

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPOFİZ ADENOMLARININ KLİNİK, LABORATUAR VE
MEDİKAL OLARAK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu KESEBİ ISGANDEROV

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPOFİZ ADENOMLARININ KLİNİK, LABORATUAR VE
MEDİKAL OLARAK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu KESEBİ ISGANDEROV

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Duygu KESEBİ ISGANDAROV 'a ait "Hipofiz adenomlarının klinik, laboratu-
ar ve medikal olarak retrospektif değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından
İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul
edilmiştir.

		Tarih:
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof.Dr. Fatma Belgin EFE İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Güven Barış CANSU Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../... Tarih
ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Medine Nur KEBAPÇI ya, katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Fatma Belgin EFE'ye, istatistiksel değerlendirilmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof . Dr. Fezan ŞAHİN MUTLU ve değerli meslektaşım ve eşim Kamal ISGANDAROV' a teşekkür ederim.

ÖZET

Kesebi Isganderov D. Hipofiz Adenomlarının Klinik, Laboratuar ve Medikal Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021.

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücrelerden köken alan artmış komorbidite ve mortalite ile seyreden hastalıktır. Hipofiz adenomlarının hayatın en verimli çağlarında görülmesi ve önemli klinik sonuçlar doğurması ülkemizde hastalığın alt gruplarının tanı, görülme sıklığı, seyri ve tedavisinin incelenmesi önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji bölümüne 1980-2018 yılları arasında başvurusu olan 667 hipofiz adenomu hastası retrospektif-gözlemsel olarak değerlendirildi. Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve poliklinik hasta dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, tanı yaşı, takip yılı, başvuru şikayeti, adenomun boyutu, yerleşimi, hipofiz adenomunun tanı anında ve tedavi sonrası hormon düzeyleri, varsa kullanılan medikal tedavi çeşidi, hipofiz adenomunun operasyon sayısı ve şekli, medikal yada cerrahi tedavi öncesi ile sonrası adenom boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, kiazma basısı, postop hormon aktivitesi, adenoma yönelik varsa RT öyküsüydü. Tüm adenomların 171'inin (%25.6) nonfonksiyonel adenom, 356'sının (%53,4) prolaktinoma, 121'inin (%18.1) akromegali, 16'sının (%2.4) Cushing hastalığı ve 3'ünün (%0.4) TSHoma olduğu görüldü. Radyolojik olarak adenomlar 340 (%51.1) mikroadenom, 195 (%29.1) makroadenom, 132 (%19.8) invazif- makroadenom olarak saptandı. Tanıdaki gecikmenin hayat kalitesinde azalma, sakatlık, ek hastalıklara zemin hazırlama, mortal seyir gösterme gibi önemli sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır. Sonuç olarak özenle yapılan muayeneden alınan bilgiler doğrultusunda ilgili laboratuar ve radyolojik tetkiklerin istenmesi bizi erken tanıya götürecektir.

Anahtar Kelimeler: hipofiz adenomu, prolaktinoma, akromegali, nonfonksiyonel adenom

ABSTRACT

Kesebi Isganderov D. Retrospective Evaluation of Pituitary Adenomas as Clinical, Laboratory and Medical. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Eskişehir, 2021. Pituitary adenomas arise from adenohypophyseal cells and progress with increased comorbidity and mortality. It is important to examine the diagnosis, prevalence, course and treatment of the subgroups of the disease in our country because pituitary adenomas are seen in the most productive periods of life and have important clinical results. In our study, 667 pituitary adenoma patients who applied to Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Endocrinology Department between 1980-2018 were evaluated retrospectively and observationally. The information of the patients was scanned from the hospital information management system and outpatient clinic patient files. Scanned information; age, gender, age of diagnosis, follow-up year, application complaint, size, location, hormone levels at the time of diagnosis and after treatment, type of medical treatment used, number and type of operation of pituitary adenoma, before medical or surgical treatment and post-adenoma size and if any, residual/recurrent pituitary adenoma size, chiasma compression, postoperative hormone activity, history of RT for adenoma. 171 (25.6%) were nonfunctional adenomas, 356 (53.4%) were prolactinomas, 121 (18.1%) were acromegaly, 16 (2.4%) were Cushing disease and 3 (0.4%) were TSHoma. 340 (51.1%) microadenomas, 195 (29.1%) macroadenomas, 132 (19.8%) invasive macroadenomas were detected. It should be kept in mind that delay in diagnosis will cause important problems such as decrease in quality of life, disability, preparing the ground for additional diseases, and showing a mortal course. As a result, the information obtained from the careful examination and the request for the relevant laboratory and radiological tests will lead us to early diagnosis.

Key Words: pituitary adenoma, prolactinoma, acromegaly, non-functioning adenoma

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipofiz Adenomları	3
2.1.1 Anatomisi ve sınıflaması	3
2.1.2. Hipofiz Adenomunun Epidemiyoloji	4
2.1.3 Hipofiz Adenomlarının Görüntülenmesi	4
2.1.4. Hipofiz Adenomlarının Klinik Presentasyonu	5
2.2. Fonksiyonel Hipofiz Adenomları	6
2.2.1. Hiperprolaktinemi ve Laktotrof Adenom	6
2.2.2. ACTHoma (Cushing Hastalığı)	12
2.2.3. Somatotrof Adenom (Akromegali)	15
2.2.4. TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma)	18
2.2.5. Gonadotrof Adenom(Gonadotropinoma)	20
2.3.1 Nonfonksiyonel ve Sessiz Hipofiz Adenomları	21
2.3.2 Nonfonksiyonel Adenomlarda Tedavi	22
2.4.1. Hipofiz İnsidentaloması	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotrop hormon
BH	Büyüme hormonu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CH	Cushing hastalığı
DA	Dopamin agonisti
D2R	Dopamin 2 reseptörü
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
FİPA	Ailesel izole hipofiz adenomu
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GNRH	Gonadotropin salgılatan hormon
HPA	Hipotalamo-pitüiter aks
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İPSS	İnferior petronazal sinüs örnekleme
KAH	Koroner arter hastalığı
LH	Lüteinleştirici hormon
MEN-1	Multipl endokrin neoplazi tip 1
MR	Manyetik rezonans
NFHA	Nonfoksiyonel hipofiz adenomu
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OKS	Oral kontraseptif
PEG	Polietilen glikol
RT	Radyoterapi
SRL	Somatostatin reseptör ligandı
SST	Somatostatin reseptörleri
TN	Transnazal
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TSS	Transsfenoidal cerrahi
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Adenomların dağılımını gösteren pasta grafiği	26
4.2. Boyutuna göre adenomların dağılımı	27
4.3. Akromegalide medikal ajanların kullanım oranları	33

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Başlıca hiperprolaktinemi nedenleri	7
2.2. Prolaktin düzeylerine göre olası nedenler	8
2.3. PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu	8
2.4. ACTHoma'da (Cushing Hastalığı) belirti ve bulguları	13
4.1. Hastaların ilk başvuru döneminde semptom ve bulguları	28
4.2. Hipofiz adenomlarının genel karakteristiği	29
4.3. İnsidental NFHA'larda mikro ve makroadenom sıklığı	30
4.4. İnsidental prolaktinomalarda mikro ve makroadenom sıklığı	31
4.5. İnsidental akromegalide mikro ve makroadenom sıklığı	32
4.6. İnsidental Cushing Hastalığında mikro ve makroadenom sıklığı	34

1.GİRİŞ

Hipofiz adenomları adenohipofizer hücreden köken alıp, tüm primer beyin tümörlerinin % 10- 15'ini oluştururlar. Primer beyin tümörlerinin oluşturduğu grup içerisinde üçüncü sırada yer alan iyi huylu neoplazilerdir (1). Hipofiz adenomlarının normal popülasyonda yaklaşık %20 oranda görülmesi bu endokrinopatolojinin fonksiyonel, anatomik, radyolojik, histolojik paterni, tanısı ve klinik seyri için kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır (2-4). Özellikle hormon profiline, fonksiyonel alt gruplarına, anatomik boyutlarına, cinsiyete göre farklı klinik tablolar ile karşılaşılması hipofiz adenomlarına tanısallık yaklaşım ve klinik takipte hastalığın epidemiyolojisinin ne denli iyi bilinmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum hipofiz adenomlarının doğru alt grubunun belirlenmesi, diğer sellar lezyonlardan ayırt edilmesi ve detaylı klinikopatolojik değerlendirilmeye gereksinim olduğunu açıkça gösteriyor. Geçmiş yıllarda otopsi serileri ve MR (Manyetik Rezonans) bulguları üzerinden yapılmış hipofiz adenomuna ait epidemiyolojik çalışmalar olmakla birlikte; bu çalışmalarda hastaların klinik bulguları ile adenomu ilişkilendirmek mümkün olmamıştır. Bu bağlamda epidemiyolojik verilerin doğru yorumlanabilmesi için klinik takibi olan güncel insidans ve prevalansı ortaya koyabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağlık bilimlerinde epidemiyoloji başlıca; klinik patolojilerin saptanması ve toplum düzeyinde belirli zaman dilimi sürecinde değişiminin incelenmesi ile diğer toplumlar ile kıyaslanmasında ve sağlık hizmetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, kişilerin belirli sağlık problemleri ile karşılaşma risklerinin saptanmasında kullanılmakta olup hastalık ve sağlık problemlerinin dağılımını (Tanımlayıcı Epidemiyoloji), nedenlerini (Analitik Epidemiyoloji) ve sağlık problemlerinin teşhis, tedavi ve önlenmesi için (Deneysel Epidemiyoloji) uygun yöntemleri belirlemeye yarayan tıbbi araştırma tekniklerini öğreten bilim dalıdır. Epidemiyoloji hem klinik hem de toplum bilimlerinde tıbbi araştırmaların mimarisidir (5).

Biz bu çalışmayla 1980-2018 yılları arasında ESOĞÜ endokrinoloji polikliniğine başvuran hipofiz adenomlu olguların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, adenomun yerleşimi, adenomun boyutu, medikal /cerrahi tedaviye cevabı, adenomun tanı anında ve tedavi takibindeki hormonal değerleri, rezeksiyon oranları, tedavi

sonrası nüks/rezüdü adenomlar ve RT tedavisi gerekliliği göz önüne alınarak kapsamlı retrospektif- kesitsel bir epidemiyolojik çalışma planlanmıştır. Amaç hipofiz adenomlarının sıklığı, tanı ve tedavisi ile klinik seyrini ortaya koyarak epidemiyolojik çalışmaların hastalıkların klinik yönetimi açısından önemine vurgu yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipofiz Adenomları

2.1.1 Anatomisi ve sınıflaması

Kranyumda sella turcica (Türk eğeri) içinde yerleşim gösteren hipofiz bezi sella turcica hacminin yaklaşık %80'ini kaplamaktadır. Ara beyinin (diensefalon) bir parçası olarak hipotalamusun ön alt kısmından evrimsel süreçte farklılaşmış olan hipofiz, sinir dokusu özelliğini yitirip salgı dokusuna dönüşmüştür. Hipofiz bezinin kan damarları ve sinir lifleri ile hipotalamusla bağlantısı sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki direkt bir bağlantıdır. Fonksiyon ve embriyolojik orijini birbirinden farklı olmak üzere, iki kısma ayrılır. Ön lobu (adenohipofiz) ve arka lobu (nörohipofiz) bulunur (6).

Hipotalamus ile adenohipofiz arasındaki bağlantı hipotalamik-hipofizer portal sistem adı verilen damar sistemi ile sağlanır. Hipotalamus ile nörohipofiz arasındaki bağlantı ise sinirler aracılığıyla gerçekleştirilir. Hipotalamus; Adenohipofizin hormonal fonksiyonunu düzenleyen salgılatıcı (releasing) ve salgıyı durdurucu (inhibiting) hormonları üretir. Bu hormonlar kan yoluyla hipofize gelir (7, 8).

Yaşla birlikte özellikle 5. dekattan sonra azalan gland volümü, hormonal aktif dönemlerde (fizyolojik ya da patolojik) artmaktadır. Hipofiz boyut artışı sonucu yakın komşuluktaki damar ve sinir ağına bası etkisi ile çeşitli klinik tablolara neden olabilir (1, 4).

Hipofiz adenomları klinik, patolojik ve endokrinolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık gösteren benign karakterli tümörlerdir. Buna karşın adenomların bir kısmı sellayı aşip optik kiazmaya, kavernoöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar (9, 10) .

Hipofiz adenomlarının sınıflandırmalarında; hücre sitoplazmasının boyanma paterni, boyut, endokrin aktivite, histolojik paterni, hormon üretimi, gibi pek çok özelliğın bulunması nedeniyle sınıflaması en tartışmalı tümör grubunu oluşturmaktadır. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prognoz ve tedavi cevabı gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını hedefleyerek; adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilerek yapılan bir sınıflamayı önermektedir. Buna ek olarak DSÖ atipik adenom kavramını da sınıflamaya dahil etmiştir (11).

2.1.2.Hipofiz Adenomunun Epidemiyolojisi

Hipofiz adenomları gliomlar ve menenjiomlardan sonra primer beyin tümörlerinde üçüncü sırada yer alır ; primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluştururlar (1, 2). 2004 yılında hipofiz adenomları üzerine yapılan bir metaanalizde otopsi serilerinde %14,4 ve hastalarda radyolojik olarak %22,5 (ortalama prevalans %16,7) oranında prevalans bildirilmiştir (2). Yine otopsi serilerinde normal popülasyonun % 20- 25'inde mikroadenomların bulunabildiği gösterilmiş, bu bilgi ilerleyen yıllarda MR incelemeleri ile doğrulanmıştır (2-4). Hipofiz adenomlarının en sık görüldüğü 3-5. dekatlarda erken dönemde fonksiyonel geç dönemde ise nonfonksiyonel adenomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 4). Tüm hipofiz adenomlarının %5-10'unu oluşturan ailesel hipofiz adenomları izole olabilir veya bir sendromun içinde yer alabilir (12). Hipofiz adenomlu olguların %3'ünde otozomal dominant olarak kalıtım gösteren multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu görülürken; tüm MEN sendromlu olguların ancak % 25'inde hipofiz adenomları görülmektedir. MEN sendromunda görülen hipofiz adenomları fonksiyonel olarak daha çok prolaktin veya büyüme hormonu (BH) salgılayan hormonal aktif adenomlardır. 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 sürülmüştür (13, 14).

2.1.3. Hipofiz Adenomlarının Görüntülenmesi

Hipofiz bezinin yerleşim gösterdiği sella tursika ve parasellar anatomik yapıların görüntülenmesinde duyarlılığı yüksek olan MR ve bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmektedir. Küçük doku farklılıklarını ayırt edebilme yeteneği ve hipofiz mikroadenomlarını saptamadaki güvenilirliği, tanıda MR'ı "altın standart" konumuna getirmiştir. Tüm hipofiz olgularında MR ile saptanabilirlik oranı %70 e yakındır.

Makroskopik olarak tümör boyutuna göre yapılan sınıflamada, adenomlar makroadenomlar ve mikroadenomlar olarak ayrılmakta ve eşik değer 1 cm olarak kabul edilmektedir (12). Çapı >4cm olan adenomlar dev adenom olarak adlandırılır. Mikroadenom grubunda tanı zorluğu yaratan < 3-4 mm grup genellikle Cushing hastalığında görülür ve bunları MR ile saptamak oldukça zordur. Makroadenomlar ise hem BT hem de MR ile görüntülenebilmelerine karşın MR'da multiplanar görüntü elde etme imkanı ve kitlenin kiazma ile ilişkisi, daha yüksek rezolusyonlu

görüntülerin elde edilmesi MR'ı BT'ye üstün kılmaktadır. BT parasellar kemik destrüksiyonunu göstermede avantajlıdır ancak invazyonun önem kazandığı makroadenomlarda özellikle kavernöz sinüs invazyonunu tespit etmede MR daha üstündür (15-17). Anatomik olarak parasellar yayılım gösterip kavernöz ve sfenoid sinüslere invaze olan adenomlar "İnvaziv adenom" olarak adlandırılır, bu terim adenomun tamamen anatomik yapısıyla ilgili olup hem mikro hem de makroadenomlarda görülebilir (17).

2.1.4. Hipofiz Adenomlarının Klinik Prezantasyonu

Hipofiz adenomlarının büyüme, hormon salgılama, invazyon yapma özellikleri değişiktir ve önceden tesbit edilemez. Bazı tümörlerin mikroadenom olarak kalıp zamanla az bir büyüme göstermesine karşın, bazıları hızla progrese olup parasellar yapılara invaze olmaktadır (17).

Hipofiz adenomlu hastalarda klinik özellikler adenomun oluşturduğu bası etkisi ve/veya suprafizyolojik düzeyde hormon salınımına bağlı semptomlar bulunur. Özellikle makroadenomlarda bası etkisi sıklıkla baş ağrısı ve görme bozukluğu yapmaktadır. Kavernöz sinüsün invaze olduğu adenomlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte parasellar yerleşen kranial sinirlerle ilişkili bası etkisine bağlı nörolojik semptomlar gösterebilirler. Adenomun lateral büyüme göstermesi mezial temporal lobun kompresyonu ve irritasyonu sonucu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir (18).

