekil 5.3. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR En Uzun Çap Ölçümleri



Nonfonksiyonel adenom hastalarından medikal tedavi ile izleme alınan hastaların tedavisiz izleme alınan hastalara oranla adenom boyutları izlemde artmıştır (sırası ile %29,4 (n=5) ve %4,2 (n=2), p=0,010) (Tablo 5.68). Boyutu azalan, stabil kalan ve kaybolan hastalar ise iki grupta benzer dağılımlara sahipti (Tablo 5.68).

Tablo 5.68. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İzlemde Boyut Takibi

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı			p*
	Medikal (n=17)	Tedavisiz (n=48)	İzlem	
İzlemde Boyut Takibi				0,010
Artmış	5(29,4) ^a	2(4,2) ^b		
Azalmış	3(17,6) ^a	6(12,5) ^a		
Stabil	9(52,9) ^a	31(64,6) ^a		
Kaybolmuş	0(0) ^a	9(18,8) ^a		

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

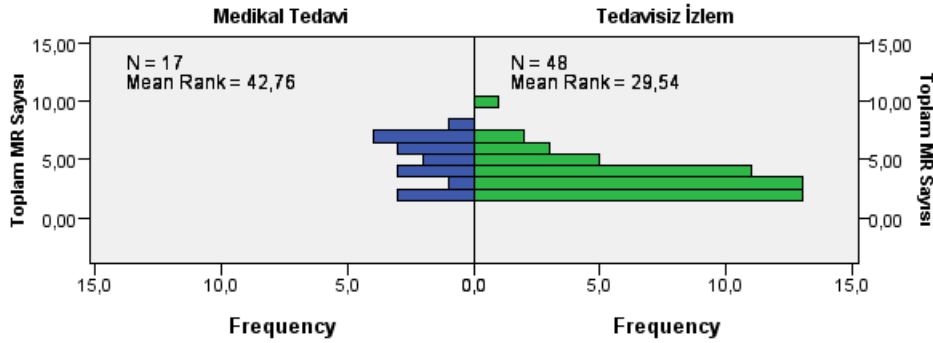
İlk tedavi kararı medikal olan nonfonksiyonel adenom hastalarının toplam MR sayısı [5(4-7)], tedavisiz izlem hastalarına [3(2-4)] göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,012$) (Tablo 5.69) (Şekil 5.4). MR izlem süresi ise her iki grup için benzer değerler almıştır ($p=0,233$).

Tablo 5.69. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre MR Bilgileri

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı			p^u
	Medikal (n=17)	Tedavisiz (n=48)	İzlem	
Toplam MR Sayısı	5(4-7)	3(2-4)		0,012
MR İzlem Süresi (Yıl)	5(3-6)	3(2-5,5)		0,233

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Şekil 5.4. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Toplam MR Sayısı



Nonfonksiyonel adenom hastalarında ilk tedavi kararına göre izlemde rekürrens varlığı ($p=0,004$) ve izlemde hormonal fonksiyon ($p=0,015$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmişken, İzlemde görme alanı ($p=0,371$) parametresinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. İzlemde rekürrens varlığı ilk tedavi kararı medikal olan hastalarda (%29,4) daha fazla görülmüştür. Hormonal fonksiyon parametresinde ise hipofizer yetmezliğin yeni gelişme durumu medikal grubunda, hormonal fonksiyonun stabil kalma durumu ise tedavisiz izlem grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 5.70).

Tablo 5.70. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre İzlem Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	İlk Tedavi Kararı		p*
		Medikal	Tedavisiz İzlem	
İzlemde Rekürrens Varlığı	17/48			0,004
Var		5(29,4)	1(2,1)	
Yok		12(70,6)	47(97,9)	
İzlemde Hormonal Fonksiyon	17/48			0,015
Yeni Gelişen Hipofizer Yetmezlik		4(23,5)	1(2,1)	
Stabil		13(76,5)	47(97,9)	
Düzelmiş		0(0)	0(0)	
İzlemde Görme Alanı	11/16			0,371
Kötüleşmiş		3(27,3)	1(6,3)	
Stabil		7(63,6)	13(81,3)	
Düzelmiş		1(9,1)	2(12,5)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Tablo 5.71'de görülen son vizit bilgilerinin hiçbirinde nonfonksiyonel adenom hastalarının ilk tedavi kararına göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5.71. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Son Vizit Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	İlk Tedavi Kararı		p
		Medikal	Tedavisiz İzlem	
Son Vizit Hormon Eksikliği Sayısı	17/48			0,404
0		10(58,8)	34(70,8)	
1		5(29,4)	12(25)	
2		2(11,8)	2(4,2)	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik	17/48			0,543
Var		7(41,2)	14(29,2)	
Yok		10(58,8)	34(70,8)	
Son Vizit Hipofizer Yetmezlik Türü	7/14			na
Parsiyel		7(100)	14(100)	
Komplet		0(0)	0(0)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Nonfonksiyonel adenom hastalarında ilk tedavi kararına anlamlı farklılığın görülmediği bir diğer parametre de izlemde progresyon parametresidir (p>0,999).

Medikal grubunda hiç görülmeyen progresyon, tedavisiz izlem grubunda ise %10,5'lik bir orana sahipti (Tablo 5.72).

Tablo 5.72. Nonfonksiyonel Adenom Hastalarında İlk Tedavi Kararına Göre Tedavisiz İzlemde Progresyon

Değişkenler	İlk Tedavi Kararı			p*
	Medikal (n=1)	Takipsiz (n=38)	İzlem	
Tedavisiz İzlemde Progresyon				>0,999
Var	0(0)	4(10,5)		
Yok	1(100)	34(89,5)		

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Exact Test, n(%).

6. TARTIŞMA

Hipofiz adenomları, sellar ve parasellar bölgelerde yer kaplayan, adenohipofizer hücrelerden köken alan, intrakranial kitleler içerisinde en sık görülen benign karakterde neoplazilerdir. Hormon salgılayabilen neoplaziler olması nedeni çok farklı kliniklerde karşımıza çıkabilmekle birlikte erken teşkisi komplikasyonları önlemekte önem arz etmektedir. Bu nedenle hastalığın klinik prezentasyonunu, hastaların demografik özelliklerini, tanı ve tedavi seyrini, radyolojik takibini ve tedavinin etkinliğini ortaya koyacak bu çalışmayı literatüre kazandırmayı hedefledik.

Çalışmamıza aldığımız 222 olgunun ortalama yaşı $48,13(\pm 15)$ olarak saptandı. Grupetta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama yaş $40,6 (\pm 15)$ olarak saptamıştır(143). Rak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınların ortalama tanı yaşı $48,3 \pm 15,72$ yaş erkekler $50,9 \pm 14,94$ yaş olarak gözlenmiştir (144). Vaninetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 222 hipofiz adenomunun ortalama tanı yaşı $53,7$ olarak bulunmuştu (145)

Grupetta ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada hipofiz adenomu prevalansının kadınlarda erkeklerden fazla olduğu saptamıştır (143). Yine Rak ve arkadaşlarının 2020 de yayınlanan çalışmasında 2348 vakanın, 1390'ı (%59,2) kadın 958'i (%40,8) erkek olarak saptanmıştır (144). Vaninetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 222 hastanın 121'inin (%54,5) kadın, 101'inin (%45,5) erkek olduğu raporlanmıştır (145). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 222 katılımcının 141'i (%63,5'i) kadınlardan oluşmaktaydı.

Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların ilk bulguları değerlendirilmiş olup 73 hastada yapılan çalışmada ilk başvuru semptomu olarak 24 hastada (%32,9) görme keskinliğinde azalma ve görme alanı defektleri, 22 hastada (%30,1) baş ağrısı, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular, 15 hastada (%20,5) laktasyon, akromegali, amenore gibi endokrinolojik semptomlar raporlanırken 12 hastanın (%16,4) asemptomatik olduğu raporlanmıştır (146). Bizim çalışmamızda ise 222 hastanın 26'sı (%11,7) insidental olarak saptanmışken 73'ü (%32,8) bası bulgusu ile başvurmuştu. Bunların 39'u (%17,5) baş ağrısı, 20'si (%9) görme bulguları ile başvurmuştu.

