

Araştırma

Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Tedavisinde Hormonal Değişimin Yaş, Cinsiyet, Tümör Büyüklüğü ve Cerrahi Yaklaşım Şekli ile İlişkisi

The Relationship Between the Hormonal Change and Age, Gender, Tumor Size, and the Type of Surgery in the Surgical Treatment of Pituitary Adenomas

Azer EKBEROV, Cahit KURAL, İlker SOLMAZ, Çağlar TEMİZ, Özkan TEHLİ, Engin GÖNÜL, Murat KUTLAY, Mehmet DANEYEMEZ, Yusuf İZCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

AMAÇ: Hipofiz adenomları intrakraniyal tümörler içinde önemli yer tutmaktadır. Çevre nörovasküler yapılara bası yaparak veya hormon salınımını bozarak klinik bulgu verirler. Günümüzde cerrahi yaklaşımlar hipofiz adenomlarının tedavisinde yüz güldürücü klinik sonuçlar vermektedir. Ancak hipofiz adenomlarında cerrahi tedavinin hormonal salınımı nasıl değiştirdiği ve bu hormonal değişimin hangi faktörlere bağlı olduğu detaylı olarak araştırılmamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ: Bu retrospektif klinik çalışmada 2008-2012 yılları arasında kliniğimizde hipofiz adenomu tanısı ile opere edilen 85 hastanın klinik, radyolojik, hormonal ve cerrahi verileri incelenmiştir. Hastaların cerrahi öncesi hipofiz hormon (Prolaktin, GH, ACTH, TSH, FSH ve LH) değerleri, erken postoperatif (ilk 3 gün) ve geç postoperatif (1-3.ay) hormon değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda cerrahi tedavinin erken ve geç postoperatif hormon sonuçları; hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekline göre karşılaştırılmış ve hangi faktörlerin hormonal değişim üzerine etkin olduğu araştırılmıştır.

BULGULAR: Seksen beş olgunun 61'i (%71,8) erkek, 24'ü (% 28,2) kadın ve hastaların yaş ortalaması 39,89 yıl idi. Otuz üç olgu (% 38,82) non-sekretuar adenom, 21 olgu (%24,70) GH salgılayan adenom, 16 olgu (%18,82) prolaktin salgılayan adenom, 7 olgu (% 8,23) miks adenom (1 hormondan daha fazla salgılayan adenom), 6 olgu (%7,06) ACTH salgılayan adenom, 1 olgu (%1,17) TSH salgılayan adenom ve 1 olgu ise (%1,17) FSH/LH salgılayan adenom idi. Hastaların 73'ü (%85,88) endoskopik transsfenoidal yol ile, 12'si ise (%14,12) transkranyal yol ile opere edilmiştir. Hastaların preoperatif, erken ve geç postoperatif hormon sonuçları karşılaştırıldığında; Prolaktin, TSH, FSH ve LH değerlerinde anlamlı değişim saptanmış ($p<0,05$), ACTH ve GH değerlerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Ayrıca ACTH, GH, prolaktin ve TSH sonuçlarının hastaların cinsiyetleri yönünden anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmıştır. Sadece kadınlarda FSH ve LH değerleri geç postoperatif dönemde anlamlı şekilde yükselmektedir. Hormonal değişimler hastaların yaşına göre karşılaştırıldığında ise sadece GH düzeylerinde yaş arttıkça hormonal cevabın daha anlamlı hale geldiği görülmüştür ($p<0,05$). Diğer hormonlarda yaş ile ameliyat sonrası hormonal değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Cerrahi yaklaşım ile hormonal değişimler karşılaştırıldığında her ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Preoperatif tümör boyutu ile hormonal değişimler arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

SONUÇ: Cerrahi tedavi hipofiz adenomlu hastalarda prolaktin, TSH, FSH ve LH seviyelerini düşürme konusunda oldukça etkilidir. Sadece GH seviyelerindeki düşme hastalarda yaş arttıkça daha anlamlı hale gelmektedir. Ayrıca kadınlarda FSH ve LH değerleri tüm hastalarda geç postoperatif dönemde anlamlı derecede artmaktadır. Cerrahi tedavinin hormonal sonuçlarının hasta cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekli ile ilişkisi yoktur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipofiz adenomu, Cerrahi tedavi, Hormon, Yaş



Yazışma adresi: Cahit KURAL

E-posta: cahitkural23@gmail.com

ABSTRACT

AIM: Pituitary adenomas are one of the important intracranial tumors. They become symptomatic either by compressing important neurovascular structures or by deteriorating the hormone release. Today, surgical treatment provides promising clinical outcomes. But, it is not investigated how the surgical treatment changes the hormone release and what are the prognostic factors for these changes.

MATERIAL and METHODS: In this retrospective clinical study, the clinical, radiological data and hormonal profiles of 85 patients who underwent surgical treatment for pituitary adenoma between 2008-2012 are reviewed. The preoperative pituitary gland hormone values (Prolactin, GH, ACTH, TSH, FSH and LH) were compared with those of early (first 3 days) and late (1-3 months) postoperative periods. In these patients, the early and late postoperative hormone results were compared according to age and gender of the patients, preoperative tumor size and type of surgical approach.

