

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

HİPOFİZ TÜMÖRLERİNDE TRANSSPHENOİDAL YOLLA
ENDOSKOPİK CERRAHİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Recep ŞAVİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat KALAYCI

ZONGULDAK

2020

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

HİPOFİZ TÜMÖRLERİNDE TRANSSPHENOİDAL YOLLA
ENDOSKOPİK CERRAHİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Recep ŞAVİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat KALAYCI

ZONGULDAK

2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde, ilk günden itibaren bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hoşgörü ve içtenliğini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez hocam Prof. Dr. Murat KALAYCI olmak üzere, Doç. Dr. Şanser GÜL'e, asistan eğitimim başlarında çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Bektaş AÇIKGÖZ, Doç. Dr. Nurullah EDEBALI, Doç. Dr. Aydemir KALE'ye, asistan eğitimimin son bölümünde çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Emrah KESKİN, Dr. Öğr. Üyesi Hasan ALİ AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi İlker ALACA'ya şükran ve teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım; Uzm. Dr. Eren Görkem GÜN, Dr. Kenan ŞİMŞEK, Dr. Hamza AKSOY, kısa süre çalışma fırsatı bulduğum Dr. Mehmet Tufan YAVUZ'a, beraber çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum kliniğimiz ve ameliyathane tüm hemşire ve personel ekibine en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Her zaman sevgi ve sabır ile bana destek olan rahmetli babama, anneme, abime, ablama, kız kardeşime ve sevgili eşim Zehra Cayıt ŞAVİK'e, varlıklarından her zaman güç aldığım sevgili çocuklarım İsmail Bilal Kaan ŞAVİK, Refik Faruk ŞAVİK ve Fikret Yaman ŞAVİK'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

04/2020

Dr. Recep ŞAVİK

ÖZET

Recep ŞAVİK, Hipofiz Tümörlerinde Transsphenoidal Yolla Endoskopik Cerrahinin Karşılaştırılması. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi, Uzmanlık Tezi, 2020

Bu çalışmada hipofiz tümörlerinde transsphenoidal yolla endoskopik cerrahinin farklılıkları incelenmiştir. Araştırma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi klinik araştırmalar ve etik kurul başkanlığından 20.06.2019 tarih ve 33479383/35 sayılı onay kararı ile Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezi beyin ve sinir cerrahi kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Ocak 2012 ve Aralık 2018 tarihleri arasından Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezi beyin ve sinir cerrahi kliniğinde transnazal transphenoidal ve endoskopik yolla opere edilen 52 hipofiz tümörü tanıli hasta dahil edilmiştir. Hastalarda cinsiyet ayrımı gözetmeksizin 19-77 yaş arası hipofiz tümörü tanısı ile opere edilen hastaların anamnezleri, fizik ve nörolojik muayeneleri incelendi. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hipofiz Magnetic Resonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri ile hipofiz hormon düzeyleri olan hastalar çalışmaya alındı. Ameliyat öncesi hipofiz MRG görüntülerinde tümör boyutu üç ekseninde ölçüldü. Transsphenoidal yöntemle opere edilmiş 26 ve endoskopik yöntemle opere edilmiş 26 hastanın ameliyat sonrası ortaya çıkan sonuçları retrospektik olarak sınıflandırıldı ve alt gruplar için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Araştırma sonuçlarına göre Endoskopik ve Transsphenoidal ameliyat tipi istatistiksel olarak aynı çıkmıştır. Çalışmada vakaların yarısı Endoskopik diğer yarısı ise Transsphenoidal ameliyat olduğu gözlenmiştir. Eksik bilgileri olan ve transkranial yolla opere edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler SPSS programı kullanılarak değerlendirildi. Bilgilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde kullanıldı.

Anahtar kelimeler: *Transsphenoidal, endoskopik, hipofiz tümörü, adenom.*

ABSTRACT

Recep ŞAVİK, Comparison of Transsphenoidal Method with The Endoscopic Surgery in Hypophys Tumors. Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Neurosurgery Thesis, 2020

In this study, the differences in endoscopic surgery in pituitary tumors were investigated. The research was carried out by Zonguldak Bulent Ecevit University clinical research and ethics committee with the approval decision dated 20.06.2019 and numbered 33479383/35 in Zonguldak Bulent Ecevit University health practice and research center brain and nerve surgery clinic. Between January 2012 and December 2018, 52 patients with pituitary tumors diagnosed by transnasal transsphenoidal and endoscopic surgery in Zonguldak Bülent Ecevit University health practice and research center brain and nerve surgery clinic were included in the study. The history, physical and neurological examinations of the patients who were operated on with the diagnosis of pituitary tumor aged 19-77 years, regardless of gender, were examined. Preoperative and postoperative pituitary MRG tests and patients with pituitary hormone levels were included in the study. Tumor size was measured in three axes on preoperative pituitary Magnetic Resonance Imaging (MRI) images. Postoperative results of 26 patients operated with transsphenodia and 26 patients operated with the endoscopic methods were classified retrospectively and compared separately for subgroups. The data obtained in the study were evaluated using the SPSS program. Number and percentage were used as descriptive statistical methods in the evaluation of the information.

Keywords: *Transsphenoida, endoscopic, pituitary tumor, adenoma.*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Embriyoloji	6
2.3. Fizyoloji	8
2.4. Anatomi.....	10
2.4.1. Nazal Kavite.....	10
2.4.2. Sfenoid Sinus	12
2.4.3. Sella Tursika.....	14
2.4.4. Diafragma Sella (Sellar Diyafram)	15
2.4.5. Hipofiz Bezi	15
2.4.6. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi.....	16
2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar	17
2.5. Epidemiyoloji.....	21
2.6. Patoloji	22
2.7. Sınıflama	24
2.8. Ayırıcı Tanı	26
2.9. Radyolojik Bulgular	27
2.9.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	27
2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	28
2.9.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	28
2.9.2.2. Serebral Anjiyografi.....	29

2.9.2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	29
2.10. Klinik Belirti Ve Bulgular.....	29
2.10.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları.....	31
2.10.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	31
2.10.1.2. Laboratuvar Değerlendirilmesi	32
2.10.1.3. Medikal Tedavi	33
2.10.1.4. Cerrahi Tedavi.....	34
2.10.1.5. Radyasyon Tedavisi	36
2.10.2. Growth Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları.....	36
2.10.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	37
2.10.2.2. Laboratuvar	38
2.10.2.3. Cerrahi Tedavi.....	39
2.10.2.4. Medikal Tedavi	40
2.10.2.5. Radyasyon Tedavisi	41
2.10.2.6. Yeniden Tümör Oluşması	41
2.10.3. Kortikotrop Adenomlar.....	42
2.10.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	42
2.10.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	43
2.10.3.3. Cerrahi Tedavi.....	45
2.10.3.4. Radyasyon Tedavisi	46
2.10.3.5. Medikal Tedavi	47
2.10.3.6. Bilateral Adrenalektomi	47
2.10.4. Tirotrop Adenomlar	48
2.10.5. Nonfonksiyonel (Hormon Üretmeyen) Hipofiz Adenomları.....	49
2.11. Cerrahi Yaklaşımlar	50
2.11.1. Transsphenoidal Yaklaşımlar.....	51
2.11.1.1. Endonazal Yaklaşımlar	53
2.11.1.2. Endoskopik Yaklaşım	54
2.11.1.3. Sublabial Yaklaşım	58
2.11.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş.....	59
2.11.1.5. Tümör Çıkarılması	60
2.11.1.6. Rekonstrüksiyon ve Kapama	61
2.11.1.7. Komplikasyonlar	61

3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Transsphenoidal Yöntem	63
3.2. Endoskopik Yöntem.....	65
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	67
4. BULGULAR	68
4.1. Bulgular.....	68
4.1.1. Betimleyici İstatistikler	68
4.1.1.1. Kategorik Değişkenler	68
4.1.1.2. Tanıya Göre Tablolar	76
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR	96
8. EKLER	110
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
AIP	Aryl hydrocarbon receptor interacting protein
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
FIPA	Familial Isolated Pituitary Adenoma
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatan Hormon
GH	Büyüme Hormonu
ICA	İnternal Carotid Arter
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor Type I
LED	Lomber Eksternal Drenaj
LH	Lüteinizan Hormon
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MEN-1	Multiple Endokrin Neoplazi Tip I
MR	Magnetic Resonans
MRG	Magnetic Resonans Görüntüleme
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PEG	Polietilenglikol
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PRL	Prolaktin
SSTR-2	Somatostatin Reseptörü-2
SSTR-5	Somatostatin Reseptörü-5
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Tiroit Stimulan Hormon

TABLO DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Boyutsal Sınıflama	24
2	Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması	25
3	Radyolojik-anatomik-cerrahi sınıflama	26
4	Transspenodial cerrahinin komplikasyon oranları	62
5	Transspenodial cerrahinin komplikasyonları	62
6	Cinsiyete göre vaka dağılımı	68
7	Tanılara göre vaka sayısı	69
8	Ameliyat tipine vaka sayısı	69
9	Tümör boyutuna göre vaka sayısı	69
10	Hardy-Vezina evrelerine göre vaka sayısı	70
11	Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesine göre vaka sayısı	70
12	Postoperatif MR çekilme zamanına göre vaka sayısı	71
13	Komplikasyonlara göre vaka sayısı	71
14	Nazal tampon konulan vaka sayısı	71
15	Nüks durumuna göre vaka sayısı	72
16	Patolojiye göre vaka sayısı	72
17	Gama knife alma durumuna göre vaka sayısı	73
18	Postoperatif dönemde görme bozukluğunda düzelme	73
19	Ameliyat yerine konulan materyale ait vaka sayılar	73
20	Postoperatif bakılan hormonlara ait vaka sayıları	74
21	Semptomlara göre vaka sayıları	75
22	Erken hormon takip düzeylerine ait vaka sayıları	75
23	Geç hormon takip düzeylerine ait vaka sayıları	76
24	Cinsiyete göre tanı dağılımı ve ameliyat tipine göre tanılar	77
25	Tümör boyutuna göre tanı dağılımı	78

26	Tanıya göre hasta özellikleri	79
27	Hastaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre yaş ortalamasına ilişkin bulgular	79
28	Hastaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre başvuru şikayetlerine ilişkin bulgular	80
29	Ameliyat tipine göre nüks durumu	81
30	Ameliyat tipine göre Hardy-Vezina evreleri	81
31	Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre erken dönem hormonal remisyon değerleri açısından incelenmesi	82
32	Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre geç dönem hormonal remisyon değerleri açısından incelenmesi	82
33	Ameliyat tipine göre postoperatif MR rezeksiyon derecesi	83
34	Ameliyat tipine göre komplikasyonlar	83
35	Postoperatif komplikasyon	84
36	Postoperatif komplikasyon olarak diabetes insipitus	84
37	Tekrar opere edilenler (nüks edenler)	85
38	Postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi	85
39	Hormon aktif adenomlarda postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi	86
40	Nonfonksiyonel adenomlarda postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi	86
41	Ki-kare analiz sonuçlarına göre cinsiyete göre ameliyat türleri	87
42	T-testi sonuçlarına göre hastaların yaş ortalamalarının ameliyat türüne etkisi	90

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Nazal septumu oluşturan kemiklerin, sfenoid sinüsün ve sellanın lateral görünümü	11
2	Sfenoid Sinüs Tipleri	14
3	Hipofiz bezinin anotomisi	16
4	Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları	20
5	Kiazma Tipleri	21
6	Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı	24
7	Hardy -Vezina Sella Tursica sınıflandırma sistemi	26
8	Transspenodial Yaklaşımlar	52
9	Transspenodial yaklaşımda hasta pozisyonu	53
10	Bir kadavra çalışmasında (Dr. B. Abuzzayed) sellar ve parasellar anatomik yapılar görülüyor.	57
11	Ekip Üyeleri ve Ekipmanların Pozisyonlarını Gösteren Transspenodial Hipofiz Prosedürleri İçin Ameliyathane Düzenlemesi	65
12	Endoskopik Yöntem Görseli	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

‘Türk Eğeri’ anlamına gelen ve ‘Sella Tursika’ adı verilen kemik kompleksin içine yerleşen ve hipofiz bezinden gelişen hipofiz adenomları, gliomlar ve menenjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tüm primer beyin tümörlerinin %10-15’ini oluştururlar [1]. Son epidemiyolojik veriler dikkate alındığında klinik olarak belirgin hipofiz adenomların prevalansı 1/1000’dir [2]. Klinik, patolojik ve endokrinolojik olarak hipofiz adenomları diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösterir. Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, bir kısmı sellayı aşip optik kiazmaya, kavernöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar [3]. Karotid sinüs invazyonu olan adenomların kemiğe ve çok daha nadir olarak beyine infiltrasyonu da mümkündür. Hangi hipofiz adenomunun agresif davranış gösterebileceği veya nüks edebileceğini önceden belirleyebilecek uygun bir parametre henüz yoktur. Hipofiz adenomlarında kavernöz sinüs yayılımının kavernöz sinüs medial duvar defekti veya tümör biyolojisine bağlı olabileceği yönünde tartışmalar devam etmektedir. Literatürde hipofiz adenomlarının çevre dokulara invazyon ve nüks etme eğiliminin hangi faktörlere bağlı olduğu, yapılan çalışmalarda henüz netlik kazanmamıştır. Tümörün biyolojik davranışının önemli olduğu düşüncesi şu an için geçerlidir. Adenomun fibrotik yapısı da total rezeksiyon oranını olumsuz yönde etkilemektedir [4].

Hipofiz adenomları, benign neoplaziler olarak değerlendirilirler ve bütün primer intrakranial tümörlerin %10-15’ini oluşturmaktadırlar. Otopsi serilerinde yapılan incelemenin hassaslığına bağlı olarak rastlanma oranı %1-35 arasında [5], radyolojik serilerde bu oran %10-40 arasında izlenmektedir. Hipofiz adenomları, anterior hipofiz (adenohipofiz) kaynaklı olup sella tursika içerisinde yerleşik olan hipofiz bezinin anatomik yerleşimiyle bağlantılı olarak vasküler, nöral, osseöz, endokrin ve meningeal olmak üzere birçok yapıyla ilişki içerisinde. Fonksiyonel hipofiz adenomları, sekrete ettikleri hormonlar yoluyla metabolik ve endokrinolojik, kitle lezyonunun büyüklüğüne bağlı olarak lokal bası etkisiyle çok çeşitli klinik prezentasyonlara sebep olurlar. Benign tümörler olmalarına karşın salgıladıkları

hormonlara bağılı olarak neredeyse vücudun tüm biyolojik süreçlerini etkilemesi sebebiyle morbit ve mortal seyir gösterebilmektedirler. Hipofiz adenomlarının tanı, tedavi ve takibi, tıbbi gelişmelere bağılı olarak nöroşirurji, endokrinoloji ve radyocerrahiye içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir [3].

Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisindeki amaç kaynaklandığı anterior hipofiz dokusuna herhangi bir zarar vermeksizin hipotalamo- hipofizer aksı etkilemeden kitle lezyonunun eksizyonu, anormal hormon profilinin regülasyonu ile birlikte metabolik etkilerinin düzeltilmesi ve kitlenin lokal bası etkisine bağılı olarak gelişen klinik ve nörolojik semptomların giderilmesidir. Her alanda olduğu gibi hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde de yıllar içerisinde ilerleme kaydedilmiştir. Cerrahlar hipofiz adenomları tedavisinde ilk başta transkranial yaklaşımı benimsemiş ve geliştirmiş fakat sonrasında yüksek morbidite ve mortalite sebebiyle daha az invaziv yöntemler bulmaya yönelmişlerdir. Transkranial veya transseptal Transsphenoidal yaklaşım ile hipofiz adenomu cerrahisi Harvey Cushing tarafından geliştirilmiş ve uygulanmış fakat kendisi daha çok transkranial yaklaşımı tercih etmiştir. Schloffer 1907 senesinde Avusturya'da Transsphenoidal yolla ilk hipofiz adenomu eksizyonunu gerçekleştirmiştir. [3] Transsphenoidal cerrahi yöntemin transkranial yöneme göre daha az invaziv olması, transkranial cerrahi yaklaşıma göre tekniğin kolaylığı, mortalite ve morbidite oranlarının daha az olması, araknoid dışı bir yaklaşım olması, hastanede kalış süresini kısaltması, hastaların tedaviye ve iyileşme sürecine daha iyi uyum sağlaması sebebiyle ilk tercih olarak benimsenmiştir. Transsphenoidal cerrahi uygulanmasının artması sonrası cerrahlar bu tekniğin daha geniş bir eksizyona imkân sağlanması ve komplikasyon oranlarının azlığı sebebiyle bu tekniği geliştirmeye başlamışlardır. İlk başta mikroskopla başlayan teknolojik yenilikleri skopi, nöronavigasyon, intraoperatif MRI görüntülemesi ve endoskop takip etmiş, cerrahlar bu dar alanda daha iyi görüş elde etmek için endoskobu kullanmaya başlamışlardır. Binoküler mikroskop, mükemmel bir üç boyutlu görüş sağlar, derinliğini çok iyi gösterir ama sella tursikanın derinlerinde görüş açısı dardır, cerrahiye destek amaçlı kullanılan spekulum da cerrahi alanı daraltır ve cerrahın bakış açısını bir miktar kısıtlar. Bu nedenle bu yöntemi geliştirmek amaçlı yakın ve daha geniş açı sağlayan endoskop başlarda Transsphenoidal tekniğe destek amaçlı kullanılmaya başlamıştır. Bu teknikte

endoskopun yeri, mikroskopun dik bakış açısıyla görülemeyen hipofiz bezi anatomik sınırlarının endoskop yardımı ile sağa ve sola bakarak görülmesidir. Endoskop kullanılması Transsphenoidal cerrahi uygulamalarda cerrahi koridorun daha küçük olması, daha geniş bir bakış açısı sunması sebebiyle bu tekniğin kullanılmasının cerrahlar tarafından tercih edilmesine neden olmuştur. Son yıllarda sadece endoskopi kullanılarak uygulanan cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması ve sonuçlarının ortaya koyulması bu tekniğin mikroskop kullanılan yöntemlerle karşılaştırılması ile ilgili çalışmaların yaygınlaşmasına sebep olmuştur. Her iki tekniğin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Günümüzde geniş parasellar ve suprasellar yayılımı olan tümörlerde transkranial klasik cerrahi yöntem veya iki aşamalı önce transseptal Transsphenoidal yaklaşım sonrasında transkranial yaklaşım bir tercih olarak uygulanmaktadır.[6]

1.2. Amaç

Hipofiz tümörlerinde transsphenoidal Transsphenoidal ve endoskopik cerrahinin farklılıklarının retrospektif açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Yapılan arkeolojik çalışmalarda, Eski Mısır'da yaşamış olan Firavun IV. Amenhotep'in bir akromegali hastası olduğuna dair verilere ulaşılmıştır.[7] Hipofiz ile ilgili bilinen ilk tanımlama Milattan sonra 150 yılı civarında Galen tarafından yapılmıştır. Galen, hipofizin, beyin ile burun arasındaki phlegma (mukus) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve phlegma salgıladığını iddia etmiştir. Hipofiz bezi ve komşu yapıların dışardan gelen darbelere dayanıklı olduğunu belirtmiştir.[8] Günümüzde kullanılan glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamındadır.[9] 18'inci yüzyıl başlarında De Haen ilk kez hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir.[10] 1742'de Joseph Lieutaud hipofizyal portal sistemi tanımlamıştır. 1772'de Saucerotte akromegaliden söz etmiş, 1838'de Rathke embriyolojisini tanımlamıştır [8] 1886 yılında Pierre Marie'nin iki akromegali hastasında hipofiz bezinin büyüdüğünü göstermesiyle hipofiz bezi dikkat çekmeye başlamıştır.[11] Pierre Marie'nin çalışmaları, endokrinolojik olarak hipofiz bezinin öneminin anlaşılmasında ve hipofiz bezi cerrahi yaklaşımlarının geliştirilmesinde dönüm noktası olmuştur. 19'uncu yüzyıla kadar hipofiz bezine cerrahi yaklaşım için transkranial yöntem kullanılmış olup, mortalitenin yüksek olmasından dolayı cerrahlar bu yaklaşımdan vazgeçmek zorunda kalmışlar ve bu, onları alternatif ekstrakranial yolları araştırmaya yönlendirmiştir. [12, 13] Hipofiz bezine transfasial yolla ulaşma fikrini ilk kez 1897 yılında Giordano öne sürmüş ve frontal sinüs ön duvarını kullanarak sellaya transglabellar-nazal girişimi tanımlamıştır. [14] Giordano 1897 yılında kadavrada ilk Transsphenoidal yöntemi uygulamıştır. 1907 yılında Schloffer, frontal sinüs ve anterior fossanın rezeksiyonundan kaçınarak transglabellar-nazal yaklaşımı geliştirmiş ve süperolateral nazoetmoidal yaklaşımı kullanarak ilk Transsphenoidal hipofizektomiye başarı ile gerçekleştirmiştir.[3] Theodor Kocher 1909 yılında submukozal septum rezeksiyonu yoluyla transnazal girişimi anlatmıştır.[15] Aynı sene Allen Kanavel inferior nazal girişimi tanımlamıştır.[16] 1910 yılında Oskar Hirsch, lokal anestezi ile endonazal transseptal Transsphenoidal girişimi uygulamış ve aynı yıl Albert E. Halstead sfenoid sinüse

ulaşmakta ilk basamak olan sublabial gingival insizyonu tanımlamıştır. Harvey Cushing hipofiz tümörlerinin cerrahisinde ilk zamanlarda transkranyal yöntemi kullanmış, elde ettiği ilk sonuçlar onu alternatif Transsphenoidal girişimi uygulamaya yönlendirmiştir.[17] Harvey Cushing, 1909 yılında Schloffer'in kullandığı yöntemi akromegalili bir hastasında uygulayarak ilk Transsphenoidal operasyonunu gerçekleştirmiş [18], daha önce uygulanmış çeşitli yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarını da değerlendirerek günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntemi geliştirmiştir.[19] 1967 yılında Hardy, Transsphenoidal cerrahi girişimde mikroskobu kullanmaya başlamış ve kendi adıyla anılan mikrocerrahi aletleri tasarlamıştır.[20] Ayrıca 1968 senesinde, Sella Tursika'da deformasyon yapmadan endokrinolojik semptomlara neden olabilen mikroadenom tanımını ileri sürmüştür. Mikroskobun cerrahi yaklaşımlarda kullanımı, hipofiz tümörlerinde olduğu kadar diğer sellar ve parasellar lezyonlara yönelik cerrahi girişimlerde de daha güvenli ve daha efektif cerrahi uygulamaların önünü açmıştır. [21, 22] Alman fizikçi Philipp Bozzini, 1793-1809 yıllarında, dışa açılan doğal deliklerden içeri girip insan vücudunu görüntüleyen cihazın ortaya atması ve 1806'da bu doğal boşlukların genişletilerek daha geniş bir alan ve görüntü elde edilebileceğini iddia ederek ilk endoskobu icat etmiştir.[23] Nöroşirurji'de ilk endoskopi uygulamaları, 1910'da Chicago Üniversitesinde bir ürolog olan Dr Victor Darwin Lespinasse'nin hidrosefalili hastalarda endoskop kullanıp koroid pleksusu koagüle etmesiyle başlamıştır.[24] Nöroendoskopiye geliştiren kişi Walter E. Dandy'dir (1886-1946). Dandy, kommünikan hidrosefaliyi tedavi etmek için nazal spekulumu ventriküloskop olarak kullanmıştır.[25] Ancak nöroendoskopik yaklaşımın bu dönemi uzun sürmemiş, bu periyod bir müddet sonra enstrümantasyonların uygun olmaması nedeniyle belirsiz döneme girmiştir. Daha sonra 1970-1980'lerde mikrocerrahi yöntemde çok büyük gelişmeler kaydedilmiş ve cerrahlar aydınlatma ve büyütmenin ne kadar önemli olduğunun farkına varmışlardır. 1990'larda teknolojiye bu büyük gelişmeler endoskopa da yansımış ve Transsphenoidal cerrahi uygulamalarda yeni endoskopik yöntemlerin ilgi çekmesini sağlamıştır.[26] Sellar lezyonlarda Transsphenoidal cerrahi girişim için endoskop kullanımı geçmişi 40 yıldan eskiye dayanan Gerard Guiot tarafından başlatılmıştır.[27] Daha sonrasında kulak burun boğaz doktorları sinüs cerrahisinde endoskop kullanarak sellaya ulaşmada en kısa

yolu göstermişlerdir. [28, 29] Endoskop sayesinde görüş açısı genişletilmiş, mikroskop ile daha önce görülemeyen yerler endoskop sayesinde görülmeye başlanmıştır. 1970'lerde Apuzzo ve ark., Bushe ve Halves bu prosedürü benimsemişler ve bu yaklaşımı daha güvenli olacak şekilde modifiye etmişlerdir. [10, 30, 31] Bushe ve Halves 1978 yılında Transsphenoidal cerrahide endoskop kullanımını rapor ederek belgelemişlerdir.[31] Endoskopik endonazal yaklaşımla hipofiz cerrahisi ilk olarak 1992 de Jankowski tarafından tanımlanmış ve Jho, Carau ve Cappabianca tarafından yaygınlaştırılmıştır. 1992'de Jankowski, endoskopun geliştirilmesi ve endoskopik cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle birlikte pitüiter tümörlerde endoskopik Transsphenoidal yaklaşımın primer olarak kullanılması konusunda cesaretlendirici olmuştur. [32-34] Ülkemizde ilk hipofiz cerrahisi Dr. Hami Dilek tarafından 1947 yılında akromegalik bir hastada yapılmıştır.[35] Tek burun deliği gibi sınırlı bir alanda çalışma cerrahin eli ve endoskop arasında uyumsuzluk gibi potansiyel bir sorun oluşturabilmektedir. Selektif mikrocerrahi adenomektomi ile normal glandın korunabilirliği artmış ve böylece hormonal yerine koyma tedavisi olmadan pitüiter fonksiyonlar korunmuştur. [36] Günümüzde pitüiter tümörlerin cerrahi tedavisinde, endoskopik endonazal Transsphenoidal ve Transsphenoidal transnazal Transsphenoidal cerrahi yöntemler güvenle kullanılmaktadır [6].

2.2. Embriyoloji

Hipofiz bezi intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulum (nörohipofizeal divertikulum)'dan gelişir. İki farklı kaynaktan köken alarak geliştiği için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Adenohipofiz (hipofiz ön lobu), glandüler yapıdadır ve oral ektodermden köken alır. Nörohipofiz (hipofiz arka lobu) sinir dokusu yapısındadır ve nöroektodermden köken alır. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır. Infundibulum ise diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantıdır ve nörohipofize farklılaşır.[4]

Santral sinir sistemi üçüncü hafta ortalarında ektodermin dorsal bir kalınlaşması şeklinde oluşan nöral plakt'tan gelişmektedir. Embriyonal hayatta üçüncü hafta ortalarında hipofiz iki ayrı ektodermal yapıdan rathke kesesi (Hipofizial divertikulum) ve nörohipofizial divertikulum (infundibulum) gelişmektedir. Hipofiz bezini iki farklı yapı oluşturduğu için de iki farklı doku tipi içermektedir. Hipofiz bezinin ilk taslağı sekiz somitli bir embriyoda üçüncü haftanın sonunda belirir ve üçüncü ile dördüncü aylarda son şeklini almaktadır. Glandüler bir yapı olan adenohipofiz (hipofiz ön lobu) oral ektodermden köken alırken, sinir dokusu yapısında olan nörohipofiz (hipofiz arka lobu) ise nöroektodermden köken alır. Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) stomodeum'un (ilkel ağız) ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur ve adenohipofize farklılaşır. Infundibulum (nörohipofizeal divertikulum) ise diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir çıkıntıdır ve nörohipofize farklılaşır. [37] İntrauterin gelişmenin dördüncü haftanın içinde bukkofarengial membranın hemen önünde, stomodeumun tavanından diensefalonun ön duvarına doğru bir çıkıntı olan rathke kesesi gelişmeye başlar. Beşinci haftaya gelindiğinde divertikulum uzar ve ilkel ağzın oral ektodermine bağlandığı bölgede iyice daralır. Bu dönemde, diensefalon, nörohipofizial divertikulumdan köken alan ve aşağı doğru uzanan infundibulumla birleşmektedir. Hipofizial divertikulumun kuyruğu kranyumun gelişmekte olan presfenoid ve bazisfenoid kemiklerinin kondrifikasyon merkezlerinin arasından geçer. Altıncı haftada ise hipofizial divertikulumun stomodeum ile bağlantısını oluşturan kuyruk kısmı dejenere olarak yokolur ve rathke kesesi stomodeumla bağlantısını yitirerek prosesus infundibularis üzerine yerleşir. Gelişmenin ilerleyen safhasında hipofizeal divertikulum hücreleri çoğalmaya başlar. Rathke kesesinin ön duvarındaki hücresel proliferasyon sonucunda anterior lobun pars distalis gelişir. Pars tuberalis ise pars distalisin oluşmasından sonra prolifer olmaya devam eden hücrelerin infundibulumun çevresini sarmasıyla meydana gelir. Bu esnada rathke kesesi de damardan zengin bir mezenchimal doku içine yerleşir. Kan damarlarının etkisiyle kordonlaşmaya zorlanan hücreler sinuzoidleri meydana getirir. Nörohipofizeal bölgede ince bir oluşum hipofizin pars intermediasını veya intermedial lobu oluşturur. Hücre kordonları birbirleriyle anastomozlar yaparak yeni yapılar meydana getirir ve adenohipofizin parankimini oluştururlar. Nörohipofiz

beyin nöroektoderminden geç dönemde oluşur. İnfindibulumdan median eminens, infundibular stem ve pars nervosa oluşmaktadır. Daha önce ince olan infundibulum duvarı nöroepitelyal hücrelerin prolifer olmasıyla kalınlaşır ve distal solid bir kitle haline gelir. Bu nöroepitelyal hücreler pitüsitlere farklılaşırlar. Sinir fibrilleri infundibular stemin bağlı olduğu hipotalamik alandan nörohipofiz içine doğru uzanırlar. [37-39] İntrauterin yedinci ve sekizinci haftalarda portal sistem gelişmeye, on ikinci haftada ise median eminens ve anterior hipofiz kanlanmaya başlar. Yirminci haftada hipotalamik-hipofizer portal sistem dolaşımı oluşmaya başlar. İmmunohistokimyasal tekniklerle Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) üreten hücreler sekizinci haftada, glikoprotein hormonların alfa alt birimleri dokuzuncu haftada, Tiroit Stimulan Hormon (TSH), Folikül Stimulan Hormon (FSH), Lüteinizan Hormon (LH) beta alt birimleri ise on ikinci haftada gösterilebilirler. İmmünopozitif PRL hücreler on üç ve on altıncı haftalar arasında görülmeye başlar. [40-42].

2.3. Fizyoloji

İnsan vücudunun metabolik ve endokrinolojik fonksiyonları iki büyük sistem tarafından kontrol edilip düzenlenir. Santral sinir sistemi hipotalamus-hipofiz aksı aracılığıyla hormon üretimini ve salgılanan hormonlar neticesinde de vücudun hormonal dengesini düzenler. Hipotalamus, vücudun biyolojik dengesinin idamesini sağlamak ve düzenlemek için farklı organların oluşturduğu fizyolojik cevapların koordinasyonundan sorumlu beyin bölgesidir. Vücudun endokrin ve vejetatif fonksiyonların çoğunun yanısıra birçok duygusal davranışı da düzenler. Hipotalamus, endokrinolojik fonksiyonlarını esas olarak hipofiz bezi üzerinden salgıladığı hormonal ve sinirsel iletimler aracılığıyla oluşturur. Hipofiz bezi fizyolojik olarak adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere ikiye ayrılır. Hipofiz bezinden salgılanan hormonların bir kısmı hedef yapılara direkt etki ederken, diğer bir kısmı ise tropik hormonlar olup endokrin organlarda hormon yapımını kontrol ederler. Hipofiz bezi, salgıladığı peptid yapıdaki 8 tane hormonla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlamaktadır. Anterior hipofizde ise 5 farklı

hücreden 6 farklı hormon salgılanır. Bu hormonlar vücudun tümünde metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar.[6]

1) Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücreler): Ön hipofizde en çok bulunan hücre tipi (%50) somatotrop hücreler tarafından sentezlenen, doğum sonrası somatik büyüme ve gelişmeyi uyararak, yağsız vücut kitlesi ve kemik kütlesinin korunmasını sağlayan bir hormondur. Ayrıca protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasına da etkilerinin olduğu bilinmektedir.[43]

2) Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler): Ön hipofizden salgılanır. Adrenal korteksin büyüme ve steroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyen bir polipeptittir. Adrenal korteks en önemli hedef dokusudur.[6, 43]

3) Tiroidstimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler): İşlevsel adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotrop hücreler tarafından salgılanır. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve hormon (tiroksin, T4 ve triiyodotironin, T3) salgısını düzenleyen bir hormondur. Tiroksin de vücuttaki biyokimyasal reaksiyonların çoğunun kontrolünü gerçekleştirir.[6, 43]

4) Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler): Tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonu olan PRL, insanlarda asıl görevi meme gelişimi ve süt üretiminin yanında üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir. Adenohipofizin %10-25'ini oluşturan laktotrop hücrelerden salgılanır. [6, 43]

5) Folikül-stimülan hormon (FSH), Luteinizanhormon (LH)– (gonadotroph hücreler): Glikoprotein yapıdaki LH ve FSH, gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette gonadlarla seks steroid sentezinin düzenlenmesinde görevlidir. Gonadotropik hormonlar ön hipofizin yaklaşık %15'ini oluşturan gonadotrop hücrelerden salgılanır [44].