Tanı anı tümör boyutu değerlendirmesi yapıldığında; Vaninetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 222 hastanın 157'si (%70,7) makroadenom, 59'unun (%26,6) mikroadenom olduğu ortaya konmuştu (145). Bizim çalışmamızda da 222 hastanın 125'i (%56,3) makroadenom ve 97'si (%43,7) mikroadenomlardan oluşmakta idi.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 215 hipofiz adenomu değerlendirilmiş olup bunlardan 121'i (%56,2) nonfonksiyonel adenom, 57'si (%26,5) prolaktinoma, 28'i (%13) null cell adenom, 19'u (%8,8) gonadotropinoma, 17'si (%7,9) akromegali, 16'sı (%7,4) cushing, 14'ü (%6,5) plurihormonal adenom olarak saptanmış idi (147). Bizim çalışmamızda da 222 hastanın 86'sı (%38,7) nonfonksiyonel adenom, 90'ı (%40,5) prolaktinoma, 21'i (%9,5) cushing, 24'ünün de akromegali (%10,8) olduğu gözlemlendi.

Tanı zamanı hipofizer yetmezlik değerlendirmesi yapıldığında; Vaninetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı zamanı hormon eksikliği olan hasta sayısı 69 (%31,1) iken olmayan hasta sayısı 138 (%62,2) olarak bulundu. 15 (%6,8) hastada belirlenemediği ortaya kondu (145). Bizim çalışmamızda ise tanı anında hipofizer yetmezlik olan hasta sayısı 45 (%20,3) iken olmayan hasta sayısı 177 (%79,7) olarak ortaya kondu. Aradaki farkın nedeni diğer çalışmadaki makroadenom oranının bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Almisteihi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipofizer yetmezlik sıklığı nonfonksiyonel adenom, prolaktinoma, akromegali ve cushing olarak ayrı başlıklar halinde incelenmiştir. Bu çalışmada 364 nonfonksiyonel adenom tanılı hastanın 154'ü (%44,5), 261 prolaktinoma tanılı hastanın 164'ü (%62,8), 51 akromegali hastasının 18'i (%35,3), 36 cushing hastasının 13'ü (%36) sekonder hormon eksikliği görülmekte idi (148). Bizim çalışmamızda ise 86 nonfonksiyonel adenomun 32'sinde (%37,2), 90 prolaktinoma tanılı hastanın 12'sinde (%13,3), 24 akromegali tanılı hastanın 1'inde (%4,2) sekonder hipofiz yetmezliği görülmüştür. Almisteihi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu hipofizer yetmezlik bir hormon yetmezliği ve çoklu hormon yetmezliği olarak ayrı başlıklara ayrılmış olup; nonfonksiyonel adenomlu hipofiz yetmezliği görülen 154 hastanın 55'i (%35,7) tek

hormon yetmezliği, 99'unda (%64,3) çoklu hormon yetmezliği, prolaktinomali ve hipofiz yetmezliği olan 164 hastanın 122'si (%74,4) tek hormon yetmezliği, 42'si (%25,6) çoklu hormon yetmezliğine sahip olduğu, akromegali tanılı hipofiz yetmezliği olan 18 hastanın 9'unda (%50) tek hormon eksikliği, 9'unda çoklu hormon eksikliği, cushing tanılı hipofizer yetmezliği olan 13 hastanın 9'u (%69,2) tek hormon eksikliği, 4 'ü çoklu hormon eksikliği ile prezente idi (148). Bizim çalışmamızda ise bu dağılım; nonfonksiyonel adenom olup hipofizer yetmezlik görülen 32 hastanın 24'ü (%27,9) tek hormon eksikliği, 8'i (%9,3)ü çoklu hormon eksikliği, prolaktinoma tanılı hipofizer yetmezlik saptanan 12 hastanın 7'si (%7,8) tek hormon eksikliği 5'i (%5,5) çoklu hormon eksikliği, akromegali tanılı ve hipofizer yetmezliği olan bir hasta da çoklu hormon yetmezliğine sahip idi.

MR bulguları incelendiğinde Peixe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 hastanın 53'ünde (%41,1) kavernöz sinüs invazyonu görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda ise bu oran 222 hastada 65 kişi (29,3) olarak saptanmıştır. Aradaki fark Peixe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yer alan hastaların %96,9 unun makroadenoma sahip olmasından kaynaklanmış olabilir.

Peixe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 hastanın 33'ünde (%25,6) ki-67 oranı $\geq$ %3 olarak saptanmıştır (149). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ki-67 çalışılan 41 hastanın 9 unda (%22) ki-67 indeksi %3'ün üzerindeydi.

Vaninetti ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi yaklaşımı değerlendirmesine bakıldığında söz konusu çalışmada prolaktinomalar hariç tutulmuş olup; geri kalan 190 hastanın 72'sine cerrahi uygulanmış olduğu ortaya konmuş idi. Bu 72 hastanın cerrahi endikasyonları değerlendirildiğinde 21'i (%29,2) görme bulguları/bası semptomları, 15'i (%20,8) takipte tümör boyutunda büyüme, 11'i (%15,3) fonksiyonellik, 10'u (%13,9) optik kiazma basısı, 4'ü (%5,6) tanısal amaçlı cerrahi, 11'i (%15,3) sebebi bilinmemekte olarak ortaya konmuş idi (145). Bizim çalışmamızda ise 222 hipofiz adenomu tanılı hastanın 76'sı cerrahi olup bunların 36'sı (%47,4) fonksiyonellik, 21'i (%27,6) çap, 15'i (%19,7) optik kiazma basısı, 4'ü (%5,3) apopleksi nedenli opere olmuştu.

Kim ve arkadaşlarının nonfonksiyonel adenomlar üzerinde yaptığı çalışmada; 197 hastanın 47 (%23,9) sinde kavernöz sinüs invazyonu 40'ında

(%20,3) hormon eksikliği saptanmış idi (150). Bizim çalışmamızda ise 86 nonfonksiyonel adenom takipli hastanın 28'inde (%32,6) başvuru anında kavernoöz sinüs invazyonu, 32'sinde (%37,2) tanı zamanı hipofizer yetmezlik mevcuttu.

Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fonksiyonel ve nonfonksiyonel adenom olarak ayrı ayrı incelenip karşılaştırılmış olup; fonksiyonel hipofiz adenom grubunun tanı yaşı ortalaması 44 yaş iken nonfonksiyonel adenomlarının tanı yaşı ortalaması 53'tü ve fonksiyonel adenomların tanı yaşının anlamlı ölçüde düşük olduğu ortaya kondu (146). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde fonksiyonel adenom tanılı hastaların tanı yaşı 38 iken nonfonksiyonel adenom tanılı hastaların tanı yaşı 46,5 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda da fonksiyonel adenomlu hastaların tanı yaşı nonfonksiyonellere göre anlamlı ölçüde daha düşüktü.

Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fonksiyonel adenomlarda %23 oranında nonfonksiyonel adenomlarda %41,9 oranında ilk başvuru bulgusu görme semptomları görülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı (146). Bizim çalışmamızda 136 fonksiyonel adenom tanılı hastanın 6'sı (%4,4), görme bulguları ile başvurmakta iken nonfonksiyonel 86 hastanın 14'ü (%16,2) görme bulguları ile başvurmuş olup aradaki fark nonfonksiyonel adenom lehine anlamlı olarak tespit edildi.

Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fonksiyonel hipofiz adenomu olan grupta tümörün ön arka çapının nonfonksiyonel adenom grubuna göre anlamlı derecede daha küçük olduğu ortaya kondu. Transvers ve kraniokaudal çaplar arasında anlamlı derecede fark gözlenmedi (146). Bizim çalışmamızda ise MR en uzun çap değerlendirildi; nonfonksiyonel grupta ortalama MR en uzun çap 10 mm iken fonksiyonel grupta 11mm olarak değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 121 nonfonksiyonel adenomun 23'ü (%19) mikroadenom 98'i (%81) makroadenom olarak saptandı (147). Bizim çalışmamızda ise 86 nonfonksiyonel adenomun 40'ı (%46,5) mikroadenom, 46'sı (%53,5) makroadenom olarak saptandı.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prolaktinoma tanılı 57 hastanın 21'i (%36,8) mikroadenom, 36'sı (%63,2) makroadenom olarak gözlendi (147). Bizim çalışmamızda ise prolaktinoma tanılı 90 hastanın 38'inde (42,2) mikroadenom, 52'sinde (%57,8) makroadenom saptandı.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cushing tanılı hastaların 16 hastanın 12'si (%75) mikroadenom, 4'ü (%25) makroadenom olarak saptandı (147). Bizim çalışmamızda ise 21 cushing tanılı hastanın 13'inde (%61,9) mikroadenom 8'inde (%38,1) makroadenom saptandı.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akromegali tanılı 17 hastanın 6'sında (%35,3) mikroadenom, 11'inde (%64,7) makroadenom saptandı (147). Bizim çalışmamızda ise 24 akromegali tanılı hastanın 5'i (%20,8) mikroadenom, 19'u (%79,2) makroadenom olarak saptandı.

Bizim çalışmamızda nonfonksiyonel hipofiz adenomu olan hastalarda fonksiyonel adenomu olan hastalara oranla başvuru sırasında bası bulguları anlamlı oranda daha yüksekti. Çalışmamızda nonfonksiyonel adenomu olan hastalarda başvuruda görme bulguları sıklığı fonksiyonel adenomu olan hastalara oranla daha yüksekti (sırası ile %16,3 ve %4,4). Buna karşılık ilk başvuruda baş ağrısı sıklığı fonksiyonel adenomu olan hastalarda nonfonksiyonel adenomu olan hastalara oranla daha yüksekti. Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 fonksiyonel adenom tanılı hastanın %23'ünde ve 43 nonfonksiyonel adenom tanılı hastanın %43,1'inde ilk başvuru semptomları görme ile ilişkiliydi (146).

Rak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya alınan 2348 hastanın 1007'si (%42,9) nonfonksiyonel, 621'i (%26,4) akromegali, 392'si (%16,6) cushing, 132'si (%5,6) prolaktinoma 35'i (%1,5) tirotrop adenomdu geri kalanı kraniofarinjioma, ratke kleft kisti gibi diğer tanılardan oluşuyordu. Bu vakaların cerrahi sonrası patoloji raporuna göre sonuçları ; 869'u (%37) nonfonksiyonel hipofiz adenomu (gonadotrop ve null cell adenomu içermekteydi), 751'i (%31,9) somatotrop ve mammotrop adenom, 386'sı (%16,4) kortikotrop ve crooke's hücreli adenom, 44'ü (%1,8) laktotrop adenom, 18'i (%0,8) tirotrop adenom, 71'i (%3) plurihormonal adenom ve geri kalanı da adenom dışı diğer tanılardan oluşmakta idi (144). Bizim çalışmamızda ise cerrahi sonrası patoloji verileri değerlendirildiğinde; patolojik

değerlendirme yapılan 55 hastanın; 26'sı (%47,3) prolaktin pozitif, 41'i (%74,5) BH pozitif, 15'i (%27,3) ACTH pozitif, 17'si (%30,9) FSH pozitif, 10'u (%18,2) LH pozitif.

Rak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre alt patolojik başlıklar halinde yaş ortalaması incelendiğinde laktotrop adenomların ortalama tanı yaşı $38,73 \pm 15,64$, akromegali tanılıların ortalama yaşı $45,9 \pm 14,14$, gonadotrop ve null cell adenomların ortalama yaşı $57,19 \pm 12,97$, kortikotrop adenomların ortalama yaşı $44,24 \pm 16,09$ olarak ortaya konmuş idi (144). Bizim çalışmamızda ise nonfonksiyonel adenom tanılı hastaların ortalama yaşı 46,5 prolaktinoma tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 32, cushing hastalarının ortalama tanı yaşı 48 ve akromegali hastalarının ortalama tanı yaşı 48 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en düşük yaş ortalamasına prolaktinoma grubu sahipti.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipofiz adenomlarının patolojik alttiplerinin ne oranda cerrahi tedavi aldığı ve cerrahi sonrası ne kadarında yeni gelişen hipofizer yetmezlik olduğu çalışılmıştır. Bu çalışmada nonfonksiyonel adenom tanılı 121 hastanın 60'ı (%49,6), prolaktinoma tanılı 57 hastanın 6'sı (%10,5), cushing tanılı 16 hastanın 14'ü (%87,5), akromegali tanılı 17 hastanın 14'ü (%82,4) opere olmuştur (147). Bizim çalışmamızda ise nonfonksiyonel adenom tanılı 86 hastanın 25'i (%29,1), prolaktinoma tanılı 90 hastanın 11'i (%12,2), cushing tanılı 21 hastanın 18'i (%85,7), akromegali tanılı 24 hastanın 21'i (%87,5) opere olmuştur. Veriler değerlendirildiğinde nonfonksiyonel adenom haricindeki hipofizer adenomlarında cerrahiye gitme oranları çalışmamızda literatürü destekler şekilde olduğu görülmüştür.

Askitis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi sonrası yeni gelişen hipofiz yetmezliği incelenmiştir. Bu çalışmada nonfonksiyonel adenom tanılı cerrahi yapılmış 60 hastanın 44'ünde (%73,3), prolaktinoma tanılı cerrahi yapılmış 6 hastanın 3'ünde (%50), akromegali tanılı cerrahi yapılmış 14 hastanın 3'ünde (%21), cushing tanılı cerrahi yapılmış 14 hastanın 11'inde (%78,5) operasyon

sonrası hipofizer yetmezlik değiştiği ortaya konmuştur (147). Bizim alışmamızda ise nonfonksiyonel adenom tanılı cerrahi yapılmış 25 hastanın 11'inde(%44), prolaktinoma tanılı cerrahi yapılmış 11 hastanın 6'sında (%54,5), akromegali tanılı cerrahi yapılmış 21 hastanın 7'sinde (%33,3), cushing tanılı cerrahi yapılmış 18 hastanın 6'sında (%33,3) operasyon sonrası hipofizer yetmezlik geliştiği ortaya kondu.

Yine Grupetta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipofiz adenomlarının alt tipleri değerlendirildiğinde; en sık görülen subtip %46,2 ile prolaktinoma , %34,2 ile nonfonksiyonel adenom, %16,5 ile GH salgılayan adenom saptanmıştır (143). Bizim alışmamızda ise bu oranlar; %40,5 ile prolaktinoma en sık görülen adenom alt tipi iken, %38,7 ile nonfonksiyon adenom ve %10,8 ile GH salgılayan adenom onu takip etmekte idi. Tjrnstrand ve arkadaşlarının 2001-2011 yılları arasında hipofiz adenomu tanısı almış hastalar üzerinde yapılan insidans çalışmasında; nonfonksiyonel adenomların oranı %54, prolaktinomaların oranı %32, akromegalilerin oranı %9, cushing hastalığı oranı %4 ve TSH salgılayan adenomların oranı %0.7 idi (151).

Mou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 426 hastanın 83' yani %19,5'i apopleksi ile başvurmuş idi (152). Zhu ve arkadaşlarının 2015'te yayınlanan çalışmasında ise 2021 hastanın 97'si (4,8'i) apopleksi ile başvurmuş idi (153). Bizim alışmamızda ise başvuru anında 222 hastanın 6'sında (%2,7) apopleksi gözlenmiştir.

Bokhari ve arkadaşlarının 2012 de yayınlanan 79 hasta üzerinde yapılan çalışmasındaki total rezeksiyon oranı %63 iken bu oran bizim çalışmamızda %21,1 oranında kalmıştır (154).

Bokhari ve arkadaşlarının 79 hipofiz adenomu hastasının transsfenoidal cerrahi sonrası komplikasyon açısından yaptığı çalışmada; ameliyat sonrası yeni gelişen diabetes insipitus oranı %13 olarak raporlanmıştır (154). Bizim alışmamızda ise bu oran %9,2 idi.