RESULTS: Sixty-one (71.8%) of 85 patients were male and 24 patients (28.2%) were female with a mean age of 39.89 years. Thirty-three cases (38.82%) were non-secretory adenoma, 21 cases (24.70%) were GH-secreting adenoma, 16 cases (18.82%) were prolactin-secreting adenoma, 7 cases (8.23%) were mix adenoma (More than one hormone secreting adenoma), 6 cases (7.06%) were ACTH-secreting adenoma, 1 case (1.17%) was TSH-secreting adenoma and 1 case (1.17%) was FSH/LH secreting adenoma. Seventy-three patients (85.88%) were operated using endoscopic transsphenoidal route, 12 patients (14.12%) were operated by transcranial pterional approach. Based on the comparison of preoperative, early and postoperative hormone levels; there was statistically significant changes in prolactin, TSH, FSH and LH values ($p < 0.05$), and no significant changes in ACTH and GH values. Moreover, there was no significant change in ACTH, GH, prolactin and TSH values based on the gender of patients. There was only a significant increase in late postoperative period in FSH and LH levels among the female patients. Based on the comparison of hormonal changes according to the patients ages, hormonal outcome became more significant only in GH levels by the age ($p < 0.05$). There was no relationship between the hormonal changes in other hormones and patients age. There was also no relationship between the hormonal changes and the type of surgery ($p > 0.05$ for all hormones). There was also no correlation between the hormonal changes and the preoperative tumor size ($p > 0.05$ for all hormones).

CONCLUSION: Surgical treatment is very effective on the decrease of prolactin, TSH, FSH and LH levels in patients with pituitary adenomas. GH levels significantly decrease by age after surgical treatment. In addition, FSH and LH levels increase in late postoperative period in female patients. The hormonal outcomes of the patients are not related to the gender of patients, preoperative tumor size and type of surgery.

KEYWORDS: Pituitary adenoma, Surgical treatment, Hormone, Age

■ GİRİŞ

Hipofiz adenomları tüm primer beyin tümörlerinin %10-15'ini oluşturmaktadırlar (7). Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte 3-5.dekader arasında pik yaparlar (7). Genç yaşlardakiler daha çok fonksiyonel adenomlar iken, yaş ilerledikçe daha çok non-fonksiyonel adenomlar olarak karşımıza çıkarlar (7). Klinik olarak prezante olan adenomlar reproduktif yaştaki kadınlarda daha sık görülürken otopsi serilerinde kadın/erkek oranı hemen hemen aynıdır. Çocuklarda pediatrik yaş tümörlerinin %2 sini oluştururlar (10,12).

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %70'i hormonal olarak aktif lezyonlardır ve çeşitli hormonların aşırı sekresyonu nedeniyle farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilirler. Salgıladıkları hormonlara göre; prolaktin (PRL) salgılayan adenomlar, büyüme hormonu (GH) salgılayan adenomlar, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan adenomlar, tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılayan adenomlar, folikül stimüle edici hormon (FSH)-lüteinize edici hormon (LH) salgılayan adenomlar ve mikst salgı yapan adenomlar olarak sınıflandırılabilirler. En sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomları prolaktinomalardır. Hormonal yönden inaktif olan hipofiz adenomları stalk basısı nedeni ile bazı hormonların yükselmesine neden olurken diğerlerinin yetmezliğine neden olabilir (20). Sella dışına büyüme gösterenler optik trakt basısına, beyin-omurilik sıvısı (BOS)

dolaşım yollarının tıkanmasına, kemik erozyonu sonrasında BOS fistülüne ve bazen epilepsiye de neden olabilirler.

Hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisinde seçenekler transkranial ve transsfenoidal cerrahilerdir (15,17,19). Ancak günümüzde endoskopik transsfenoidal hipofiz adenomektomisi altın standart tedavi seçeneği olmuştur (5,8,19,20). Transkranial yaklaşım daha çok laterale doğru büyüyen ve transsfenoidal yolla çıkarılması zor veya riskli hipofiz adenomları için tercih edilen yöntemdir (17). Cerrahi sonrasında cerrahi tedavinin başarısının değerlendirilmesinde postoperatif dönemde hipofiz hormonları seviyesinin değerlendirilmesi klasik bir yöntem olmuştur (5,16). Postoperatif dönemde hormon seviyesindeki düşüş cerrahinin başarısını göstermektedir. Ancak bu hormonal düşüşün ne kadar olması gerektiği ve hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü ve cerrahinin şekli arasında ilişki olup olmadığı bugüne kadar detaylı olarak araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, hipofiz adenomu tanısı ile kliniğimizde 2008-2012 yılları arasında cerrahi yolla tedavi edilen 85 hastanın preoperatif ve postoperatif dönemdeki hormonal değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve postoperatif dönemdeki hormonal değişimlerin hastanın yaşı, cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekli ile olan ilişki araştırılmıştır. Ayrıca serimiz son yıllarda yayınlanmış olan yerli ve yabancı serilerle karşılaştırılmış, benzerlik ve farklılıkları vurgulanmıştır.

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, kliniğimizde 2008-2012 yılları arasında hipofiz adenomu tanısı ile opere edilen 85 hastayı inceledik. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezlerini alındı. Hastalar tam bir fizik ve nörolojik muayeneden geçirildi. Bu muayenelerde hastalarda özellikle baş ağrısı, görme kaybı, menstrüel siklus bozuklukları, galaktore, amenore, impotans, infertilite ve endokrinolojik bozukluklarla ilgili semptom ve bulguların olup olmadığını not ettik. Preoperatif dönemde kan örnekleri alınarak hastaların hormon değerleri tesbit edildi. Hipofiz patolojilerde rutin olarak istenen hormonlar için profil oluşturuldu ve ACTH, GH, PRL, TSH, FSH, LH değerleri kaydedilerek istatistiki incelemeler yapıldı. Preoperatif dönemde tüm hastaların paranasal bilgisayarlı tomografi (BT) ve hipofiz manyetik rezonans incelemesi (MRI) tetkikleri yapıldı. Hipofiz adenomları preoperatif tümör büyüklüğüne göre mikroadenom ve makroadenom olarak gruplandırıldı. Optik sinirlere ve kiazmaya bası bulguları olanlarda ve tüm makroadenomlu hastalarda preoperatif ve postoperatif olarak görme alanı testi yaptırıldı. Postoperatif dönemde de tümör boyutları ölçülerek kaydedildi.