Hipofiz bezinin neredeyse tüm hormon sentez ve salgı fonksiyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel kontrolü altında gerçekleşmektedir. Hipofiz arka lobunun

fonksiyonu hipotalamustan başlayarak, nörohipofiz de son bulan sinir lifleri ile kontrol edilir. Bunun yanında adenohipofizin fonksiyonları hipotalamus serbestleştirici ya da inhibe edici hormonları ile kontrol edilmektedir. Bu hormonlar hipotalamus içinde salgılanarak, median eminensekteki akson uçlarında depolanıp hipotalamik-hipofizer portal sistem damarlarıyla adenohipofize iletilirler.[6]

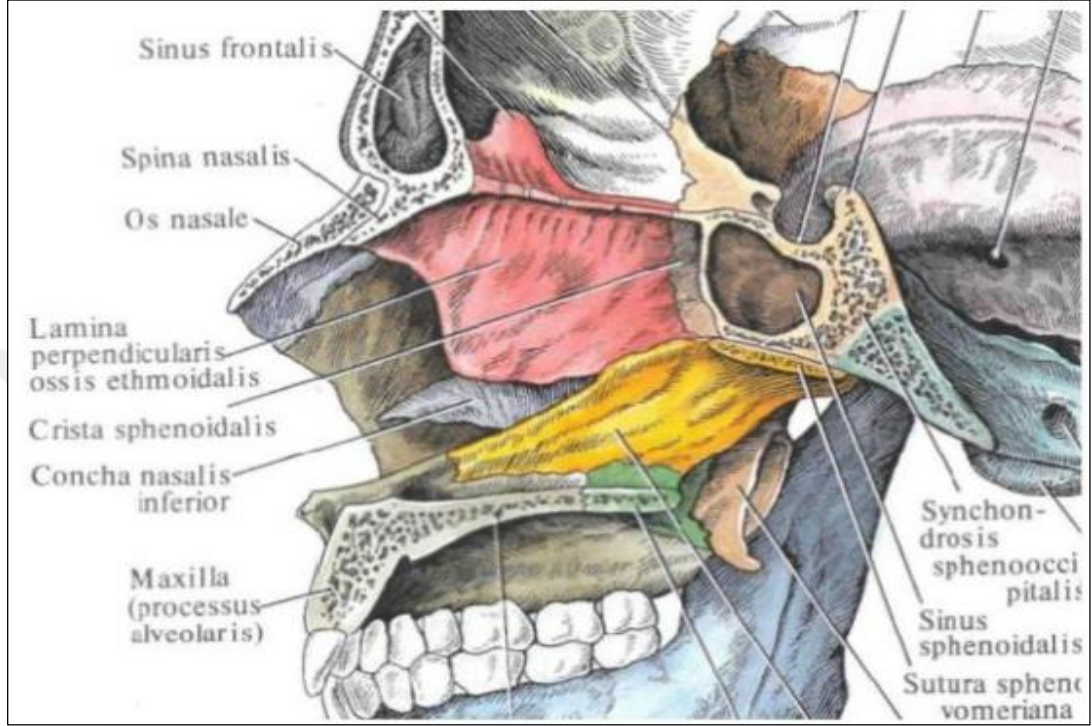
2.4. Anatomi

Hipofiz bezine yönelik yapılacak cerrahi girişimlerde ister Transsphenoidal isterse transkranial yolla olsun cerrahinin başarısı bölge anatomisine hâkim olmakla ilgilidir. Aksi takdirde ender de olsa cerrahi müdahale sırasında suprasellar veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları, kavernoöz sinüs yaralanması, görme kaybı ve ekstraoküler felç gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.[45] Transsphenoidal cerrahi yaklaşımlarda mikroskop ve endoskop kullanımının giderek yaygınlaşması bu alanın daha detaylı anatomik incelemelerini zorunlu hale getirmiştir. Transkranial ve Transsphenoidal cerrahi yaklaşımlarda anatomik farklılıkların bilinmesi çok önemlidir. Literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır [46-48]. Renn ve Rhoton 1975 yılında elli yetişkin sella ve çevre yapısını titizlikle incelemişler ve Transsphenoidal cerrahi yaklaşım için önemli varyantları araştırmışlar. Transsphenoidal yaklaşımda dezavantaj yaratabilecek varyantları belirlemişlerdir. [49] Cerrah preoperatif radyolojik incelemelerle sıklıkla bu varyantları tanımlayabilir; buna göre tekniğini, operatif yaklaşımını ve enstrüman seçimini değiştirebilir [6].

2.4.1. Nazal Kavite

Nazal kavite ortadan nazal septum ile iki ayrı boşluğa ayrılır. Bu boşlukların distal kısımları geniş, kranial kısımları dardır. Nazal kavite, inferiorda maksillanın palatin proçesi ve palatin kemiğin horizontal kısmı, lateralde süperior, orta ve inferior nazal konkalar, süperiorda kalınlığı 0,5 mm olan etmoidin kribriform plate'i, posteriorda koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulmaktadır. Nazal kavitenin Transsphenoidal cerrahi açısından en önemli duvarı kartilaj ve kemik

yapılardan oluşan septumdur. Septumun kemik yapısı, önde nazal kemiklerin vertikal çıkıntıları, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler bölümünden oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Nazal septumu oluşturan kemiklerin, sfenoid sinüsün ve sellanın lateral görünümü [50].

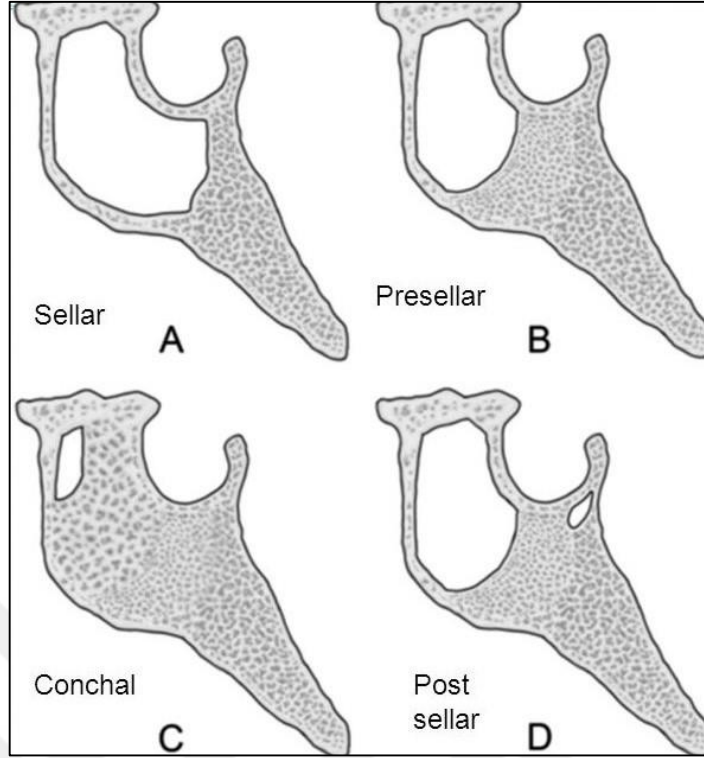
Her bir posterior nazal açıklığın ölçümü ~ 25mm vertikal ve ~ 13mm transversdir. Sınırlarını üst tarafta sfenoid kemiğin anterior açısı, alt tarafta palatin kemiğin sert damağı oluşturan horizontal tabakasının posterior kenarı, medial tarafta nazal septumu oluşturan vomer ve lateral tarafta medial pterigoid plate oluşturmaktadır. Sfeno-etmoidal reses, süperior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde yer almaktadır. Bu bölge sfenoid ostium alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinüs arasındaki bağlantı konumundadır. Sfenoid ostium yaklaşık 2-3mm çapındadır. Sfenoid sinüs tabanından 10-15mm yukarıda, nazal septumun 4-5mm lateralinde yer almaktadır. Nazal kavite, nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan müköz membranla bir kaplıdır. Müköz membran septuma doğru da kalındır, nazal kavite tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde ise oldukça ince bir yapıdadır. Nazal kavite eksternal karotis arter ve

internal karotis arterden kanlanır. Oftalmik arterin anterior ve posterior etmoidal dalları ile maksiller arterin sfenopalatin arter ve greater palatin arter dalları nazal kaviteyi besler. Nazal septumun anterior inferior parçası ise genellikle fasial arterin bir dalı olan, süperior labial arterin anterior inferior septal dalıyla beslenir. Nazal kavite oftalmik sinirin nazosilier dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dalları tarafından innerve edilmektedir. Septumun ön bölümü oftalmik sinirin nazosilier dalı, orta bölümü nazopalatin sinir ve arka üst bölümü etmoidal sinir dalları ile innerve edilir. Nazal kavite venleri, sfenopalatin ven, fasiyal ven ve etmoid venlerle ilerleyerek oftalmik venlerde son bulurlar.[51, 52].

2.4.2. Sfenoid Sinus

Sfenoid kemiğin korpusu içinde mukoza ile örtülü olan boşluktur. Genelde asimetric olan bu boşluğu ikiye ayıran septum, onu daha da asimetric hale getirir. Bazen de bir septum görülmez. Sinüsün şekli ve boyu pnomatizasyonuna göre farklılık gösterir. Doğumda kavite çok küçükken puberte sonrası gelişir ve adolosan dönemde büyüyerek gerçek boyutuna ulaşır. Gelişimi sırasında sinüs tavanının arka kısmı çukurlaşarak hipofiz bezi yerleşir. Bazen bu çukurlaşma meydana gelmez ve daha düz bir plato şeklinde olabilir. Sfenoid sinüsün yan duvarında optik kanalın oluşturduğu kabarıklık ve bu kabarıklığın üstünde ve altında resessus supraoptikus ve resessus infraoptikus yer alır. Daha arkada ve alt kısımda ise internal karotid arterin oluşturduğu kabarıklık vardır. Ön duvarın üst bölümünde sinüsün meatus nasi superiora açıldığı delik görülür. [53] Sfenoid sinüs gövdesini, orta hat inferiora rostrum, anteriora sfenoid krest belirler. Rostrum; vomer, etmoidin perpendiküler laminası ile sfenoid kristalarla etkileşim içindedir. Sfenoid sinüsün iki oval deliği paramedian pozisyonda anterior yüzdendir ve ortalama çapı 3,3x2,3mm'dir. Sfenoid sinüsün osteumlarını içeren sfenoetmoidal resesler yetişkinlerin %48,3'ünde ileri derecede gelişmiştir. İnternal karotid arter sfenoid kemiğin lateral yüzeyine komşudur ve karotid arterin intrakavernöz parçası bu kemikte karotid sulkusta ilerlemektedir. Nadiren de olsa (%8) sinüs yan duvarının bir kısmı açık olabilir ve olguda sinüs boşluğu ile a. Karotis internanın sifonu arasında sadece bir mukoza

tabakası yer alır. Bu varyasyon cerrahi açıdan ciddi tehlike arz etmektedir. [54] Optik kanallar, sinüsün süperolateral kısmında çıkıntı meydana getirirler. Planum sfenoidalenin dış alt kısmında oblik bir yol çizerek ilerlerler. Optik kanal altında midlateral duvarda düzgün geniş çıkıntı şeklinde süperior orbital fissür görülür ve maxiller sinir sıklıkla inferolateral kısmında çıkıntı oluşturur. Maksiller sinir %40 olguda, mandibular sinir ise %4 olguda sinüs içine protrüde olarak görülür. Trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları inferolateral kısımdadır ve iyi pnömatize olmuş sinüslerde sinüs içine taşabilirler.[55] Transsphenoidal cerrahi için sfenoid sinüsün pnömatizasyon derecesi büyük önem taşımaktadır. Erişkinde pnömatizasyon derecesine göre konkal, presellar, sellar ve postsellar olarak sfenoid sinüsün dört tipi bulunmaktadır (Şekil 2). Konkal tipte sinüs çok küçük bir boşluk biçimindedir ve sella tabanının aşağısında en az 10mm'lik solid bir kemik tabakası bulunmaktadır. Konkal tip erişkinlerde ender görülür ve genelde 12 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Presellar tipte sinüs sellanın önünde yer alıp arkaya kadar uzanmayan sinüs çeşididir. Sellar tip en yaygın tiptir ve iyi pnömatize olmuştur ve sellanın altına kadar uzanır. Postsellar tipte ise sinüs dorsum sellaya kadar uzanmaktadır. Görülme oranları; %54,7 sellar, %22,3 postsellar, %21 presellar ve %2 konkal tip. Sfenoid sinüsün ostiumundan sella tabanının en yakın noktasına kadar olan uzaklık sfenoid sinüsün derinliğidir. Erişkinde kavitenin ortalama anterior-posterior çapı 17mm (12-23mm) dir. Transsphenoidal cerrahide sella tabanının kalınlığı önemli bir ölçümdür. Sellar tip sinüste sella tabanının kalınlığını 0,1-0,7mm (ortalama 0,4mm), presellar tipte ise bu kalınlık 0,3-1,5mm (ortalama 0,7mm) kadardır. Sfenoid sinüsün içindeki septalar şekil, kalınlık, lokasyon ve sellar tabanla ilişkisi açısından farklılıklar gösterirler. Transsphenoidal cerrahide ameliyat öncesi cerrah tarafından septaların sinüs içinde pozisyonun iyi bilinmesi cerrahiyi kolaylaştırırken operasyonun daha güvenilir şekilde yapılmasını sağlar. Örneğin septa, sella tabanında orta hatta yakın yerleşmiş ise bu Transsphenoidal yaklaşımda sella tabanının açılmasını belirgin bir şekilde daha güvenilir kılar. İnceleme koronal ve aksiyel planda bilgisayarlı tomografiyle (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme ile (MRG) yapılmaktadır. [55, 56].



Şekil 2. Sfenoid Sinüs Tipleri [57].

2.4.3. Sella Tursika

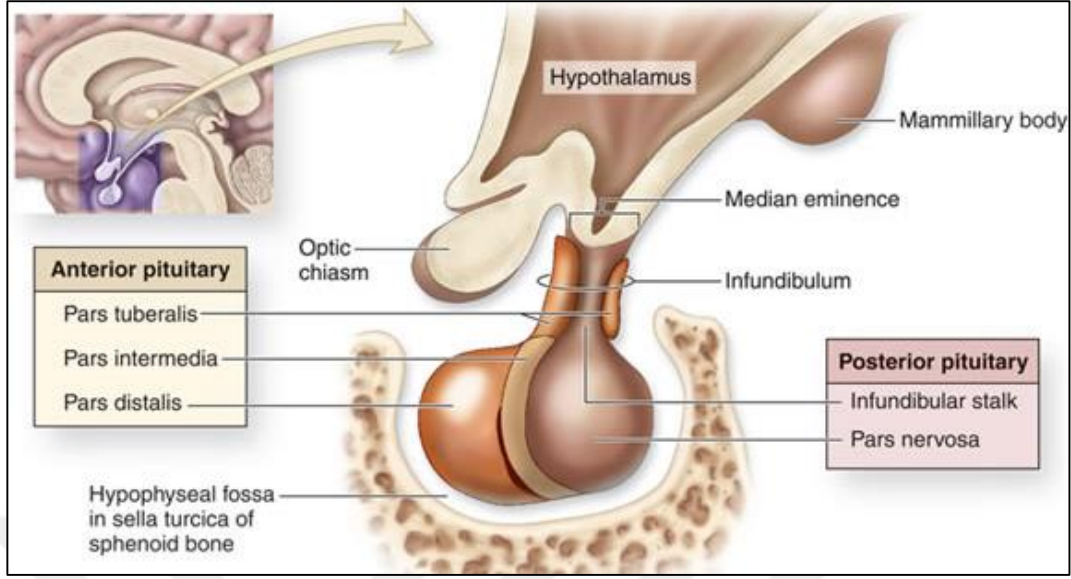
Sella tursika, sfenoid kemik üst yüzey posteriorunda ve orta hatta bulunan ‘U’ şeklindeki çukurdur. Sella tursikanın orta kesiminde bulunan çukurluk pituiter fossa adını alır. Pituiter fossanın anterior kesimindeki enine geniş kabartı tüberkülüm selladır ve bu yapının her iki kösesinde bulunan küçük çıkıntılara anterior klinoid proses denir. Sella tabanının anterior yüzünde anterior klinoid prosesin hemen altında iki küçük çıkıntı halinde orta klinoid prosesler bulunur. Pitüiter fossanın posteriorunu sınırlayan geniş çıkıntı dorsum selladır ve bunun iki kenarındaki çıkıntılar posterior klinoid proses adını alır. Sellanın genişliği sella tabanının horizontal genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tüberkülüm sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir. [17, 18]

2.4.4. Diafragma Sella (Sellar Diyafram)

Sella Tursika'nın tavanını oluşturur ve hipofiz bezini üstten çevreler, ortasındaki açıklıktan pitüiter hipofiz sapı geçer. Diafragma sella, infundibulum etrafında incedir, periferde doğru biraz kalınlaşır. Renn ve Rhoton, anatomik çalışmalarda, olguların %38'inde diafragmanın kalınlığının duranın bir yaprağının kalınlığına eşit olduğunu gözlemlemişler fakat diğer %62'sinde diafragmanın oldukça ince olduğunu saptamışlar. Aynı çalışmada, diafragma açıklığı olguların %56'sında 5mm veya daha fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada belirtildiği üzere, araknoid membran, hastaların hemen hemen yarısında diafragmanın açıklığından Sella Tursika'ya protrüde olur. Cerrahi sırasında yanlışlıkla açılırsa olursa Rinore görülebilir [58].

2.4.5. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi; kırmızımsı gri renkte, ortalama transvers çapı 12mm, ortalama ön arka çapı 8mm ve ağırlığı yaklaşık 500mg olan oval şekilli bir endokrin bezdir. Hipotalamusun tüber cinereumuna ait olan ve infundibulum olarak adlandırılan koni şeklindeki bir alt uzantı ile devam eder. Bu uzantıya hipofizin stalkı (sapı) da denilir ve hipofizin ön üst kısmını chiasma opticumdan ayırır. Hipofiz, sfenoid kemikteki fossa hypophysialis içerisinde yer alır ve üzerini dura mater uzantısı olan diaphragma sellae kaplar. Diaphragma sellanın ortasında foramen diaphragmatis olarak adlandırılan bir açıklık bulunur ve buradan hipofizin stalkı geçer; bu yapı genellikle orta hattan değil, dorsum sellae'ye daha yakın ve yatık biçimde seyreder. Anterior lob, pitüiter hipofiz sapının alt bölümünü çevreleyerek pars tüberalisi oluşturur (Şekil 3).



Şekil 3. Hipofiz bezinin anatomisi [59].

Posterior lob oldukça yumuşak ve sellar duvara yapışıktır. Üçüncü ventrikülün ventral çıkıntısının üzerindedir. Burası genelde myelinize olmayan aksonlardan ve hipotalamik nükleusları içeren hücrelerden meydana gelir. Hipofiz bezinin genişliği, insanların çoğunda derinliği veya uzunluğuyla aynı ya da biraz fazladır. Alt yüzeyi genellikle sella tabanının şeklindedir fakat dış ve üst kenarları farklılık gösterir. Eğer diafragma açıklığı geniş ise bez üst tarafta hipofiz sapının çevresinde konkav olma eğilimi gösterir. Üst yüzeyi karotid arterin lateral ve posterior basısının neticesinde üçgen şeklini alabilir [56, 60].

2.4.6. Hipofizin Damarları ve Portal Sistemi

Hipofiz bezinin arterleri internal karotis arterin dalları olan arteria hypophysialis süperior ve inferiordan, direkt olarak internal karotis arterin intrakavernöz dallarından ve posterior kommunikan arterden gelmektedir. Arteria hypophysialis inferior sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir fakat arteria hypophysialis süperior her iki tarafta birkaç taneden oluşur. Arteria hypophysialis inferior, internal karotis arterden kavernöz sinus içerisinde çıkar, arteria hypophysialis süperiorlar ise internal karotis arterin supraklinoid kısmından, anterior serebral ve posterior serebral

arterden çıkmaktadırlar. Arteria hypophysialis inferiorlar medial ve lateral olarak dallara ayrılır ve infundibulumun çevresinde arteriyel bir halka meydana getirirler. Bu halkadan başlayan ince dallar nörohipofizin içine girerek onun kapiller yatağını besler. Arteria hypophysialis süperiorlar ise eminensia mediana, infundibulumun üst parçasını ve trabekulanın arterleri vasıtasıyla infundibulumun alt parçasını beslerler [6].

Nörohipofiz içerisinde uzanan kapiller ağ, her iki arteriyel sistem tarafından oluşturulmuştur. Eminensia mediana ve infundibulumun arterleri özellikle infundibulumun üst kısmında kompleks yapıya sahip bir kapiller ağda son bulurlar. Eminensia medianada bir eksternal ve bir de internal (derin) pleksus bulunur. Arteria hypophysialis süperiorlar tarafından beslenen eksternal pleksus, infundibular pleksus ile devam eder ve adenohipofize doğru uzanan uzun portal damarlar tarafından drene edilir. İnternal pleksus daha derinde yer alır ve eksternal pleksus tarafından beslenir. İnternal pleksus arka tarafta infundibular kapiller yatakla devam eder ve eksternal pleksus gibi uzun portal damarlarla drene edilir. Kısa portal damarlar infundibulumun alt kısmından adenohipofize doğru seyretmektedir. Her iki tip portal damar, adenohipofizdeki sekretuvar hücre kordonlarının arasında bulunan vasküler sinüzoidlere açılır ve bu hücrelerin kan ihtiyacının önemli ölçüde karşılar. Bu sinüzoidlerin kapillerlerden daha geniş olduğu görülmüştür. Korozyon spesmenleri incelemelerine göre adenohipofizin pars intermediasının avasküler olduğu düşünülmüştür. Nörohipofizin venöz drenajı üç olası yolla gerçekleşir [56, 61]:

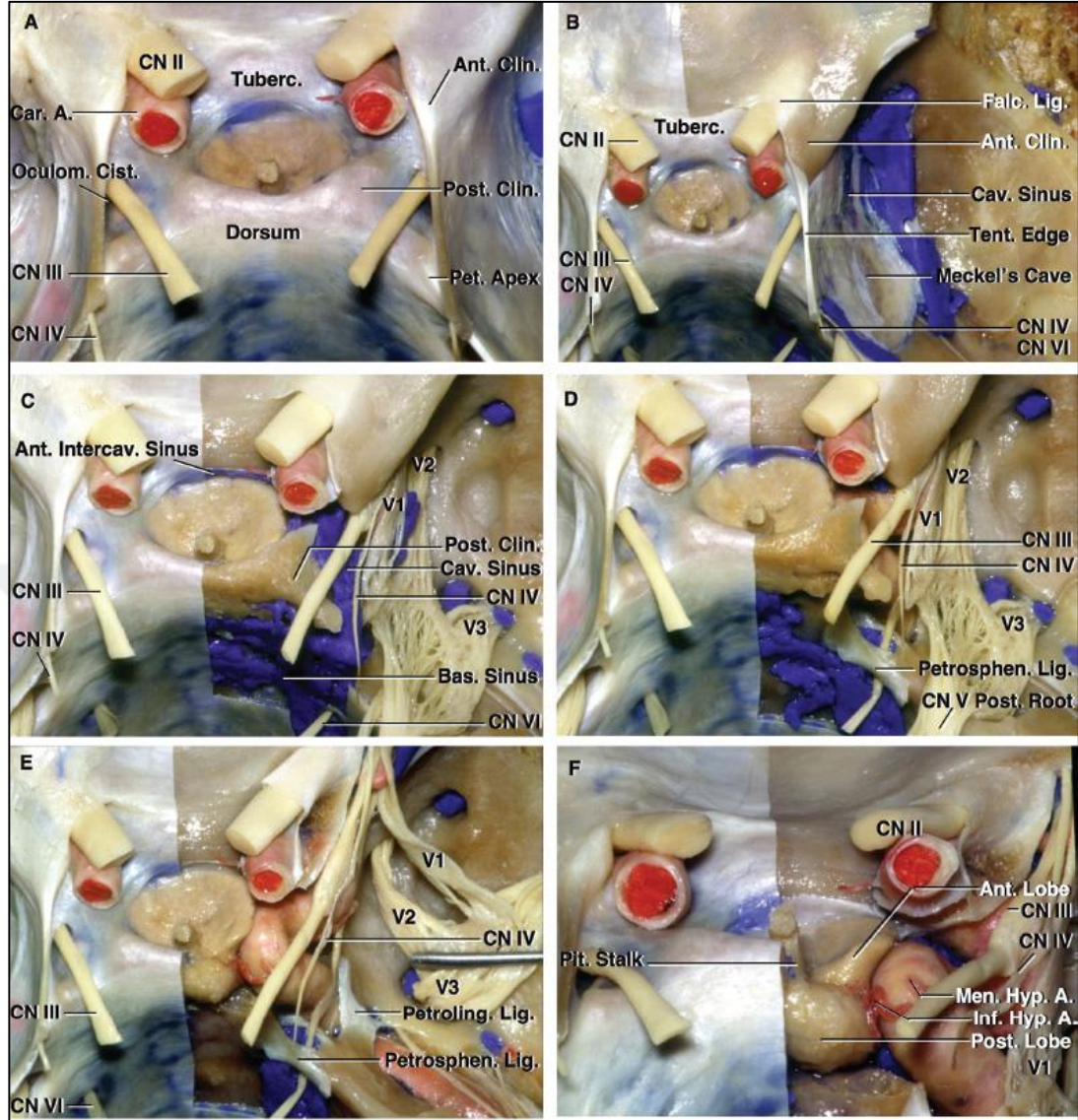
- Uzun ve kısa portal damarlar aracılığıyla adenohipofize.
- Geniş vena hypophysiales inferiores aracılığıyla dura venöz sinüslerine.
- Eminensia medianaya gelen kapillerler aracılığıyla hipotalamusa.

2.4.7. Komşu Nörovasküler Yapılar

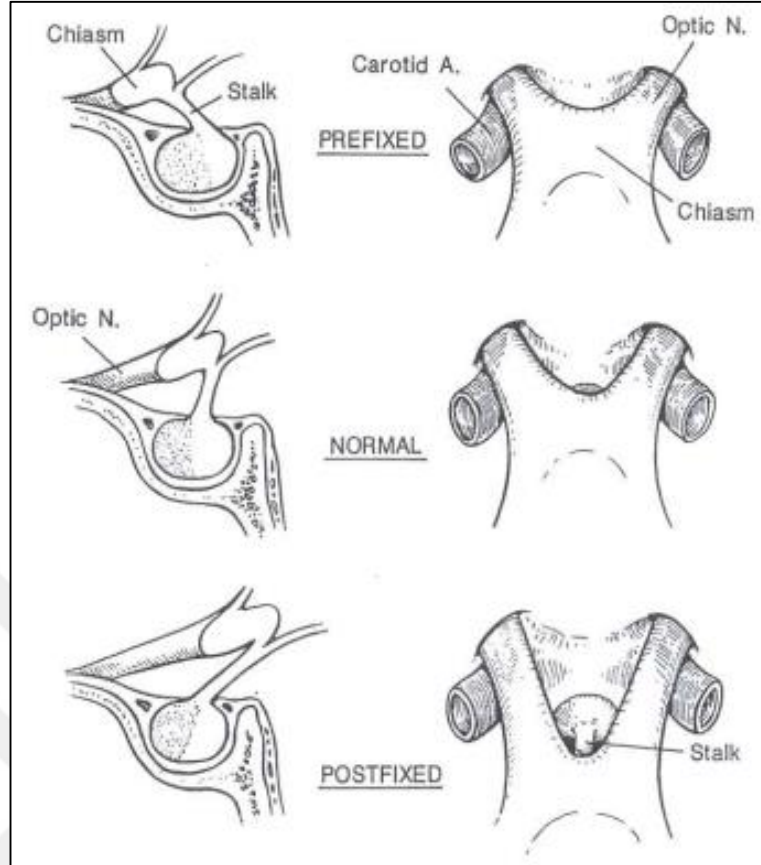
İnternal karotid arter, petröz apekteki karotid kanaldan çıktıktan sonra Gasser Ganglionu'nun hemen medialide bulunur ve gangliondan sadece dural bir kılıfla ayrılmaktadır. Daha sonra yukarı, öne ve içe doğru uzanarak Sella Tursika'nın lateral bölümüne ulaşır ve kavernoöz sinüse girer. Genellikle hipofiz bezinin dış yüzü ile

karotid arter ayrıdır. Renn ve Rhoton yaptıkları çalışmalarında, arter bezin içine girmemişse bez ve arterin arasındaki mesafeyi 1-7mm arası (ortalama 2,3mm) olarak hesaplamışlardır. [58] Kavernöz sinüs içinde karotid arter en medialde seyreder. İnternal karotid arter, kavernöz sinüsten anterior klinoid prosesin medial yüzeyi boyunca çıkarak anterior insisural aralığa doğru uzanır. Daha sonra posterior, süperior ve lateral yönde uzanarak anterior perfore substance altındaki bifurkasyonunu yapar sonrasında önce optik sinir ve kiazmanın altında ilerler, daha sonra ise lateraline geçer. Optik sinire, kiazmaya ve 3. ventrikül tabanına doğru dallar verir. Bu dallar internal karotid arter ve optik sinir arasında bulunan mesafeden geçer. Karotid arterin orta hatta yakınlığı hipofize yapılacak cerrahi müdahale için çok önemlidir. Hipofiz komşuluğundaki iki karotid arter arasındaki mesafe ortalama 12-14 mm'dir. İki karotid arter arasındaki en kısa mesafe %82 supraklinoid alanda, %14 kavernöz sinüste, %4 oranında sfenoid sinüste tespit edilmiştir. [62] Kavernöz sinüsler; sfenoid sinüs, sella ve hipofiz bezinin her iki yanında yer alırlar. Kavernöz sinüsün dış duvarının üst kısmında okülomotor ve troklear sinir geçerkenerken, alt kısmından ise trigeminal sinirin 1. ve 2. dalları seyretmektedir. Oftalmik sinir ile karotis arasında n. abducens bulunur. Kavernöz sinüsün iç duvarı, sfenoid kemiği çevreleyen periost tarafından meydana getirilmiştir. Kavernöz sinüsün dış duvarı iki parçadan oluşur. Dış kısmı temporal duradan oluşurken iç kısım ise konnektif dokudan ve 3.,4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur. Önde fissura orbitalis süperiordan giren oftalmik venlerle başlayan sinüs, arkada sinüs petrosus süperior ve inferiorlara açıktadır. Sella içindeki interkavernöz sinüsler hipofiz bezi ile olan ilişkisine göre anterior interkavernöz sinüs ve posterior interkavernöz sinüs olarak isimlendirilirler. Anterior interkavernöz sinüs posteriordan daha büyüktür, varyasyonel olarak biri ya da ikisi birden görülmeyebilir. İnterkavernöz sinüsler %76-86 oranında hipofizin anterior dural yaprağında, %32 oranında da inferior veya posteriorunda gözlemlenmiştir. Anterior interkavernöz sinüsler sıklıkla diafragma sella ile hipofiz bezinin ön yüzü arasındaki aralıkta bulunur, %10'u aşağı doğru uzanıp anterior yüzeyin bir kısmını örtebilir. İnterkavernöz sinüslere sirküler sinüsler olarak da adlandırılır. Anterior venöz sinüslerin büyük olmaları, Transsphenoidal hipofiz cerrahisini güçleştirmektedir. [62] Optik kiazma, üçüncü ventrikülün tabanı ve ön duvarının birleşme bölgesinde yer alır. Üzerinde anterior serebral arter,

anterior komunikan arter, lamina terminalis ile üçüncü ventrikül bulunur. Optik kiazmanın arkasında tüber cinereum ve infundibulum, dışında internal karotid arterler, altında da diafragma sella ve hipofiz bezi bulunur. Optik kiazma ve lamina terminalis arasında üçüncü ventrikülün suprakiazmatik resesi yer alır. İfundibular reses optik kiazmanın arkasında yer alır ve hipofiz sapına doğru uzanmaktadır. Optik kiazmanın tipine göre sella ile olan ilişkisi farklılık gösterir ve bu hipofize transfrontal yaklaşım için kritik önemi arz etmektedir. Normalde kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerinde yer alırken, prefikse kiazma, tüberkülüm sella üzerinde; postfikse kiazma, dorsum sella üzerinde yer alır. Normal kiazma %70 oranında görülür, %30'unda ise aşağı yukarı eşit oranda postfikse ve prefikse kiazma görülmektedir (Şekil 4). Normal kiazma varlığında bile tüberkülüm sellanın büyük olması, sellaya ulaşımı bir miktar kısıtlamaktadır. Tüberkülüm sella düze yakın olabileceği gibi yukarı doğru 3mm'ye kadar çıkıntı yapabilir ve posteriora, normal kiazma sınırına uzanabilmektedir. Prefikse kiazmada süperiora doğru uzanan tüberkülüm sella, Transsphenodial yaklaşımı engellemezken transkranial yaklaşımda suprasellar alana ulaşmayı kısıtlar. [63] Karotid arter ve optik sinir klinoid proses anteriorunun medialinde yer alır. Karotid arter kavernöz sinüsün hemen altından ve optik sinirin biraz lateralinden çıkmaktadır.[6]



Şekil 4. Sellar bölgenin nörovasküler komşulukları [64].