Cerrahi sonrası görme alanı değerlendirmesi yapıldığında ise Bokhari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi sonrası %83 iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (154). Bizim çalışmamızda ise cerrahi olan hastaların %14,7 sinde görme alanında iyileşme saptanmıştır.

Colao ve arkadaşlarının nonfonksiyonel adenomlarda kabergolin kullanımı sonrası boyut takibi çalışmasında 10 hastadan 2'sinde (%20) boyut küçülmesi sağlandığı saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise nonfonksiyonel adenomlarda kabergolin kullanım sonucu MR çapındaki küçülme anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ayrıca kabergolin kullanan nonfonksiyonel adenomu olan 24 hastada optik kiazma bası varlığı incelenmiştir. İlk MR optik kiazma basısı görülen 12 (%50) hastanın 6'sında son MR'da optik kiazma basısı gözlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir farktır. (p=0.031)

Akromegali hastaları ayrıca incelendiğinde Diri ve arkadaşlarının 108 akromegali tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada tanı yaşı ortalaması olarak $42,3 \pm 11,3$ saptanmıştı (156). Bizim çalışmamızda ise akromegali tanı yaşı ortalaması 48 (37,5-57) olarak saptandı. Diri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 108 hastanın 62'sinin (%57,4) kadın, 46'sının (%42,6) erkek olduğu ortaya konmuş idi (156). Bizim çalışmamızda ise akromegali tanılı 24 hastanın 9'unun kadın (%37,5) ve 15'inin (%62,5) erkek olduğu gözlenmiştir. Diri ve arkadaşlarının çalışmasında 108 hastanın 27'si (%15) mikroadenom, 73'ü (%67,6) makroadenom ve 8'i (%7,4) dev adenom olarak saptandı (156). Bizim çalışmamızda ise akromegali hastalarının 5'i (%20,8) mikroadenom, 19'u (%79,2) si makroadenom olarak saptandı. MR bulguları incelendiğinde, Diri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 108 hastanın 41'inde (%37,9) başlangıçta kavernöz sinüs invazyonu, 31'inde (%28,7) optik kiazma basısı ve 11'inde (%10,1) hipopituitarizm bulguları mevcuttu (156). Bizim çalışmamızda da 24 hastanın 11'inde (%45,8) başvuru anında kavernöz sinüs invazyonu, 9'unda (%37,5) optik kiazma basısı, 1'inde (%4,2) hipofizer yetmezlik saptandı.

Zhang ve arkadaşlarının cerrahi uygulanmış olan 164 nonfonksiyonel hipofiz adenomu tanılı hastayı aldıkları çalışmada preoperatif 132 hastanın (%80,4) ön hipofizer disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Bunlardan 63'ünün (%38,4) hipogonadizmi, 60'ının (%36,5) hipotiroidizmi, 45'inin (%27,4) BH eksikliği, 12'sinin (%7,3) hipokortizolemisi mevcuttu (157). Bizim çalışmamızda ise; nonfonksiyonel adenomlu 86 hastanın 32'sinde (%37,2) tanı zamanı hipofizer yetmezlik vardı. Bunların 25'i(%29) hipotiroidizm, 10 tanesi (%11,6'sı) hipogonadizm, 5'i (%5,8) i hipokortizolizm, 1'i (%1,1) büyüme hormonu eksikliği ile karşımıza çıkmakta idi. Bu aradaki farkların sebebi incelendiğinde Zhang ve arkadaşlarının aldığı 164 hastanın tamamının cerrahi gerekliliği olan makroadenom ve dev hücreli adenomdan adenomlardan oluşmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızdaki 86 hastanın 46'sı (%53,5) makroadenom, 40'ı (%46,5) mikroadenom tanılı idi.

Çalışmamızda cerrahi uygulanan nonfonksiyonel adenom tanılı 25 hastanın 20'sinde (%80) ilk MR da optik kiazma basısı görülmekte iken bu sayı son MR'da 8'e (%32) gerilediği ortaya konmuştur ($p<0.001$).

Çalışmamızda seçilen tedaviye göre dört farklı gruba ayrılarak karşılaştırmalı değerlendirme yapıldı. Cerrahi tedavi gören hastalarda yeni gelişen hipofizer yetmezlik oranı medikal tedavi alan veya tedavisiz izlem yapılan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksekti (sırası ile cerrahi yapılan grup %44,4 medikal tedavi grubu %11 ve tedavisiz izlem grubu %3,6). Çalışmamızda medikal tedavi alan hastalarda son vizitte hormon eksikliği görülmemesi oranı cerrahi yapılan hastalara göre daha yüksekti. Cerrahi yapılan hastalarda kitlenin kaybolma oranı incelendiğinde medikal tedavi alan hastalara göre yüksekti (sırası ile %28,6 ve %11).

Çalışmamızda hormon aktivitesine göre değerlendirme yapıldı. Ek Hastalık varlığı incelendiğinde nonfonksiyonel adenom ve cushing tanılı hastalardaki ek hastalık oranı prolaktinoma grubuna göre anlamlı oranda yüksek görüldü. Cushing hastalığı olanlardaki obezite varlığı ise nonfonksiyonel adenomu olan bireylere göre anlamlı oranda yüksekti. Buna karşılık bası bulgusu varlığı nonfonksiyonel adenom grubunda cushing hastalığı olan gruba göre anlamlı derecede yüksekti

(sırası ile %42,8 ve %4,8). Yine tanı zamanı hipofizer yetmezlik varlığı da nonfonksiyonel adenom grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu dört grup arasında MR bulguları değerlendirildiğinde; başvuru anında akromegali hastalarındaki kitle çapı cushing hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti. Buna karşılık son MR değerlendirmesinde nonfonksiyonel adenomlu hastaların çapı akromegali ve cushing sendromu tanılı hastalara göre anlamlı ölçüde yüksekti. Boyut takibi değerlendirmesi yapıldığında akromegali ve prolaktinoma gruplarındaki boyut azalması nonfonksiyonel adenom grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Çalışmamızda hormon aktivitesine göre nonfonksiyonel, prolaktinoma, cushing, akromegali olarak dört grup halinde değerlendirmesi yapıldı. Medikal tedavi kararı prolaktinoma grubunda diğer üç gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Tedavisiz takip kararı ise nonfonksiyonel adenom grubunda diğer üç gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Cerrahi yapılma oranlarına bakıldığında ise cushing (%85,7) ve akromegali (%87,5) gruplarında, nonfonksiyonel (%29,1) ve prolaktinoma (%12,2) gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Cerrahi yapılma endikasyonu değerlendirildiğinde cushing hastalarında fonksiyonellik nedeniyle cerrahi yapılma oranı nonfonksiyonel ve prolaktinome grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. Çap büyüklüğü nedeniyle cerrahiye gitme ise nonfonksiyonel adenom grubunda cushing ve akromegali gruplarına göre daha yüksekti. Cushing hastalarında cerrahi sonrası hipofizer yetmezlik görülme oranı prolaktinoma grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Yine hastalığın iyileşme oranları da cushing hastalarında (%57,1) prolaktinoma hastalarına göre (%22,2) anlamlı ölçüde yüksekti.

Çalışmamızda ayrıca hormon aktivitesine göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı. Nonfonksiyonel grubun tanı yaşı fonksiyonel gruba göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 53,5 ve 44,5). Buna karşılık fonksiyonel grupta kadın cinsiyet oranı nonfonksiyonel gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. İnsidental saptanma oranı nonfonksiyonel grupta fonksiyonel gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksekti. Yine bası bulgusu varlığı nonfonksiyonel grupta daa yüksek saptandı. Bası bulgularından görme bulguları nonfonksiyonel grupta daha yüksek oranda görülmekte iken baş

ağrısı semptomu fonksiyonel grupta anlamlı derecede daha yüksekti. MR takiplerinde fonksiyonel gruptaki boyut azalması nonfonksiyonel gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırası ile %50,7 ve %24,4). Buna karşılık cerrahi sonrası görme alanında düzelme nonfonksiyonel grupta fonksiyonel gruba göre anlamlı oranda daha yüksekti.

