



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NÜKS/REZİDÜ HİPOFİZ ADENOMU NEDENLİ REOPERE
OLAN HASTALARIN 2017 WHO HİPOFİZ ADENOMLARINDA
YENİ SINIFLANDIRMA KRİTERLERİNE GÖRE TEKRAR
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MERVE CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NÜKS/REZİDÜ HİPOFİZ ADENOMU NEDENLİ REOPERE
OLAN HASTALARIN 2017 WHO HİPOFİZ ADENOMLARINDA
YENİ SINIFLANDIRMA KRİTERLERİNE GÖRE TEKRAR
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ramis ÇOLAK

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarım sırasında her aşamada her zaman yardımcı olan, anlayışı ve iyi niyetiyle kendisiyle bu tezi hazırlamaktan mutluluk duyduğum Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ramis Çolak'a,

Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında karşılaştığım zorluklar konusunda sabır ve özveriyle bana her türlü katkıyı sağlayan, tezimin patolojik açıdan değerlendirilmesinde sonsuz katkıları bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Kefeli ve Dr. Öğretim Üyesi Sultan Çalışkan'a,

Kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösterici olan, özverisine hayran olduğum, öğrencisi olmaktan büyük bir gurur duyduğum Prof. Dr. Melda Dilek'e,

Asistanlığım boyunca karşılaştığım tüm zorluklarda hep yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ceren Cantürk, Dr. Esmâ Ayrancı, Dr. Gökçe Gül Güneysu, Dr. Zehra Zeren Öz'e,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Hayatıma girdiği günden beri desteği, sevgisi ve sabrıyla her daim yanımda olan, bana verdiği güvenle ayaklarımın daha sağlam yere bastığı, umutsuz anlarımda umudum olan sevgili eşim Sedat Cengiz'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Cengiz

BEYAN

‘Nüks/Rezidü Hipofiz Adenomu Nedenli Reopere Olan Hastaların 2017 WHO Hipofiz Adenomlarında Yeni Sınıflandırma Kriterlerine Göre Tekrar Değerlendirilmesi’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim. Bu çalışmada PYO.TIP.1904.20.004 numaralı proje kapsamında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Otomasyonu desteği alınmıştır.

Dr. Merve CENGİZ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız nüks/rezidü nedenli reopere olan hipofiz adenomlu vakaları 2017 WHO sınıflamasında sınıflandırma kriterlerine dahil edilen transkripsiyon faktörleri ve monoklonal antikorlar ile tekrar değerlendirerek literatüre Orta Karadeniz verileri ile katkıda bulunmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında nüks/rezidü nedenli reopere olan 30 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların ilk operasyon ve ikinci operasyon verileri retrospektif olarak hasta yönetim bilgi sisteminden elde edilmiş ve vakaların patoloji preparatları tekrar değerlendirilerek tip tayini için eksik olduğu belirlenen immunohistokimyasal boyalar çalışılmış, ki-67 proliferasyon indeksleri, mitoz sayıları ve histopatolojik invazyon durumu değerlendirilerek tanı teyidi/tespiti yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların %53.3'ü kadın, %46.7'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 43.70 ± 13.41 yıl idi. Kortikotrop adenom (%100) ve somatotrop adenom (%71.4) kadınlarda daha yaygın iken, gonadotrop adenom (%68.8) erkeklerde daha yaygın idi. Hastaların %70'inde makroadenom, %23.3'ünde dev adenom, %6.7'sinde mikroadenom mevcuttu. Çalışma kapsamındaki 16 hasta (%53.3) gonadotrop adenom olarak değerlendirildi. 4 hasta (%13.3) seyrek granüllü somatotrop adenom, 1 hasta (%3.3) yoğun granüllü somatotrop adenom, 2 hasta (%6.6) mammosomatotrop adenom, 3 hasta (%10) yoğun granüllü kortikotrop adenom, 1 hasta (3.3) seyrek granüllü kortikotrop adenom, 1 hasta (%3.33) yoğun granüllü laktotrop adenom, 2 hasta (%6.6) plurihormonal PİT-1 pozitif adenom tanısı aldı. Hastaların ilk operasyon verileri incelendiğinde 30 hastadan 25'inin (%83.3) ki-67 proliferasyon indeksi \geq %3 idi ve ikinci operasyon patoloji preparatları değerlendirildiğinde 26 hastanın (%86.7) ki-67 proliferasyon indeksi \geq %3 idi. WHO 2017'de agresif seyretme potansiyeli fazla olan yüksek riskli adenomlar tanımlanmış olup bunlar seyrek granüllü somatotrop adenom, erkeklerde laktotrop adenom, plurihormonal PİT-1 pozitif adenom, "crooke" hücre adenomu ve sessiz kortikotrop adenomdur.

Çalışmamızda yüksek riskli grup ile düşük riskli grupta ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda yüzde 95 güven seviyesinde anlamlı fark

bulunmuştur ($p<0.05$). Fakat kavernöz sinüs invazyonu ve mitoz sayısı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Hipofiz adenomlarının sadece hormon içeriği ve retikülin lif çatısına bakılarak incelenmesi günümüz tıp uygulamaları açısından oldukça yetersiz bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, klinikopatolojik korelasyonlu opere hipofiz adenomu serisinde transkripsiyon faktörleri ve monoklonal antikörlerin çalışılması ile kısıtlı sayıda yapılmış benzer çalışmalara dayanan alternatif bir yaklaşımın sonuçlarını sunuyoruz ve yeni yayınlanan hipofiz adenomu sınıflandırmasına katkıda bulunuyoruz.

Anahtar sözcükler: hipofiz, adenom, transkripsiyon, sınıflandırma

ABSTRACT

Aim: Our aim in this study is to reevaluate cases of pituitary adenoma reoperated due to recurrence / residue with transcription factors and monoclonal antibodies included in the classification criteria of the 2017 WHO new classification criteria, and contribute to the literature with the data of the Middle Black Sea.

Patients and Methods: Thirty patients who were reopened due to recurrent / residual at Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between January 2009 and November 2019 were included in our study. The primary operation and second operation data of the patients were retrospectively obtained from the patient management information system and the pathology preparations of the cases were reevaluated and immunohistochemical stains determined to be deficient for typing were studied, Ki-67 proliferation indexes, mitosis numbers and histopathological invasion status were evaluated and diagnosis was confirmed/determined.

Results: %53.3 of the patients were female and %46.7 were male. The mean age of the patients was 43.70 ± 13.41 years. While corticotrope adenoma (%100) and somatotrope adenoma (%71.4) were more common in women, gonadotrope adenoma (%68.8) was more common in men. %70 of the patients had macro adenoma, %23.3 had giant adenoma, %6.7 had micro adenoma. Sixteen patients (%53.3) included in the study were evaluated as gonadotrope adenoma. 4 patients (13.3%) sparsely granulated somatotrope adenoma, 1 patient (%3.3) dense granular somatotrope adenoma, 2 patients (%6.6) mammosomatotrope adenoma, 3 patients (%10) dense granular corticotrope adenoma, 1 patient (%3.3) sparsely granulated corticotrope adenoma, 1 patient (%3.33) dense granular lactotrope adenoma, 2 patients (%6.6) plurihormonal PIT-1 positive adenoma.

When the first operation data of the patients were examined, 25 (%83.3) of 30 patients had a ki-67 proliferation index ≥ 3 , and when the second operation pathology preparations were evaluated, 26 patients (%86.7) had a ki-67 proliferation index ≥ 3 . In WHO 2017, high-risk adenomas with high potential for aggressive course were defined and these are sparse granular somatotrope adenoma, lactotrope adenoma in men, plurihormonal PIT-1 positive adenoma, "crooke" adenoma and silent corticotrope adenoma.

In our study, when the proliferation index of -67 in the high-risk group and the low-risk group was compared, a statistically significant difference was found at the 95 percent confidence level ($p < 0.05$). However, when the cavernous sinus invasion and the number of mitoses were compared, no significant difference was found.

Discussion and Conclusion: Examination of pituitary adenomas by only looking at the hormone content and reticulin fiber roof is considered to be a rather inadequate approach for today's medical practice. In this study, we present the results of an alternative approach based on a limited number of similar studies with the study of transcription factors and monoclonal antibodies in a clinicopathologically correlated operated pituitary adenoma series, and contribute to the newly published pituitary adenoma classification.

Keywords: pituitary, adenoma, transcription, classification

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	İİ
ÖZET.....	İİİ
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
SİMGE VE KISALTMALAR	X
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ	3
2.3. ANATOMİ	4
2.3.1. Sellar bölge anatomisi.....	4
2.3.2. Hipofiz bezi anatomisi	4
2.3.3. Kavernoöz sinüs anatomisi	4
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.5. FİZYOLOJİ.....	6
2.5.1. Ön hipofiz hormonları.....	7
2.5.1.1. Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücre).....	7
2.5.1.2. Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler).....	8
2.5.1.3. Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler).....	8
2.5.1.4. Tiroid stimulan hormon (TSH-tirotrop hücreler).....	9
2.5.1.5. Folikül stimulan hormon (FSH-gonadotrop hücreler)- Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler).....	9
2.5.2. Arka hipofiz hormonları.....	9
2.5.2.1. Antidiüretik hormon (vazopressin)	9
2.5.2.2. Oksitosin	10

2.6. PATOLOJİ	10
2.6.1 Normal hipofizer sitoloji	10
2.6.2. Hipofiz oluşumunda rol alan sinyal molekülleri.....	11
2.6.3 Hücre tiplerinin tespitinde transkripsiyon faktörlerinin rolü	11
2.6.3.1. Pit-1 serisi	11
2.6.3.2. T-PİT serisi	12
2.6.3.3. SF-1 serisi	12
2.7. HIPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.7.1. Fonksiyonel sınıflama	13
2.7.2. Radyolojik/Anatomik sınıflama	13
2.7.3. Histolojik sınıflama.....	13
2.7.4. İmmünohistokimyasal / Elektron mikroskopik sınıflama.....	14
2.7.5. Dünya sağlık örgütü'nün 2017'de yayınlanan raporunda yeni sınıflandırmada neler değişti ?	14
2.8. HIPOFİZ ADENOMLARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	19
2.8.1. Prolaktinoma	20
2.8.2. Akromegali (Somatotrof adenom)	22
2.8.3. Cushing hastalığı.....	25
2.8.4. TSHoma (Tirotropin sekrete eden adenoma).....	28
2.8.5. Hipopituitarizm	29
2.8.5.1.Santral adrenal yetmezlik.....	29
2.8.5.2. Santral hipotiroidizm.....	30
2.8.5.3. Santral hipogonadizm.....	30
2.8.5.4. Santral (nörojenik) diyabetes insipidus.....	30
3.HASTALAR VE YÖNTEM	32
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	76

8. EKLER83



SİMGE VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Antidiüretik hormon
CAM 5.2	Sitokeratin 5.2
CRH	Kortikotropik salgılatıcı hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GATA-3	GATA ailesinin transkripsiyonel düzenleyici protein üyesi
GH	Büyüme hormonu
IGF-1	İnsulin benzeri büyüme faktör-1
İHK	İmmünohistokimyasal
İPSS	İnferior petroal sinüs örnekleme
LH	Luteinize edici hormon
PitNET	Pituiter nöroendokrin tümör
PIT-1	Pituiter transkripsiyon faktör-1
PRL	Prolaktin
SF-1	Steroidogenik faktör-1
T-PİT	T-box family member transkripsiyon faktör
TSH	Tiroid stimüle edici hormon

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Patolojik tanı ile hipofiz adenomu tanısı alan hastaların cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 2. Hastaların yaş ortalaması (yıl)	33
Tablo 3. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	34
Tablo 4. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 5. Hastaların başvuru semptomlarına göre dağılımı	35
Tablo 6. Hastaların klinik tanıya göre dağılımı	35
Tablo 7. Hastaların patolojik tanıya göre dağılımı.....	36
Tablo 8. Cinsiyet ile patolojik tanı arasındaki ilişki	36
Tablo 9. Adenom boyutu oranları	37
Tablo 10. Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşları arasındaki ilişki.....	37
Tablo 11. Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşlarının ikili karşılaştırma sonuçları	37
Tablo 12. Adenom boyutu ile klinik tanı arasındaki ilişki.....	38
Tablo 13. Adenom boyutu ile fonksiyonalite ilişkisi	38
Tablo 14. Fonksiyonalite ile yaş arasındaki ilişki.....	39
Tablo 15. Akromegali hastalarının cinsiyet dağılımı	39
Tablo 16. Akromegali hastalarının adenom boyut dağılımı.....	39
Tablo 17. Akromegali hastalarının başvuru şikâyetlerinin ve cinsiyet oranlarının dağılımı	40
Tablo 18. Cushing hastalığı tanılı hastaların cinsiyet dağılımı	40
Tablo 19. Cushing hastalığı olanların adenom boyut ilişkisi.....	41
Tablo 20. Cushing hastalığı başvuru şikâyetlerine göre dağılımı	41
Tablo 21. Prolaktinomali hastaların cinsiyet dağılımı	42
Tablo 22. Prolaktinoma hastaların adenom boyut dağılımı	42
Tablo 23. Prolaktinomali hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı	42
Tablo 24. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların cinsiyet dağılımı.....	43
Tablo 25. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların adenom boyut ilişkisi	43
Tablo 26. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların başvuru şikâyetleri .	44
Tablo 27. Klinik tanıda nonfonksiyone adenomu olanların patoloji tanı dağılımı	45
Tablo 28. Ameliyat sonrası görüntüleme rezidü doku oranları.....	45
Tablo 29. Ameliyat öncesi hipofiz MR’da tespit edilen adenom boyutu ile post-op 3. ayda çekilen hipofiz MR’da tespit edilen rezidü oranları arasındaki ilişki.....	46
Tablo 30. Operasyon sonrası radyoterapi / Gama knife tedavi oranları	46
Tablo 31. Radyoterapi / Gama knife alanların patolojik tanı dağılımı	47
Tablo 32. Operasyon sonrası komplikasyon oranları.....	47
Tablo 33. Nüks / rezidü nedenli reopere olan hastaların cinsiyet dağılımı.....	48
Tablo 34. Reopere olan hastaların adenom boyutu ilişkisi	48
Tablo 35. Yeni sınıflandırma kriterleri sonucu raporlanan adenom tipi ile ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki	51
Tablo 36. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre somatotrop adenom tanısı alan hastaların kavernoöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları.....	52

Tablo 37. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre gonadotrop adenom tanısı alan hastaların kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları.....	53
Tablo 38. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre kortikotrop adenom tanısı alan hastaların kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları.....	53
Tablo 39. Yüksek riskli grup ile düşük riskli grubun invazyon ve rezidü karşılaştırması	57
Tablo 40. Reopere olan hastaların birinci ve ikinci operasyondaki histopatolojik invazyon ve ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması	58
Tablo 41. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemeye kavernöz sinüs invazyonu ile ilk operasyondaki ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması.....	58
Tablo 42. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemeye kavernöz sinüs invazyonu ile ikinci operasyondaki ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması.....	59
Tablo 43. Reopere olan hastaların birinci operasyondaki mitotik indeksleri ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması	59
Tablo 44. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki mitotik indeksleri ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması	60
Tablo 45. Reopere olan hastaların birinci operasyondaki adenom boyutları ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması	60
Tablo 46. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki adenom boyutları ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması	61
Tablo 47. Reopere olan hastaların ilk operasyondaki adenom boyutları ile mitotik indeksleri karşılaştırılması	61
Tablo 48. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki adenom boyutları ile mitotik indeksleri karşılaştırılması	62
Tablo 49. Reopere olan hastaların ilk operasyondaki histopatolojik invazyonu ile mitotik indekslerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 50. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki histopatolojik invazyonu ile mitotik indekslerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 51. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemeye kavernöz sinüs invazyonu ile ilk operasyondaki mitotik indeks karşılaştırılması	63
Tablo 52. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemeye kavernöz sinüs invazyonu ile ikinci operasyondaki mitotik indeks karşılaştırılması.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların ilk patoloji preparatlarının (WHO 2004) eski sınıflama kriterleri ile raporlanmış sonuçları	49
Şekil 2: Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların ikinci patoloji preparatlarının (WHO 2004) eski sınıflama kriterleri ile raporlanmış sonuçları	49
Şekil 3: Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterlerine göre sınıflandırılmış hali	50
Şekil 4: Operasyon sayısı ile adenom boyutu arasındaki ilişki	54

Şekil 5: Operasyon sayısı ile kavernöz sinüs invazyonu / optik sinir invazyonu arasındaki ilişki	55
Şekil 6: Yüksek riskli grup ile düşük riskli grupta ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması	56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenohipofiz ve nörohipofiz kökenli tümörlerin sınıflandırılması, bu alanda elde edilen önemli bilimsel veriler ışığında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2017 yılında güncellenmiştir. Benign olarak katagorize edilen hipofiz adenomlarının lokal agresif biyolojileri, lokal nüks potansiyelleri ve morfolojik özellikleri ile önceden öngörülemeyen metastatik potansiyellerinin varlığı değişim önerisinin nedenlerini oluşturmaktadır(1). Pituitar Nöroendokrin Tümör (PitNET)'lerin yalnızca hormon içeriğinin incelendiği tanısal yaklaşımın günümüz tıp uygulamaları açısından oldukça yetersiz kaldığı 2017 WHO sınıflaması ile kabul edilmiştir. Örneğin, somatostatin analogu okretid yerine pegvisomant ile tedavi edilmesi gereken seyrek granüllü somatotrop adenomlu bir akromegali hastasının gerçek beklentisi büyüme hormonu salgılayan bir adenomu olduğunun teyidi olmamalıdır. Hipofiz adenomlarında halen en iyi prognostik parametre, adenomunun güncel yaklaşımlar dikkate alınarak doğru alt tiplendirilmesidir (2).

Hormon ekspresyonu ve Ki-67 hücre proliferasyon indeksine ek olarak tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarını yansıtan özellikleri göz önüne alan detaylı tümör sınıflamasının prognostik ve terapötik bilgiler sunduğu ve postoperatif progresyon riskini belirlemede önemi olduğu kabul edilmiştir. Pituitar transkripsiyon faktör-1 (PİT-1), steroidogenik faktör-1 (SF-1), 'T-box family member' transkripsiyon faktör (T-PİT) ve GATA ailesinin transkripsiyonel düzenleyici protein üyesi (GATA-3) gibi transkripsiyon faktörleri, sitokeratin (CAM 5.2) gibi monoklonal antikorlar tümör alt tiplerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve sınıflandırma kriterlerinin bir parçası olmuştur (3).

Bu çalışmamızda; 2017 WHO yeni sınıflamasında, sınıflandırma kriterlerine dahil edilen transkripsiyon faktörleri ve monoklonal antikorların, nüks/rezidü nedenli reopere olan PitNET'li vakalara ait parafin bloklarda çalışılarak tekrar değerlendirilmesini amaçladık.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2009 - Kasım 2019 yılları arasında nüks/rezidü hipofiz adenomu nedenli reopere olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Medikal tedavi ile takip edilen hipofiz adenomlu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bir kez opere olan hastaların genel demografik verileri

değerlendirilmiş fakat tanı teyidi/tespiti açısından yapılması gereken ek çalışmaların getireceği iş yükü/mali yük nedeniyle patoloji preparatları tekrar değerlendirilememiştir.

Hipofiz adenomu nedenli opere olup patoloji sonucu ile hipofiz adenomu tanısı kesinleştirilmiş hastaların arşiv dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek patoloji raporları ile beraber yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik veriler , adenom boyutu, kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu, başvuru şikâyeti, operasyon şekilleri, operasyon sonrası kontrol görüntülemeleri, ameliyat sonrası medikal tedavi alıp almadıkları, radyoterapi/gama knife tedavi alıp almadıkları, operasyon sonrası komplikasyon oranları kaydedilmiştir. Ocak 2009 ile Kasım 2019 tarihleri arasında nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların patoloji preparatları 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterlerine göre transkripsiyon faktörleri (GATA-3) ve monoklonal antikor (CAM 5.2) ile tekrar değerlendirilip kaydedilmiştir. Bilgisayar sistemine kaydedilen tüm veriler SPSS 25 sistemine yüklenerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Bu skorlama sonuçlarına göre nüks/rezidü hipofiz adenomu nedenli reopere olan hastaların yeni kriterlere göre sınıflandırılması sonucunda tespit edilen değişikliklerin progresyon riskini belirlemede önemi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Hipofizle ilgili ilk tanımlama Galen'e aittir. M.S 129-216 dolaylarında Pergamon Galen hipofizin burun ile beyin arasındaki phlegma (mukus) yolları üzerindeki yapı olduğunu ayrıca phlegma salgıladığını öne sürmüştür (4). Andreas Wesalius ise hipofizi şöyle tariflemiştir; 'Mukusun (pituita) damladığı bez'. Martin Rathke 1838'de hipofiz bezinin embriyolojisini tarif etmiştir. Bernhard Aschner büyüyen bir hayvanda hipofizektomi ile cüceleşme olduğunu göstermiştir. 1922'de Herbert Evans ve J.A.Long ise sıçanlara sığır hipofiz hormonları enjekte ederek meşhur "dev sıçanlar"ı oluşturmuştur (5).

1907'de Herman Schloffer hipofiz tümörlü hastada ilk transsfenoidal cerrahiye gerçekleştirmiştir (6). Harvey Cushing 1914'de Schloffer'in cerrahi prosedürlerindeki değişikliği bildirmiş ve hipofiz hormonları 20. yüzyılın başlarında Pierre Marie ve Cushing'in öncü çalışmalarıyla izole edilmiştir (4).

2.2. Embriyoloji

Hipofiz bezi gebelikte erken gelişmeye başlar. Hipofiz yapıları (adenohipofiz ve nörohipofiz) ektodermal dokudan kaynaklanır. Adenohipofiz, stomodeum veya primitif oral kavitenin ektoderminden oluşur. Nörohipofiz, nörohipofiziyal tomurcuk kökenlidir. Stomodeum tavanında ağız ektodermi yukarıya doğru Rathke kesesi denilen bir çıkıntı yapar. Bunun hemen arka üst tarafında ise nöral ektoderm aşağıya doğru çıkıntı verir. Bu iki çıkıntı birbirini kucaklayacak şekilde gelişmeye devam eder. Rathke kesesinin kıvrılan kenarları birbirine dokunarak kaynaşır. Tam kapalı bir kese halindeki parça bölgedeki mezoderm içinden yukarıya doğru göçüne devam eder. Bu mezodermin ileri gelişmesi ile sfenoid kemik ve onun sinüsü oluşacaktır. Böylece ağız ektoderminden ayrılan Rathke kesesi kemiğin içinde kalır. Bu dönemde Rathke kesesinin dip kısmı genişleyerek Rathke cebi adını alırken onu başlangıçtaki çıkış yerine bağlayan kanal gittikçe daralıp sonunda tamamen körelir (7).

Adenohipofizin gelişimi gebeliğin 4. haftasında başlar. Nörohipofiz adenohipofizden daha geç gelişir. Gebeliğin 5. veya 6. haftasında nörohipofiz gelişimi başlar. Pituisitler ve nöroglia benzeri hücreler nöroepitelyal hücrelerden farklılaşır.

Aksonları ile nörohipofiz ile bağlantıyı sağlar. Bu bağlantı hipotalamo-hipofizer aks olarak adlandırılır ve hipotalamus ile posterior hipofiz arası iletişimi sağlar (8).

2.3. Anatomi

2.3.1. Sellar bölge anatomisi

Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir sahadır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid süreçler yer alır (9).

2.3.2. Hipofiz bezi anatomisi

Hipofiz, kafatası tabanının merkezinde bulunan sfenoid kemiğin bir parçası olan sella turcica içinde bulunur. Hipofiz bezinin sfenoid kemiğin bu fossası içindeki yeri, hipofiz için en yaygın cerrahi yaklaşımın transsfenoidal olmasına izin verir (8).

Hipofiz bezi yetişkinlerde kabaca enine çapta 12 mm ve ön-arka çapta 8 mm'dir ve genellikle 500 ila 1000 mg ağırlığındadır (9).

Hipofiz bezi 2 bölüme ayrılır: ön bölüm ya da adenohipofiz ile arka bölüm ya da nörohipofiz. Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Nörohipofiz ise kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ve infundibular stalk'tır (9).

2.3.3. Kavernoöz sinüs anatomisi

Kavernoöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernoöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernoöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur. Karotis arter ve 6. kranial sinir kavernoöz sinüs içerisinde bulunur (10).

Kavernoöz sinüsleri birleştiren sirkülöz sinüsler, gerek hipofiz bezine olan yakın komşulukları, gerekse de bağlantıları ve gösterdikleri varyasyonlar açısından cerrahide, özellikle transsfenoidal yaklaşımlarda dura diseksiyonu sırasında kanamalara neden olabileceğinden ayrı bir önem taşır (9).