Hipofiz adenomlu olgularda görülen hormonal değişiklikler hormon hipersekresyon sendromları veya kitlenin bası etkisine bağlı hormonal yetersizlik şeklinde olabilir. Hipofiz adenomlarının % 70'i hormonal olarak aktiftir ve salgıladıkları hormon oranında klinik oluştururlar. Prolaktinomalarda kadın hastalarda galaktore, oligomenore, amenore, libido kaybı ve infertilite, erkeklerde ise libido kaybı ve impotans şeklinde klinik özellikler ortaya çıkabilir. Aşırı BH sekresyonu erişkinlerde akromegaliye, epifiz hatları kapanmadan önce gelişmesi durumunda ise gigantizme yol açar. Hipofizer ACTH hipersekresyonu santral obezite, hirsutizm, aydede yüz ile seyreden Cushing Hastalığı gelişimine neden olur. Nadir görülen TSH salgılayan adenomların kliniği hipertiroidi ile uyumludur. Gonadotropin salgılayan adenomu olan hastalarda ise en önemli klinik bulgu hipogonadizm ve görme bozukluğu şikayetidir. Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarında (NFHA) ise hipofiz

fonksiyonları etkilenmezse klinik tablo bir özellik göstermez. Ancak NFHA çapı nedeniyle hipofiz glandını işgal ederek veya stalkın kompresyonu sonucu hipofizde hipofonksiyon gelişmesine yol açarsa hipofiz yetmezliği tablosu oluşabilir. Bu tablo tek hormon eksikliğine bağlı izole hipopituitarizm, birkaç hormon eksikliği parsiyel, tüm hipofiz hormonlarının eksikliğinde ise panhipopituitarizme kadar geniş spektrumda olabilir (19).

Hipofiz adenomlarının tedavisi tümörün fonksiyonelliğine, boyutuna ve çevre dokulara invazyonuna göre medikal, cerrahi veya radyoterapi ile ya tek başına ya da kombine olarak yapılır (12, 20).

2.2. Fonksiyonel Hipofiz Adenomları

Bir veya birden çok hipofiz hormonunun suprafizyolojik düzeyde salınımı ve bunun klinik yansıması fonksiyonel hipofiz adenomlarını oluşturur. Alt gruplarında laktotrof hücrelerden köken alan prolaktinoma, somatotrof hücrelerden köken alan akromegali, kortikotrof hücrelerden köken alan ACTHoma, tirotrof hücrelerden köken alan TSHoma ve son olarak gonadotrof hücrelerden köken alan gonadotropinoma bulunur.

2.2.1.Hiperprolaktinemi ve Laktotrof Adenom

Ön hipofizin laktotrof hücrelerinden köken alan prolaktinin salınımı hipotalamus tarafından kontrol edilen prolaktin salgılatıcı ve inhibe edici faktörler tarafından kontrol edilir. Çalışmalarda prolaktinomanın tüm hipofiz adenomlu olguların yaklaşık %25-30 unu oluşturduğu bildirilmiştir (21).

Suprafizyolojik düzeyde salınan prolaktin hormonu; izole olarak laktotrof hücrelerden gelişen prolaktinomada ve ayrıca BH sekrete eden bazı hipofiz adenomlarında BH ile beraber eş zamanlı sekrete edilebileceği gibi, hipotalamik prolaktin inhibisyonunu ortadan kaldıran makroadenom boyutunda NFHA'larına da eşlik edebilmektedir. Genel popülasyonda mikroprolaktinomaların, makroprolaktinomalara göre daha sık izlendiği bilinmektedir (22).

Hiperprolaktinemi Nedenleri ve Makroprolaktinemi

Klinik değerlendirmede semptomatik olsun veya olmasın doğru yöntemlerle ve doğru zaman diliminde alınan kan örneğinde prolaktin değerinin kadınlarda 25

ng/mL; erkeklerde 20 ng/mL'nin üstünde bulunması etiyolojik araştırmayı gerekli kılmaktadır (12).

Prolaktin gebelikte fizyolojik olarak yükselebilir. Ayrıca antidepresanların başı çektiği pekçok farmakolojik etkileşim prolaktini yükseltebilir. NFHA gibi farklı adenomların boyut ve yerleşimine göre hipofiz sapı basısının oluşturduğu hipotalamo–hipofizer yolaktaki dopamin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı hiperprolaktinemi nedenleri olabilir (23). Dolayısıyla prolaktin yüksekliği saptanan bir hastada prolaktinoma tanısı konulabilmesi için fizyolojik, farmakolojik ve diğer tüm patolojik hiperprolaktinemi nedenleri dışlanmalıdır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Başlıca hiperprolaktinemi nedenleri.

Fizyolojik	Patolojik	Farmakolojik
<ul style="list-style-type: none"> • Ovülasyon • Gebelik • Emzirme • Stres • Egzersiz • Meme ucu stimülasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolaktin salgılayan adenomlar • Sellar/parasellar lezyonların "Stalk-effect"i • Böbrek yetersizliği • Karaciğer sirozu • Primer hipotiroidizm • Polikistik over sendromu • Nöbetler 	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsikotikler/nöroleptikler • Antidepresanlar • Antiemetikler • Opioidler • Antihipertansifler

Tablo 2.1'deki tüm nedenler dışlandıktan sonra genellikle 20-100 ng/ml düzeyinde sebat eden prolaktin yüksekliği idiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır. İdiopatik hiperprolaktinemilerin %30'u klinik takipte kendiliğinden normale döner (24). Nadir olmakla birlikte hiperprolaktinemi etiyolojisinde prolaktin reseptör (PRLR) geninde heterozigot "germline" mutasyona bağlı "ailesel hiperprolaktinemi" tablosuda görülebilmektedir (25). Prolaktin yükseklik düzeyleri bizi olası etyolojik nedenlere yönlendirebilir (Tablo 2.2) (12). Asemptomatik hiperprolaktinemi tablosunda akla gelmesi gereken makroprolaktinemi ; biyolojik etkinlik göstermeyen büyük prolaktin formlarının kan örneğinde total prolaktin düzeyinin %40-60'dan fazlasını oluşturmasıdır (26).

Tablo 2.2. Prolaktin düzeylerine göre olası nedenler.

<i>PRL seviyesi (ng/mL)</i>	<i>Nedeni</i>
• >250 (genellikle)	Prolaktinoma
• 50-300	Mikroprolaktinoma
• 200-500 (genellikle >500)	Makroprolaktinoma
• 25-100 (genellikle 150)	Antipsikotikler, Östrojen veya idiyomatik
• 25-150 (nadiren >150)	Hipofiz sap basısı

Makroprolaktinemi ile hiperprolaktineminin ayrıcı tanısında sıklıkla polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde serum örneğinin PEG ile çöktürülmesi hedeflenmektedir. Prolaktin düzeyindeki azalma oranı (%) makroprolaktinin değerlendirilmesinde kilit noktadır (Tablo 2.3). PEG yöntemi ile çökme oranı %40-60 arasında (gri zonda) olursa tanı hastanın klinik tablosuna göre konulmalıdır. Bir diğer akılda tutulması gereken nokta makroprolaktineminin anti-prolaktin antikoları ile ilişkili olabileceğidir (27).

Tablo 2.3. PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu.

• <%40	Makroprolaktinemi YOK
• %40-60	Gri zon
• >%60	Makroprolaktinemi VAR

Prolaktinomanın Tanı ve Klinik Prezantasyonu

Prolaktinoma tanısı koymak için gerekli prolaktin referans aralığı cinsiyete göre değişmekle birlikte kadınlarda 25 ng/mL ; erkeklerde 20 ng/mL'nin üzeri tanı koydurucudur (28). Bununla birlikte ölçüm değerinin birçok çevresel faktörden etkilenmesi (stres, koitus, uyku ve egzersiz gibi) nedeniyle ölçüm öncesi hastaların bilgilendirilmesi gerekir. Ölçümlerle doğrulanmış hiperprolaktinemi tanısından sonra hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır; adenomun tespiti, boyutu, yerleşimi ve parasellar yapılar ile ilişkisini incelenmelidir (29).

Prolaktinoma olgularında adenom boyutu genellikle prolaktin düzeyleriyle paralellik göstermektedir. Buna karşın prolaktinoma ile hipofiz sapı basısına bağlı

hiperprolaktinemiden ayırt edecek bir eşik prolaktin değeri bulunmamaktadır. NFHA üzerinde yapılan bir çalışmada; % 99 olguda prolaktin değerinin < 100 ng/mL olduğu ve bu eşik değer üzerindeki prolaktin ölçümlerinin büyük olasılıkla prolaktinomayı doğruladığı gösterilmiştir (30). Yine uzun süre tedavi edilmemiş primer hipotiroidizm gibi laktotrof hücre hiperplazisine neden olup hipofiz adenomunu taklit eden nadir tablolar da akılda tutulmalıdır.

Tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişikliklerin tespiti için görüntüleme ilk tercih gadolinyumlu MR'dır (31). Makroprolaktinomalarda optik kiazmaya bası mevcutsa, ya da şüphe halinde hastanın düzenli görme alanı muayenesi ile takibi yapılmalıdır (32).

Prolaktinomalı kadınların % 90'ı mikroprolaktinoma, erkeklerin % 60 kadarı makroprolaktinoma olarak tespit edilmektedir. Bu tablo kadın cinsiyette görülen hipogonadizm semptomlarının (amenore, oligomenore, infertilite) erkek cinse nazaran daha erken klinik oluşturmasına bağlıdır (33). Prolaktinomalar, hiperprolaktinemisinin oluşturduğu hormonal etkilere, tümörün boyut ve yerleşiminden kaynaklı kitle etkisine bağlı semptomlara neden olabilir. Sebati eden hiperprolaktinemisinin klinik tablosu başlangıçtan o güne geçen süre, hiperprolaktinemisinin derecesi, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi faktörlere bağlı değişkenlik gösterir (34).

Üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla menstrüel düzensizlik (oligomenore, amenore) ve/veya infertilite olabileceği gibi, buna eşlik eden spontan yada provokasyon (sadece meme uçlarının sıkılması üzerine) ile oluşan galaktore de görülmektedir. Galaktore kadınların % 30-80'inde görülür. Hiperprolaktinemisinin yarattığı hipoöstrojenizmin sonucunda vajinal kuruluk, dispareni ve kemik mineral yoğunluğunda azalma (osteopeni veya osteoporoz) ortaya çıkabilir (33, 34).

Prolaktinoma erkeklerde libido kaybı, erektil disfonksiyon veya infertiliteyi içerebilen klinik tabloya neden olabilir (35). Jinekomasti erkeklerde çok nadirdir. Prolaktinoma erkeklerde prepubertal dönemde gelişirse, hiperprolaktinemiye bağlı küçük testislere neden olabilir (34).

Prolaktinomanın boyut yada yerleşim yerine göre, çevre dokudaki normal hormon salgılayan hipofiz hücrelerine oluşturacağı bası etkisi prolaktinoma kliniğine eşlik eden bir veya daha fazla hormon eksikliğine neden olabilir (örn. TSH (Tiroid

stimüle edici hormon), BH, ACTH). Postmenopozal kadınlar ve yaşlı erkekler sıklıkla tümörün yer kaplamasına bağlı gelişen semptomlar ile başvururlar (36).

Adenomun boyutu ve yerleşim yeri ile ilgili olan kitle etkisi baş ağrısından, fokal nöbete kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze oluşturur. Baş ağrısı en sık nörolojik semptom olmakla birlikte ilgili kranyal sinirlerin basısına bağlı klinik başvurular hipofiz adenom şüphesini daha çok destekler (37). Sıklıkla adenomun boyutu ile ilişkilendirilen bu nörolojik tablolarda optik kiazmanın basısına bağlı görme problemleri (bitemporal hemianopsi, oftalmopleji, total görme kaybı) ve parasellar yerleşimli kranyal sinirlerin (III, IV veya VI. kranyal sinir) basısına bağlı semptomlar görülebilir (38).

Prolaktinomalar, tip 1 MEN veya tip 4 MEN, FIPA veya Carney kompleksi gibi genetik sendromların bir parçası da olabilir. Hipofiz adenomlarının% 3'ünden daha azı MEN1 ile ilişkili olsa da, bu sendromu olan hastaların % 30-40'ında prolaktinoma bulunur ve en sık görülen alt tiptir (39). Boyut olarak makroadenom grubuna dahil olup özellikle erkek cinsten ve boyutu ile orantılı olarak çok yüksek prolaktin değerleriyle tanı alan >4cm üzeri adenomlara dev prolaktinomalar denilmektedir (40). Medikal tedaviye duyarlı olan bu grup daha ziyade bası etkisinin semptomları ile başvurmaktadır (41).

Prolaktinoma Tedavisi

Tedavide esas hedef kan prolaktin düzeyini normal sınırlara indirmek, adenom boyutunu küçültmek, hiperprolaktinemi ve kitle etkilerinin klinik belirtilerini ortadan kaldırmak ve tümörün progresyonunu ya da nüksünü önlemektir (42). Mikroprolaktinomalarda tedavi ve/veya klinik takip semptomlara göre belirlenir. 4-6 yıllık gözlem süresinde izlenen mikroprolaktinoma olgularının yaklaşık % 95'inin, klinik takipte makroadenomlara ilerlemediği izlenmiştir (43). Bu nedenle, mikroprolaktinomalı hasta asemptomatikse ya da minimal düzeyde semptomları varsa, hasta yılda bir kez görüntüleme ve serum prolaktin düzeyleri kontrolü ile izlenebilir. Bununla birlikte, mikroadenom boyutunda olmasına karşın kliniği gürültülü seyreden hastalarda tedavi endikedir (44). Amenore-oligomenore kliniği ile başvuran premenapozal kadınlara oral kontraseptif (OKS) tedavi verilebilir (45). Makroprolaktinoma boyutuna ulaşan tüm olgular için tedaviye ihtiyaç vardır ve ilk seçilecek tedavi prolaktinomaların noninvaziv tedavilere duyarlılığı göz önüne

alınarak; medikal tedavi olmalıdır (22).

Medikal Tedavi

Prolaktinomlarda tespit edilen kan prolaktin yüksekliği genellikle adenom boyutu ile doğru orantılıdır. Medikal tedaviye ilk cevap da kan prolaktin düzeyinde düşüştür, bunu adenom boyutunda küçülme izler. Prolaktin sekresyonunu ve tümör boyutunun azalmasını hedefleyen Dopamin agonistleri (DA) prolaktinoma hastalarında ilk basamak tedavidir (28, 46, 47). Yan etki profilleri de göz önüne alınarak günlük pratikte en sık kullanılan iki ajan bromokriptin ve kabergolindir.

Bromokriptin, kısa yarılanma ömrü nedeniyle günlük uygulanan bir ergot türevidir; başlangıç dozları 0.625 ila 1.25 mg / gün'dür ve 2.5 ila 15 mg / gün dozlarına kadar titre edilebilir. Kabergolin ise haftada bir ila iki kez uygulamaya izin veren daha uzun yarı ömre sahip bir D2R seçici agonistidir; tipik başlangıç dozları, haftada bir veya iki kez 0.25 ila 0.5 mg'dır ve haftada 0.5 ila 3 mg'lık dozlara kadar titre edilebilir. Olgu bazında farklılıklar olmakla birlikte kabergolinin prolaktin düzeyini normale düşürmekte ve ovulasyonu düzeltmekte bromokriptine göre daha etkin olduğu; bromokriptine yanıtı olmayan olgularda %70 oranda kabergoline cevap alındığı belirtilmektedir (48).

Mikroprolaktinomalarda medikal tedaviye başlanmasını takiben ilk birkaç haftada kan prolaktin seviyeleri normal düzeye iner ve ardından gonadal fonksiyonlar da düzelir. Bir çalışmada invaziv dev prolaktinomların dahi uzun süreli DA tedavisine cevap verdiği rapor edilmiştir (49). Bu bağlamda makroprolaktinoma grubunda medikal tedavi ile tümör boyutunda %80-85 lik bir azalma söz konusu olduğu için tanı anında cerrahi müdahale şartı olmayan vakalarda ilk tedavi seçeneği de medikal tedavi olmalıdır (50).

Tedaviye uyumlu mikroprolaktinomalarda normoprolaktinemi sağlandıktan sonra 6 ay aralıkla prolaktin düzeyi ve yıllık hipofiz MR ile izlem yapılır. Prolaktin düzeyi artış göstermeyen 1-2 yıldır takipte MR'da adenom görülmeyen hastalarda kademeli olarak doz azaltılarak kesilebilir. Tedavisiz izlenen mikroadenomlarda adenom boyutunda artış yaklaşık %5' tir (12).

Makroprolaktinomalara da tedavi öncesi görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Tanı anında görme alanı bozukluğu olan hastalar tedaviyi takiben 1. ayda tekrar değerlendirilir. Tedavi başladıktan sonraki 3.ayda kontrol MR ile tedavi cevabı

değerlendirilir. Hastada 3 ay içerisinde kitle de küçülme olmaz ve görme alanı bozukluğu eşlik ederse cerrahi müdahale için değerlendirilir. Normoprolaktinematik ve semptomatik olmayan hastalarda takibe 6 ay aralıkla devam edilir. Takiplerinde adenom boyutunda %50 den fazla küçülme olması, tedavi süresinin 2 yılı aşması halinde parasellar bası bulguları yoksa doz kademeli olarak azaltıp kesilebilir. Ancak makroadenomlarda tanı anındaki adenom boyut ve kan prolaktin değerleriyle nüks oranlarının pozitif yönde korelasyon gösterdiği, özellikle ilk yıl içinde %26-69 oranda nüks izlendiği unutulmamalıdır. Bu bağlamda adenom boyutunda küçülme izlenmeyen hiperprolaktinematik ve özellikle >2cm üstü adenomlarda tedavi kesilmesi düşünülmez (12).