Çalışmamızdaki hastaların 73'üne (%85,9) endoskopik transfenoidal cerrahi ve 12'sine ise (%14,1) transkraniyal pterional yaklaşım uygulandı. Transkraniyal cerrahi Dumbell tümörü olan hastalarda, büyük bir suprasellar uzantısı olan küçük intrasellar hipofiz adenomlarında, subfrontal bölgeye doğru büyüyen tümörlerde, retrosellar veya retroklival uzanımlı tümörlerde ve temporal loba doğru uzanmış tümörlerde tercih edilmiştir. Nazal pasajı transsfenoidal cerrahiye uygun olmayan hastalarda da transkraniyal cerrahi tercih edilmiştir. Bunun dışındaki tümörlerde ve transkraniyal cerrahiye uygun olmayan hastalarda da transsfenoidal cerrahi uygulanmıştır. Hastalar cerrahi sonrasında kliniğimizin yoğun bakımına alındılar ve burada ayrıntılı bir nörolojik muayene muayeneden geçirildiler. Bu muayene sırasında hastaların görmesi özellikle değerlendirildi. Hastaların vital bulgularının ve aldığı-çıkarıldığı takibi saatlik olarak yapıldı. Hastaların serum osmolaritesi, idrar dansitesi ve serum elektrolitleri yakından takip edildi. Postoperatif 1-3. günde hastalardan hormon profili için kan alındı. Hastalar postoperatif 2.günde mobilize edildi. Komplikasyonsuz olgular endokrinoloji konsültasyonu alındıktan sonra taburcu edildi. Hormon tetkikleri 1-3 ay sonra tekrarlandı ve sonuçları endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara kontrol amaçlı postoperatif 3.ayda hipofiz MRI tetkiki yaptırıldı.

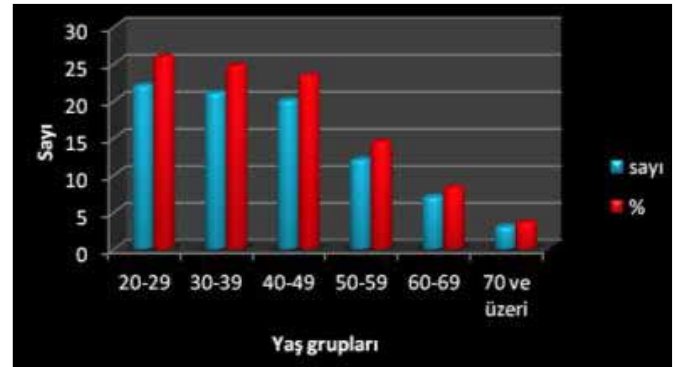
Hastaların cerrahi öncesi hipofiz hormon (Prolaktin, GH, ACTH, TSH, FSH ve LH) değerleri, erken postoperatif (ilk 3 gün içinde alınan) ve geç postoperatif (1-3.ay arasında alınan) hormon değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda cerrahi tedavinin erken ve geç postoperatif hormon sonuçları; hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekline göre karşılaştırıldı ve hangi faktörlerin hormonal değişim üzerine etkin olduğu araştırıldı. Hormonların preoperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif değerleri Friedman testi ile cinsiyete ve cerrahi yaklaşım şekline göre hormonal değişimler Mann-Whitney U testi ile, preoperatif tümör boyutuna göre hormonal değişimler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Hormonal değişimlerin yaş ile korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

■ BULGULAR

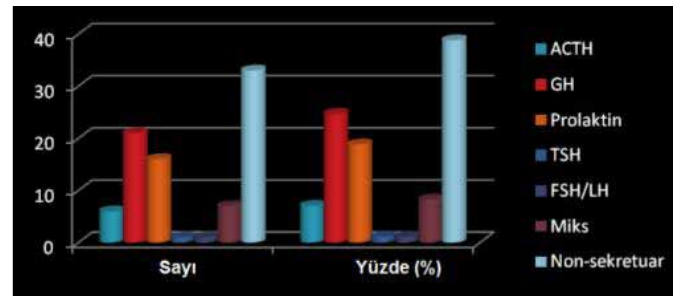
Çalışmamızdaki 85 hastanın 61'i (%71,8) erkek ve 24'ü (%28,2) kadın idi. Hastalarımızın yaşları 20 ila 77 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları 39,89 idi. Hastaların en çok görüldüğü yaş grubu 40 hasta ile 20-40 yaş arası idi (Şekil 1). Hastalarımızın 69'unda (%81,18) makroadenom (tümör boyutu 1 cm'den büyük) ve 16 (%18,82) hastada mikroadenom (tümör boyutu 1 cm'den küçük) mevcuttu. Hormonal profillerine göre 33 hastamızın (%38,82) non-sekretuar adenom ve 52 (%61,18) hastada sekretuar adenom mevcuttu. Sekretuar adenomların 21'i GH üreten adenom, 16'sı prolaktin üreten adenom, 7 tanesi miks adenom (birden fazla hormon üreten), 6 tanesi ACTH üreten adenom, 1'i TSH üreten adenom ve 1'i FSH/LH üreten adenom idi (Şekil 2). Hastalarımızın başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık görülen başvuru şikayetleri; 30 hastada görme bozukluğu-kaybı, 20 hastada (%25,53) ellerde ve ayaklarda büyüme ve 12 hastada (%14,1) baş ağrısıdır. Halsizlik, memeden süt gelmesi (galaktore), adet görememe (amenore), cinsel isteksizlik, yüzde kılınma azlığı, kalp çarpıntısı ve horlama diğer şikayetleri oluşturmaktadır (Şekil 3).