2.4. Epidemiyoloji

Hipofiz adenomları genellikle hipofiz hormonlarının aşırı sekresyonuna veya hipofiz hormonlarının bir kısmının ya da tamamının lokal yer kaplayan etki nedenli hiposekresyonuna neden olan genellikle iyi huylu tümörlerdir. Bazı hipofiz adenomları belirgin semptomlara neden olurken, bazıları yavaş ortaya çıkar veya spesifik olmayan şikâyetler doğru teşhisi geciktirmesine neden olabilir, üçüncü bir grup semptomsuz kalır ve tesadüfen tanınır. Bu nedenle, genel popülasyonda hipofiz adenomlarının prevalansını ve insidansını doğru bir şekilde belirlemek zordur (11).

Epidemiyolojik veriler ulusal kanser kayıt verilerine, otopsi çalışmalarına, görüntüleme verilerine, uzman merkezlere yönlendirmelere veya popülasyon tabanlı çalışmalara dayanmaktadır. Otopsi raporları ve radyolojik raporlar göz önüne alındığında hipofiz tümörlerinin nadir tümörler olmadığı görülür. Yapılan bir meta-analizde prevelans otopsi raporlarında %14.4, radyoloji raporlarında %22.5 olarak saptanmıştır (12).

Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında; hipofiz adenomları tüm intrakraniyal neoplazmların % 15'ini oluşturur ve menenjiyomlar ve gliomlardan sonra üçüncü en sık görülen intrakraniyal tümör türüdür (11).

Epidemiyolojik tahminler yıllık insidansın her 100.000 popülasyonda 8,2 ile 14,7 vakayı işaret etmektedir (12).

Hipofiz adenomları tüm yaş gruplarında görülse de yaşamın üçüncü ve altıncı dekadları arasında yüksek insidanda görülür (11).

Birçok cerrahi serilerde hipofiz adenomlarının kadınlarda, özellikle premenopozal dönemde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (11).

Farklı hipofiz adenomlarının sıklığı farklı yaş grupları arasında aynı değildir: erken çocukluk çağında en sık görülen hipofiz adenomları ACTH salgılamaktadır. Prolaktinomalar yaşamın ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarında en sık görülürken, 40 yaşından sonra en sık görülen hipofiz adenomları fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarıdır (13).

Hipofiz tümörlerinin epidemiyolojisi birçok çalışmada çeşitli yöntemlerle değerlendirilmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalar, muhtemelen daha iyi tanı yöntemleri nede-

niyle üç ila dört kat daha fazla yaygınlık bulmuştur. Ailesel vakalar giderek daha fazla tanınmaktadır ve bu vakalarda yer alan çeşitli genler, hipofiz adenomu tümör-genezisine yol açan yolların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu somatik genetik ve epigenetik değişikliklerin tanınması gelecekte yeni terapötik ajanlara yol açabilir. Hipofiz adenomlarında çevresel faktörlerin rolü şu anda belirsizdir (13).

2.5. Fizyoloji

Vücut fonksiyonları sinir sistemi ve hormonal sistem olmak üzere iki büyük sistemle düzenlenir. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel sinyalleri ile kontrol edilir. Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı periferik yapılara direkt olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup, endokrin organlarda hormon yapımını kontrol eder (7).

Vücudun en iyi şekilde çalışması için homeostatik bir durum sürdürmesi gerekir. Hormonların belirli bir “ayar noktası” vardır. Yani, her bir hormonun hedef dokusunun uygun şekilde çalışmasını sağlamak için dolaşımdaki bir seviye korunur. Hormonlar, feedback sistemi yoluyla salınım veya inhibisyon için işaretlenir (7).

Ön hipofiz hormonları hipotalamik hormonların etkisiyle inhibe edilir veya salınır. Hormonal fonksiyonun meydana gelmesi için hipotalamus ve hipofiz bezi veya hipotalamik hipofiz eksenindeki ilişki bozulmamış olmalıdır. Ön hipofizden salınan hormonlar spesifik hedef dokuları etkiler ve bir biyolojik yanıt üretir. Hedef dokularında spesifik hormon reseptörleri bulunur. Bir hücresel cevaba neden olmak için hormon reseptöre bağlanmalıdır. Adenohipofizin sekresyon yapan hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulumda sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzositoz ile atılırlar. Hormon granülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır (14).

Hipofiz arka lobunun sekresyonu ise hipotalamusta başlayarak hipofiz arka bezinde sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir. Hipofizin posterior lobunda hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu, hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar ile negatif feedback yoluyla sağlanır (14).

Hipotalamik hormonlar, saliverilmesini stimüle veya inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılırlar.

Bunlardan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yalnız stimülatör olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) stimülan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı, primer olarak prolaktin inhibe edici faktör (PIF yani dopamin) ile inhibe edilir (10).

Anterior lobda 5 farklı hücre bulunur (somatotroplar, gonadotroplar, laktotroplar, kortikotroplar ve tirotroplar) ve 6 farklı hormon salgılanır. Posterior lobda ise 2 farklı hücre bulunur ve 2 farklı hormon salgılanır (ADH, oksitosin) (10).

2.5.1. Ön hipofiz hormonları

2.5.1.1. Büyüme hormonu (GH-somatotrop hücre)

Büyüme hormonu, ön hipofizde en fazla bulunan hormondur ve GH sekrete eden somatotrop hücreler, toplam ön hipofiz hücre topluluğunun %40-50 kadarını oluşturur. GH ile birlikte PRL sekrete eden mammosomatotrop hücreler, çift immun boyama teknikleri kullanılarak ortaya çıkarılabilirler. Spesifik PİT-1 nükleer transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile somatotrop gelişimi ve GH transkripsiyonu saptanır (15).

GH sekresyonu kompleks hipotalamik ve periferik faktörler tarafından kontrol edilir. GHRH, GH sentez ve salınımını stimüle eden hipotalamik bir peptiddir. Somatostatin hipotalamusta sentezlenir ve GH sekresyonunu inhibe eder.

GH'ın primer fizyolojik fonksiyonu kıkırdak ve kemiklerin uzunlamasına büyümesini sağlamaktır. Bu etkisini insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1=somatomedin c) aracılığı ile yapar. Östrojen GH salınımını indüklerken, glukokortikoid fazlalığı ise GH sekresyonunu baskılar (16).

GH sekresyonu pulsatil olup, en yüksek düzeylere gece ulaşır ve genellikle uykunun başlangıcı ile koreledir. GH, yüksek proteinli yemeklerle ve L-arjinin ile stimüle edilir. GH, protein sentezini indükler, lipolizi stimüle eder ve kanda serbest yağ asidi

düzenini artırır, yağsız vücut kitlesini artırır (16). IGF-1'in de dahil olduğu büyüme faktörleri ve kompleks hormonal etkilerle lineer kemik büyümesi gerçekleşir (16).

2.5.1.2. Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler)

Tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonu olan prolaktin, insanlarda esas olarak meme gelişimini ve süt üretimini, ayrıca üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir. Adenohipofizin %10-25'ini oluşturan laktotrop hücrelerde yapılır (17).

Prolaktinin ön hipofiz tarafından salgılanması, hipotalamusun tuberoinfundibular yolundan dopamin tarafından tonik olarak inhibe edilir ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), östrojen, dopamin antagonisti (antipsikotikler) ve emme, stres ve uyku dahil birçok faktör tarafından uyarılır. Prolaktin hamilelik sırasında, göğüs dokusunun östrojen ve progesteron ile gelişmesine ve büyümesine katkıda bulunur ve emzirme için hazırlıkta alveollerin genişlemesini uyarır. Prolaktin, laktoz, kazein ve lipitler gibi sütün bileşenlerini sentezleyen enzimi indükleyerek süt üretimini uyarır (17).

Prolaktin ile ilişkili patoloji, prolaktin fazlalığına veya prolaktin eksikliğine bağlı olabilir. Artan prolaktin seviyeleri fizyolojik, patolojik veya ilaca bağlı olabilir. Fizyolojik nedenler arasında hamilelik, egzersiz, uyku, stres, yenidoğan dönemi, meme ucu stimülasyonu, emzirme ve cinsel ilişki bulunur.

Fizyolojik hiperprolaktinemi geçici ve adaptiftir ve çoğu hasta asemptomatik kalabilir. Farmakolojik ve patolojik hiperprolaktinemi istenmeyen uzun vadeli sonuçları olan semptomatik durumlardır (hipogonadizm ve galaktore) (18).

2.5.1.3. Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler)

ACTH, ön hipofizden salgılanan ve kortizol ve androjen salgılanmasını düzenleyen bir polipeptittir. En önemli hedef dokusu adrenal kortekstir. Pro-opiomelanokortin (POMC) ACTH ve melanosit uyarıcı hormon (MSH)'ı içerir. ACTH ve MSH çok benzer yapıya sahiptir. Bu ilişki Addison hastalığı için klinik olarak önemlidir (19).

Adrenal korteks, zona fasikülatadan glukokortikoidleri ve zona retikularisten androjenleri salgılar. Glukokortikoidlerin salgılanması, sırasıyla hipotalamus ve ön hipo-

fizden CRH ve ACTH salınımını inhibe etmek için negatif bir geri besleme döngüsü sağlar. Stres ACTH salınımını uyarır (19).

2.5.1.4. Tiroid stimulan hormon (TSH-tirotrop hücreler)

Tirotrop hücreler adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Tiroid bezinin büyümesini, metabolizmasını ve hormon (tiroksin ve triiyodotironin) salgısını düzenler. Tiroksin de vücuttaki biyokimyasal reaksiyonların çoğunun kontrolünü yapar. Bu hormonlar gelişim süreci içerisinde hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve yetişkinlerde termojenik ve metabolik homeostazın idamesine yardımcı olurlar (16).

TSH, FSH ve LH benzer glikoprotein yapıya sahiptir. Alfa subunitleri aynıdır fakat beta subunitleri farklıdır (17).

TSH sekresyonu TRH tarafından indüklenirken, tiroid hormonları, glukokortikoidler, dopamin TRH indüksiyonunu baskılama ile TSH seviyesini azaltırlar (16).

2.5.1.5. Folikül stimulan hormon (FSH-gonadotrop hücreler)- Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler)

Folikül uyarıcı hormon ve luteinizan hormon üreme için gereklidir. FSH ve LH'nin hedef dokuları overler ve testislerdir. FSH, kadındaki over folikülü ve erkekte spermatid olgunlaşmasının ilk adımlarını uyarır. Gonadotropik hormonlar ön hipofizin yaklaşık %10'unu oluşturan gonadotrop hücrelerce sentezlenir (7).

Hipotalamik GnRH hem FSH hem de LH'nin sentez ve sekresyonunu düzenler. GnRH her 60-120 dk'da bir pulsalar halinde salgılanıp, FSH ve LH pulslarının oluşmasına neden olur. Etkisi için pulsatil salınım gereklidir (16).

GnRH, FSH ve LH'nin salgılanmasının esas düzenleyicisi olmakla birlikte, FSH sentezi ayrıca TGF-beta ailesinin üyeleri olan aktivin ve inhibitörlerin farklı bir kontrolü altındadır. İnhibin FSH salgılanmasını selektif olarak suprese ederken, aktivin ise stimüle eder (16).

2.5.2. Arka hipofiz hormonları

2.5.2.1. Antidiüretik hormon (vazopressin)

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamustaki supraoptik nükleusta prohormon şeklinde üretilir. Hedef hücresi böbreklerdir. En önemli fizyolojik etkisi idrarın konsant-

re edilmesini sağlayarak su atılımını azaltmaktır. Bu antidiüretik etki nefronun medüller toplayıcı kanallarının geçirgenliği artırarak sağlanır. Suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, bu yolla vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder (17).

2.5.2.2. Oksitosin

Hipotalamustaki paraventriküler nükleusta üretilir. Hedef hücreleri overler, testis ve meme dokusudur. Emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ve gebeliğin sonunda da uterus düz kaslarının kasılmasını stimüle ederken doğumun başlamasına ve kolaylaşmasına yardımcı olur. Erkeklerde de ejakulasyonda rol aldığı düşünülmektedir (17).

2.6. PATOLOJİ

2.6.1. Normal hipofizer sitoloji

Ön hipofizde 6 değişik cins hücre mevcuttur. Pro-opiomelanokortin (POMC) hücrelerinde POMC geni ürünü proteolize uğratarak ön hipofizde bulunan kortikotroplarda ACTH, orta hipofizde bulunan melanotroplarda ise melanin stimüle eden hormon alfa (MSH) şeklinde salgılanır. Somatotroplardan GH, laktotroplardan PRL, tirotroplardan TSH, gonadotroplardan LH ve FSH salgılanır. Ön hipofiz %50 somatotrop, %20 kortikotrop, %20 laktotrop, %5 gonadotrop, %5 tiotrop hücrelerden meydana gelmiştir (20).

Hipofiz oluşumu öncelikle multipotansiyel hücrelerin ön şekillenmesi ve çoğalması, daha sonra buldukları yerde hangi hücreye dönüşeceğinin belirlenmesi ve son olarak da hücrelerin olgun hallerini alması sırasıyla gerçekleşir. Hücre gelişiminde birbirini tamamlayan 2 temel mekanizma mevcuttur (21).

Bunlardan biri çeşitli sinyal faktörleri ile ya da direkt temas sonucu hücreler arası etkileşme, ikincisi ise gen transkripsiyonunun düzenlenmesidir. Bu transkripsiyon faktörlerinin görevleri, belirli genleri etkileyerek hücrede birtakım olaylar zincirini başlatmaktır. Bu olaylar sonucunda hücrede çoğalma, apoptozise uğrama ya da bazı genlerin uzun süreli aktivasyonu/baskılanması gibi faaliyetler yapılır ve böylece hücreler özgün şeklini almış olur (20, 21).

2.6.2. Hipofiz oluşumunda rol alan sinyal molekülleri

Başlangıçta bölgedeki multipotansiyel kök hücreler içeriden ve dışarıdan gelen birtakım sinyallerin ortaklaşa etkisiyle çoğalıp değişerek hipofiz hücrelerine dönüşür. Daha sonra sinyaller azalarak yerlerini başka faktörlere bırakır ve bu alanlardaki hücrelerin en son özgün şekillerine dönüşmesini sağlarlar. Sinyallere göre hipofiz gelişimi 3 basamakta incelenebilir. İlk fazda BMP4, Wnt, FGF8 ve Sonic Hedgehog (Shh) gibi sinyallerin ortaklaşa etkisi organın ilk gelişimi için önemlidir. İkinci fazda Rathke kesesinin meydana geleceği alanda BMP2 ortaya çıkar. Bu fazda BMP2 ile FGF8 sinyallerinin ventral ve dorsal bölgedeki miktar farklılıkları özgün hipofiz hücrelerinin yerlerinin belirlenmesini sağlar. Üçüncü fazda ise BMP2 sinyalinin kaybı başka transkripsiyon moleküllerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlayarak hücrelerin son şeklini almasını sağlar (21).

2.6.3 Hücre tiplerinin tespitinde transkripsiyon faktörlerinin rolü

Çeşitli sinyal moleküllerinin ortaya çıkma-kaybolma zamanları ve buldukları alanlar birbirinden farklıdır. Bu durumda gelişmekte olan bezin çeşitli noktalarında bulunan hücreler farklı zamanlarda farklı sinyal moleküllerinin farklı miktarlarına maruz kalırlar. Bu sayede değişik yerlerde bulunan hücreler birbirinden farklı sinyaller algırlar ve farklı transkripsiyon faktörleri ortaya çıkarır. Böylece özgün hücrelerin yerleri belirlenmiş olur (22).

Bu faktörler: Somatotrop, laktotrop ve tiroptrop için PİT-1, gonadotrop için SF-1, POMC hücre serisi için ise T-PİT'tir (20, 21).

2.6.3.1. Pit-1 serisi

Hipofize özgü bir transkripsiyon faktörü olan PİT-1, POU spesifik domain (POU-s) ve POU homeodomain (POU-h) denilen kısımlardan oluşmuş bir proteindir. PİT-1 direkt olarak büyüme ile ilgili reseptörler ve hemostatik kontrol de dahil olmak üzere düzenleyici genleri kontrol eder. PİT-1 somatotrop, laktotrop, tiroptrop serilerinin olgunlaşmasında önemlidir. Çoğu zaman diğer bazı moleküllerle sinerjistik etki yaparak hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Örneğin prolaktin gen aktivasyonunu östrojen reseptörleri (ER) ile birlikte gerçekleştirir (20, 23).

Tirotrop ile gonadotropların farklılaşmasında PİT-1 ile GATA2 resiprokal görev yapar. PİT-1 serisinden olan tirotroplarla, PİT-1'den bağımsız gonadotropların glukoprotein subuniti (GSU) gibi bazı belirteçleri ortaktır (24).

GATA-2'nin düşük düzeyde bulunduğu yerlerde ise tirotroplar gelişir. Tirotroplarda bulunan yüksek miktardaki PİT-1, GATA-2'nin fonksiyonlarını engeller (20, 25, 26).

Somatotrop ve laktotroplarda GH ve Prolaktin genlerinin hücreye özgü aktivasyonları da PİT-1 tarafından belirlenir. Her iki genin de promotor bölgesinde 2 adet PİT-1 bağlayan bölge ve 1 adet tiroid hormon bağlayan bölge muhafaza edilmiştir. GH ve PRL genlerinin PİT-1 bağlayan bölgelerindeki baz dizilimleri birbirinden farklı değildir. PİT-1'in her iki hücrede birbirinden farklı etki yapma sebebi, her iki gen promotorunda bulunan POU-s ile POU-h domainleri ile etkileşen DNA bölgeleri arasındaki uzaklığın birbirinden farklı olmasıdır (20).

2.6.3.2. T-PİT serisi

POMC geninin gelişmekte olan hipofiz bezinin en periferinde ventral olarak aktive olması muhtemelen çevredeki mezenkim dokusundan bazı sitokinlerin ve benzer moleküllerin bu bölgeye ulaşması ile olur. T-box faktörlerden T-PİT (insanda Tbx 19)'in POMC üreten hücrelerde meydana geldiği ve POMC genini aktive ettiği anlaşılmıştır. İnsanlarda hasarlı ACTH yapımının Tbx19/T-PİT geni mutasyonları ile ilişkili olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Bu da kortikotropların gelişim programında T-PİT'in önemli olduğunu gösterir (27).

2.6.3.3. SF-1 serisi

Gonadotrop adenomlar işlevsiz adenomların en yaygın alt tipidir. Birçoğu gonadotropinler için negatif veya hafifçe pozitif olmasına rağmen, SF-1 için nükleer immünoaktivite ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilirler (27).

İşlevsiz/sessiz gonadotrop tümörler, tipik olarak β -FSH, β -LH ve alfa alt birimi için en azından fokal immünoetiketleme gösteren SF-1 hücre soyundan türetilmiş tümörlerdir. Mevcut anti-SF-1 antikörlerinin yetersiz kalitesiyle ilgili metodolojik zorluklara rağmen, nükleer etiketleme tümör hücrelerinin önemli bir kısmında saptanarak gonadotrop hormon ifadesi olmayan vakalarda tanıyı mümkün kılar. Gonadotrop tümörleri, hem gonadotrop hormonlarına hem de SF-1'e karşı her iki antikör sınıflan-

dırmada kullanıldığında non-fonksiyone PitNET'lerin yaklaşık % 80' ini oluşturur. Bununla birlikte, transkripsiyon faktörlerinin mevcut olmadığı daha önceki çalışmalarda hafife alınmış ve genellikle 'null cell' adenomları olarak sınıflandırılmıştır (28).

2.7. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Sınıflandırmalar, alanlarında ilerleme kaydedildiğinde gelişen ve adapte olan dinamik süreçlerdir. Hipofiz adenomlarının sınıflandırılması 2017 yılında WHO tarafından revize edilmiştir. Yapılan yeniliklerden bahsetmeden önce 2017 yılı öncesi kullanılan sınıflandırmayı kısaca gözden geçirelim:

2.7.1. Fonksiyonel sınıflama: Klinik özelliklere dayanan, hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasına yönelik en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırma idi. Bu sınıflamada tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya non-fonksiyonel olarak adlandırılırlar. Fonksiyonel adenomlar amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, sekonder hipertiroidizm ve Cushing hastalığı gibi klinik fenotipleri yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Bu sınıflandırma modelinde hipersekresyonla alakasız gonadotrop adenom, 'null cell' adenomlar, onkositomalar ve çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi non-fonksiyonel adenomlardır (29).

2.7.2. Radyolojik/Anatomik sınıflama: Hipofiz adenomlarının sella görünümüne göre sınıflaması Vezina sınıflamasıdır. Grade 1 ve 2'de sella duvarına invaze olmayan durumlar, grade 3 ve 4'te adenom invazyonunu gösteren kortikal destrüksiyon vardır. Hipofiz adenomları hacimlerine, invazyon durumlarına ve büyüme karakterlerine bakılarak radyolojik açıdan sınıflandırılır. Bu sınıflamaya Hardy sınıflaması denir. Büyüklüklerine göre hipofiz adenomları mikroadenom ve makroadenom olarak ayrılırlar. Çapı 10 mm ve küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük adenomlar ise makroadenom, 40 mm'den büyük adenomlar ise dev adenom olarak adlandırılır (30).

2.7.3. Histolojik sınıflama: İmmünohistokimya ve elektron mikroskopisi teknikleri gelişmeden önce kullanılan, hipofiz adenomları ile ilgili yapılan ilk sınıflamadır. Konvansiyonel boyalar kullanılarak hücre sitoplazmalarının boyanma özelliğine göre asidofil, bazofil ve kromofob adenomlar olarak isimlendirilirler. Asidofilik adenomlar GH salgılayan adenomlar, bazofilik adenomlar ise ACTH salgılayan adenomlar-

dır. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörlerdir ve hormon inaktiftirler. Günümüzde bu sınıflandırma tamamen terk edilmiştir (29).

2.7.4. İmmünohistokimyasal / Elektron mikroskopik sınıflama:

İmmünohistokimyasal yöntem ve elektron mikroskopu kullanımı hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında altın standart yöntemdir. İmmünohistokimyasal yöntem ile tümör hücrelerindeki salgı granüllerinin içinde depolanan hipofiz hormonlarının belirlenmesi söz konusudur. Bu sınıflamada hormon içeriğine ek olarak keratinler ve transkripsiyon faktörlerinin immünreaksiyonlarının sağladığı bilgi baz alınır. Elektron mikroskopi incelemesi ise salgı granüllerinin sitoplazmadaki yerleşim özellikleri, yoğunlukları, boyutları ve şekillerine göre yapılan bir sınıflandırma olup, vakaların klinik özellikleriyle yakın ilişki gösterir. Tümörleri hormonal içerik, ultrastrüktürel morfoloji ve sellüler köken temelinde tanımlayan bu metot yeni hipofiz adenomu sınıflamalarının başında gelmektedir (30).

2.7.5. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017'de yayınlanan raporunda yeni sınıflandırmada neler değişti?

Hipofiz adenomlarının kromofob, asidofil ve bazofil lezyonlar olarak sınıflandırılmasının ilk günlerinden beri hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında harika gelişmeler olmuştur. Histopatolojik analiz tekniklerinin gelişimi ve immünohistokimyasal boyamanın ilerleyişi bunda en büyük etkidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün endokrin tümör sınıflamasının dördüncü baskısı 2017 yılında yayınlanmıştır. 2004'teki son 3. baskıdan bu yana 13 yıl geçmiştir. Bu baskıda hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında iki kritik değişiklik vardır. Birincisi, kötü prognoz taşıyan adenomları öngörmek için oldukça proliferatif özelliklere dayanarak karakterize edilen “atipik adenom” teriminin kesin kanıt eksikliği nedeniyle tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Diğer kritik değişiklik, köken spesifik transkripsiyon faktörleri ve üretilen hormonlara dayanarak tanımlanan hipofiz adenomunun daha kesin hücre soyuna dayalı sınıflandırılmasının getirilmesidir. Buna göre, ‘null cell’ adenomları, hem hormonlar hem de adenohipofiz transkripsiyon faktörleri için tamamen negatif immünolekeme sergileyenler olarak yeniden tanımlanmıştır (3). Bu değişiklik, transkripsiyon faktörleri için immünohistokimyasal boyamanın kullanımını arttıracaktır. Çünkü önceden teşhis edilmiş ‘null cell’ adenomları, gonadotropik hücreler ile ilişkili SF-1 transkripsiyon

faktörleri için pozitif olarak boyanabilir. Bir süredir işlev görmeyen bazı tümörlerin FSH ve LH alt birimleri için pozitif olarak boyandığı biliniyor olsa da, iki tip tümörün hücre soyuna göre ayırt edilmesi, sınıflandırma için ana kriter olarak hormon salgısını kullanmaktan uzaklaşmanın temsilcisidir (31). Bu gelişmenin kendi pratiğimizdeki etkisine bir örnek, histopatolojik olarak ‘null cell’ adenom olarak teşhis edilen, işlevsiz bir adenom nedeniyle 2011 yılında transsfenoidal cerrahi geçiren bir hastanın vakasıdır. Hastada daha sonra 2018'de hastalık nüksetmiştir ve ikinci operasyonu sonucu SF-1 için pozitif gonadotrop adenom tanısı almıştır. Bunun üzerine hastanın 2011'deki patoloji preparatında SF-1 boyaması yapılmıştır ve SF-1 pozitif boyanmıştır (31).