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye uyumsuz ya da yanıtız olgularda tercih edilir. Cerrahi tedavinin özellikle mikroadenomlarda kür oranı (%61) yüksektir. Makroadenomlarda bu oranın düşüklüğü (%26) ve %50'ye varan nüks oranları mevcuttur(12).

Radyoterapi

Malign karakterli, medikal tedaviye yanıtız, postopeatif rezüdü/nüks adenomlarda tercih edilen RT (Radyoterapi) gerek %30 kadar düşük bir klinik iyileşme sağlaması, gerekse de geniş yan etki profili nedeniyle genelde son tercih olarak kullanılır (12).

2.2.2 ACTHoma (Cushing Hastalığı)

Adrenal bezden kortizol üretiminin artmasının yarattığı klinik tablo olan Cushing sendromu; ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere 2 ye ayrılır. Bu grubun %15-20 lik dilimini ektopik kaynaklı ACTH/CRH üretimi oluştururken; %70-80 lik dilimini hipofizer kaynaklı ACTH bağımlı hiperkortizolemi bir diğer adıyla Cushing hastalığı (CH) oluşturmaktadır (51). Cushing hastalığının oluşturduğu klinik tablo hastanın kortizol düzeyi, hastalığın süresi ve cinsiyete göre değişebilmektedir (52). Görülen semptom ve bulgular sıklığı ile birlikte Tablo 2.4'de verilmiştir (12).

ACTHoma'da (Cushing Hastalığı) Tanı ve Klinik Prezantasyonu

ACTHoma 3-4. dekatta en yüksek insidansa sahip olup; kadınlarda daha sık görülme eğilimindedir (53).

Tablo 2.4. ACTHoma'da (Cushing Hastalığı) belirti ve bulguları.

Belirtiler	Sıklığı(%)	Bulgular	Sıklığı(%)
• Kilo artışı	91	• Obezite (özellikle santral)	97
• Adet düzensizliği	84	• Pletora	94
• Tüyenme	81	• Aydede yüzü	88
• Psikiyatrik belirtiler	62	• Hipertansiyon	70
• Sırt ağrısı	43	• Ekimoz (ciltte kolay morarma)	62
• Kas güçsüzlüğü	29	• Stria (pembe – mor çatlaklar;>1cm)	56
• Kırıklar	19	• Ödem (ayak bileğinde)	50
• Saç dökülmesi	13	• DM veya glukoz intoleransı	50
		• Osteoporoz	50
		• Böbrek taşı	15
		• Ciltte koyulaşma	4

Tüm hiperkortizolemik durumlarda görülmekle birlikte aydede yüzü, santral obezite, kol ve bacaklarda incelme ve striaların eşlik ettiği klinik tablo CH olarak bilinmektedir. Bu tabloya sebep olacak diğer hastalıklardan ayırıcı tanısını yapmak için tarama, kesin tanı ve ayırıcı tanı testlerinden faydalanılır. Cushingoid görünüm ile başvuran her hastada; öncelikle 24 saatlik idrarda serbest kortizol, 1mg deksametazon supresyon testi, diurnal ritmi yansıtacak şekilde kortizol ölçümleri ilk başvuru tarama testleridir (52).

Tarama testlerinin sınırda ya da şüpheli olarak yorumlandığı noktada kesin tanıya gidebilecek, düşük doz deksametazon supresyon testine geçilir. Tespit edilen hiperkortizoleminin hipofizer kaynaklı olduğunu gösterebilmek adına; yüksek doz deksametazon supresyon testi, direk ACTH ölçümü yada invaziv olan İnferior petrozal sinüs örnekleme (IPSS) kullanılabilir (54). Hiperkortizolemi tespiti ve ardından CH için ayırıcı tanı testleri sonrası hipofiz MR ile adenom varlığı araştırılmalıdır. ACTH salgılayan adenomların büyük çoğunluğu mikroadenom olup (%90), hipofiz MR ile %80 oranda tespit edilebilmektedirler. Yaklaşık %15'i operasyon sırasında invaziv olarak görülür (55).

ACTHomada Tedavi

Selektif Adenomektomi ve Bilateral Adrenalektomi

Selektif adenomektomi; ACTH salgılayan adenomu ortadan kaldırırken, normal hipofiz fonksiyonunu korur ve kortizol seviyesini fizyolojik düzeye indirir. Bu bağlamda CH tedavisinde ilk tercih transnazal yada transsfenoidal (TS)

adenomektomidir (56). Adenomun boyutuna göre cerrahi başarı ve remisyon oranı değişmektedir. Mikroadenomlarda %73-76'lara varan kür oranı adenom boyutu 1cm aşınca yaklaşık %43'dür. CH olgu serilerinden oluşan cerrahi uygulanmış çalışmalarda remisyon oranı %65-85 ve nüks oranları ise %10-35 olarak bildirilmiştir (12, 56).

Hasta, postoperatif steroid replasmanı kesildikten yada 2mg/gün'ün altında doz steroid tedavisi alırken değerlendirilmelidir. Adenomektomiye takiben sabah kortizolün <5 µg/dl yada idrar kortizolünün <10-20 µg/gün olması hastanın remisyonunda olduğunu gösterir(12). Postoperatif aderenal yetmezliği önlemek adına hastalar 3-6 ay kadar uygun dozda steroid replasmanı altında izlenir. Hipotalamo-pitüiter aks (HPA)'ın fizyolojik düzeye gelmesi postoperatif 6-18 ay arasında bir süre gerektirir. Sabah kortizol seviyesinin normal düzeye gelmesi yada ACTH uyarımına normal kortizol yanıtı HPA'nın değerlendirilmesi için temel özelliştir (12). Hastanın postoperatif hiperkortizolemi tablosunun devam etmesi neticesinde reoperasyon kararı için düşük doz steroide yanıt aranır. Steroid altında hastalığın devamı ya da nüksü düşünülürse; reoperasyon yada diğer tedavi seçenekleri açısından değerlendirilir (12). TSS sonrası remisyon oranı %70-85 kadar olup; başarısız TSS sonrası CH'da izlenecek dört tedavi seçeneği vardır. Bunlar reoperasyon, hipofizer fossaya RT, ketakonazol ve pasireotid gibi ajanlarla tıbbi tedavi ile bilateral adrenaektomidir. Bilateral adrenaektomi başarısız TSS ve ektopik ACTH'ya bağlı CH'da şiddetli semptomları hafifletmek ve kür sağlamak için radikal bir yöntemdir(57). Adrenaektomi laporoskopik cerrahi ile yapılır ve biyokimyasal remisyon oranı %95'in üzerindedir. Genel morbidite ve mortalite diğer endokrin operasyonlardan daha yüksektir (56, 58). Postoperatif kortizolün negatif feedback etkisi ortadan kalkacağı için ACTH yükselmesiyle giden hipofiz adenom progresyonu diğer adıyla Nelson sendromu gelişebilir (56, 59).

Cerrahi tedavide ilk tercih olan adenomektomiye takiben postoperatif dönemde hipofizer yetmezlik ve HPA normal fizyolojisini kazanması için gereken süreçte hasta yakın takip edilir. Prolaktin >4 ve T4'ün preoperatif düzeyine geri dönmesi HPA'nın düzeldiğine işaret eder. Her ne kadar CH seçilen tedavi ile kontrol altına alınmış olsada beraberinde getirdiği komorbiditeler (hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, koroner arter hastalığı gibi) için klinik takip gereklidir (56).

Medikal Tedavi

Cerrahinin yüksek riskli yada kontrendike olması durumunda, preoperatif dönemde, nükslerde reoperasyona kadar veya RT'nin etkisi ortaya çıkana kadar köprüleme tedavisi olarak kortizolü fizyolojik düzeyde tutmak için medikal tedavi uygulanır (60). Medikal tedavide hipofizer ACTH salınımını azaltanlar (somatostatin analogu ve dopamin agonisti), adrenal bezden steroid sentezini engelleyen enzim blokerleri(ketakonazol, mitotan ve metirapon) ve glukokortikoid reseptör antagonisti (mifepristone) kullanılabilir (61).

Somatostatin analoglarının başta BH, prolaktin, TSH olmak üzere ön hipofiz hormonları üzerine inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Pasireotid tedavisi ise kortikotrof hücrelerden daha çok eksprese edildiği düşünülen SST-5'i hedef almaktadır. Kabergolin ise; hipofiz bezindeki tüm hücrelerin %75'inden fazlasında eksprese edilen, proliferasyonu inhibe edici D2 reseptörünü uyarır (61). Kullanılan adrenal bezden steroid sentezini engelleyen enzim blokerleri kaskatta blok öncesi birikim, sonrasında eksiklik oluşturacağından dikkatli kullanılmalıdır (61). Glukokortikoid reseptör blokeri mifepristone ise; kan kortizol düzeyini düşürmeden, hiperkortizoleminin metabolik etkilerini bloke etmeyi hedefler (12, 60).

Radyoterapi

Postoperatif remisyona girmeyen, invaziv yada nüks adenomlarda yan etki profili de göz önüne alınarak stereotaktik RT tercih edilmektedir. RT sonrası remisyon oranı %85 lere ulaşırken; RT etkisi ortaya çıkana kadar hastalar medikal tedavi ile izlenmelidir (62). CH'da tümörün boyutu, invazyon özelliği, ki-67 indeksi ve p53 (+) liği nüksü belirlemektedir. Rutin uygulamaya girmemekle birlikte Nelson sendromu düşünülerek takibi zor bilateral adrenaektomi planı olan hastalarda postoperatif rezüdü doku ışınlanabilir (12).

2.2.3.Somatotrof Adenom (Akromegali)

Akromegali, olguların %95 inden fazlasında BH sekrete eden somatotrof hücre kökenli hastalıktır. Etiyolojideki %5 lik dilimi hipotalamus ve nöroendokrin hücre kökenli GHRH (Growth hormon salgılatıcı hormon) sekresyonu ve ektopik kaynaklı BH sekresyonu oluşturmaktadır (63). Fizyopatolojisindeki esas rolü insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) aşırı üretimi oynar ve buna sekonder somatik aşırı

büyüme, çoklu komorbiditeler, fiziksel şekil bozuklukları oluşur (12, 64). Prevelansı 100.000'de 2,8-13,7 iken, yıllık insidansı ise 0,2-1,1 arasında değişmektedir. Tanıda ortalanca yaş 5. dekattır ve tanısız gecikme 4,5-5 yıl kadardır. Akral büyüme, kaba yüz özellikleri en sık belirtilen klinik belirtilerdir. Tanı anında çoğu olgu muhtemel tanısız gecikmeler yüzünden makroadenomdur (65).

Akromegalide Tanı ve Klinik Prezantasyon

Akromegali hastaları suprafizyolojik düzeyde sekrete edilen BH'a sekonder fizyolojik ve metabolik değişiklikler ile başvurabileceği gibi çoğu olgunun makroadenom seviyesinde tanı almasına bağlı kitle etkisi ile de başvurabilmektedir. Hastaların başvuru sırasında belirttiği semptomlar geniş spektrumda değişmekle birlikte bunlardan %78-85 ini oluşturan akral büyüme ile %70 ini oluşturan kaba yüz görünümü öne çıkmaktadır. Bu belirtileri; kitle etkisine bağlı baş ağrısı, makro glossi, hiperhidrozis, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, karpal tünel sendromu ve diğerleri izlemektedir (12).

IGF-1 in aşırı salınımı sonucu gelişen metabolik bozukluklar beraberinde çoklu komorbiditeler ve artan mortaliteyi getirir. Akromegali tanısı alan hastaların eş zamanlı olarak %48'i hipertansiyon, %10'u kalp yetmezliği, %8'i koroner arter hastalığı (KAH) taşımaktadır (12, 66). Ayrıca tanı anında; 2 ila 4,5 kat artış gösteren polipden kansere kadar uzanan kolon patolojileri için hastaların kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilir. Yine ele gelen kitle varlığında akromegali ile gözlenmesi 8 kat artış gösteren tiroid kanseri göz önüne alınarak; hastaların tiroid USG ile izlenmesi önerilir(64, 66).

Akromegali tanısı için rasgele BH ölçümü yerine duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan IGF-1 değeri kullanılmaktadır (67). Hipofiz kitlesi olan her hastada akromegalinin dışlanması için IGF-1 ölçümü önerilir. Tanı için özellikle akromegalinin tipik belirtileri olan akral büyüme ve kaba yüz özelliklerini taşıyan grubun IGF-1 ile değerlendirilmesi gerekmektedir (68). Akromegalinin tipik klinik bulguları olmamakla birlikte hipertansiyon, diyabetes mellitus, uyku apnesi, karpal tünel sendromu olan hastaların da IGF-1 ile tanı açısından değerlendirilmesi önerilir. Yüksek serum IGF-1 düzeyi olan hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile belgelenmiş hiperglisemiyi(≥ 140 mg/dL) takiben BH <1 μ g/L'ye baskılanmaması tanıyı desteklemektedir. Biyokimyasal değerlendirmeler neticesinde akromegali tanısı

alan hasta MR ile adenom boyutu, parasellar yerleşim, invazyon ve kiazma basısı açısından değerlendirilmelidir (69). Optik kiazma basısı bulunan olgularda görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Tanı anında kitle basısı ile bir ya da birden çok hipofizer hormon eksiklikleri olabileceği düşünülerek hastaların tüm hipofiz hormonları değerlendirilmelidir(64, 65, 67).

Akromegalide Tedavi

Cerrahi Tedavi

Akromegalide ilk tedavi seçeneği operasyona kontraendike bir durum olmadığı sürece transsfenoidal cerrahidir (70). Hastaların cerrahi sonrası remisyon ve nüks oranlarının önemli belirteçleri adenom boyutu ve BH düzeyidir. Cerrahi operasyon için aciliyet gerektiren bası etkisine bağlı görme bozuklukları dışında hastalar preoperatif dönemde medikal tedavi ile takip edilebilir. Bu süreç anesteziye hazırlık aşamasında akromegaliye eşlik eden komorbiditelerin yarattığı perioperatif riskleri azaltmak için zaman kazandırır (12, 64, 71).

Postoperatif remisyon kararı hastanın cerrahi sonrası ölçülen BH düzeyine göre verilir. Mikroadenomlu hasta grubunda remisyon oranı %80-85 iken, makroadenom grubunda %50-65 arasında izlenmektedir (72, 73).

Cerrahi, RT ve medikal tedaviyi içeren akromegali tedavi yaklaşımları mortaliteyi genel popülasyondaki seviyelere indirmektedir. Medikal tedavi özellikle operasyondan fayda görmeyeceği düşünülen veya operasyona uygun olmayan olgular için birinci basamak tedavi seçeneğidir (66, 74).

Medikal Tedavi

Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında; somatostatin reseptör ligandları (SRL) (octreotid, lanreotid, pasireotid) ve dopamin agonistleri ile BH reseptör antagonisti pegvisomant bulunmaktadır. SRL postoperatif takiplerinde BH ve IGF-1 yüksekliği devam eden hasta grubunda tercih edilen ajanlardır (74). Bu grupta yer alan octreotid ve lanreotidin adenom boyutunda %63-66 gibi benzer oranlarda küçülme sağladığı izlenmiştir. Tedavi yanıtını etkileyen parametreler, hastanın yaşı, cinsiyeti, adenomun boyutu ve tanı anındaki MR bulgularıdır. Yoğun granüllü adenomların tedavi cevabı daha iyi olup, bu cevap hastanın periyodik takiplerinde ölçülen BH ve IGF-1 değerleri ile izlenmektedir. Gerek adenomun boyutu gerekse kavernoöz sinüs invazyonu göz

önüne alınarak kiazma basısı olmayan ve cerrahi istemeyen grupta SRL ilk tedavi seçeneği olabilir (12). Pegvisomat direk BH reseptör blokajı yapan ajan olup postoperatif rezüdü adenomu olan ve RT uygulanmamış hasta grubunda seyrek de olsa kullanılmaktadır. Ancak ters etki nedeniyle %5 oranda adenom boyutunda progresyona neden olabilir. Bu açıdan pegvisomat alan hastaların MR takibi yakın periyotlar ile yapılmalıdır (75). Kabergolin ise BH üzerine spesifik etki yaratmamakla birlikte antisekretuar ve antitümoral özelliği ile akromegali tedavisinde kullanılmaktadır (76). Daha ziyade SRL ve pegvisomat ile birlikte kombine tedavi şeklinde kullanılır ve bu tedavi eş zamanlı prolaktin yüksekliği olan hasta grubunda daha etkindir (12, 64).

Radyoterapi

Genellikle postoperatif rezüdü dokusu olup, medikal tedaviden fayda görmeyen hasta grubunda kullanılmaktadır. Optik kiazmaya 5mm den uzak yerleşimli tümörlerde kullanılması uygun olmakla birlikte tedavi sonrası başta hipopituitarizm olmak üzere nörolojik komplikasyon riski kullanımını sınırlamaktadır (77).

2.2.4.TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma)

TSH üreten hücreler tüm hipofiz hücrelerinin <%5 ini temsil eder ki bu da TSHomanın tüm hipofiz adenomları içerisinde neden bu kadar nadir olduğunu açıklar. Sıklıkla izole olarak TSH sekrete etmekle birlikte %25 lik bir diliminde prolaktin, BH ve ACTH salınımı da eşlik edebilmektedir (78).