Cerrahi tedavi olarak 85 olgudan 73'ü (%85,88) endoskopik transsfenoidal cerrahi (Şekil 4, 5) ve 12'sine ise (%14,2) transkraniyal pterional cerrahi uygulandı.

Hormonların preoperatif, erken ve geç postoperatif dönemdeki değerleri Friedman testi ile karşılaştırıldı. Bu teste göre ACTH ile GH değerlerinde erken ve geç postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı saptanmıştır. Ancak prolaktin, TSH, FSH ve LH düzeylerinde postoperatif dönemde anlamlı düşüşler olduğu görüldü. Tek tek hormon



Şekil 1: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 2: Hipofiz adenomlarının salgıladıkları hormona göre dağılımı görülmektedir.

bazında incelendiğinde ise ACTH değerlerinin erken postoperatif dönemde düştüğü ancak sonra tekrar yükseldiği görülmüştür. Ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,085$). GH değerleri erken postoperatif dönemde düşmüş, geç postoperatif dönemde daha da düşmüştür. Bu düşüşler de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,053$). Prolaktin değerleri erken postoperatif dönemde düşmüş, geç dönemde daha da düşmüş olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). TSH değerleri erken postoperatif dönemde düşmüş, ancak geç postop dönemde kısmen yükselmiştir. Bu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Özellikle kadınlarda FSH ve LH değerleri geç dönemde anlamlı derecede yükselmiştir (Tablo I).

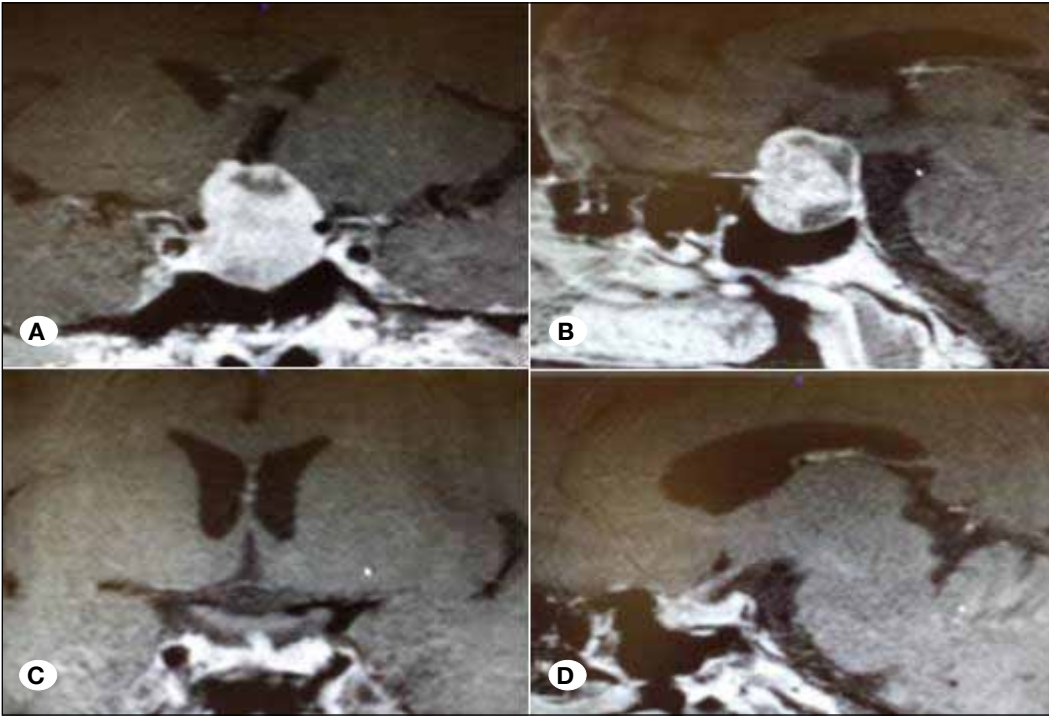
Hormonların yaşa göre değerlendirmesi için korelasyonla inceleme yapılmıştır. Spearman korelasyon analizinde; Yaş ile postoperatif ACTH değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Ancak preoperatif ACTH değeri ile erken ve geç postoperatif ACTH değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Erken postoperatif ACTH için $p=0,001$ ve geç postoperatif ACTH için $p=0,010$ dir). Yaş ve prolaktin değeri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Ancak preoperatif prolaktin değeri ile erken dönem prolaktin değeri arasında olumlu yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu ve aradaki farkın anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0,000$). Preo-

peratif prolaktin değeri arttıkça erken dönem prolaktin değeri de artmıştır. Erken postoperatif değeri ve geç dönem değeri arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0,000$). Yaş ile TSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak preoperatif TSH değeri ile erken ve geç postoperatif dönem değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Erken postoperatif TSH değeri için p değeri 0,011, geç postoperatif değeri için p değeri 0,001 olarak bulunmuştur). Yaş ile FSH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak preoperatif FSH değeri ile erken ve geç dönem değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Erken postoperatif FSH değeri için p değeri 0,000, geç postoperatif değeri için p değeri 0,000 olarak bulunmuştur). Yaş ile LH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak preoperatif LH değeri ile erken ve geç dönem değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (Erken postoperatif değeri için p değeri 0,000, geç postoperatif değeri için p değeri 0,000 olarak bulunmuştur).