Şekil 5. Kiazma Tipleri (108) [65].

2.5. Epidemiyoloji

Hipofiz adenomları gliomlar ve menenjiomlardan sonra en sık görülen primer beyin tümörleri sıralamasında üçüncü sıradadır ve primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluştururlar [66, 67]. Otopsi çalışmalarının bulguları ise normal popülasyonun %20-25'inde mikroadenomların bulunabildiğini göstermiş, bu bilgi ilerleyen yıllarda MR incelemeleri ile doğrulanmıştır. [67-69] Adenomlar en sık 3-5. dekatlarda görülür. [66, 69] Bu spektrumun erken yıllarında fonksiyonel adenomlar yer almakta iken ilerleyen yıllarda (hormon üretmeyen) nonfonksiyonel adenomların sıklığı artmaktadır. Pediatrik çağda hipofiz adenomları oldukça nadirdir.[66] Cerrahi serilerde hipofiz adenomları pediatrik yaş tümörlerinin % 2'sini oluşturmaktadır. [70] Adenom olgularının %3'ünde otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans gösteren Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu görülür. MEN sendromlu olguların ancak %25'inde hipofiz adenomları görülmektedir ve görülen

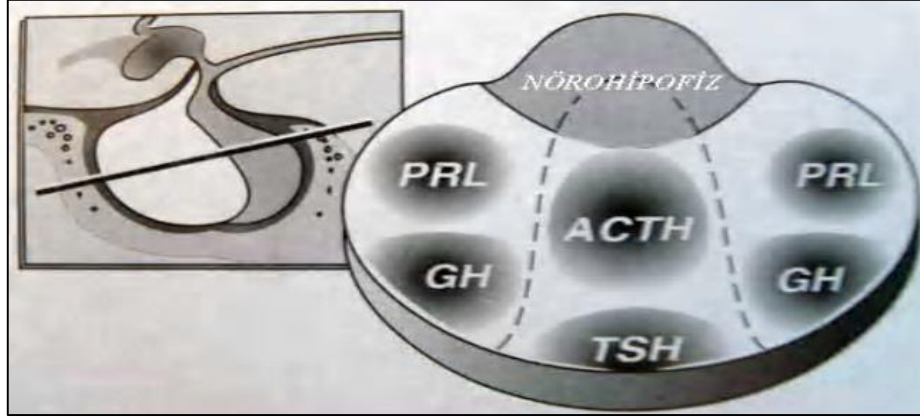
olgular çoğunlukla PRL veya GH salgılayan hormonal aktif adenomlardır. [71] Yine son yıllarda MEN sendromu dışında kalan ailesel hipofiz adenomları Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA) olarak adlandırılmakta ve Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) geni ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [4, 72, 73].

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluşturur ve bu oranın biyokimyasal analizlerin ilerlemesi, görüntüleme yöntemlerinin artması ile bazı serilerde %20-25'e kadar çıktığı görülmektedir. [74] Her 100.000 kişide epidemiyolojik tahminlere göre yıllık insidans 8.2 ile 14.7 yeni olguyu işaret etmektedir. [75] Yapılan otopsi çalışmalarına (nonselektif) göre genel popülasyonun %20-25'inde hipofiz mikroadenomu olduğu saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında görülmekle beraber özellikle 30-60 yaş arasında yüksek oranda rastlanmaktadır. Genel bir kural olarak nonfonksiyonel adenomlara ileri yaşlarda daha sık rastlanırken fonksiyonel tümörler daha genç yaşlarda görülmektedir. Yetişkinlere göre çocukluk çağında daha küçük boyutlarda olup sıklıkla hormon aktivitesi göstermektedirler. Hipofiz adenomları tüm pediatrik beyin tümörlerinin sadece %2'sini oluştururlar. Çocukluk çağında kitle etkisi gösteren nonfonksiyonel adenom olgusu oldukça nadir olarak izlenmektedir. Dokuda görülen hasar ile GH salınımında azalma ve buna bağlı olarak gelişme geriliği görülebilmektedir. Çocukluk çağında pür GH salgılayan adenomlar genellikle ender olarak görülürken ve genelde PRL ve GH salınımı ile beraber görülmektedir. Birçok cerrahi seride pitüiter adenomların kadınlarda, özellikle premenapozal dönemde daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Pitüiter tümörlerde genetik yatkınlık, nadir görülen multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) ile sınırlı olduğu görülmüştür [6].

2.6. Patoloji

Hipofiz adenomları, anterior adenohipofiz hücrelerinden köken alan sellar ve parasellar bölgenin en sık görülen benign tümörleridir. [55] Anterior adenohipofiz, morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak posterior nörohipofizden farklı özellik taşımaktadır. Her ikisi de neoplastik transformasyon gösterebilirler. Nörohipofizin primer tümörleri nadir görülür ve bunlar nöroaksın farklı bir yerinden

kaynaklanan tümörlerle benzerlik gösterirler. En sık karşılaşımıza çıkan granüler hücreli tümörler, gliomlar ve hamartomlardır. Nörohipofiz metastatik tümörlerin en sevdiği intrasellar bölge olma özelliği gösterir. Hipofiz bezinin %80'nini oluşturan adenohipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tüberalisden meydana gelir. Çok hassas bir şekilde regüle edilen hormon sentez ve salınım yeridir. Adenohipofiz fonksiyonel ve yapısal olarak beş farklı sekretuar hücre tipinden meydana gelmektedir. Bu hücreler bez içinde oldukça tutarlı bir topografik dağılım göstermektedirler. Bu hücreler GH salgılayan somatotrop, PRL salgılayan laktotrop, ACTH salgılayan kortikotrop, TSH salgılayan tirotrop, LH ve FSH salgılayan gonadotrop hücrelerden meydana gelmektedir. Transsphenoidal olarak incelendiğinde, adenohipofizin düzenli bir asiner yapı içerdiği ve her bir asinüsün farklı sekretuar hücre tiplerinden meydana geldiği saptanmıştır. Adenohipofiz içinde bölgesel olarak sınırları ayrılan bir topografik düzenleme mevcuttur. Bu topografik organizasyonun bilinmesi hipofiz cerrahisi için oldukça önemlidir. Bu sayede mikroadenomların radyolojik incelmede net olarak izlenemediği durumlarda bez içerisindeki mikroadenomları disseksiyon yolu ile araştırmada cerraha yol gösterici olmaktadır. Pitüiter glanda horizontal bir insizyon yapıldığında iki adet lateral kanat ve ikiz kenar yamuk seklinde santral kanat gözlemlenmektedir. GH salgılayan hücreler lateral kanatta ve özellikle de ön yüzeyine yakın bölgede fazla miktarda bulunmaktadır. Sıklıkla GH salgılayan mikroadenomlar buradan köken almaktadırlar. PRL salgılayan hücreler bezin her yerinde görülseler de daha çok lateral kanadın arka kısmında, hemen posterior loba komşu bölümde bulunurlar ve prolaktinomalar bu bölgeyi tercih ederler. ACTH salgılayan hücreler, adenohipofizial hücrelerin %10- 15'ini oluştururlar ve santral kanatta, posterior lobun hemen önünde yer alırlar. Adenohipofizial hücrelerin %5'inden daha azını meydana getiren tirotrop hücreler, santral kanadın ön bölümünün küçük bir kısmında yer alırlar ve burası TSH salgılayan adenomların orijin yeridir. Gonadotrop hücreler genellikle anterior lobda bulunurlar, LH ve FSH sekresyonu yapmaktadırlar; topografik yerleşim bölgesine sahip değildirler [6].



Şekil 6. Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı [76].

Kraniofarengioma gibi embriyonel artıklardan gelişen tümörler [77] çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.7. Sınıflama

Hipofiz adenomları: sitoplazmik boyanma özellikleri, boyut, endokrin aktivite, histolojik özellikler, hormon üretimi, ince yapısal özellikler, büyüme paterni ve benzeri özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. *Tinktoriyal sınıflamada*: Hipofiz adenomları, neoplastik hücrelerin sitoplazmasının boyanma özelliklerine göre eozinofilik (asidofil), bazofilik veya kromofob olarak adlandırılmışlardır. Bu sınıflama hasta izleminde yetersiz kalması nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır [78].

Makroskobik olarak tümör boyutuna göre yapılan sınıflamada, adenomlar makroadenomlar ve mikroadenomlar olarak değerlendirilmekte ve eşik değer 1 cm olarak kabul edilmektedir (Çizelge 1).

Çizelge 1. Boyutsal Sınıflama

Intrapiuter	
Invazif	Sella erode ve komşu dokula uzanıyor
Karsinom	Tek kritik uzak metastaz
Intrasellar	Mikroadenom (<1 cm)
Diffüz	Makroadenom (>1 cm) -Büyük ve ekspansif adenomlar -Erozyon yok

Fonksiyonel sınıflama, adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özelliklerinin berabaer değerlendirilip sınıflandırılması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtızsızlık gibi duumlarda kliniğe güvenilir bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır [79] (Çizelge 2).

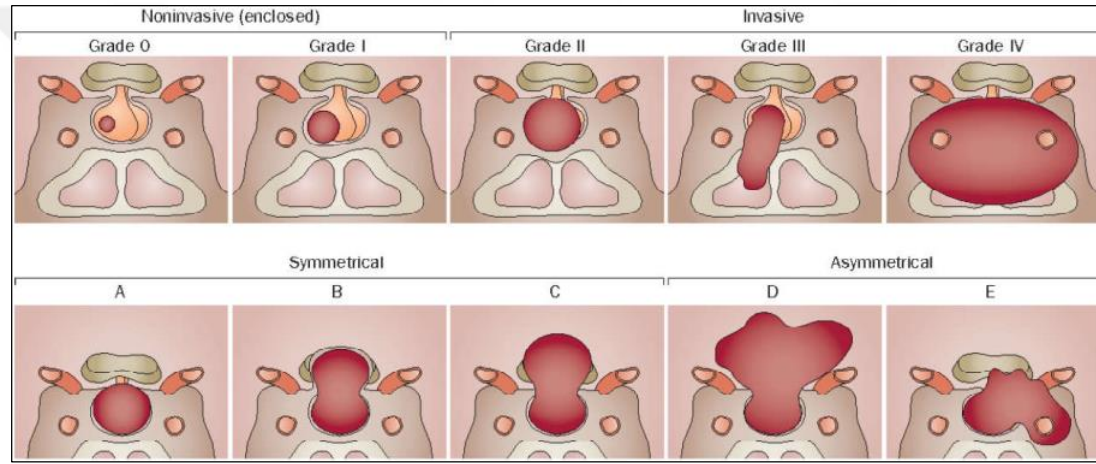
Çizelge 2. Hipofiz adenomların fonksiyonel sınıflandırması

Adenom Tipi	Frekans	E/K Oranı	İmmünohistokimyasal Profili	Klinik Görünüm
Seyrek granüllü PRL celi adenom	2.7	1:2.5	PRL	Amenore-galaktore sendromu (Kadınlarda) Sellar kitle, hipogonadizm (Erkeklerde)
Yoğun granüllü PRL celi adenom	0.04		PRL	
Yoğun granüllü GH celi adenom	7.1	1:0.7	GH, a-subünit (PRL, TSH, LH, FSH)	Akromegali
Seyrek granüllü GH celi adenom	6.2	1:1.6	GH (PRL a-subünit)	
Mixed GH hücre-PRL celi adenom	3.5	1:1.1	GH, PRL (a-subünit, TSH)	Akromegali+hiperprolaktinemi
Mammosomatotrop Adenom	1.2	1:1.1	GH, PRL (a-subünit, TSH)	
Asidofil stem cell Adenom	1.6	1:1.5	PRL, GH	Hiperprolaktinemi; nadiren akromegali
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	9.6	1:5.4	ACTH (LH, a-subünit)	Cushing hastalığı; Nelson sendromu
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	Nadir	-	ACTH	
Tirotrop adenom	1.1	1:1.3	TSH (GH, PRL, a subünit)	Hipertiroidi
Gonadotrop adenom	9.8	1:0.8	FSH, LH, a-subünit (ACTH)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz kortikotrop adenom subtip 1	1.5	1:1.7	ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle; pituiter apopleksi
Sessiz kortikotrop adenom subtip 2	2.0	1:0.2	p-endorfin, ACTH	Nonfonksiyone sellar kitle
Sessiz subtip 3	1.4	1:1.1	Anterior hipofizer adenomla herhangi bir kombinasyonu	Prolaktin salgılayan adenoma benzer (kadınlarda) Nonfonksiyone sellar kitle (erkeklerde)
Null cell adenom	12.4	1:0.7	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, a-subünit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Onkositoma	13.4	1:0.5	İmmünonegatif (FSH, LH, TSH, a-subünit)	Nonfonksiyone sellar kitle
Sınıflanamayan adenomlar	1.8	-	-	Değişken

Hipofiz adenomlarının, adenomların hacimlerine, sella görünümüne, invazyon durumlarına ve büyüme karakterlerine bakılarak Hardy-Vezina radyolojik sınıflandırılması yapılmıştır [80], (Çizelge 3), (Şekil 8).

Çizelge 3. Radyolojik-anatomik-cerrahi sınıflama

Evre 0	İntak, sınırları normal
Evre 1	İntakt, fokal bulding gösteren, mikro
Evre 2	İntakt, genişlemiş, makro
Evre 3	Kısmen sella erode, invaziv
Evre 4	Tümüyle erode



Şekil 7. Hardy -Vezina Sella Tursica sınıflandırma sistemi

2.8. Ayırıcı Tanı

Sella bölgesinde görülebilecek diğer tümörler tümörler metastatik karsinom, lenfoma, meningiom, plazmositom, germinom, olfaktör nöroblastom ve gliomlar olabilir. Hipofiz adenomları, özellikle oligodendrogliom ve epandimomları taklit edebilmektedirler. Gliomların bu bölgede çok nadiren bulunmaları ve sellayı infiltrasyonunun izlenmemesinden dolayı ayırıcı tanıda çok da önemli bir yeri yoktur. Daha da nadir olmakla birlikte ektopik suprasellar adenohipofiz dokusu da bir adenomla kolayca karışabilen yer kaplayan lezyonlardır [81].

2.9. Radyolojik Bulgular

Diğer nöroşirürjikal patolojilerde olduğu gibi sellar ve parasellar bölge patolojilerinin tanısında da görüntüleme yöntemleri vazgeçilmezdir. Önceden sık kullanılan direkt lateral sella grafileri ve pnömosefalografilerin yerini günümüzde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiler (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemeler aldı. Fakat rutin incelemelerde direkt lateral spot sella grafileri yerini korumaktadır. Sellar ve parasellar patolojilerin tanı ve ayırıcı tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olarak MRG kabul edilmektedir [6].

2.9.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sellar ve parasellar tümörlerin değerlendirilmesinde BT önemli bir tanısal yöntemdir. Günümüzde BT, daha yüksek çözünürlükte olması, değişik planlarda görüntü elde edebilmesi ve anatomik detayları daha fazla göstermesi nedeniyle yerini MRG'ye bırakmış olsa da kemik yapıları göstermedeki üstünlüğünü hala korumaktadır. Yumuşak dokuların yanı sıra kemik yapıları da yüksek çözünürlükte göstermesi, hipofiz adenomlarında BT'yi tercih edilen radyolojik tetkik durumuna getirmiştir. Makroadenomları göstermede başarılı olmasına rağmen mikroadenomlara duyarlılığının az olması MRG'ye göre dezavantajdır. Mikroadenomun kontrastlı BT ile görülme oranı %50 den azken, Gadoliniumlu MRG'de %70 oranında mikroadenomlara tanı konabilir. [82] Mikroadenom BT'de tipik olarak hipodens olarak izlenmektedir. BT'de mikroadenom bulguları: Hipofiz bezinin boyutlarının artması, hipofiz içinde hipodansite, üst yüzündeki konveksitenin asimetric olması ile birlikte pitüiter hipofiz sapının karşı tarafa doğru itilmesi ve sellar taban erozyonudur. [83] Adenoma komşu kemik yapıları ve nadir görülen kalsifikasyonları göstermede BT'nin, MRG'a karşı üstünlüğü vardır. BT'nin adenomun çevre dokusunu, özellikle kavernoöz sinüs invazyonunu her zaman gösterememesi önemli bir dezavantajdır. Adenomun sınırı ile kavernoöz sinüs arasındaki ilişkinin BT ile görülmesinin imkânsız olması da ayrı bir dezavantajdır [82, 84].

2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

2.9.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Günümüzde sellar ve parasellar bölge tümörleri için altın standart görüntüleme yöntemi MRG'dir. Yumuşak dokuları görüntülemedeki üstünlüğü, görüntülerde kemik artefaktlarının olmaması, multipleanar görüntüleme özelliği ve hastalar için iyonize radyasyon zararı içermemesi önemli avantajlarının arasındadır. MRG incelemesinde T1 ve T2 kesitlerde anterior hipofiz bezi normal beyine göre izointens görülmektedir. Serebrospinal sıvı uzun T1 relaksasyon zamanına ve bundan dolayı düşük intensiteye sahip olduğu için beyin omurilik sıvısı (BOS) hipofiz sınırı MRG'de net olarak görülür. Çoğunlukla adenomlar T1 ağırlıklı kesitlerde normal glanda göre hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde değişken yoğunlukta izlenmektedirler. Posterior hipofiz bezi hem T1 hem de T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluğunda izlenir. MRG, tümörün sella dışına uzanımını göstermekte BT'den daha üstün olduğu bir bakışa alandır. [85] İntrasellar ve parasellar patolojilere yönelik MRG incelemelerinde kontrastsız ve kontrastlı çalışmalar rutin olarak yapılmaktadır. Normal hipofiz bezi, kavernoöz sinüs ve hipofiz sapı kontrast tutmaktadırlar. MRG'de kontrast madde kullanımı ile mikroadenomların saptanması kolaylaşmıştır. Kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler üç boyutlu düşük açılı görüntülerle kombine edildiğinde mikroadenomları saptamada %90 başarıya ulaşmaktadır ve yanlış pozitiflik oranı ise çok düşüktür.[86] Mikroadenomların tipik özelliği MRG'de normal hipofiz bezinden daha az kontrast tutmasıdır. MRG: Karotid arterler, optik kiazma ve adenom ile parasellar yapılar arasındaki sınırı daha iyi gösterdiği için BT'den önemli derecede üstündür. Kontrastsız çekimlerde makro adenomlar beyine göre izointens görülürler gadolinyum infüzyonundan sonra kist formasyonu ve nekroz alanları dışında genellikle adenomda diffüz kontrast tutulumu görülmektedir. Tümör içine akut kanama varsa T1 incelemelerde hiperintens T2 incelemelerde hiper veya hipointens görülmektedirler. T1 incelemelerdeki hiperintens görünüm kanamadan 48 ile 72 saat sonra ortaya çıkmaktadır. [87, 88] Postoperatif MR görüntülemede granülasyon dokusu, skar veya greft materyalleri normal hipofiz bezinden ve rezidüel adenomatöz dokudan ayırt edilmesi oldukça zordur. Bundan

dolayı postoperatif doğru bir değerlendirme cerrahiden 6 ay sonra yapılmalıdır. Empty sellanın MR görüntülerinde T1 ağırlıklı incelemede sella Tursika içinde sinyal yoğunluğunda azalma ve T2 ağırlıklı incelemede yüksek sinyal yoğunluğu olduğu görülmektedir. Eğer pitüiter infundibulum ortaya konamamışsa intrasellar araknoid kist veya nekrotik intrasellar tümör düşünülmesi gerekmektedir [82].

2.9.2.2. Serebral Anjiyografi

Eskiden kitlenin anevrizmadan ayrımı, adenomun suprasellar veya parasellar uzanımlarını belirlemek, adenom tarafından büyük kan damarlarının tutulup tutulmadığını saptamak ve menengioma gibi vasküler parasellar tümörlerde tümörün kanlanması saptamak için daha sık kullanılan bir yöntemdir. Fakat MRG ile yumuşak dokuların yanı sıra vasküler yapıları göstermedeki başarıdan sonra konvansiyonel serebral anjiyografinin bu lezyonları değerlendirmedeki değeri azalmıştır [82, 89].

2.9.2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) araştırma çalışmalarında ve klinik uygulamalarda son dönemde giderek önem kazanan bir görüntüleme yöntemidir. PET ile invivo olarak tümörlerin biyokimyasal özellikleri ortaya konulabilmektedir. Hiperprolaktinemi ile prolaktinoma ayırıcı tanısında, özellikle prolaktin seviyesi 20 ile 200 ng/ml arasında ise, suprasellar menengioma ile endokrin inaktif adenomların ayırıcı tanısı yapılmakta ve bromokriptin tedavisine tümörün cevabının takibinde olumlu sonuçlar vermektedir [89].

2.10. Klinik Belirti Ve Bulgular

Klinik olarak hipofiz adenomları, hormon salgılanmasındaki bozukluklara bağlı ve/veya kitle etkisine bağlı semptomlar ile kendilerini gösterirler. Adenomun aşırı hormon salgılaması sonucu gelişen semptomlar: amenore-galaktore sendromu, akromegali, Cushing hastalığı ve sekonder hipertiroidizm gibi klinik tablolarını içerir. Hipofiz adenomlarının yaklaşık %75'i endokrinolojik açıdan aktiftir.

Hipofizer yetmezliğe bağlı semptomlar, hipofiz bezine ve hipofiz sapına bası yapan büyük kitlenin sonucu olaak ortaya çıkar. Hipofizer hücrelerin bu bası etkisine gösterdiği tolerans birbirinden farklıdır. İlk etkilenenler ve etkiye en hassas olanlar gonadotrop hücrelerdir. Ondan sonra tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler birbiri ardına etkilenmektedir. [90] Hipofiz adenomlarına eşlik eden hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreç olmasına rağmen hipofizer apopleksi olduğunda akut ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Tümörün büyüklüğü veya basısının derecesi ne olursa olsun hipofiz adenomları nadiren posterior hipofizer yetmezlikle klinik oluşturmaktadırlar. Kitle etkisine bağlı en önemli ve ilk semptom baş ağrısıdır. Bu durum, trigeminal sinirin ilk divizyonunun innerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlı olmaktadır. Hipofiz adenomlu hastalarda kitle etkisi ile gelişen diğer bir semptom değişik tipte görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması ile bitemporal hemianopsi meydana gelmektedir. Hastaların yaklaşık %55-75'inde bitemporal hemianopsi görülmektedir. İlk olarak süperior temporal quadranlar etkilenir, bunu sırasıyla inferior temporal quadranlar, daha sonra ise inferior nazal quadranlar izler. Olayın kronikliğine, tümörün boyutlarına, büyüme yönüne ve kiazmanın anatomik yapısına (prefikse, normal veya postfikse) bağlı olarak skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük meydana gelebilir. Suprasellar uzanım gösteren adenomlar hipotalamusa yayılabilirler, bunun sonucunda uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygu-durum bozuklukları gibi çeşitli rahatsızlıklara yol açabilirler. Üçüncü ventrikül içine ilerleyen adenomlar nonkomunikan hidrosefaliye neden olabilirler. Adenom laterale doğru büyürse okülomotor sinir basısı olur ve 3.sinir felci meydana gelebilir [91]. Lateral yayılım sonucu kavernoöz sinüsün invazyonu görülür. Genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomları ortaya çıkarırlar. Lateral büyüme sonucu mezial temporal lobun kompresyonu ve irritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere neden olabilir. Hipofiz sapı veya hipotalamusa bası yapan sellar kitlelerde sıklıkla ılımlı hiperprolaktinemiye (<150 ng/mL) rastlanabilir. İlımlı prolaktin yüksekliği ile birlikte sellar kitle varlığında hemen bir prolaktinoma tanısı konulmamalıdır. Prolaktinomalarda prolaktin düzeyi genelde 150ng/mL'nin üzerinde seyreder. Bu değerin altında

prolaktin yüksekliği küçük bir prolaktinomaya bağlı olabileceği gibi sellada yer kaplayan ve bası oluşturan bir kitleyle de ilişkili olabilir [92].

2.10.1. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomları

Hipofiz adenomları içinde en sık karşımıza çıkan grup prolaktinomalar (40-60%). Genel popölasyonda erkeklerde 1/2800, kadınlarda ise 1/1050 oranında prolaktinomayla karşılaşılmıştır. Erkeklerde daha çok makroprolaktinoma görölürken kadınlarda ise mikroprolaktinomalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadın/erkek oranı makroprolaktinomalarda 1/1 iken mikroprolaktinomalarda 20/1'dir. Erkeklerde bası bulguları ortaya çıkana kadar tanı konulamamaktadır. Bu nedenle de tanı konulduğuunda makroprolaktinoma daha sık görölür. Mikroprolaktinomalar genellikle bezin lateraline yerleşmekte ve çevre dokuya Transsphenoidal düzeyde infiltrasyon oluşturmaktadır. Prolaktinomalar çoğunlukla monoklonaldır ve yalnız prolaktin salgırlar. %10 oranında laktotrop, somatotrop veya somatomotrop hücrelerden oluşur. Prolaktin (PRL) ve GH salgırlar. Tanı konulması kadınlarda 20-40 yaşları arasında iken, erkeklerde ise daha ileri yaşlardadır. Çoğu sporadiktir, fakat multiple endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN-1) içerisinde en fazla rastlanan hipofiz adenomu prolaktinomadır. Erkeklerde genetik yatkınlık oranı daha yüksektir. Medikal tedavi ile uzun dönemde olumlu sonuçlar elde edilmektedir [93].

2.10.1.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Artmış PRL düzeyleri gonodotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan sentezini engeller. Üreme çağındaki prolaktinomalı hastalarda bu nedenle infertilite ve hipogonadizm ortaya çıkar. Prolaktinomalı hastalarda görölün bulgular: Üreme çağındaki kadınlarda libido azalması, oligo-amenore, infertilite ve galaktoredir. Aynı yaş grubu erkeklerde, libido azalması, jinekomasti, impotans ve spermatogenezin azalması sonucu infertilite meydana gelebilir. Menapoz sonrası dönemde kadınlarda galaktore, libido azalması şikayetleri ile belirti verir. Galaktore, hiperprolaktinemi olan kadınların %50-80'inde gözlenirken, puberte öncesi kadınlarda ve erkeklerde galaktoreye rastlanmaz. Spontan galaktore kadınlarda %30 oranında seyrederken

erkeklerde daha az oranda görülür. Her iki cinste de trabeküler ve kortikal kemikte hiperprolaktineminin osteopenik, osteoporotik olduğu saptanmıştır. [94] Prolaktin ile birlikte GH salgılayan adenom olması durumunda hiperprolaktinemi ve akromegalinin klinik bulguları beraber görülür. Multiple endokrin neoplazi sendromu Tip 1 (MEN-1) içinde prolaktinoma nadiren görülebilir ve bu durumda, hiperprolaktinemi bulgularına; hiperparatiroidi, gastrinoma veya insülinomanın klinik bulguları eşlik edebilir. Mikroadenomlar genellikle hiperprolaktinemi bulguları ile kendilerini gösterirler, genelde çok yavaş büyüyerek, nadiren de olsa makroadenoma dönüşürler (%7). İnvaziv özellikteki makroprolaktinomalar ise hızla büyüyerek sella tabanını erode edebilir, suprasellar, parasellar uzanım ve kavernoöz sinüs invazyonuna neden olabilirler. Büyük boyutlara ulaştıklarında bası bulguları ortaya çıkar, buna bağlı hipotalamik disfonksiyon ve hipopituitarizm, baş ağrısı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, üçüncü, dördüncü, altıncı kranial sinir felçleri, üçüncü ventrikül obstrüksiyonuna bağlı hidrosefali meydana getirebilir [6].

2.10.1.2. Laboratuvar Değerlendirilmesi

Sellar kitle ile birlikte ılımlı PRL yüksekliği (25-150ng/dl) durumunda bunun prolaktinomaya mı yoksa bası etkisine mi bağlı olduğunu ayırmak zorlaşır. Ayrıca, hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği ve sirozda da ılımlı hiperprolaktinemiye rastlanabilir. Prolaktin düzeyi 150ng/dl den yüksek ise genellikle neden prolaktinomadır. Serum prolaktin düzeyleri 1000ng/dl'nin üzerinde tespit edilir ise genellikle kavernoöz sinüslere infiltre invaziv prolaktinoma durumu mevcuttur. Hiperprolaktinemi derecesi adenomun büyüklüğü ile ilişkilidir. Serum prolaktin düzeyi 200ng/dl'nin altında olduğu durumlarda ise %80 mikroadenom görülür. [93] Bazen hiperprolaktinemi bulgularına rağmen normal serum PRL düzeyleri saptanabilir. Prolaktin molekülü üç farklı büyüklükte sınıflandırılır; 1) Monomerik prolaktin (23kDa), 2) Big prolaktin (50 kDa), 3) Big-big prolaktin (150-170 kDa). Prolaktin büyük ve çok sayıda protein molekülü ile birleşerek makroprolaktin formunu meydana getirir. Rutin tetkiklerle ortaya çıkmayan makro prolaktinemi hiperprolaktinemilerin yaklaşık %8-35'ini oluşturur. Makroprolaktineminin

Galaktore ve oligo/amenore gibi klinik semptom ve bulgular oluşturmadiğı düşünölse de makroprolaktinemisi olan hastaların %12'sinde galaktore ve oligo/amenore olabileceğı izlenmiştir. Hiperprolaktinemi olmasına rağmen klinik semptom ve bulguya rastlanmayan hastalarda mutlaka makroprolaktinemi durumu araştırılmalıdır. Makroprolaktineminin tespit edilmesi likid kromatografi veya polietilenglikol (PEG) çöktürme yöntemi ile yapılır. Çengel etkisi; serumda prolaktin konsantrasyonunun yüksek seviyede seyrettiğı durumlarda, ölçüm metodunun özelliğı ile ilgili olarak prolaktin düzeyinin yanlışlıkla düşük çıkmasıdır. İmmünoradyometrik prolaktin kitlerinde prolaktin düzeyinin yüksek olması sonucunda antikor saturasyona uğramakta ve yanlış sonuca neden olmaktadır. Özellikle makroprolaktinomalarda görülen bu durumda serum 1:100 dilüe edildikten sonra ölçüm gerekmektedir [95, 96].

2.10.1.3. Medikal Tedavi

Medikal tedavide dopamin agonistleri kullanılır (bromokriptin, lisurid, pergolid ve kabergolin vs.). Dopamin agonistleri hastaların %80'inde tümör boyutlarında en az %25 küçölme ve PRL seviyelerinde azalmaya neden olur. Tedavi başlangıcından sonraki bir-iki hafta içinde tümör çapında küçölme meydana gelir ve yıllar boyunca küçölme devam eder. Tedaviye başlandıktan sonraki ikinci-üçüncü aylarda makroprolaktinoma olgularında hipofiz MRG'si tekrarlanmalıdır. Dopamin agonistleri ile tedaviye en az bir yıl devam edilmelidir. Dopamin agonistleri ile tedavi süresince en az üç yıl prolaktin seviyesi normal sınırlarda izlenir ve hipofiz MRG görüntülemeye kitleye rastlanmaz ise dopamin agonistleri azaltılarak kesilebilir. Mikroadenomların %5-10 kadarı takip sırasında büyüyebilir. Postmenapozal dönemde mikroadenomların tedavisine gerek duyulmaz, hastalar ilaç kullanılmadan takip edilirler [6].

Bromokriptin: Bir dopamin agonisti olan ergot alkaloididir. Bromokriptin tedavisi ile hiperprolaktinematik hastaların yaklaşık %80'in de serum prolaktin düzeyleri normal seviyelere dönerken, %70'inde galaktore ve infertilite düzelmektedir. Prolaktin mRNA sentezini inhibe ederek hücre hacminde küçölmeye neden olur.