Tüm hipofiz adenomları içerisinde %0,7-0,94 lük oran ile görülen TSHomaların insidansı görüntüleme tekniklerinin ve tanıda yardımcı immünohistokimyasal belirteçlerin gelişmesi ile yıllar içerisinde artmıştır (12, 79). Sıklıkla 4.ve 5. dekatta izlenirken, görülme sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermez. TSHomaların yaklaşık %70-85'i tanı anında makroadenom boyutundadır. Genellikle sporadik olan TSHomalar ; MEN-1 ve FIPA'ya da eşlik edebilmektedir (80).

TSHomada Tanı ve Klinik Prezantasyon

Hipertiroidinin tipik klinik bulgularını sergileyen hastalarda triiyodotronin ve tiroksin düzeyleri yüksek iken, TSH'nın baskılanamaması TSHomayı düşündürmelidir. Serumda yüksek alfa subunit/TSH molar oranının yanında, seks

hormon bağlayan globülin yüksekliği de tanıyı desteklemektedir (81). Eşlik edebilecek ikincil hormon sekresyonları açısından tüm hipofiz hormonları tetkik edilmelidir. Görüntülemelerde MR tercih edilirken, tiroid bezi değerlendirmesi için de USG önerilmektedir. Genellikle makroadenom şeklinde tanı alan TSHomalarda adenom boyutu <1cm ise ayırıcı tanıda tiroid hormon direnci de düşünülerek soy geçmiş sorgulanmalıdır (12).

Hastalığın klinik prezentasyonu adenomun boyutuna bağlı kitle etkisinden başlayıp, eşlik edebilecek ikincil hormon yüksekliklerinin oluşturacağı septomlarında kapsayacak şekilde geniş spektrumludur (12, 82).

TSHomada Tedavi

Cerrahi Tedavi

Sıklıkla makroadenom olarak tespit edilen TSHomaların fibröz yapısı gereği total eksizyon zor olmakla birlikte ilk tercih cerrahidir (12). Tüm mikroadenomlarda postop remisyon beklenirken, makroadenomlarda invaziv olma potansiyeli de yüksek olduğu için başarı oranı %50-60 ile sınırlıdır (83). Hastalar santral hipotiroidi ve hipopituitarizm riski nedeniyle yakın hormon takibi ve rezüdü/nüks adenom riskine karşın MR ile izlenmelidir (78). TSHomalarda cerrahi sonrası nüks oranı %14-86 arasındadır (84).

Medikal Tedavi

TSHomalarda medikal tedavi preoperatif hazırlık aşamasında ve postoperatif rezüdü tümör olduğunda tercih edilmektedir (78). Özellikle uzun etkili SRL TSHomaların somatostatin eksprese etme özelliğinden yararlanarak primer yada postoperatif rezüdü halinde kullanılmaktadır. TSHomaya eşlik eden hiperprolaktinemi tablosunda yada SRL'na uyum gösteremeyen hasta grubunda dopamin agonistlerine (kabergolin , bromokriptin) geçilebilir (82, 85).

Antitiroid ilaçların adenomda boyut artışı yaratma riski göz önüne alınarak rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, cerrahiye geçiş aşamasında semptomatik olan ve ötiroidi sağlanamamış olgularda kısa süreli kullanılabileceği belirtilmiştir (12).

Radyoterapi

Agresif seyirli ve invaziv olgular başta olmak üzere operasyonu kabul etmeyen, postoperatif rezüdü yada nüks olgularda ve medikal tedavi ile yanıt alınamayan olgularda tercih edilmektedir (12, 84).

2.2.5. Gonadotrof Adenom(Gonadotropinoma)

Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarının yaklaşık %80-90'lık dilimini gonadotropinomalara oluşturmaktadır (86). İmmünohistokimyasal boyama teknikleri ile tespit edilen gonadotropinomalara ortak alfa subunit ilaveten FSH, FSH- β , LH, LH- β salgılamaktadır. Nonfonksiyonel hipofiz adenomları alfa-subunit de içermiyorsa bu gruba null-cell adenomlar denir (87).

Gonadotropinomada Tanı ve Klinik Prezantasyon

% 30 u fonksiyon gösteren gonadotropinomalara sıklıkla 5. dekatta tanı alır (87). Tanı anında genellikle makroadenom boyutundadır. Öne çıkan başvuru bulgu ve semptomları kitle etkisine bağlı nörolojik problemler ve hipofizer yetmezlik olmakla birlikte, salgıladıkları aktif gonadotropin düzeylerine ve cinsiyete göre değişen klinik tablolara yol açarlar (87). Postmenapozal dönemi taklit eder şekilde yüksek olan FSH ve/veya LH bu grupta ayırt edici bir klinik oluşturmaz. Premenapozal dönemde kadınlarda sıklıkla adet düzensizliği, erkeklerde ise testis büyümesi görülür. Eşlik edebilecek diğer hipofizer yetmezlik tablosu için tüm ön hipofiz hormonları görülmelidir (88, 89).

Adenomun kitle etkisinin yarattığı tabloyu ve parasellar invazyonu değerlendirmek için hipofiz MR ile görüntülenmesi gerekir. Kiazma basısı olan her hastada mutlaka görme alanı muayenesi yapılmalıdır (12). Fonksiyonel olup olmamasına bakılmaksızın tedavi kararını belirleyen adenomun boyutu ve yarattığı bası etkisidir (90).

Gonadotropinomada Tedavi

Medikal Tedavi

Gonadotropinomada medikal tedavinin yeri çok sınırlıdır. Agresif seyirli yada postoperatif nüks olan olgularda vaka bazındaki verilerle sınırlı olmak üzere somatostatin analogları ve dopamin agonistlerinin kullanılabileceği bildirilmiştir (89).

Cerrahi Tedavi

Özellikle görme alanı etkilenen kiazma basısı olan makroadenom grubunda ilk tercih edilecek tedavi transfenoidal cerrahidir. Daha çok kitle etkisine bağlı nörolojik komplikasyonlarla gelen makroadenom grubunda cerrahi ile yaklaşık %90 başarı öngörülmektedir (91).

Radyoterapi

Adenomun yerleşim yeri göz önüne alınarak cerrahiye uygun olmadığı düşünülen grupta ve postoperatif rezüdü tümörlerde tercih edilmektedir. RT ile nüksün azaldığı bilinmekle birlikte yan etki profili göz önüne alınarak uygun hasta seçimi ve yakın takip ile dikkatli kullanılmalıdır (12, 89).

2.3.1 Nonfonksiyonel ve Sessiz Hipofiz Adenomları

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları (NFHA) genellikle makroadenom olmalarının getirdiği kitle basısına bağlı nörolojik semptomların etiyojisi araştırılırken ya da hipofiz insidentalomalarının hormonal aktivitesi değerlendirilirken tanı almaktadır. NFHA grubu içinde klinik oluşturmayacak düzeyde hormon yüksekliği ile giden ön hipofiz adenomlarının oluşturduğu gruba kliniği sessiz adenom denilmektedir. Cerrahi sonrası adenomektomi materyalinin immunhistokimyasal boyalarla incelenmesi neticesinde NFHA grubunun büyük bir kısmını kliniği sessiz olan gonadotropinomaların oluşturduğunu gösterilmiştir (92). Boyanma özelliklerine göre tüm NFHA'larının %76'sı gonadotropinoma, %8'i kortikotropinoma, %8'i pulirihormonal adenom ve son olarak %7'si null-cell gruptan oluştuğu gösterilmiştir (93).

Kısmen daha az klinik oluşturduklarından geç tanı alırlar ve makroadenom boyutunda olup, fonksiyonel adenom grubuna göre daha agresif seyir gösterirler. Başvuru şikayetleri adenomun oluşturduğu kitle etkisine sekonder nörolojik semptomlardır. Bunların başında görme bozuklukları ve baş ağrısı gelmektedir (94). Adenom içine kanamayı gösteren ani görme kaybı ve baş ağrısı ile giden hipofiz apopleksisi ise acil durumdur. Tanı aşamasında hastalardan tüm ön hipofiz hormonları ile alfa-subunit, östradiol, testosteron ve IGF-1 istenmeli ve hormonal aktivite değerlendirilmelidir (12). Hastalarda kitle etkisi ile tek ön hipofiz hormon eksikliğinden %37-85 oranında panhipopituitarizme kadar giden geniş bir klinik tablo

görülebilmektedir (95). Hastalarda preoperatif dönemde mutlaka tiroid fonksiyon testleri ve kortizol değerlendirilmeli ve replasman gerekliliği halinde önce steroid ardından tiroid replasmanı yapılmalıdır (96).

Nonfonksiyonel hipofiz adenomlarında hipofiz sap basısına sekonder prolaktin yüksekliği görülebilmektedir. Prolaktinoma ile ayırımında keskin bir sınır olmamakla birlikte bası etkisine bağlı prolaktin düzeyi 100 ng/mL üzerine pek çıkmaz (12). Diğer taraftan nonfonksiyonel grubun genellikle makroadenom boyutunda olduğu düşünülürse benzer boyutlara sahip bir prolaktinomanın adenom boyutu ile orantılı olarak çok daha yüksek prolaktin değerlerine sahip olacağı öngörülebilmektedir (97).

2.3.2 Nonfonksiyonel Adenomlarda Tedavi

NFHA’nda tedavi kararını belirleyen adenomun boyutu ve buna bağlı yarattığı klinik tablodur. Mikroadenomların uzun vadede agresif bir büyüme paterni sergilemedikleri göz önüne alınarak, takibi yeterli görülmedikçe; makroadenomların yarattığı gerek nörolojik semptomlar gerek hipofizer yetmezlik tabloları cerrahi müdahaleyi gerekli kılmaktadır (92). Semptomatik makroadenomlarda ilk tercih olan cerrahiye uygun olmayan hastalarda medikal tedavi ve RT denenebilir. Medikal tedavide tümör boyutunda küçülme sağlayan kabergolin ve SRL tercih edilmektedir (12).

Hastalar postoperatif dönemde hipofizer aksın düzelme süresi göz önüne alınarak yakın takip edilmelidir. Postoperatif dönemde gelişebilecek hormonal yetmezlikler tespit edilip uygun şekilde replase edilmelidir. Hastaların adenom boyutunda artış nüks yada rezüdü kıyaslaması için MR ile değerlendirilmesi, görme bozuklukları için preoperatif ve postoperatif görme alanı değerlendirmesi uygundur (12). Adenomların içerdiği hücrelerin karakteri de nüks üzerine etki etmektedir. Nitekim adenomların atipik paterne sahip olması (Ki-67 >3), adenomun boyutu ve nüks ile ilişkilendirilmiştir (12, 98). Hastaların makroadenom boyutuna ulaştıktan sonra ileri yaşta tanı almaları, eşlik eden hormonal yetersizlikler ve steroid replasman gerekliliği göz önüne alınarak yapılan birçok çalışmada mortalite artışı kaydedilmiştir (20, 99, 100).

2.4.1. Hipofiz İnsidentaloması

Hipofiz adenomları önceleri daha nadir tespit edilirken, görüntüleme teknikleri ve tanı yöntemlerinin gelişmesinin ardından prevalansın çok daha yüksek olduğu görülmüştür (101). Bazı hipofiz adenomları spesifik semptomlar oluşturarak laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine yönelmemizi sağlamaktadır. Bazıları ise spesifik semptom oluşturmadığından başka gerekçelerle yapılan MR görüntülemelerinde ortaya çıkar ki bu grup insidentaloma olarak isimlendirilir (102). Hipofiz insidentalomalarının %90'ını hipofiz adenomları oluştururken; %10'luk bir grubu adenom dışı lezyonlar oluşturur. Görüntüleme teknikleriyle tespit edilen insidentalomaların oranı %10-20 kadarken; otopsi serilerine bakıldığında bu oran %1,5-31 arasında değişmektedir (103). İnsidentalomaların büyük bir kısmını mikroadenomlar oluşturur. Nitekim tümör boyutu hormon miktarı ile ilişkili olduğundan ve genel olarak büyük adenomların kitle etkisi daha muhtemel olacağından insidentalomaların mikroadenom olarak tanı alması beklenmektedir (104). İnsidentalomaların %77 oranında nonfonksiyonel adenom; %33 oranında fonksiyonel adenom oldukları görülmüştür. Fonksiyonel grubun büyük bir oranını insidental prolaktinomalar oluşturmaktadır (101, 103, 105).

İnsidentalomaya yaklaşımda iki klinik tabloya dikkat edilmeli ve ayrımı yapılmalıdır. Bunlardan ilki insidentalomayı oluşturan adenomun hormon aktivitesi fonksiyonel ve nonfonksiyonel adenom ayrımı; bir ikincisi de adenomun nonfonksiyonel olsa dahi kitle basısı ile oluşturabileceği hipopituitarizm ve nörolojik tablonun değerlendirilmesidir. Fonksiyonel grupta prolaktin ve IGF-1 mutlaka ölçülmesi gereken hormonlar iken; ACTH, TSH ve gonadotropinler olgunun semptom ve bulgularına göre değerlendirilmelidir (103). Genel olarak makroinsidentalomaların bası etkisi sonucunda sırasıyla BH, gonadotrop hormon, TSH ve ACTH eksiklikleri gelişebilir, sonuçta hipopituitarizm tablosu görülebilir. Bası etkisi bazen nörolojik ya da görme bozuklukları da oluşturabilir. Dolayısıyla makroadenomların optik kiazma ile komşuluğu ve parasellar yerleşimi MR ve gerekirse görme alanı muayenesi ile değerlendirilmelidir (12).

İnsidentalomalarda hipopituitarizm kliniği tek başına kesin cerrahi endikasyon oluşturmaz iken, optik kiazmaya ulaşan ve görmeyi tehdit eder boyutta büyüme sergileyen adenomlar cerrahi için mutlaka değerlendirilmelidir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji bölümüne 1980-2018 yılları arasında başvurusu olan 667 hipofiz adenomu hastası retrospektif- gözlemsel olarak değerlendirildi.

Hastaların hastane bilgi yönetim sistemi ve hastaların kayıtlı olduğu endokrin dosyalarından bilgileri tarandı. Taranan bilgiler; hasta yaşı, cinsiyet, tanı yaşı, takip yılı, başvuru şikayeti, adenomun boyutu, yerleşimi, hipofiz adenomunun tanı anında ve tedavi sonrası hormon düzeyleri, varsa kullanılan medikal tedavi çeşidi, hipofiz adenomunun operasyon sayısı ve şekli, medikal yada cerrahi tedavi öncesi ile sonrası adenom boyutu ve varsa rezidü/nüks hipofiz adenom boyutu, kiazma basısı, postop hormon aktivitesi, adenoma yönelik varsa RT öyküsüydü. Çalışmamızda kontrol grubu yoktu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hipofiz adenomlarının alt gruplarının tanıları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Hipofiz Hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu eşliğinde laboratuvar ve klinik bulgular ile beraber değerlendirilerek konuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru semptomu ESOGÜ endokrinoloji poliklinik takiplerinde alınan anamnezlerden yararlanılarak oluşturuldu. Hastaların tanıdaki, preoperatif ve postoperatif adenom boyutları, hipofiz MR görüntülemesi ile değerlendirildi. Tanı konulduğunda MR ile saptanan adenom boyutları <10 mm ise mikroadenom, ≥10 mm ise makroadenom, ≥40 mm ise dev adenom olarak kabul edildi. Hipofiz adenomu kavernoöz sinüse invazyon göstermişse invaziv adenom olarak adlandırıldı. İstatistik hesabında adenomdaki en büyük boyutun milimetre cinsinden uzunluğu kullanıldı.

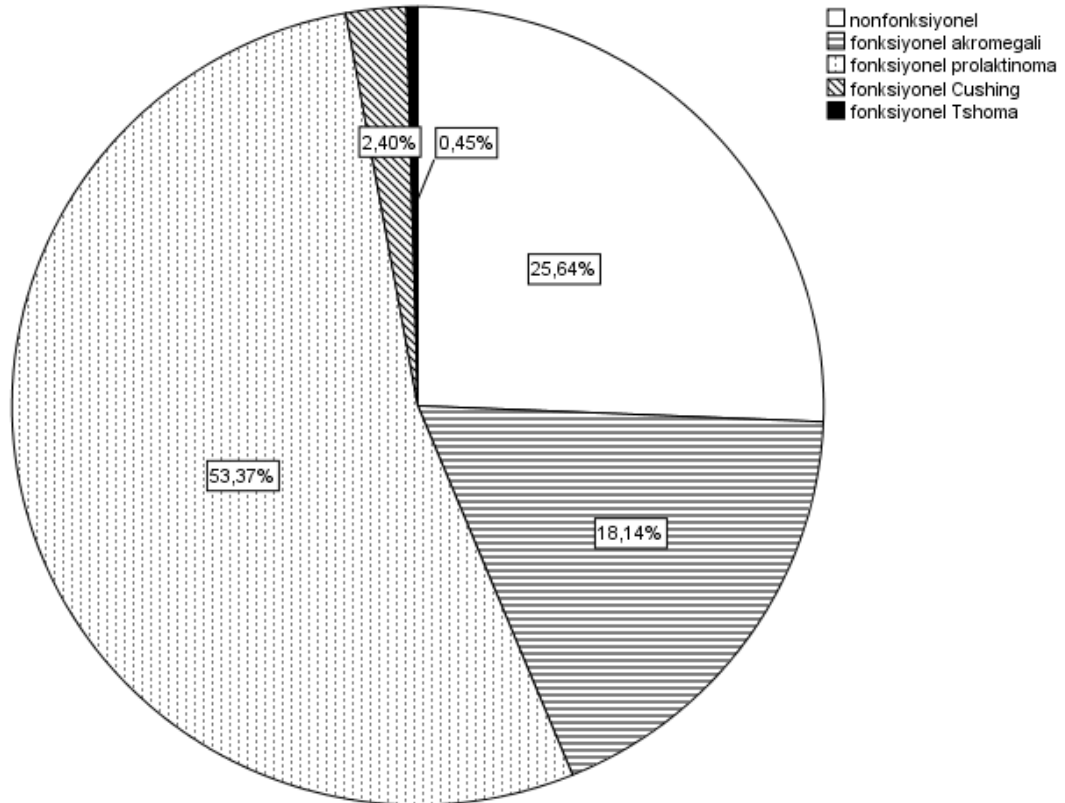
Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma (s.s.), olarak verilmiştir. Bu çalışmada kategorik değişkenler için kıkare testi ve oranlar t testi uygulandı. Frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için sperman korelasyon analizi uygulandı. İstatistikler IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc Chicago Minois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp

Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (02, 18/09/18).