Preoperatif tümör boyutu ile hormonal değişimler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında; ACTH, GH, prolaktin, TSH, FSH ve LH hormonu düzeyindeki erken ve geç postoperatif dönemdeki değişimlerin preoperatif dönemdeki tümör boyutu ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tablo I: Hastaların Hormonal Değerlerinin Preoperatif, Erken Postoperatif ve Geç Postoperatif Dönemlerdeki Sonuçlarının Karşılaştırılması (Friedman Test)

HORMON	Alınış zamanı	±	SS	Minimum	Maksimum	P
ACTH	Preop	40,02	29,10	10	142	0,085
	Erken postop	33,03	28,85	5,79	144	
	Geç postop	43,72	44,80	5	217	
GH	Preop	5,23	10,21	0,040	37,00	0,053
	Erken postop	2,27	4,28	0,040	22,40	
	Geç postop	1,99	6,09	0,050	35,32	
Prolaktin	Preop	213,78	1250,41	0,250	9382,00	0,000
	Erken postop	162,02	622,18	0,210	3352,00	
	Geç postop	16,49	46,17	0,250	316,24	
TSH	Preop	1,44	1,03	0,005	5,330	0,000
	Erken postop	0,64	0,52	0,005	2,04	
	Geç postop	0,99	1,02	0,005	6,58	
FSH	Preop	5,47	4,32	0,400	23,34	0,000
	Erken postop	4,31	3,60	0,151	14,69	
	Geç postop	4,98	4,39	0,113	21,26	
LH	Preop	3,36	3,16	0,100	14,100	0,006
	Erken postop	2,84	2,36	0,010	8,68	
	Geç postop	4,41	4,62	0,020	25,00	



Şekil 5: Kliniğimizde non-fonksiyonel hipofiz adenomu nedeniyle transsfenoidal endoskopik yol ile opere edilen 52 yaşındaki kadın hastanın preoperatif koronal (A) ve sagittal (B), postoperatif koronal (C) ve sagittal (D) kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleri.

Uygulanan cerrahi yaklaşıma göre hormonal değişimler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında ACTH, GH, prolaktin, TSH, FSH ve LH hormonu düzeyindeki erken ve geç postoperatif dönemdeki değişimlerin uygulanan cerrahi yaklaşım ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

■ TARTIŞMA

Bu çalışmada, hipofiz adenomu tanısı ile kliniğimizde 2008-2012 yılları arasında cerrahi yolla tedavi edilen 85 hastanın preoperatif ve postoperatif dönemdeki hormonal değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve postoperatif dönemdeki hormonal değişimlerin hastanın yaşı, cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekli ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda preoperatif ve postoperatif dönemdeki hormonal değerlerine bakıldığında ACTH ve GH değerlerinde genel olarak istatistiksel bir fark olmadığı; prolaktin, GH, FSH ve LH değerlerinde istatistiksel yönden anlamlı bir değişiklik olduğu anlaşılmıştır. Bu değişiklikler hasta cinsiyetinden bağımsız olup sadece GH değerlerinde yaşla anlamlı derecede ilişkilidir. Sadece GH düzeyleri yaşla doğru orantılı olarak postoperatif dönemde azalmaktadır. Diğer adenomlarda yaşla hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca preoperatif tümör büyüklüğü ve cerrahi yaklaşım şekli ile hormon değişimi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yani hastalarda postoperatif dönemde hormon değerlerinin düşmesinin preoperatif dönemdeki tümör büyüklüğü ile ilişkisi yoktur. Tümör büyük de olsa, küçük de olsa bu hormonal yönden iyileşme üzerine etkili değildir. Aynı şekilde hastaya transsfenoidal cerrahi de uygulansa, transkranyal cerrahi de uygulansa yapılan cerrahi yaklaşımın postoperatif dönemde hormon değerlerinin düşmesine etkisi yönünden bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde daha önce cerrahi yaklaşım

şekli ile hastaların hormonal değişimleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır veya buna yönelik bir yayın yoktur.

Bu nedenle çalışmamızın hormonal sonuçlarını literatürdeki diğer aynı konudaki çalışmalar ile karşılaştırdık. Öncelikle prolaktinomaları incelediğimiz zaman, prolaktinomaların cerrahi tedavi sonuçları ile son yıllarda yapılan en geniş çalışma Primeau ve ark. tarafından yapılmış olup bu çalışmada prolaktinoma tanısı ile opere edilen hastaların cerrahi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir (11). Çalışmaya 63 hasta alınmış olup olguların %43'ünde mikroprolaktinoma, %57'inde makroprolaktinoma saptanmıştır. Bu seride hastaların %83'ünde hipogonadizm veya galaktore semptomları ön planda iken, %21'inde görme defisiti ve baş ağrısı tespit edilmiş. Bizim serimizde ise 16 prolaktinomalı hastanın hepsinde makroprolaktinoma saptanmıştır. Bunun nedeni prolaktinomaların özellikle mikroprolaktinomaların medikal tedaviye (dopamin agonisti) iyi yanıt vermeleri ve cerrahi tedaviye genellikle ihtiyaç göstermemeleridir. Iglesias ve ark. dopamin agonistlerinin serumda prolaktin miktarını mikroprolaktinomaların %73,3'ünde, makroprolaktinomaların ise %65,2'inde normale indirmekte olduğunu ve tümör boyutlarında da mikroprolaktinomaların %53,3'ünde ve makroprolaktinomaların %28,3'ünde küçülme oluşturduğunu göstermişlerdir (6). Bu yüzden mikroprolaktinomaların cerrahi tedavi endikasyonları oldukça kısıtlıdır. Bu da çalışmamızdaki prolaktinomaların niçin makroprolaktinoma olduklarını açıklamaktadır. Serimizdeki makroprolaktinomalarda intrakraniyal bası bulguları ön plandaydı. Hastaların %68,75'inde görmede bozulma, %18,75'inde galaktore ve %12,5'inde ise amenore görülmüştür. Bu nedenle bu hastalara öncelikle cerrahi tedavi uygulanmıştır. Primeau ve ark.'nın çalışmasında hastaların %89'u ameliyat öncesi dopamin agonist tedavisi görmüşdür (11). Cerrahi tedavi için endikasyon hastaların %21'inde