Tümör hücrelerinde apoptosizi indükleyebilir, nekroza yol açabilir, perivasküler fibrosiz ve kalsifikasyon gözlemlenebilir. Büyük makroadenomlarda tümörde hızla küçülmeye neden olur ve rinore görülebilir. Solid prolaktinomalarda tedaviye cevap kistik olanlara oranla daha olumludur. İlaç tedavisinin sonlandırılmasıyla sonrası adenom boyutlarında hızlı büyüme görülür. Tedaviye 1,25mg günlük doz ile başlanabilir. Günlük ortalama 5-7,5mg dozda tedaviye devam edilir. Başlıca yan etkiler olarak bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, nazal konjesyon, depresyon, psikoz görülebilir. Tedaviye düşük dozlarda başlanırsa bu yan etkilere daha az rastlanabilir. Seyrek de olsa kardiyak aritmi, hepatik disfonksiyon, plevral ve/veya retroperitoneal fibrosiz, plevral efüzyon neden olabilir [97].

Kabergolin: Yüksek PRL değerlerinin normal seviyesine gelmesinde ve adenom boyutlarına etki ederek kitlenin küçülmesinde bromokriptine göre oldukça etkili olan ergot alkaloidi dopamin agonistidir. D2 reseptör selektif agonistidir. Plazma yarı ömrü uzun olduğu için (60-100 saat) haftada iki kez alınabilir, ilaç kesildiğinde prolaktin değerleri yaklaşık 4 ay kadar düşük seyredebilir. Bromokriptin benzeri yan etkilerinden dolayı tedaviye en düşük dozda, haftada iki kez 0,25mg başlanır. Doz haftada 0,25mg arttırılarak haftada maksimum 3mg olacak şekilde prolaktin düzeyini kontrol altında tutan etkin doza ulaşılır [98, 99].

2.10.1.4. Cerrahi Tedavi

En tecrübeli cerrahi ellerde dahi prolaktinomaların Transsphenoidal cerrahi ile rezeksiyonu ancak %75 oranında başarı sağlayabilmekte ve nükse sık rastlanmaktadır. Prolaktinomalı hastalarda, medikal tedavi ve cerrahi tedavinin başarı oranlarının birbirlerine yakın olması, operasyon riskleri göz önünde bulundurulduğunda medikal tedaviyi ilk tercih durumuna getirmiştir. Cerrahi Endikasyonlar:

Mikroprolaktinomalar:

- Medikal tedaviye direnç veya düşük yanıt verilmesi
- Medikal tedavinin hasta tarafından tolere edilememesi
- Hastanın uzun süren medikal tedaviyi tercih etmemesi

Makroprolaktinomalar:

- Pitüiter apopleksi
- Kistik prolaktinoma
- Medikal tedaviye direnç veya suboptimal yanıt veren adenomlar
- Medikal tedavi ve radyoterapinin etkisini artırmak için tümör hacminin azaltılması amacıyla
- Adenomun küçülmesinin Rinore riski olduğu sfenoid sinüsü erode etmiş büyük prolaktinomalar
- Gebe kalma isteği (tümörün büyümesi hamile kalma olasılığının azalmasına neden olur)
- Gebelik sırasında kitle etkisinin görülmesi

Prolaktinoma teşhisi kesinleştirilememiş veya doku tanısı gerekiyorsa Mutlak cerrahi endikasyonun olduğu tartışmasız tek durum pitüiter apopleksidir. MRG'de tümör içeriğinde hemoraji ya da nekroz varlığında, dopamin agonistleriyle tümör volümünde belirgin bir azalma mümkün değildir. Kistik prolaktinomaların boyutunda da medikal tedavi ile aynı şekilde zayıf bir azalma olacağından, cerrahi tedavi seçilmelidir. Hastaların bir kısmı bromokriptinin yan etkilerini tolere edemezler. Bu durumda cerrahi tedavi seçilebilir. Medikal tedaviye direnç görülen durumlarda da cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Tedaviye direnç iki şekilde gösterilebilir. Birincisinde medikal tedaviye rağmen hiperprolaktinemiye bağlı bulgular devam eder, PRL düzeyleri kontrol altına alınamaz ve adenom büyümeye devam edebilir. İkinci durumda ise medikal tedaviyle hastanın PRL düzeyleri kontrol altına alınmasına rağmen adenom büyümeye devam eder ya da boyutunda azalma olmaz ve bası bulguları gerilemez. Sfenoid sinüse uzanan, sellayı genişçe erode etmiş büyük makroprolaktinomalarda da rinore riski nedeni ile cerrahi tedavi seçilebilir. Mikroadenomlarda özellikle PRL düzeyi 100ng/ml'nin altında ise cerrahi ile kür oranları yüksektir. Cerrahi öncesi PRL düzeyleri 100ng/ml'nin üstünde olan mikroadenomlu hastaların sadece %50'sinde kür sağlanabilmektedir. Molitch 1224 hasta içeren 31 yayınlanmış serisinde preoperatif PRL değerlerinden bağımsız olarak, mikroprolaktinomalı hastalarda endokrinolojik kür oranını %71,2 olarak bulmuştur. Makroprolaktinomalarda ise cerrahi sonuçlar çok yüz güldürücü değildir.

Molitch 1256 makroprolaktinomali hastada küratif rezeksiyon oranını %31,8 olarak bildirmiştir.[93] Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda biyokimyasal remisyon elde edilemese de bazı bulgularında azalma sağlanabilir. Hiperprolaktinemi derecesinin adenomun boyutu ile ilişkili olduğu hastalarda ve invaziv adenomlarda cerrahi öncesi serum PRL düzeyleri, cerrahi sonuç hakkında güvenilir tahminler sağlayabilir. Cerrahi öncesi PRL düzeyleri 200ng/ml'nin üstünde ise cerrahi kür oranları oldukça düşmektedir. PRL düzeyleri eşik altında olan hastalarda cerrahi kür oranları %74 ve %88 arasında iken PRL seviyeleri 200ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda cerrahi kür oranları %18 ile %47 arasında olduğu yayınlanmış birçok seride gösterilmiştir. Cerrahi öncesi 1000ng/ml'den yüksek PRL seviyeleri olan hastalarda tek başına cerrahi tedavi nadiren kür sağlar. Prolaktinomada cerrahi sonrası uzun süreli biyokimyasal kür oranları yaklaşık olarak mikroadenomlarda %91, makroadenomlarda ise %33'tür.[6]

2.10.1.5. Radyasyon Tedavisi

Radyoterapi uygulananlarda takipte hipopituitarizm gelişebileceğinden fertilité isteyen hastalarda bu tedavi son seçenek olarak değerlendirilmektedir. Büyük tümörlerin hamilelikte büyümesini engellemek amacıyla hamilelikten önce radyoterapi yapılması tavsiye edilmektedir. Agresif tümörlerde, malign prolaktinomada tümör kontrolünde radyoterapi faydalıdır. [81]

2.10.2. Growth Hormon Salgılayan Hipofiz Adenomları

GH adenomları her iki cinsten de eşit oranda görülen; çocukluk çağında gigantizm, erişkinlerde akromegaliye sebep olan; ortalama 4. ve 5. dekada tanı alan, nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4 vaka/yıl, prevalansı ise milyonda 40-60 vakadır. Hastaların %80-85'inde neden GH salgılayan makroadenom iken %15-20'sinde ise mikroadenomdur. [81]

2.10.2.1. Klinik Belirti ve Bulgular

GH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı salgılanması sonucu oluşan metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalite akromegalik hastalarda artmaktadır. Mortalitenin başta kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak 2-3 kat kadar arttığı bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ı kardiyovasküler hastalıklar sonucu, %25'i solunum sistemi hastalıkları ve %15'i ise kanser sonucu kaybedilmektedir. Tedavi ile GH düzeylerinin 2.5µg/L'den düşük değerlere indirilmesi ile mortalite oranlarının normale gerilediği gösterilmiştir. [100] IGF-1 değerlerinin de yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere getirilmesi sonucu mortalite riski önemli oranda azalmaktadır. [101] Hastaların neredeyse tamamında, karakteristik vücut lokalizasyonlarındaki kemik ve yumuşak dokularda aşırı büyüme sonucu semptomlar ortaya çıkar. Klasik olarak yüz ifadeleri karakteristiktir, yüz hatları kabalaşmıştır. Prognatizm, dudaklarda kalınlaşma, nazolabial kıvrımlarda derinleşme, burunda genişleme, artmış frontal kabartı, dental maloklüzyon ve dişler arası mesafede artış görülebilir. Dilde büyüme, nazal polipler ve yumuşak doku şişliği sonucu solunum fonksiyonları etkilenir. Laringeal hipertrofi ve paranazal sinüs genişlemesine bağlı olarak ses düşük ve derin rezonanslıdır. Horlama ve uyku apnesi gözlenebilir. Akromegalik hastaların yaklaşık %60'ında obstrüktif uyku apnesi gelişmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Yumuşak dokunun hipertrofisi nedeniyle eller ve ayaklarda aşırı büyüme vardır, el hacmi ve topukdaki yağ yastıkcığının kalınlığı artmıştır. Ter ve sebace bezlerin hipertrofisi sonucu terleri aşırı yağlı ve pis kokuludur. [81] Kas iskelet sistemi anomalilerinden özellikle artropatiler ön plandadır. Hastaların %70'inde görülen eklem ağrıları eklem kartilajında kalınlaşma, periartiküler kalsifikasyonlar ve osteofit oluşumu sonucudur. Eklem ağrısı olanların %50'sinde bu ağrılar günlük aktivitelerini kısıtlayacak kadar ciddidir. İntervertebral disk mesafelerinde dejenerasyon ve osteofit formasyonu sonucu spinal stenoz, skolyoz ve kifoz gelişebilir. Tedavi almayan hastalarda zaman içinde konsantrik miyokard hipertrofisi ve diyastolik kalp yetmezliği gelişir. Hastaların %60'ında aritmi, hipertansiyon ve valvüler kalp hastalıkları görülür. GH'nun anti-insülin, lipolitik ve anabolik etkileri nedeniyle akromegalik hastalarda lipoliz artar, kas

dokusunda glikoz tüketimi azalır ve insülin direnci gelişir. Hastaların %20-40'ında diabetes mellitus görülür. Akromegali hastaları ile malign tümörlerin birlikteliği yüksektir, özellikle kolonik karsinomlar veya premalign poliplerin görülme riski 3-8 kat artmıştır. Yapılan bir çalışmada akromegalik hastalarda gastrointestinal, beyin, tiroid ve kemik kanseri açısından insidansın arttığı görülmüştür. [102] Kolonik polipli hastaların hemen hemen tamamında ciltte akrokordonlar gösterilmiştir. Akrokordonlar, sık görülen, yumuşak, küçük, hiperpigmente pedinküle cilt lezyonlardır. Genellikle multiplee olurlar; boyunda, aksillada ve uylukta yerleşirler. Akrokordonlar çoğunlukla asemptomatik olup kozmetik şikayetlere yol açarlar. Üçten fazla akrokordon olması, erkek cinsiyet, 50 üzeri yaş, kolon kanseri için pozitif aile hikâyesi ve kolonik polip hikâyesi akromegalide kolon kanseri için önemli risk faktörleridir. [103, 104] Nodüler veya multinodüler guatr görülme sıklığı akromegalik hastalarda %25 ile %90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Akromegalik hastalarda tiroid kanserinin görülme sıklığı normal topluma göre yüksektir (%3-6). [105]

2.10.2.2. Laboratuvar

Endokrinolojik tanı kriterleri: Bazal GH düzeyi ($>5\text{ng/ml}$), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yetersiz baskılanma, serum IGF-1 düzeylerinin yüksekliğini içerir. Normalde insanlarda standart tetkiklerle ölçüldüğünde genel olarak GH değerleri $0.2\mu\text{g/L}$ 'den düşük bulunur. Sağlıklı bireylerde yaklaşık 24 saat boyunca GH salgılanmasında on kez pik olur. Gün içinde $1\mu\text{g/L}$ 'nin üstündeki değerler erkeklerde iki kez, kadınlarda ise yedi kez gözlenmektedir. Genellikle gece erken yavaş dalga uykusunda olan bu pikler sırasında GH değerleri $20-40\mu\text{g/L}$ gibi yüksek değerlere ulaşabilir. [106] GH'nun bu pulsatil salınımı akromegali tanısını güçleştirir. Somatomedin C ise günün her saatinde sabittir. Random GH düzeyi $>0.4\text{ ng/ml}$ ise akromegali düşünülmelidir. 24 saatlik GH düzeyi ortalaması $<2.5\text{ ng/ml}$ ise akromegali dışlanır. Random GH düzeyi $>0.4\text{ng/ml}$ ve artmış IGF-1 düzeyi veya 75 g OGTT sırasında en düşük GH düzeyi $>1\text{ ng/ml}$ ise akromegali tanısı konur. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun sabah aç

karnına oral olarak verilmesi sonrası glukoz ile GH değerlerinin 0., 30., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda, OGTT sırasında en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir. [107] Akromegali tanısı için OGTT sonuçlarıyla birlikte mutlaka serum IGF-1 düzeyleri de göz önüne alınmalıdır. Random olarak ölçülen GH düzeyi <0.4µg/L ve IGF-1 değeri cinsiyet ve yaşa göre normal sınırlarda ise hastada akromegali tanısı ekarte edilir. [108]

2.10.2.3. Cerrahi Tedavi

Akromegalili hastaların %80'inden fazlasında Transsphenoidal cerrahi sonrası remisyon uzun süre devam etmektedir. Remisyon elde edilemeyen hastaların çoğunluğu radyoterapi ile tedavi edilirler. Oktreotid medikal tedavisi ile bazı hastalarda başarı sağlanabilir. Tedavi hedefleri şu şekilde özetlenebilir. [109]:

- 1) GH'nun OGTT sırasında 1µg/L altında olması ve IGF-1 (cinsiyet ve yaşa uygun) değerlerinin normale gelmesi.
- 2) Baş ağrısı ve optik sinir basısı gibi adenoma bağlı kitle etkisinin kaldırılması.
- 3) Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu diğer hipofiz hormon yetersizliklerinin ortadan kaldırılması.
- 4) Hipertansiyon, kardiyomiyopati, diabetes mellitus, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması.
- 5) Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi.
- 6) Normal yaşam süresine ulaşılması. [108, 109]

Cerrahi remisyonu belirleyen en önemli kriterler: Hipofiz adenomunun boyutu ve cerrahi tedavi öncesindeki serum GH değerleridir. Preoperatif bazal GH değerlerinin 40µg/L'den daha düşük olması remisyonun sağlanabileceğini gösterir. Cerrahi tedavi ile mikroadenomların %70'inde biyokimyasal kür sağlanabilirken, makroadenomlarda bu oran %50'ye düşmektedir. Cerrahi remisyonun diğer önemli bir belirleyicisi cerrah ve cerrahi ekibin deneyimidir. [110] Cerrahi ile glikoz toleransı önemli ölçüde düzelebilmekte, artropatiye bağlı eklem ağrılarının azalması zaman almaktadır. Postoperatif değerlendirme üç aşamalıdır: Erken dönem (cerrahi

sonrası 1-3 gün), kısa dönem (cerrahi sonrası 1-12 ay) ve uzun dönemde (cerrahi sonrası 12 aydan sonra) yapılmalıdır. Akromegalide remisyon: OGTT sırasında GH değerinin $<1\mu\text{g/L}$ olması ve cinsiyete ve yaşa uygun IGF-1 değerlerinin elde edilmesi olarak kabul edilir. Adenomun cerrahi rezeksiyonundan sonra hızlı bir şekilde serum GH düzeyleri düşer. Dolayısıyla cerrahi sonrası birinci günün sabahı GH'un düzeyinin mutlak değerlendirilmesi gerekir. $\text{GH}<1\mu\text{g/L}$ olması erken kür olarak kabul edilir. Başarılı cerrahi rezeksiyon sonrası IGF-I değerlerinin normale dönmesi haftalar aldığı için erken dönemde IGF-I düzeyi değerlendirilmemelidir. Postoperatif 6.haftada IGF-I düzeyi remisyon açısından değerlendirilmelidir. [111] Prognostik açıdan kanıtlanan kriter GH düzeyinin 2.5ng/ml 'nin altında olmasıdır. GH düzeyinin bu eşik değerin altına düşmesinin akromegalide mortalitenin azalmasıyla ilişkili önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. [103] Başarılı bir cerrahi sonrası bir saat içinde GH değerleri normale döner. Postoperatif kürün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahiden sonraki 3.ay olarak kabul edilir. Serum IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu genel olarak Postoperatif 3.ayda olur. Cerrahi sonrası hemen hastalar da hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve posterior hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve gonadal aksların değerlendirilmesi cerrahi sonrası 4-12. haftalarda yapılabilir. Cerrahi sonrasında %10 oranında adenomun yeniden oluşumu ve %30 oranında hipopituitarizm gelişebilir. [109]

2.10.2.4. Medikal Tedavi

Akromegalinin medikal tedavisinde dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (okreotid, lanreotid) ve GH reseptörü antagonisti (pegvisomant) kullanılır.

Somatostatin Analogları: Oktreotid uzun etkili (yarılanma ömrü 80-100 dakika, endojen somatostatinin ise 1-3 dakika) sentetik somatostatin analogudur. GH salgılayan adenomların %95'i somatostatin reseptör 2 (SSTR-2) ve somatostatin reseptör 5 (SSTR-5) reseptörü eksprese eder. SSTR2 ve SSTR5'lere bağlanan oktreotid, GH sekresyonunu doğal somatostatine göre 45 kat daha fazla oranda

inhibe eder. Subkutan olarak uygulanır, altı aylık tedavi sonrasında akromegalik hastaların %50'sinde GH değerlerini 5µg/L'nin altına düşürür ve IGF-1 düzeyleri hastaların %70'inde normale döner. Oktreotid sonrasında hastaların %50'sinde adenom boyutunda küçülme olmaktadır. Somatostatin analogları genellikle iyi tolere edilmekle birlikte diare, abdominal ağrı, mide bulantısı, hafif malabsorbsiyon ve safra taşı formasyonu gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir [112, 113].

Kabergolin: Dopamin 2-reseptör selektif agonistidir. Tedavi sonrasında IGF- 1 düzeyleri akromegalik hastaların %35'inde 300ng/mL'ye kadar azalabilmektedir. Etkisi, somatostatin analoglarına ve GH reseptör antagonistlerine göre çok daha azdır [114, 115].

GH Reseptör Antagonisti: GH reseptör antagonisti olan pegvisomant, GH reseptörüne bağlanarak doğal GH'nin etkisini reseptör düzeyinde engeller ve IGF-1 sentezi azalır. Somatostatin analoglarına intoleransı veya direnci olan hastalarda kullanılmalıdır [114, 115].

2.10.2.5. Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi, cerrahi sonrası hastalığın nüksünde ya da devamında adjuvant tedavi olarak düşünülmelidir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 15 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife ve LINAC gibi yöntemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların 10 yıl içinde %50'sinden fazlasında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi ile hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir [116].

2.10.2.6. Yeniden Tümör Oluşması

OGTT altında GH seviyelerinin 1 ng/ml'nin altında olması ve IGF-1 değerlerinin normalizasyonu ile remisyon sağlandığında, devamlı bir remisyon genellikle elde

edilir; nadiren rekürrens eğiliminde olur. Akromegalik hastaların cerrahi tedavisinde ilk 10 yılda %8 yeniden tümör oluşumu görülür. Nüks gözlenen akromegalili birçok hasta yeniden cerrahiye adaydır. Nüks vakalarda cerrahi ile remisyon başarılamazsa adjuvant radyasyon tedavisi bir sonraki basamak olacaktır [117].

2.10.3. Kortikotrop Adenomlar

Hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloya Cushing hastalığı denir. 1932 yılında Harvey Cushing tarafından tariflenen, hipofiz tümörlerinin aşırı ACTH sekresyonu yapması sonucu gelişen hiperkortizolemik durumdur. Cushing hastalığı ile Cushing sendromunu ayırt etmenin tedavi yaklaşımında önemi vardır. Cushing sendromu nonspesifik etyolojide, herhangi bir patolojik ya da iatrojenik glikokortikoid fazlalığı durumudur. Endojen Cushing sendromunun yaklaşık %70'inin nedeni hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanmasıdır. Cushing hastalığı 3-4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Erişkinde noniatrojenik Cushing sendromu vakalarının %70'inden bu tümörler sorumlu olduğu halde, pediatrik yaş grubunda sadece %30'unu açıklar; bu yaş grubunda primer adrenal tümörler en sık görülen nedendir. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %50'ye kadar yükselebilir [118, 119].

2.10.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Cushing hastalığının klinik özellikleri, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanması sonucunda oluşur. Santripedal yağ toplanması ve kilo artışı Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Yüzde, supraklavikular bölgede ve ensede yağ depolanması sonucu ay dede yüz ve bufalo hörgücü görünümü olur. Cushing hastalığında cilt ve cilt altı dokusunun atrofisine bağlı ve bağ dokusu değişiklikleri sonucu cilt incelerek minör travmalara bile hassas duruma gelir. Kapiller frajilite artar, yüzde ve ciltte pletorik görünüm ile kolay spontan morarma meydana gelebilir. Abdomen ve yanlarında geniş mor strialar tipik olarak birçok hastada mevcuttur, hirsutizm, frontal saç dökülmesi ve nadiren hiperpigmentasyon görülebilir. Hastalarda kas atrofisi sonucu belirgin kas güçsüzlüğü ve yorgunluk tespit edilir.

Proksimal miyopati, özellikle merdiven inip çıkma veya oturup kalkma sırasında belirginleşir. [120] Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus Cushing hastalarında sık görülen klinik bulgulardandır. Osteoporoz, değişen derecelerde de olsa, sıklıkla bütün hastalarda bulunmaktadır. Kemik demineralizasyonu özellikle vertebra için önemlidir, asemptomatik hastaların önemli bir oranında kompresyon fraktürü saptanabilir. Özellikle kaburgada, ayaklarda ve pelvisde patolojik fraktür görülebilir. Üreme fonksiyonu her iki cins içinde bozulmuştur. Kortizolün direkt antigonadal etkisi ve androjen fazlalığı kadınlarda menstrual disfonksiyon ve infertilite ile sonuçlanır. Erkeklerde libido azalması ve relatif infertilite yakınmaları olabilir. Respiratuar enfeksiyonlar başta olmak üzere immunsupresyona ikincil olarak tekrarlayan fungal enfeksiyonlar sık olarak görülür ve bu hastalarda hayatı tehdit edici olabilirler. Cushing hastalığı olanlarda depresyon, mani, psikoz ve emosyonel dengesizlikler gibi psikiyatrik rahatsızlıklar oldukça sık görülür [118, 119].

2.10.3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Kortikotrop adenomlarda teşhis belli başlı üç basamaklıdır. ACTH bağımlı ya da ACTH bağımsız hiperkortizolemi ayırt edilebilir. Adenomlarda ve Cushing hastalığında endokrin profil şunları içerir: idrarda serbest kortizol düzeyi yükselir, düşük doz dexamethasone testinde kortizol suprese olmaz, yüksek doz dexamethasone testinde kortizol suprese olur ve ACTH düzeyleri ılımlı artar. Endokrin teşhiste birinci basamak hiperkortizolemiyi saptamaktır. 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü hiperkortizolemi saptanmasında ilk seçimdir. Üriner serbest kortizol, önceki 24 saatlik periyot süresince plazma serbest kortizol aktivitesini yansıtır. İkinci tarama testi, düşük doz dexamethasone supresyon testidir, hiperkortizolemiyi doğrulamak için kullanılmalıdır. Normal bireylerde, hipotalamus ve hipofizde negatif feedback inhibisyon yolu ile düşük doz dexamethasone (1-4mg) ACTH sekresyonunu suprese eder, sabah kortizol düzeyleri 5µg/dl'nin altına düşer. Hiperkortizolemi oluşturan bütün durumlarda düşük doz dexamethasone supresyonuyla kortizol seviyelerinde azalma görülmez. Çeşitli varyasyonları olan testin ayaktan takibe imkân veren en iyi formu: Hastaya gece saat 11:00'de 1mg

dexamethasone verilir, sabah saat 08:00'de plazma kortizol seviyesi ölçülür. Sabah kortizol düzeyleri 5µg/dl'nin altına düşerse Cushing hastalığı ekarte edilir. Yüksek değerlerde daha ileri supresyon testleri yapılmaktadır. Klasik test 2 gün günde 4 kez düşük doz 0,5mg dexamethasone verilir. Normal bireylerde idrar serbest kortizol düzeyi %50'nin altına düşecektir. Phenytoin, phenobarbitone, carbamezepine ve rifampisin deksametazonun klerensini artırır ve yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yine estrogen kullanan kadınlarda da kortizol bağlayıcı globulin (CBG) artışına bağlı total kortizol artışı yalancı pozitif sonuçlara neden olur. Klinik olarak Cushing sendromunu düşündüren ve hiperkortizoleminin bazı biyokimyasal özelliklerini taşıyan hastalarda pseudo Cushing oluşturan durumlar: depresyon, alkol kullanımı, eksojen obezite, hiperöstrojenemi durumları, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, gebelik ve stresdir. İkinci basamak, hiperkortizolemi nedenlerinin ACTH bağımlı olmayandan, ACTH bağımlı olanın ayırt edilmesidir. Plazma ACTH seviyelerinin ölçümü ilk ipucunu sağlar. ACTH seviyeleri primer adrenal hastalıklarda supresedir ama kortikotrop adenomları, ektopik ACTH sendromu ve bazı CRH üreten tümör vakalarında yükselir. Genellikle kortikotrop adenomlarda ACTH (80-200pg/ml) ılımlı bir artış gösterirken, ektopik ACTH üreten lezyonlarda tipik olarak > 200pg/ml'nin üzerindedir. Üçüncü basamak, ektopik ACTH'ın Cushing hastalığından ayrımıdır. Kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi, ektopik ACTH üreten lezyonlardan farklıdır. Kortikotrop adenomların glikokortikoidlerin negatif feedback etkisine cevabı devam etmektedir, yeterli büyüklükteki glikokortikoid değişikliklerinde kortikotrop adenomların sekretuar aktivitesi suprese olabilir. Klasik olarak tanımlama, standart yüksek doz 48 saatlik periyotta günde 4 kez 2mg oral deksametazon verilir, üriner kortizol veya 17-hidroksikortikosteroid ölçülür. Üriner steroid ekskresyonunun %50 azalması kortikotrop adenomları akla getirir. Yüksek dozlarda da supresyon sağlanamazsa ektopik kaynaklı ACTH veya adrenal tümör düşünülür [82, 97] Yüksek doz dexamethasone testinin daha az zaman alan tek gecelik versiyonunda gece saat 11:00'de 8mg dexamethasone verilir ve sabah plazma kortizol düzeyleri ölçülür. Bu testin Cushing hastalığı için sensitivitesi %89, spesifitesi %100 ve teşhisin doğruluğu %91'dir. [121] Yüksek doz supresyon testi kortikotrop adenomların endokrin profiliyle uyumlu olduğu halde kesinlikle hatasız değildir, zaman zaman ektopik ACTH üreten lezyonlar benzer supresyon

gösterebilir. CRH stimölasyon testi ektopik ACTH üreten lezyonlardan kortikotrop adenomların ayırımında kullanılan ek bir testdir. CRH 0,1µg/kg IV bolus şeklinde verilir. Kortikotrop adenomlu hastaların ayırımında CRH stimölasyonu ile ACTH ve kortizol seviyelerinde dramatik bir artış gözlenir. Pozitif cevap kriterleri plazma ACTH düzeylerinde %50 artış veya plazma kortizol düzeylerinde %20 artışı içerir. ACTH üreten lezyonlarda CRH stimölasyonuna cevap alınamaz. Hastaların küçük bir kısmında atipik, uyumsuz sonuçlar ya da diğer sonuçlara ulaşamadığında ek araştırmalar gerekir. Bilateral inferior petrozal sinüs örnekleme (IPS) pitüiter kaynaklı ACTH fazlalığının doğrulanması ya da dışlanmasında yararlı olabilir. [122] Eğer ACTH fazlalığının kaynağı pitüiter adenom ise ACTH konsantrasyonu IPS’de periferik kandakinden yüksek olmalıdır. Prosedür transfemoral, retrograd kateterizasyonla bilateral IPS’yi gerektirir. Kortikotrop adenomlu hastaların bazal santral-periferik gradienti hemen hemen daima 2’den büyüktür. Ektopik ACTH üreten lezyonlu hastalarda bu gradient 1,7’den daha azdır. Santral-periferik gradientin 3’den büyük olması Cushing hastalığı için diagnostiktir. IPS ile adenomun pitüiter glandın hangi tarafında lokalize olduğu belirlenir. Bilateral IPS sonrasında bir tarafın ACTH konsantrasyonunun oranı 1,5’den fazla ise tümörün ACTH konsantrasyonu yüksek olan tarafta olma ihtimali yüksektir. Newel-Price ve arkadaşları IPS’nin Cushing hastaları için sensitivitesinin %96, spesifitesinin %100 ve adenomun lateralizasyon uygunluğunun doğruluğunu %78 olarak tespit etmişlerdir. [123].