Çalışmamızda nonfonksiyonel adenomlar tedavi kararına göre medikal tedavi ve tedavisiz izlem yapılan hastalar olarak iki grupta incelendi. Nonfonksiyonel adenom olup medikal tedavi uygulanan hastalardaki makroadenom oranı tedavisiz izlem yapılanlara göre anlamlı ölçüde yüksekti (sırası ile %94,1 ve %18,8). Yine medikal tedavi hastalarında boyuttaki artış oranı da tedavisiz izlem grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. MR bulguları incelendiğinde başvuru anı ve son MR'daki kitle çapı medikal tedavi alan grupta tedavisiz izlem grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksekti. Yine medikal tedavi grubunda son MR optik kiazma bası varlığı (%23,5), başvuru MR kavernoöz sinüs invazyonu (%47,1) ve son MR kavernoöz sinüs invazyonu tedavisiz izlem grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. Yine medikal tedavi grubunda izlemde rekürrens görülme oranı tedavisiz izlem grubuna göre daha yüksekti (sırası ile %29,4 ve %2,1). İzlemde yeni gelişen hipofizer yetmezlik oranı da yine medikal tedavi grubunda tedavisiz izlem grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

7. SONUÇ

Çalışmamızda, hipofiz adenomları ile ilgili demografik özellikler, klinik bulgular, tanı ve tedavi süreçleri ile sonuçlar detaylı olarak incelenmiştir. Çalışma grubumuzdaki ortalama yaş 48,13 yıl olup, literatürdeki çeşitli çalışmalardan elde edilen yaş ortalamalarıyla uyumlu bir dağılım göstermektedir. Özellikle, kadınların hipofiz adenomlarının kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bulgusu, mevcut literatürle paralellik arz etmektedir.

Klinik bulgular arasında, baş ağrısı ve görme bozuklukları gibi bası semptomlarının sıklığı, nonfonksiyonel adenomlarda daha yüksek oranlarda görülürken, fonksiyonel adenomlarda ise daha düşük oranlar görülmüştür.

Tümör boyutları ve patolojik alt gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, makroadenomların oranı ve hipofizer yetmezlik oranları, literatürdeki diğer çalışmalardan belirgin farklar göstermektedir. Özellikle, tanı anında hipofizer yetmezlik oranı, çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bu fark, makroadenom oranlarının farklılığıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, cerrahi sonrası hipofizer yetmezlik oranının, literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Medikal tedavi ve izlem gruplarıyla karşılaştırıldığında, cerrahi tedavi gören hastalarda yeni gelişen hipofizer yetmezlik oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

8. ÖZETLER

8.1 Türkçe Özet

Çalışmanın amacı hipofiz adenomu tanısı ile izlenen hastaların klinik, laboratuvar ve patolojik verilerini değerlendirmektir.

Bu amaçla hipofiz adenomu olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, patoloji ve radyoloji verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 141 kadın ve 81 erkek hasta olmak üzere toplam 222 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $48,13 \pm 15$ yıl, ortalama tanı yaşı $42,31 \pm 15,04$ yıl ve ortalama izlem süresi $4,99 \pm 2,84$ yıl idi. İnsidental adenom olarak saptanan hastaların oranı %11,7 (n=26) idi. Hastaların %33'ünde (n=73) bası bulgusu vardı. En sık görülen hipofiz adenomu prolaktinoma (%40,5) (n=90) olarak saptanmıştır. Prolaktinomayı %38,7 (n=86) ile nonfonksiyonel adenom takip etmiştir. Tanı zamanı hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %20,3 (n=45) idi. Tanı anında hastaların %56,3'ünde (n=125) makroadenom, %43,7'sinde (n=97) ise mikroadenom mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların %45'ine (n=100) ilk tedavi olarak medikal tedavi uygulandığı saptandı. Cerrahi uygulaması yapılan hastaların oranı %28,4 idi (n=63). Hastaların %25,2'si (n=56) tedavisiz izleme alınmıştır. En sık görülen cerrahi endikasyonu %47,4 (n=36) ile fonksiyonellik olarak saptandı. Uzun çap %27,6 (n=21) ve optik kiazma basısı %19,7'lik (n=15) oranlarla cerrahi endikasyon nedeni idi. En az görülen endikasyon ise %5,3 (n=4) ile apopleksiydi. Tüm hastaların %18,9'unda (n=42) izlemde rekürrens varlığına rastlanmıştır. İzlemde yeni gelişen hipofizer yetmezlik görülen hastaların oranı %18,5 (n=41) olarak ölçülürken, hastaların %81,1'inin (n=180) izlem boyunca hormonal fonksiyonları stabil kalmıştır. Tedavisiz izleme alınan hastaların MR'da saptanan en uzun çap için ilk MR'da ortalama değer 5mm (3-7,75) iken, son MR'da 4mm (2-6,75) ortalama değeri saptanmıştır (p=0,002). Kabergolin kullanan nonfonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının ilk ve son MR'ları arasında çap farkı saptanmamıştır. Buna karşılık Optik kiazma basısı oranları kabergolin kullanımı sonrası azalmıştır. Tedavisiz izlem yapılan nonfonksiyonel adenom hastalarının ilk ve son MR bulguları arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tedavisiz izleme alınan hastaların %14,3'ünde boyutta azalma

olduğu, %60,7'sinde boyutun sabit kaldığı, % 5,4 ünün boyutunda artış olduğu ve %19,6'sının kaybolduğu saptanmıştır. Akromegali grubundaki erkek yoğunluğunun (%62,5), prolaktinoma (%28,9) ve cushing (%4,8) grubundakilere göre; nonfonksiyonel hormon aktivitesi grubundaki erkek yoğunluğunun (%45,3) sadece Cushing grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Nonfonksiyonel adenom grubundaki hastalarda tanı zamanında hipofizer yetmezlik varlığı prolaktinoma, cushing sendromu ve akromegalisi olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Fonksiyonel grupta tanı yaşı nonfonksiyonel gruba oranla daha yüksekti (sırası ile (46,5(39-57) yıl ve 38(27-49) yıl, $p<0,001$). Kadın oranı fonksiyonel grupta (%69,1), nonfonksiyonel gruba (%54,7) göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,029$). Tanı zamanı hipofizer yetmezlik sıklığı nonfonksiyonel grupta %37,2 (n=32), fonksiyonel grupta ise %9,6 (n=13) idi ($p<0,001$).

Çalışmamız nonfonksiyonel adenomu olan hastaların tanı yaşının fonksiyonel adenomu olan hastalara oranla daha ileri olduğunu, fonksiyonel adenomu olan hastalarda kadın sıklığının nonfonksiyonel adenomu olan hastalara oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Tanı zamanı hipofizer yetmezlik nonfonksiyonel hipofiz adenomu olan hastalarda fonksiyonel adenomu olan hastalara oranla daha sık görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipofiz adenomu, Prolaktinoma, Akromegali, Cushing sendromu

8.2 Abstract

The aim of the study is to evaluate the clinical, laboratory, and pathological data of patients diagnosed with pituitary adenoma.