Bu yeni konsept ile, 2017 WHO sınıflandırması, adenomları hormon üreten bir hipofiz adenomuna göre değil, hipofiz hücre soyuna göre sınıflandırmaktadır. Örneğin, "laktotrop adenom" adı, bir PİT-1 soyundan türetilen ve prolaktin (PRL) salgılayan ve önceki "prolaktin üreten adenom" teriminin yerini alan bir tümör grubunu tanımlar (32). Varyantlarda adenomların alt sınıflandırması için ek immünohistokimyasal boyalar kullanılabilir. Örneğin, düşük moleküler ağırlıklı bir sitokeratin olan CAM 5.2, hipofiz tümörlerini yoğun ve seyrek granüllü somatotrop adenomlar gibi uygun alt tiplere ayırmaya yardımcı olur (3). Bu iki somatotrop adenom varyantının ayrılmasıyla, patolog klinik ekibe sadece patolojik tanıyı değil, tümör davranışı ve kemo-terapiye tümör yanıtı için kılavuzlar da verir. Seyrek granüllü somatotrop adenomların diğer varyantlara göre daha invaziv olduğu ve bu nedenle azalmış tedavi oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak seyrek granüllü somatotrop adenomların, büyük olasılıkla hücre membranındaki somatostatin reseptörlerinin eksikliğinden veya azalmasından dolayı somatostatin analoglarına daha düşük yanıt verebildiği gösterilmiştir (32, 33).

Sessiz adenomlar, hastaların bir endokrin hipersekresyon sendromu olmadan ortaya çıktığı tümörlerdir. Daha önce belirtildiği gibi, çoğu gonadotrop adenom klinik olarak sessiz tümörlerdir. Diğer hücreye özgü soy adenomları arasında kortikotrop adenomlar, Cushing hastalığının klinik ve biyokimyasal kanıtı olmadan tespit edilen sıklığı %20'ye varan ikinci en yaygın sessiz adenomlardır. Bu tümörlere sonuç olarak sessiz kortikotrop adenom adı verilir. Sessiz somatotrop adenomlar ve sessiz laktotrop adenomlar nadirdir (34).

Kortikotrop soy adenomları, histolojik özellikler ve ACTH için immün boyama ile iyi karakterize edilir; tümörler ayrıca transkripsiyon faktörü T-PIT' i ifade eder.

Üç morfolojik varyantla karakterize edilirler: yoğun granüllü kortikotrof adenom (en yaygın varyant), seyrek granüllü kortikotrop adenom ve Crooke hücre adenomu (34).

Klinik olarak aktif kortikotrop adenomlar gibi sessiz kortikotrop adenomlar da transkripsiyon faktörü T-PIT'i ifade eder. Sessiz kortikotrop adenomlar makroadenom olma eğilimindedir ve nadiren kavernöz sinüs, sfenoid sinüs ve kemik invazyonu göstermezler. Ayrıca apopleksi olarak da adlandırılan enfarktüs ve kanama eğilimleri daha yüksektir. Bu adenomların teşhisi lezyonun agresif davranışa olan içsel eğilimi, apopleksi eğilimi ve tekrarlama eğilimi nedeniyle önemlidir. Yukarıda yorumlandığı gibi, transkripsiyon faktörü T-PIT için immünohistokimyasal boyamanın getirilmesiyle, birkaç hormon-immünonegatif adenom, T-PIT ekspresyonu ile kortikotrof soyuna doğru farklılaşmayı gösterdi (32). T-PIT'e karşı daha güvenilir antikolar elde edildiğinde, ACTH-negatif, T-PIT pozitif sessiz kortikotrop adenomların daha fazla ayrımı için bu antikoların rutin kullanımı uygulanmalıdır (32).

Plürihormonal adenomlar, birden fazla hipofiz hormonu üreten tümörler olarak tanımlanır. Bu adenomlar, birden fazla hormon üreten bir hücre tipinden oluşan monomorf veya her biri farklı hormonlar üreten iki (veya daha fazla) farklı hücre popülasyonundan oluşan plurimorf olabilir. GH / PRL veya β -FSH / β -LH kombinasyonlarını üreten adenomların yanı sıra, birden fazla hipofiz hormonu ekspresyonu gösteren bir adenom, 2017 WHO sınıflandırmasına göre plürihormonal hipofiz adenomu olarak tanımlanmaktadır. Bu kategori, yeni tanımlanan plürihormonal PIT-1 pozitif adenomu (daha önce sessiz alt tip 3 adenom olarak adlandırılırdı), GH/PRL/TSH üreten, akromegali ve tiroid disfonksiyonu gibi klinik olarak işleyen adenomları ve sıra dışı kombinasyonlara sahip adenomları içerir. Bu adenomların teşhisi, içsel agresif davranışları ve yüksek derecede invaziv olmaları nedeniyle önemlidir. Tüm bu adenomlar, özellikle GH/ACTH üreten adenomlar gibi farklı hücresel soyların olağandışı kombinasyonlarına sahip tümörler son derece nadirdir (35).

2004 yılında yayımlanan baskıda ICD koduna göre hipofiz adenomları; tipik adenom, atipik adenom ve hipofiz karsinomu olarak tanımlanmıştı. Buna karşın 2017'de

atipik adenom terimi tamamen kaldırılmıştır. Bu sınıflandırma, ICD kodlarını her soy veya hormonal olarak farklılaşmış adenom için ayrı ayrı vermiştir (3).

"Atipik adenom" teriminin ortadan kaldırılmasına rağmen, tümör proliferasyon belirteçlerinin (yani mitotik sayım ve ki-67 proliferasyon indeksi) değerlendirilmesi, özellikle tamamlanmamış adenom rezeksiyonunu takiben rekürrensi tahmin etmek için önemli bir histolojik belirteç olarak önerilmektedir. MRG veya intraoperatif muayene ile değerlendirilen invazyon gibi klinik parametreler, klinik olarak agresif adenomların belirlenmesinde önemli bir prognostik özellik olarak düşünülmelidir (26).

"Agresif" adenom tanımı belirsizliğini korumaktadır, ancak genellikle hızlı büyüme, önemli invazyon, geniş ve düzensiz konfigürasyon ve geleneksel tedaviye dirençli bazı adenomları temsil ettiği varsayılmaktadır. 2017 WHO raporunda hızlı büyüme, radyolojik invazyon ve yüksek bir ki-67 proliferasyon indeksinin klinik saldırganlığı temsil ettiği düşünülmekte ve bu özelliklere sahip adenomlara "yüksek riskli" hipofiz adenomları adı verilmektedir (26). Yeni sınıflandırma, yüksek rekürrens riskiyle ilişkili adenomların spesifik varyantlarını tanımlayarak, tümör prognozu hakkında tedavi eden klinik ekibe bilgi sunar (32). Bununla birlikte, hipofiz tümörlerinin belirli alt tiplerinin, histolojik kriterlerden aşağı yukarı bağımsız olarak, agresif davranış öngörüsü taşıdığı kabul edilmiştir. 2017 WHO son baskıda bu agresif tipleri "yüksek riskli" adenomlar olarak adlandırmıştır (26). 2017 WHO'ya göre yüksek riskli adenomlar;

-Seyrek granüllü somatotrop adenomlar,

-Erkeklerde laktotrop adenomlar,

-Sessiz adrenokortikotrop adenomlar,

-Crooke's hücre adenomları

-Bazı plurihormonal PİT-1 pozitif adenomlar'dır (26).

Yeni sınıflandırmada hücre farklılaşmasında ve spesifik hipofiz anterior hormonlarının düzenlenmesinde transkripsiyon faktörlerinin rolünü vurgulamak için "hormon üreten" terimi resmi olarak yeni adlandırmada "-trof" olarak değiştirildi. Örneğin; Growth hormon üreten adenom yerine somatotrof adenom kullanıldı. Bu adlandırma hem hücre soyları hem de üretilen hormonlar tarafından desteklenmektedir (31).

Yeni 2017 WHO sınıflandırması, hipofiz adenomlarının doğru alt sınıflandırması için adenohipofizyal hücre soylarını belirlemek için transkripsiyon faktörleri immünohistokimyasının uygulanmasını önermiştir.

Adenohipofizyal hücre farklılaşmasının üç ana yolu ve belirlenen transkripsiyon faktörleri vardır: (1) T-PİT tarafından belirlenen kortikotroflar, (2) PİT-1 ile belirlenen somatotroflar/laktotroflar/mammosomatoroflar/tirotroflar ve (3) Östrojen Reseptörü- α (ER α) varlığında (SF-1) ve/veya GATA-2 ile belirlenen gonadotroflar. Ancak şu anda, T-PİT için hala güvenilir ticari antikorlar yoktur (31).

2017 WHO güncellemesinde hipofiz karsinomlarının teşhisini oluşturmak için herhangi bir değişiklik önerilmemiştir ve süreç beyin omurilik sıvısı veya sistemik metastaz varlığına dayanmaktadır. Hipofiz karsinomları oldukça nadirdir ve tüm hipofiz kitlelerinin %0.5'inden daha azını oluşturur. Bu tümörler en yaygın olarak, de novo neoplazm olarak ortaya çıkmaktan çok, birkaç yıl içinde nükseden invaziv, agresif adenomlardan gelişir. Çoğu hormonal olarak aktif tümörlerdir, en yaygın olanı hiperprolaktinemili laktotrof adenomlardır ve ardından Cushing hastalığı olan kortikotrof adenomlardır. Metastaz öncesi karsinomu sıradan tipik adenomlardan ayırt edilecek histolojik özellik yoktur; bu nedenle tanı yalnızca metastaz varlığına dayanır (32).

Çoğu hipofiz tümörü iyi huylu davranmasına (yani metastaz yapmamasına) ve bu nedenle adenom olarak adlandırılmasına rağmen, sıklıkla komşu yapılara girerek rekürrense yol açar. Mevcut sınıflandırmadaki yanıltıcı noktalardan biri, adenom ve karsinom arasındaki basit ayrımıdır. Uluslararası Hipofiz Patolojisi Kulübü üyeleri, adenohipofizyal endokrin tümörleri ve diğer organların endokrin tümörleri için "hipofiz adenomu" teriminin artık kullanılmaması gerektiğini öne sürdüler. Bunun yerine, temelde iyi huylu tümörü betimleyen "hipofiz nöroendokrin tümörü (PitNET)" terimini ortaya attılar (14). PitNET'ler sadece endokrin hastalıkları değildir, ancak onkoloji bağlamında endokrin belirtileri olan tümörler olarak düşünülmelidir (26).

PitNET'ler sinonazal mukoza dahil komşu yapıları istila edebilirler veya teratom komponenti gibi davranabilirler. Pratikte kesin tanıda başarısızlık örnekleri görmekteyiz. Trajik bir örnek; seyrek granüllü laktotrop adenom tanısı yerine sinonazal nöroendokrin tümör tanısı konan bir hasta dopamin agonisti tedavisi ile tümör küçül-

mesi ve prolaktinde azalma yaşayıp hızlı sonuç alabilecekken yıllarca kemoterapi ve radyoterapi almıştır (36). Yeni sınıflandırma kriterleri bu tür olayların yaşanma ihtimalini neredeyse ortadan kaldırmıştır (36).

2017 WHO sınıflandırması daha güvenli ve daha tutarlı sınıflandırma yapılmasına olanak sağlamakta, histolojik analize dayalı daha kesin prognostik öngörü sağlamaktadır. Bu baskıda, hipofiz blastomu ilk kez tanıtılmıştır ve erken çocukluk döneminde çok nadir görülen bir tümördür (32).

2017 WHO sınıflandırması resmi olarak aşağıdaki ön lob hormonları için rutin immünohistokimyasal boyama gerektirir: GH, PRL, TSH-beta, ACTH, FSH-beta, LH-beta ve alfa alt birimi ve ayrıca transkripsiyon faktörleri (PİT-1, SF-1, T-PİT, GATA-3) gerektirir. Ayrıca, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin için diğerlerinin yanı sıra özel adenomları ayırt etmek için CAM 5.2, mitotik sayımlara ek olarak hücre proliferasyonunu değerlendirmek için Ki-67 ve terapötik tahmini kolaylaştırmak için somatostatin reseptörleri SSTR2 ve SSTR5 kullanan rutin immünohistokimyasal boyama önerir. Bu değişiklikler sonuç olarak elektron mikroskopik çalışmalara olan bağımlılığı ortadan kaldırmıştır (3).

Son zamanlarda, akromegali hastalarının tedavisi için çeşitli somatostatin analogları kullanılmıştır. Bu nedenle somatotrof adenomlar için ayrıntılı bir alt sınıflandırma sistemine artan bir ihtiyaç vardır. Somatostatin analoglarının klinik etkililiğinin somatotrof adenomun alt tipine bağlı olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Genel olarak, somatotrof adenomlar ana iki alt tipe bölünür: Yoğun granüllü somatotrof adenomlar ve seyrek granüllü somatotrof adenomlar. Daha önceki çalışmalarda, yoğun granüllü somatotrof adenomlar ve seyrek granüllü somatotrof adenomlar arasındaki ayırım, ultrastrüktürel incelemede intrasitoplazmik sekretuar granüllerin miktarına dayanıyordu. Yeni sınıflandırma, seyrek granüllü somatotrof adenomları düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (CAM 5.2) için tümör hücrelerinin % 70'inden fazlasında fibröz cisimler içeren tümörler olarak açıkça tanımlamaktadır (3).

2.8. Hipofiz Adenomlarında Klinik Belirti ve Bulgular

Hipofiz adenomları genellikle üç tip klinik belirti ile ortaya çıkarlar. Birinci tip klinik belirtiler PRL, GH, ACTH ve TSH (çok nadir) hipersekresyonları sonucunda görülen amenore-galaktore sendromu, akromegali veya gigantizm, Cushing hastalığı ve se-

konder hipertiroidizm belirtilerini içerir. Hipofiz adenomlarının % 70'i endokrin olarak aktiftirler, hipersekretuar endokrin durum varlığı en sık görülen prezentasyondur (37).

İkinci tip klinik belirtiler pitüiter yetersizliği içerir ve tipik olarak nontümöral pitüiter gland veya stalka bası yapan büyük tümörlerle beraberdir. Genel olarak pitüiter gland kronik kompresyon ve distorsiyonda bile olağanüstü fonksiyonel direnç gösterir. Ancak sonunda anterior pitüiter yetmezlik meydana gelir. Kronik kompresyona her bir pitüiter aksın gösterdiği tolerans farklıdır. Gonadotropolar etkiye en açık olan ve ilk etkilenenlerdir. Ondan sonra tirotrop, somatotrop ve kortikotrop fonksiyonlar sırasıyla etkilenir. Tümörün büyüklüğü veya glandın ya da stalkın basısının derecesi ne olursa olsun pitüiter adenomlar nadiren posterior pitüiter yetmezlikle prezente olurlar; bu durumun preoperatif varlığı neredeyse pitüiter adenom tanısını dışarıda bırakır. Pitüiter adenomlara eşlik eden hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, ama pitüiter apopleksi olduğunda akut, beklenmedik ve acil hayatı tehdit edici olabilir (37).

Üçüncü tip klinik belirtiler endokrinopati ile birlikte olsun ya da olmasın kitle etkisi semptomlarını içerir. Baş ağrısı genellikle ilk bulgudur ve trigeminal sinirin inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Bu tümörlerin en yaygın objektif bulgusu görme kaybıdır, suprasellar büyüyen tümörün anterior vizüel yollara basısının sonucudur. Vizüel disfonksiyonların birçok paterni görülmekle birlikte asimetrik bitemporal hemianopsi patognomonik olarak gözlenen defisittir. Görme alanı bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir (37).

2.8.1. Prolaktinoma

Prolaktinomalar, en sık görülen (%40-60) hipofiz adenomlarını oluşturur. Kadınlardaki prolaktinomaların büyük bölümünü mikroadenomlar, erkeklerdekini ise makroadenomlar oluşturur. Makroprolaktinomalar, mikroprolaktinomalara göre daha az görülür. Mikroprolaktinomalar genel olarak hipofiz bezinin lateral bölgesinde yer alır ve çevre dokuya mikroskopik invazyon gösterir. Makroprolaktinomalar ise intrasellar yerleşebileceği gibi, sfenoid sinüse, kavernöz sinüse ve suprasellar sisterne doğru uzanım gösterebilir (38).

Prolaktinomada tümör gelişiminden sorumlu mekanizma henüz bilinmemektedir. Embriyolojik gelişim sırasında hipofizer laktotrop kök hücrelerini etkileyen genetik mutasyonlar ve daha sonrasındaki gelişim evrelerinde çeşitli faktörlerin de etkisiyle oluşan prolaktin salgılayan hücrelerdeki kontrolsüz proliferasyonun prolaktinomaya sebep olduğu düşünülmektedir (39).

Klinik: Hiperprolaktinemi, sekonder amenore veya oligomenore ile başvurmuş hastaların %15-20'sinde, galaktore ve infertil hastaların %30'unda ve amenore-galaktoreli hastaların %75'inde tespit edilir. Erkeklerde en sık rastlanan yakınma libido azalması veya erektil disfonksiyondur, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca makroprolaktinomalarda adenom basısına bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopituitarizm semptomları da olabilir (38).

Tanı: Erkeklerde normal PRL değeri 20 ng/ml'nin, kadında ise gebelik ve emzirme dışında 25 ng/ml'nin altındadır. Hiperprolaktineminin nedenleri arasında ilk üç sırada ilaçlar (özellikle antipsikotikler, antidepresanlar ve trankilizanlar), primer hipotiroidi ve prolaktinoma yer almaktadır. Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına her iki cinsten ilaç kullanımı ve kadınlarda gebelik dışlanarak başlanmalıdır. Ardından tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (31).

Tümör boyu ve PRL seviyeleri iyi korelasyon gösterir ve bir makroadenomda PRL seviyeleri genellikle 200 ng/ml ve üzeridir. Eğer hipofiz MR'da tespit edilen makroadenom ile PRL seviyeleri arasında korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel bir adenom olabilir ve bu durumda PRL yüksekliği sap basısına bağlanır (31).

Prolaktinomada Tedavi: Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi şart değildir ancak hastaya yakın izlem yapılır, semptomatik olduklarında tedavi verilir. Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi endikasyonları tümörün basısına bağlı veya hiperprolaktineminin sebep olduğu infertilite, amenore/oligomenore, osteoporoz, rahatsız eden hirsutizm veya galaktore gibi semptomlardır. Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir (40).

Medikal tedavi ile PRL düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlemlenebilir. Menopoza giren hiperprolaktinemili kadınlarda PRL normalleşebilir, hiperprolaktinemi tedavisinin devamı açısından yeniden değerlendirilir. Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez,

takibe alınırlar. Şikâyeti olmayan ve gebelik istemeyen mikroadenomlarda eğer osteoporozu da yoksa medikal tedavi verilmeyebilir. Mikroadenomlar genellikle (%93) büyümmezler, uzun dönemde makroadenoma dönme ihtimalleri çok düşüktür ve %30'unda hiperprolaktinemi kendiliğinden kaybolur (40).

Radyoterapi, dopamin agonistlerine cevap alınmayan ya da cerrahi kür sağlanamayan oldukça nadir prolaktinomalı hastalara uygulanır. İdiyopatik hiperprolaktinemi semptomatik ise medikal tedavi verilir yoksa takip edilir (40).

Medikal tedavide kullanılan dopamin agonistleri: Bromokriptin, kabergolin, kinagolid, pergoliddir. Medikal tedavi ile fertilizasyon sağlanma oranı yaklaşık %90, normal prolaktin seviyesini sağlama oranı yaklaşık %80'dir (38).

Cerrahi endikasyonlar; makroadenomlarda nörolojik bulgularla birlikte olan apopleksi, medikal tedaviye cevapsızlık, gonadal fonksiyonu normale çevirmek için gerekli PRL düşüşünün sağlanamaması, nörolojik semptomlara neden olan kistik makroprolaktinomalar, yeterli PRL düşüşü sağlandığı halde tümör büyümesinin devam etmesi, medikal tedavi ile görme alanı defektinin düzelmemesi, makroadenomda gebelik istenmesi, hastanın tercihi olarak sıralanabilir (38).

2.8.2. Akromegali (Somatotrof adenom)

Akromegali büyüme hormonunun aşırı salınması sonucu hepatik IGF-1 seviyelerinin artışıyla gelişen klinik bir durumdur. İnsidansı yıllık olarak milyonda 3–4 hastadır. Prevalansı ise milyonda 38 ve 80 arasında seyir göstermektedir (41). Akromegalinin en sık sebebi büyüme hormonu salgılayan izole hipofizyal tümördür (%95 oranında). Az görülmekle birlikte McCune Albright sendromu, MEN-1, ailesel akromegali ile Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile beraber saptanmaktadır. Akromegalinin başlamasıyla tanı konulması arasındaki süre yaklaşık 5–10 yıl kadar sürebilmektedir (41).

Akromegali, büyüme hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir (41). Büyüme hormon düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal popülasyonun mortali-

te oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde IGF-1 değerlerinin yaş ve cinsiyet ile uyumlu normal değerlere indirilmesi de mortalite riskini azaltmaktadır (42).

GH ve IGF-1 hipersekresyonu ile ilgili çeşitli klinik bulgular sessizdir ve sıklıkla klinik olarak tanınabilmesi için 10 yıl veya daha fazla sürenin geçmesi gerekir. Akral kemiklerde büyüme sonucu frontal çıkıntı, el ve ayak ölçümlerinde artış, prognatizm ile birlikte mandibuler genişleme ve alt kesici dişler arasındaki boşlukta genişleme ortaya çıkar. Yumuşak doku şişmesi, topukta kalınlaşmaya, ayakkabı ve eldiven numaralarında büyümeye, yüzüklerin parmağı sıkmasına, kaba yüz hatlarına ve burunda büyümeye neden olur. Hiperhidroz, yağlı deri, artropati, kifoz, karpal tünel sendromu, halsizlik sık olarak karşılaşılan diğer klinik bulgular arasındadır. Çocuk ve adolesanlarda epifizyal uzun kemiklerin kapanmasından önce başlayan GH hipersekresyonu pitüiter jigantizime neden olur. Kardiyomegali, makroglossi ve tiroid bezinde büyüme gibi yaygın visseromegali ortaya çıkar (16).

GH fazlalığının en önemli klinik sonuçları kardiyovasküler sistem üzerinde görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda koroner kalp hastalığı, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda uyku apnesi mevcuttur. %25 hastada diyabetes mellitus gelişir (GH insülin karşıtı bir hormondur). Akromegalide kolon polipleri ve kolon kanseri sıklığı artmıştır. Total malignite 3 kat artmıştır ve başlıca kardiyovasküler ve serebrovasküler nedenler, maligniteler ve solunum hastalıklarına bağlıdır (16).

Tanı; Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelenildiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (43).

OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi akromegali tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile büyüme hormonu değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir (44). Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleri de göz önüne alınmalıdır. GH ve IGF-1

değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MR ile yapılmalıdır (44).

Tedavi; Akromegalide tedavi hedefleri arasında semptomların giderilmesi, hipofiz adenomunun kitle etkisinin ortadan kaldırılması (baş ağrısı, görme bozukluğu vs.), hipofiz fonksiyonunun sürdürülmesi, adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliğin ortadan kaldırılması, rekürrensün önlenmesi, GH/IGF-1' in biyokimyasal normalizasyonu yer alır. Mevcut tedavi yöntemleri: cerrahi, tıbbi tedavi ve radyoterapidir. Tedavi etme kararı ve kullanılan terapötik müdahale, multidisipliner bir ortamda her hasta için dikkatle tartışılmalıdır (44).

Akromegali tedavisinde temel tedavi tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan transsfenoidal hipofiz cerrahisidir. Bu cerrahi yöntemi büyüme hormonu düzeyinde hızlı düşme, yüksek başarı oranı, postoperatif hipofiz yetmezliği oranının az olması ve düşük cerrahi morbiditesi nedeniyle tercih edilmektedir. Aynı zamanda cerrahi mikroadenomlarda ve görme fonksiyonlarında azalma gibi bası semptomları olan makroadenomlarda ilk tedavi seçeneğidir (45).

Postoperatif değerlendirmede esas olarak 12. Haftada GH ve IGF-1 bakılır. GH > 1 ng/ml ise glukoz ile GH baskılama testi yapılır. Baskılama sonrası en düşük GH değeri >1 ng/mL ise hastalığın devam ettiği yorumu yapılır. Böyle bir durumda uzun etkili somatostatin analogları (SSA) tedavide kullanılabilir.