ilaç intoleransı, %41'inde dopamin agonistlerine rezistans, %22'inde hasta tercihi ve %16'ında akut komplikasyon gelişmesi idi. Akut komplikasyonlar nedeniyle opere edilen hastaların çoğunluğu büyük boyutlarda tümöre sahip olan hastalardır. Mikroprolaktinoma nedeniyle opere edilen hastaların %63'ünde, makroprolaktinomalı hastaların ise %60'ında remisyona gözlenmiştir. Beklendiği gibi invazif prolaktinomalarda postoperatif dönemde remisyona gözlenmemiştir (11). Bizim serimizde ise 16 makroprolaktinomalı hastanın %43,75'inde postoperatif erken dönemde prolaktin düzeyi normale gelmiştir. Bu da literatür ile uyumlu bir veridir. Bizim serimizde remisyona gözlenmeyen hastaların 7'si erkek idi ve bunların 6'sında preoperatif prolaktin düzeyi 200 ng/ml veya daha yüksekti. Primeau ve ark.a göre plazmadaki preoperatif prolaktin düzeyinin önemli prognostik değeri vardır. Preoperatif prolaktin düzeyi ne kadar düşükse hastanın remisyona girme şansı o kadar yüksektir (11). Bizim serimizde preoperatif prolaktin düzeyinin 200 ng/ml üzerinde olan 7 hastadan sadece birinde (%14,28) erken postoperatif dönemde plazma prolaktininin normale dönmesi görülmüştür. Ancak geç dönemde diğer hastalarda da prolaktin seviyesi düşmüştür. Biz diğer serilerden farklı olarak çalışmamızda cinsiyet, yaş, preoperatif tümör büyüklüğü ve uygulanan cerrahi şeklini parametreler olarak kabul ettik. Cerrahi tedavi sonrasında tüm olgularda prolaktin düzeylerinde anlamlı düşüş saptadık. Ancak bu düşüşün yaş, cinsiyet, preoperatif tümör büyüklüğü ve cerrahi yaklaşım şekli ile ilişkisinin olmadığını saptadık.

Literatürde GH salgılayan adenomalarda cerrahi tedavinin sonuçları ile ilgili son dönemde yayınlanmış iki geniş seri vardır. Sun ve ark.nın serisinde 59 olgu incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 48,2 idi. Hastaların %81,35'i makroadenom idi (14). Hazer ve ark.da akromegali nedeniyle opere edilen 214 hastanın sonuçlarını paylaşmışlardır (4). Yazarlar remisyona girme şansının o kadar yüksek olduğu vurgulanmıştır. Öte yandan erken postoperatif GH konsantrasyonu da önemli bir prognostik bulgu olarak kabul edilmektedir. Hazer ve ark.a göre postoperatif 1. günde random GH konsantrasyonunun 2,33 ng/L altında olması kür açısından pozitif prognostik bulgu sayılabilir (4). Bizim serimizde preoperatif GH yüksekliği olan toplam 21 hasta opere edilmiştir. Hastalarımızın %80,95'i erkek olup yaş ortalaması 29,88'dir. Bizim serimizde 21 hastanın %61,90'unda makroadenom saptanırken %38,10'unda mikroadenom saptanmıştır. Sun ark.nın serisinde postoperatif iyileşme hastaların %52,5'inde sağlanmıştır (14). Hazer ve ark.nın serisinde ise iyileşme oranı %62,6 ile biraz daha yüksek bulunmuştur (4). Bizim serimizde iyileşme oranı %52,38 bulundu. Bu da Sun ve ark.nın serisi ile uyumlu iken, Hazer ve ark.nın serilerine göre biraz daha düşüktür. Sun ve ark. mikroprolaktinomalarda iyileşme oranını %81,8, makroprolaktinomalarda ise 45,8 olarak göstermişlerdir (14). Bizim serimizde ise mikroprolaktinomalarda iyileşme oranı %61,90, makroprolaktinomalarda ise %46,5 olarak bulunmuştur. Serimizde makroprolaktinomalarda iyileşme oranı literatür ile uyumlu iken, mikroprolaktinomalarda bu oran biraz daha düşük

bulunmuştur. Bunun nedeni serimizin diğer serilere göre küçük olması ve serimizin daha çok genç hastalardan oluşmasıdır. GH salgılayan adenomalarda preoperatif GH konsantrasyonu da önemli prognostik bulgulardan biri sayılır. Preoperatif GH düzeyi ne kadar yüksek olursa remisyona girme şansı o kadar düşük bulunmuştur. Sun ve ark.nın serisinde remisyona ulaşan hastaların ortalama GH konsantrasyonunun, ulaşmayanlara göre çok daha düşük olduğunu gösterilmiştir (14). Bizim serimizde de preoperatif GH konsantrasyonu 10 ng/ml'den yüksek olan 9 hastadan sadece ikisinde (%22,22) remisyona gözlenmiştir. Yani GH yüksek olan hastalarda remisyona girme şansı daha düşüktür. Ayrıca diğer serilerden farklı olarak bizim serimizde hastaların yaşı arttıkça GH seviyesindeki düşüşün daha anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak bu düşüş cinsiyet, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekli ile ilişkili değildir.