2.10.3.3. Cerrahi Tedavi

Hiperkortizolizm nedeni kortikotrop adenom olduğu tespit edildikten sonra tedavide ilk seçenek tartışmasız cerrahidir. Cushing hastalarında Transssphenoidal yaklaşım ile ACTH salgılayan mikroadenomun çıkarılması sonucunda %80 kür sağlanır. [98, 119] Hipotalamusun ve ACTH salgılayan hücrelerin fonksiyonlarının normale dönmesi ameliyattan sonra 18 ay kadar uzun sürebilir. Cerrahi öncesi radyolojik tetkiklerle tam olarak gösterilemeyen adenomlarda sellar içeriğin dikkatli ve sistematik diseksiyonu gerekir. Dura açıldığında ya da bez yüzeyi incelendiğinde adenom görülmezse, bez insize edilmeli ve eksplere edilmelidir. Dokudaki hafif renk

değişiklikleri, kıvamı ya da hipofiz bezi konturu normal bezden adenomu ayırt etmeye yardımcı olur. Cushing hastalığında adenomun vasfı kirli sarı, yumuşak kıvamda ve peteşial kanama içerir. Çoğunlukla adenomun çapı 2mm ve altındadır. Adenom görülmezse, santral mukoza kama şeklinde çıkarılarak hipofiz bezinden eksizyonel biyopsi alınır. Alınan biyopside adenom bulunmazsa bezin lateral kanatları dikkatli rezeke edilerek eksplorasyon yapılmalıdır. Bütün bunlara rağmen adenomun ortaya konamadığı yetişkin hastalarda fertilizasyon düşünmüyorsa genellikle subtotal hipofizektomi yapılır, hipofiz sapına bağlı rezidüel anterior lob dokusu bırakılır. Çıkarılan dokuda hala adenom gösterilemiyorsa her iki kavernöz sinüs ve posterior lob mutlaka değerlendirilmelidir. Postoperatif ikinci ya da üçüncü gün bakılacak sonuçlar kür sağlanıp sağlanmadığı hakkında bilgi verir. ACTH üreten adenomlar için ACTH değerinin 10- 90pg/ml olması ve sabah kortizol seviyeleri 5µg/dl (50nmol/L)'den düşük olması durumunda kür düşünülmelidir. Postoperatif sabah kortizol düzeyleri normal sınırlarda devam ediyorsa, tedavi öncesi düzeylere göre dramatik bir azalma olsa bile inkomplet çıkarılmıştır ve hastalık devam ediyordur. Operasyon sonrasında hastanın glukokortikoid ihtiyacı bir yıldan daha az sürer ise relapsın %24 oranında, bir yıldan daha fazla sürüyor ise tekrarlama riskinin %3 olacağı öngörülebilir. Cerrahi sonrasında replasman ihtiyacı olmayan hastaların yarısında relaps görülecektir. Hastalarda tedavinin başarısıyla, cushingoid özelliklerde regresyon ve pitüiter-adrenal aksın aylar içinde geri döndüğü görülür. Cerrahiyle başlangıçta kür sağlanamayan hastalarda tedavide dört seçenek vardır: Transsphenoidal eksplorasyonun tekrarlanması, medikal tedavi, radyasyon tedavisi ve bilateral adrenalectomidir. [100, 119]

2.10.3.4. Radyasyon Tedavisi

Cerrahiye yanıt alınamayan hastalarda ikinci seçenek radyoterapidir. Radyoterapi konvansiyonel veya gamma-knife şeklinde uygulanabilir. Tsang ve arkadaşları cerrahi sonrası devam eden veya yeniden tümör oluşumu görülen 29 Cushing hastasında %53 remisyon başarısı rapor etmişlerdir. Remisyon 2 yıl içinde olur, bazı vakalarda 60 ay kadar sürebilir. Gamma knife ile hastaların %50-60'ında 12-20 ay içinde hiperkortizoleminin normal sınırlara düşürüldüğü rapor edilmiştir. [124, 125]

2.10.3.5. Medikal Tedavi

Çok tercih edilen bir yöntem olmamakla birlikte steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçlar tedavide kullanılabilir. Tedaviye yanıtın değişken olması, potansiyel toksisitesi ve tedavide yakın monitörizasyon gereksinimi medikal tedavinin sınırlayıcı özellikleridir. Cushing hastalığında medikal tedavi sadece adjuvant olarak uygulanır. Cerrahi tedavi öncesinde kısa süreli olarak kortizol sentezini inhibe edebilmek amacıyla ketokonazol, metirapon veya aminoglutetimid kullanılabilir. Nadiren bilateral adrenaletomiden başka bütün tedavilere dirençli hastalarda uzun dönem medikal tedavi gerekli olabilir. İki temel ilaç grubu vardır. İlk grup santral etkilidir, ACTH sekresyonunu direkt olarak suprese eder. Cyproheptadine, bromokriptin, somatostatin analogları ve sodyum valproat bu gruptandır. İkinci ve daha etkili grup ajanlar periferik etkili adrenal blokerlerdir, adrenal steroidogenezi inhibe ederler. Ketoconazole, etomidate, metyrapone, aminoglutethimide ve trilostane bu gruptandır. [126]

2.10.3.6. Bilateral Adrenaletomi

Ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı gerektirdiğinden total bilateral adrenaletomi son tedavi yöntemi olarak tercih edilmelidir. Diğer bütün tedavilerin başarısız olduğu hastalar için ayrılmalıdır. Nelson sendromu kortikotrop adenomların klinik özelliği olarak görülür ya da sıklıkla bilateral adrenaletomiden sonra progrese olur. Cushing hastalığı nedeni ile bilateral adrenaletomi yapılan hastalarda ACTH salgılayan adenomun hızla büyümesi sonrasında %10-50 oranında Nelson sendromu gelişir. Kortikotrop adenomlarda oluşan Nelson sendromu oldukça agresif olup çoğu tipik olarak hızlı büyüyen, çevredeki dokuya invaziv makroadenomlardır. Nelson sendromunda yüksek ACTH düzeyleri ve melanosit stimulan hormonun yükselmesi hiperpigmentasyon gelişmesine neden olur. Plazma ACTH değerleri 1000 pg/ml'den daha yüksek değerlere ulaşır, baş ağrısı, görmede bozulma ve oftalmopleji tespit edilir. Hipofiz bezine yönelik cerrahi tedavi veya radyoterapi uygulanır. [69]

2.10.4. Tirotrop Adenomlar

TSH salgılayan (Tirotrop) adenomlar hipofiz bezinin hormon aktif tümörleri içinde çok nadir (%1) görülür. TSH salgılayan hücrelerin mutasyonu sonucunda gelişirler. Geniş bir yaş aralığında görülmekle beraber genel olarak 30-60 yaş arasında sık görülür ve cinsiyet ayırımı yoktur. Beck-Peccoz ve arkadaşları kapsamlı literatür incelemelerinde 280 vaka tespit etmişlerdir [111]

Başlangıç özellikleri olarak ilk guatr ve hipertiroidinin klinik semptomları ortaya çıkar. Sıklıkla primer hipertiroidizmden ayırt edilemez ve birçok hastaya yanlış teşhis konulur. Zaman içerisinde semptomlarda gerileme olsa da daha ileri dönemde adenomun boyutunun artması ile birlikte baş ağrısı ve görmede bozulma gibi bası semptomları görülür. TSH salgılayan adenomların %28'inde TSH ile birlikte GH, PRL, LH/FSH ve ACTH da salgılanır. GH, PRL ya da her ikisinin yüksek ölçülmesi hastaların üçte birinde olur, FSH ve LH yüksekliği oldukça nadirdir. Genellikle, suprasellar uzanımı olan makroadenom veya invaziv makroadenom şeklindedir. Hastaların %30'unda ise mikroadenom veya intrasellar makroadenom görülür. Hastaların yarısından fazlasında görme alanında bozukluk gösterilmiştir. Bu tümörlerde anahtar endokrinolojik özellik, TSH düzeylerinin ve dolaşımda tiroid hormon seviyelerinin yüksekliğinin gösterilmesidir. TSH salgılayan adenomu olan hastalarda, yüksek T3 ve T4 değerleri ile birlikte yüksek TSH değerleri tespit edilir. Serbest T4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz şekilde TSH yüksekliğinin olması durumunda, TSH salgılayan adenomların dışında, tiroid hormon rezistansı, ilaç kullanımı (amiodarone, amphetamine), ailesel disalbuminemi de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Tirotrop adenomlar glikoprotein alfa-subünitini aşırı miktarlarda salgırlar ve %80'ininde ölçümlerde yükseldiği görülür. Alfa-subünitin TSH'a oranının 1'i aşması tirotrop adenom lehine ek kanıttır. Tirotropin serbest bırakıcı hormon (Thyrotropin Releasing Hormone: TRH) testi de tanıda önemlidir. TRH testine negatif cevap alınması TSH salgılayan adenom tanısını güçlendirirken, pozitif test tümöral TSH salgılanmasını ekarte ettirmez. [127] TSH salgılayan adenomlarda tedavi seçenekleri, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve somatostatin analogları ile medikal tedavidir. İlk tercih cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavinin başarılı olmadığı hastalarda somatostatin analogları ile tedavi adenom

boyutunda küçülme sağlayarak etkili olmaktadır. Oktreotid veya lanreotid ile adenom boyutları küçülür, TSH değerleri düşer ve ötiroidi sağlanabilir. TSH salgılayan adenomlarda başarılı tümör eksizyonunun ölçüsü, postoperatif birinci günün sabahı TSH düzeyinin azalmasıdır. TSH nin yarı ömrü 30 dakikadır. BeckPeccoz ve arkadaşları 177 vakalık çalışmalarında yalnızca cerrahi ile %33 kür elde edildiğini, hastaların çoğunda tiotropin hipersekresyonunu kontrol için adjuvant radyoterapi gerektiğini rapor etmişlerdir [111]

2.10.5. Nonfonksiyonel (Hormon Üretmeyen) Hipofiz Adenomları

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık %25-30'unu hormon üretmeyen (nonfonksiyonel) hipofiz adenomları oluşturur. Bu tümörler 4. ve 5. dekatta erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha sık görülürler. Gonodotrop salgılayan hipofiz adenomları genellikle klinik olarak nonfonksiyonel adenom olarak kabul edilirler. [128] Bu adenomlar salgıladıkları hormonlarla tanımlanabilir klinik göstermezler. Hastalarda sıklıkla baş ağrısı, görme bozuklukları, hipopituitarizm ve bazılarında hipopitüiter yüz ifadesi görülür. En sık görülen bası semptomu görme bozukluklarıdır (bitemporal hemianopsi) ve yaklaşık hastaların %40-50'sinde tespit edilir. Hipofiz sapı basısına bağlı olarak serum prolaktin düzeylerinde hafif yükseklik tespit edilir. Nonfonksiyonel makroadenomlar %90 hastada hipogonadizme neden olurken, %80 hipotiroidi ve %60 adrenal yetmezlik gelişir. Libido kaybı daha çok erkeklerde, amenore kadınlarda görülür. Cinsel isteksizlik, yumuşak solgun cilt, kronik yorgunluk gibi panhipopituitarizm bulguları görülebilir. Nonfonksiyonel adenomun büyümesi ile progresif hipofiz fonksiyon kaybı gelişir. İlk olarak gonadotropik fonksiyon, sonra sırasıyla GH, tiroid fonksiyon ve sonunda da ACTH fonksiyon kaybı oluşur. Sonuçta progresif panhipopituitarizm gelişir. [129] Tedavide ilk tercih Transsphenoidal adenom eksizyonudur. Cerrahide amaç kitle etkisini ortadan kaldırmak ile nörolojik ve vizüel fonksiyonları düzeltmek, hipofiz fonksiyonlarını korumak ya da restorasyonunu içerir. Neredeyse bütün semptomatik, endokrin inaktif makroadenomlar genişlemiş sella Tursica sınırlarının ötesine uzanır. Nadir durumlar dışında, kavernoöz sinüs ya da orta fossa içine lateral ekstansiyon ve sifenoid sinüs içine tümör ekstansiyonuyla birlikte sellar tabanın diffüz

destrüksiyonu total çıkarmayı engeller. Her ne kadar pitüiter fonksiyonun korunması genellikle başarlarsa da operasyon öncesi defisitlerin düzelmesi çok daha zordur. Preoperatif hipopitüitarizm saptanamayan hastaların %97'si postoperatif normal hipofizer fonksiyonlarını devam ettirmişlerdir. Preoperatif endokrin defisit tespit edilen hastaların parsiyel veya komplet restorasyonunda başarı sadece %16'dır. Kalıcı diabetes insipitus komplikasyonu hastaların %3-5'inde görülebilir. Semptomatik rekürrens gelişimi hastaların az bir kısmında görülür. Wilson, adenomları ilk 2 yıl, 6 ay arayla ve sonra yılda 1 kez MRG ile görüntülemiştir. 5 yıl sonrasında yeniden tümör oluşum oranını %5 olarak tespit etmiştir. Her ne kadar daha önceleri inkomplet eksize edilen tümörlerde postoperatif radyoterapi sıklıkla uygulansa da genellikle rutin stratejide terk edilmiştir. Yavaş büyüyen lezyonlarda, semptomatik ve yeniden tümör görülen hastalarda operasyonun tekrarlanması genellikle radyoterapiye tercih edilir. Agresif özellikteki tümörler de yeniden hızlı büyüme görülebileceği için radyoterapi bu hastalarda tavsiye edilir [130, 131].

2.11. Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi yaklaşım seçimi çeşitli faktörlere bağlı olmakla birlikte, bu faktörlerden en önemlileri sfenoid sinüsün büyüklüğü, tipi ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve birbirlerine olan mesafesi, herhangi bir intrakranial tümörün varlığı ve lokalizasyonu, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir şüphenin varlığı ve öncesinde tedavi alıp almadığıdır. Transsphenoidal yaklaşım tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %96'sına uygulanabilmektedir. Adenomun anterior kranial fossa içinde önemli ölçüde uzantısının bulunması, posterior kranial fosa içine posterior veya lateral uzanımı olması ve suprasellar uzanım gösteren kum saati şeklinde olan tümörlerde küçük bir diyafragmatik açıklık rezeksiyonu engelleyeceğinden Transsphenoidal cerrahi tercih edilmemektedir. Nadir olmakla birlikte tipik olarak kum saati şeklindeki tümörlerde Transsphenoidal ya da transkranial tek bir yaklaşımla adenomun total rezeksiyonu yapılamayabilir. Bu durumlarda cerrahi yaklaşımlar kombine edilebilirler. Sellar bölgeye yapılacak cerrahi girişimler genelde üç temel gruba ayrılır [132].

1- Transssphenodial yaklaşımlar

- Endonazal submukozal transseptal Transssphenodial yaklaşım
- Endonazal submukozal septal yaklaşım
- Endoskopik Transssphenodial yaklaşım

2- Transkranial yaklaşımlar

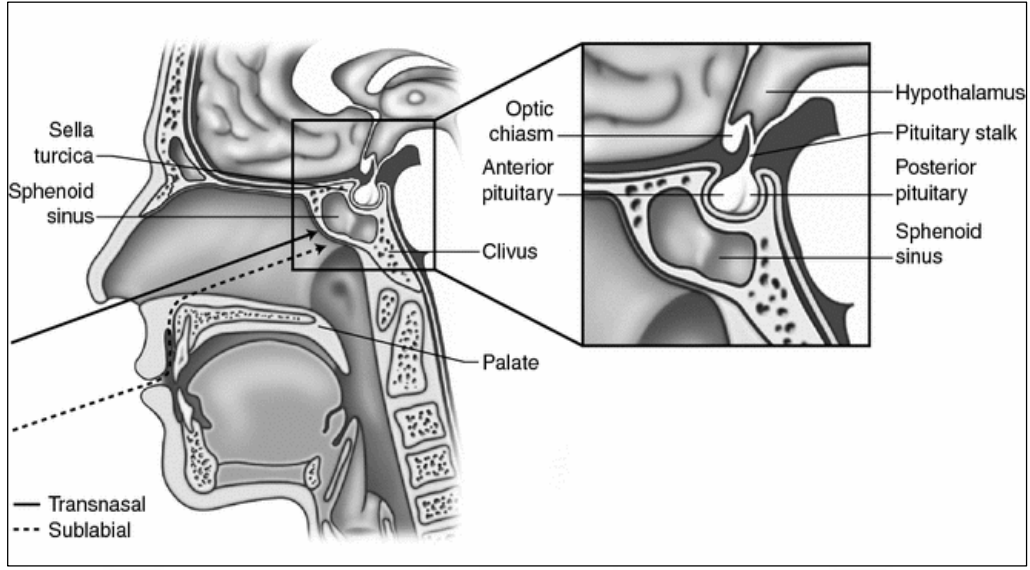
- Pterional kraniotomi
- Subfrontal kraniotomi
- Subtemporal kraniotomi

3- Alternatif kafa tabanı yaklaşımları

- Kranial
- Orbital
- Zigomatik osteotomi yaklaşımı
- Derome'nin transbazal yaklaşımı
- Lateral rinotomi ya da paranasal yaklaşım
- Nazomaxillar osteotomi ile sublabial transseptal yaklaşım
- Transetmoidal yaklaşım

2.11.1. Transssphenodial Yaklaşımlar

Sellar bölge yerleşimli lezyonlara yönelik cerrahi, uzun yıllar boyunca elde edilen tecrübeler sonucunda geliştirilerek modifiye edilmiştir. Transssphenodial yaklaşımlarda Sella Tursika'ya giden yoldaki son ortak anatomik bölge sfenoid sinüstür (Şekil 8).



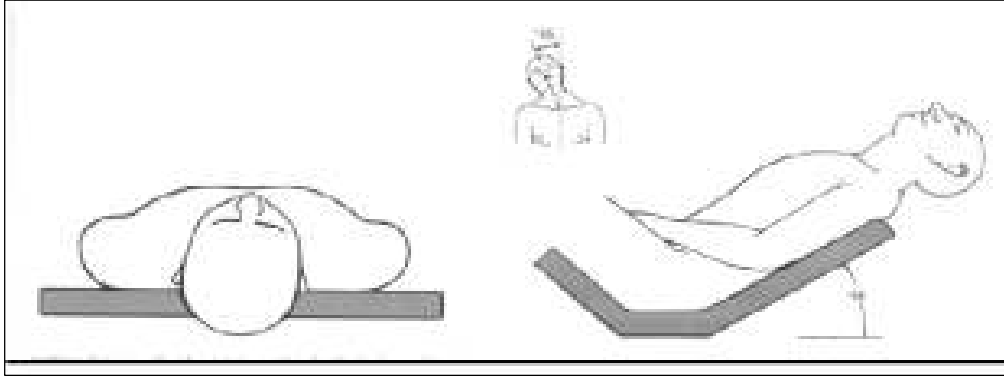
Şekil 8. Transsphenodial Yaklaşımlar

Sfenoid sinüse girmek için beş değişik yaklaşım geliştirilmiştir. Hipofiz tümörlerinin birçoğu için Transsphenodial yaklaşım tercihlerinden birinin kullanılması uygun bir seçimdir. [133, 134] Genellikle bu yaklaşım seçimi standart submukozal transseptal Transsphenodial mikrocerrahi yöntemidir. Endoskopik yaklaşımı kullanan kliniklerin sayısı son yıllarda artış göstermiştir. Sellaya cerrahi girişte en fizyolojik ve minimal travmatik yoldur, hipofiz bezi ve komşu sellar patolojilere doğrudan ve üstün bir bakış açısı sağlar. Günümüzde sella Tursikaya yapılan tüm yaklaşımlar inferior nazal yaklaşımlarla yapılmaktadır. Primer kavernöz sinüs tümörleri gibi sadece birkaç özel durumda etmoid sinüsten ekstra aksiyel yaklaşımlar kullanılmaktadır. [135]

a) Orta hat yaklaşımları (Aksiyel yaklaşımlar)

- Süperior nazal yaklaşım
- İnferior nazal yaklaşım
- Transpalatal yaklaşım

b) Ekstraaksiyel yaklaşımlar- Süperior transektmoidal yaklaşım- İnferior transmaksiller yaklaşım Hasta pozisyonu çok önemlidir ve dikkatli bir şekilde verilmelidir. Hasta yarı oturur supin pozisyonunda uzanmalı ve operasyon tarafı kalp seviyesinin üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. Baş çivili başlıkta laterale 20 derece yatırılır ve sol kulak sol omuza yaklaştırılır (Şekil 9).



Şekil 9. Transsphenodial yaklaşımda hasta pozisyonu [6].

Cerrahin görüş alanına direkt burun ve sella gelecek şekilde mikroskop ve baş ayarlanır. Bundan sonraki basamakta sfenoid sinüse giriş yöntemi belirlenmektedir. Endonazal ve sublabial yaklaşım olmak üzere iki temel yöntem kullanılmaktadır. Cerrahin deneyimine ve kitlenin büyüklüğüne bağlı olarak girilecek burun deliğinin seçimi yapılır. Büyük ve daha zor lezyonlarda sublabial insizyon geniş bir koridor sağladığı için tercih edilmektedir. [136]

2.11.1.1. Endonazal Yaklaşımlar

Sfenoid sinüse ve sellaya transnazal transseptal yöntemle ulaşılabilir, bu sayede sublabial yaklaşımdaki gingival insizyondan kaçınmakla birlikte anterior nazal çıkıntının rezeke edilmesi sonucu ortaya çıkan üst dişlerde uyumsuzluk şikâyetinin görülmesi azalır. Ayrıca vestibülde oluşan skar nedeni ile bazı takma dişleri olan hastalarda tekrar bu dişlerin yerine adaptasyonundaki zorluklardan kaçınılmış olunur. Transnazal transseptal yaklaşımın dezavantajları arasında küçük burun delikleri, eksternal alar relaksasyon insizyonu gerekmesi ve spekülüm kullanılması sayılabilir. Hastaya pozisyon verildikten sonra antiseptik solüsyonla cilt ve yüz temizlenir daha sonra, %5 kokain solüsyonuyla ıslatılmış gazlı bezler nazal spekülüm ve bayonet forsepslerle burun deliklerine yerleştirilir. 5-10 dakika nazal mukoza ile temas etmesi beklendikten sonra gazlı bezler çıkarılır. 1:200,000 epinefrin içeren %0,5 Xylocaine, nazal septumun inferior parçası boyunca ve en son nazal septumun lateral bölümlerine submukozal olarak enjekte edilir. Bu şekilde nazal mukozayı kartilaj septumdan ayırmak kolaylaşır. Küçük L şeklinde mukoza insizyonu yapıldıktan

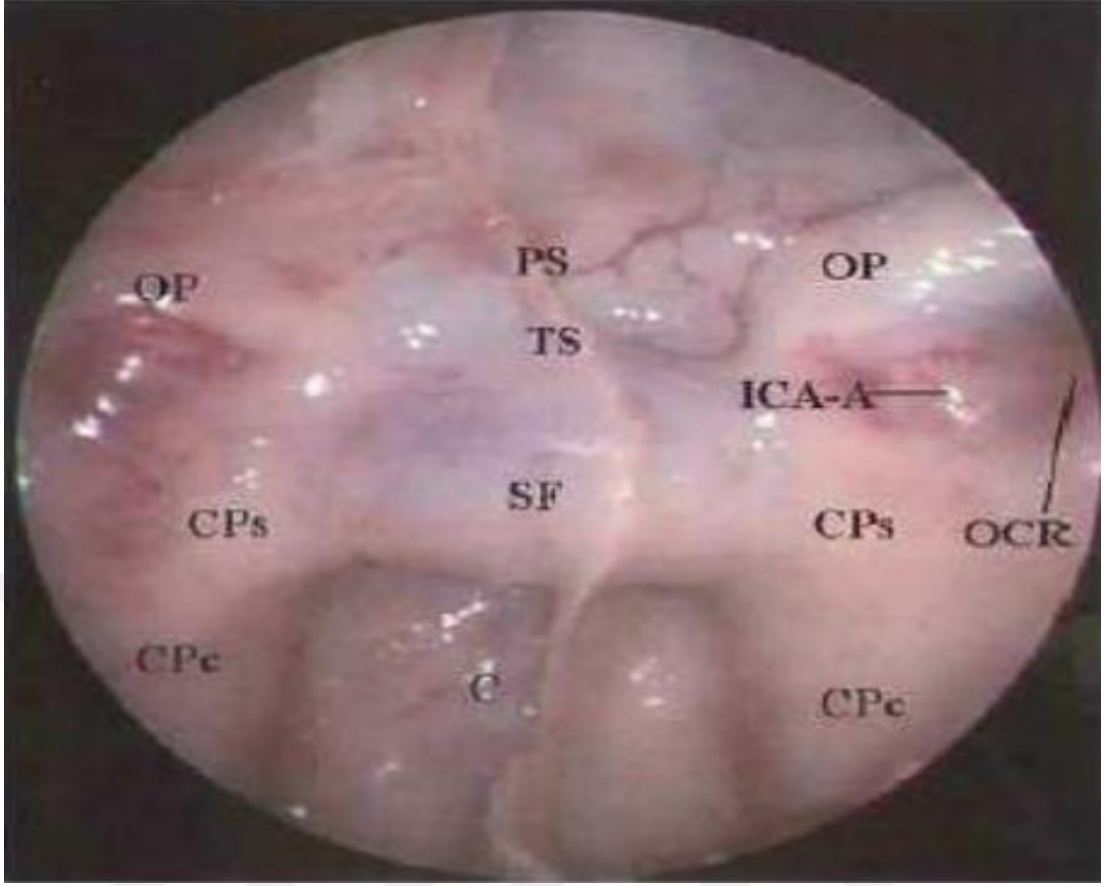
sonra vertikal insizyonla kemik ve kartilajinöz septum birleşiminin posterioruna ve paraleline, daha sonra maksillanın kartilajinöz septum yapışma yerine paralel olarak ilerlenir. Nazal mukoza, kartilaj septumun kemik septumla birleşim yerine doğru diseke edilerek ayrılır. Buradan vertikal insizyon yapılarak etmoidin perpendiküler plate'inin her iki tarafında posterior submukozal tüneller açılır. Kartilajinöz septum ile maxillanın birleşim yeri bundan sonra rahatça diseke edilerek karşı tarafın üzerine inferior mukozal tünel oluşturulur, bu sayede mukozal yırtıklar oluşturmada kartilajinöz septum laterale doğru hareket ettirilebilir. Etmoid perpendiküler plate'inin her iki tarafına ve sfenoid sinüsün ön yüzüne nazal spekulum yerleştirilerek sabitlenebilir. Bazı durumlarda özellikle çocuklarda ve daha önce nazal, septal ya da Transsphenoidal cerrahi geçirmiş hastalarda, alternatif endonazal bir yöntem olan endonazal septal push-over teknik kullanılabilir. Anterior septal mukozal tünel oluşturmak yerine burun deliğinden girilerek, kartilajinöz ve kemik septum birleşim yerine nazal septumun lateral müköz membranında insizyon yapılır. İnsizyon, bu kemik önceden çıkarılmış ise sfenoidin ön yüzüne taşınır. Nazal septum dikkatlice mobilize edilir, karşı taraf inferior tünel oluşturulur ve septum laterale ekarte edilir, etmoidin perpendiküler plate'i ve sfenoidin ön yüzü ortaya konulur. Bu yöntem her ne kadar daha hızlı olsa da standart submukozal yaklaşım kadar zarif olmayabilir ama konvansiyonel yaklaşımın zor olduğu durumlarda oldukça etkin bir şekilde kullanılabilir [132, 136].

2.11.1.2. Endoskopik Yaklaşım

Transsphenoidal yolun cerrahi anatomik yapısı bir endoskopun ihtiyacı olan her şeyi içerir. Doğal bir kavite içerir ve dilate etmeyi gerektirmez. [137] Endoskopik cerrahi alanındaki gelişmeler cerrahları endoskop yardımlı mikrocerrahi yapma konusunda cesaretlendirmiştir. [138] Daha sonraki dönemde cerrahlar, endoskopun sadece cerrahi açılımda kullanıldığı, ameliyatın Transsphenoidal transnazal Transsphenoidal yolla yapıldığı ve ameliyat sonunda rezidü kontrolünün yine endoskopi ile yapıldığı bir yöntemi benimsediler. [139] Endoskopik gereçler endoskop, fiberoptik kablo, ışık kaynağı, kamera, monitör ve video kaydedici sistem gibi farklı komponentlerden oluşur. Ekrandaki görüntü cerraha sadece cerrahi alanı gösterir [140]. Operasyon

sırasında cerrahın sol tarafında masaya konulan endoskop tutucu efektif olabilir, cerrahın eli boş kalır; ek bir mayo standı cerrahın sol tarafına yerleştirilerek endoskop tablasına destek sağlanır, fiberoptik looplar ve kamera kordonu bu alanda korunur. [141] Bazı cerrahlar ise endoskop tutucu kullanmayıp derinlik algısı yaratmak için endoskopu daha dinamik kullanırlar. Endoskopta seçilen burun deliğinden girilir. İlk görülen yapılar lateralde alt konka medialde nazal septumdur. Alt konkanın hemen üzerinde orta konka görülür. Nazal kavite boyunca endoskop orta konkaya kadar uzanır. Medial kenarı vomerdir, burası orta hattı işaret eder ve çatısı sfenoid sinüsün inferior duvarı tarafından oluşturulur. Nazal septumla orta konka arasında yeterli boşluk sağlandıktan sonra endoskop konkanın 1,5cm üzerine lokalize edilerek sfenoid sinüse kadar ilerlenilir. Enstrümanlar daima medialden orta hatta doğru ilerler. Böylece peroperatif komplikasyonlar azalır osteomeatal komplekse travma riski en aza iner. Eğer ihtiyaç duyulursa prosedürün başında orta konka lateralize edilebilir. Literatürde kavernoöz sinüse uzanan tümörlerde bu tanımlanmıştır. [142, 143] Sfenoid ostium şekil, pozisyon ve keskinlik açısından çeşitlilik gösterir. Sfenoid sinüs ve rostrumu iyi pnomatizeyse ostium laterale yerleşmiş görünür ve üzeri süperior konka tarafından kaplanır. Bu durumda süperior konka nazikçe laterale çekilir bu sırada kribriform plate'in hasarlanması önlenir. Sfenoid ostium sfenoid kaviteye girmek için kullanılır. Sfenoid ön duvarına ulaşıldığında sfenoetmoid reses ve sfenoid ostium koagülasyonuna başlanır bu sayede sfenopalatin arterin dallarından kaynaklı kanamalardan kaçınılmış olur. Bu aşamada sfenoid rostrumdan nazal septum nazikçe ayrılır. Sellar lezyon sfenoid kaviteye uzanıyorsa bu aşamayı modifiye etmek gerekir. Nazal septum ayrıldıktan sonra sfenoid sinüse lezyonun dolmadığı görülürse sfenoid kavitede yeterli alan var demektir. Bunun yanı sıra sellar lezyon sfenoid kaviteyi doldurmuşsa bu manevra için yeterli alan yoktur. Bu durumda sfenoetmoid reses koagülasyonu nazal septumun posterior parçasına kadar uzatılır. Sfenoidotomi sonrasında sfenoid kavitede yeni çalışma alanı elde edilir. Bütün sfenoid sinüsün anterior duvarı görünür hale getirilir ve mikrodripler vasıtasıyla dairesel olarak genişletilir. Bu sırada inferolaterale dikkat etmek gerekir çünkü burada sfenopalatin arter dalları mevcuttur. Bu damarlardan kaçınmak için nazal mukozayı inferolaterale doğru hafifçe disekte etmek ve koagüle etmek yeterlidir. Daha sonra sfenoid rostrum parçalar halinde

ıkarılır bütün halinde çıkarılmaz çünkü bu durumda nazal mukoza lasere olur ve kanamaya yol acar. Sfenoid sinüsün anterior duvarının alınması sellaya yaklaşmadan önce zorunludur. Aksi taktirde endoskopl görülen alana aletlerin girmesi mümkün olmaz. Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra etraf dokudan sızan kanamalar koagule edilir. [144] Sfenoid ostium 2-2,5cm açılınca en geniş görüş sağlanır, ikinci bir cerrahi aleti içeri sokabilirsiniz. Endoskopun sağladığı bu bakış açısı, dar bir koridordan geniş bir görüş açısı sağlar ve nazal speklma ihtiyaç duyulmaz. [145] Anterior sfenoidotomi tamamlandıktan sonra sfenoid sinüs içinde bir veya daha fazla septa görülür. Preoperatif dönemde paranasal BT çekilerek sfenoid sinüs septasyonları görülebilir. Bu sırada endoskopik görüntülerle de BT kıyaslaması yapılır. Bazı hastalarda tüm sfenoid septanın alınması gerekli değildir. Sfenoid septa cup forseps yardımıyla alınır. Sfenoid septa alındıktan sonra sfenoid sinüsün posterior ve lateral duvarları görülür, bu sırada ortada sella tabanı hemen üstünde sfenoetmoid planum, altında klivus vardır. Sella tabanının lateralinde intrakavernöz kemik çıkıntı ve optik sinir görülür. Bunların arasında optikokarotid reses görülür (şekil 10).



Şekil 10. Bir kadavra çalışmasında (Dr. B. Abuzzayed) sellar ve parasellar anatomik yapılar görülüyor. OP: Optik protüberans, CPs: Karotid protüberans sellar bölüm, CPc: Karotid protüberans klival bölüm, TS: Tuberkulum sella, PS: Planum sfenoidale, IKA-A: internal karotis arterin ön kıvrımı, C: Klivus, SF: Sella tabanı, OCR: Optiko-karotid reses.[146].

Bu çıkıntı ve girintilerin oluşturduğu bölgeye ‘fetal face’ denir. Alın bölgesi sfenoid planum, gözler optikokarotid reses, kaşlar her iki optik sinir, burun sella ve ağız klivus tarafından oluşturulur. Sellar tip sfenoid sinüste tüm bu yapılar fark edilmeyebilir. Bununla birlikte sfenoetmoid planumun, klivusun ve intrakavernöz kemik çıkıntılarının tanınması sellar tabanın identifikasyonu için yeterlidir. Presellar veya konkal tip sfenoid sinüs varlığında anatomik landmarkerlar da yetersizlik vardır. Bu durumda nöronavigasyonun kullanılması yanlış yönelimleri engeller. Sellanın açılması aşamasından itibaren mikrocerrahi yaklaşımdaki kurallar geçerlidir. Sella farklı tekniklerle ve farklı aletlerle, ihtiyaç duyulduğunda genişletilecek ölçüde açılabilir. Bu sırada alttaki duranın lasere olmamasına dikkat edilmelidir. Dura orta

hat pozisyonunda insize edilir. Süperior ve inferior interkavernöz sinüsler genellikle makroadenomla doludur. Kansız dural insizyon mikroadenomlar ve özellikle Cushing hastalığında olur. Bunun yanı sıra tüm dura, venöz ağla sarılıysa dural insizyon sırasında kanama olabilir. Bu durumdan kaçınmak için venöz sinüse yaklaşılan kadar küçük dura insizyonu yapılır. İnterkavernöz sinüs korunduktan sonra dura tam olarak insize edilir. Mikroadenomlu hastalarda insizyon sırasında olası ektazik karotis arter hasarından kaçınmak için dikkat etmek gerekir. Mikroadenomun çıkarılması sırasında endoskopun sellar kaviteye çok girmemesi tavsiye edilir. Endoskop ve aletler birbirine çok yaklaşırsa cerrahi alanda karışıklık olur. Makroadenomların çıkarılması sıralı olarak yapılmalıdır. İnferior ve lateral parçalar süperiordan önce çıkarılmalıdır. Süperior parçanın önce çıkarılması diafragmanın çökmesine neden olarak operatif sahada görüş alanını daraltır ve lezyonun total çıkarılmasını engeller. Makroadenomun çıkarılmasından sonra suprasellar parçanın inen kısmı görülmezse valsalva manevrası yapılır. Eğer sellar kavitede yeterli boşluk varsa 30 veya 45 derece endoskopa girilerek tümör kavitesi boşaltılır. Adenom intrakapsüler olarak boşaltıldıktan sonra psödokapsülü suprasellar sinternden diseke edilir. Makroadenomlar özellikle hipofiz anterior kısmına yapışır ve rezeksiyon sırasında bezi gererek postoperatif dönemde hipopitüitarizme yol açabilir [140].