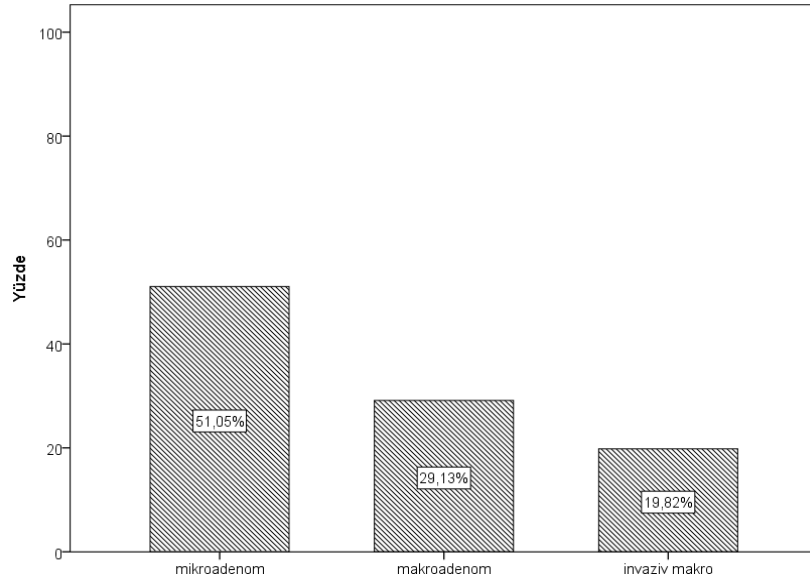
4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine 1980-2018 yılları arasında başvurmuş olan hipofiz adenomu tanısı konulan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız retrospektif nitelikli olması nedeniyle alınan 667 hastanın ulaşılabilen klinik, laboratuvar ve radyolojik bilgileri istatistiksel analize dahil edildi. Hastaların 472'sinin (%70,8) kadın, 195'inin (%29,2) erkek olduğu saptandı. Dahil olanların adenom alt gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 171'inin (%25,6) nonfonksiyonel adenom, 356'sının (%53,4) prolaktinoma, 121'inin (%18,1) akromegali, 16'sının (%2,4) Cushing hastalığı ve 3'ünün (%0,4) Tshoma olduğu görüldü (Şekil 4.1). Gonadotropinoma 1 hastada saptandı (Hasta sayısının 1 olması nedeniyle grafikte yer almamaktadır, değerlendirmeye katılmamıştır).



Şekil 4.1. Adenomların dağılımını gösteren pasta grafiği.

Hastaların ilk başvuru döneminde alınan öykü ve yapılan fizik muayene bulgularında baş ağrısı, kilo artışı, görme ile ilişkili semptomlar, nörolojik semptomlar, infertilite, amenore-oligomenore, galaktore, hirsütizm, libido kaybı, jinekomasti, akral büyüme, artralji gibi semptom ve bulguları incelendi (Tablo 4.1). Baş ağrısı NFHA'da, kilo artışı Cushing hastalığında, amenore-oligomenore prolaktinomada, akral büyüme akromegalide istatistiksel olarak daha sık bulundu. TSHoma grubunda 3 hasta, gonadotropinoma grubunda 1 hasta olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. Radyolojik olarak adenomlar 340 (%51.1) mikroadenom, 195 (%29.1) makroadenom, 132 (%19.8) invazif- makroadenom olarak saptandı (Şekil 4.2). Toplam adenomların 19 (%2.8)'u dev adenom olarak tespit edildi. Ayrıca toplam olguların %24.6'sı insidentaloma idi.



Şekil 4.2. Boyutuna göre adenomların dağılımı.

Adenom alt gruplarından edinilen bulgular detaylı olarak belirtilmeden önce genel karakteristikleri tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların ilk başvuru döneminde semptom ve bulguları.

	NFHA	Prolaktinoma	Akromegali	Cushing Hastalığı
Baş ağrısı				
Var	119 *	124	42	5
Yok	52	232	79	11
Kilo artışı				
Var	7	7	9	11 *
Yok	163	114	347	5
Görme ile ilişkili semp.				
Var	40	26	6	1
Yok	131	330	115	15
Nörolojik semp.				
Var	61	40	14	3
Yok	110	316	107	13
İnfertilite				
Var	8	48	2	0
Yok	163	308	119	16
Aamenore-oligomenore				
Var	24	205 *	7	3
Yok	138	143	116	13
Galaktore				
Var	15	91	4	2
yok	156	264	117	14
Hirsutizm				
Var	3	32	1	7
Yok	168	324	120	9
Libido kaybı				
Var	7	16	2	1
Yok	164	340	119	15
Jinekomasti				
Var	2	6	0	0
Yok	169	350	121	16
Akral büyüme				
Var	1	4	110 *	0
Yok	170	352	11	16
Artralji				
Var	0	0	0	0
Yok	171	356	121	16

*p<0.001

Tablo 4.2. Hipofiz adenomlarının genel karakteristiği.

Değişkenler	NFHA n(%) 171 (%25.6)	Prolaktinoma n(%) 356 (%53,4)	Akromegali n(%) 121 (%18.1)	Cushing n(%) 16 (%2.4)	Tshoma n(%) 3 (%0.4)	P
Tanı yaşı (ort±sd)	44.96±14.52	35.19±12.54	42.99±12.52	46.24±13.11	37.66±18.24	
Cinsiyet						
Kadın	99 (%57.9)	305 (%85.7)	56 (%46.3)	10 (%62.5)	2 (%66.7)	<0.001
Erkek	72 (%42.1)	51 (%14.3)	65 (%53.7)	6 (%37.5)	1 (%33.3)	
Radyolojik Tumor						
Mikroadenom	50 (%29.2)	263 (%73.9)	20 (%16.7)	6 (%37.5)	2 (%66.6)	<0.001
Makroadenom	73 (%42.7)	63 (%17.7)	52 (%43.3)	4 (%25)	1 (%33.3)	
İnvaziv adenom	48 (%28.1)	30 (%8.4)	48 (%40)	6 (%37.5)	-	
İnsidentaloma						
Var	91(%53.2)	65 (%18.3)	68 (%5)	2 (%12.5)*	- *	<0.001 *ad
Yok	80 (%46.8)	291 (%81.7)	115 (%95)	14 (%87.5)	3 (%100)	
Anatomik yerleşim						
Sellar	66 (%38.6)	276 (%77.5)	36 (%30)	9 (%56.3)*	2 (%66.7)*	<0.001 *ad
Suprasellar	105 (%61.4)	80 (%22.5)	84 (%70)	7 (%43.8)	1 (%33.3)	
Operasyon nedeni						
Semptomatik	96 (%96)	42 (%72.4)	92 (%100)	16 (%100)	1 (%33.3)	<0.001
Dirençli	4 (%4)	16 (%27.6)	-	-	-	
Operasyon şekli						
Transsfenoidal	79 (%79)	51 (%87.9)	86 (%93.5)	15 (%93.8)	1 (%100)	<0.001
Transkranyal	21 (%21)	7 (%12.1)	6 (%6.5)	1 (6.3)	-	
Postop nüks/kitle						
Var	41 (%41.4)	37 (%47.4)	57 (%73.1)	9 (%64.3)	1 (%100)	0.463 ad
Yok	58 (%58.6)	41 (%52.6)	21 (%26.9)	5 (%35.7)	-	

ad: anlamlı değil

Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomu

171 (%25.6) kişinin oluşturduğu NFHA grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında 99'unun (%57.9) kadın, 72'sinin (%42.1) erkek olduğu, NFHA'larının istatistiksel olarak kadınlarda daha sık görüldüğü izlendi (p=0.047). Nonfonksiyonel adenomların %35.7'sinde başvuru anında nörolojik semptomlar, %23.4'ünde görme ile ilişkili bulgular vardı (p=0.035). Radyolojik olarak 50'sinin (%28.2) mikroadenom, 73'ünün (%42.7) makroadenom ve 48'inin (%28.1) invaziv makroadenom olduğu görüldü. Makroadenomların 9'u (%5.2) dev adenom olarak kaydedildi. NFHA'da radyolojik olarak suprasellar uzanım gösteren adenomlar sella içinde yerleşen

adenomlardan sayıca daha fazla bulundu ($p<0.001$, Tablo 4.2). Tüm nonfonksiyonel adenomların %53.8 inde kiazma basısı saptandı ($p=0.356$).

Nonfonksiyonel adenomların %53.2'sinin insidentaloma olduğu görüldü ($p<0.001$). Bu insidental NFHA'larının % 35.16'sını mikroadenom, %37.3'ünü makroadenom ve %27.4'ünü invaziv makroadenomların oluşturduğu izlendi.

Tablo 4.3. İnsidental NFHA'larda mikro ve makroadenom sıklığı.

NFHA'da İnsidentaloma	Mikroadenom n	Makroadenom n	P
Var	32	59	P=0.069
Yok	18	62	

İnsidental saptanan NFHA grubunda mikro ve makroadenom sıklığı arasında fark yoktu ($p=0.161$, Tablo 4.3). Hastaların % 29.2'sine düşük düzeyli prolaktin yüksekliği eşlik etmekteydi ($p=0.008$) ve bunlardan 14 olguya D2 reseptör agonisti veriliyordu.

Hastaların 99 (%57.8)'nin opere olduğu saptandı ($p=0.045$). Opere olan nonfonksiyonel adenom grubunun %81.4'ü preoperatif hormon replasman tedavisi almaz iken, % 18.6 'sının bası etkisiyle hormon replasmanı ihtiyacı olduğu kaydedildi ($p=0.002$). Çalışmamızda NFHA'da preoperatif adrenokortikal yetmezlik %18.6, tiroid hipofonksiyonu ise %16.2 oranında saptandı. Postoperatif dönemde ise %18.8'inin erken dönemde hormon replasman ihtiyacı olmaz iken, %81.2'sinin hormon replasman ihtiyacı oldu ($p=0.002$). Bu grubun da büyük çoğunluğunu %47.5'lik oran ile glukokortikoid ve tiroid replasman birlikteliği oluşturdu. NFHA'da operasyon sonrası tiroid hipofonksiyonu %70.7, adrenokortikal yetmezlik %71.7, ADH sekresyon eksikliği %18.1 olarak saptandı. Opere olan nonfonksiyonel hasta grubunun %41.4'ünde nüks/rezüdü kitle izlendi ($p=0.025$). Tüm nonfonksiyonel adenomların %10.1'inin nüks veya rezüdü adenom nedeniyle RT ihtiyacı olduğu saptandı ($p=0.001$).

Prolaktinoma

356 (%53,4) kişinin oluşturduğu prolaktinoma grubu içerisinde cinsiyet dağılımına bakıldığında 305'inin (%85.7) kadın, 51'inin (%14.3) erkek olduğu görüldü ($p<0.001$). Radyolojik olarak 263'ünün (%73.9) mikroadenom, 63'ünün (%17.7) makroadenom ve 30'unun (%8.4) invaziv makroadenom olduğu izlendi. Makroadenomların 6 (%1.6)'sı dev adenom ($>4\text{cm}$) olarak kaydedildi. Mikroadenomlar ise kadınlarda daha sık (%80) görüldü ($p<0.001$). Makroadenom kadınlarda %20 iken, erkeklerde %58 görülmekteydi ($p=0.015$). Tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu ($r=0.318$ $p<0.001$).

İnsidental saptanan prolaktinomalarda %80'i kadın, %20'sini erkek cinsiyet oluşturdu ($p<0.001$). Mikroadenomların %14.8'inin, makroadenomların %19'unun ve invaziv makroadenomların %46.2'sinin insidental olduğu saptandı. Tablo 4.4 'de makroadenom ve invaziv makroadenom aynı grupta değerlendirildi.

Tablo 4.4. İnsidental prolaktinomalarda mikro ve makroadenom sıklığı.

Prolaktinomada İnsidentaloma	Mikroadenom n	Makroadenom n	P
Var	39	26	P<0.001
Yok	224	67	

Kadınların %14,4'ünde, erkeklerin ise %7.8'inde infertilite görüldü ($p=0.035$). Kadınların %66.9'unda amenore /oligomenore görülürken; %28.9 'unda galaktore ve %10.5' inde hirsütizm tablosu vardı. Tablo 4.1 'de gösterildiği gibi hastaların ilk geliş semptomlarında amenore-oligomenore daha sık görüldü ($p<0.001$). Amenore-oligomenore semptomunun hirsütizm bulgusu arasında ilişki olduğu ($p=0.020$), galaktore bulgusu ile arasında ilişki olmadığı saptandı ($p=0,131$). Galaktore ve hirsütizm arasında ise ilişki bulunmadı ($p=0.350$).

Prolaktinoma hastalarının medikal tedavisine bakıldığında 241 (%80.9) hastaya kabergolin tedavisi, 53 (%17.8) hastaya bromokriptin tedavisi verildiği kaydedildi. Tüm prolaktinomaların operasyon öncesi %83.8'inin ötiroid, %15.6'sının hipotiroidik ve %0.6'sının ise hipertiroidik olduğu saptandı. Opere olan 78 prolaktinoma hastasının

44 (%56.4)'ünde postoperatif hormon replasman ihtiyacı görülmedi ($p=0.050$). Operasyon sonrası olgularda tiroid hipofonksiyonu %34.6, adrenokortikal yetmezlik %35.8, ADH sekresyon eksikliği %10.2 oranında tespit edildi. Operasyon sonrası erken dönem replasman ihtiyacı olan 35 hastanın ise 18 (%51.4)'üne glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapıldığı izlendi ($p=0.955$). Opere olguların 37 (%47.4)'sinde nüks/rezüdü kitle izlendi ($p=0.055$). %4.4 olguda RT ihtiyacı olduğu saptandı ($p<0.001$).

Akromegali

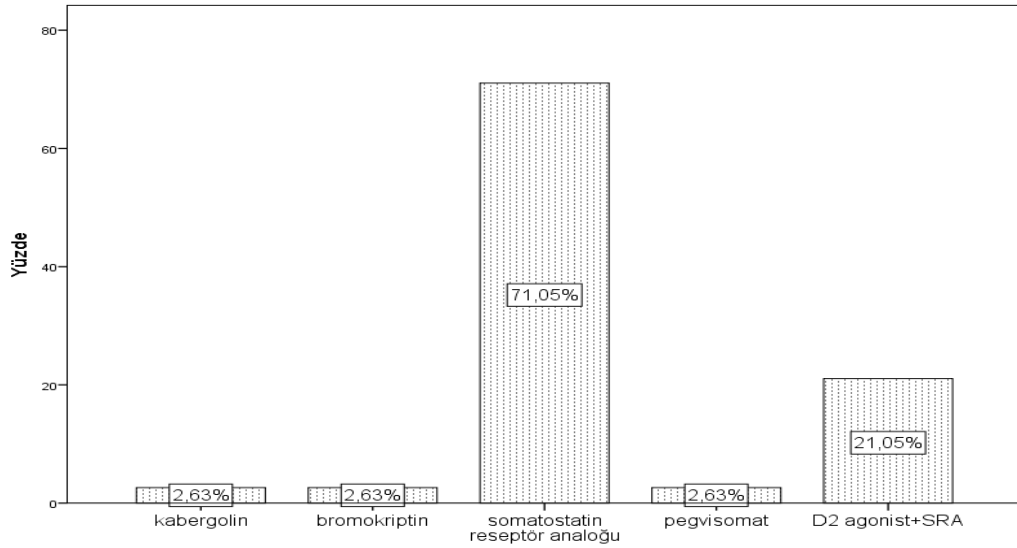
121(%18.1) kişinin oluşturduğu akromegali grubu içerisinde cinsiyet dağılımına bakıldığında; 56'sının (%46.3) kadın; 65'inin (%53.7) erkek olduğu izlendi ($p=0.467$). Hastaların %90.9'unda saptanan akrall büyüme bulgusu, %11.6'sında saptanan nörolojik semptomlardan anlamlı olarak daha sık izlendi ($p<0.001$). Radyolojik olarak 20'sinin (%16.7) mikroadenom, 52'sinin (%43.3) makroadenom ve 48'inin (%40) invaziv makroadenom olduğu görüldü. Makroadenomların 4(%3.3)'ü dev adenom olarak kaydedildi. Akromegalide radyolojik olarak suprasellar uzanım gösteren adenomlar sella içinde yerleşen adenomlardan sayıca daha fazla bulundu ($p<0.001$, Tablo 4.2). Mikroadenomlarda insidentalomaya rastlanmazken, makroadenomların %5.8'inin, invaziv makroadenomların %6.3'ünün insidental olduğu görüldü. İnsidental saptanan BH salgılayan adenomlarda mikro veya makroadenom sıklığı birbirinden farklı değildi ($p=0.529$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İnsidental akromegalide mikro ve makroadenom sıklığı.