Eğer IGF-1 normalize olmamışsa, hastada halen rezidüel GH fazlalığı semptomu mevcutsa ve tekrar cerrahi yapılması endikasyonu yoksa medikal tedavi başlanması tavsiye edilir. İlk tedavi seçeneği hem GH düzeylerini azaltan hem de tümör boyutunu küçülten uzun etkili somatostatin analoglarıdır. Eğer uzun etkili somatostatin analogu ile kontrol sağlanamamışsa tedaviye dopamin agonisti veya pegvisomant (GH reseptör antagonisti) eklenir. Tümörün cerrahi olarak kür olma ihtimali düşükse veya hasta opere olmak istemiyorsa uzun etkili somatostatin analogları primer tedavide kullanılabilir (45).

Uzun etkili somatostatin analogları (oktreotid LAR, lanreotid otojel, pasireotid LAR) iyi tolere edilebilir ve olguların %70'inde IGF-1 düzeylerinin normale gelmesini sağlar (44).

Eğer medikal tedavi başarısızsa veya tolere edilememişse stereotaktik radyocerrahi tercih edilir. Medikal tedaviye rağmen tümör büyüyorsa, agresif adenom varsa, hasta medikal tedavinin maliyetinden kaçınıyorsa bu tedavi uygulanabilir (44).

Radyoterapi, cerrahi ve medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. Etkisinin gelişmesi yıllar alır. RT sırasında somatostatin analoglarının kesilmesi tavsiye edilir. Takipte IGF-1 normalize olunca medikal tedavi kesilebilir. Takipte ön hipofiz paneli yetmezlik yönünden takip edilmeli ve serebrovasküler olaylar ve kranial sinir patolojileri açısından uyanık olunmalıdır (45).

Takip; Her 3 ayda bir klinik ve IGF-1 düzeyi takip edilmelidir. Takiplerde random GH ya da OGTT-GH testi ek yarar sağlamaz. Tedavi hedefi; random GH<1 mcg/L ve normal IGF-1 düzeyidir. Eğer medikal tedavi ile kontrol sağlanmışsa takip aralığı 6 aya çıkarılabilir. Cerrahiden sonraki 12. hafta ve sonra ilk birkaç yıl, yılda 1 defa MR çekilmelidir (45).

2.8.3. Cushing hastalığı

Cushing sendromu (CS), ekzojen veya endojen olarak aşırı kortizole kronik maruziyetten kaynaklanan klinik belirti ve semptomların birlikteliğidir. Ekzojen Cushing sendromu, yaygın olarak dışarıdan alınan glukokortikoid ilaçların kullanılmasından kaynaklanır.

Endojen Cushing sendromu iki türe ayrılır: adrenokortikotropik hormona (ACTH) bağımlı ve ACTH'dan bağımsız. ACTH bağımlı Cushing sendromu hipofizer ya da ektopik olabilir. Nedeni çoğu kez hipofizer bir mikroadenomdur. ACTH bağımsız Cushing sendromu ise adrenal kökenlidir (46).

Cushing hastalığı; hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Endojen Cushing sendromunun %70 nedeni Cushing hastalığıdır. Cushing hastalığı 3. ve 4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Tedavi edilmediği durumda 5 yıllık mortalite %50'e kadar yükselebilir (47). Cushing hastalığı klinik bulguları, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanmasına bağlı oluşur. Santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Cilt ve cilt altı dokunun atrofisine bağlı ciltte incelme, mor renkli strialar, yüzde plethore ve kolay morarma görülür. Kas atrofisine sekonder kas güçsüzlüğü ve yorgunluk görülür. Proksimal miyopati

özellikle merdiven inip çıkmada veya oturup kalkma sırasında belirginleşir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikâr diyabet sık görülen klinik bulgulardır. Emosyonel labilite, anksiyete, depresyon sık rastlanır. İmmünyüpresyona bağlı tekrarlayan fungal enfeksiyonlar da görülebilir (47).

Tanı: Klinik bulguların bazen tipik olmaması ve biyokimyasal parametrelerdeki değişkenlikler Cushing hastalığı tanısında sorun yaratabilmektedir. Cushing hastalığında kortizol diurnal ritmi bozulmuştur. 1 mg deksametazon süpresyon testinde (DST); plazma kortizol seviyesinin 1.8 µg/dl'den fazla olması hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir. Depresyon, alkol kullanımı, morbid obezite ve akut hastalıklar ile fenitoin, fenobarbital ve rifampin gibi ilaçların kullanımı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Siklik Cushing hastalığı ve deksametazon klirensinin azalması ise yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Uyku esnasında gece yarısı kortizol değerinin 1.8 µg/dl'den fazla olması da Cushing hastalığını düşündürür. Tükürük kortizolu serum serbest kortizolünü yansıtmaktadır. Tanısal sensitivite ve spesifitesi yüksektir. 24 saatlik idrarda HPLC yöntemi ile bakılan idrar serbest kortizol seviyesinin 250-300 µg/24 saat olması Cushing hastalığını kuvvetle düşündürür (47). Şüpheli veya sınırda değerleri olan hastalarda 2 mg DST yapılır, serum kortizol seviyesinin yine 1.8 µg/dl'den fazla olması Cushing hastalığının göstergesi olarak değerlendirilir. Normal veya yüksek ACTH Cushing hastalığı veya ektopik Cushing sendromunu düşündürür. Cushing hastalığında 8 mg DST'de kortizol değerleri bazal değerlerin %50'sinden fazla baskılanırken Ektopik Cushing Sendromu veya adrenal kaynaklı Cushing Sendromunda baskılanma olmadığı kabul edilmektedir. Cushing hastalığında intravenöz olarak 100 µg veya 1 µg/kg CRH'ya ACTH cevabında %50'den fazla artış varken, Ektopik ACTH Sendromunda vakaların %90'ında cevap yoktur. İnférieur petrosal sinüs örnekleme ile hipofizer ACTH hipersekresyonu tanımlanabilir. İnférieur petrosal sinüslerdeki ACTH değerinin, perifer vendeki ACTH'a oranı 2'den fazla ise veya CRH testi ile bu oran 3'ten fazla ise Cushing hastalığı tanısı konulur (48).

Tedavi;

-Cerrahi

Hipofiz adenomunun transsfenoidal endoskopik selektif rezeksiyonu (selektif adenomektomi), %70-90'ında remisyon ile iyileşme imkânı sunan Cushing hastalığı için tercih edilen tedavidir. Adrenal adenom ve adrenokortikal karsinom için tek taraflı adrenalectomi endikedir ve ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi için önerilen ve küratif tedavi bilateral adrenalectomidir (46).

Bilateral adrenalectomi, tedaviye dirençli Cushing hastalığının tedavisinde son terapötik yöntemdir ve yüksek kortizol üretiminin kaynağını derhal ortadan kaldırmak için ağır hastalarda uygulanabilir. Her iki adrenal bezin rezeksiyonu kalıcı hipoadrenalizme neden olur ve hastalar ömür boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanına ihtiyaç duyar. Ayrıca, bu hastaların yaklaşık %50'sinde, hipofiz adenomunun genişlemesi, serum ACTH seviyelerinde artış ve artmış melanosit uyarıcı hormon sekresyonundan kaynaklanan deride hiperpigmentasyon ile birlikte Nelson sendromu geliştirme riski vardır. Hipofiz bezine radyasyon tedavisi Nelson sendromunun başlangıcını geciktirir (47).

ACTH üreten tümörün tamamen cerrahi olarak çıkarılması tedavi edicidir. Hasta ameliyat için uygun bir aday olmadığında, kortizol düzeylerini düşürmek için medikal tedavi kullanılabilir (46).

-Radyoterapi

Pitüiter adenomun tam cerrahi eksizyonu mümkün olmadığında (örneğin, kavernoöz sinüs veya optik kiazmayı infiltre eden veya iç karotis arterini çevreleyen adenoma) veya hasta ameliyatı reddederse, hipofiz bezine radyasyon tedavisi remisyon olasılığı sunmaktadır. Çoğu radyasyon tedavisi vakasında, tedavi süresi ile kortizol seviyelerinin normalleşmesi arasında önemli bir gecikme olur ve bu süre boyunca hiperkortizoleminin tıbbi tedavisini gerektirir (46).

-Medikal tedavi

Cushing sendromu için farmakoterapi, kortizol sentezini bloke etmek için adrenal bez üzerinde etki yapan (örn., ketokonazol ve metirapon), Cushing hastalığında ACTH sekresyonunu azaltan (örn., oktreotid ve pasireotid) veya bir glukokortikoid gibi davranarak kortizol etkisini bloke eden ilaçları (örneğin, mifepriston) içerir.

Bu ilaçlar cerrahiye veya radyoterapiye bir köprü olarak kullanılır. Cushing sendromunun tıbbi tedavisi aynı zamanda hipertansiyon, hiperglisemi ve elektrolit bozuklukları gibi hastalığın semptomlarını kontrol etmeyi amaçlamaktadır (46).

2.8.4. TSHoma (Tirotropin sekrete eden adenoma)

TSH salgılayan hipofiz adenomları nadir görülen tümörlerdir ve prevalans milyonda yaklaşık bir vakadır. TSH salgılayan adenomu olan hastalarda ilk olarak guatr ve hipertroidinin klinik semptomları bulunur. Daha ileri dönemde ise adenom boyutunun artması ile birlikte baş ağrısı ve görmede bozulma gibi bası semptomları ortaya çıkar. Literatürde yayınlanan hastaların pek çoğu TSH salgılayan hipofiz adenomu tanısı almadan daha önce yanlışlıkla tiroide yönelik cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi almıştır. TSH salgılayan hipofiz tümörleri yaygın olmadığı için, TSHoma'lı hastalar genellikle yanlış Graves hastalığı olarak teşhis edilir ve yanlış teşhis tümör boyutunun genişlemesine yol açabilir (49).

Hipertiroidi hastalarında normal veya yüksek TSH seviyeleri TSH salgılayan hipofiz adenomunun karakteristiğidir. Hormonal profil, yüksek düzeyde serbest tiroid varlığında baskılanmamış TSH ile karakterizedir. Serbest T4 yüksekliği ile birlikte uygunsuz şekilde TSH yüksekliğinin olması durumunda, TSH salgılayan adenomların dışında tiroid hormon direncinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. TRH testinin tanıda önemi vardır. TRH testine negatif cevap alınması TSH salgılayan adenom ihtimalini güçlendirirken, pozitif test tümöral TSH salgılanmasını ekarte ettirmez (50).

TSHoma'ların yaklaşık %75'i tek başına TSH salgılar, diğer ön hipofiz hormonlarının birlikte salgılanması TSHoma'ların yaklaşık %25' inde görülür (en sık büyüme hormonu veya prolaktin hipersekresyonu) (49).

TSHoma'nın cerrahi olarak çıkarılması çoğu hastada klinik ve biyokimyasal remisyona yol açar. Bununla birlikte, bazı tip adenomlar klinik heterojenliğe sahiptir ve tek başına cerrahi ile tedavi edilemez. Cerrahi başarısızlıklarda radyoterapi ve oktreotid tedavisi yüksek başarı oranına sahiptir (49).

2.8.5. Hipopitüitarizm

Hipopitüitarizm, bir veya daha fazla hipofiz hormonun yetersiz yapımı veya salınımı ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir.

Hipopitüitarizm primer ve sekonder olarak da sınıflandırılabilir. Primer hipopitüitarizm hipofizdeki hormon sekrete eden hücrelerin kaybı, hasarı ya da disfonksiyonu sonucu gelişen tabloya verilen isimdir. Sekonder hipopitüitarizm ise hipotalamus veya stalkın hipofiz ile vasküler ya da nöral bağlantısındaki kesilme sonucu hipofiz hormon sekresyonunda azalmaya yol açması durumudur (51).

Hipopitüitarizm, mortalite artışı ile ilişkilidir. Başlangıç akut veya sinsi olabilir ve yetişkinlikte en yaygın neden hipofiz adenomu, hipofiz cerrahisi veya radyoterapi ile tedavidir.

Hipopitüitarizm sebepleri; hipofizer veya hipotalamik kitle lezyonları, hipofiz cerrahisi, radyoterapi, travma veya vasküler hasar, infiltrasyon (sarkoidoz, tüberküloz, histiyozis-x vs.), enfeksiyon (viral, bakteriyel, fungal) dur (52).

Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna veya yıkıma bağlı gelişen hipopitüitarizmde hormon yetmezliği sıralaması zaman içinde GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. PRL sekresyonu en geç etkilenir. Çocukluk çağında başvuru nedeni büyüme geriliği iken, erişkinde hipogonadizm en erken semptomdur (52).

2.8.5.1. Santral adrenal yetmezlik

ACTH eksikliğinin bulguları nonspesifik olmakla birlikte en sık halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, miyalji ve konsantrasyon güçlüğü görülmektedir. Hiponatremi kortizol eksikliğinin neden olduğu renal serbest su klirensinde azalmaya bağlı olarak görülmektedir. Sabah 08.00-09.00 saatlerinde ölçülen serum kortizol düzeylerinin $<3 \mu\text{g/dL}$ olması adrenal yetmezlik tanısını doğrularken, $\geq 15 \mu\text{g/dL}$ tanıyı dışlar. Serum kortizol düzeyi $3-15 \mu\text{g/dL}$ arası değerlerde ACTH

uyarı testi yapılması önerilir ve ACTH uyarı sonrası 30 veya 60. dakikalarda pik kortizol seviyesinin 18.1 µg/dL altında olması adrenal yetmezlik tanısını doğrular (53).

2.8.5.2. Santral hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm TSH ya da TSH salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunda yetersizlik sonrası görülen hipotiroidi tablosudur ve genellikle diğer hormon eksiklikleri ile birlikte görülür. Halsizlik, soğuk intoleransı, iştah azalması, kabızlık, cilt kuruluğu en sık gözlenen semptom ve bulgulardır. Santral hipotiroidide serum TSH düzeyleri düşük, normal veya ılımlı yüksek olabilir. Primer hipotiroidinin aksine TSH ve serbest T4 düzeyleri birbirleriyle korele seyretmez. Düşük serum serbest T4 düzeyine düşük, normal TSH düzeylerinin eşlik etmesi hipofiz patolojisi varlığında santral hipotiroidi tanısını doğrular (54).

2.8.5.3. Santral hipogonadizm

Santral hipogonadizm erkeklerde düşük testosteron düzeylerine eşlik eden bozulmuş spermatogenez bulgularının varlığı ile karakterizedir. Düşük testosteron düzeyleri libido ve enerjide azalma ve sıcak basması şikâyetlerine neden olur. Premenopozal kadınlarda ise düşük serum östrojen seviyeleri ile birlikte oligomenore ya da amenore gibi ovulasyon bozukluğu bulguları, sıcak basması, vajinal atrofi görülür (55).

2.8.5.4. Santral (nörojenik) diyabetes insipidus

Arka hipofiz bezinden salgılanan ADH (vazopresin) ve oksitosin hormonlarından ADH eksikliği en sık klinik bulguya yol açar. Santral diyabetes insipidus olarak adlandırılan ADH eksikliğinin başlıca bulguları poliüri, polidipsi ve noktüridir. Altta yatan hastalığın şiddetine göre başlangıcı akut ya da kronik olabilmektedir. Eşlik eden santral adrenal yetmezlik varlığında ADH salınımı artabileceğinden Dİ semptomlarında iyileşme gözlemlenebilmekte ve kortizol replasmanı sonrası bulgular aşikâr hale gelebilmektedir. Santral Dİ tanısında poliürisi olan hastalarda eş zamanlı serum ve idrar osmolarite ölçümü önerilir. Poliüri 24 saatte >50 mL/kg idrar miktarı olarak tanımlanır. Semptom ve bulgular varlığında hastalığın tanısı su kısıtlama testi ile konulmaktadır.

Hipopituitarizmde replasman tedavisi tiroksin, hidrokortizon, seks steroidleri, büyüme hormonu ve desmopressin şeklinde mevcuttur. Başlangıç akutsa, önce kortizol eksikliği yerine konmalıdır.

Sonuç olarak; hipopituitarizm mortalitesi olabilen, heterojen etyolojiye sahip bir hastalıktır. Tanıda uyarı testinin gerekli olduğu BH ve ACTH eksikliği dışında tanı bazal hormon testlerinin ölçümü ile konulabilmektedir. Fizyolojik ve uygun dozlarda hidrokortizon, tiroid ve gonadal hormon replasman tedavileri ile mortalite üzerindeki kötü etkiler önlenir. Bu nedenle, özellikle büyüyen hipofiz adenom varlığı, gebelik arzusu, hipofizer apopleksi gibi durumlar başta olmak üzere hipopituitarizmli hastalar bu konuda deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmelidir (52).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında nüks/rezidü hipofiz adenomu nedeniyle reopere olan hastaların hastane otomasyon kayıt sistemine kayıtlı verilerinin geriye dönük olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışma için OMÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/12/2019 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/1025 sayılı karar ile onay alınmıştır (OMU KA EK 2019/897).

3.1. Hasta Seçimi

Belirtilen tarihler arasında hipofiz adenomu nedeniyle opere olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, adenom boyutu, kavernoöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu, başvuru şikâyeti, komplikasyon gelişip gelişmediği, post-op medikal tedavi ihtiyacı, radyoterapi/gama knife tedavi alıp almadığı ve patoloji raporları incelenmiştir. OMÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda hipofiz adenomlarının tiplendirilmesinde güncel yaklaşımda GATA-3, östrojen reseptörü, CAM 5.2, GH, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH immünohistokimyasal boyaları ve proliferasyon indeksini belirlemek için ki-67 immünohistokimyasal boyası kullanılmaktadır. Rezi-dü/nüks nedeniyle reopere olan hastaların ilk ve ikinci ameliyat patoloji preparatları tekrar değerlendirilerek tip tayini için eksik olduğu belirlenen veya o günün şartlarında mevcut olmayan immünohistokimyasal boyalar, Ventana BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında çalışılarak tanı teyidi/tespiti yapılmıştır. Ayrıca bu hastaların patoloji preparatlarında mitotik indeks ve histopatolojik invazyon da değerlendirilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırma testlerinden hangi testin kullanılacağını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren iki kategorili değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen iki kategorili değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip normal dağılım gösteren değişkenler için Anova testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-Kare testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde operasyon sonrası patolojik tanı ile hipofiz adenomu tanısı kesinleşen 200 hasta incelenmiştir. Ayrıca Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların (30 hasta) patoloji preparatları WHO'nun 2017 yılında yayınladığı yeni sınıflandırma kriterlerine göre tekrar değerlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ile hipofiz adenomu tanısı almış hastalar, opere olmayan hastalar ve medikal tedavi ile takip edilen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Bu çalışma toplam 200 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hasta grubunun %56'sını kadın hastalar ve %44'ünü erkek hastalar oluşturmuştur. Hastaların cinsiyete göre dağılımları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Patolojik tanı ile hipofiz adenomu tanısı alan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Hasta Sayısı (n=200)	
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	112	56,0
Erkek	88	44,0
Toplam	200	100

Hastaların genel yaş ortalaması $46,75 \pm 13,52$ yıl; kadın hastaların yaş ortalaması $48,78 \pm 14,12$ yıl ve erkek hastaların yaş ortalaması $45,15 \pm 12,87$ yıl olarak elde edilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Hastaların yaş ortalaması (yıl)

	Ortalama	SS
Genel	46,75	13,52
Kadın	48,78	14,12
Erkek	45,15	12,87

Çalışmaya dahil edilen hastaların %28 ile en yüksek dilimini 50-59 yaş arası hastalar oluştururken, en düşük dilimini %1,5 ile 70 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<20 yaş	6	3,0
20-29	18	9,0
30-39	40	20,0
40-49	39	19,5
50-59	56	28,0
60-69	38	19,0
>70	3	1,5
Toplam	200	100

Yirmi yaşından küçük hasta grubunda kadın erkek oranı eşit bulunmuştur. 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 yaş aralığında kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla iken, 60-69 yaş aralığında erkek hasta sayısı daha fazladır. 70 yaş üstünde de erkek hasta hakimiyeti mevcuttur. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı **Tablo 4**'de verilmiştir.

Tablo 4. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	Kadın		Erkek		Toplam n	Oran
	n	%	N	%		
<20 yaş	3	50	3	50	6	3,0
20-29	11	61,1	7	38,9	18	9,0
30-39	25	62,5	15	37,5	40	20,0
40-49	24	61,5	15	38,5	39	19,5
50-59	32	57,1	24	42,9	56	28,0
60-69	17	44,7	21	55,3	38	19,0
>70	0	0,0	3	100,0	3	1,5

Hastaların kliniğe başvuru şikâyetleri endokrin semptomlar (ellerde ayaklarda büyüme, yüz hatlarında kabalaşma, adet düzensizliği, libido kaybı, erektil disfonksiyon,

galaktore, hirsutismus, ödem, bulantı, baş dönmesi, depresyon, psikoz vs) ve bası semptomları (baş ağrısı, görme alan defekti, çift görme vs) olarak sınıflandırılmıştır. 109 hasta endokrin semptom ile başvururken, 83 hasta bası semptomları ile kliniğe başvurdu. 8 hastanın başvuruda herhangi bir semptomu yoktu (**Tablo 5**).

Tablo 5. Hastaların başvuru semptomlarına göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bası semptomu	83	41,5
Endokrin semptomu	109	54,5
Asemptomatik	8	4,0

Çalışmamızdaki hastaları klinik tanılarına göre değerlendirdiğimizde 142 hasta fonksiyonel adenom, 58 hasta nonfonksiyone adenoma sahipti. 78 hasta (%39) akromegali, 34 hasta (%17) Cushing sendromu, 22 hasta (%11) prolaktinoma, 6 hasta (%3) hipofizer yetmezlik, 2 hasta (%1) hipogonadizm klinik tanısına sahipti (**Tablo 6**).

Tablo 6. Hastaların klinik tanıya göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akromegali	78	39,0
Nonfonksiyone	58	29
Cushing Sendromu	34	17,0
Prolaktinoma	22	11
Hipofizer yetmezlik	6	3
Hipogonadizm	2	1
Toplam	200	100

Çalışmamıza dahil edilen hastaların eski hipofiz adenomu sınıflandırmasına göre (WHO 2004) raporlanan patoloji sonuçları incelendiğinde 81 hasta (%40.5) somatotrop adenom, 36 hasta (%18) kortikotrop adenom, 35 hasta (%17.5) gonatotrop adenom, 24 hasta (%12) laktotrop adenom, 5 hasta (%2.5) null cell adenom tanısı almıştır. 19 hastada ise hipofiz adenomu tanısı kesinleştirilmiş fakat teknik yetersizlikler nedeniyle grup kategorize edilememiştir (**Tablo 7**).

Tablo 7. Hastaların patolojik tanıya göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Somatotrop Adenom	81	40,5
Kortikotrop Adenom	36	18
Gonadotrop Adenom	35	17,5
Laktotrop adenom	24	12,0
Null cell adenom	5	2,5
Hipofiz adenom(kategorize edilemeyen)	19	9,5

Patolojik tanı ile somatotrop adenom tanısı alan 81 hastanın 50'si (%61.7) kadın, 31'i (%38.3) erkekti. Gonadotrop adenom tanısı alan 35 hastanın 6'sı (%17.1) kadın, 29'u (%82.9) erkekti. Kortikotrop adenom tanısı alan 36 hastanın 30'u (%83.3) kadın, 6'sı (%16.7) erkekti. Laktotrop adenom tanısı alan 24 hastanın 12'si (%50) kadın, 12'si (%50) erkekti. Null cell adenom tanısı alan 5 hasta mevcuttu. 4'ü (%80) kadın, 1 tanesi (%20) erkekti. Bu sonuçlara göre cinsiyet ile patolojik tanı arasında %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Sonuçlar **Tablo 8**'te verilmiştir.

Tablo 8. Cinsiyet ile patolojik tanı arasındaki ilişki

	Kadın		Erkek		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Somatotrop adenom	50	61,7	31	38,3	0,000*
Gonadotrop adenom	6	17,1	29	82,9	
Kortikotrop adenom	30	83,3	6	16,7	
Laktotrop adenom	12	50,0	12	50,0	
Null cell adenom	4	80,0	1	20,0	
Hipofiz adenom (kategorize edilemeyen)	10	52,6	9	47,4	

Hipofiz adenomu tanısı alan hastaların %70,4'ünün makroadenom, %20,6'sının mikroadenom ve %9'unun dev adenom olduğu belirlenmiştir. Bir hastanın ameliyat ön-

cesi hipofiz MR görüntülemesinde hipofizde adenom tespit edilememiş, kliniği Cushing hastalığı ile uyumlu olması ve laboratuvar bulgularla desteklenmesi üzerine opere edilmiş ve patolojik tanı ile kesinleşmiş kortikotrop adenom tanısı almıştır. (**Tablo 9**).