To this end, the demographic, clinical, laboratory, pathology, and radiology data of patients with pituitary adenoma were evaluated retrospectively. A total of 222 patients, including 141 women and 81 men, were included in the study. The mean age of the patients was 48.13 ± 15 years, the mean age at diagnosis was 42.31 ± 15.04 years, and the mean follow-up duration was 4.99 ± 2.84

years. The proportion of patients with incidental adenomas was 11.7% (n=26). Symptoms of mass effect were present in 33% of the patients (n=73). The most common pituitary adenoma was prolactinoma (40.5%) (n=90). Nonfunctional adenoma followed prolactinoma with a rate of 38.7% (n=86). The proportion of patients with pituitary insufficiency at the time of diagnosis was 20.3% (n=45). At the time of diagnosis, 56.3% of the patients (n=125) had macroadenomas, and 43.7% (n=97) had microadenomas. It was found that 45% of the patients (n=100) were initially treated with medical therapy. The proportion of patients who underwent surgery was 28.4% (n=63). 25.2% of the patients (n=56) were monitored without treatment. The most common indication for surgery was functionality, found in 47.4% (n=36) of the cases. Long diameter and optic chiasm compression were the surgical indications in 27.6% (n=21) and 19.7% (n=15) of the cases, respectively. The least common indication was apoplexy, found in 5.3% (n=4). Recurrence during follow-up was observed in 18.9% of all patients (n=42). The proportion of patients who developed new pituitary insufficiency during follow-up was 18.5% (n=41), while 81.1% (n=180) of the patients had stable hormonal functions throughout the follow-up. For patients monitored without treatment, the median value for the longest diameter in the first MRI was 5 mm (3-7.75), while in the last MRI it was 4 mm (2-6.75) (p=0.002). No diameter change was found between the first and last MRI for nonfunctional pituitary adenoma patients using cabergoline. However, the rate of optic chiasm compression decreased after cabergoline use. No significant change was observed between the first and last MRI findings of nonfunctional adenoma patients monitored without treatment. Among patients monitored without treatment, 14.3% had a reduction in size, 60.7% had stable size, 5.4% had an increase in size, and 19.6% had complete resolution. The proportion of men in the acromegaly group (62.5%) was significantly higher compared to the prolactinoma (28.9%) and Cushing (4.8%) groups; the proportion of men in the nonfunctional hormone activity group (45.3%) was significantly higher only compared to the Cushing group. The presence of pituitary insufficiency at diagnosis in nonfunctional adenoma patients was significantly higher compared to patients with prolactinoma, Cushing's syndrome, and acromegaly. The age at diagnosis in

the functional group was higher compared to the nonfunctional group (46.5 (39-57) years vs. 38 (27-49) years, $p<0.001$). The proportion of women in the functional group (69.1%) was significantly higher compared to the nonfunctional group (54.7%) ($p=0.029$). The frequency of pituitary insufficiency at diagnosis was 37.2% ($n=32$) in the nonfunctional group and 9.6% ($n=13$) in the functional group ($p<0.001$).

Our study demonstrates that the age at diagnosis of patients with nonfunctional adenomas is older compared to those with functional adenomas, and that the frequency of women is higher in patients with functional adenomas compared to those with nonfunctional adenomas. Pituitary insufficiency at diagnosis is more frequently observed in patients with nonfunctional pituitary adenomas compared to those with functional adenomas.

Keywords: Pituitary adenoma, Prolactinoma, Acromegaly, Cushing's syndrome

KAYNAKÇA

1. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009: Clinical article. *J Neurosurg*. 2014;121(3):527–35.
2. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Apr 16];173(5):655–64. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
3. Syro L V., Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav A, Restrepo LM, et al. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 14];6(MAY). Available from: [/pmc/articles/PMC4464221/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264464221/)
4. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* [Internet]. 2006 [cited 2024 May 14];27(5):485–534. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705142/>
5. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 May 14];65(2):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886971/>
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Apr 17];96(2):273–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296991/>
7. Gupta T, Gupta T, Chatterjee A, Chatterjee A. Modern Radiation Therapy for Pituitary Adenoma: Review of Techniques and Outcomes. *Neurol India* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 May 14];68(7):S113–22. Available

from:

https://www.researchgate.net/publication/342664535_Modern_Radiation_Therapy_for_Pituitary_Adenoma_Review_of_Techniques_and_Outcomes

8. Wahl L, Lockwood JD, Keet K, Henry BM, Gielecki J, Iwanaga J, et al. The inferior intercavernous sinus: An anatomical study with application to trans-sphenoidal approaches to the pituitary gland. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Sep 1;196:106000.
9. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Jan 1;14(1):11–23.
10. The Hypothalamus and Pituitary Gland - Berne and Levy Physiology, 6th ed [Internet]. [cited 2024 Apr 3]. Available from: <https://doctorlib.info/physiology/physiology/40.html>
11. Harrison S, Harrison TR. Internal Medicine EDITORS OF PREVIOUS EDITIONS.
12. Sadiq NM, Tadi P. Physiology, Pituitary Hormones. StatPearls [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2024 Apr 8]; Available from: <http://europepmc.org/books/NBK557556>
13. Dorton AM. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Netw* [Internet]. 2000 [cited 2024 May 13];19(2):9–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949004/>
14. hadley mac e. Endocrinology. toronto; 1996.
15. Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, Sharma S. Physiology, Growth Hormone. StatPearls [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Apr 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
16. Sam S, Frohman LA. Normal Physiology of Hypothalamic Pituitary Regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar 1;37(1):1–22.
17. Kovacs K, Asa SL. Functional Endocrine Pathology. 2nd ed. Wiley-

Blackwell; 2nd edition (January 15, 1998); 1998. 1138 p.

18. Nedresky D, Singh G. Physiology, Luteinizing Hormone. StatPearls [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2024 Apr 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>
19. Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E. Incidence, Pathology, and Recurrence of Pituitary Adenomas: Study of 647 Unselected Surgical Cases. *Endocr Pathol* [Internet]. 1995 Nov [cited 2024 May 21];6(4):301–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114812/>
20. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 4];96:1633–41. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/6/1633/2834046>
21. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct 1;23(5):667–75.
22. Nammour GM, Ybarra J, Hossain Naheedy M, Romeo JH, Aron DC. Incidental Pituitary Macroadenoma: A Population-Based Study. *Am J Med Sci*. 1997 Nov 1;314(5):287–91.
23. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. <https://doi.org/10.1148/radiology14417089241> [Internet]. 1982 Jul 1 [cited 2024 Apr 4];144(1):109–13. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.144.1.7089241>
24. Lake MG. Pituitary Adenomas: An Overview [Internet]. Vol. 88. 2013. Available from: www.aafp.org/afp
25. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];8(12). Available from: [/pmc/articles/PMC6947286/](https://pmc/articles/PMC6947286/)
26. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. management. 2017;126(February):404–17.

27. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, Prattipati V. Neuroimaging of the Pituitary Gland: Practical Anatomy and Pathology. *Radiol Clin North Am*. 2020 Nov 1;58(6):1115–33.
28. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* [Internet]. 2023 Apr 25 [cited 2024 May 13];329(16):1386–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097352/>
29. Liu X, Wang R, Li M, Chen G. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: a narrative review of controversy and perspective. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 May 13];10(4):1916–20. Available from: <https://tcr.amegroups.org/article/view/50867/html>
30. (PDF) INSM1 is the best marker for the diagnosis of neuroendocrine tumors: Comparison with CGA, SYP and CD56 [Internet]. [cited 2024 May 13]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/317764899_INSM1_is_the_best_marker_for_the_diagnosis_of_neuroendocrine_tumors_Comparison_with_CGA_SYP_and_CD56
31. Asa SL, Mete • Ozgur, Cusimano MD, Mccutcheon IE, Perry A, Yamada S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 13];34:1634–50. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00820-y>
32. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications-part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 13];41:789–806. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01400-7>
33. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 May 13];33(1):6–26. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-022-09703-7>

34. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992-2007. 2010 [cited 2024 Apr 9]; Available from: <http://jcem.endojournals.org>
35. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. 2006 [cited 2024 Apr 9]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/12/4769/2656264>
36. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar;72(3):377–82.
37. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct 1;23(5):625–38.
38. Rogers A, Karavitaki N, Wass JAH. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ* [Internet]. 2014 Sep 10 [cited 2024 Apr 9];349. Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5390>
39. Snyder PJ, Sterling FH. Hypersecretion of LH and FSH by a Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1976 Mar 1 [cited 2024 Apr 9];42(3):544–50. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-42-3-544>
40. Kovacs K, Horvath E, Van Loon GR, Rewcastle NB, Ezrin C, Rosenbloom AA. Pituitary Adenomas Associated with Elevated Blood Follicle-Stimulating Hormone Levels: A Histologic, Immunocytologic, and Electron Microscopic Study of Two Cases. *Fertil Steril*. 1978 Jun 1;29(6):622–8.
41. Trouillas J, Girod C, Sassolas G, Claustrat B, Lhéritier M, Dubois MP, et al. Human pituitary gonadotropic adenoma; histological, immunocytochemical, and ultrastructural and hormonal studies in eight cases. *J Pathol* [Internet]. 1981 Dec 1 [cited 2024 Apr 9];135(4):315–36.

Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1711350408>

42. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Jul 1;76(3):239–47.
43. Sam AH, Shah S, Saleh K, Joshi J, Roncaroli F, Robinson S, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 9];83(6):861–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.12860>
44. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Apr 17];76(3):239–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072284/>
45. Çalışma H, Tarafından G. HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU [Internet]. Available from: www.temd.org.tr
46. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Apr 15];6(3):168–75. Available from: <https://journals.lww.com/jhrs/fulltext/2013/06030/hyperprolactinemia.2.aspx>
47. Newey PJ, Phil D, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, et al. Mutant Prolactin Receptor and Familial Hyperprolactinemia. *NEJM.org N Engl J Med*. 2013;21:2012–32.
48. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Šunj M, Lila A, Ejubović E. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia [Internet]. Vol. 56, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017 [cited 2024 Apr 15]. p. 719–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.002>
49. Strauss J, Barbieri R. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology

Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (Expert Consult - Online and Print). 2014 [cited 2024 Apr 15];960. Available from: https://books.google.com/books/about/Yen_Jaffe_s_Reproductive_Endocrinology_E.html?hl=tr&id=TTCwAAAAQBAJ

50. Wallace IR, Satti N, Courtney CH, Leslie H, Bell PM, Hunter SJ, et al. Ten-Year Clinical Follow-Up of a Cohort of 51 Patients with Macroprolactinemia Establishes It as a Benign Variant. 2010 [cited 2024 Apr 15]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3268/2596320>
51. Gibney J, Smith TP, Mckenna TJ. The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. 2005 [cited 2024 Apr 15]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/90/7/3927/2837229>
52. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, Mccance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. 2001 [cited 2024 Apr 15]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/6/2743/2849118>
53. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 May 14];65(2):265–73. Available from: https://www.researchgate.net/publication/6899790_Guidelines_of_the_Pituitary_Society_for_the_Diagnosis_and_Management_of_Prolactinomas
54. Carter JN, Tyson JE, Tous G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-Secreting Tumors and Hypogonadism in 22 Men. N Engl J Med [Internet]. 1978 Oct 19 [cited 2024 Apr 15];299(16):847–52. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197810192991602>
55. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. E-Mail At the Cutting Edge MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. Neuroendocrinology [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr

- 15];103:18–31. Available from: www.karger.com/nen
56. Petakov M, Nikolic-Durovic M, Dragojlovic Z, Obradovic S, Gligorovic M, Simic M, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:184–8.
57. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2024 May 14];44(3):305–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.1996.663486.x>
58. Molitch ME, Drummond J, Korbonits M. Prolactinoma Management. *Endotext* [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2024 Apr 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279174/>
59. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 17];31(5):436–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560262/>
60. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2024 Apr 17];85(6):2247–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852458/>
61. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005 Oct [cited 2024 Apr 17];63(4):450–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181238/>
62. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van Den Bruel A, Vandeweghe M,

- Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 [cited 2024 Apr 17];84(7):2518–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404830/>
63. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Apr 17];62(2):236–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768629/>
 64. Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with a pituitary prolactinoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 [cited 2024 Apr 17];19(4):473–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070857/>
 65. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 17];80(6):863–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274365/>
 66. Noronha S, Stokes V, Karavitaki N, Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? *Endocrine* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Apr 17];51(2):205–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336835/>
 67. Česák T, Poczos P, Adamkov J, Náhlavský J, Kašparová P, Gabalec F, et al. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Apr 17];21(6):561–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30116971/>
 68. Psaltis AJ, Schlosser RJ, Banks CA, Yawn J, Soler ZM. A systematic

- review of the endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Apr 17];147(2):196–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706995/>
69. Balarini Lima GA, Machado E de O, Santos Silva CM, Filho PN, Gadelha MR. Pituitary apoplexy during treatment of cystic macroprolactinomas with cabergoline. *Pituitary* [Internet]. 2008 Sep [cited 2024 Apr 17];11(3):287–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570067/>
 70. Chng E, Dalan R. Pituitary apoplexy associated with cabergoline therapy. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 17];20(12):1637–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113159/>
 71. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev* [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 17];36(6):622–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414232/>
 72. Grand' S, Weber F, Bédard MJ, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. *Obstet Med* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 17];8(4):177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512477/>
 73. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 17];93(12):4721–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812485/>
 74. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 17];117(3):421–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146188/>
 75. Ergot-derived dopamine agonists: risk of fibrotic reactions - GOV.UK [Internet]. [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ergot-derived-dopamine-agonists-risk-of-fibrotic-reactions>

76. Chen C, Yin S, Zhang S, Wang M, Hu Y, Zhou P, et al. Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide: A case report and review of literature up to date. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Apr 17];96(47). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381964/>
77. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Apr 15];20(1):22–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-016-0772-8>
78. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. 2016;
79. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human*. 1998 [cited 2024 Apr 15]; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/19/6/717/2530805>
80. Hage M, Viengchareun S, Brunet E, Villa C, Pineau D, Bouligand J, et al. Genomic Alterations and Complex Subclonal Architecture in Sporadic GH-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Apr 15];103(5):1929–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474559/>
81. Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Apr 15];10(7):10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888881/>
82. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 15];105(4):937–46. Available from: [https://academic.oup.com/](https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/21/6/717/2530805)
83. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. [cited 2024 Apr 15]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>

84. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. 37232; and Oxford Centre Diabetes, Endocrinology, and Metabolism. *J (J Clin Endocrinol Metab [Internet])*. 2014 [cited 2024 Apr 15];99:3933–51. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/11/3933/2836347>
85. Giustina A, Nienke Biermasz ·, Felipe ·, Casanueva F, Fleseriu M, Mortini P, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary [Internet]*. 2024 [cited 2024 May 14];27:7–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
86. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. [cited 2024 Apr 17]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
87. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2014 Nov 1 [cited 2024 Apr 17];99(11):3933–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
88. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure.’ *Eur J Endocrinol [Internet]*. 2005 Mar 1 [cited 2024 Apr 17];152(3):379–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/eje.1.01863>
89. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJM, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 17];60(3):415–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-018-1590-8>
90. Mortini P, Lina ·, Barzaghi R, Albano · Luigi, Panni P, Losa · Marco. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2020;59:72–81.
91. Buttan A, Mamelak AN. Endocrine Outcomes After Pituitary Surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2019 Oct 1;30(4):491–8.

92. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2014;20:668–75.
93. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KKY, et al. Current management practices for acromegaly: An international survey. *Pituitary* [Internet]. 2011 Jun 10 [cited 2024 Apr 17];14(2):125–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-010-0269-9>
94. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. The Modern Criteria for Medical Management of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016 Jan 1;138:63–83.
95. Alquraini H, del Pilar Schneider M, Mirakhur B, Barkan A. Biochemical efficacy of long-acting lanreotide depot/Autogel in patients with acromegaly naïve to somatostatin-receptor ligands: analysis of three multicenter clinical trials. *Pituitary* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 17];21(3):283–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-018-0867-5>
96. Lamberts SWJ, Hofland LJ. ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Apr 17];181(5):R173–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0074>
97. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Mônica •, Gadelha R. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly.
98. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: A systematic review. *Pituitary* [Internet]. 2010 Mar 3 [cited 2024 Apr 17];13(1):60–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-009-0169-z>
99. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C c, Gadelha M, et al. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority

Study. 2014 [cited 2024 Apr 17]; Available from:
<http://jcem.endojournals.org>

100. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. 2020 [cited 2024 Apr 17]; Available from:
<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0762>
101. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 17];2(11):875–84. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/266024636_Pasireotide_versus_continued_treatment_with_octreotide_or_lanreotide_in_patients_with_inadequately_controlled_acromegaly_PAOLA_A_randomised_phase_3_trial
102. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: Responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Nov;79(5):689–99.
103. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 19];96:1327–35. Available from:
<https://academic.oup.com/jcem/article/96/5/1327/2833476>
104. Giustina A, Arnaldi · G, Bogazzi · F, Cannavò · S, Colao · A, De Marinis · L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update The number of patients with acromegaly exposed. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:577–89.
105. Van Der Lely AJ, Kuhn E, Muhammad A, Coopmans EC, Neggers SJ, Chanson P. Pegvisomant and not somatostatin receptor ligands (SRLs) is first-line medical therapy for acromegaly. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Apr 19];182(6):D17–29. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0998>

106. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. 2019 [cited 2024 Apr 19]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2892/5376631>
107. Brue T, Lindberg A, Aart •, Van Der Lely J, Ann •, Akerblad C, et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from acrostudy. *Endocrine* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 19];63:563–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1792-0>
108. Buchfelder M, Van Der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Apr 19];179(6):419–27. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0616>
109. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. 2018 [cited 2024 Apr 19]; Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0996>
110. Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clin Neurosurg* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Apr 19];84(3):717–24. Available from: https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2019/03000/stereotactic_radiosurgery_for_acromegaly__an.21.aspx
111. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. The incidence of Cushing’s disease: a nationwide Swedish study. 2019 [cited 2024 Apr 16];22:179–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00951-1>
112. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* [Internet].