Akromegalide İnsidentaloma	Mikroadenom n	Makroadenom n	P
Var	0	6	P=0.588
Yok	20	94	

Tanı anında adenom boyutu ile GH, IGF-1 ve prolaktin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.332$ $p=0.003$, $r=0.360$ $p<0.001$, $r=0.320$

p=0.003). Tedavide 94 (%77.6) olguya cerrahi tedavi uygulanmıştır (p=0.024). Medikal tedavi alan tüm akromegalilerin tedavi izlemine bakıldığında; 27(%71.1)'sinin SRL, 8 (%21.1) 'inin SRL+D2 reseptör agonisti, 1(%2.6) 'inin pegvisomat, 2(%5.2) 'sinin ise yalnız D2 reseptör agonisti ile takip edildiği görüldü (Şekil.4.3).



Şekil 4.3. Akromegalide medikal ajanların kullanım oranları.

Akromegali hastalarının preoperatif tiroid fonksiyonları değerlendirildiğinde %77'sinin ötiroid ; %21.8'inin ise hipotiroidik olduğu izlendi(p=0.015). Kayıt altına alınmış postoperatif akromegali hastalarının erken dönemde %46.8'ine glikokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapıldığı saptandı. Akromegali olgularında postoperatif dönemde tiroid hipofonksiyonu %53.1, adrenokortikal yetmezlik %89.3, ADH sekresyon eksikliği %6.3 olarak görüldü. Opere olan akromegali hastalarının %23.5'inde postoperatif hormon aktivitesi gözlenmez iken(p=0.005); %60'ında yalnız GH, %11.8 'inde GH ve prolaktin, %4.7'sinde yalnızca prolaktin salgılandığı tespit edildi. Akromegali hastalarının 52'sinde (%43.8) kiazma basısı mevcuttu(p=0.045). Kiazma basısı yapan olguların 2'si (%3.8) mikroadenom, 15'i (%28.8) makroadenom, 35'i (%67.3) ise invaziv makroadenomdu. Adenom boyutu ile kiazma basısı arasında ilişki vardır p<0.001) Opere olan akromegali hastalarının %73.1'inde nüks/rezüdü kitle izlendi(p<0.001). %19.8 hastada RT uygulandığı tespit edildi(p<0.001).

Cushing Hastalığı

Tüm adenomlar içinde ACTHoma %2.4 bulundu. 16 ACTHoma (Cushing hastalığı) olgusunun 10'u (%62.5) kadın; 6'sı (%37.5) erkekti(p=0.454). Radyolojik olarak 6'sı (%37.5) mikroadenom, 4'ü (%25) makroadenom ve 6'sı (%37.5) invaziv makroadenom saptandı. İnsidental saptanan ACTH salgılayan adenomlarda mikro veya makroadenom sıklığı birbirinden farklı değildi (p=0.149) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İnsidental Cushing hastalığında mikro ve makroadenom sıklığı.

Cushing hastalığında İnsidentaloma	Mikroadenom n	Makroadenom n	P
Var	0	2	P=0.5
Yok	6	8	

Hastaların ilk başvurusundaki semptom ve bulgularında 11 hastada kilo artışı, 4 hastada cushingoid görünüm mevcuttu. Preoperatif %61.5 hasta ötiroid iken, %38.8'ine hipotiroidi eşlik etmekteydi (p=0,040). Postoperatif dönemde %62.5 hasta ötiroid iken , %31.3'ü hipotiroidikti (p=0.038). Operasyon sonrası tiroid hipofonksiyonu %83.3, adrenokortikal yetmezlik %83.3, ADH sekresyon eksikliği %33.3 oranda izlendi. Opere olan cushing hastalarının %6.3'ünde nüks/rezüdü kitle izlendi (p=0.424). Tüm cushing hastalarının 6' sında kiazma basısı mevcuttu (p=0.454). %18.75 olguda nüks veya rezüdü kitle sebebiyle RT uygulandığı saptandı (p=0.221).

Tshoma

Tüm hipofiz adenomlarının en küçük grubunu oluşturan Tshomalar sayı olarak az olduğundan istatistiksel anlama ulaşmayacağı için genel olarak analizlere dahil edilmemiştir. 3 olguyla (%0.4) en küçük grubu temsil eden Tshoma'nın 2'si kadın 1 ise erkekti. 3 hastanın 1'inde makroadenom, 2'sinde ise mikroadenom saptanmıştı. Anatomik yerleşimine göre değerlendirildiğinde hastaların 2'si sellar 1'i suprasellar (makroadenom) yerleşimliydi. Hastaların sadece birisi transsfenoidal yöntem ile opere olmuş ve postoperatif nüks etmişti. Diğer 2 hasta ise opere olmamış ve takipsizdi.

Bulguların Özeti

- Çalışmamız 1980-2018 yılları arasında hipofiz adenomu nedeniyle takibe alınan hastaların endokrin dosyalarındaki kayıtlı bilgilerinin retrospektif olarak taranması ile oluşturulmuştur.
- 667 hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bilgileri istatistiksel analize dahil edildi.
- Hastaların 472'si (%70,8) kadın, 195'i (%29,2) erkek idi.
- Hipofiz adenomlarının alt gruplarına göre dağılımı
 - 171'inin (%25,6) NFHA
 - 356'sının (%53,4) prolaktinoma
 - 121'inin (%18,1) akromegali
 - 16'sının (%2,4) Cushing hastalığı
 - 3'ünün (%0,4) Tshoma
 - 1 hastada Gonadotropinoma olduğu görüldü.
- Hastaların ilk başvurularındaki semptom ve bulgularında
 - Baş ağrısı NFHA'da
 - Kilo artışı Cushing hastalığında
 - Amenore-oligomenore prolaktinomada
 - Akral büyüme akromegalide istatistiksel olarak daha sık bulundu.
- Radyolojik olarak
 - 340 (%51,1) mikroadenom
 - 195 (%29,1) makroadenom
 - 132 (%19,8) invazif- makroadenom
 - Toplam adenomların 19 (%2,8)'u dev adenom olarak tespit edildi.
- Toplam olguların %24,6'sı insidentaloma idi.
- **NFHA hasta grubunda**
 - 171 kişiden oluşan NFHA grubunda cinsiyet dağılımı açısından kadınlar istatistiksel olarak erkeklerden fazla bulundu($p=0.047$).
 - Radyolojik olarak
 - 50'sinin (%28,2) mikroadenom
 - 73'ünün (%42,7) makroadenom
 - 48'inin (%28,1) invaziv makroadenom olduğu
 - Makroadenomların 9'u (%5,2) dev adenom olarak kaydedildi
 - Suprasellar uzanım gösteren NFHA'lar sella içinde yerleşen NFHA'dan istatistiksel olarak sayıca daha fazla bulundu.
 - Tüm NFHA'larının %53,8 inde kiazma basısı saptandı ($p=0.356$).
 - NFHA'ında %53,2'sinin insidentaloma olduğu ($p<0.001$), NFHA'da insidental saptanma oranının arttığı izlendi.
 - İnsidental NFHA'ların
 - % 35,16'sını mikroadenom,
 - %37,3'ünü makroadenom
 - %27,4'ünü invaziv makroadenomların oluşturduğu izlendi.
 - Bu üç grubun sıklık açısından aralarında fark bulunmadı.

- NFHA 'nda hipofiz cerrahisine giden olgular opere olmayanlardan daha fazlaydı.
- Opere olan NFHA grubunun %81.4'ü preoperatif hormon replasman tedavisi almaz iken, %18.6 'sının bası etkisiyle hormon replasmanı ihtiyacı olduğu kaydedildi (p=0.002).
- Postoperatif dönemde ise %18.8'inin erken dönemde hormon replasman ihtiyacı olmaz iken, %81.2'sinin hormon replasman ihtiyacı oldu (p=0.002).
- NFHA 'da preoperatif hormon replasman gereği %18.6 iken bu oran postoperatif %81.2'e yükseldiği görüldü.
- NFHA 'da hormon replasmanı ihtiyacının büyük çoğunluğunu %47.5'lik oran ile glukokortikoid ve tiroid replasman birlikteliği oluşturdu.
- Opere olan NFHA grubunun %41.4'ünde nüks/rezüdü kitle izlendi (p=0.025).
- Tüm nonfonksiyonel adenomların %10.1'inin nüks veya rezüdü adenom nedeniyle RT ihtiyacı olduğu saptandı (p=0.001).
- **Prolaktinoma grubunda**
 - 356 prolaktinoma olgusunda cinsiyet dağılımında kadınlar daha fazla bulundu (p<0.001).
 - Radyolojik olarak
 - 263'ünün (%73.9) mikroadenom,
 - 63'ünün (%17.7) makroadenom
 - 30'unun (%8.4) invaziv makroadenom
 - Makroadenomların 6 (%1.6)'sı dev adenom (>4cm) olarak kaydedildi.
 - Mikroadenomlar ise kadınlarda daha sık (%80) görüldü (p<0.001).
 - Makroadenom ise erkeklerde %58 oranla kadınlardan fazla görüldü (p=0.015).
 - Tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu (r=0.318 p<0.001).
 - İnsidental saptanan prolaktinomalarda
 - %80'i kadın, %20'sini erkek cinsiyet oluşturdu (p<0.001).
 - Mikroadenomların %14.8'i insidentaloma
 - Makroadenomların %19'u insidentaloma
 - İnvaziv makroadenomların %46.2'sinin insidentaloma olduğu saptandı
 - Prolaktinomalı kadınlarda infertilite erkeklerden daha fazla saptandı (sırasıyla %14,4 ve %7,8, p=0.035).
 - Hastaların ilk geliş semptomlarında amenore-oligomenore daha sık görüldü (p<0.001).
 - Amenore-oligomenore semptomu olanlarda hirşutizm bulgusu olduğu yönünde aralarında istatistiksel ilişki saptandı (p=0.020)
 - Prolaktinomada medikal tedavide
 - 241 (%80.9) hastaya kabergolin tedavisi

- 53 (%17.8) hastaya bromokriptin tedavisi verildiği kaydedildi.
 - Tüm prolaktinomaların operasyon öncesi %83.8'inin ötiroid, %15.6'sının hipotiroidik ve %0.6'sının ise hipertiroidik olduğu
 - Opere olan 78 prolaktinoma hastasının daha sıklıkla postoperatif hormon replasman ihtiyacı göstermediği (%56.4, p=0.050).
 - Postoperatif erken dönem replasman ihtiyacı olan 35 hastanın ise 18 (%51.4)'ine glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapıldığı izlendi (p=0.955).
 - Opere olguların 37 (%47.4)'sinde nüks/rezüdü kitle izlendi (p=0.055).
 - %4.4 olguda RT ihtiyacı olduğu (p<0.001) kaydedildi.
 - Bu sonuçlara göre prolaktinomalı hastalarımızda nüks/rezüdü kitle olmayacağı, RT ihtiyacının sıklıkla olmayacağı söylenebilir.
- **Akromegali grubunda**
 - 121 (%18.1) kişinin oluşturduğu akromegali grubu içinde kadın ve erkek cinsiyet dağılımı benzer bulundu [56 kadın (%46.3), 65 (%53.7) erkek, p=0.467]
 - Radyolojik olarak
 - 20'si (%16.7) mikroadenom
 - 52'si (%43.3) makroadenom
 - 48'i (% 40) invaziv makroadenom
 - Makroadenomların 4(%3.3)'ü dev adenom olduğu görüldü
 - Suprasellar uzanım gösteren adenomlar sella içinde yerleşen adenomlardan sayıca daha fazla bulundu (p<0.001).
 - İnsidental saptanan BH salgılayan adenomlarda
 - Mikroadenomlarda insidentalomaya rastlanmazken
 - Makroadenomların %5.8'i insidentaloma
 - İnvaziv makroadenomların %6.3'ünün insidentaloma olduğu görüldü.
 - İnsidental saptanan BH salgılayan adenomlarda mikro veya makroadenom sıklığı birbirinden farklı değildi (p=0.529)
 - Tanı anında adenom boyutu ile GH, IGF-1 ve prolaktin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla r=0.332 p=0.003, r=0.360 p<0.001, r=0.320 p=0.003).
 - Tedavide 94 (%77.6) olguya cerrahi tedavi uygulandı (p=0.024).
 - Medikal tedavide
 - 27(%71.1)'si SRL,
 - 8 (%21.1) 'inin SRL+D2 reseptör agonisti,
 - 1(%2.6) 'inin pegvisomat,
 - 2(%5.2) 'si yalnız D2reseptör agonisti ile takip edildi
 - Preoperatif tiroid fonksiyonları
 - %77'sinin ötiroid
 - %21.8'inin ise hipotiroidik olduğu izlendi (p=0.015)
 - Postoperatif akromegali hastalarının erken dönemde

- %46.8'ine glikokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapıldığı
 - Postoperatif akromegali hastalarında hormon aktivitesi yönünden
 - Daha fazla hastada hormon aktivitesi izlendi (sırasıyla %67.5, %23.5, p=0.005)
 - %60'ında yalnız GH
 - %11.8 'inde GH ve prolaktin
 - %4.7'sinde yalnızca prolaktin salgılandı
 - Akromegali hastalarının 52'sinde (%43.8) kiazma basısı mevcuttu (p=0.045).
 - Kiazma basısı yapan olguların 2'si (%3.8) mikroadenom
 - 15'i (%28.8) makroadenom,
 - 35'i (%67.3) ise invaziv makroadenomdu.
 - Adenom boyutu ile kiazma basısı arasında ilişki vardı (p<0.001).
 - Opere olan akromegali hastalarının %73.1'inde nüks/rezüdü kitle izlendi (p<0.001).
 - %19.8 hastada RT uygulandığı tespit edildi (p<0.001).
- **ACTHoma (Cushing hastalığı) grubunda**
 - Tüm adenomlar içinde %2.4 bulundu
 - 16 ACTHoma olgusu cinsiyet açısından kadın erkek dağılımı benzerdi
 - 10'u (%62.5) kadın
 - 6'sı (%37.5) erkek (p=454)
 - Radyolojik olarak
 - 6 (%37.5) mikroadenom
 - 4 (%25) makroadenom
 - 6 (%37.5) invaziv makroadenom saptandı.
 - İnsidental saptanan ACTH salgılayan adenomlarda
 - Mikro veya makroadenom sıklığı birbirinden farklı değildi (p=0.149).
 - Preoperatif
 - %61.5 hasta ötiroid
 - %38.8 hipotiroidik (p=0,040)
 - Postoperatif dönemde
 - %62.5 hasta ötiroid
 - %31.3' ü hipotiroidikti (p=0.038)
 - Opere olan cushing hastalarının %6.3'ünde nüks/rezüdü kitle izlendi (p=0.424).
 - Tüm cushing hastalarının 6'sında kiazma basısı mevcuttu (p=0.454).
 - %18.75 olguda nüks veya rezüdü kitle sebebiyle RT uygulandığı saptandı (p=0.221).
- **Tshoma grubunda**
 - 3 olgu (%0.4) en küçük grup
 - 2 kadın, 1 erkek olarak kaydedildi.

- Radyolojik olarak
 - 3 hastanın 1'inde makroadenom, 2'sinde ise mikroadenom saptanmıştı.
 - 2'si sellar 1'i suprasellar (makroadenom) yerleşimliydi.
- Hastaların sadece birisi transsfenoidal yöntem ile opere olmuş ve postoperatif nüks etmişti.
- Diğer 2 hasta ise opere olmamış ve takipsizdi.

5.TARTIŞMA

Hipofiz adenomları genel olarak insanların yaş bakımından verimli çağlarında ortaya çıkar ve klinik durum olarak ülkelerin sağlık sistemine olduğu gibi ekonomisine de yük getirmektedir. Bu açıdan hipofiz adenomlarının erken teşhis ve tedavisi sonradan oluşacak komplikasyon ve sakatlıkları engellemek adına büyük önem taşımaktadır. Buradan hareketle hastalığın sıklığının, klinik özelliklerinin, tanıda kullanılan metodların, seyrinin, etkin tedavisinin iyi bilinmesi gerektiğini düşünüyoruz. Yurtdışı kaynaklı birçok yayında(106) bu konulara sıklıkla değinilse de bilgimize göre ülkemizde yapılan ve çok sayıda hastayı kapsayan bu tarz çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Bu amaçla hipofiz adenomlarının fonksiyonel, nonfonksiyonel dağılımını ve tüm hipofiz adenomu alt gruplarının yaş, cinsiyet, anatomik yerleşim, radyolojik bulgu, klinik izlem ve tedavisini kapsayacak şekilde retrospektif bir tarama yaparak literatüre kazandırmayı hedefledik.