Tablo 9. Adenom boyutu oranları

Adenom boyutu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	41	20,6
Makroadenom	140	70,4
Dev adenom	18	9,0

Tablo 10. Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşları arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı (n)	\bar{X}	SS	p-değeri
Mikroadenom	41	41,02	13,85	0,007*
Makroadenom	140	48,52	12,92	
Dev adenom	18	47,39	13,47	

Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşları karşılaştırılmış ve sonuçlar yukarıdaki tabloda verilmiştir. Mikroadenomu olan hastaların yaş ortalaması $41,02 \pm 13,85$ yıl; makroadenomu olan hastaların yaş ortalaması $48,52 \pm 12,92$ yıl ve dev adenomu olan hastaların yaş ortalaması $47,39 \pm 13,47$ yıl olarak elde edilmiş olup bu farkların %95 istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0,05$) (**Tablo 10**). Hangi adenom boyutu grupları arasında fark olduğunu belirlemek için ikili karşılaştırma testi yapılmış ve sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 11**).

Tablo 11. Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşlarının ikili karşılaştırma sonuçları

İkili Karşılaştırma	p-değeri
Mikroadenom – Makroadenom	0,004*
Mikroadenom – Dev adenom	0,204
Makroadenom – Dev adenom	0,937

Mikroadenom ile makroadenom grupları arasında görülme yaşı açısından anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Diğer taraftan dev adenom ile hem mikroadenom hem de makroadenom grupları arasında fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (**Tablo 11**).

Çalışma grubundaki hastalarımızın klinik tanısı ile adenom boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde; akromegali tanısı alan hastaların %78.2'si makroadenom, %19.2'si mikroadenom ve %2.6'sı dev adenoma sahipti. Cushing hastalığı tanısı alan hastaların %57.6 ile çoğunluğu mikroadenom, %42.4'ü makroadenoma sahipti. Çalışmamızdaki Cushing hastalığı tanısı alan hastalardan dev adenoma sahip olan hasta yoktu. Prolaktinoma tanılı hastaların %63.6'sı makroadenom, %27.3'ü dev adenom ve %9.1'i mikroadenoma sahipti. Nonfoksiyone adenom ile takipli hastaların %75.9'u makroadenom, %17.2'si dev adenom ve %6.9'u mikroadenoma sahipti. Bu sonuçlara göre adenom boyutu ile klinik tanı arasında %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Sonuçlar **Tablo 12**'de verilmiştir.

Tablo 12. Adenom boyutu ile klinik tanı arasındaki ilişki

	Mikroadenom		Makroadenom		Dev Adenom		p değeri
	n	%	N	%	n	%	
Akromegali	15	19,2	61	78,2	2	2,6	0,048*
Cushing Hastalığı	19	57,6	14	42,4	0	0,0	
Prolaktinoma	2	9,1	14	63,6	6	27,3	
Nonfonksiyone	4	6,9	44	75,9	10	17,2	
Hipogonadizm	0	0,0	2	100,0	0	0,0	
Parsiyel hipofizer yetmezlik	1	16,7	5	73,3	0	0,0	

Adenom boyutu ile fonksiyonalite arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve sonuçlar **Tablo 13**'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre adenom boyutu ile fonksiyonalite arasında %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 13. Adenom boyutu ile fonksiyonalite ilişkisi

	Mikroadenom		Makroadenom		Dev adenom		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Fonksiyonel	37	26,2	96	68,1	8	5,7	0,000*
Nonfonksiyonel	4	6,9	44	75,9	10	17,2	

Fonksiyonalite ile hipofiz adenomu görülme yaşı karşılaştırılmış ve sonuçlar **Tablo 14**'de verilmiştir. Fonksiyonel adenom olanların ortanca değeri 45 ve nonfonksiyonel adenom olanların ortanca değeri 54 olarak elde edilmiş olup bu farkın %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.005$).

Tablo 14. Fonksiyonalite ile yaş arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı (n)	Ortanca	Min-Mak	p-değeri
Fonksiyonel adenom	142	45,0	15-73	0,004*
Nonfonksiyonel adenom	58	54,0	16-70	

Klinik tanıda nonfonksiyonel adenomu olan hastaların adenom boyutları değerlendirildiğinde %75.9'u makroadenom, %17.2'si dev adenom, %6.9'u mikroadenoma sahipti.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar klinik gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Kliniği akromegali ile uyumlu olan 78 hastanın 47'si (%60.3) kadın, 31'i (%39.7) erkekti (**Tablo 15**). 61 hasta (%78.2) makroadenoma, 15 hasta (%19.2) mikroadenoma, 2 hasta (%2.6) da dev adenoma sahipti (**Tablo 16**).

Tablo 15. Akromegali hastalarının cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	47	60,3
Erkek	31	39,7
Toplam	78	100,0

Tablo 16. Akromegali hastalarının adenom boyut dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	15	19,2
Makroadenom	61	78,2
Dev adenom	2	2,6

Akromegali tanısı alan hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde 48 hasta (%61.5) ellerde ayaklarda akrall büyüme şikâyeti ile başvurmuştur. 17 hasta (%21.8) baş ağrısı şikâyeti ile, 4 hasta (%5.1) görme alan defekti ile başvurmuştur. Hastaların başvuru şikâyetleri ile cinsiyetleri arasında karşılaştırma yapılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.649) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Akromegali hastalarının başvuru şikâyetlerinin ve cinsiyet oranlarının dağılımı

Başvuru Şikâyeti	Şikâyet sıklığı		Kadın		Erkek		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Ellerde ayaklarda büyüme	48	61,5	28	58,3	20	41,7	0,649
Baş ağrısı	17	21,8	10	58,8	7	41,2	
Görme alan Defekti	4	5,1	3	75,0	1	25,0	
Aktif şikâyet yok	3	3,8	1	33,3	2	66,7	
Diğer	6	7,7	5	83,3	1	16,7	

Klinik tanıda akromegali tanısı alan hastaların yaş ortalaması 45.81 yıl bulunmuş ve pre-op IGF-1 medyan değeri 748.00 ng/ml bulunmuştur.

Çalışmamızda Cushing hastalığı klinik tanısını alan 34 hasta mevcuttu. Hastaların 28'i (%82.4) kadın ve 6'sı (%17.6) erkekti (**Tablo 18**). Adenom boyutları değerlendirildiğinde 19 hastada (%57.69) mikroadenom, 14 hastada (%42.4) makroadenom mevcuttu (**Tablo 19**).

Tablo 18. Cushing hastalığı tanılı hastaların cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	n	%
Kadın	28	82,4
Erkek	6	17,6
Toplam	34	100,0

Tablo 19. Cushing hastalığı olanların adenom boyut ilişkisi

	Hasta Sayısı	
	n	%
Mikroadenom	19	57,6
Makroadenom	14	42,4

Cushing hastalığı tanısı alan hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde 12 hasta (%35.3) kilo artışı şikâyeti ile başvurmuştur. 7 hasta (%20.6) baş ağrısı şikâyeti ile, 5 hasta (%14.7) adet düzensizliği şikâyeti ile, 3 hasta (%8.8) hirsutismus şikâyeti ile, 2 hasta (%5.9) ödem şikâyeti ile başvurmuştur. Kilo artışı şikâyeti ile başvuran 12 hastanın 6'sı kadın ve 6'sı erkekti. Kilo artışı, baş ağrısı, hirsutismus, ödem ve adet düzensizliği ile başvuran hastaların tamamı kadındı. Hastaların başvuru şikâyetleri ile cinsiyetleri arasında karşılaştırma yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Cushing hastalığı başvuru şikâyetlerine göre dağılımı

Başvuru Şikâyeti	Şikâyet sıklığı		Kadın		Erkek		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Kilo artışı	12	35,3	6	50,0	6	50,0	0,034*
Baş ağrısı	7	20,6	7	100,0	0	0,0	
Hirsutismus	3	8,8	3	100,0	0	0,0	
Ödem	2	5,9	2	100,0	0	0,0	
Adet düzensizliği	5	14,7	5	100,0	0	0,0	
Diğer	4	11,8	4	100,0	0	0,0	
Aktif şikâyeti yok	1	2,9	1	100,0	0	0,0	

Cushing hastalığı tanısı alan hastaların yaş ortalaması 39.15 yıl, ameliyat öncesi medyan ACTH değeri 55.65 pg/ml bulunmuştur.

Prolaktinoma tanısı alan 22 hastanın 12'si (%54.5) kadın ve 10'u (%45.5) erkekti (**Tablo 21**). Adenom boyutları incelendiğinde 14 hastada makroadenom (%63.6), 6 hastada dev adenom (%27.3), 2 hastada mikroadenom (%9.1) mevcuttu (**Tablo 22**).

Tablo 21. Prolaktinomalı hastaların cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Kadın	12	54,5
Erkek	10	45,5
Toplam	22	100

Tablo 22. Prolaktinoma hastaların adenom boyut dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	2	9,1
Makroadenom	14	63,6
Dev adenom	6	27,3

Klinik tanıda prolaktinoma tanısı alan hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde 8 hasta (%36.4) baş ağrısı şikâyeti ile başvurmuştur. 4 hasta (% 18.2) görme alan defekti şikâyeti ile, 2 hasta (%9.1) galaktore şikâyeti ile, 8 hasta (%36.4) diğer şikâyetler (adet düzensizliği, libido kaybı, erektil disfonksiyon, kilo artışı) ile başvurmuştur. Hastaların başvuru şikâyetleri ile cinsiyetleri arasında karşılaştırma yapılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.649$) (**Tablo 23**).

Tablo 23. Prolaktinomalı hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı

Başvuru şikâyeti	Şikâyet sıklığı		Kadın		Erkek		P değeri
	n	%	n	%	n	%	
Galaktore	2	9,1	2	100,0	0	0,0	0,438
Baş ağrısı	8	36,4	4	50,0	4	50,0	
Görme alan defekti	4	18,2	1	25,0	3	75,0	
Diğer	8	36,4	5	62,5	3	37,5	

Prolaktinoma klinik tanısına sahip hastaların yaş ortalaması 47.32 yıl idi. Ameliyat öncesi prolaktin medyan değeri 256.00 ng/ml idi.

Klinik tanıda nonfonksiyone hipofiz adenomu olarak takip edilen 58 hastamız mevcuttu. Bu hastaların 35'i (%60.3) erkek ve 23'ü (%39.7) kadındı (**Tablo 24**). Adenom boyutları değerlendirildiğinde 44 hasta (%75.9) makroadenoma sahipti. 10 hasta (%17.2) dev adenoma ve 4 hasta (%6.9) mikroadenoma sahipti (**Tablo 25**).

Tablo 24. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Kadın	23	39,7
Erkek	35	60,3
Toplam	58	100,0

Tablo 25. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların adenom boyut ilişkisi

	Hasta Sayısı	
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	4	6,9
Makroadenom	44	75,9
Dev adenom	10	17,2

Klinik tanıda nonfonksiyone hipofiz adenomu tanısı alan hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde 22 hasta (%37.9) baş ağrısı şikâyeti ile başvurmuştur. 20 hasta (%34.5) görme alan defekti şikâyeti ile, 4 hasta (%6.9) diğer şikâyetler (adet düzensizliği, libido kaybı, erektil disfonksiyon, kilo artışı) ile başvurmuştur. 4 hastanın (%6.9) başvuruda şikâyeti mevcut değildi. Hastaların başvuru şikâyetleri ile cinsiyetleri arasında karşılaştırma yapılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.550$) (**Tablo 26**).

Tablo 26. Klinik tanısı nonfonksiyone adenom olan hastaların başvuru şikâyetleri

Başvuru şikâyeti	Şikâyet sıklığı		Kadın		Erkek		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Baş ağrısı	22	37,9	8	36,4	14	63,6	0,550
Görme alan defekti	20	34,5	7	35,0	13	65,0	
Aktif şikâyet yok	4	6,9	1	25,0	3	75,0	
Diğer	12	20,7	7	58,3	5	41,7	

Çalışmamızda saptadığımız nonfonksiyone adenomlar patoloji sonucuna göre sınıflandırılmıştır. 28 hasta (%48.3) gonadotrop adenom tanısı almıştır. 16 hastanın (%27.6) patolojik olarak hipofiz adenom tanısı kesinleşmiş fakat alt tip kategorizasyonu teknik yetersizlikler nedeniyle yapılamamıştır. 5 hasta (%8.6) somatotrop adenom, 5 hasta (%8.6) null cell adenom, 2 hasta (%3.4) kortikotrop adenom ve 2 hasta (%3.4) laktotrop adenom tanısı almıştır. Gonadotrop adenom tanısı alan 28 hastanın 23'ü (%82.1) erkek ve 5 'i (%17.9) kadındı. Kortikotrop adenom tanısı alan 2 hastamız kadındı. Laktotrop adenom tanısı alan 2 hastamız erkekti. Somatotrop tanısı alan 5 hastamızdan 4'ü (%80) kadın 1'i (%20) erkekti. Null cell adenom tanısı alan 5 hastamızdan 4'ü (%80) kadın 1'i (%20) erkekti. Nonfonksiyone hipofiz adenomlarının patolojik tanıları ile cinsiyet arasında karşılaştırma yapıldığında %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.005$) (Tablo 27).

Tablo 27. Klinik tanıda nonfonksiyone adenomu olanların patoloji tanı dağılımı

	Toplam		Kadın		Erkek		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Gonadotrop adenom	28	48,3	5	17,9	23	82,1	0,001*
Somatotrop adenom	5	8,6	4	80	1	1,0	
Kortikotrop adenom	2	3,4	2	100,0	0	0,0	
Laktotrop adenom	2	3,4	0	0,0	2	100,0	
Null cell adenom	5	8,6	4	80,0	1	20,0	
Hipofiz adenom (kategorize edilemeyen)	16	27,6	8	50,0	8	50,0	

Çalışmaya alınan tüm hastaların operasyon sonrası 3. ayda hipofiz MR'ları değerlendirilmiştir. Hastaların %71'inde (142 hasta) post-op görüntülemelerde rezidü dokusu mevcuttu. Hastaların %29'unda (58 hasta) post-op görüntülemelerde rezidü yoktu (**Tablo 28**).

Tablo 28. Ameliyat sonrası görüntülemelerde rezidü doku oranları

	Hasta Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Rezidü yok	58	29,0
Rezidü var	142	71,0

Hastaların ameliyat sonrası 3. ayda çekilen Hipofiz MR görüntülerinde rezidü oranları ile ameliyat öncesi çekilen hipofiz MR'da adenom boyutu arasındaki ilişki incelenmiştir. Ameliyat öncesi hipofiz MR'da mikroadenom tespit edilen 41 hastanın 23'ünde (%56.1) post-op 3. ay hipofiz MR'da rezidü yoktu. Mikroadenoma sahip 18 hastada (%43.9) post-op görüntülemelerde rezidü mevcuttu. Preop değerlendirmede makroadenoma sahip olan 140 hastanın 107'sinde (%76.4) rezidü mevcuttu. 33 hastada (%23.6) post-op görüntülemelerde rezidü yoktu. Preop değerlendirmede dev adenom tespit edilen 18 hastanın 17'sinde (%94.4) rezidü vardı. Yalnızca 1 hastada

(%5.6) rezidü yoktu. Ameliyat öncesi çekilen hipofiz MR’da tespit edilen adenom boyutu ile post-op 3.ayda çekilen hipofiz MR’da rezidü doku oranları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamda anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$) (**Tablo 29**).

Tablo 29. Ameliyat öncesi hipofiz MR’da tespit edilen adenom boyutu ile post-op 3. ayda çekilen hipofiz MR’da tespit edilen rezidü oranları arasındaki ilişki

	Ameliyat sonrası 3.ayda çekilen hipofiz MR				P değeri
	Rezidü yok		Rezidü var		
Adenom boyutu	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Mikroadenom	23	56,1	18	43,9	0,000*
Makroadenom	33	23,6	107	76,4	
Dev adenom	1	5,6	17	94,4	

Patolojik tanı ile hipofiz adenomu tanısı doğrulanan çalışmamıza aldığımız 200 hastamızın 181’i (%90.5) radyoterapi veya gama knife tedavi almamıştı. Değerlendirdiğimiz hastalarımızın 19’u (%9.5) radyoterapi/gama knife almıştır (**Tablo 30**).

Tablo 30. Operasyon sonrası radyoterapi / Gama knife tedavi oranları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Radyoterapi/Gama knife almış	19	9,5
Radyoterapi/Gama knife almamış	181	90,5

Operasyon sonrası radyoterapi/gama knife tedavi alan hastaların patolojik tanı dağılımları incelenmiştir. Post-op radyoterapi/gama knife tedavi alan 19 hastanın 11’i (%57.9) somatotrop adenom idi. 5 hasta (%26.3) kortikotrop adenoma sahipti. 1 hasta (%5.3) gonadotrop adenom, 1 hasta (%5.3) laktotrop adenom, 1 hasta (%5.3) null cell adenoma sahipti. Bu sonuçlara göre adenom tipi ile post-op radyoterapi/gama knife tedavi alma durumu arasında %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte %90 güven seviyesinde anlamlı bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir ($p=0.10$) (**Tablo 31**).

Tablo 31. Radyoterapi / Gama knife alanların patolojik tanı dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gonadotrop adenom	1	5,3
Somatotrop adenom	11	57,9
Kortikotrop adenom	5	26,3
Laktotrop adenom	1	5,3
Null cell adenom	1	5,3

Çalışmamıza aldığımız 200 hastamızın 6'sı (%3) vefat etmiştir. Ölüm sebebi hiçbirinde hipofiz adenomu veya cerrahide gelişen herhangi bir komplikasyonla ilişkilendirilememiştir. Ortalama ölüm yaşı 53.5 ± 11.43 yıl bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen 200 hastamızın operasyon öncesi hipofiz MR değerlendirmelerinde kavernoöz sinüs invazyonu 154 hastada (%77) yoktu, 46 hastamızda (%23) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen 200 hastamızın operasyon öncesi hipofiz MR değerlendirmelerinde 155 hastamızda (%77.5) optik sinir invazyonu yoktu ve 45 hastamızda (%22.5) optik sinir invazyonu mevcuttu.

Hipofiz adenomu nedenli opere olan hastaların komplikasyon oranları değerlendirilmiştir. 169 hastada (%84.5) herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. 20 hastada (%10) ameliyat sonrası hipopituitarizm gelişmiştir. 5 hastada (%2.5) rinore gelişmiştir. 3 hastada (%1.5) diyabetes insipidus gelişmiş, 1 hastada epistaksis ve 1 hastada da derin ven trombozu sonrası pulmoner emboli gelişmiştir (**Tablo 32**).

Tablo 32. Operasyon sonrası komplikasyon oranları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Rinore	5	2,5
Epistaksis	1	0,5
Hipopituitarizm	20	10,0
Diyabetüs insipidus	3	1,5
DVT ve pulmoner emboli	1	0,5
Diğer	1	0,5
Yok	169	84,5

Hastaların post-op takiplerinde 107 hastanın (%53.5) medikal tedavi ihtiyacı olmuştur, 93 hasta (%46.5) ise ameliyat sonrası medikal tedaviye ihtiyaç duymamıştır.

Çalışmamızda şimdiye kadar verdiğimiz bulgular Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Hastanesinde hipofiz

adenomu nedenli opere olmuş ve patolojik tanı ile hipofiz adenomu tanısı kesinleşmiş hastaların bulguları idi. Bu bölümden sonra vereceğimiz bulgular Ocak 2009 ile Kasım 2019 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların (birden fazla kez cerrahi operasyon geçiren hastaların) bulgularıdır.

Çalışma kapsamımıza aldığımız 200 hastanın 30'u (%15) birden fazla kez nüks/rezidü nedenli opere olmuş iken 170 hasta (%85) bir kez opere olmuştur.

Nüks/rezidü nedenli birden fazla kez opere olan hastaların 16'sı (%53.3) kadın, 14'ü (%46.7) erkekti (**Tablo 33**). Hastaların yaş ortalaması 43.7 ± 13.41 yıl idi.

Tablo 33. Nüks / rezidü nedenli reopere olan hastaların cinsiyet dağılımı

	Hasta Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	16	53,3
Erkek	14	46,7
Toplam	30	100,0

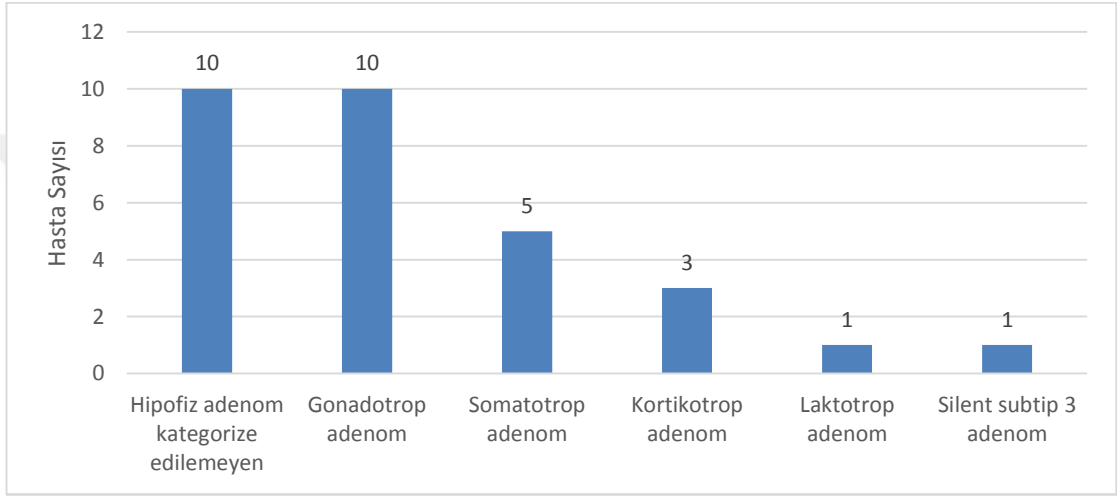
Reopere olan hastalar operasyon öncesi değerlendirme amaçlı çekilen hipofiz MR' daki adenom boyutuna göre değerlendirildiğinde; 21 hasta (%70) makroadenoma, 7 hasta (%23.3) dev adenoma, 2 hasta (%6.7) mikroadenoma sahipti (**Tablo 34**).

Tablo 34. Reopere olan hastaların adenom boyutu ilişkisi

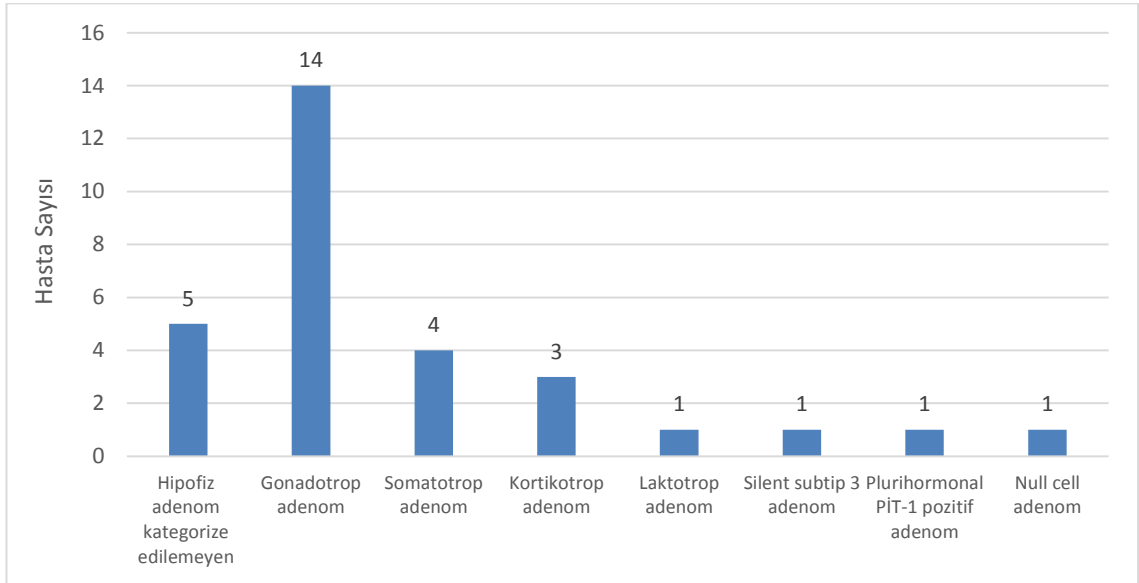
	Hasta Sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mikroadenom	2	6,7
Makroadenom	21	70,0
Dev adenom	7	23,3
Toplam	30	100

Fakültemizde reopere olan hastaların ilk patoloji preparatları eski sınıflandırma kriterlerine göre (WHO 2004) değerlendirildiğinde; 10 hasta (%33.3) gonadotrop adenom, 5 hasta (%16.8) somatotrop adenom, 3 hasta (%10) kortikotrop adenom, 1 hasta (%3.3) laktotrop adenom, 1 hasta (%3.3) silent subtip 3 adenom tanısı almıştı. 10 hastanın patolojik olarak hipofiz adenomu tanısı kesinleşmiş fakat teknik yetersizlik-

ler ve eksik boyalar nedeniyle alt tip kategorizasyonu yapılamamıştı (Şekil 1). Hastaların ikinci operasyondaki patoloji preparatları eski sınıflandırma kriterlerine göre (WHO 2004) değerlendirildiğinde; 14 hasta (%46.7) gonadotrop adenom, 4 hasta (%13.4) somatotrop adenom, 3 hasta (%10) kortikotrop adenom, 1 hasta (%3.3) laktotrop adenom, 1 hasta (%3.3) silent subtip 3 adenom, 1 hasta (%3.3) plurihormonal PİT-1 pozitif adenom, 1 hasta (%3.3) null cell adenom tanısı almıştı. 5 hastanın patolojik olarak hipofiz adenomu tanısı kesinleşmiş fakat teknik yetersizlikler ve eksik boyalar nedeniyle alt tip kategorizasyonu yapılamamıştı (Şekil 2).