Hipofiz adenomlarının cerrahi sonuçları üzerine ülkemizden son yıllarda yapılmış bir çalışma ise Erkul ve ark. tarafından yayınlanmıştır (3). Bu çalışmada 2006-2011 yılları arasında hipofiz adenom tanısı ile endoskopik transnazal transsfenoidal yaklaşım ile ameliyat edilen 27 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu serideki hastaların yaş ve cinsiyetleri bizim serimiz ile benzerlik göstermektedir. Bu seride adenomların %77,7'si makroadenom, %22,3'ü ise mikroadenom olarak raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda da makroadenom %81,18 oranında mikroadenom ise %18,82 oranında izlenmiştir. Erkul ve ark.nın serisinde sırasıyla baş ağrısı %55,55, görme bozukluğu %29,62, el ve ayaklarda büyüme %18,51 görülmüştür. Bizim serimizde de şikayetler benzer sıklıktadır. Aynı çalışmada endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinin avantajlarından bahsedilmiştir. Erkek/kadın, fonksiyonel/non-fonksiyonel adenomların dağılımının bizim çalışmamız ile benzer şekilde olması dikkat çekmektedir.

Cushing hastalığının cerrahi sonuçları üzerine son yıllarda pek az klinik seri yayınlanmıştır. Sheth ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında Cushing hastalığının cerrahi tedavi sonuçlarını, cerrahi başarı ve nüks nedenlerini tartışmışlardır (13). Cushing hastalığının tedavi edilmemesi durumunda mortalite ve morbidite oranlarının normal popülasyona göre 5 kat daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (9,13). Cerrahi sonrası iyileşme oranının %67-97 arasında olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca mikroadenomların makroadenoma göre cerrahi tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini göstermişlerdir. Bunun nedeni makroadenomların daha invazif olmalarıdır. Kavernoöz sinüs invazyonu ve suprasellar uzanım gösteren makroadenomlarda iyileşme oranı daha düşüktür (5). Tümoral dokunun intraoperatif olarak fark edilebilmesi de remisyona açısından pozitif bulgudur. Bazı biyokimyasal değerlerinde pozitif bulgu olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada postoperatif 1. günde ACTH değeri 34 pg/ml'den, kortizolün 20 mikrogram/dl'den daha yüksek olması durumunda remisyona elde edilemediği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada postoperatif 3.günde kortizol değeri 3 mikrogram/dl olan hastaların %93'ünde 5 yıllık remisyona elde edilirken, postoperatif kortizol değerinin sadece normale dönen hastaların hepsinde 5 yıl içinde rekürrens saptandığı gösterilmiştir (13). Ayrıca zamanla bazı hastalarda uzun yıllar içinde hastalığın nüksedebileceği gösterilmiştir. Nüks oranı 5 yıllık zaman diliminde %25,5 olarak bildirilmiştir (13). Bizim serimizde sadece 6 hasta Cushing hastalığı nedeniyle

opere edilmiştir. Hastalarımızın %66,66'ında 1 yıl süre ile takip sonucunda remisyona izlenmiştir. Bu oran literatür ile uyumludur. Serimiz küçük ve takip süremizin kısa olması nedeniyle uzun takibin remisyona üzerindeki etkisini araştırmadık. Ancak preoperatif ACTH seviyesinin tüm hastalarda erken postoperatif dönemde düştüğünü, ancak geç postoperatif dönemde yükselme olduğunu gösterdik. ACTH seviyelerindeki bu değişim yaş, cinsiyet, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekline bağlıdır.

Non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının cerrahi tedavisi ile ilgili pek çok çalışma vardır. De Mello ve ark. 1990-2006 yılları arasında non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanısı ile opere ettikleri 150 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (2). Bu seride non-fonksiyonel adenom nedeniyle opere edilen ve çalışmaya alınan hasta oranı %58 iken bizim serimizde non-fonksiyonel adenom nedeniyle hastaların %38,82'si opere edilmiştir. Bu oran De Mello ve ark.'nın çalışmalarında gösterdikleri orana göre daha düşüktür. Çalış ve ark. (1) hipofiz adenomların tedavi sonuçları ile ilgili çalışmalarında 20 hastanın %40'ında, Erkul ve ark. (3) ise 27 hastadan %12,3'ünde non-fonksiyonel hipofiz adenomu raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda non-fonksiyonel adenomların sayısı Çalış ve ark.'nın sayıları ile hemen hemen aynı olup, Erkul ve ark.'nın sayılarına göre ise çok daha yüksektir. De Mello ve ark.'nın serisinde hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık görülenler sırası ile; görme bozukluğu (%87,3), baş ağrısı (%70,1), libido azalması (%34,4), galaktore (%22,9) ve saç dökülmesi (%19,5) idi. Bizim serimizde ise non-fonksiyonel adenomlar ile başvuran hastaların en sık şikayeti (%51,51) görme bozukluğu olmuştur. Daha sonra (%36,36) baş ağrısı ve hastaların %12,12'de halsizlik primer şikayet olmuştur. Bu da De Mello ve ark.'nın serisi ile uyumludur.