2.11.1.3. Sublabial Yaklaşım

Eskiden çok yaygın kullanılan bu yaklaşım günümüzde endonazal ekspojuir yetersizliğinde kullanılır. Bu yaklaşım endonazal transseptal yola göre daha geniş görüş açısı sağlar ve bu nedenle endonazal yaklaşımla yeterince görülemeyen geniş tümörlerde özellikle kavernöz sinüs içine lateral uzanım gösteren veya klivusa geniş yayılımı olan hastalarda kullanılır. Spekülümün tam olarak orta hatta yerleştirilebilmesi de bu yaklaşımın avantajlarından. Nostrilleri küçük olan hastalarda ve çocuklarda da sublabial yaklaşım kullanılabilir. Sublabial yaklaşımda üst dudak retrakte edilir ve insizyon bukkogingival birleşimde bir kanin diştten diğerine yapılır. Subperiostal diseksiyonu takiben piriform açıklık ve maksiller rostrum ortaya konur. Sublabial tekniğin bundan sonraki aşamaları endonazal yol ile

farklı değildir. Kapanışta sütür kullanılması, geniş insizyon, anterior nazal çıkıntının alınmasının gerekliliği, üst dişlerde his kaybı, maksillofasial ödem ve hastanede daha uzun kalış süresi sublabial girişin bazı dezavantajlarıdır [147].

2.11.1.4. Sfenoidotomi ve Sellar Giriş

Sfenoid sinüs ön yüzüne ulaşıldıktan sonra retraktör bacaklarının yeri ve pozisyonunu belirlemek için c-kollu skopi kullanılır. Bu aşamada orta hat oryantasyonu çok önemlidir ve sfenoid bölgenin tomografi görüntüleri, kemik anatomisinin değerlendirilmesi ve sfenoidal giriş planının yapılmasında son derece yardımcıdır. Operasyon sahasındaki kemik septum punch forsepsi ile çıkarılır, alınan kartilaj ve kemik parçalar, kapatma sırasında kullanılmak üzere saklanmalıdır. Sfenoid retraktörün açılmasıyla vomerin karinası ve sfenoidin ön yüzü ortaya konur. Operasyon mikroskobu eşliğinde sfenoidin anterior duvarı açılır ve sfenoid sinüse girince görüş açısı genişletilir. Sinüsün mukozası cup forsepsle rezeke edilir. Mukozanın rezeksiyonu kanamanın azalmasını ve postoperatif mukosel oluşum riskinin önlenmesini sağlar. Skopi görüntüleriyle operatif anatomi arasında ilişki kurulur ve orta hat korunarak operasyona devam edilir. Sellar taban açıkça ortaya konulmalıdır. Bazı tümörlerde sella tabanı erodedir ya da oldukça incedir. Keskin olmayan hook ile kırılabilir. Selların tabanı kalınsa küçük bir chisel ile açılabilir. Yeniden tümör oluşumu durumunda sella tabanının görünüşü oldukça karışık olabilir. Tamamen skar dokusundan oluşabilir ve sfenoid sinüsün içine uzanan skar dokusu nedeniyle operasyonu zor vakalar olabileceği gibi bazı vakalarda sellar döşeme yeniden oluşarak daha önce operasyon geçirmemiş gibi görünebilir. Sellar tabana girildikten sonra Kerrison tipi punch ile açıklık büyütülür. Sella tabanı geniş bir şekilde açılarak sağ ve sol kavernoöz sinüslerin anterior sınırı ve süperior kavernoöz sinüsün inferior sınırı ortaya konulmalıdır. Nüks vakalarda sellar tabanın geniş açılımı, sağlam duranın ortaya konulmasını sağlar. Bu sayede dura ile skar dokusu arasındaki plan açıkça tespit edilir. İnvaziv tümörler durayı erode edebilir fakat çoğu vakada dura intaktır. Dura açılmadan önce karotis arterlerin pozisyonu, hastaya ait radyolojik tetkikler yeniden incelenerek değerlendirilmelidir. Bazı kistik hipofiz adenomlarında uzun iğneyle kist içeriği boşaltılabilir ve dura açılmadan önce kist

içeriği değerlendirilir. Dura açılış bölgesi seçilerek bipolar ile koterize edilir. Artı şeklinde insizyon yapılır veya dural pencere oluşturularak dura genişçe açılmalıdır [132].

2.11.1.5. Tümör Çıkarılması

Tümörü çıkarmadan önce disektörle dura etrafındaki sınır palpe edilir. Bu manevra ile tümörü çevre duradan sıyırmaya ve mobilize etmeye çalışılır. Genel olarak makroadenomların süperior bölümden önce inferior ve lateral bölümü çıkarılır. Bu tümörün suprasellar kısmının aşağı düşerek ortaya çıkmasını sağlar. Bu işlemi yaparken 45° açılı halka küret kullanılması tercih edilir. Patolojik tetkik için yeteri kadar tümör örneği alınmalıdır. Tümörün santral ve süperior bölümlerinin alınması sırasında diyafragma erkenden ameliyat alanına gelebilir, geri kalan tümörün görünmesini engeller, diseksiyonu zorlaştırır ve BOS kacağına sebep olma şansını artırır. Tümör nispeten serbestleştirilinceye kadar süperior kısmının diseksiyonu geciktirilmelidir, böylece pitüiter hipofiz sapı travması ve hipotalamusa travmanın sekonder etkileri azaltılır. Her ne kadar tümörün intrasellar kısmının çıkarılması suprasellar uzanımının görüş alanına girmesini sağlasa da 10ml hava veya salin, lomber katater ile enjekte edilerek geri kalan suprasellar bölümün sellanın içine geçmesine olanak sağlanır. Eğer lomber eksternal drenaj (LED) takılmamış ise valsalva manevrası genelde yeterli olur. Alternatif olarak bilateral juguler ven kompresyonu yapılabilir. Eğer tümör hala gelmemiş ise halka küret dikkatli bir şekilde kullanılabilir, fakat skopi kontrolü altında kullanılmalıdır. Tümör çıkarıldıktan sonra diafragma genellikle aşağı prolabe olur, bu genellikle komplet rezeksiyonu gösterir. Hemostaz için gelfoam ve pamuklu tamponlar kullanılır. Hastaların hepsinde normal hipofiz dokusunun korunmasına çalışılmalıdır. Büyük diffuz adenomlarda normal hipofiz dokusu genellikle sellar duvarın karşı süperolateralinde yer alır ve ince bir membran gibi görünür. Hipofiz bezi turuncu sarı renkte görülürken tümör dokusu sarı-gri renkte, tipik granüler yapıda izlenir. Şüpheli durumda biopsi alınabilir. Dura açıldığında mikroadenomların çoğu doğrudan görülemez. Bu nedenle farklı bir cerrahi strateji ile normal hipofiz bezinden itibaren sistematik olarak taranır. Hipofiz bezine transvers insizyon yapılır, daha sonra

subdural diseksiyon yapılır ve lateral kanatlar mobilize edilir. İnsizyon yeterli derinliğe ulaşmışsa Hardy disektörüyle lateral basınç genellikle mikroadenomun operasyon sahasına gelmesini sağlar. Böylece tümörün lokalizasyonu belirlenebilir. Kavitenin içine girilerek küçük halka küret ve cup forcep yardımıyla total olarak çıkarılır [132].

2.11.1.6. Rekonstrüksiyon ve Kapama

Tümör rezeksiyonundan sonraki basamak hemostazdır. Cerrahi yöntem ne olursa olsun Transsphenoidal yaklaşımların dar koridoru nedeni ile aşırı kanama operasyon süresini çok uzatır hem tümör rezeksiyonunu hem de normal hipofiz bezinin tanınmasını engeller; hatta çok nadir olsa da operasyonu sonlandırır. Dar saha nedeniyle bipolar koter kullanımı kısıtlıdır. Bonewax, sfenoid ve sellar kemik sınırlarda kullanılırken gelfoam çıkarılan tümör yatağında kullanılır. Bu tekniklere rağmen kanama devam edebilir. Yeni ve kuvvetli hemostatik ajan olan Floseal, steril jelatin matriks ve trombin komponent karışımıdır, son zamanlarda bazı cerrahlar tarafından tercih edilmektedir. BOS kaçağı olan hastalarda kapatmada abdomen sağ alt kadrandan alınan yağ ile sella doldurulur. Bazı cerrahlar kapatmada fasia, yağ veya doku yapıştırıcısını kombine ederek kullanırlar. Nazal septumdan alınan kemik ve kartilaj sellar tabanın rekonstrüksiyonu için kullanılabilir. Bu rekonstrüksiyon aşaması ilerideki reeksplorasyonun daha kolay yapılabilmesini sağlaması ve semptomatik sekonder boş sella sendromunu engellemesi açısından önemlidir [136].

2.11.1.7. Komplikasyonlar

Transsphenoidal yaklaşımın ilk dönemlerinde yüksek morbidite ve mortalite görülmüştür. Fakat mikroskobun ve endoskopun kullanıma girmesi ile Transsphenoidal cerrahi güvenilir bir tercih haline gelmiştir. Morbidite ve mortalitesi tecrübeli ellerde oldukça düşüktür (Çizelge 4). Transsphenoidal yaklaşımın komplikasyonları (Çizelge 5)'de özetlenmiştir.

Çizelge 4. Transsphenoidal cerrahinin komplikasyon oranları

Transsphenoidal cerrahinin komplikasyonları	Oran
Mortalite	>%0,5
Major komplikasyon (BOS fistülü, iskemik inme, intraserebral kanama, görme kaybı)	%1,5
Minör komplikasyon (sinüs hastalığı, septal formasyon, epistaksis, yara enfeksiyonu, hematoma)	%6,5

Çizelge 5. Transsphenoidal cerrahinin komplikasyonları

Safha-lokalizasyon	Komplikasyon
Hasta pozisyonu	• Çivili başlık yerinde lokal kanama, enfeksiyon, osteomyelit, epidural kanama • Venöz dönüşün engellenmesine bağlı kafa içi basınç artışı • Boyun kas spazmı
Nazal-Sfenoidal safha	• Septum perforasyonu, nazal deformite • Maksilla ve sfenoid kemik fraktürü

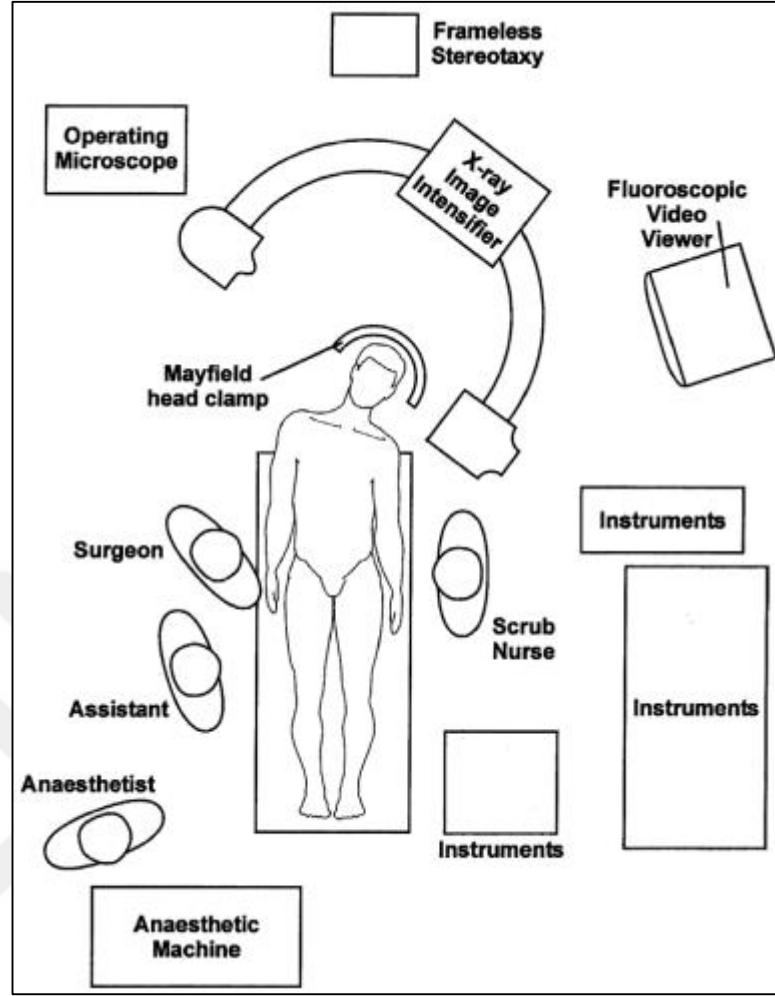
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi klinik araştırmalar ve etik kurul başkanlığından 20.06.2019 tarih ve 33479383/35 sayılı onay kararı ile Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezi beyin ve sinir cerrahi kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Ocak 2012 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma merkezi beyin ve sinir cerrahi kliniğinde transnazal transphenoidal Transssphenodial ve endoskopik yolla opere edilen 52 hipofiz tümörü tanılı hasta dahil edildi. Eksik bilgileri olan ve transkranial yolla opere edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2012-2018 yılları arasında Transssphenodial ve endoskopik transssphenodial yolla opere edilen hastaların arşiv dosyaları incelendi, radyolojik görüntüleri ile ameliyat öncesi ve sonrası hipofiz hormon düzeylerinin sonuçlarına ulaşıldı. Hastalarda cinsiyet ayrımı gözetmeksizin 19-77 yaş arası hipofiz tümörü tanısı ile opere edilen hastaların anamnezleri, fizik ve nörolojik muayeneleri incelendi. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hipofiz mrg tetkikleri ile hipofiz hormon düzeyleri olan hastalar çalışmaya alındı. Ameliyat öncesi hipofiz MRG görüntülerinde tümör boyutu üç eksenle ölçüldü. Transssphenodial yöntemle opere edilmiş 26 ve endoskopik yöntemle opere edilmiş 26 hastanın ameliyat sonrası ortaya çıkan sonuçları retrospektik olarak sınıflandırıldı ve alt gruplar için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen değerler SPSS 20.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Bilgilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde kullanıldı.

3.1. Transssphenodial Yöntem

Hastaya genel anestezi altında, supin pozisyonunda çivili başlık yerleştirildikten sonra sağ omuzu masanın sağ üst köşesine gelecek şekilde hastanın gövdesine yaklaşık 20-30 fleksiyon verildi. Daha sonra baş horizontal planda 15 fleksiyonda, sol kulak sol omuza hafifçe yatırılarak sabitlendi. Her iki burun deliği, burun, hastanın yüzü ve batin bölgesi (yağ grefti almak için hazırlandı) antiseptik solüsyonla temizlendi. Hastanın üzeri steril şartlarda örtüldü. Mikroskop altında dental uçlu enjektör ile nazal mukoza, posterior septum ve anterior sfenoid duvara submukozal olarak %5

lidokain hidroklorür ve 1/200000 epinefrin karışımı infiltre edildi. Böylece mukozanın kolay diseksiyonu ve kanamanın azalması sağlandı. Sağ burun deliğinden Killen ekartör ile girilerek kartilaj septumun kemik septumla birleşim yerine düz bir insizyon yapıldı ve ekartörün yardımıyla nazal mukoza disseke edildi. Kartilaj septum kemikten lükse edilip, sola doğru laterale ekarte edildi. Bu aşamadan sonra Killen ekartör çıkartılarak Hardy ekartör yerleştirildi ve kemik septum ortaya konularak disseke edildi. Vomerin anterior kenarı ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası punchla rezeke edilerek sfenoid sinüs rostrumuna ulaşıldı. Çıkarılan kartilaj ve kemikler kapatma sırasında kullanabilmek için saklandı. Punch yardımıyla sfenoidin anterior duvarı açıldı ve sfenoid sinüse girince Kerrison ronjör yardımıyla kemik eksize edilerek görüş açısı genişletildi. Sinüs mukozası rezeke edildi, sellar taban görüldü. Punch ve Kerrison ronjörlerle sella tabanı açılarak genişletildi. Dura 11 nolu bistüri ile yay şeklindeki insizyonla açıldı. Tümör dokusundan biyopsi örneği alınarak tümörün Mikroadenom veya makroadenom olmasına göre prosedüre uygun olarak boşaltıldı. Tümör yatağına spongsostan konularak operasyon sırasında çıkarılan kemik ve kırık doku ile rekonstrüksiyon yapıldı, nazal septum mukozası kapatıldı. Her iki burun deliğine merocelli kanülsüz tamponlar yerleştirildi. Araknoid membran açılıp BOS akışı olan hastalarda batın bölgesinden alınan yağ grefti operasyon bölgesine yerleştirildi. Gerek görülen olgulara lomber eksternal drenaj takıldı. Merocelli kanülsüz nazal tamponlar ameliyattan 48 saat sonra çekildi.



Şekil 11. Ekip Üyeleri ve Ekipmanların Pozisyonlarını Gösteren Transsphenoidal Hipofiz Prosedürleri İçin Ameliyathane Düzenlemesi.[148]

3.2. Endoskopik Yöntem

Genel anestezi altında tam endoskopik endonazal Transsphenoidal cerrahi girişim yapıldı. Her girişimden önce hastaya ait nöroradyolojik veriler detaylı incelendi. Paranasal sinüs BT çekilerek sellaya giriş yolu ve bu yola ait patolojiler önceden tespit edildi. Özellikle İnternal Karotid Arterlerin (İKA) orta hatta birbirleri arasındaki mesafesine dikkat edildi. İntrasellar ve suprasellar vasküler patoloji olmadığından emin olundu. Her olgu operasyondan bir gün önce nazal dekonjestanlı sprey kullandı. Hasta supin pozisyonunda sağ tarafı dışarıda kalacak şekilde yarı oturur pozisyon verildi. Baş 15 fleksiyonda ve sol kulak sol omuza yaklaştırılarak at

nalı başlıkta tespit edildi. Ardından hastanın yüzü, her iki burun boşluğu ve batın bölgesi povidon-iyodin içeren solüsyon ile temizlendi ve steril bir şekilde örtüldü. Nazal mukozaya vazokonstrüktör ajan uygulandı. Operasyonlar 4mm çapında, 18cm uzunluğunda, 0 rijid endoskop ile binostril olarak gerçekleştirildi. Alt konka ve koanalar anatomik belirteçler olarak ilk önce bulundu. Daha sonra orta nazal konka bulundu ve disektör ile laterale itilmekle cerrahi koridor açıldı. Operasyon sırasında gelişen mukozal kanamalar için epinefrinli lokal anestezi (jetokain, lidokain) emdirilmiş pamuk tamponlar kullanılarak vazokonstrüksiyon ve hemostaz sağlandı. Septum ile orta konka arasından posteriora doğru ilerlenerek üst konka bulundu. Üst konkanın hemen yanında veya yaklaşık 1cm inferiorunda septum ile bu konka arasında sfenoid sinüsün doğal ostiumu bulundu. Endoskopik koter ile buradaki mukoza yakıldı ve nazal septumun kemik kısmı üzerinden sıyrıldı. Bu işlem diğer burun deliğinden tekrar edildi. Sfenoid ostiumlar ortaya konduktan sonra sfenoid sinüs ön duvarı açıldı. Osteotominin üst sınırı genelde her iki ostiumu birleştiren horizontal hat oldu. Osteotomi genellikle Kerrison ronjör veya mikrotur ile sfenoid krest orta hatta olacak şekilde laterale doğru genişletildi. Sella tabanını kaplayan mukoza endoskopik koter ile yakılarak mikrodisektör ile sıyrıldı. Sella tabanı ve komşu yapılar ortaya kondu. Orta hattın emin olduktan sonra sella tabanı hook veya mikrotur ile açılıp genişletildi ve dura ortaya konuldu. İCA hasarını engellemek için zaman zaman mikrodopler ile akım kontrolü yapıldı. Dura endoskopik bipolar koter ile yakıldıktan sonra 11 veya 15 numara bistüri ya da mikromakas ile dairesel olarak açıldı. Adenom dokusu görüldü. Adenom ring küret ve mikroforseps ile boşaltıldı. Tümör eksizyonu tamamlandıktan sonra rezeksiyon sırasında BOS sızıntısı gözlemlendi ise sella üzerine yağ grefti koyulup üzerine fibrin doku yapıştırıcısı sıkıldı. BOS sızıntısı görülmediyse spongostan ve fibrillar cerrahi koyulup operasyona son verildi. Araknoid zar geniş şekilde açılmış ise hasta uyandırılmadan yan çevrilip lomber drenaja alındı. Ameliyatlarda nazal spekulum ve endoskop tutucu kullanılmadı. Ameliyat sonunda nazal tampon uygulanmadı.



Şekil 12. Endoskopik Yöntem Görseli

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde kullanılmıştır. Gruplu değişkenler arasındaki ilişki kıkare analizi ile test edilmiştir. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bulgular

4.1.1. Betimleyici İstatistikler

Çalışmanın bu kısmında araştırma kapsamında toplanan verilerin betimsel olarak analizi listelenmiştir.

4.1.1.1. Kategorik Değişkenler

Araştırmaya dahil olan vakaların cinsiyete göre dağılımları incelenmiştir. Elde edilen verilere göre vakaların 23'ü (%44,2) erkek ve 29'u (%55,8) ise kadın olduğu anlaşılmıştır. Yapılan ki-kare testi sonucuna göre vakaların cinsiyete göre oranı istatistiki olarak aynı olduğu anlaşılmıştır.

Çizelge 6. Cinsiyete göre vaka dağılımı

Cinsiyet*	Vaka sayısı	%
Erkek	23	44,2
Kadın	29	55,8
Genel	52	100,0

* Ki kare=0.692, p=0.405

Araştırmaya dahil olan vakalara konulan tanıların dağılımı ayrıca incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda da yansıtıldığı gibi vakaların %40,4'ü Nonfonksiyonel adenom ve %36,5'ü GH Salgılayan Adenom olduğu görülmektedir. Vakalara konulan tanı tipi için yapılan ki-kare testi sonucuna göre tanı tipi oranları istatistiki olarak farklı bulunmuştur.

Çizelge 7. Tanılara göre vaka sayısı

Tanı*	Vaka sayısı	%
ACTH salgılayan Adenom	9	17,3
GH salgılayan adenom	19	36,5
Nonfonksiyonel I Adenom	21	40,4
Prolaktin salgılayan Adenom	3	5,8
Genel	52	100,0

* Ki kare=16.615, p=0.001

Vakaların ameliyat tipine göre dağılımları incelenmiş ve vakaların yarısının Endoskopik diğer yarısının ise Transsphenoidal ameliyat olduğu anlaşılmıştır. Bu bağlamda yapılan ki-kare testine göre ameliyat tipi oranları istatistiki olarak aynı olduğu görülmektedir.

Çizelge 8. Ameliyat tipine vaka sayısı

Ameliyat	Vaka sayısı	%
Endoskopik	26	50,0
Transsphenoidal	26	50,0
Genel	52	100,0

* Ki kare=0.000, p=1.00

Vakaların tümör boyutu durumları aşağıdaki tabloda incelenmiştir. Bu tabloya göre vakaların %5,8'i Dev Adenom, %78,8'i Makroadenom ve %15,4'ü ise Mikroadenom boyutunda olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan ki-kare testlerine göre tümör boyutlarına ait oranlar istatistiki olarak farklı bulunmuştur.

Çizelge 9. Tümör boyutuna göre vaka sayısı

Tümör boyutu	Vaka sayısı	%
Dev adenom	3	5,8
Makroadenom	41	78,8
Mikroadenom	8	15,4
Genel	52	100,0

* Ki kare=49.192, p=0.000

Araştırmaya dahil olan vakaların Hardy-Vezina evrelerine göre dağılımı incelenmiş ve sonuçlar aşağıdaki tabloda detaylı şekilde yansıtılmıştır. Bu tabloya göre birinci ve ikinci evrede bulunan vaka sayısı %11,5, üçüncü evrede bulunan olan vaka sayısı %48,1 ve dördüncü vaka sayısı ise %28,8 seviyesinde olduğu tespit edilmiştir. Bu evrelere göre yapılan ki-kare testinde evre oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çizelge 10. Hardy-Vezina evrelerine göre vaka sayısı

Evre	Vaka sayısı	%
1	6	11,5
2	6	11,5
3	25	48,1
4	15	28,8
Genel	52	100,0

* Ki kare=18.923, p=0.000

Vakaların Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesine göre vaka sayısının karşılaştırılması yapılmıştır. Yapılan frekans analizinde Rezeksiyon Yetersiz olan vaka sayısı 2 (%3,8), Subgenel Rezeksiyon vaka sayısı 26 (%50,0) ve Genel Rezeksiyon vaka sayısı ise 24'tür (%46,2). Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecelerinin oransal olarak yapılan ki-kare istatistiksel analizinde ise p anlamlılık değeri 0,00 çıkmış ve bu oran istatistiksel olarak farklı olduğu anlaşılmıştır.

Çizelge 11. Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesine göre vaka sayısı

Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesi	Vaka sayısı	%
Rezeksiyon Yetersiz	2	3,8
Subtotal Rezeksiyon	26	50,0
Total Rezeksiyon	24	46,2
Genel	52	100,0

* Ki kare=20.462, p=0.000 (Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derece'lerinin oranları istatistiki olarak farklı.)

Postoperatif MR çekilme zamanına göre vaka sayıları farklılık göstermiştir. Yapılan incelemede, ilk ayda vaka sayısı 3, sonraki ay 1, 3. ay 41, 6. ay 3 ve 8. ay ise 1 adet vaka bulunmuştur. Yapılan ki-kare analizinde Postoperatif MR çekilme zamanına ait oranları istatistiki olarak farklı olduğu görülmüştür.

Çizelge 12. Postoperatif MR çekilme zamanına göre vaka sayısı

Postoperatif MR Ne Zaman Çekildi	Vaka sayısı	%
1.Ay	3	5,8
1.Gün	2	3,8
2.Ay	1	1,9
3.Ay	41	78,8
3.Gün	1	1,9
6.Ay	3	5,8
8.Ay	1	1,9
Genel	52	100,0

* Ki kare=177.654, p=0.000 (POSTOPERATİF MR çekilme zamanına ait oranları istatistiki olarak farklı.)

Ortaya çıkan komplikasyonlara göre vaka sayısı incelenmiştir. Elde edilen verilere göre Kanama komplikasyonuna göre gerçekleşen vaka sayısı 1 iken, Rinore'a göre ise 5'tir. Geriye kalan 46 vaka da ise herhangi bir komplikasyon listelenmemiştir. Yapılan ki-kare testinde ise komplikasyon oranları istatistiki olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Çizelge 13. Komplikasyonlara göre vaka sayısı

Komplikasyonlar	Vaka sayısı	%
Kanama	1	1,9
Rinore	5	9,6
Yok	46	88,5
Genel	52	100,0

* Ki kare=71.577, p=0.000 (Komplikasyon oranları istatistiki olarak farklı.)

Uygulanan nazal tamponun yapılıp yapılmamasına göre vaka sayısı ve karşılaştırılması incelenmiştir. Buna göre Nazal tampon konulan vaka sayısı 27 iken yapılmayan vaka sayısı ise 25 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 14. Nazal tampon konulan vaka sayısı

Nazal Tampon Konulması	Vaka sayısı	%
Yapıldı	27	51,9
Yapılmadı	25	48,1
Genel	52	100,0

Vakalarda nüks durumuna göre frekans dağılımları aşağıdaki tabloda detaylı olarak listelenmiştir. Buna göre nüks olmayan vaka sayısı 41 (%78,8). Diğer nüks durumları ise daha az vaka görülmüştür. Yapılan ki-kare testine göre ise Nüks durumu oranları istatistiki olarak farklı olduğu hesaplanmıştır.

Çizelge 15. Nüks durumuna göre vaka sayısı

Nüks mü?	Vaka sayısı	%
Nüks yok	41	78,8
Nüks	6	11,5
Nüks (2.)	2	3,8
Nüks (3.)	1	1,9
Nüks (5.)	2	3,8
Genel	52	100,0

* Ki kare=113.962, p=0.000 (Nüks durumu oranları istatistiki olarak farklı.)

Vakalardaki patolojik duruma göre frekans değerleri incelenmiştir. Adenom olan vaka sayısı 49 (%94,2), Bazaloid Tip Squamöz Hücreli Karsinom olan vaka sayısı 1 (%1,9), Fibrinoid Materyal olan vaka sayısı 1 (%1,9) ve Onkositoma olan vaka sayısı ise yine 1 (%1,9) olarak bulunmuştur. Patoloji durumuna göre yapılan ki-kare analizinde patoloji durumu oranları istatistiki olarak farklı olarak bulunmuştur.

Çizelge 16. Patolojiye göre vaka sayısı

Patoloji	Vaka sayısı	%
Adenom	49	94,2
Bazaloid Tip Squamöz Hücreli Karsinom	1	1,9
Fibrinoid Materyal	1	1,9
Onkositoma	1	1,9
Genel	52	100,0

* Ki kare=132.923, p=0.000 (Patoloji durumu oranları istatistiki olarak farklı.)

Gama knife alma durumuna göre vaka sayısı aşağıdaki tabloda incelenmiştir. Yapılan frekans analizinde Gama Knife alanların sayısı 7 (%13,5) iken Gama Knife almayanların sayısı 45 (%86,5) olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışma kapsamında uygulanan ki-kare testinde Gama knife alma durumu oranları istatistiki olarak farklı çıkmıştır.

Çizelge 17. Gama knife alma durumuna göre vaka sayısı

Gama Knife Aldı mı?	Vaka sayısı	%
Gama Knife Aldı	7	13,5
Gama Knife Almadı	45	86,5
Genel	52	100,0

* Ki kare=27.769, p=0.000 (Gama knife alma durumu oranları istatistiki olarak farklı.)

Katılımcıların görme durumuna göre yapılan frekans analizinde ise görme bozukluğu bulunan vakaların sayısı 6 (%11,5), görme bozukluğu olmayan vaka sayısı 42 (%80,8) ve görme kaybında kısmi düzelme olan vaka sayısı ise 4'tür (%7,7). Vakaların görme durumu oranları istatistiksel olarak ki-kare ile incelendiğinde bu oranının anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Çizelge 18. Postoperatif dönemde görme bozukluğunda düzelme

Görme Bulgusu	Vaka sayısı	%
Görme Bozukluğu Mevcut	6	11,5
Görme Bozukluğu Yok	42	80,8
Görme Kaybında Kısmi Düzelme	4	7,7
Genel	52	100,0

* Ki kare=52.769, p=0.000 (Görme durumu oranları istatistiki olarak farklı.)

Vakalarda ameliyat yerine konulan materyale ait yapılan frekans analizinde Kemik Parçaları için 25 (%31,3) kırık için 1 (%1,3), Spongostan için 3 (%3,8), Surgicel için 21 (%26,3), Tissel Fibrin Doku Yapıştırıcısı için 14 (%17,5), Yağ Dokusu için 13, (%16,3), Yumuşak Doku 1 (%1,3) ve kullanılmayan ise vaka sayısı ise 2'dir (%2,5).

Çizelge 19. Ameliyat yerine konulan materyale ait vaka sayıları

Ameliyat Yerine Konulan Materyal	Vaka sayısı	%
Kemik Parçaları	25	31,3
Kırık	1	1,3
Kullanılmadı	2	2,5
Spongostan	3	3,8
Surgicel	21	26,3
Tissel Fibrin Doku Yapıştırıcısı	14	17,5
Yağ Dokusu	13	16,3
Yumuşak Doku	1	1,3
Genel	52	100,0

Çalışma kapsamında Postoperatif bakılan hormonlara göre vaka sayıları incelendiğinde ise ACTH için 3 (%3,6), Büyüme Hormonu için 10 (%12,0), FSH için 1, IGF-1 için 13, Kortizol için 51 (%61,4) LH için 1 ve Prolaktin için 4 (%4,8) vaka tespit edilmiştir.

Çizelge 20. Postoperatif bakılan hormonlara ait vaka sayıları

Postoperatifasyon Bakılan Hormonlar	Vaka sayısı	%
ACTH	3	3,6
Büyüme Hormonu	10	12,0
FSH	1	1,2
IGF-1	13	15,7
Kortizol	51	61,4
LH	1	1,2
Prolaktin	4	4,8
Genel	83	100,0

Semptomlara göre vaka sayısı aşağıdaki tabloda detaylı şekilde incelenmiştir. Buna göre Amenore semptomu için vaka sayısı 3 (%3,2), baş ağrısı 28 (%29,5), baş dönmesi 1, başta yanma 1, bulanık görme 1, ciltte incelme ve kıllanma 1, cinsel isteksizlik 1, çabuk yorulma 1, çift görme 1, denge bozukluğu 1, el ve ayaklarda büyüme 17, Empotans 1, Galaktore 3, Görme Bozukluğu 19, Görme Kaybı 1, Halsizlik 2, Sağ 3. Sinir Paralizi 1, Sağ Memede Şişlik 1, Santral Obezite 8, Seste Kabalaşma 1, Yorgunluk 1 ve Yüzde Büyüme ise 1 vakada görülmüştür.