Primeau ve arkadaşları (107) hipofiz adenomu olgularına ait otopsi serilerinde reproduktif yaştaki kadınlarda sık olmakla birlikte kadın /erkek oranını yaklaşık olarak eşit bulmuştur. Ekberov ve arkadaşları hipofiz adenomlarını erkeklerde daha sık bulmuşlar ve erkeklerde tanının daha geciktiğini bu nedenle adenom boyutunun daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (108). Bizim çalışmamızda tüm hipofiz adenomlarının cinsiyet dağılımına bakıldığında %70.8 inin kadın ,%29.2 sinin erkek olduğu görüldü. Bizim verilerimiz otopsi serilerinden alınmadığından ve reproduktif yaştaki kadınların çalışmanın büyük çoğunluğunu oluşturması nedeniyle kadın popülasyon sayıca fazlaydı.

Hipofiz adenomlarının bir kısmı insidental olarak tanı almaktadır. Çeşitli çalışmalarda bu oranın %10 ila %20 arasında ve çoğunlukla mikroadenom olduğu bildirilmiştir (2, 109, 110). İnsidentalomaların kadın/erkek oranının eşit olduğu kapsamlı çalışmalarda rapor edilmiştir(111). Bizim çalışmamızda insidentaloma oranı önceki çalışmalara kıyasla hafif yüksek (%24.6) olarak bulunmuştur. Bu sonucun görüntüleme yöntemi olarak MR'ı daha çok kullanmamıza ve MR cihazlarında teknolojiye bağlı olarak görüntü kalitesinin artmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda hipofiz insidentalomalarının kadın/erkek ve mikroinsidentalomaların oranları önceki çalışmaları destekler niteliktedir (104, 112).

Literatürde fonksiyonel veya nonfonksiyonel tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %50'sinin makroadenom olduğu bir çok çalışma ile teyit edilmiştir(105, 112-115). Bizim çalışmamızda ise makroadenomların oranı %48.9 olarak önceki çalışmaların sonucu ile örtüşmektedir. Iglesias P ve ark. makroadenomların dev boyutlu (>40 mm) olanlarının yaklaşık %6-10 olduğunu bildirmişlerdir(116, 117). Uzmanlar dev adenomların sıklıkla (%68.8) nonfonksiyonel olduğunu, erkeklerde daha sık(%58.4) görüldüğünü ve esas tedavi yönteminin cerrahi olduğunu vurgulamışlar (118, 119). Bizim çalışmamızda dev adenom sıklığı literatüre kıyasla daha az (%2,8) olarak saptandı. Ancak erkek hasta oranının daha yüksek (%63.2) olması ve NFHA grubunun daha sık (%61.4) rastlanması literatür ile benzerdir.

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %28-37'sini NFHA oluşturduğu daha önce bir çok çalışmada belirtilmiştir(110). Tüm adenomların %40-57'sini en yüksek oranla prolaktinomalar oluşturmaktadır. Akromegaliler %11-13 sıklığa sahipken, ACTHoma %1-2, TSHoma ve gonadatropinoma ise seyrek sıklıkta olduğu önceki çalışmalarda çokça vurgulanmıştır(101, 113). Bizim çalışmamızda %25.6 oranda NFHA, %53,4 oranda prolaktinoma, %18.1 oranda akromegali, %2.4 oranda ACTHoma ve %0.4 oranda ise Tshoma tespit edildi. Elde edilen bu oranlar literatür ile benzerdir.

Nonfonksiyonel adenom

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları tüm hipofiz adenomları içinde prolaktinomadan sonra ikinci en büyük grubunu oluşturmaktadır(102). Daha önceki çalışmalarda sıkça belirtildiği gibi çoğunlukla ilk tanıda kitle basısına bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, hipofizer yetmezlik gibi semptomlar ağırlıklı olarak görülmekte ve sıklıkla makroadenom boyutlarında olmaktadır(94, 95, 120-122). Çalışmalarda %19-75 oranında nörolojik semptomların görüldüğü rapor edilmiştir(123, 124). Nitekim bu semptomlardan öne çıkanının baş ağrısı olduğu ve nonfonksiyonel adenomların %19.8'ine baş ağrısı nedeniyle radyolojik inceleme sırasında insidental olarak tanı konulduğu da bildirilmiştir(125). Biz de çalışmamızda NFHA'da diğer adenom gruplarından farklı olarak baş ağrısı semptomunun fazla olduğunu bulduk (Tablo 4.1)

Bizim çalışmamızda da %25.6 oranla prolaktinomadan sonra ikinci büyük grubu oluşturduğu görülüyor. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde çoğunlukla olgularımızda (%71.8) makroadenom olduğu ve bu hastaların kitleye bağlı baş semptomları ile başvurduğu izlendi. Olgularımızda kiazma basısına bağlı görme

alanında daralma veya 3., 4., veya 6. kranyal sinir basısına bağlı oluşan nörolojik semptomların %35.7 oranında görülmesi de yine literatür ile benzemektedir (123, 124).

Bası semptomları oluşmayan olgular klinik olarak takip edilirken, semptom oluşmuşların radikal tedavisi cerrahidir (122). Bizim çalışmamızda olguların %57.8'ine cerrahi uygulanmıştı. Cerrahi uygulanan olgularda nüks ve rezidü doku halen en önemli sorunlardandır. Rezidü doku tekraren tümörün eski boyutuna ve bazen daha büyük hacimlere ulaşmasına neden oluyor ki bu da tekrarlayan operasyonlar ve RT ihtiyacı doğuruyor. Hatta total tümör rezeksiyonu yapılsa dahi 10 yılda %30'a varan nüks oranları bildirilmiştir(86). Bizim çalışmamızda %24.2 oranında tekrarlayan operasyonlara ve de %10.1 oranında RT'ye ihtiyaç olmuştur. Nüks ve rezidü oranlarımız ise %41.4 'dü. Bu oranının kısmen yüksek olması nüks/rezidü oranlarının bileşik değişken olarak alınmasına ve invaziv makroadenom olgularının tüm nonfonksiyonel grup içerisinde fazla olmasına (%28.1) bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Kılavuzların önerisi doğrultusunda makroadenom ve iri hacimli mikroadenom(6-9 mm) olgularında bası nedeniyle hipofizer yetmezlik oluşabileceğinden hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi gereklidir(126, 127). Hipofiz sapı basısı nedeniyle hipotalamustan PİF'in hipofize ulaşması engellendiğinden düşük düzeyli prolaktin artışları eşlik etmektedir ki bu olgularda prolaktin yüksekliği oranı %25–65 olarak belirtilmiştir(92, 120, 128). Bizim çalışmamızda %29.2 olarak saptanan bu oran literatür ile paralellik göstermektedir.

Prolaktinoma

Prolaktinomalar hipofiz adenomlarının içerisindeki en büyük grubu oluşturmaktadır. Bu oran çeşitli çalışmalarda yaklaşık %50 oranında rapor edilmiştir(113, 115). Genellikle 20-50 yaş kadınlarda sık görülmektedir(129). Literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da hipofiz adenomları içerisinde %53.4'lük oranla prolaktinoma ilk sırada yer alıyor. Bu oranın nispeten daha fazla olmasının hastanemizdeki infertilite merkezi ile ortak çalışmamızdan kaynaklandığını düşünüyoruz. Kadın oranının fazla olması (%87.7) da yine önceki çalışmaları destekler mahiyettedir. Çalışmamızda prolaktinomanın görüldüğü yaş aralığı (35.1±12.5) yine literatür ile benzerlik göstermektedir.

Colao ve arkadaşları (130) makroprolaktinoma oranlarının erkeklerde, mikroprolaktinomanın ise belirgin olarak kadınlarda daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da erkeklerde (%58) kadınlara (%20) kıyasla makroprolaktinomanın daha sık olduğu saptandı. Yine literatür ile benzer şekilde kadınlarda mikroprolaktinoma oranı (%80) daha yüksek bulundu. Bunun kadınların daha erken amenore ve galaktore gibi semptomlar göstermesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Daha önce bir çok çalışmada belirtildiği gibi tümör boyutu arttıkça prolaktin düzeyinde de artış olmaktadır(46). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki adenom boyutu ile prolaktin düzeyi pozitif yönde ilişkili bulundu ($r=0.318$ $p<0.001$).

Prolaktinoma genel olarak amenore /oligomenore, galaktore, hirsütizm, infertilite, libido kaybı ve erektil disfonksiyon gibi semptomlar sergilemektedir. Önceki çalışmalarda amenore /oligomenore %10-%25, galaktore ve infertilite %30 oranında rapor edilmiştir (131, 132). Bizim çalışmamızda ise amenore /oligomenore %66.9, galaktore ve infertilite oranı ise %43.1 olarak saptanmıştır. Her iki oranın da literatüre kıyasla daha fazla saptanmış olması fikrimizce aktif olarak hizmet veren üreme sağlığı merkezinin etkisine bağlıdır.

Prolaktinomada hipotiroidizm de görülebilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda bu %40'a varan oranlarda rapor edilmiştir (133-136). Bizim çalışmamızda hipotiroidik olgu oranı %15.6 ile literatürdeki diğer çalışmalara nazaran daha düşük saptandı.

Medikal tedavide genel olarak bromokriptin ve kabergolin kullanılmakla birlikte düşük yan etki profili ve daha güçlü etki nedeniyle çoğunlukla kabergolin tercih edilmektedir (129). Nitekim bizim çalışmamızda da medikal tedavi alan olguların %80.9'u kabergolin alıyordu. Medikal tedavi ile prolaktin düzeyleri kontrol altına alınamayan olgulara cerrahi tedavi uygulanıyor. Burada da önerilen esas yöntem TS cerrahidir. Özellikle mikroadenomlarda cerrahi tedavi uygulanacak ise %65-85 oranlarda TS cerrahi tercih ediliyor. Makroprolaktinomlarda ise TS tercih oranı %30-40 olarak rapor edilmiştir (129). Çalışmamızda yaklaşık %22.2 oranda uygulanan cerrahi tedavinin %87.9'u TS cerrahi olduğu saptanmıştır ki, yine bu da önceki çalışmalara benzer bir bulgudur. Prolaktinoma tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi esas yöntemler olsa da dirençli vakalarda radyoterapi de uygulanmaktadır. Ancak bu oran tüm prolaktinoma vakalarının yaklaşık %5'den azını oluşturmaktadır(28, 46). Bizim çalışmamızda da RT kullanım oranı %4.4 olarak literatür ile benzerdir.

Akromegali

Akromegalinin kadın ve erkek cinsiyeti yaklaşık eşit oranda etkilediği ve olguların çoğunlukla 40-50 yaş aralığında olduğu daha önce birçok çalışmada rapor edilmiştir (137, 138). Bizim çalışmamızda erkek oranı %53.7 olarak saptandı. Yine akromegali hastalarının ortalama yaşı 42.9 ± 12.5 olarak hesaplandı. Her iki oran önceki çalışmalar ile benzer niteliktedir.

İlk semptomdan tanıya kadar gecikme olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır (139, 140). Nitekim Holdaway ve Rajasoorya yapmış oldukları çalışmada bu gecikmenin ortalama 8 yıl olduğunu rapor etmişler (137). Tıbbi teknolojinin gelişmesi ve sağlık hizmetinin artmış kalitesine rağmen Reid ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ortalama gecikmenin yaklaşık 6 yıl olduğu ve bu gecikmenin 1981'den 2006'ya kadar hiç değişmediği vurgulanmıştır (141). Tanıda gecikme olduğunun bir diğer kanıtı da olguların %66'dan fazlasının makroadenom olarak ilk tanıyı almasıdır (142-144). Bizim çalışmamızda olguların %83.3'ünü makroadenomlar oluşturmaktadır ki, bu da önceki çalışmalar ile benzerlik gösteriyor. Tümör boyutunun GH, IGF-1, prolaktin seviyesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (145). Çalışmamızda da tanı anında adenom boyutu ile prolaktin, GH, IGF-1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.332$ $p=0.003$, $r=0.360$ $p<0.001$, $r=0.320$ $p=0.003$).

Akromegali hastaları çeşitli klinik bulgular ile başvurmaktadır. Bu geniş yelpazeye akrall büyümenin gizli belirtilerinden başlamış yumuşak doku ödemi, artralji, prognatizm, hafif hiperglisemi, menstrual bozukluk, erektil disfonksiyon, hiperhidroz, ciddi baş ağrıları, uyku apnesi, hipertansiyon, solunum ve kalp yetmezliği gibi daha belirgin bulgular dahildir (146). Ancak genellikle ilk semptom ve bulgular ile tanıyı koymak mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla akrall büyümenin gizli bulguları artık gözle görülür aşikar duruma gelerek el ve ayaklarda büyüme ile çoğu olgu tanı almaktadır. Hoskuldsdottir ve arkadaşları (147) yapmış oldukları çalışmada olguların %78.8–85.7'sinde el ve ayaklarda büyüme saptandığını bildirmişlerdir. İkinci en sık görülen bulgu ise %71'lik oranla yüzdeki değişiklik (kabalaşmış yüz hatları, prognatizm, burunda büyüme) olduğu rapor edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da en sık bulgu %90.9 oran ile el ve ayaklarda büyüme olmuştur ki, bu da literatür ile benzerlik göstermektedir.

Akromegali tedavisinde ilk basamak tedavi olan cerrahi ile mikroadenomlarda $> \%80$, makroadenomlarda ise $> \%40-50$ oranında remisyon sağlanabilmektedir (64, 72, 73). Rezüdü yada nüks olgularda cerrahi sonrası medikal tedaviye dirençli vakalarda radyoterapi bir tedavi seçeneği olarak kullanılıyor (148). Medikal tedavinin temelini SRL'lar oluşturmaktadır. SRL'ların ister nativ ilaç etkisi, isterse de postopertif dirençli $\%17-35$ olguda IGF-1 normalizasyonu sağladığı gösterilmiştir (149-151). IGF-1'in normalizasyonuna tekbaşına en az $\%10$ oranda katkıda bulunan D2 reseptör agonistleri de akromegali tedavisinde SRL'lar ile kombine şekilde kullanılmaktadır (152, 153). Nitekim daha önce kontrol altına alınamayan akromegali olgularının $\%42-56$ 'sında SRL-D2 reseptör agonisti kombinasyonu ile tedavi hedefine ulaşıldığı bildirilmiştir (154-156). Çalışmamızda olguların $\%77.6$ 'sına cerrahi tedavi uygulanmıştır. Opere olan akromegali hastalarının $\%73.1$ inde nüks/rezüdü kitle izlendi. İster operasyon sonrası medikal , isterse de sadece medikal tedavi alan olguların büyük çoğunluğu ($\%71.1$) sadece SRL tedavisi ile kontrol altındaydı. $\%21.1$ olguda ise SRL+D2 reseptör agonisti ile IGF-1 normalizasyonu sağlanmıştı. Yine $\%19.8$ olguda tedaviye direnç nedeniyle RT uygulandığı tespit edildi.

Cushing Hastalığı

Literatürde hipofiz adenomları içerisindeki ACTHoma sıklığı $\%1-2$ oranda olduğu rapor edilmiştir (101). Kadın ve erkek cinsiyeti yaklaşık eşit oranda etkilediği de daha önce bildirilmiştir (157). Tanı aldığında adenomların çoğunun mikroadenom olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (158, 159). Çalışmamızda hipofiz adenomları içerisinde ACTHoma sıklığı literatür ile benzer şekilde $\%2.4$ olarak saptandı. Olgularda kadın cinsiyet sıklığını $\%62.5$ olarak saptadık. Olguların $\%37.5$ 'i mikroadenom idi. Bu iki oranın önceki büyük çalışmalardan farklı olması fikrimizce ACTHoma hasta sayımızın az olmasına bağlıdır. Esas tedavi seçeneği cerrahi tedavidir (160). Bizim çalışmamızda bütün hastalara transsfenoidal cerrahi uygulanmıştı. Opere olan cushing hastalarının $\%6.3$ 'ünde nüks/rezüdü kitle izlendi. Rezüdü vakalara tekrar cerrahi ve ikinci basamak tedavi olarak radyoterapi uygulanmaktadır (161). Medikal tedavi ise genel olarak hiperkortizolemiyi baskılamak amacıyla TS cerrahi ve RT başarısız olduğunda kullanılmaktadır (56). Çalışmamızda RT uygulanan olguların oranı $\%18.75$ olarak saptanmıştır.

Tshoma

Tshoma hipofiz adenomlarının %0.5-2'sini oluşturmaktadır (162). Eski çalışmalarda genellikle makroadenom olarak tanı almasına karşın, yeni çalışmalarda mikroadenom olarak tanı almaktadır. Araştırmacılar bunu TSH ve serbest T₃ ve T₄ düzeylerinin ultra hassas immünometrik yöntemler kullanılarak erken safhada saptanmasına bağlıyorlar (91). Çok nadir görülen klinik tablo olduğundan bizim çalışmamızda da az sayıda saptandı. Hipofiz adenomları içerisinde %0.4 oranda saptanan TSHoma'ların %66.6'sını mikroadenomların oluşturduğu saptandı ki, bu bulgular literatür ile benzer niteliktedir. Tedavide ilk seçenek cerrahi tedavidir (78). Cerrahi sonrası olguların yaklaşık %80'inde ötiroidiye ulaşıldığı rapor edilmiştir (84, 163, 164). Cerrahi mümkün olmayan olgularda radyoterapi ve somatostatin analogları alternatif seçenek olarak düşünülüyor (165). Çalışmamızda olgulardan 1'ine cerrahi tedavi uygulanmıştı. 2 hasta ise cerrahi tedaviyi kabul etmemiş ve takipten çıkmıştı. Genel olarak TSHomalı olgu sayımız çok az olduğundan verilen oran ve sayılar üzerinden genelleme yapılması doğru olmayacağını düşünüyoruz.