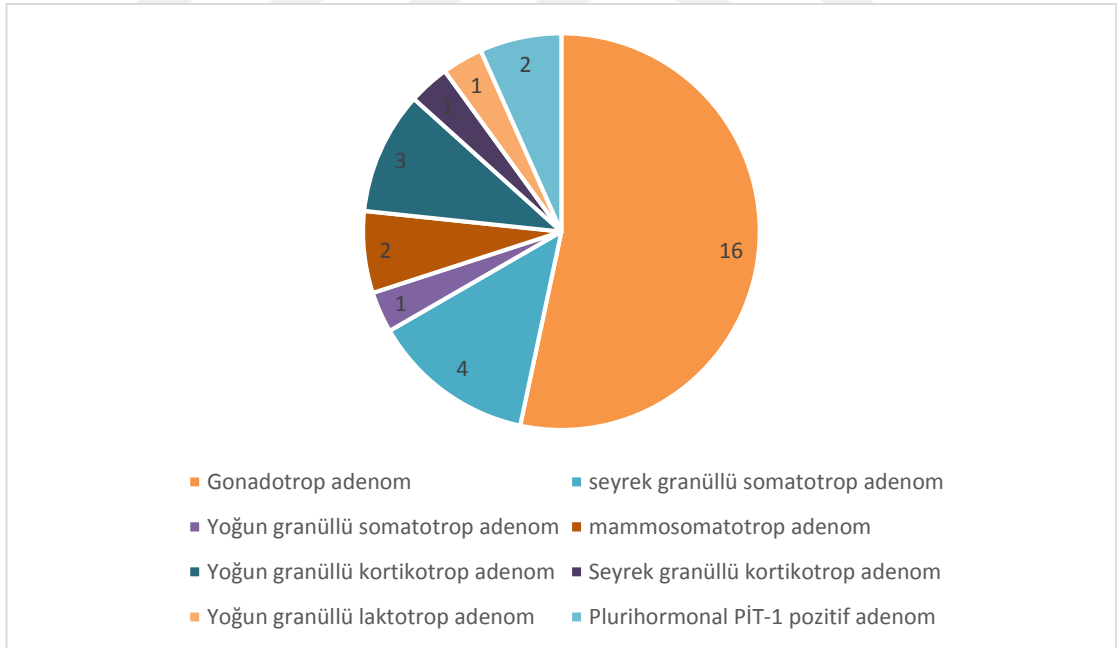


Şekil 1: Nüks/rezidü nedeniyle reopere olan hastaların ilk patoloji preparatlarının (WHO 2004) eski sınıflama kriterleri ile raporlanmış sonuçları



Şekil 2: Nüks/rezidü nedeniyle reopere olan hastaların ikinci patoloji preparatlarının (WHO 2004) eski sınıflama kriterleri ile raporlanmış sonuçları

Olgular 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterlerine göre tekrar değerlendirildiğinde 16 hasta (%53.3) gonadotrop adenom, 7 hasta (%23.3) somatotrop adenom, 4 hasta (%13.3) kortikotrop adenom, 1 hasta (%3.3) laktotrop adenom ve 2 hasta (%6.7) PİT-1 pozitif plurihormonal adenom tanısı aldı. Laktotrop adenom tanısı alan hasta yapılan ek immunohistokimyasal çalışma ile yoğun granüllü laktotrop adenom tanısı aldı ve bu hastanın cinsiyeti erkek olup 2017 WHO sınıflandırma kriterleri doğrultusunda değerlendirildiğinde yüksek riskli adenom kategorisinde yer almaktadır. Somatotrop adenomlardan 4 tanesi seyrek granüllü somatotrop adenom tanısı almış olup 2017 WHO sınıflandırma kriterleri doğrultusunda değerlendirildiğinde yüksek riskli adenom kategorisinde yer almaktadır. 2 hasta mammosomatotrop adenom olarak raporlanmış, 1 hasta ise birleşik gangliositom + yoğun granüllü somatotrop adenom olarak raporlanmıştır. Kortikotrop adenom tanısı alan 4 hastamızın yapılan ek immunohistokimyasal çalışma ile 3'ünün yoğun granüllü kortikotrop adenom ve 1'inin seyrek granüllü kortikotrop adenom olduğu görülmüştür (**Şekil 3**).



Şekil 3: Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterlerine göre sınıflandırılmış hali

Yeni 2017 WHO sınıflandırma kriterlerine göre tekrar değerlendirilen hastalarımızın ki-67 proliferasyon indeksleri incelendiğinde; gonadotrop tanısı alan 16 hastanın

12'sinin (%75) ki-67 indeksi %3-5 aralığında, 2 hastanın (%12.5) ki-67 indeksi %5-10 aralığında ve 2 hastanın (%12.5) da ki-67 indeksi <%3 idi. Seyrek granüllü somatotrop adenom tanısı alan 4 hastamızın 2'sinin (%50) ki-67 indeksi %3-5 aralığında, 1 hastanın (%25) ki-67 indeksi %5-10 aralığında, 1 hastanın da (%25) ki-67 indeksi \geq %10 idi. Seyrek granüllü kortikotrop tanısı alan 1 hastamız vardı ve ki-67 indeksi %3-5 aralığında idi. Yoğun granüllü kortikotrop adenom tanısı alan 3 hastamızdan 2'sinin (%66.7) ki-67 indeksi \geq %10, 1 hastanın (%33.3) ki-67 indeksi <%3 idi. Mammomatotrop adenom tanısı alan 2 hastadan 1'inin ki-67 indeksi %5-10 aralığında 1'inin ki-67 indeksi \geq %10 idi. Yoğun granüllü laktotrop adenom tanısı alan 1 hasta vardı ve ki-67 indeksi %3-5 aralığında idi. Plurihormonal PİT-1 pozitif adenom tanısı alan 2 hastanın 1'inin ki-67 indeksi <%3 ve 1'inin ki-67 indeksi %3-5 aralığında idi. Adenom tipi ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.331) (**Tablo 35**).

Tablo 35. Yeni sınıflandırma kriterleri sonucu raporlanan adenom tipi ile ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki

	Ki-67<%3		Ki67 %3-5 aralığında		Ki67 %5-10 aralığında		Ki67 \geq %10		p değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gonadotrop adenom	2	12,5	12	75,0	2	12,5	0	0,0	0,331
Seyrek granüllü somatotrop adenom	0	0,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0	
Seyrek granüllü kortikotrop adenom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
Plurihormonal PİT-1 pozitif adenom	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	
Yoğun granüllü kortikotrop adenom	1	33,3	0	0,0	0	0,0	2	66,7	
Mammomatotrop adenom	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	
Birleşik gangliositom ve yoğun granüllü somatotrop adenom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
Yoğun granüllü laktotrop adenom	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	

Somatotrop adenom olarak 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterlerine göre belirlenen 7 hastanın 5'i (%71.4) kadın ve 2'si (%28.6) erkekti. Adenom boyutuna göre değerlendirildiğinde 6 hasta (%85.7) makroadenom, 1 hasta (%14.3) dev adenoma sahipti. Hastaların yaş ortalaması 34.57 ± 10.99 idi. Klinik tanılarına göre değerlendirildiğinde 6 hasta (%85.7) akromegali kliniğine sahipti, 1 hasta (%14.3) nonfonksiyone adenom idi.

Hastalar preop hipofiz MR'larındaki kavernöz sinüs invazyonu ve optik sinir invazyonuna göre değerlendirildiğinde 2 hastada (%28.6) kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu, 5 hastada (%71.4) kavernöz sinüs invazyonu yoktu. 3 hastada (%42.9) optik sinir invazyonu mevcuttu, 4 hastada (%57.1) optik sinir invazyonu yoktu. Hastaların patoloji preparatları değerlendirildiğinde 7 hastanın hiçbirinde histopatolojik invazyon yoktu (**Tablo 36**).

Tablo 36. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre somatotrop adenom tanısı alan hastaların kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları

	Var		Yok	
	n	%	n	%
Kavernöz sinus invazyonu	2	28,6	5	71,4
Optik sinir invazyonu	3	42,9	4	57,1
Histopatolojik invazyon	0	0,0	7	100

Yeni sınıflandırma kriterlerine göre tekrar değerlendirdiğimiz nüks/rezidü nedenli reopere olan hastalarımızdan 16 hasta gonadotrop adenom tanısı aldı. Bu hastaların 11'i (%68.8) erkek ve 5'i (%31.3) kadındı. Ortalama yaşları 50.3 ± 12.35 yıl idi. Adenom boyutuna göre değerlendirildiğinde 11 hasta (%68.8) makroadenom, 4 hasta (%25) dev adenom, 1 hasta (%6.3) mikroadenoma sahipti.

Yeni sınıflandırma kriterlerine göre gonadotrop adenom tanısı alan hastaların klinik tanıları incelendiğinde 10 hasta (%62.5) nonfonksiyone adenoma sahipti. 2 hasta (%12.5) akromegali kliniğine, 2 hasta (%12.5) parsiyel hipofizer yetmezlik kliniğine (kliniğe başvuruda saptanmıştır post-op komplikasyon değildir) 1 hasta (%6.3) Cushing sendromu kliniğine ve 1 hasta (%6.3) hipogonadizme sahipti.

Hastalar preop hipofiz MR'larındaki kavernöz sinüs invazyonu ve optik sinir invazyonuna göre değerlendirildiğinde 8 hastada (%50) kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu, 8 hastada (%50) kavernöz sinüs invazyonu yoktu. 12 hastada (%75) optik sinir invazyonu mevcuttu, 4 hastada (%25) optik sinir invazyonu yoktu. Hastaların patoloji preparatları değerlendirildiğinde 14 hastada (%87.5) histopatolojik invazyon yokken 2 hastada (%12.5) histopatolojik invazyon mevcuttu (**Tablo 37**).

Tablo 37. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre gonadotrop adenom tanısı alan hastaların kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları

	Var		Yok	
	n	%	n	%
Kavernöz sinüs invazyonu	8	50,0	8	50,0
Optik sinir invazyonu	12	75,0	4	25,0
Histopatolojik invazyon	2	12,5	14	87,5

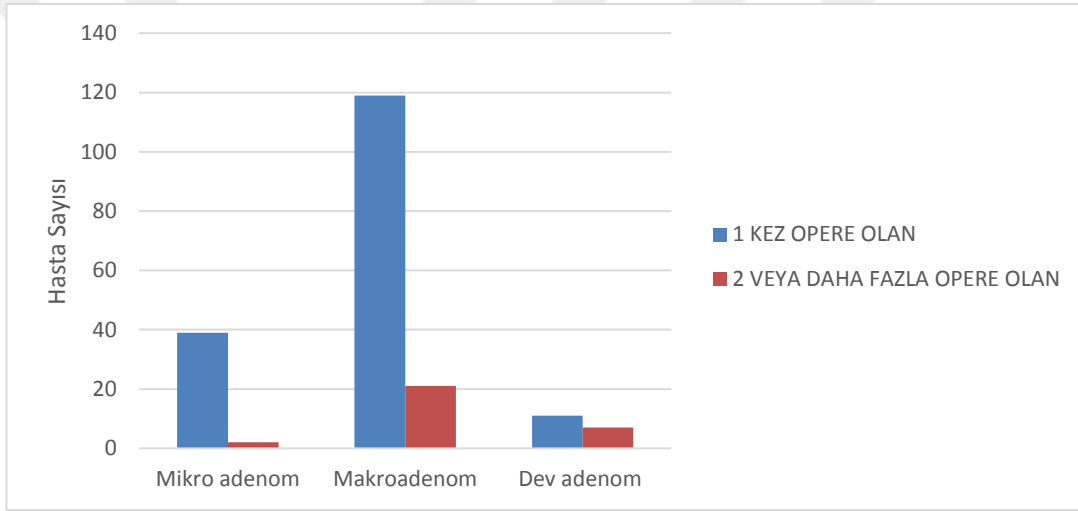
Yeni sınıflandırma kriterlerine göre tekrar değerlendirdiğimiz nüks/rezidü nedenli reopere olan hastalarımızdan 4 hasta kortikotrop adenom tanısı aldı. Bu hastaların hepsi kadındı. Ortalama yaşları 42.25 ± 10.11 yıl idi. Adenom boyutuna göre değerlendirildiğinde 3 hasta (%75) makroadenom, 1 hasta (%25) mikroadenoma sahipti. Hastalarımızın 4'ü de Cushing sendromu klinik bulgularına sahipti.

Hastalar preop hipofiz MR'larındaki kavernöz sinüs invazyonu ve optik sinir invazyonuna göre değerlendirildiğinde 1 hastada (%25) kavernöz sinüs invazyonu mevcuttu, 3 hastada (%75) kavernöz sinüs invazyonu yoktu. Hastaların hiçbirinde optik sinir invazyonu veya patoloji preparatları değerlendirildiğinde histopatolojik invazyon yoktu. (**Tablo 38**).

Tablo 38. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre kortikotrop adenom tanısı alan hastaların kavernöz sinüs invazyonu, optik sinir invazyonu ve histopatolojik invazyon oranları

	Var		Yok	
	n	%	n	%
Kavernöz sinüs invazyonu	1	25,0	3	75,0
Optik sinir invazyonu	0	0,0	4	100
Histopatolojik invazyon	0	0,0	4	100

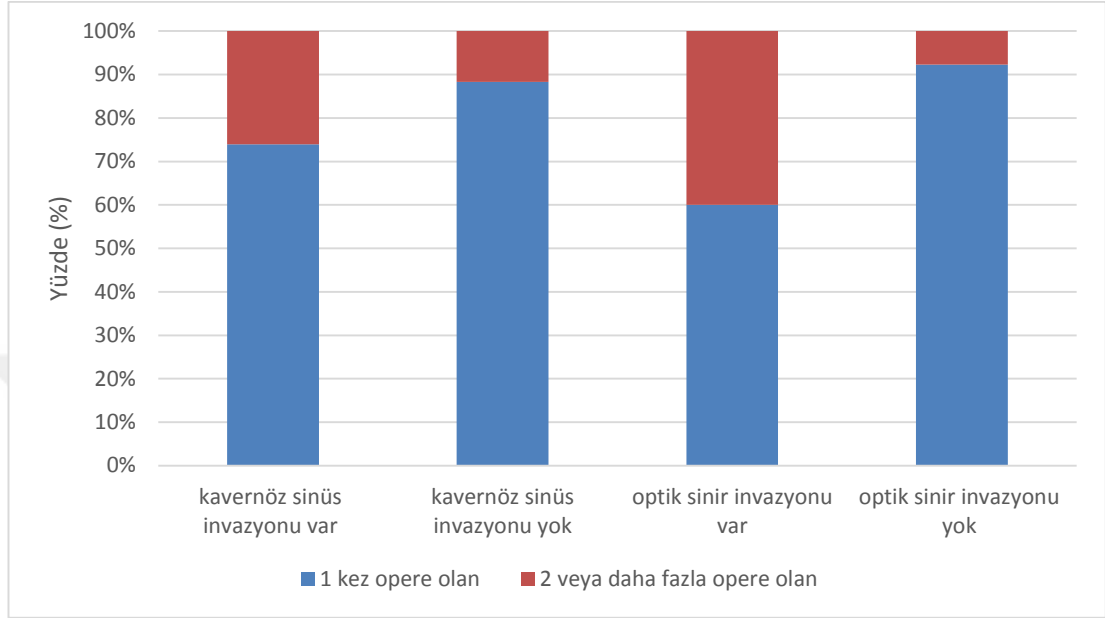
Çalışmamıza dahil ettiğimiz 200 hastanın (hipofiz adenomu nedenli opere olup patolojik tanısı olan) daha önce de belirtildiği gibi 30 tanesi nüks/rezidü nedenli birden fazla kez opere olmuştu ve 170 hasta bir kez opere olmuştu. Operasyon sayısı ile adenom boyutu arasındaki ilişkiyi inceledik. Mikroadenomu olan 41 hastanın 39'u (%95.1) bir kez opere olmuşken 2 hasta (%4.9) birden fazla kez opere olmuştur. Makroadenoma sahip 140 hastadan 119'u (%85) bir kez opere olmuşken 21 hasta (%15) birden fazla kez opere olmuştur. Dev adenoma sahip olan 18 hastanın 11'i (%61.1) bir kez opere olmuşken 7'si (%38.9) birden fazla kez opere olmuştur. Operasyon sayısı ile adenom boyutu arasındaki ilişki incelendiğinde %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4: Operasyon sayısı ile adenom boyutu arasındaki ilişki

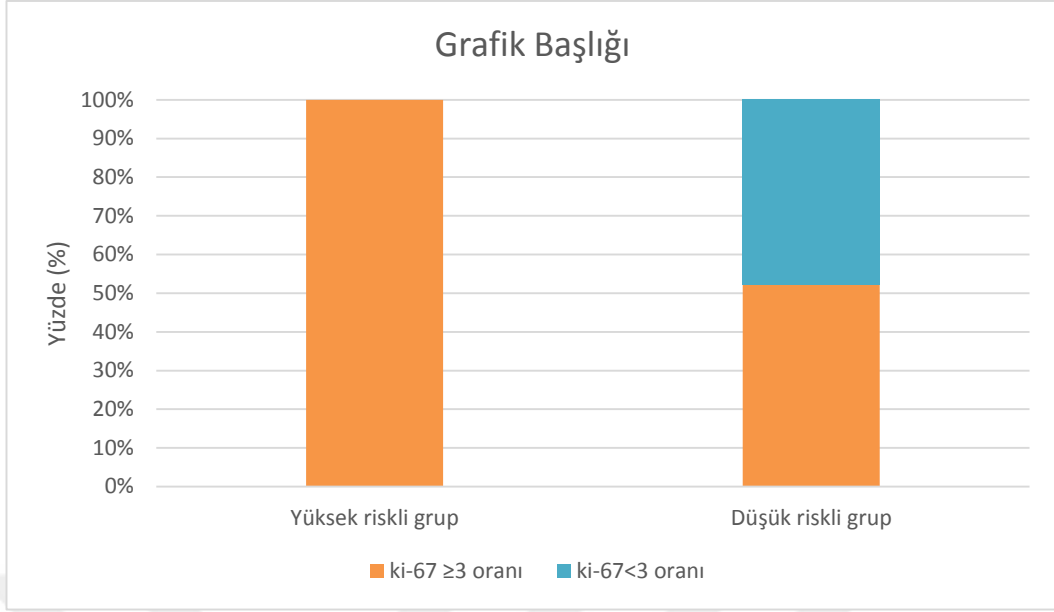
Çalışmamıza dahil edilen hastaların operasyon sayıları ile kavernoöz sinir invazyonu/optik sinir invazyonu arasındaki ilişki incelendiğinde kavernoöz sinüs invazyonu olan 46 hastanın 34'ü (%73.9) bir kez opere olmuş iken 12'si (%26.1) birden fazla kez opere olmuştur. Kavernoöz sinüs invazyonu olmayan 154 hastanın 136'sı (%88.3) bir kez opere olmuşken 18'i (%11.7) birden fazla kez opere olmuştur. Kavernoöz sinüs invazyonu olan hastaların birden fazla kez opere olma oranı daha yüksektir. Optik sinir invazyonu olan 45 hastanın 27'si (%60) bir kez opere olmuşken 18'i (%40) birden fazla kez opere olmuştur. Optik sinir invazyonu olmayan 155 hastanın 143'ü (%92.2) bir kez opere olmuşken 12'si (%7.8) birden fazla kez opere olmuştur.

Optik sinir invazyonu olan hastaların birden fazla kez opere olma oranı daha yüksek bulunmuştur. Operasyon sayısı ile kavernöz sinir invazyonu/optik sinir invazyonu arasındaki ilişki incelendiğinde %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5: Operasyon sayısı ile kavernöz sinüs invazyonu/optik sinir invazyonu arasındaki ilişki

Hipofiz adenomları 2017 WHO yeni sınıflandırmasında hipofiz tümörlerinin belirli alt tiplerinin agresif davranış öngörüsü taşıdığı kabul edilmiştir. 2017 WHO son bas-kıda bu agresif tipleri "yüksek riskli" adenomlar olarak adlandırmıştır (26). 2017 WHO göre yüksek riskli adenomlar; seyrek granüle somatotrof adenomlar, erkeklerde laktotrof adenomlar, sessiz adrenokortikotrof adenomlar, crooke's hücre adenom-ları, bazı plurihormonal PİT-1 pozitif adenomlar'dır (26). Çalışmamızda yeni sınıf-landırma kriterleri ile tekrar değerlendirilen 30 hastamızın 7'si (%23.3) yüksek riskli adenom, 23'ü (%76.7) düşük riskli adenom grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda-ki hastalarımızın risk oranı ile ki-67 proliferasyon indeksi değerlerini inceledik. Yük-sek riskli gruptaki hastaların %100'ünde ki-67 indeksi \geq %3 iken düşük riskli ade-nom grubundaki hastaların %52.1'inin ki-67 indeksi \geq % 3 ve %47.9'unun ki-67 in-deksi $<$ %3 idi. Yüksek riskli grupta ki-67 indeksleri daha yüksek bulunmuştur. Yük-sek riskli grup ile düşük riskli grupta ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda yüzde 95 güven seviyesinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6: Yüksek riskli grup ile düşük riskli grupta ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması

Çalışmamızdaki 30 hastanın 7'si (%23.3) yüksek riskli adenom, 23'ü (%76.7) düşük riskli adenom grubunda yer almaktadır. 23 düşük riskli adenom hastasından 2'sinde (%8.7) histopatolojik invazyon tespit edildi. Yüksek riskli adenom grubunda histopatolojik invazyonu olan hasta yoktu. Yüksek veya düşük riskli grup ile histopatolojik invazyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.582$). Yüksek riskli adenom grubunda yer alan 7 hastamızdan 2'sinde (%28.6) kavernoöz sinüs invazyonu tespit edildi. Düşük risk grubunda yer alan 23 hastamızdan 10'unda (43.5) kavernoöz sinüs invazyonu tespit edildi. İstatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamadı ($p=0.669$). Yüksek riskli adenom grubundaki 7 hastamızdan 6'sında (%85.7) post-op 3. ay hipofiz MR görüntülemeye rezidü tümör tespit edildi. Düşük riskli adenom grubunda yer alan 23 hastamızdan 21'inde (%91.3) post-op 3. ay hipofiz MR'da rezidü tümör tespit edildi. Yüksek veya düşük risk grubu ile postop 3.ay hipofiz MR'da rezidü oranı arasında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamadı ($p=0.564$) (**Tablo 39**).

Tablo 39. Yüksek riskli grup ile düşük riskli grubun invazyon ve rezidü karşılaştırması

Grup	Histopatolojik invazyon			Kavernöz sinüs invazyonu			Post-op rezidü oranı		
	n	%	P değeri	n	%	P değeri	n	%	P değeri
Yüksek riskli adenom	0	0,0	0,582	2	28,6	0,669	6	85,7	0,564
Düşük riskli adenom	2	8,7		10	43,5		21	91,3	

Birden fazla opere olan hastaların ilk patoloji preparatlarında histopatolojik invazyon incelendiğinde 2 hastada histopatolojik invazyon vardı. Histopatolojik invazyon tespit edilen hastaların 2'sinde de ki-67 proliferasyon indeksi %3-5 aralığında idi. 28 hastada histopatolojik invazyon yoktu. Bu hastaların 5'inin (%17.9) ki-67 proliferasyon indeksi <%3, 15'inin (%53.6) ki-67 indeksi %3-5 aralığında, 7'sinin (%25) ki-67 indeksi %5-10 aralığında ve 1 hastanın (%3.6) ki-67 indeksi >%10 idi. Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların ilk operasyondaki patoloji preparatlarında histopatolojik invazyon ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.726) (**Tablo 40**). Bu hastaların ikinci operasyondaki patoloji preparatları incelendiğinde histopatolojik invazyon 1 hastada tespit edilmiştir ve ki-67 proliferasyon indeksi %3-5 aralığında bulunmuştur. Histopatolojik invazyonu olmayan 29 hastanın 17'si (%58.6) ki-67 proliferasyon indeksi %3-5 aralığında bulunmuştur. Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların ikinci operasyondaki patoloji preparatlarında histopatolojik invazyon ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.876) (**Tablo 40**).