Çizelge 21. Semptomlara göre vaka sayıları

Semptomlar	Vaka sayısı	%
Amenore	3	3,2
Baş Ağrısı	28	29,5
Baş Dönmesi	1	1,1
Başta Yanma	1	1,1
Bulanık Görme	1	1,1
Ciltte İncelme ve Kılınma	1	1,1
Cinsel İsteksizlik	1	1,1
Çabuk Yorulma	1	1,1
Çift Görme	1	1,1
Denge Bozukluğu	1	1,1
El ve Ayaklarda Büyüme	17	17,9
Empotans	1	1,1
Galaktore	3	3,2
Görme Bozukluğu	19	20,0
Görme Kaybı	1	1,1
Halsizlik	2	2,1
Sağ 3. Sinir Paralizisi	1	1,1
Sağ Memede Şişlik	1	1,1
Santral Obezite	8	8,4
Seste Kabalaşma	1	1,1
Yorgunluk	1	1,1
Yüzde Büyüme	1	1,1
Genel	52	100,0

Erken hormon takip düzeylerine ait vaka sayıları farklı dağılım göstermiştir. Buna göre Hormon düzeyleri normal olan vaka sayısı en yüksek seviyede çıkmıştır (%67,9) daha sonra ise IGF-1 Yüksek ise 12 vaka da görülmüştür. Diğer hormonlar içinde düşük sayıda vakada görülmüştür.

Çizelge 22. Erken hormon takip düzeylerine ait vaka sayıları

Takip Hormon Düzeyleri (Erken)	Vaka sayısı	%
ACTH Düşük	1	1,8
ACTH Yüksek	1	1,8
Büyüme Hormonu Yüksek	2	3,6
IGF-1 Yüksek	12	21,4
Normal	38	67,9
Panhipopitüitarizm	1	1,8
Prolaktin Yüksek	1	1,8
Genel	52	100,0

Geç hormon takip düzeylerine ait vaka sayılarının frekans değerleri incelendiğinde ise normal durumda olan vaka sayısı en yüksek değerdedir (%81,4). Daha sonra gelen IGF-1 Yüksek ise vakalarda en sık görülen olmuştur.

Çizelge 23. Geç hormon takip düzeylerine ait vaka sayıları

Takip Hormon Düzeyleri (Geç)	Vaka sayısı	%
ACTH Düşük	1	1,7
IGF-1 Yüksek	8	13,6
Normal	46	81,4
Prolaktin Yüksek	2	3,4
Genel	52	100,0

4.1.1.2. Tanıya Göre Tablolar

Bulguların bu kısımda tanıya göre bazı dağılım değerleri gösterilecektir. Bu kısımda cinsiyete göre tanı dağılımı, ameliyat türüne göre tanı dağılımı, Tümör boyutuna göre tanı dağılımı ve tanıya göre hasta özellikleri incelenmiştir.

Çalışma kapsamında incelenen vakalardan cinsiyete göre ve tanı türüne göre dağılım değerleri incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda detaylı olarak yansıtıldığı gibi Nonfonksiyonel adenom tanısı için her iki cinsiyette en yüksek değerde vaka tespit edilmiştir (10 erkek ve 11 kadın). Daha sonra GH Salgılayan Adenom tanısı ise 19 vakada tespit edilmiştir (10 erkek ve 9 kadın). ACTH Salgılayan Adenom tanısı ise 9 vakada tespit edilmiştir (1 erkek ve 8 kadın). Prolaktin Salgılayan Adenom tanısı ise 2 erkek ve 1 kadında tespit edilmiştir. GnRH Salgılayan Adenomlar tanısı hiçbir vakada tespit edilmemiştir. Bu değişken için yapılan ki-kare testinde tanılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 24. Cinsiyete göre tanı dağılımı ve ameliyat tipine göre tanıları

Tanı	Cinsiyet*		Ameliyat tipi**	
	Erkek Vaka Sayısı ve %	Kadın Vaka Sayısı ve %	Endoskopik Vaka Sayısı ve %	Transsphenoidal Vaka Sayısı ve %
ACTH Salgılayan Adenom	1 (%4,3)	8 (%27,6)	6 (%23,1)	3 (23,1)
GH Salgılayan Adenom	10 (%43,5)	9 (%31,0)	8 (%30,8)	11 (30,8)
Non Fonksiyonel I Adenom	10 (%43,5)	11 (%37,9)	10 (%38,5)	11(38,5)
Prolaktin Salgılayan Adenom	2 (%8,7)	1 (%3,4)	2 (%7,7)	1 (7,7)
GnRH Salgılayan Adenomlar	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (0,0)
Genel	23 (%100,0)	29 (%100,0)	26 (%100,0)	3 (100,0)

Ki kare=5.256, p=0.154 (İlişki yok), 1.855, p=0.603 (İlişki yok)

Gerçekleştirilen ameliyat türüne göre tanıların dağılımı incelenmiştir. Aşağıdaki tabloya göre her iki ameliyat türüne göre toplam vaka sayısı eşit çıkmıştır (26 vaka). Tanı türüne göre incelendiğinde ise Nonfonksiyonel adenom tanısı 10 vakada Endoskopik ve 11 vakada Transsphenoidal ameliyatı olmuştur. ACTH Salgılayan Adenom tanısı için 6 vakada Endoskopik ve 3 vakada Transsphenoidal ameliyatı olmuştur. Ameliyat türüne göre yapılan ki-kare istatistiksel analizinde ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tümör boyutuna göre tanı dağılımları aşağıdaki tabloda detaylı bir şekilde incelenmiştir. Buna göre Makroadenom olan tümör boyutu en yüksek frekansta temsil edilmiştir (41 vaka). Mikroadenom tümör boyutu için ise vaka sayısı toplamda 8'dir. Dev Adenom tümör boyutu için ise toplamda 3 vaka bulunmaktadır.

Çizelge 25. Tümör boyutuna göre tanı dağılımı

Tanı	Tümör Boyutu							
	Dev Adenom		Makroadenom		Mikroadenom		Genel	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
ACTH Salgılayan Adenom	0	0,0	5	12,2	4	50,0	9	17,3
GH Salgılayan Adenom	1	33,3	14	34,1	4	50,0	19	36,5
Nonfonksiyonel I Adenom	2	66,7	19	46,3	0	0,0	21	40,4
Prolaktin Salgılayan Adenom	0	0,0	3	7,3	0	0,0	3	5,8
GnRH Salgılayan Adenomlar	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Genel	3	100,0	41	100,0	8	100,0	52	100,0

Bu çalışmadaki vakalarda tanıya göre yaş, ay olarak takip süresi, hastanede yatış süresi ve ameliyat süresi ortalama olarak incelenmiştir. Aşağıdaki tabloya göre ACTH Salgılayan Adenom tanısı için ortalama yaş 46,78, takip süresi 19 ay, hastanede yatış süresi 12,78 gün ve ameliyat süresi 168,89 dakika olarak bulunmuştur. GH Salgılayan Adenom tanısı için ortalama yaş 47,21, takip süresi 35,79 ay, hastanede yatış süresi 12,05 gün ve ameliyat süresi 166,05 olarak hesaplanmıştır. Diğer tanıları göre vakalarda hesaplanan ortalama yaş, takip süresi, hastanede yatış süresi ve ameliyat süresi aşağıdaki tabloda detaylı olarak sunulmuştur. Tüm vakalarda hesaplanan ortalama yaş 50,40, takip süresi 32,19 ay, hastanede yatış süresi 11,69 gün ve ameliyat süresi 167,88 dakika olarak bulunmuştur.

Çizelge 26. Tanıya göre hasta özellikleri

Tanı	İstatistik	Yaş	Takip süresi (ay)	Hastanede yatış süresi (gün)	Ameliyat süresi (dakika)
ACTH Salgılayan Adenom	Art.Ort.	46.78	19.00	12.78	168.89
	St. Sapma	10.17	11.22	8.20	34.08
GH Salgılayan Adenom	Art.Ort.	47.21	35.79	12.05	166.05
	St. Sapma	14.95	21.55	7.55	49.29
Nonfonksiyonel Adenom	Art.Ort.	56.67	33.76	10.86	167.62
	St. Sapma	13.48	30.71	12.13	42.74
Prolaktin Salgılayan Adenom	Art.Ort.	37.67	38.00	12.00	178.33
	St. Sapma	20.13	29.60	10.44	50.58
GNRH Salgılayan Adenomlar	Art.Ort.	-	-	-	-
	St. Sapma	-	-	-	-
Genel	Art.Ort.	50.40	32.19	11.69	167.88
	St. Sapma	14.63	25.03	9.65	43.17

Hastaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre yaş ortalamaları ve takip süresi aşağıdaki tabloda incelenmiştir. Endoskopik ameliyatlar için vakalardaki yaş ortalaması 50,23 ve takip süresi 22 ay olarak hesaplanmıştır. Transsphenoidal ameliyatlar için vakalardaki yaş ortalaması 50,40 ve takip süresi 32,19 ay olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 27. Hastaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre yaş ortalamasına ilişkin bulgular

Ameliyat	Değişken	Aritmetik Ortalama	Standart Hata	%95 Güven aralığı (alt sınır)	%95 Güven aralığı (üst sınır)
Endoskopik	Yaş	50.23	2.99	44.08	56.38
	Takip Süresi	22.00	3.93	13.90	30.10
Transsphenoidal	Yaş	50.58	2.81	44.79	56.36
	Takip Süresi	42.38	5.04	32.01	52.76
Genel	Yaş	50.40	2.03	46.33	54.48
	Takip Süresi	32.19	3.47	25.22	39.16

Bu çalışmaya dahil olan vakaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre başvuru şikayetlerine göre frekans dağılımları aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre Endoskopik ameliyata göre en çok baş ağrısı semptomu ile hastaneye başvurulmuştur (11 vaka). Bu semptom için Transsphenoidal

ameliyatlarda ise 17 vaka tespit edilmiştir. Görme Bozukluğu için her iki ameliyat türü içinde sonraki en yüksek sayıda vaka tespit edilmiştir.

Çizelge 28. Hastaların endoskopik ve Transsphenoidal gruplara göre başvuru şikayetlerine ilişkin bulgular

Semptomlar	Ameliyat					
	Endoskopik		Transsphenoidal		Total	
	Vaka Sayısı	Column Responses %	Vaka Sayısı	Column Responses %	Vaka Sayısı	Column Responses %
Amenore	1	2,1 %	2	4,2 %	3	3,2 %
Baş Ağrısı	11	23,4%	17	35,4%	28	29,5%
Baş Dönmesi	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%
Başta Yanma	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Bulanık Görme	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Ciltte İncelme ve Kılınma	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Cinsel İsteksizlik	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Çabuk Yorulma	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Çift Görme	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Denge Bozukluğu	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
El ve Ayaklarda Büyüme	8	17,0%	9	18,8%	17	17,9%
Empotans	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%
Galaktore	1	2,1%	2	4,2%	3	3,2%
Görme Bozukluğu	9	19,1%	10	20,8%	19	20,0%
Görme Kaybı	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Halsizlik	2	4,3%	0	0,0%	2	2,1%
Sağ 3. Sinir Paralizisi	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%
Sağ Memede Şişlik	1	2,1%	0	0,0%	1	1,1%
Santral Obezite	6	12,8%	2	4,2%	8	8,4%
Seste Kabalaşma	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%
Yorgunluk	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%
Yüzde Büyüme	0	0,0%	1	2,1%	1	1,1%

Vakalarda nüks durumlarının ameliyat tipine göre dağılımı incelenmiştir. Bu tabloya göre nüks etmeyen vakalarda Endoskopik ameliyat tipine göre vaka sayısı 23 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre ise 18'dir.

Çizelge 29. Ameliyat tipine göre nüks durumu

Nüks mü?	Ameliyat					
	Endoskopik		Transsphenoidal		Total	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
Nüks	1	3,8%	5	19,2%	6	11,5%
Nüks Değil	23	88,5%	18	69,2%	41	78,8%
Nüks (2.)	2	7,7%	0	0,0%	2	3,8%
Nüks (3.)	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%
Nüks (5.)	0	0,0%	2	7,7%	2	3,8%
Total	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Bu çalışmadaki vakaların ameliyat tipine göre Hardy-Vezina evrelerine göre incelenmiştir. Endoskopik ameliyat tipinde evre 3'te olan vaka sayısı 13 vaka olarak en yüksek dağılımı göstermiştir. Transsphenoidal ameliyat tipinde da evre 3'te olan vaka sayısı 12 vaka olarak bulunmuştur. Endoskopik ameliyat tipinde evre 4'te olan vaka sayısı 4 iken Transsphenoidal ameliyat tipinde da evre 4'te olan vaka sayısı 11 vaka olarak bulunmuştur. Yapılan ki-kare testinde Hardy-Vezina evreleri arasında anlamlı bir dağılım göstermemiştir.

Çizelge 30. Ameliyat tipine göre Hardy-Vezina evreleri

Evre	Ameliyat					
	Endoskopik		Transsphenoidal		Total	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
1	4	15,4%	2	7,7%	6	11,5%
2	5	19,2%	1	3,8%	6	11,5%
3	13	50,0%	12	46,2%	25	48,1%
4	4	15,4%	11	42,3%	15	28,8%
Total	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Ki kare=6.640, p=0.084 (İlişki yok)

Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre erken dönem hormonal remisyon değerleri açısından vakaların dağılımları incelenmiştir. Takip Hormon Düzeylerinde Remisyonun olduğu vakalardan Endoskopik ameliyat tipi olan vaka sayısı 21 ve Transsphenoidal ameliyat tipi olan vaka sayısı ise 15'tir. Takip Hormon Düzeylerine göre yapılan ki-kare testinde düzeyler arasında anlamlı bir ilişki tespit bulunmamıştır.

Çizelge 31. Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre erken dönem hormonal remisyon değerleri açısından incelenmesi

Takip Hormon Düzeyleri (Erken)	Ameliyat					
	Endoskopik		Transspenodial		Total	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
Remisyon Var	21	80,8%	15	57,7%	36	69,2%
Remisyon Yok	5	19,2%	11	42,3%	16	30,8%
Total	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Ki kare=3.250, p=0.071 (İlişki yok)

Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre geç dönem hormonal remisyon değerleri açısından da incelenmiştir. Buna göre geç dönem hormon düzeylerinde Remisyonun olduğu vakalardan Endoskopik ameliyat tipi olan vaka sayısı 22 ve Transspenodial ameliyat tipi olan vaka sayısı ise 19'dur. Geç Takip Hormon Düzeylerine göre yapılan ki-kare testinde düzeyler arasında anlamlı bir ilişki tespit bulunmamıştır.

Çizelge 32. Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre geç dönem hormonal remisyon değerleri açısından incelenmesi

Takip Hormon Düzeyleri (Geç)	Ameliyat					
	Endoskopik		Transspenodial		Total	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
Remisyon	22	84,6%	19	73,1%	41	78,8%
Remisyon	4	15,4%	7	26,9%	11	21,2%
Toplam	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Ki kare=1.08, p=0.308 (İlişki yok)

Ameliyat tipine göre Postoperatif MR. Rezeksiyon Derecesine göre vakaların dağılımları incelenmiştir. Endoskopik ameliyat tipi için Rezeksiyon Yetersiz olan vaka sayısı bulunmazken Subtotal Rezeksiyon olan vaka sayısı 9 olarak tespit edilmiştir. Transspenodial ameliyat tipi için Rezeksiyon Yetersiz olan vaka sayısı 2 iken Subtotal Rezeksiyon olan vaka sayısı 7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan ki-kare testinde ise Postoperatif MR. Rezeksiyon Dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Çizelge 33. Ameliyat tipine göre postoperatif MR rezeksiyon derecesi

Postoperatif MR. Rezeksiyon Derecesi	Ameliyat					
	Endoskopik		Transsphenoidal		Genel	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
Rezeksiyon Yetersiz	0	0,0%	2	7,7%	2	3,9%
Subtotal Rezeksiyon	9	34,6%	7	26,9%	16	30,7%
Total Rezeksiyon	17	65,4%	17	65,4%	34	65,4%
Genel	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Ki kare=8.628, p=0.013

Ameliyat tipine göre ve komplikasyonlara göre vakaların dağılımı incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda yansıtılan soncuna göre Endoskopik ameliyat tipi için kanama komplikasyonu olan vaka sayısı bulunmazken Rinore komplikasyonu olan vaka sayısı 3 ve komplikasyonu olmayan vaka sayısı ise 23'tür. Transsphenoidal ameliyat tipi için kanama komplikasyonu olan vaka sayısı 1, Rinore komplikasyonu olan vaka sayısı 2 ve komplikasyonu olmayan vaka sayısı ise 23 olarak tespit edilmiştir. Yapılan ki-kare testinde ise komplikasyon türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 34. Ameliyat tipine göre komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Ameliyat					
	Endoskopik		Transsphenoidal		Total	
	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%	Vaka Sayısı	%
Kanama	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%
Rinore	3	11,5%	2	7,7%	5	9,6%
Yok	23	88,5%	23	88,5%	46	88,5%
Toplam	26	100,0%	26	100,0%	52	100,0%

Ki kare=1.2, p=0.549

Bu çalışmada dahil olan vakalardan Postoperatif Komplikasyon durumuna göre dağılımı incelenmiştir. Buna göre Endoskopik ameliyat tipine göre hasta sayısı 26 ve Transsphenoidal tipine göre hasta sayısı da 26'dır. Endoskopik ameliyat tipine göre Diabetes insipitus (geçici) vaka sayısı 8 ve Transsphenoidal tipine göre Diabetes insipitus (geçici) vaka sayısı da 5'tir. Endoskopik ameliyat tipine göre Diabetes insipitus (kalıcı) vaka sayısı 1 ve Transsphenoidal tipine göre Diabetes insipitus (kalıcı) vaka sayısı bulunmamaktadır.

Çizelge 35. Postoperatif komplikasyon

	Endoskopik	%	Transsphenoidal *	%	Toplam
Hasta sayısı	26	74.29	26	83.87	52
Diabetes insipitus (geçici)	8	22.86	5	16.13	13
Diabetes insipitus (kalıcı)	1	2.86	0	-	1
Toplam	35	100	31	100	

Postoperatif komplikasyon olarak diabetes insipitus durumuna göre vaka sayıları incelenmiştir. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon aktif adenomlu sayısı 6 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon aktif adenomlu sayısı 3'tür. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon inaktif adenomlu sayısı 3 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon inaktif adenomlu sayısı 3'tür.

Çizelge 36. Postoperatif komplikasyon olarak diabetes insipitus

	Endoskopik	%	Transsphenoidal	%	Toplam
Hasta sayısı	26	59.09	26	68.42	52
Diabetes insipitus (geçici)	8	18.18	6	15.79	14
Diabetes insipitus (kalıcı)	1	2.27	0	-	1
Hormon aktif adenomlu sayısı	6	13.64	3	7.89	9
Hormon inaktif adenomlu sayısı	3	6.82	3	7.89	6
Toplam	44	100	32	100	82

Vakalardan nüks edenlerin ameliyat tipine göre dağılımı incelenmiştir. Endoskopik ameliyat tipine göre Tekrar opere edilen sayısı 4 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Tekrar opere edilen sayısı ise 7'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon aktif olup tekrar opere edilenler sayısı 1 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon aktif olup tekrar opere edilenler sayısı ise 2'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon inaktif olup tekrar opere edilenler 3 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon inaktif olup tekrar opere edilen vaka sayısı ise 5'dir.

Çizelge 37. Tekrar opere edilenler (nüks edenler)

	Endoskopik	%	Transsphenoidal *	%	Toplam
Hasta sayısı	26	76.47	26	65.00	52
Tekrar opere edilen sayısı	4	11.76	7	17.50	11
Hormon aktif olup tekrar opere edilenler sayısı	1	2.94	2	5.00	3
Hormon inaktif olup tekrar opere edilenler	3	8.82	5	12.50	8
Toplam	34	100	40	100	74

*1 hasta 5 kere opere edildi (3 transkraniyal,2 transsphenoidal) 1 hasta 3 kere opere edildi (1 Transsphenoidal (Transsphenoidal),2 transkraniyal) operasyon geçirdi (bu hastada kalıcı Diabetes insipidus gelişti).

Postoperatif görme bozukluğu ve ameliyat tipine göre vaka sayısı dağılımı incelenmiştir. Buna göre Endoskopik ameliyat tipine göre Görme Bozukluğu Düzeltme vaka sayısı 9 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Görme Bozukluğu Düzeltmeme vaka sayısı ise 2'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Görme Bozukluğu Düzeltme vaka sayısı 2 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Görme Bozukluğu Düzeltmeme sayısı ise 1'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon Aktif vaka sayısı 3 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon Aktif sayısı ise 1'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Hormon İnaktif vaka sayısı 8 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Hormon İnaktif sayısı 8'dir.

Çizelge 38. Postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi

Görme Bozukluğu-Postoperatif	Hasta Sayısı	Görme Bozukluğu Düzeltme	Görme Bozukluğu Düzeltmeme	Hormon Aktif	Hormon İnaktif
Endoskopik	26	9	2	3	8
Transsphenoidal	26	8	1	1	8

Hormon Aktif adenomlarda postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesinin ameliyat tipine göre değerlendirildiğinde ise Endoskopik ameliyat tipine göre Görme Düzeltme vaka sayısı 3 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre Görme Düzeltme sayısı ise 1'dir. Endoskopik ve Transsphenoidal ameliyat tiplerine göre Görme Düzeltmeme vaka sayısı bulunmamaktadır.

Çizelge 39. Hormon aktif adenomlarda postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi

Hormon Aktif	Görme Düzeltme	Görme Düzeltmeme
Endoskopik	3	0
Transssphenoidal	1	0

Nonfonksiyonel adenomlarda postoperatif görme bozukluğunun ameliyat tipine göre vaka dağılımı incelenmiştir. Endoskopik ameliyat tipine göre Görme Düzeltme vaka sayısı 6 ve Transssphenoidal ameliyat tipine göre Görme Düzeltme sayısı ise 7'dir. Endoskopik ameliyat tipine göre Görme Düzeltmeme vaka sayısı 2 ve Transssphenoidal ameliyat tipine göre Görme Düzeltmeme sayısı ise 1'dir.

Çizelge 40. Nonfonksiyonel adenomlarda postoperatif görme bozukluğu değerlendirilmesi

Hormon İnaktif	Görme Düzeltme	Görme Düzeltmeme
Endoskopik	6	2
Transssphenoidal	7	1

Bu çalışmada farklı değişkenlere göre ameliyat türleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığının incelenmesi için ki-kare analizi yapılmıştır. Buna göre ameliyat türüne göre erkek hastalar ile kadın hastaların sayıları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan ki-kare analizine göre katılımcının cinsiyetine göre ameliyat türleri anlamlı bir fark göstermemektedir ($p=0.402>0,05$). Aynı şekilde tanı türüne göre ameliyat türlerinin anlamlı bir fark gösterip göstermediği ki-kare analizi ile incelenmiştir. Analiz sonucunda hastalara konulan tanının türüne göre ameliyat türlerinin sayıları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,603>0,05$). Hastalarda tespit edilen tümör boyutu olan dev adenom, Makroadenom ve Mikroadenom göre ameliyat türlerinin değişip değişmediği incelenmiş ve yapılan ki-kare analizinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.230>0,05$). Hastalarda tespit edilen tümör evlerine göre ameliyat türlerinin farklılık gösterip göstermediği aynı şekilde ki-kare analizi ile incelenmiş ve anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.084>0,05$).

Çizelge 41. Ki-kare analiz sonuçlarına göre cinsiyete göre ameliyat türleri

		Ameliyat						
		Endoskopik		Transspenoidal		Genel		
		Count	Column N %	Count	Column N %	Count	Column N %	p
Cinsiyet	Erkek	10	38,5%	13	50,0%	23	44,2%	0.402
	Kadın	16	61,5%	13	50,0%	29	55,8%	
Tanı	Acth Salgılayan Adenom	6	23,1%	3	11,5%	9	17,3%	0.603
	Gh Salgılayan Adenom	8	30,8%	11	42,3%	19	36,5%	
	Non Fonksiyone Adenom	10	38,5%	11	42,3%	21	40,4%	
	Prolaktin Salgılayan Adeno	2	7,7%	1	3,8%	3	5,8%	
Tümör Boyutu	Dev Adenom	2	7,7%	1	3,8%	3	5,8%	0.230
	Makroadenom	18	69,2%	23	88,5%	41	78,8%	
	Mikroadenom	6	23,1%	2	7,7%	8	15,4%	
Evre	1	4	15,4%	2	7,7%	6	11,5%	0.084
	2	5	19,2%	1	3,8%	6	11,5%	
	3	13	50,0%	12	46,2%	25	48,1%	
	4	4	15,4%	11	42,3%	15	28,8%	
Pre-Op Bt. Sella Tipi	Postsellar	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	0.313
	Sellar	26	100,0%	25	96,2%	51	98,1%	
Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesi	Rezeksiyon Yetersiz	0	0,0%	2	7,7%	2	3,8%	0.013
	Subtotal Rezeksiyon	9	34,6%	17	65,4%	26	50,0%	
	Total Rezeksiyon	17	65,4%	7	26,9%	24	46,2%	
Nüks Mü?	Nüks	1	3,8%	5	19,2%	6	11,5%	0.082
	Nüks Değil	23	88,5%	18	69,2%	41	78,8%	
	Nüks (2.)	2	7,7%	0	0,0%	2	3,8%	
	Nüks (3.)	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
	Nüks (5.)	0	0,0%	2	7,7%	2	3,8%	
Postoperatif Mr Ne Zaman Çekildi	1.Ay	0	0,0%	3	11,5%	3	5,8%	0.364
	1.Gün	1	3,8%	1	3,8%	2	3,8%	
	2.Ay	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
	3.Ay	22	84,6%	19	73,1%	41	78,8%	
	3.Gün	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
	6.Ay	2	7,7%	1	3,8%	3	5,8%	
	8.Ay	1	3,8%	0	0,0%	1	1,9%	

Çizelge 41. (Devamı)

		Ameliyat						
		Endoskopik		Transspenoidal		Genel		
		Count	Column N %	Count	Column N %	Count	Column N %	p
Komplikasyonlar	Kanama	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	0.549
	Rinore	3	11,5%	2	7,7%	5	9,6%	
	YOK	23	88,5%	23	88,5%	46	88,5%	
Patoloji	ADENOM	26	100,0%	23	88,5%	49	94,2%	0.364
	Bazaloid Tip Squamöz Hücreli Karsinom	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
	Fibrinoid Materyal	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
	Onkositoma	0	0,0%	1	3,8%	1	1,9%	
Gama Knife Aldımı?	Gama Knife Aldı	1	3,8%	6	23,1%	7	13,5%	0.042
	Gama Knife Almadı	25	96,2%	20	76,9%	45	86,5%	
Görme Bulgusundaki Düzelleme	Görme Bozukluğu Mevcut	2	7,7%	4	15,4%	6	11,5%	0.435
	Görme Bozukluğu Yok	21	80,8%	21	80,8%	42	80,8%	
	Görme Kaybında Kısmi Düzelleme	3	11,5%	1	3,8%	4	7,7%	
Takip Hormon Düzeyleri (Geç)	Remisyon Var	22	84,6%	19	73,1%	41	78,8%	0.308
	Remisyon yok	4	15,4%	7	26,9%	11	21,2%	
Takip Hormon Düzeyleri (Erken)	Remisyon var	21	80,8%	15	57,7%	36	69,2%	0.071
	Remisyon yok	5	19,2%	11	42,3%	16	30,8%	
Yaş Kategorisi	<=40	6	23,1%	9	34,6%	15	28,8%	0.567
	41-50	5	19,2%	3	11,5%	8	15,4%	
	>50	15	57,7%	14	53,8%	29	55,8%	

Hastaların pre-op btsella tipinin postsellar veya sellar olmasının ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı yapılan ki- kare analizi ile tespit edilmiştir ($p=0.313>0,05$). Hastaların Postoperatif mr rezeksiyon derecesinin rezeksiyon yetersiz, subtotal rezeksiyon veya total rezeksiyon olmasının ameliyat türleri arasında anlamlı fark oluşturduğu ki-kare analizi ile anlaşılmıştır ($p=0.013<0,05$). Durumlarının nüks edip etmediği ve diğer durumlarına göre

ameliyat türlerinin anlamlı fark oluşturmadığı incelendiğinde anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0,082>0,05$). Hastaların Postoperatif MR'larının çekilme zamanlarına göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,364>0,05$).

Hastaların komplikasyonlarının kanama, rinore veya olmamasının ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0.549>0,05$). Aynı şekilde patoloji türlerine göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,364>0,05$). Gama Knife alma durumlarının ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturduğu yapılan ki-kare analizi ile anlaşılmıştır ($p=0.042<0,05$). Hastaların görme bulgusundaki düzelme durumlarına göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0.435>0,05$). Aynı şekilde hastaların takip hormon düzeyleri (geç) durumlarına göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0.308>0,05$). Benzer şekilde hastaların takip hormon düzeyleri (erken) durumlarına göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0.071>0,05$). Hastaların Yaş kategorisine göre ameliyat türleri arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p=0.567>0,05$).

Hastaların ameliyat türleri arasında bazı değişkenlerin ortalamaları arasında anlamlı fark olup olmadığının anlaşılması için ayrı ayrı bağımsız t-test analizleri uygulanmıştır. Hastaların yaş ortalamalarının ameliyat türleri arasında anlamlı fark oluşturmadığı yapılan bağımsız t-test ile hesaplanmıştır ($p=0.933>0,05$). Hastaların hastanede yatış süresi (gün) ortalamalarının ameliyat türleri arasında anlamlı fark oluşturmadığı yapılan bağımsız t-test ile hesaplanmıştır ($p=0.053>0,05$). Ancak hastaların takip süresi (ay) ortalamalarının ameliyat türleri arasında anlamlı fark oluşturduğu yapılan bağımsız t-test ile hesaplanmıştır ($p=0.002<0,05$). Hastaların ameliyat süresi (dakika) ortalamalarının ameliyat türleri arasında anlamlı fark oluşturmadığı yapılan bağımsız t-test ile hesaplanmıştır ($p=0.238>0,05$).

Çizelge 42. T-testi sonuçlarına göre hastaların yaş ortalamalarının ameliyat türüne etkisi

	Ameliyat			p
	Endoskopik	Transsphenoidal	Genel	
	Mean	Mean	Mean	
Yaş	50.23	50.58	50.40	0.933
Hastanede Yatış Süresi (Gün)	9.12	14.27	11.69	0.053
Takip Süresi (Ay)	22.00	42.38	32.19	0.002
Ameliyat Süresi (Dakika)	160.77	175.00	167.88	0.238

5. TARTIŞMA

Bu araştırma kapsamında yakın değerlerde erkek (%44,2) ve kadın (%55,8) vaka incelenmiştir. Yapılan ki-kare testi sonucuna göre vakaların cinsiyete göre oranı istatistiki olarak aynı olduğu anlaşılmıştır. Vakalara konulan tanılarda en yüksek oranda %40,4'ü Nonfonksiyonel adenom ve %36,5'ü GH Salgılayan Adenom olduğu görülmektedir. Vakalara konulan teşhis tipi oranları istatistiki olarak farklı bulunmuştur.

Zaidi ve arkadaşlar tarafından yapılan araştırmada Endoskopik ve Transsphenoidal Ameliyat tipi istatikselsel olarak aynı çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da vakaların yarısı Endoskopik diğer yarısı ise Transsphenoidal ameliyat olduğu anlaşılmıştır. Bu bağlamda yapılan ki-kare testine göre ameliyat tipi oranları istatistiki olarak aynı olduğu görülmektedir.[149]

Vakalardaki tümör boyutları çalışmalarda farklı çıkmıştır. Bazı çalışmalarda makro adenom oranı %86,[150], bazı çalışmalarda %93 [151], bazı çalışmalarda ise %66,4 [152] olarak saptanmıştır. Bizim çalışmada ise vakaların tümör boyutu durumlarına göre %5,8'i Dev Adenom, %78,8'i Makroadenom ve %15,4'ü ise Mikroadenom boyutunda olduğu ortaya çıkmıştır. Tümör boyutlarına ait oranlar istatistiki olarak farklı bulunmuştur. Vakaların Hardy-Vezina evrelerine göre dağılımına göre birinci ve ikinci evrede bulunan vaka sayısı %11,5, üçüncü evrede bulunan olan vaka sayısı %48,1 ve dördüncü evrede vaka sayısı ise %28,8 seviyesinde olduğu tespit edilmiştir. Bu evrelere göre yapılan ki-kare testinde evre oranları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Vakaların Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecesine göre Rezeksiyon Yetersiz olan vaka oranı %3,8, Subtotal Rezeksiyon vaka oranı %50,0 ve total Rezeksiyon vaka oranı ise %46,2. Postoperatif Mr. Rezeksiyon Derecelerinin istatikselsel olarak farklı olduğu anlaşılmıştır. Postoperatif MR çekilme zamanına göre ilk ayda vaka sayısı 3, sonraki ay 1, 3. ay 41, 6. ay 3 ve 8. ay ise 1 adet vaka bulunmuştur. Postoperatif MR çekilme zamanına ait oranları istatistiki olarak farklı olduğu görülmüştür.