Hipofiz adenomlarında hipofizer yetmezlik

Hipofizer yetmezlik genellikle kazanılmış bir durum olup en sık nedenler arasında hipofiz adenomları ve perihipofizer tümörler yer almaktadır. Türkiyeden yapılmış olan bir çalışmada en sık nedenin hipofiz adenomları olduğu gösterilmiştir (166). Lindholm ve arkadaşlarının (167) yaptıkları çalışmada nonfonksiyonel hipofizer adenomu olan olgularda preoperatif dönemde hipofizer yetmezlik sonucu tiroid hipofonksiyonunu %23, adrenokortikal yetmezliği ise %33 oranında rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda NFHA'da preoperatif adrenokortikal yetmezlik %18.6, tiroid hipofonksiyonu ise %16.2 oranında saptandı. Diğer hipofiz tümörlerinden ise preoperatif olarak sadece 1 prolaktinoma olgusunda hem tiroid hem de adrenokortikal yetersizlik saptandı. Postoperatif dönemde bası etkisi kaldırılrsa da cerrahinin etkisiyle yine hipofizer yetmezlik görülebilmektedir (168). Bir çalışmada operasyon sonrası tiroid hipofonksiyonu %40, adrenokortikal yetmezlik %41, ADH sekresyon eksikliği %4 olarak rapor edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda NFHA'da operasyon sonrası tiroid hipofonksiyonu %70.7, adrenokortikal yetmezlik %71.7, ADH sekresyon eksikliği %18.1 olarak saptandı. Literatürde büyük çalışmalara konu olmasa da biz çalışmamızda diğer hipofizer adenomlarda operasyon sonrasında gelişen

hipofizer yetmezliği de irdeledik. Nitekim operasyon sonrası akromegalide tiroid hipofonksiyonu %53.1, adrenokortikal yetmezlik %89.3, ADH sekresyon eksikliği %6.3, prolaktinomada tiroid hipofonksiyonu %34.6, adrenokortikal yetmezlik %35.8, ADH sekresyon eksikliği %10.2, Cushing hastalığında tiroid hipofonksiyonu %83.3, adrenokortikal yetmezlik %83.3, ADH sekresyon eksikliği %33.3 olarak saptandı. Tek bir hormon fazlalığına bağlı klinik oluşturan hipofiz adenomları gerek preoperatif gerek postoperatif dđnemde çoklu hormon yetmezliklerine giden hipofizer yetmezlik tablosu oluşturabilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipofiz adenomlarının daha çok hayatın en verimli çağlarında görülmesi bu hastalığa sosyal ve ekonomik boyutlar da katmaktadır. Bu denli çok boyutlu hastalığın erken tanısı da oldukça büyük önem arz etmektedir. Tanıdaki gecikmenin hayat kalitesinde azalma, sakatlık, ek hastalıklara zemin hazırlama, mortal seyir gösterme gibi önemli sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır. Genelde hastalıkların semptom ve bulguları hastayı ilgilendirse de, prolaktinomanın infertiliteye yol açabilme potansiyeli yüzünden bu durum aslında bir aileyi de etkileyebilir. İnfertilite gibi önemli bir sorunun prolaktinoma tedavisi sonrası düzelmesi hem zaman hem de maddi açıdan kazanç sağlar. Akromegalinin sonucunda gelişebilecek hipertansiyon, kalp yetersizliği, diyabet gibi önemli komorbiditelerin bu hastalarda mortalitenin esas belirleyicileri olduğu çok iyi bilinmektedir. Doğal olarak tanıda gecikmenin bir mortalite artışına yol açtığını söyleyebiliriz.

Biz de çalışmamızda özellikle bazı adenom türlerinde daha fazla olmakla birlikte aslında semptomların çok önceden başladığını ancak tanıda gecikildiğini gördük. Bizce bunun en olası nedenleri detaylı öykü alınmaması ve bunun için ayrılan zamanın kısıtlı olmasıdır. Genel olarak saptadığımız bulguların literatür ile benzer olduğu açıkça görülüyor. Ancak bizim buradaki esas amacımız bilimsel gerçekleri bir daha teyit etmek değil, hipofiz adenomlarına olan farkındalığı arttırmaktır. Literatürdeki büyük çalışmaların çoğunun bizim çalışmamız gibi retrospektif olduğu görülmektedir. Prospektif çalışmalarda ise hasta sayıları kısıtlıdır. Bu denli önemli bir hastalığın ve alt tiplerinin tüm detayları ile aydınlatılacağı çok merkezli,prospektif nitelikli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak muayenede detaylı anamnezlerinin alınması, fizik muayenede inspeksiyonun dikkatle yapılması ve buradan alınan bilgiler doğrultusunda ilgili laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin istenmesi bizi erken tanıya götürecektir.

KAYNAKLAR

1. Kovacs K. Tumors of the pituitary gland. Atlas of Tumor Pathology fascicle 21, 2nd series. 1986:1-269.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(3):613-9.
3. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *American Journal of Neuroradiology*. 1994;15(4):675-9.
4. Erbař T. Hipofiz Adenomlarının Endokrinolojik Değerlendirilmesi. *Hipofiz Adenomları*. 2008;1:138-65.
5. Beaglehole R, Bonita T, Kjellström TE. Nobel & Güneř Tıp Kitapevi. Bursa; 1998.
6. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental biology E-book*: Elsevier Health Sciences; 2018.
7. Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2012.
8. Yin J, Su C, Wang R, Shi X, Sui H, Meng W, et al. The microsurgical anatomy of the suprasellar and parasellar region with reference to extend transsphenoidal approach. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 2006;44(22):1543-7.
9. Wolfsberger S, Knosp E. Comments on the WHO 2004 classification of pituitary tumors. *Acta neuropathologica*. 2006;111(1):66-7.
10. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(8):1231-40.
11. Lloyd R. Pituitary tumors; Introduction. *WHO Classification of Tumors Pathology and Genetics Tumors of Endocrine Organs*. 2004:10-3.

12. Grubu THÇ. Hipofiz Hastalıkları Tani, Tedavi ve izlem Kilavuzu. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
13. Naves LA, Jaffrain-Rea M-L, Vêncio SAC, Jacomini CZ, Casulari LA, Daly AF, et al. Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010;54(8):761-7.
14. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2390-401.
15. Feigenbaum SL, Martin MC, Wilson CB, Jaffe RB. Lymphocytic adenohypophysitis: A pituitary mass lesion occurring in pregnancy: Proposal for medical treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(6):1549-55.
16. Landolt A. Growth of pituitary adenomas, malignant adenomas. Landolt AM, Vance ML, Reilly PL Edinburgh, Churchill Livingstone. 1996:73-82.
17. Tindall G, Barrow D. Tumors of the sellar and parasellar area in adults. *Neurological surgery*. 1990;4.
18. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocrine Practice*. 2018;24(5):473-88.
19. Popovic VP, Pituitary Study Group BY. Neoplasia in patients with pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(6):819-20.
20. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *Jama*. 2017;317(5):516-24.
21. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(2):118-23.
22. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2018.

23. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(7):506-10.
24. Jackson RD, Worstman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;61(2):258-64.
25. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, Willberg CB, Bridge M, Azharuddin M, et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(21):2012-20.
26. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012.
27. Leslie H, Courtney C, Bell P, Hadden D, McCance D, Ellis P, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2743-6.
28. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2006;65(2):265-73.
29. Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs*. 1996;51(6):954-65.
30. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clinical endocrinology*. 2006;65(4):524-9.
31. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary*. 2020;23(1):1-2.
32. Colao A. The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):575-96.

33. Carter JN, Tyson JE, Tous G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *New England Journal of Medicine*. 1978;299(16):847-52.
34. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2203.
35. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary*. 2020;23(1):52-7.
36. Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*. 2014;47(3):889-94.
37. Porta-Etessam J, Ramos-Carrasco A, Berbel-García Á, Martínez-Salio A, Benito-León J. Clusterlike headache as first manifestation of a prolactinoma. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(7):723-5.
38. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;74(3):227-38.
39. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):18-31.
40. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156(2):225-31.
41. Hamidi O, Van Gompel J, Gruber L, Kittah NE, Donegan D, Philbrick KA, et al. Management and outcomes of giant prolactinoma: a series of 71 patients. *Endocrine Practice*. 2019;25(4):340-52.
42. Halperin IR, Cámara RG, García MM, Ollero DG-A. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2013;60(6):308-19.

43. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. Mass Medical Soc; 1994.
44. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):2861-5.
45. Shy KK, McTiernan AM, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma. *Jama*. 1983;249(16):2204-7.
46. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273-88.
47. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas—an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2018;62(2):236-63.
48. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(3):876-83.
49. Cho E-H, Lee SA, Chung JY, Koh EH, Cho YH, Kim JH, et al. Efficacy and safety of cabergoline as first line treatment for invasive giant prolactinoma. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(5):874-8.
50. Wu ZR, Zhang Y, Cai L, Lin SJ, Su ZP, Wei YX, et al. Long-term clinical outcomes of invasive giant prolactinomas after a mean ten-year followup. *International journal of endocrinology*. 2016;2016.
51. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):607-23.
52. Howlett T, Drury P, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser G. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the

- features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clinical endocrinology*. 1986;24(6):699-713.
53. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome *Lancet*. 2006;367:1605-17.
 54. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB, Shinsako JH, Fitzgerald PA, Norman D, et al. Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing's disease and the ectopic ACTH syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94(5):647-52.
 55. Meij BP, Lopes M-BS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2002;96(2):195-208.
 56. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):2807-31.
 57. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*. 2002;132(6):1064-9.
 58. Prajapati O, Verma A, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra S. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: Pros and cons. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(6):834.
 59. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The lancet*. 2015;386(9996):913-27.
 60. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):425-38.
 61. Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2015;44(1):51-70.

62. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurgical focus*. 2007;23(3):1-7.
63. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):555-74.
64. Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):3933-51.
65. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
66. Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-17.
67. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22-32.
68. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *International journal of endocrinology*. 2012;2012.
69. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(6):763-71.
70. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton I, Page R, Adams C, Wass J. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clinical endocrinology*. 1999;50(5):561.
71. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-8.
72. Jane Jr JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(9):2732-40.

73. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane Jr JA. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3190-8.
74. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(4):243-8.
75. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(6):577-89.
76. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens J-L, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2):374-8.
77. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9.
78. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *European thyroid journal*. 2013;2(2):76-82.
79. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-53.
80. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *European journal of endocrinology*. 2017;177(4):R183-R97.
81. Zhao W, Ye H, Li Y, Zhou L, Lu B, Zhang S, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management of patients from one Chinese center. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(19-20):678-84.
82. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary

- adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurgery*. 2014;82(6):1224-31.
83. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):597-606.
 84. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):2069-76.
 85. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(6):1462-73.
 86. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, editors. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'endocrinologie*; 2015: Elsevier.
 87. Chaidarun SS, Klibanski A, editors. Gonadotropinomas. *Seminars in reproductive medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
 88. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning gonadotroph adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4423-33.
 89. Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, Gupta T, Bale TA, Bi WL, et al. Functional gonadotroph adenomas: case series and report of literature. *Neurosurgery*. 2016;79(6):823-31.
 90. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):89-98.
 91. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2019;42(12):1401-6.

92. Cury MLCdAR, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro Md. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(1):31-9.
93. Slavinsky P, Cervio A, Sevelever G, Arakaki N, Antico J, Katz D, et al. Adenomas no funcionantes: análisis retrospectivo de 202 pacientes. *Rev argent endocrinol metab*. 2018:11-20.
94. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):625-38.
95. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(6):823-9.
96. Sam AH, Shah S, Saleh K, Joshi J, Roncaroli F, Robinson S, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clinical endocrinology*. 2015;83(6):861-5.
97. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):905-12.
98. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine*. 2016;53(1):28-34.
99. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on surgical techniques and technologies for the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E536-E8.
100. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based

- guideline on posttreatment follow-up evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E541-E3.
101. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):377-82.
 102. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117(3):379-94.
 103. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Valea A. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017;67(6):917-22.
 104. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2016;92:143-9.
 105. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-64.
 106. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *American family physician*. 2013;88(5):319-27.
 107. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European journal of endocrinology*. 2012;166(5):779.
 108. Ekberov A, Kural C, Solmaz İ, Temiz Ç, Tehli Ö, Gönül E, et al. Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Tedavisinde Hormonal Değişimin Yaş, Cinsiyet, Tümör Büyüklüğü ve Cerrahi Yaklaşım Şekli ile İlişkisi. | *Türk Nöroşir Derg* 26(3):182-190, 2016
 109. Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2014;17(5):486-91.
 110. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(1):151-71.

111. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-8.
112. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4268-75.
113. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
114. Fontana E, Gaillard R. Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study. *Revue médicale suisse*. 2009;5(223):2172-4.
115. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(4):519-26.
116. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical management of giant pituitary adenomas. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1990;17(1):62-6.
117. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta neuropathologica*. 2013;126(1):123-35.
118. Iglesias P, Berrocal VR, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*. 2018;61(3):407-21.
119. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, Raverot G, Kamenický P, Bouligand J, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):1177-86.
120. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):168-74.

121. Robenshtok E, Benbassat C, Hirsch D, Tzvetov G, Cohen Z, Iraqi H, et al. Clinical course and outcome of nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups. *Endocrine Practice*. 2014;20(2):159-64.
122. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(2):193.
123. Rizzoli P, Iuliano S, Weizenbaum E, Laws E. Headache in patients with pituitary lesions: a longitudinal cohort study. *Neurosurgery*. 2016;78(3):316-23.
124. Jahangiri A, Wagner JR, Chin AT, Han SW, Tran MT, Miller LM, et al. Incidence of headache as a presenting complaint in over 1000 patients with sellar lesions and factors predicting postoperative improvement. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;132:16-20.
125. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):735-42.
126. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):894-904.
127. Tamber MS, Nikas D, Beier A, Baird LC, Bauer DF, Durham S, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on the role of cranial molding orthosis (helmet) therapy for patients with positional plagiocephaly. *Neurosurgery*. 2016;79(5):E632-E3.
128. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(5):1789-93.

129. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006;27(5):485-534.
130. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European journal of endocrinology*. 2003;148(3):325-31.
131. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(1):67-99.
132. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
133. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine journal*. 2010:1009160482-.
134. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 1978;64(5):782-7.
135. YataVELLI RKR, Bhusal K. History and Physical. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.p.48-51*
136. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(1):9-22.
137. Holdaway I, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
138. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez J. Acromegaly: an epidemiological study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1993;16(3):181-7.
139. Nabarro J. Acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1987;26(4):481-512.
140. Müssig K, Gallwitz B, Honegger J, Strasburger C, Bidlingmaier M, Machicao F, et al. Pegvisomant treatment in gigantism caused by a growth hormone-

- secreting giant pituitary adenoma. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2007;115(03):198-202.
141. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clinical endocrinology*. 2010;72(2):203-8.
 142. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181-90.
 143. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the ‘real-life’ outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(4):399-409.
 144. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(4):439-46.
 145. Adams E, Buchfelder M, Hüttner A, Moreth S, Fahlbusch R. Recent advances in the molecular biology of growth-hormone secreting human pituitary tumours. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1993;101(01):12-6.
 146. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1992;21(3):597-614.
 147. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary*. 2015;18(6):803-7.
 148. Fleseriu M. The role of combination medical therapy in acromegaly: hope for the nonresponsive patient. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2013;20(4):321-9.

149. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(4):1282-90.
150. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ, Group UARS. Control of growth hormone and IGF 1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clinical endocrinology*. 2013;79(5):689-99.
151. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR®(long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2007;66(6):859-68.
152. Chanson P. Medical treatment of acromegaly with dopamine agonists or somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):50-8.
153. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1992;21(3):713-35.
154. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clinical endocrinology*. 2004;61(2):209-15.
155. Gatta B, Hau DH, Catargi B, Roger P, Tabarin A. Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients. *Clinical endocrinology*. 2005;63(4):477-8.
156. Selvarajah D, Webster J, Ross R, Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2005;152(4):569-74.
157. Alwani R, De Herder W, Van Aken M, van den Berge JH, Delwel E, Dallenga A, et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91(2):169-78.

158. Masopust V, Netuka D, Beneš V, Májovský M, Belšán T, Bradáč O, et al. Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2017;51(1):45-52.
159. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(11):3114-20.
160. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(2):358-62.
161. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1992-2003.
162. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas--Endotext*. 2000.
163. Bertholon-Gregoire M, Trouillas J, Guigard M, Loras B, Tourniaire J. Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients. *European journal of endocrinology*. 1999;140(6):519-27.
164. Valdes Socin HG, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *European journal of endocrinology*. 2003;148(4):433-42.
165. Kuhn J, Arlot S, Lefebvre H, Caron P, Cortet-Rudelli C, Archambaud F, et al. Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1487-91.
166. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population:

- analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine*. 2014;47(1):198-205.
167. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, et al. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma. *Clinical endocrinology*. 2006;65(1):51-8.
168. Wei G, Wang S, Zhang L, Ma Y, Xing H. Impact of postoperative pituitary tumor adrenal insufficiency and hormone replacement therapy (HRT) on tumor recurrence. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(11):2671-5.