Tablo 40. Reopere olan hastaların birinci ve ikinci operasyondaki histopatolojik invazyon ve ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması

Histopatolojik invazyon	Ki-67 <%3		Ki-67 %3-5 aralığı		Ki-67 %5-10 aralığı		Ki-67 >%10		p değeri
	n	%	N	%	n	%	n	%	
İlk operasyon patolojik invazyon yok	5	17,9	15	53,6	7	25,0	1	3,6	0,726
İlk operasyon patolojik invazyon var	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	
İkinci operasyon patolojik invazyon yok	4	13,8	17	58,6	4	13,8	4	13,8	0,876
İkinci operasyon patolojik invazyon var	0	0	1	100	0	0	0	0	

Birden fazla opere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemelerinde kavernöz sinüs invazyonu olup olmaması ile ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi inceledik. Birinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu tespit edilmeyen 18 hastanın 16'sinin (%88,9) ki-67 proliferasyon indeksi \geq %3 idi. 2 hastanın (%11,1) ki-67 indeksi <%3 idi. Birinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu mevcut olan 12 hastanın 9'unda (%75) ki-67 indeksi \geq %3 idi. 3 hastanın (%25) ki-67 indeksi <%3 idi. İlk operasyon için kavernöz sinüs invazyonu olup olmaması ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.622) (Tablo 41).

Tablo 41. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntüleme kavernöz sinüs invazyonu ile ilk operasyondaki ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması

Kavernöz sinüs invazyonu	Ki-67 <%3		Ki67 \geq %3		p değeri
	n	%	n	%	
Yok	2	11,1	16	88,9	0,622
Var	3	25,0	9	75,0	
Toplam	5	16,7	25	83,3	

İkinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu tespit edilmeyen 18 hastanın 16'sinin (%88,9) ki-67 proliferasyon indeksi \geq %3 idi. 2 hastanın (%11,1) ki-67 indeksi <%3

idi. İkinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu mevcut olan 12 hastanın 10'sunda (%83.4) ki-67 indeksi \geq %3 idi. 2 hastanın (%16.5) ki-67 indeksi $<$ %3 idi. İkinci operasyon için kavernöz sinüs invazyonu olup olmaması ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.542$) (**Tablo 42**).

Tablo 42. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntüleme kavernöz sinüs invazyonu ile ikinci operasyondaki ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırılması

Kavernöz sinüs invazyonu	Ki-67 $<$ %3		Ki67 \geq %3		p değeri
	n	%	n	%	
Yok	2	11,1	16	88,9	0,542
Var	2	16.6	10	83.4	
Toplam	4	13.3	26	86.7	

Birden fazla opere olan hastaların patolojik mitotik indeksleri ile ki-67 proliferasyon indeksleri arasındaki ilişki incelendi. Reopere olan hastaların ilk operasyon patolojilerinde mitoz sayısı 2'nin altında olan 9 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 8'inin (%88.9) ki-67 indeksi \geq %3 idi. 1 hastanın (%11.1) ki-67 indeksi $<$ %3 idi. Mitoz sayısı 2 veya 2'nin üzerinde olan 21 hastanın 17'sinin (%81) ki-67 indeksi \geq %3 idi ve 4 hastanın (%19) ki-67 indeksi $<$ %3 idi.

İlk operasyon için mitotik indeks ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.521$) (**Tablo 43**).

Tablo 43. Reopere olan hastaların birinci operasyondaki mitotik indeksleri ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması

Mitotik indeks	Ki-67 $<$ %3		Ki-67 \geq %3		p değeri
	n	%	N	%	
2'nin altı	1	11,1	8	88,9	0,521
2 ve 2'nin üstü	4	19,0	17	81,0	
Toplam	5	16,7	25	83,3	

Reopere olan hastaların ikinci operasyon patolojilerinde mitoz sayısı 2'nin altında olan 8 hasta mevcuttu. Bu hastalardan hepsinin (%100) ki-67 indeksi \geq %3 idi. Mitoz

sayısı 2 veya 2'nin üzerinde olan 22 hastanın 18'sinin (%81.8) ki-67 indeksi ≥ 3 idi ve 4 hastanın (%18.2) ki-67 indeksi < 3 idi. İkinci operasyon için mitotik indeks ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.314$) (**Tablo 44**).

Tablo 44. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki mitotik indeksleri ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması

Mitotik indeks	Ki-67 < 3		Ki-67 ≥ 3		p değeri
	n	%	N	%	
2'nin altı	0	0	8	100	0,314
2 ve 2'nin üstü	4	18.2	18	81,8	
Toplam	4	13.3	26	86.7	

Çalışmamızdaki hastaları adenom boyutu ve ki-67 proliferasyon indeksine göre karşılaştırdığımızda; reopere olan hastaların ilk operasyon verileri değerlendirildiğinde 2 hasta mikroadenoma sahipti ve 2'sinin de ki-67 indeksi ≥ 3 idi. 21 hasta makroadenoma sahipti bu hastalardan 17'si (%81) ki-67 indeksi ≥ 3 idi. 4 hastanın (%19) ki-67 indeksi < 3 idi. Dev adenom tespit edilen 7 hasta mevcuttu. Yalnızca 1'inin (%14.3) ki-67 indeksi < 3 idi. 30 hasta toplamda değerlendirildiğinde 25'inin (%83.3) ki-67 indeksi ≥ 3 ve 5 hastanın ki-67 indeksi < 3 idi. Adenom boyutu ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında birinci operasyon verileri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.773$) (**Tablo 45**). İkinci operasyon verileri incelendiğinde benzer sonuçlar mevcuttu ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0.848$) (**Tablo 46**).

Tablo 45. Reopere olan hastaların birinci operasyondaki adenom boyutları ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması

Adenom boyutu	Ki-67 < 3		Ki-67 ≥ 3		p değeri
	n	%	n	%	
Mikroadenom	0	0,0	2	100,0	0,773
Makroadenom	4	19,0	17	81,0	
Dev adenom	1	14,3	6	85,7	
Toplam	5	16,7	25	83,3	

Tablo 46. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki adenom boyutları ile ki-67 proliferasyon indeksleri karşılaştırılması

Adenom boyutu	Ki-67 <%3		Ki-67 ≥ %3		p değeri
	n	%	n	%	
Mikroadenom	0	0,0	2	100,0	0,848
Makroadenom	3	14,3	18	85,7	
Dev adenom	1	14,3	6	85,7	
Toplam	4	13,3	26	86,7	

Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastalarımızın ilk ameliyat patoloji preparatları ve ikinci ameliyat patoloji preparatlarında adenom boyutu ile mitotik indeks arasındaki ilişki incelendiğinde; ilk ameliyatta 21 hasta (%70) makroadenoma sahipti ve makroadenoma sahip olan 21 hastanın 13'ünün (%61.9) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstü iken 8 hastanın (%38.1) mitoz sayısı 2'nin altında idi. 7 hastada dev adenom tespit edilmiş olup bu hastalardan 6'sının (%85.7) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstünde iken 1 hastanın (%14.3) mitoz sayısı 2'nin altında idi. 2 hasta mikroadenoma sahipti ve 2'sinin de mitoz sayısı 2 ve üstünde idi. İlk operasyon patoloji preparatlarının tekrar değerlendirilmesinde adenom boyutu ile mitotik indeks karşılaştırılmasında istatistiksel anlamda anlamlı fark gözlenmedi (p=0.324) (**Tablo 47**).

Tablo 47. Reopere olan hastaların ilk operasyondaki adenom boyutları ile mitotik indeksleri karşılaştırılması

Adenom boyutu	Mitoz sayısı				P Değeri
	2'nin altı		2 ve 2'nin üstü		
	n	%	n	%	
Mikroadenom	0	0,0	2	100,0	0,324
Makroadenom	8	38,1	13	61,9	
Dev adenom	1	14,3	6	85,7	

Nüks/rezidü nedenli reopere olan hastalarımızın ikinci ameliyat patoloji preparatlarında adenom boyutu ile mitotik indeks arasındaki ilişki incelendiğinde; ikinci ameliyatta 21 hasta (%70) makroadenoma sahipti ve makroadenoma sahip olan 21 hastanın 16'sının (%76.2) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstü iken 5 hastanın (%23.8) mitoz sayısı 2'nin altında idi. 7 hastada dev adenom tespit edilmiş olup bu hastalardan 4'ünün (%57.1) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstünde iken 3 hastanın (%42.9) mitoz sayısı 2'nin altında idi. 2 hasta mikroadenoma sahipti ve 2'sinin de mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstün-

de idi. İkinci operasyon patoloji preparatlarının tekrar değerlendirilmesinde adenom boyutu ile mitotik indeks karşılaştırılmasında istatistiksel anlamda anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.529$) (**Tablo 48**).

Tablo 48. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki adenom boyutları ile mitotik indeksleri karşılaştırılması

Adenom boyutu	Mitoz sayısı				P değeri
	2'nin altı		2 ve 2'nin üstü		
	n	%	n	%	
Mikroadenom	0	0,0	2	100,0	0,529
Makroadenom	5	23,8	16	76,2	
Dev adenom	3	42,9	4	57,1	

Çalışmamızdaki hastalarımızın patoloji preparatlarında gözlenen histopatolojik invazyon ile mitotik indeks arasındaki ilişki incelendiğinde ilk operasyonda histopatolojik invazyon tespit edilen 2 hastamız mevcuttu ve 2 hastamızın da mitoz sayısı 2 ve 2'nin üzerinde idi. Histopatolojik invazyon tespit edilmeyen 28 hastamızın 19'unda (%67.9) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üzerinde iken 9 hastada (%32.1) mitoz sayısı 2'nin altında idi. İlk operasyondaki histopatolojik invazyon ile mitotik indeks karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır ($p=0.566$) (**Tablo 49**).

Tablo 49. Reopere olan hastaların ilk operasyondaki histopatolojik invazyonu ile mitotik indekslerinin karşılaştırılması

Histopatolojik invazyon	Mitoz sayısı				P değeri
	2'nin altı		2 ve 2'nin üstü		
	n	%	n	%	
Yok	9	32,1	19	67,9	0,566
Var	0	0,0	2	100,0	

Çalışmamızdaki hastalarımızın ikinci operasyondaki patoloji preparatlarında gözlenen histopatolojik invazyon ile mitotik indeks arasındaki ilişki incelendiğinde histopatolojik invazyon tespit edilen 2 hastamız mevcuttu ve 2 hastamızın da mitoz sayısı 2 ve 2'nin üzerinde idi.

Histopatolojik invazyon tespit edilmeyen 28 hastamızın 20'sinde (%71.4) mitoz sayısı 2 ve 2'nin üzerinde iken 8 hastada (%28.6) mitoz sayısı 2'nin altında idi. İkinci

operasyondaki histopatolojik invazyon ile mitotik indeks karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır (p=0.595) (**Tablo 50**).

Tablo 50. Reopere olan hastaların ikinci operasyondaki histopatolojik invazyonu ile mitotik indekslerinin karşılaştırılması

Histopatolojik invazyon	Mitoz sayısı				p değeri
	2'nin altı		2 ve 2'nin üstü		
	n	%	n	%	
Yok	8	28.6	20	71.4	0,595
Var	0	0,0	2	100,0	

Çalışmamızdaki hastaların preop hipofiz MR'da kavernoöz sinüs invazyon durumu ile ilk ve ikinci operasyonda patoloji preparatlarında değerlendirilen mitotik indekslerini karşılaştırdık. Mitoz sayısı 2'nin altında olan 9 hastanın 4'ünde (44.4) kavernoöz sinüs invazyonu yoktu ve 5'inde (%55.6) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstünde olan 21 hastanın 14'ünde (%66.7) kavernoöz sinüs invazyonu yokken 7'sinde (%33.3) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. İlk operasyon için mitoz sayısı ile kavernoöz sinüs invazyonu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark görülmemiştir (p=0.418) (**Tablo 51**).

Tablo 51. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemesinde kavernoöz sinüs invazyonu ile ilk operasyondaki mitotik indeks karşılaştırılması

Mitotik indeks	Kavernoöz sinüs invazyonu				p değeri
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
2'nin altı	4	44,4	5	55,6	0,418
2 ve 2'nin üstü	14	66,7	7	33,3	
Toplam	18	60,0	12	40,0	

Çalışmamızdaki hastaların preop hipofiz MR'da kavernoöz sinüs invazyon durumu ile ikinci operasyonda patoloji preparatlarında değerlendirildiğinde; mitoz sayısı 2'nin altında olan 8 hastanın 3'ünde (%37.5) kavernoöz sinüs invazyonu yoktu ve 5'inde (%62.5) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstünde olan 22 hastanın 15'inde (%68.2) kavernoöz sinüs invazyonu yokken 7'sinde (%31.8) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. İkinci operasyon için mitoz sayısı ile kavernoöz sinüs

invazyonu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark görülmemiştir (p=0.210) (Tablo 52).

Tablo 52. Reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntüleme de kavernöz sinüs invazyonu ile ikinci operasyondaki mitotik indeks karşılaştırılması

Mitotik indeks	Kavernöz sinüs invazyonu				P değeri
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
2 'nin altı	3	37,5	5	62,5	0,210
2 ve 2'nin üstü	15	68,2	7	31,8	
Toplam	18	60,0	12	40,0	

5. TARTIŞMA

Transkripsiyon faktörleri PitNET'ler için tanısallıkta önemli gelişmeler sağlamıştır. Doğru sınıflandırma; biyolojik davranışların varyasyonunda, tıbbi tedaviye farklı yanıtta, diğer neoplazilerle hatalı teşhisten kaçınmakta muazzam öneme sahiptir. Hipofiz adenomlarında halen en iyi prognostik parametre, adenomun güncel yaklaşımlar dikkate alınarak doğru alt tiplendirilmesidir (56).

Dehdashti ve arkadaşlarının 2004-2007 yılları arasında 200 hasta ile yaptıkları çalışmada hipofiz adenomu olgularının %55'inin kadın, %45'inin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu olguların tanı anındaki yaş ortalaması 50 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların %79'unda makroadenom mevcut iken, %21'inde mikroadenom saptanmıştır (57).

Asioli ve arkadaşlarının 566 hastada 2019 yılında yaptıkları çalışmada hipofiz adenomu olgularının %54.8'inin kadın, %45.2'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Bu olguların tanı anındaki yaş ortalaması 48.63 yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların %77.7'sinde makroadenom mevcut iken, %22.3'ünde mikroadenom saptanmıştır (58). Çalışmamıza alınan 200 olgunun %56'sı kadın, %44'ü erkekti. Olguların yaş ortalaması 46.75 ± 13.52 yıl idi. Kadınlarda yaş ortalaması 48.78 ± 14.12 yıl, erkeklerde yaş ortalaması 45.15 ± 12.87 yıl olarak saptandı. Hastaların %70.4'ünde makroadenom, %20.6'sında mikroadenom, %9'unda dev adenom saptandı. Çalışmamızda saptadığımız kadın/erkek hasta oranı ve adenom boyutu dağılımı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Liu ve arkadaşlarının 250 hasta içeren çalışmasında yaşa göre dağılım açısından, 21 ila 60 yaş grupları tüm hastaların %72'sini oluşturuyordu ve hipofiz adenomunun insidans zirvesi 41 ila 60 yaş arasındaydı ve kadınlarda 20-30 ve 30-40 yaş grubundaki hasta oranı %65 iken 60-70 yaş aralığında erkek oranı %60 olarak bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda olgularımızın yaş aralığını değerlendirildiğimizde %28 oran ile en fazla hasta 50-59 yaş aralığında mevcuttu. Sonrasında ise %20 oran ile 30-39 yaş aralığında hasta mevcuttu. Yaş ve cinsiyete göre olgu dağılımında çalışmamızda 20-29, 30-39, 40-49 yaş aralığında %61-62 oranı ile kadın cinsiyet hakimiyeti mevcutken 60-69 yaş aralığında %55 erkek hakimiyeti mevcuttu. Sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Farooq ve arkadaşlarının 100 olguluk makroadenom serisinde de makroadenomlar en sık 4. ve 5. dekatlarda görülmüştür. Makroadenomun görülme sıklığı 40'lı yaşlarda (5. dekat) en fazladır (60). Hastaların adenom boyutu ile görülme yaşları çalışmamızda karşılaştırıldığında mikroadenomu olan hastaların yaş ortalaması $41,02 \pm 13,85$ yıl; makroadenom olan hastaların yaş ortalaması $48,52 \pm 12,92$ yıl ve dev adenom olan hastaların yaş ortalaması $47,39 \pm 13,47$ yıl olarak elde edilmiş olup, literatürle uyumludur ve çalışmamızda adenom boyutları ile görülme yaşları arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0,05$).

Silva ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları 146 hasta ile yapılan çalışmada somatotrop adenom tanısı alan 30 hastanın %70'i kadın idi. Kortikotrop adenom tanısı alan 22 hastanın %45'i kadın idi. Gonadotrop adenom tanısı alan 73 hastanın %66'sı erkekti. Laktotrop adenom tanılı 11 hastanın %54.5 'u kadındı (61). Pappy ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan 501 vakayı içeren çalışmalarında kortikotrop adenom tanısı alan hastaların %78.6'sı kadın idi (62). Bizim çalışmamızda da somatotrop adenom tanısı alan 81 hastanın %61.7 kadın, %38.3'ü erkekti. Kortikotrop adenom tanısı alan 36 hastanın %83.3'ü kadın, %16.7'si erkekti. Gonadotrop adenom tanısı alan 35 hastanın %82.9'u erkek, %17.1'i kadındı. Laktotrop adenom tanısı alan 24 hastanın %50'si kadın, %50'si erkekti. Bu sonuçlara göre cinsiyet ile patolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Çalışmamız cinsiyet dağılımı açısından literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Negm ve arkadaşlarının nüks/rezidü nedenli reopere olan hipofiz adenomlarını değerlendirdikleri çalışmalarında 41 hastanın %53.7'si erkek, %46.3'ü kadındır ve hastaların ortalama yaşı 54 ± 17 yıl olarak belirtilmiştir (63). Esquenazi ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları reopere olan hastaların değerlendirildiği çalışmada hastaların %42 erkek, %58 kadın ve ortalama yaş 46.2 yıl idi (64). Esquenazi ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %33.8'i mikroadenom, %66.2'si makroadenoma sahipti (64). Espinosa ve arkadaşlarının 2009 yılında 53 reopere hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %92.4'ü makroadenom, %8'i mikroadenom idi(65).

Bizim çalışmamızda nüks/rezidü nedenli reopere olan 30 hastanın 16'sı (%53.3) kadın, 14'ü (%46.7) erkekti ve hastaların yaş ortalaması 43.7 ± 13.41 yıl idi. Çalışmamızda 21 hasta (%70) makroadenoma, 7 hasta (%23.3) dev adenoma, 2 hasta (%6.7)

mikroadenoma sahipti. Çalışmamız reopere olan hastaların cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, adenom boyut dağılımı açısından literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Mete ve arkadaşlarının 2018 yılında Kanada'da yaptığı 1055 opere hipofiz adenomlu vakanın 2017 WHO yeni sınıflandırma kriterleri çerçevesinde değerlendirildiği çalışmada hastaların %42.5'u gonadotrop adenom, %17'si kortikotrop adenom, %15.7'si somatotrop adenom olduğu belirtilmiştir ve %0.6 ile en az görülen adenom tipi tirotrop adenom bulunmuştur (2). Liu ve arkadaşlarının 2019 yılında Çin'de 250 opere hipofiz adenomlu hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %37.2'si gonadotrop adenom, %24.4'ü kortikotrop adenom ve %18'i somatotrop adenom tanısı almıştır (59). Bizim çalışmamızda da reopere olan hastaların patolojik tanı dağılımı değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak hastaların %53.3'u gonadotrop adenom, %23.3'u somatotrop adenom, %13.3'ü kortikotrop adenoma sahipti.

Meij ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları 354 hastayı içeren çalışmalarında mikroadenom tespit edilen 62 hastanın %16.1'inde, makroadenom tespit edilen 219 hastanın %20.5'inde ve dev adenom tespit edilen 10 hastanın %100'ünde post-op 3.ay hipofiz MR'da rezidü tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi hipofiz MR'da mikroadenom tespit edilen 41 hastanın 18'inde (%43.9), makroadenoma sahip olan 140 hastanın 107'sinde (%76.4) ve dev adenom tespit edilen 18 hastanın 17'sinde (%94.4) post-op görüntüleme rezidü vardı. Çalışmamızda ameliyat öncesi çekilen hipofiz MR'da tespit edilen adenom boyutu ile post-op 3.ayda çekilen hipofiz MR'da görülen rezidü doku oranları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamda anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumlu bulunmuştur.

Mete ve arkadaşlarının yaptığı 1055 vakayı içeren yeni sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmiş olan çalışmada gonadotrop adenomlar kohortun %42.5'u idi. Olguların %63'ü erkekti. Ortalama yaş 58 yıl idi. Olguların %40.2'sinde ki-67 indeksi <3 iken %48.4'ünde ki-67 %3-5 aralığında, %9.7'sinde ki-67 indeksi %5-10 aralığında ve %1.7'sinde ki-67 indeksi >10 idi (2). Liu ve arkadaşlarının yeni sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmiş olan çalışmasında gonadotrop adenomlar kohortun %37.2'sini oluşturuyordu. Olguların %58.5'u erkekti (59). Silva ve arka-

daşlarının yeni sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirilmiş olan 146 hasta ile yaptıkları çalışmada gonadotrop adenomlar kohortun %50'sini oluşturuyordu. Ortalama yaşları 60 yıl idi. Olguların %66.6'sı erkekti. Olguların %5.4'ünde ki-67 indeksi >3 idi (61). Bizim çalışmamızda gonadotrop adenomlar nüks/rezidü nedenli reopere olan hastaların %53.3'ü idi. Olguların %68.8'i erkekti. Olguların ortalama yaşı 50.3 ± 12.35 yıl idi. Olguların %12.5'unda ki-67 indeksi <3 , %75'inde ki-67 indeksi %3-5 aralığında, %12.5'unda ki-67 indeksi %5-10 aralığında idi. Gonadotrop adenomlarda ki-67 indeksi >10 olan vakamız yoktu. Bizim çalışmamızda diğer üç çalışmada olduğu gibi gonadotrop adenomlu hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti vardı. Bizim çalışmamızda da reopere olan hastalarda en yüksek oranı gonadotrop adenom oluşturuyordu bu açıdan da çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamız gonadotrop adenomlu hastalarda ortalama yaş açısından da literatürle uyumludur.

Silva ve arkadaşlarının çalışmasında gonadotropu tüm vakalar makroadenomdu. Olguların %53.4'ünde kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu (61). Bizim çalışmamızda gonadotropu hastaların %68.8'i makroadenom, %25'i dev adenom, %6.3'ü mikroadenomdu. Çalışmamızdaki gonadotrop adenomlu hastaların %50'sinde kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Çalışmamız adenom boyut oranı ve kavernoöz sinüs oranı açısından literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Mete ve arkadaşlarının yaptığı 1055 vakayı içeren çalışmada kortikotrop adenomlar kohortun %17.1'ini (180 hasta) temsil ediyordu, ortalama yaş 48 yıl idi. Olguların %76.1'i kadındı. Olguların %40'ında ki-67 indeksi <3 idi. Olguların subtip dağılımı 85 yoğun granüllü kortikotrop adenom, 52 seyrek granüllü kortikotrop adenom, 9 karışık kortikotrop adenom, 11 başka türlü belirtilememiş ve 23 crooke hücreli adenom idi (2). Liu ve arkadaşlarının 250 vakalık çalışmasında kortikotrop adenomlu olgular kohortun %24.4'ünü temsil ediyordu ve olguların %38.9'u kadındı (59). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında kohortun %15.06'sı (22 hasta) kortikotrop adenoma sahipti, ortalama yaş 49 yıl idi ve vakaların %45'i kadındı. Olguların %72.7'si makroadenom %27.3'ü mikroadenomdu. Olguların %40.9'unda kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Olguların subtip dağılımında 9 hasta yoğun granüllü kortikotrop adenom, 9 hasta seyrek granüllü kortikotrop adenom, 3 hasta crooke hücreli ade-

nomdu. Olguların %18'inde ki-67 indeksi >3 idi (61). Bizim çalışmamızda kortikotrop adenomlu hastalar kohortun %13.3'ü idi. Olgularımızın hepsi kadındı. Ortalama yaşları 42.25 ± 10.11 yıl idi. Olgularımızın %75'i makroadenom, %25'i mikroadenoma sahipti. Hastalarımızın %25'inde kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Hastalar ki-67 proliferasyon indekslerine göre incelendiğinde hastaların %25'inde ki-67 indeksi 3 'ün altında, %25'inde ki-67 indeksi $3-5$ aralığında ve %50'sinde ki-67 indeksi 10 'un üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızdaki 4 kortikotrop adenomlu hastamızın 3'ü yoğun granüllü kortikotrop adenom ve 1'i seyrek granüllü kortikotrop adenom idi. Çalışmamızda crooke hücreli adenoma sahip hasta yoktu. Kortikotrop adenomlu hastaların reopere hastalara oranı açısından çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda Özgür Mete'nin çalışmasına benzer şekilde kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttur. Çalışmamızda adenom boyutu açısından literatürle benzer şekilde makroadenomlar daha yüksek orana sahiptir. Literatürdeki çalışmalar subtip oranlarında en yüksek orana yoğun granüllü kortikotrop adenom, sonrasında seyrek granüllü kortikotrop adenom ve sonrasında crooke hücreli adenom olarak raporlanmıştır. Bu açıdan da çalışmamız literatürle uyumludur.