Ortaya çıkan komplikasyonlara göre Kanama komplikasyonuna göre gerçekleşen vaka sayısı 1 iken, Rinore'a göre ise 5'tir. Geriye kalan 46 vaka da ise herhangi bir komplikasyon listelenmemiştir. Komplikasyon oranları istatistiki olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Uygulanan nazal tamponun yapılıp yapılmamasına göre Nazal tampon konulan vaka sayısı 27 iken yapılmayan vaka sayısı ise 25 olarak tespit edilmiştir. Vakalarda nüks durumuna göre nüks olmayan vaka oranı %78,8 ve diğer nüks durumları ise daha az vaka görülmüştür. Ki-kare testine göre ise Nüks durumu oranları istatistiki olarak farklı olduğu hesaplanmıştır. Vakalardaki patolojik duruma göre Adenom olan vaka sayısı 49 (%94,2), Bazaloid Tip Squamöz Hücreli Karsinom olan vaka sayısı 1 (%1,9), Fibrinoid Materyal olan vaka sayısı 1 (%1,9) ve Onkositoma olan vaka sayısı ise yine 1 (%1,9) olarak bulunmuştur. Patoloji durumuna göre istatistiki olarak farklı olarak bulunmuştur.

Gama Knife alanların sayısı 7 (%13,5) iken Gama Knife almayanların sayısı 45 (%86,5) olduğu ortaya çıkmıştır. Gama knife alma durumu oranları istatistiki olarak farklı çıkmıştır. Katılımcıların görme durumuna göre görme bozukluğu bulunan vakaların sayısı 6 (%11,5), görme bozukluğu olmayan vaka sayısı 42 (%80,8) ve görme kaybında kısmi düzelme olan vaka sayısı ise 4'tür (%7,7). Vakaların görme durumu oranları istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Çalışma kapsamında Postoperatif bakılan hormonlara göre ACTH için 3 (%3,6), Büyüme Hormonu için 10 (%12,0), FSH için 1, IGF-1 için 13, Kortizol için 51 (%61,4) LH için 1 ve Prolaktin için 4 (%4,8) vaka tespit edilmiştir.

Semptomlara göre, Amenore semptomu için vaka sayısı 3 (%3,2), baş ağrısı 28 (%29,5), baş dönmesi 1, başta yanma 1, bulanık görme 1, ciltte incelme ve kılınma 1, cinsel isteksizlik 1, çabuk yorulma 1, çift görme 1, denge bozukluğu 1, el ve ayaklarda büyüme 17, Empotans 1, Galaktore 3, Görme Bozukluğu 19, Görme Kaybı 1, Halsizlik 2, Sağ 3. Sinir Paralizi 1, Sağ Memede Şişlik 1, Santral Obezite 8, Seste Kabalaşma 1, Yorgunluk 1 ve Yüzde Büyüme ise 1 vakada görülmüştür.

Erken hormon takip düzeylerine göre Hormon düzeyleri normal olan vaka sayısı en yüksek seviyede çıkmıştır (%57,1) daha sonra ise IGF-1 Yüksek ise 12 vaka da görülmüştür. Geç hormon takip düzeylerine ise normal durumda olan vaka sayısı en yüksek değerdedir (%50,8).

Çalışma kapsamında incelenen vakalardan cinsiyete göre ve tanı türüne göre Nonfonksiyonel adenom tanısı için her iki cinsiyette en yüksek değerde vaka tespit edilmiştir (10 erkek ve 11 kadın). Daha sonra GH Salgılayan Adenom tanısı ise 19 vakada tespit edilmiştir (10 erkek ve 9 kadın). Bu değişken için yapılan ki-kare testinde tanılar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Gerçekleştirilen ameliyat türüne göre her iki ameliyat türüne göre toplam vaka sayısı eşit çıkmıştır. Ancak tanı türüne göre incelendiğinde ise Nonfonksiyonel adenom tanısı için Transsphenoidal ameliyatı ve ACTH Salgılayan Adenom tanısı için Endoskopik ameliyat tipi daha çok vakada olmuştur. Ameliyat türüne göre yapılan ki-kare istatistiksel analizinde ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Tümör boyutuna göre Makroadenom olan tümör boyutu için vaka sayısı 41 ama Mikroadenom tümör boyutu için ise vaka sayısı toplamda 8'dir.

Bu çalışmadaki vakalarda tanıya göre yaş, ay olarak takip süresi, hastanede yatış süresi ve ameliyat süresi incelendiğinde Nonfonksiyonel adenom tanısı en yüksek yaş ortalaması olan vakalarda, Prolaktin Salgılayan Adenom tanısı en yüksek takip süresi olan vakalarda, ACTH Salgılayan Adenom tanısı hastane yatış süresi olarak en yüksek süreye ve Prolaktin Salgılayan Adenom tanısı ise ameliyat süresi olarak en yüksek ortalamaya sahip tanılar olmuştur. Endoskopik ameliyatlara için vakalardaki yaş ortalaması 50,23 ve takip süresi 22 ay olarak hesaplanmıştır. Transsphenoidal ameliyatlara için vakalardaki yaş ortalaması 50,40 ve takip süresi 32,19 ay olarak hesaplanmıştır.

Vakaların baş ağrısı semptomu ile gelenlerin her iki ameliyat türüne göre de en yüksek semptom olduğu görülmüştür. Daha sonra en yüksek vaka sayısı her iki ameliyat türü için de görme bozukluğu semptomu için gerçekleşmiştir. Vakalarda nüks durumlarının, ameliyat tipine göre nüks etmeyen vakalarda Endoskopik ameliyat tipine göre vaka sayısı 23 ve Transsphenoidal ameliyat tipine göre ise 18'dir.

Vakaların ameliyat tipine göre Hardy-Vezina evreleri incelendiğinde Endoskopik ameliyat tipi en yüksek dağılımı göstermiştir. Yapılan ki-kare testinde Hardy-Vezina evreleri arasında anlamlı bir dağılım göstermemiştir.

Fonksiyonel olgular içerisinde yöntemlere göre Takip Hormon Düzeylerinde Remisyonun olduğu vakalardan Endoskopik ameliyat tipi daha çok sayıda vakada

olmuştur. Ayrıca ki-kare testinde düzeyler arasında anlamlı bir ilişki tespit bulunmamıştır. Geç dönem hormon düzeylerinde ise Remisyonun olduğu vakalardan yine Endoskopik ameliyat tipi olan vaka sayısı daha fazladır. Geç Takip Hormon Düzeylerine göre yapılan ki-kare testinde de düzeyler arasında anlamlı bir ilişki tespit bulunmamıştır.

Ameliyat tipine göre Postoperatif MR. Rezeksiyon Derecesine göre her iki ameliyat tipi için Subtotal Rezeksiyon vaka sayısı daha fazla çıkmıştır. Ayrıca, ki-kare testinde ise Postoperatif MR. Rezeksiyon Dereceleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Her iki ameliyat tipi içinde komplikasyonu olmayan vaka sayısı en yüksek seviyede olurken, Endoskopik ameliyat tipi için Rinore komplikasyonu olan vaka sayısı 3, Transsphenoidal ameliyat tipi için kanama komplikasyonu olan vaka sayısı 1, Rinore komplikasyonu olan vaka sayısı 2 olarak tespit edilmiştir. Komplikasyon türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Endoskopik ameliyat tipine göre Diabetes insipitus (geçici) vaka sayısı 8 ve Transsphenoidal tipine göre Diabetes insipitus (geçici) vaka sayısı da 5'tir. Endoskopik ameliyat tipine göre Diabetes insipitus (kalıcı) vaka sayısı 1 ve Transsphenoidal tipine göre Diabetes insipitus (kalıcı) vaka sayısı bulunmamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın bulgularından elde edilen sonuçlar incelendiğinde endoskopik ve Transsphenoidal operasyonların istatistiksel olarak aynı olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda endoskopik ve Transsphenoidal operasyon oranlarının birbirine yakın olduğu gözlenmiştir. Operasyonlar sonucunda hastalığın nüksetmeme durumlarına göre endoskopik operasyon türündeki vaka sayısının Transsphenoidal operasyon geçirenlere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

İki metot arasındaki muhtemel farklılıkları tespit etmek için daha fazla sayıda olgu serisi ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

- [1] K. Kovacs, E. Horvath, Pathology of pituitary tumors in Pituitary Tumors Diagnosis and Management, in Molitch M: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, WB Saunders Co., Philadelphia, 1987.
- [2] H.P. Prajapati, S.K. Jain, V.D. Sinha, Endoscopic versus Microscopic Pituitary Adenoma Surgery: An Institutional Experience, Asian J Neurosurg, 13 (2018) 217-221.
- [3] Onesti T.S., D.K. Post, Complication of Transsphenoidal microsurgery in post DK Friedman DDEE: Postoperative complications in intracranial Neurosurgery, Thieme medical publishing, Newyork P 1892.
- [4] A. Küçük, Hipofiz Adenomlarının Agresivite ve İnvazyon Yapma Özelliklerinin Radyolojik, Hormonal, Klinik ve Histopatolojik Markerlarla Değerlendirilmesi, Beyin, Omurilik Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012, pp. 62.
- [5] K. Kovacs, Horvath, E. , Pathology of pituitary tumors in Pituitary Tumors Diagnosis and Management, in Molitch M: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, WB Saunders Co., Philadelphia, 1987.
- [6] A. Kadir, Hipofiz Tümörlerinde Endoskopik ve Mikroskopik Cerrahinin Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, 2017, pp. 103.
- [7] P. Carter, Spetzler, R. F., Hamilton, M., Health Professions Division, McGraw-Hill, Inc. , New York, 1995.
- [8] R. Toni, Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective, Pituitary, 3 (2000) 83-95.
- [9] Webster's, Encyclopedic Unabridged Dictionary of the English Language, Gramercy Books, New York, 1986.

- [10] T.M. May, Galen on the usefulness of the parts of the body I (Translation from Greek with an Introduction and Commentary), Cornell University Press, New York, 1968.
- [11] P. Marie, Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere non congenitale, des extremités superieures, inferieures, et cephaligue, Rev. Med. , 6 (1886) 297-333.
- [12] W.F. Collins, Hypophysectomy: historical and personal perspective, Clin Neurosurg 21: (1974) 68-78.
- [13] W.T. Couldwell, Simard MF, Wiess, M.H. , Pituitary and adrenal, in Schwartz SI, : Principles of Surgery, 7 ed., McGraw-Hill, New York 1999.
- [14] F. Giordano, Compendio di Chirurgia Operativa Italiana, 2 ed., UTET, Torino, Italy, 1911.
- [15] T. Kocher, Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung, Dtsch Z Chir, 100 (1909) 13-37.
- [16] A.B. Kanavel, The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. A proposed operation with a description of the technic. , JAMA 53 (1909.) 1704-1707.
- [17] H. Cushing, The Weir Mitchell Lecture. Surgical experiences with pituitary disorders, JAMA, 63 (1914) 1515-1525.
- [18] H. Cushing, Partial hypophysectomy for acromegaly. With remarks surgical result in 338 cases, Br J Surg 26 (1939) 811-921.
- [19] N.M. Dott, P. Bailey, A consideration of the hypophyseal adenomata, Br J Surg 13 (1925) 314-366,.
- [20] J. Hardy, Surgery of the pituitary gland, using the trans-sphenoidal approach. Comparative study of 2 technical methods, Union Med Canada 96 (1967) 702-712.
- [21] R.B. Welbourn, The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery, Surgery, 100 (1986) 1185-1190.
- [22] J. Hardy, Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary, Clin Neurosurg, 16 (1969) 185-217.

- [23] P. Bozzini, Lichtleiter: Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung, J. der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst 24 (1806) 107–124.
- [24] L. Davis, Neurological Surgery, Lea & Febiger, Philadelphia, 1939.
- [25] W.E. Dandy, Extirpation of the choroid plexus of the lateral and fourth ventricle in Communicating hydrocephalus, Ann Surg, 68 (1918) 569–579.
- [26] G. Fries, A. Perneczky, Intracranial endoscopy, Adv Tech Stand Neurosurg 25 (1999) 21–60.
- [27] J. Guiot, Rougerie, J., Fourestier, M., Fournier, A., Comoy, C., Vulmiere, J., Groux, R., Intracranial endoscopic explorations, Presse Med, 71 (1963) 1225- 1228.
- [28] A. Gamea, Fathi, M., El-Guindy, A., The use of the rigid endoscope in transsphenoidal pituitary surgery, J. Laryngol Otol, 108 (1994) 19-22.
- [29] R. Jankowski, Endoscopic pituitary surgery. In: Advanced endoscopic sinus surgery, St. Louis7 Mosby1995.
- [30] M.L.J. Apuzzo, Heifetz, M., Weiss, M. H., Kurze, T., Neurosurgical endoscopy using the sideviewing telescope: Technical note, J. Neurosurg, 16 (1977) 398–400.
- [31] K.A. Bushe, E. Halves, Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwulste., Acta Neurochir (Wien) 41 (1978.) 163–175.
- [32] R.L. Carrau, Jho, H.D., Ko, Y., Transnasal-transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland, Laryngoscope, 106 (1996) 914-918.
- [33] D.R. White, Sonnenburg, R.E., Ewend, M.G.,Senior, B. A., Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach, Laryngoscope, 114 (2004) 1945-1948.
- [34] H.D. Jho, Endoscopic pituitary surgery, Pituitary, 2 (1999) 139-154.
- [35] İ. Elmacı, Dr. Hami Dilek Beyin ve Sinir Cerrahisinde Bir Öncü, Marmara Nörolojik Bilimler Vakfı, İstanbul, 2001.
- [36] J.K. Liu, K. Das, M.H. Weiss, E.R. Laws, W.T. Couldwell, The history and evolution of transsphenoidal surgery, J. Neurosurg 95 (2001) 1083-1096.

- [37] W.J. Larsen, Human Embryology, III. Ed, Ch.13, Development of the brain and cranial nerves, Churchill Livingstone Edinburgh, 2001.
- [38] K.L. Moore, P.T.V. N., The developing human, clinically oriented embryology; VII. Edition, Ch. 18, The nervous system, Saunders Philadelphia, 2003.
- [39] P.E. Mullis, Transcription factors in pituitary development. , Molecular and Cellular Endocrinology 185 (2001) 1-16.
- [40] C.E. Cross, Bloom and Fawcett. Textbook of Histology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
- [41] L.P. Garthner, J.L. Hiatt, Color Textbook of Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997; 250, 257 Guyton A.C. Tıbbi Fizyoloji Merk Yayıncılık, İstanbul 1998.
- [42] J. Newell-Price, Trainer, P., Besser, M., Grossman, A., The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states, Endocr Rev., 19 (1998) 647-672.
- [43] I.A. Forsyth, M. Wallis, Growth Hormone and prolactin- Molecular and functional evolution, J. Mammary Gland Biol., 7 (2002) 291-312.
- [44] S. Melmed, D. Kleinberg, Anterior Pituitary' in Williams Textbook of Endocrinology Elsevier Philadelphia, 2003.
- [45] K. Fujji, M.S. Chambers, A.J. Rhotan, Neurovascular relationships of the sphenoid sinus, J. Neurosurg, 50 (1979) 31-39.
- [46] A.H. Kaplan, J. Browden, J.A. Kriegen, Intracavernous connections of the cavernous sinuses, J. Neurosurg 45 (1976) 166-168.
- [47] A.F.B. Krisht, D. L.; Barnett, D.W.; Bonner, G. D.; Shengalaia, G., The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery, Neurosurgery, 35 (1994).
- [48] A.T. Leclercq, F. Grisolli, Arterial blood supply of the normal human pituitary gland, J. Neurosurg 58 (1983) 678-681.

- [49] H.W. Renn, A.C. Rhoton, Microsurgical anatomy of the sellar region, J. Neurosurg 43 (1975) 288-298.
- [50] R.D. Sinelnikov, Y.R. Sinelnikov, Atlas of Human Anatomy, Mir Publishers 1996.
- [51] L. Moore, The nose in the head. Clinically Oriented Anatomy, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
- [52] R.M. Oneal, Beil, R. J., Schlesinger, J. , Surgical anatomy of the nose, Clin Plast Surg, 23 (1996) 195-222.
- [53] W.T. Koos, Spetzler, R.F., Pendl, K., Perneczky, A., Lang, J. , Color Atlas of Microsurgery, Thieme-Stratton Inc., New York, 1985.
- [54] J. Lang, Skull Base and Related Structures. Atlas of Clinical Anatomy., Schattauer, New York, 1996.
- [55] A.L. Rhoton, Hardy, D.G., Chambers, S. M., Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region, Surg. Neurol., 12 (1979) 63-104.
- [56] S. Standring, Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 2005.
- [57] İ.M. Ziyal, T. Erbaş, Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008.
- [58] W.H. Renn, A. Rhoton, Microsurgical anatomy of the sellar region, J. Neurosurg, 43 (1975) 288-298.
- [59] F.H. Netter, J.A. Crag, J. Perkins, Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology, ComTan, USA, 2002.
- [60] F. Netter, The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume I, Part I. Anatomy and Physiology, Commissioned and printed by Ciba 1983.
- [61] W. Gorczyca, J. Hardy, Arterial supply of the human anterior pituitary gland, Neurosurgery, 20 (1987) 369-378.
- [62] K. Fujii, M.S. Chambers, A. Rhotan, Neurovascular relationships of the sphenoid sinus, J. Neurosurg, 50 (1979) 31-39.

- [63] A.T. Leclercq, Grisoli, F. , Arterial blood supply of the normal human pituitary gland, J. Neurosurg, 58 (1983) 678-681.
- [64] A. Rhoton, The supratentorial cranial space. Microsurgical anatomy and surgical approaches, J. Neurosurg, 51 (2002) 335-374.
- [65] A. Rhoton, The Sellar Region, Neurosurgery, 51 (2002) 360.
- [66] K.H.E. Kovacs, Tumors of the pituitary gland, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1986.
- [67] S. Ezzat, Asa, S.L., Couldwell W. T., The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review, Cancer, , 101 (2004) 613-619.
- [68] B.W. Chong, Kucharczyk, W., Singer, W., George, S. , Pituitary Gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas, J. Neuroradiology, 15 (1994) 675-679.
- [69] T. Erbaş, Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi, Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008.
- [70] I.F. Pollack, Brain tumors in children, N. Engl. J. Med. , 331 (1994) 1500-1507.
- [71] N. Pamir, Temel Nöroşirürji, Hipofiz Adenomları 75. Bölüm, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005.
- [72] L.A. Naves, Jaffrain-Rea, M.L.; Vêncio, S.A.C., Jacomini, C.Z. Casulari, L.A., Daly, A.F., Beckers, A. , Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene, Arq Bras Endocrinol Metab., 54 (2010).
- [73] C.A. Leontiou, Gueorguiev, M., VanDer, S. , The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas, J. Clin Endocrinol Metab. , 93 (2008) 239–240.
- [74] K.H. Kovacs, Tumors of the pituitary gland, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C. , 1986.

- [75] J.F. Annegers, Coulam, C.B., Abboud, L. E. J., Kurland, L. T. , Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age, Mayo Clin Proc 53 (1978) 641-643.
- [76] B.W. Scheithauer, Kovacs, K.T., Laws E.R. J., Raymond, V. R., Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification, J. Neurosurg, 65 (1986) 733-744.
- [77] N. Qiao, Endocrine outcomes of endoscopic versus transcranial resection of craniopharyngiomas: A system review and meta-analysis, Clin Neurol Neurosurg, 169 (2018) 107-115.
- [78] K. Thapar, Kovacs, K., Hirvath, E., Classification and pathology of pituitary tumors. In: Neurosurgery, 2 ed., McGraw Hill, New York, 1996.
- [79] M. Al-Shraim, Asa, S.L. , The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? , Acta Neuropathol, 11 (2006) 1-7, .
- [80] J. Hardy, Vezine, J.L. , Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Neoplasia in the central Nervous System: Advances in Neurology Series, Raven Press, New York, 1976.
- [81] H. Özalp, Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal – Trans Sfenooidal Cerrahi Etkinliğin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması, Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2010.
- [82] G.T. Tindall, Borrow, L.D. , Tumors of the sellar and parasellar area in adulty in Neurological surgery WB Sanders S Company, USA, 1997.
- [83] M. FitzPatrick, Tartaglino, L.M., Hollander, M.D., Zimmerman, R.A., Flanders, A.E. , Imaging of sellar and parasellar pathology, Imaging in Ophtalmology, 37 (1999) 101-121.
- [84] W. Montanera, W. Kuchorczyke, Imaging of sellar and parasellar lesions. Neurosurg 2ed., Rengachary, USA,, 1996.

- [85] B.P. Nelson, Robinson, G.A., Hirsch, W., Postoperative computed tomography Evaluation of patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation: Therapy J. Neurosurgery, 28 (1991) 238-241.
- [86] T.G. Obenchain, Becker, D.P. , Abscess formation in a Rathke's cleft cyst: Case report J. Neurosurg, 36 (1972) 359-362,.
- [87] A.D. Nichols, Laws, E.R. J., Housen, W.D., Abboud, F.C. , Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas, Neurosurgery, 22 (1988) 380-385.
- [88] M.V. Kulkarni, Lee , K.F., McAndle, C.B., Yeakley, J.W., Haar ,F.L. , Microadenomas technical considerations and CT correlation Am. , J. Neuroradiology, 9 (1988) 5-11.
- [89] C. Muhr, Positron emission tomography (PET) in pituitary adenomas: Landolt AM, Pituitary Adenomas Churchill Livingstone, New York 1996.
- [90] M.O. Thorner, Vance, M.L., Horvath, E., Kovacs, K. , The anterior pituitary. In Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders, Philadelphia, 1992.
- [91] A. Levy, Pituitary disease: presentation, diagnosis and management, J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 750 (2004) 47-52.
- [92] M.J. McKinley, Allen, A.M., Mathai, M.L., May, C., McAllen, R.M., Oldfield, B.J., Weisinger, R.S. , Brain angiotensin and body fluid homeostasis, The Japanese Journal of Physiology, 51 (2001) 281-289.
- [93] M.E. Molitch, Pathologic hyperprolactinemia, Endocrinology and metabolism clinics of North America, 21 (1992) 877-901.
- [94] E. Knosp, E. Steiner, K. Kitz, C. Matula, Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings, Neurosurgery, 33 (1993) 610-617; discussion 617-618.
- [95] N. Hattori, Macroprolactinemia: a New Cause of Hyperprolactinemia, Journal of Pharmacological Sciences, 92 (2003) 171-177.
- [96] H. Sadideen, R. Swaminathan, Macroprolactin: what is it and what is its importance?, International journal of clinical practice, 60 (2006) 457-461.

- [97] B.M.S. Onesti, K.D. Post, Functioning pituitary tumors in Principles of neurosurgery, 1994.
- [98] M.L. Vance, Medical treatment of functional pituitary tumors, Neurosurgery clinics of North America, 14 (2003) 81-87.
- [99] A. Colao, A. Di Sarno, E. Guerra, M. De Leo, A. Mentone, G. Lombardi, Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women, Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism, 2 (2006) 200-210.
- [100] I.M. Holdaway, R.C. Rajasoorya, G.D. Gamble, Factors influencing mortality in acromegaly, The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 89 (2004) 667-674.
- [101] M.C. Sheppard, GH and mortality in acromegaly, Journal of endocrinological investigation, 28 (2005) 75-77.
- [102] D. Baris, G. Gridley, E. Ron, E. Weiderpass, L. Mellekjær, A. Ekblom, J.H. Olsen, J.A. Baron, J.F. Fraumeni, Jr., Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark, Cancer causes & control : CCC, 13 (2002) 395-400.
- [103] S. Ezzat, C. Strom, S. Melmed, Colon Polyps in Acromegaly, Annals of Internal Medicine, 114 (1991) 754-755.
- [104] A.S. Bates, W. Van't Hoff, J.M. Jones, R.N. Clayton, An audit of outcome of treatment in acromegaly, The Quarterly journal of medicine, 86 (1993) 293-299.
- [105] M. Gasperi, E. Martino, L. Manetti, M. Arosio, S. Porretti, G. Faglia, S. Mariotti, A.M. Colao, G. Lombardi, R. Baldelli, F. Camanni, A. Liuzzi, Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study, Journal of endocrinological investigation, 25 (2002) 240-245.
- [106] C.J. Strasburger, M. Bidlingmaier, How robust are laboratory measures of growth hormone status?, Hormone research, 64 Suppl 2 (2005) 1-5.
- [107] M. Tzanela, Dynamic tests and basal values for defining active acromegaly, Neuroendocrinology, 83 (2006) 200-204.

- [108] S. Melmed, Medical progress: Acromegaly, *The New England journal of medicine*, 355 (2006) 2558-2573.
- [109] S. Melmed, F. Casanueva, F. Cavagnini, P. Chanson, L.A. Frohman, R. Gaillard, E. Ghigo, K. Ho, P. Jaquet, D. Kleinberg, S. Lamberts, E. Laws, G. Lombardi, M.C. Sheppard, M. Thorner, M.L. Vance, J.A. Wass, A. Giustina, Consensus statement: medical management of acromegaly, *European journal of endocrinology*, 153 (2005) 737-740.
- [110] D.K. Ludecke, T. Abe, Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations, *Neuroendocrinology*, 83 (2006) 230-239.
- [111] P. Beck-Peccoz, Persani, L., Montovani, S., Cortelazzi, D., Asteria, C. , Thyrotropin secreting pituitary adenomas, *Metabolism*, 45 (1996) 75-79.
- [112] M. Gola, S. Bonadonna, G. Mazziotti, G. Amato, A. Giustina, Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept?, *Journal of endocrinological investigation*, 29 (2006) 86-93.
- [113] M.C. Zatelli, D. Piccin, M.R. Ambrosio, M. Bondanelli, E.C. degli Uberti, Antiproliferative effects of somatostatin analogs in pituitary adenomas, *Pituitary*, 9 (2006) 27-34.
- [114] A.J. van der Lely, J.J. Kopchick, Growth Hormone Receptor Antagonists, *Neuroendocrinology*, 83 (2006) 264-268.
- [115] M.G. Burt, K.K.Y. Ho, Newer options in the management of acromegaly, *Intern Med J*, 36 (2006) 437-444.
- [116] J.P. Sheehan, J. Jagannathan, N. Pouratian, L. Steiner, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience, *Frontiers of hormone research*, 34 (2006) 185-205.
- [117] C.A. Landis, S.B. Masters, A. Spada, A.M. Pace, H.R. Bourne, L. Vallar, GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours, *Nature*, 340 (1989) 692-696.

- [118] M. Labeur, M. Theodoropoulou, C. Sievers, M. Paez-Pereda, V. Castillo, E. Arzt, G. Stalla, New Aspects in the Diagnosis and Treatment of Cushing Disease, *Front Horm Res.*, 5 (2006) 169-178.
- [119] R.L. Brown, R.E. Weiss, An approach to the evaluation and treatment of Cushing's disease, *Expert review of anticancer therapy*, 6 Suppl 9 (2006) S37-46.
- [120] M. Durmaz, Hipofiz Adenomlarının Retrospektif Analizi, Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir, 2014.
- [121] M.G. Luciano, Oldfield, E.H. , The diagnosis of Cushing's disease. In *Cotemporary Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas*. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons 1990.
- [122] A.N. Mamelak, C.F. Dowd, J.B. Tyrrell, J.F. McDonald, C.B. Wilson, Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropin-secreting adenomas, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 (1996) 475-481.
- [123] J. Newell-Price, P. Trainer, M. Besser, A. Grossman, The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states, *Endocrine reviews*, 19 (1998) 647-672.
- [124] R.W. Tsang, J.D. Brierley, T. Panzarella, M.K. Gospodarowicz, S.B. Sutcliffe, W.J. Simpson, Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas, *Radiotherapy and Oncology*, 41 (1996) 45-53.
- [125] I. Morange-Ramos, J. Régis, H. Dufour, J.M. Andrieu, F. Grisoli, P. Jaquet, J.C. Peragut, Short-Term Endocrinological Results after Gamma Knife Surgery of Pituitary Adenomas, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70(suppl 1) (1998) 127-138.
- [126] F. Akın, Deyneli, O., Ertörer, E., Keskin E., Örük, G., Sertkaya, A., Tanrıverdi, F., Üzümlü, A. , Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara 2014.
- [127] N. Sanno, Teramoto, A.R., Osamura, Y., Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment, *Journal of Neuro-Oncology*, 54 (2001) 179-186.

- [128] P. Chanson, S. Brochier, Non-functioning pituitary adenomas, *J. Endocrinol Invest*, 28 (2005) 93-99.
- [129] P.M. Black, D.W. Hsu, A. Klibanski, B. Kliman, J.L. Jameson, E.C. Ridgway, E.T. Hedley-Whyte, N.T. Zervas, Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas, 66 (1987) 244.
- [130] M.J. Ebersold, L.M. Quast, E.R. Laws, Jr., B. Scheithauer, R.V. Randall, Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas, *J Neurosurg*, 64 (1986) 713-719.
- [131] G. Minniti, M.L. Jaffrain-Rea, M. Osti, G. Cantore, R.M. Enrici, Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques, *Neurosurgical review*, 30 (2007) 167-175; discussion 175-166.
- [132] K. Thapar, Laws, E.R., Pituitary Tumors. Functioning and Nonfunctioning. Neurological surgery WB Sanders S Company, USA, 2004.
- [133] E.R.J. Laws, Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In *Operative Neurosurgical Techniques*, WB Saunders, Philadelphia, 1995.
- [134] E.R.J. Laws, Transsphenoidal surgery: In *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management*, Churchill Livingstone, New York, 1993.
- [135] A.K. Lalwani, Kaplan, M.J., Gutin, P.H. , The transtmoidal approach to the sphenoid sinus and clivus, *J. Neurosurgery* 31 (1992) 1008-1014.
- [136] S. Uğraş, Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi Nöroşirürji Kliniği, , Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Arastırma Hastanesi İstanbul, , 2005.
- [137] P. Cappabianca, deDivitiis, E. , Endoscopy and Transsphenoidal Surgery, *Neurosurgery*, 54 (2004) 1043-1050.
- [138] D.W. Kennedy, S.J. Zinreich, A.E. Rosenbaum, M.E. Johns, Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation, *Archives of otolaryngology* (Chicago, Ill. : 1960), 111 (1985) 576-582.
- [139] P. Cappabianca, A. Alfieri, E. de Divitiis, Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS), *Minimally invasive neurosurgery : MIN*, 41 (1998) 66-73.

- [140] P. Cappabianca, L.M. Cavallo, E. de Divitiis, Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, *Neurosurgery*, 55 (2004) 933-940; discussion 940-931.
- [141] W.R. Spencer, K. Das, C. Nwagu, E. Wenk, S.D. Schaefer, A. Moscatello, W.T. Couldwell, Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of the microscope versus endoscope, *Laryngoscope*, 109 (1999) 791-794.
- [142] E. deDivitiis, P. Cappabianca, L.M. Cavallo, Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions, *Neurosurgery*, 51 (2002) 699-705; discussion 705-697.
- [143] A. Alfieri, H.D. Jho, Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches, *Neurosurgery*, 49 (2001) 354-360; discussion 360-352.
- [144] T. Erbaş, Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi: Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008.
- [145] M.T. Sheehan, J.L. Atkinson, J.L. Kasperbauer, B.J. Erickson, T.B. Nippoldt, Preliminary comparison of the endoscopic transnasal vs the sublabial transseptal approach for clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas, *Mayo Clin Proc*, 74 (1999) 661-670.
- [146] N. Gazioğlu, Temel Nöroşirürji Kitabı, Türk Nöroşirürji Derneği 2010.
- [147] M. Mut, Palaoğlu, S. , Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Endikasyonları: Hipofiz Adenomları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008.
- [148] M. Lim, D. Williams, N. Maartens, Anaesthesia for pituitary surgery, *Journal of Clinical Neuroscience*, 13 (2006) 413-418.
- [149] H.A. Zaidi, A.-W. Awad, M.A. Bohl, K. Chapple, L. Knecht, H. Jahnke, W.L. White, A.S. Little, Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma, 124 (2016) 596.
- [150] P. Cappabianca, L.M. Cavallo, A. Colao, E. de Divitiis, Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas, *J Neurosurg*, 97 (2002) 293-298.

[151] M.S. Kabil, J.B. Eby, H.K. Shahinian, Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery, Minimally invasive neurosurgery : MIN, 48 (2005) 348-354.

[152] H.R. Karaörs, Transsfenoidal Hipofiz Cerrahisinde Endoskopik Yöntemle, Mikroskopik Yöntemin Farklılıklarının Araştırılması, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Omurilik Ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana, 2018.



8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 12/06/2019
TOPLANTI NO : 2019/09

KARARLAR :

- 1- Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-73-08/05 Protokol no'lu "Hipofiz Tümörlerinde Transsphenoidal Yolla Endoskopik Cerrahinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.