- 2020 Mar 5 [cited 2024 Apr 16];382(10):937–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1810772>
113. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: Pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 May 21];126(2):404–17. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301592223_Cushing's_disease_Pathobiology_diagnosis_and_management
 114. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Summary of Recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 19];100:2807–31. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/2807/2836065>
 115. Fleseriu M, Varlamov E V., Hinojosa-Amaya JM, Langlois F, Melmed S. An individualized approach to the management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Apr 19];19(10):581–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37537306/>
 116. Stroud A, Dhaliwal · Pearl, Alvarado R, Winder MJ, Jonker BP, Grayson JW, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 19];23:595–609. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>
 117. Fleseriu M, Varlamov E V, Hinojosa-Amaya JM, Langlois F, Melmed S. An individualized approach to the management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* | [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 19];19:581–99. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00868-7>
 118. Pivonello R, Pivonello C, Simeoli C, De Martino MC, Colao A. The dopaminergic control of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 22];45(7):1297–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460460/>

119. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 19];9(12):847–75. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858721002357/fulltext>
120. Pivonello R, Simeoli C, Di Paola N, Colao A. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. *Pituitary* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Apr 22];25(5):740–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01262-8>
121. Katznelson L. Role of Radiation in the treatment of Cushing Disease. *Pituitary* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Apr 22];25(5):740–2. Available from: https://www.researchgate.net/publication/361222518_Role_of_Radiation_in_the_treatment_of_Cushing_Disease
122. Gheorghiu ML. Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 1;35(2).
123. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, Constantin T, Ritchie JC, Veledar E, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Apr 16];19(2):183–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-015-0697-7>
124. de Herdt C, Philipse E, de Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Apr 16];185(2):R65–74. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-21-0162>
125. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2024 Apr 16];615–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
126. Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and

- Action. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Apr 16];46(2):375. Available from: [/pmc/articles/PMC5424610/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685857/)
127. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2024 Apr 16];95(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685857/>
 128. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol*. 2001;54:179–86.
 129. Terzolo M, Orlandi F, Bassetti M, Medri G, Paccotti P, Cortelazzi D, et al. Hyperthyroidism due to a Pituitary Adenoma Composed of Two Different Cell Types, One Secreting α -Subunit Alone and Another Cosecreting α -Subunit and Thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1991 Feb 1 [cited 2024 Apr 16];72(2):415–21. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-72-2-415>
 130. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 22];42:1401–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x>
 131. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. E-Mail 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 22];2:76–82. Available from: www.karger.com/etj
 132. Fang HJ, Fu Y, Wu HW, Sun YL, Li YF, Zhang YZ, et al. Short-term preoperative octreotide for thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Apr 20;130(8):936–42.
 133. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H, Caron P, Cortet-Rudelli C, Archambaud F,

- et al. Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 22];85(4):1487–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770186/>
134. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning Gonadotroph Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Apr 16];99(12):4423–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2362>
 135. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2002 Nov [cited 2024 Apr 16];20(4):339–48. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2002-36708>
 136. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A, Morita K, Takano K, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Apr 16];61(3):580–4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/5961128_A_study_of_the_correlation_between_morphological_findings_and_biological_activities_in_clinically_nonfunctioning_pituitary_adenomas
 137. Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 23];52(1):8–24. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1066-4592>
 138. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, Arlt W, Ayuk J, Byrne J V, et al. Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 23];102(6):1889–97. Available from: <https://academic.oup.com/jcem>
 139. Ilie MD, Raverot G. Treatment Options for Gonadotroph Tumors: Current

- State and Perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 22];105(10):3507–18. Available from: <https://academic.oup.com/jceme3507>
140. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med*. 2021 Dec 1;50(4):104081.
 141. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame - PubMed [Internet]. [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585593/>
 142. Han AJ, Varlamov E V., Fleseriu M. Nonfunctioning Pituitary Microadenomas: Should Imaging Interval be Extended? A Large Single-center Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):E1231–41.
 143. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: A population based study in Malta. *Pituitary* [Internet]. 2013 Dec 14 [cited 2024 Jul 1];16(4):545–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-012-0454-0>
 144. Rak B, Maksymowicz M, Grzywa TM, Sajjad E, Pękuł M, Włodarski P, et al. Pituitary tumours - a large retrospective single-centre study of over 2300 cases. Experience of a tertiary reference centre. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 13];71(2):116–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154573/>
 145. Vaninetti NM, Clarke DB, Zwicker DA, Yip CE, Tugwell B, Doucette S, et al. A comparative, population-based analysis of pituitary incidentalomas vs clinically manifesting sellar masses. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jul 17];7(5):768–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29712721/>
 146. Qin J, Li K, Wang X, Bao Y. A comparative study of functioning and non-functioning pituitary adenomas. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2024 Jul 14];100(14):E25306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036017/>

147. Askitis D, Tsitlakidis D, Müller N, Waschke A, Wolf G, Müller UA, et al. Complete evaluation of pituitary tumours in a single tertiary care institution. *Endocrine* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jul 21];60(2):255–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532430/>
148. Almistehi WM, Vaninetti N, Mustafa S, Hebb ALO, Zwicker D, Doucette S, et al. Secondary pituitary hormonal dysfunction patterns: tumor size and subtype matter. *Pituitary* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 17];23(6):622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715387/>
149. Peixe C, Alexandre MI, Gomes AR, Nobre E, Silva AL, Oliveira T, et al. Usefulness of a clinicopathological classification in predicting treatment-related outcomes and multimodal therapeutic approaches in pituitary adenoma patients: retrospective analysis on a Portuguese cohort of 129 patients from a tertiary pituitary center. *Pituitary* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jul 20];26(4):352–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072661/>
150. Kim JH, Dho YS, Kim YH, Lee JH, Lee JH, Ram Hong A, et al. Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 17];131(2):500–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215565/>
151. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2024 Jul 7];171(4):519–26. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0144>
152. Mou C, Han T, Zhao H, Wang S, Qu Y. Clinical features and immunohistochemical changes of pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Jul 10];16(1):64–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046883/>

153. Zhu X, Wang Y, Zhao X, Jiang C, Zhang Q, Jiang W, et al. Incidence of Pituitary Apoplexy and Its Risk Factors in Chinese People: A Database Study of Patients with Pituitary Adenoma. PLoS One [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2024 Jul 10];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407083/>
154. Bokhari AR, Davies MA, Diamond T. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a single surgeon experience and the learning curve. Br J Neurosurg [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Jul 10];27(1):44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900510/>
155. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C, et al. Hormone levels and tumour size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with 123I-methoxybenzamide. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2000 [cited 2024 Jul 14];52(4):437–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10762286/>
156. Diri H, Ozaslan E, Kurtsoy A, Bayram F. A single-center observational study assessing the predictive factors associated with the prognosis of acromegaly. Growth Horm IGF Res [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 13];55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916586/>
157. Zhang R, Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma. World Neurosurg [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Jul 13];126:e1183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880207/>