Mete ve arkadaşlarının çalışmasında somatotrop adenomlar kohortun %15.8'ini oluşturuyordu. Olguların %57.4'ü kadın, %42.6'sı erkekti. Ortalama yaş 45 yıl idi. Subtipleri değerlendirildiğinde somatotrop adenomların %36.5'u seyrek granüllü somatotrop adenom, %35.9'u yoğun granüllü somatotrop adenom, %13.1'i mammosomatotrop adenom idi. Olguların %54'ünde ki-67 indeksi <3 idi. Subtiplerin ki-67 indeksleri değerlendirildiğinde sadece seyrek granüllü somatotrop adenomun çoğunluğunda ki-67 >3 idi (2). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında kohortun %20.5'i somatotrop adenom idi. Ortalama yaş 46 yıl idi. Olguların %70'i kadındı. Olguların %83'ü makroadenom idi ve %40'ında kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Subtiplere ayrıldığında vakaların %30'u yoğun granüllü somatotrop adenom, %30'u seyrek granüllü somatotrop adenom, %20'si mammosomatotrop adenom ve %20'si miks somatotrop + laktotrop adenom idi. Bu çalışmada yalnızca 2 hastada (%6.7) hastada ki-67 indeksi >3 idi ve biri yoğun granüle somatotrop adenom ve biri seyrek granüle somatotrop adenom idi ve bu çalışmada seyrek granüle somatotrop adenom ile yoğun granüle somatotrop adenom arasında boyut, invazyon, ki-67 indeksi açısından istatistiksel fark gözlemlenmediği belirtilmiştir (61). Bizim çalışmamızda somatotrop

adenom kohortun %23.3'ü idi. Olguların %71.4'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 34.57±10.99 yıl idi. Adenom boyutuna göre değerlendirildiğinde %85.7'i makroadenom, %14.3'ü dev adenoma sahipti. Hastaların %28.6'sında kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Pappy ve arkadaşlarının 2019 yılında 501 hasta ile yaptıkları çalışmada seyrek granüle somatotrop adenomlar ile yoğun granüle somatotrop adenomlar karşılaştırılmış, remisyon oranları ve olaysız sağkalım açısından anlamlı fark görülmemiştir (62). Bizim çalışmamızda hastaların %42.9'unun ki-67 indeksi %3-5 aralığında, %28.6'sının ki-67 indeksi %5-10 aralığında ve %28.6'sının ki-67 indeksi %10 ve üzerinde bulunmuştur. Somatotrop adenom tanısı alan hiçbir hastanın ki-67 indeksi %3'ten küçük bulunmamıştır. Seyrek granüllü somatotrop adenom ile yoğun granüllü somatotrop adenom arasında ki-67 indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız somatotrop adenomların tespit edilme oranı açısından, kadın cinsiyet hakimiyeti ve makroadenom hakimiyeti açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama yaş daha erken tespit edilmiş olup sebebi birinci basamak hekimler tarafından da akromegali hastalığı farkındalığının yüksek olması, hastaların erken ilgili hekime yönlendirilmesi olarak düşünülmüştür. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre yüksek riskli adenomlar grubunda yer alan seyrek granüllü adenomlarda ki-67 indeksinin daha yüksek bulunmamış olmasının sebebi vaka sayısının azlığı olarak düşünülmüştür.

Mete ve arkadaşlarının çalışmasında laktotrop adenomlar kohortun %8.3'ünü oluşturuyordu. Subtipleri değerlendirildiğinde laktotrop adenomların %68.1'i seyrek granüllü laktotrop adenom, %1.1'i yoğun granüllü laktotrop adenom, %23'ü asidofil kök hücreli adenom idi. Olguların %43.2'sinde ki-67 indeksi <%3 idi (2). Silva ve arkadaşlarının çalışmasında kohortun %7.5'u laktotrop adenom idi. Ortalama yaş 37 yıl idi ve olguların %54.5'i kadındı. Olguların %72.7'si makroadenoma sahipti ve %45.4'ünde kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Olguların %36.3'ünde ki-67 indeksi >%3 idi. Olguların %90.9'u seyrek granüllü laktotrop adenom %9.1'i yoğun granüllü laktotrop adenom idi (61). Bizim çalışmamızda sadece 1 hasta (kohortun %3.3'u) laktotrop adenom idi. Yaşı 40 ve cinsiyeti erkekti. Ek immunohistokimyasal boya ile yoğun granüllü laktotrop adenom olduğu tespit edildi ve ki-67 indeksi %3-5 aralığında idi, dev adenomu mevcuttu ve kavernoöz sinüs invazyonu bulunmamakta idi. Bizim çalışmamızda tirotrop adenoma sahip hasta yoktu. Laktotrop adenomlu

hasta sayımızın az olması ve tirotrop adenomlu hastamızın olmaması nedenli literatürle karşılaştırma yapılamadı fakat diğer tüm çalışmalarda da en nadir adenom tirotrop adenom idi.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar WHO'nun 2017'de önerdiği şekilde yüksek riskli adenom ve düşük riskli adenom olarak gruplandırılmıştır. Yüksek riskli adenomlar daha önce de belirtildiği gibi; seyrek granüllü somatotrop adenomlar, erkeklerde laktotrop adenomlar, plurihormonal PİT-1 pozitif adenomlar, sessiz kortikotrop adenomlar, crooke hücreli adenomlar olarak tanımlanmıştır. Yüksek riskli grup ile düşük riskli grup arasında kavernöz sinüs invazyon oranları karşılaştırılmış yüksek riskli grupta %28.8 kavernöz sinüs invazyonu tespit edilirken düşük riskli grupta %9 oranında kavernöz sinüs invazyonu tespit edilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda hastaları risk derecesine göre gruplandırdığımızda; 7 hastamız yüksek riskli adenom ve 23 hastamız düşük riskli adenom grubunda yer almakta idi. Yüksek riskli adenom grubunda hastaların %28.6'ında kavernöz sinüs invazyonu tespit edildi. Düşük risk grubundaki hastaların %43.5'unda kavernöz sinüs invazyonu tespit edildi. İstatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamadı ($p=0.669$). Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumlu bulunamamıştır.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar kavernöz sinüs invazyonu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmış ve bu iki grupta ki-67 indeksi medyan değeri karşılaştırılmıştır. İnvaziv grup ile noninvaziv grup arasında ki-67 indeksi medyan değeri açısından anlamlı fark bulunmuş, invaziv grubun medyan değeri yüksek tespit edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda invaziv grup ile noninvaziv grubun medyan ki-67 indeksleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır($p=0.933$).

Wolfsberger ve arkadaşları sessiz kortikotrop adenomlarda Ki-67 proliferasyon belirtecini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bunu laktotroplar ve somatotroplar izlemiştir. En düşük Ki-67 proliferasyon belirteci de gonadotroplar, null cell adenomlar, tirotroplar ve hormonal olarak aktif kortikotroplarda görülmüştür. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,070$) (29). Pizzaro ve arkadaşları kortikotrop adenomlarda Ki-67 proliferasyon belirtecinin diğer tiplere göre daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,87$)

(67). Bizim çalışmamızda da somatotrop adenomların hepsinin ki-67 indeksi >%3, gonadotropların %87.5'unun ki-67 indeksi >%3, kortikotrop adenomların %80'inin ve plurihormonal PİT-1 pozitif adenomların %50'sinin ki-67 indeksi >%3 tespit edilmiş olup istatistiksel anlamda anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.331).

Hipofiz adenomları ya ekspansil olarak büyür ya da çevre yakın dokuları invaze ederler. Birinci durumda tümör genellikle küçük, iyi sınırlı ve sella tursika içerisindedir. Bazen suprasellar genişleme gösterip optik kiazmaya bası yapabilirler. İnvaziv adenomlar genellikle daha hızlı büyürler ve sfenoid sinüs, kavernöz sinüs ve hatta bazen beyin dokusu gibi komşu organlara yayılabilirler (66).

Literatürde hipofiz adenomlarında invazyon ile ki 67 proliferasyon belirtecinin anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. İlk çalışma Landolt ve arkadaşları tarafından 1987'de yapılmıştır. İnvaziv adenomlarda ki 67 proliferasyon belirteçleri anlamlı şekilde daha yüksek iken (ort %1,15), noninvaziv adenomlarda daha düşük bulunmuştur. (ort %0,60) (68).

Adenom invazyonunun radyolojik, cerrahi ve makroskopik olarak kemiğe veya duraya infiltrasyonu olarak değerlendirildiği Thapar ve arkadaşları çalışmalarında Ki 67 proliferasyon belirtecinin %3 sınırının invaziv ve noninvaziv adenomları ayırmada %97 oranında spesifik, %73 oranında sensitiv olduğunu ortaya koymuşlardır (p<0.005) (69). Wolfsberger ve arkadaşları da 260 vakalık serilerinde radyolojik ve cerrahi olarak invaziv adenom olarak değerlendirilen tümörlerin ki 67 proliferasyon belirtecinin noninvaziv tümör ile karşılaştırıldıklarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. (p=0,030) (70). Bizim çalışmamızda reopere olan hastaların preop hipofiz MR görüntülemelerinde kavernöz sinüs invazyonu olup olmaması ile ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki incelendiğinde; Birinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu mevcut olan 12 hastanın 9'unda (%75) ki-67 indeksi \geq %3 idi. 3 hastanın (%25) ki-67 indeksi <%3 idi. Birinci operasyonda kavernöz sinüs invazyonu tespit edilmeyen 18 hastanın 16'sinin (%88.9) ki-67 proliferasyon indeksi \geq %3 idi. 2 hastanın (%11.1) ki-67 indeksi <%3 idi. İlk operasyon için kavernöz sinüs invazyonu olup olmaması ile ki-67 proliferasyon indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.622). Hastaların ikinci operasyon

patoloji preparatları değerlendirildiğinde de benzer sonuç bulunmuştur (p=0.542). Hasta sayımızın kısıtlı olması literatürle benzer sonuç bulunamama sebebi olarak düşünülmüştür.

Tümör boyutları ile ki-67 proliferasyon belirteçlerini karşılaştırdığımızda literatürde artmış adenom boyutunun artmış ki-67 proliferasyon belirteçlerine sahip olduğunu gösteren Jaffrain ve arkadaşlarının 132 vakalık çalışmalarında tümör hacmi arttıkça ki-67 proliferasyon belirtecinin de arttığını gösterilmiştir. Makroadenomlarda (ki-67 ort, 1,53+/- 1,79) mikroadenomlara göre (ki 67 ort, 0,60+/-0,70) ki-67 proliferasyon belirtecinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunan bu çalışmaya karşın (71) Delgrange ve arkadaşları prolaktin salgılayan makroadenomlarla mikroadenomlar arasında ki 67 proliferasyon belirteçleri arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdir (72). Bizim çalışmamızda hastaları adenom boyutu ve ki-67 proliferasyon indeksine göre karşılaştırdığımızda; 30 hastanın 25'inin (%83.3) ki-67 indeksi ≥ 3 ve 5 hastanın ki-67 indeksi < 3 idi. Adenom boyutu ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.773).

Noninvaziv adenomlarda mitoz nadir tanımlanırken, karsinomlarda görülme oranı en yüksektir. Ancak invaziv adenomlarda da mitoz görülme sıklığı daha yüksektir (73).Bizim çalışmamızda hastaların preop hipofiz MR'da kavernoöz sinüs invazyon durumu ile ilk ve ikinci operasyonda patoloji preparatlarında mitotik indeksleri incelendiğinde; mitoz sayısı 2'nin altında olan 9 hastanın 4'ünde (%44.4) kavernoöz sinüs invazyonu yoktu ve 5'inde (%55.6) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Mitoz sayısı 2 ve 2'nin üstünde olan 21 hastanın 14'ünde (%66.7) kavernoöz sinüs invazyonu yokken 7'sinde (%33.3) kavernoöz sinüs invazyonu mevcuttu. Çalışmamızda kavernoöz sinüs invazyonu olan hastaların mitoz sayısı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda anlamlı fark görülmemiştir (p=0.418) Vaka sayımızın az olması nedeniyle %95 güven aralığında anlamlı sonuç bulunamadığı düşünüldü.

6. SONUÇLAR

Hipofiz adenomlarının sadece hormon içeriği ve retikülin lif çatısına bakılarak incelenmesi günümüz tıp uygulamaları açısından oldukça yetersiz bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Örneğin, somatostatin analogu okreotid yerine pegvisomant ile tedavi edilmesi gereken yeni sınıflandırma kriterlerinde yüksek riskli adenom grubunda bulunan seyrek granüllü somatotrop adenomlu bir akromegali hastasının gerçek beklentisi büyüme hormonu salgılayan bir adenomu olduğunun teyidi olmamalıdır. Bu çalışmada, klinikopatolojik korelasyonlu opere hipofiz adenomu serisinde transkripsiyon faktörleri ve monoklonal antikörlerin çalışılması ile benzer kısıtlı sayıda yapılmış çalışmalara dayanan alternatif bir yaklaşımın sonuçlarını sunuyoruz ve yeni yayınlanan hipofiz adenomu sınıflandırmasına katkıda bulunuyoruz.

2004 yılında WHO üç proliferatif belirteç tarafından tanımlanan atipik adenom tanımını önermişti: ki-67 indeksi > %3, p53 immunopozitifliği ve artmış mitoz. Bu sayılan kriterler kullanılarak tanımlandığında atipik adenom insidansı çok değişken olmakta idi. Öte yandan kavernoöz sinüs invazyonunun preoperatif kanıtı, postoperatif tümör rezidüel veya persistan biyokimyasal hastalığa yol açan yetersiz cerrahi rezeksiyonun ana belirleyicisidir. Hipofiz adenomlarının güncellenmiş 2017 WHO sınıflandırması 'atipik adenom' terimini ve rutin p53 değerlendirmesini önermemektedir. Hücreye özgü transkripsiyon faktörleri, monoklonal antikörler ve ön hipofiz hormonları için immun boyama önerilmiştir. Yeni sınıflandırmada tümör nüksü potansiyelini değerlendirmek için ki-67 indeksi, mitotik aktivite ve kavernoöz sinüs invazyonunun kullanımı vurgulanmaktadır. Biz de çalışmamızda reopere olan hastaları bu açılardan değerlendirerek literatüre katkı sağladık. Yeni 2017 WHO tarafından yayınlanan hipofiz adenomu sınıflandırması hem moleküler hem de klinik patoloji açısından pratik ve mantıklıdır çünkü bu sınıflandırma teknik ve tanısal olarak yardımcı olan immunohistokimyasal çalışmalara dayanmaktadır. En son sınıflandırma sisteminin doğru bir şekilde anlaşılması ve uygulanması, daha iyi klinik tanı ve tedavinin yanı sıra tümör sonuçlarının ve hasta prognozunun gelişmiş tahminine katkıda bulunacaktır. Mevcut çalışmadaki vaka sayımız yeterince fazla olmamasına rağmen önemli bulgular içermektedir. Yeni sınıflandırma daha ayrıntılı analiz edilmeli ve gelecekte

linik uygulama ile birlikte kullanılmalıdır. Yeni sınıflandırmanın pek çok patolojik, klinisyen ve hipofiz tümörleri barındıran hastalara fayda sağlayacağını umuyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocrine Pathology* 2017;28(3):228-43.
2. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Modern Pathology* 2018;31(6):900-9.
3. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathology* 2018;35(2):51-6.
4. Miller WL. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. *Hormone Research In Pediatrics* 2018;89(4):212-23.
5. Medeiros A, Siegel Watkins E. Live Longer Better: The Historical Roots of Human Growth Hormone as Anti-Aging Medicine. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 2018;73(3):333-59.
6. Schmidt RF, Choudhry OJ, Takkellapati R, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurgical Focus* 2012;33(2):618-24
7. Dorton A. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Network* 2000;19(2):9-17.
8. Tziaferi V, Dattani MT. Pituitary Gland Embryology, Anatomy and Physiology. *Endocrine Surgery in Children* 2018:427-37.
9. Standring S, Ellis H, Healy J, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology* 2005;26(10):2703.
10. Dwyer AA, Quinton R. Anatomy and Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing: Springer* 2019:839-52.
11. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2014;117(3):379-94.
12. Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2020;21(2):209-12.
13. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. In: Pituitary Disorders. Ed. Daly AF. Birinci baskı. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2020;49(3):347-55.

14. Edward R. Laws Jr. The pituitary gland: anatomy, physiology, and its function as the master gland. In: Cushing's Disease. Ed. Barkhoudarian G, Kelly D. Santa Monica. 2017;1-41.
15. McDonald WC, Banerji N, McDonald KN, Ho B, Macias V, Kajdacsy-Balla A. Steroidogenic factor 1, Pit-1, and adrenocorticotrophic hormone: a rational starting place for the immunohistochemical characterization of pituitary adenoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017;141(1):104-12.
16. Jameson JL. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 18. Baskı. 2.Cilt. 2018;2207-9.
17. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Hypothalamus and pituitary. In: Williams Textbook of Endocrinology E-Book. Ed. Melmed S.13. Baskı. 2015;232-52
18. Sadiq NM, Tadi P. Physiology, Pituitary Hormones. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557556/> adresinden 18.12.2020 tarihinde indirilmiştir.
19. Allen MJ, Sharma S. Physiology, adrenocorticotrophic hormone (ACTH). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/> adresinden 20.12.2020 tarihinde indirilmiştir.
20. Ökten A, Orhan F, Demir E, Çakır M. Hipofiz Gelişimi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2005;14(2):101-9.
21. Burgess R, Lunyak V, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional control of pituitary development. *Current Opinion in Genetics & Development* 2002;12(5):534-9.
22. Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annual Review of Neuroscience* 2001;24(1):327-55.
23. Tremblay JJ, Marcil A, Gauthier Y, Drouin J. Ptx1 regulates SF- 1 activity by an interaction that mimics the role of the ligand- binding domain. *The EMBO Journal* 1999;18(12):3431-41.
24. Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, Cushman LJ, Parlow A, Camper SA, et al. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development* 2001;128(2):147-54.

25. Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, et al. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell* 1999;97(5):587-98.
26. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas: assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology* 2018;35(2):57-61.
27. Drouin J. 60 Years Of POMC: Transcriptional and epigenetic regulation of POMC gene expression. *Journal of Molecular Endocrinology* 2016;56(4):99-112.
28. Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary* 2018;21(2):119-29.
29. Wolfsberger S, Knosp E. Comments on the WHO 2004 classification of pituitary tumors. *Acta Neuropathologica* 2006;111(1):66-67.
30. Figarella-Branger D, Trouillas J. The new WHO classification of human pituitary tumors: comments. *Acta Neuropathologica* 2006;111(1):71-72.
31. Laws E, Penn D, Repetti C. Advances and controversies in the classification and grading of pituitary tumors. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019;42(2):129-35.
32. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathologica* 2017;134(4):521-35.
33. Kato M, Inoshita N, Sugiyama T, et al. Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas. *Endocrine Journal* 2011;59(3):221-28.
34. Devrim N. Non-fonksiyonel hipofiz adenomu patogenezinin transkriptom analizleri ile incelenmesi. <http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080/xmlui/handle/11493/2162> adresinden 10.01.2021 tarihinde indirilmiştir.
35. Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Modern Pathology* 2016;29(2):131-42.

36. Hyrcza MD, Ezzat S, Mete O, Asa SL. Pituitary Adenomas Presenting as Sinonasal or Nasopharyngeal Masses. *The American Journal of Surgical Pathology* 2017;41(4):525-34.
37. Berkman MZ. Hipofiz adenomları. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007;3(34):152-64.
38. Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In: The pituitary. Ed. Shlomo M. United States. 2017;467-514.
39. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8(1):7-15.
40. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(2):273-88.
41. AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *International Journal of General Medicine* 2018;11:337-43.
42. Albarel F, Castinetti F, Morange I, et al. Pre-surgical medical treatment, a major prognostic factor for long-term remission in acromegaly. *Pituitary* 2018;21(6):615-23.
43. Melmed S. Acromegaly. In: The pituitary. Ed. Melmed S. United states. 2017; 423-66.
44. Dineen R, Stewart P, Sherlock M. Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine* 2017;110(7):411-20.
45. Uçan B, Demirci T. Akromegali. *Journal of Health Sciences and Medicine* 2019;2(2):62-67.
46. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology* 2017;209(1):19-32.
47. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, et al. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects* 2006;35(2):169-78.
48. Simard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurgical Focus* 2004;16(4):1-5.

49. Bahceci M, Tuzcu A, Tuzcu S. A case of thyrotropin secreting pituitary adenoma (TSHoma). *Turk J Endocrinol Metab* 2002;4:159-62.
50. Khawaja SS, Shagali H, Srinivasan B. TSHoma: an elusive finding. *Society for Endocrinology Endocrine Update* 2019; <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0062/ea0062wc8> adresinden 13.01.2021 tarihinde indirilmiştir.
51. Şişman P, Özen Ö. Erişkinde Hipopitüitarizmin Tanı ve Tedavisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;45(2):225-9.
52. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet* 2016;388(2):2403-15.
53. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;32(4):425-44.
54. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism—a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology* 2017;13(10):588-98.
55. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric* 2017;20(4):356-61.
56. Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocrine Pathology* 2020;31(4):330-6.
57. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* 2008;62(5):1006-17.
58. Asioli S, Righi A, Iommi M, et al. Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *European Journal of Endocrinology* 2019;180(2):127-34.
59. Liu J, He Y, Zhang X, Yan X, Huang Y. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. *Oncology Letters* 2020;19(3):1890-8.

60. Farooq K, Malik TG, Rashid A. Pituitary macroadenomas. *The Professional Medical Journal* 2010;17(04):623-7.
61. Silva-Ortega S, García-Martínez A, de Jaime MN, et al. Proposal of a clinically relevant working classification of PitNETs based on pituitary transcription factors. *Human Pathology* 2020;110:20-30.
62. Pappy A, Savinkina A, Bicknese C, Neill S, Oyesiku N, Ioachimescu A. Predictive modeling for pituitary adenomas: single center experience in 501 consecutive patients. *Pituitary* 2019;22(5):520-31.
63. Negm HM, Al-Mahfoudh R, Pai M, et al. Reoperative endoscopic endonasal surgery for residual or recurrent pituitary adenomas. *Journal of Neurosurgery* 2017;127(2):397-408.
64. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, et al. Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/or residual pituitary adenomas. *World Neurosurgery* 2017;101:186-95.
65. De los Monteros ALE, González B, Vargas G, Sosa E, Guinto G, Mercado M. Surgical reintervention in acromegaly: is it still worth trying? *Endocrine Practice* 2009;15(5):431-7.
66. 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.
67. Pizarro C, Oliveira M, Coutinho L, Ferreira N. Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004;37(2):235-43.
68. Landolt AM, Shibata T, Kleihues P. Growth rate of human pituitary adenomas. *Journal of Neurosurgery* 1987;67(6):803-6.
69. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996;38(1):99-107.
70. Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer I, et al. Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas—correlation and clinical relevance

- of MIB-1 and anti-topoisomerase-II α . *Acta Neurochirurgica* 2004;146(8):831-9.
71. Jaffrain-Rea M, Di Stefano D, Minniti G, et al. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocrine-Related Cancer* 2002;9(2):103-13.
 72. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997;82(7):2102-7.
 73. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-Jr, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal of Endocrinology* 2007;156(2):203-16.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1025

27.12.2019

Sayın Prof Dr. Ramis ÇOLAK

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Nüks Hipofiz Adenom Nedenli Reopere Olan Hastaların 2017 WHO Hipofiz Adenomlarında Yeni Sınıflandırma Kriterlerine Göre Tekrar Değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2019/ 897 Karar nolu Dosya taraması+ Patoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 26.12.2019 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orjinallik Raporu

NÜKS/REZİDÜ HİPOFİZ ADENOMU NEDENLİ REOPERE OLAN HASTALARIN 2017 WHO HİPOFİZ ADENOMLARINDA YENİ SINIFLANDIRMA KRİTERLERİNE GÖRE TEKRAR DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13 BENZERLİK ENDEKSİ	% 12 İNTERNET KAYNAKLARI	% 2 YAYINLAR	% 1 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	% 2
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	issuu.com İnternet Kaynağı	% 1
5	abis-files.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	readgur.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1