Non-fonksiyonel adenomlar genellikle makroadenomlardır ve çoğunlukla intrakranyal baskı bulguları ve hipopituitarizm ile ortaya çıkarlar. Görme bozukluğu ve baş ağrısı intrakranyal baskı bulguları olarak bizim serimizde non-fonksiyonel adenomların en çok sebep oldukları şikayetlerdir ve bu da literatür ile uyumludur. Diğer %12,12 hastada görülen halsizlikten hipopituitarizm sorumludur. Non-fonksiyonel adenomlar genellikle orta ve orta yaşın üzerinde görülmektedirler. Altmış beş yaş ve üzeri görülen tüm adenomların %80'i non-fonksiyoneldir. De Mello ve ark.'nın serisinde non-fonksiyonel adenomlara sahip olan hastaların %61,7'nin yaşı 40'ın üzerindedir. Bizim çalışmamızda da non-fonksiyonel adenomlara sahip olan hastaların %75,75'inin yaşı 40'ın üzerindedir. 33 hastadan 25'i (%75,75) erkek, 8'i (24,25) ise kadın idi. Erkeklerde ortalama yaş 48,12 (20-77 arasında), kadınlarda ise 47,0 (25-70 arasında) idi. Serimizde non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının demografik bulguları ve klinik prezantasyonları literatür ile uyumludur.

Tirotropinomalara (TSH salgılayan adenomalar) nadir görülen hipofiz adenomlarıdır. Zhao ve ark. 2006-2011 yılları arasında içeren bir çalışmada tirotropinomalara cerrahi sonuçlarını değerlendirmişlerdir (18). Çalışmaya beşi erkek, üçü kadın

toplam sekiz hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 41 (17-57 yaş arası) ve klinik semptomların varlığı ortalama 2,1 yıl idi (2 aydan 15 yıla kadar). Hastaların beşinde tirotoksikoz semptomları, üçünde ise tümör baskı semptomları daha belirgin idi. Hastaların beşinde (%62,5) makroadenom, üçünde ise mikroadenom mevcut idi. Yedi hastaya transsfenoidal adenomektomi cerrahisi uygulanmış, mikroadenomalı bir hastaya ise gamma knife uygulanmış. Ameliyat edilen hastaların TSH hormon değerleri ameliyattan bir hafta sonra düşmeye başlamış. Gamma knife tedavisi gören hastanın TSH hormonu 1 ay sonra normale inmiş ve kontrollerde tümör boyutlarında büyüme gözlenmemiştir. Makroadenomalı diğer üç hastaya rezidü nedeniyle cerrahi sonrası gamma knife uygulanmış. Bu hastalarda da uzun vadeli iyileşme sağlandı. Huashan Hastanesinde 2006-2011 yılları arasında 2098 hipofiz adenomalı hasta takip ve tedavi edilmiş ve bu hastaların sekizinde (%0,38) TSH salgılayan adenoma görülmüştür. Bizim çalışmamızda 85 hastadan sadece birinde (%1,17) tirotropinoma görülmüştür. Zhao ve ark.'nın çalışmasında hastanın beşinde (%62,5) makroadenom, üçünde ise (%37,5) mikroadenom saptanırken, bizim hastamız mikroadenom ile başvurmuştu. Çalışmada gösterildiği gibi tirotropinomalara nadir görülmesi ve genelde tirotoksikoz bulguları ile ortaya çıkması doğru teşhisin konulmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle doğru tanı konulduğunda tirotropinomalara makroadenom boyutlarına ulaşabilmektedirler. Zhao ve ark.'nın çalışmasında tirotropinomalara %62,5'i 1 cm'den daha büyükmüş. Bizim çalışmamızda tirotropik adenomun 1 cm'den küçük olmasının nedeni doğru tanının erken konulması ile izah edilebilir. Zhao ve ark.'nın serisinde hastaların beşinde tirotoksikoz semptomları, üçünde ise intrakranyal baskı semptomları daha belirgin idi. Hastaların hepsinde taşikardi gözlenmiştir. Bizim hastamızda da başvuru şikayeti taşikardi idi. Hastamız 39 yaşında kadın idi. Zhao ve ark.'nın çalışmasında ortalama yaş 41 idi (17-57). Hastaların sadece üçü kadın idi. Tüm hastalarda postoperatif serumda TSH konsantrasyonu normale inmiştir. Bizim hastamızda da postoperatif 3'üncü gününde serumda TSH konsantrasyonu normale dönmüştür.

■ SONUÇ

Hipofiz adenomlarında cerrahi tedavi hastalarda prolaktin, TSH, FSH ve LH seviyelerini düşürme konusunda oldukça etkilidir. Ancak bu hastalarda sadece GH seviyelerindeki değişiklik (düşüş) yaşla ilişkili olup hastaların yaşı arttıkça GH düzeyindeki düşme daha anlamlı hale gelmektedir. Buna ilave olarak kadınlarda FSH ve LH değerleri geç postoperatif dönemde anlamlı derecede artmaktadır. Hastalara uygulanan cerrahi tedavinin hormonal sonuçlarının hasta cinsiyeti, preoperatif tümör boyutu ve cerrahi yaklaşım şekli ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak daha fazla hasta serileri ile daha detaylı klinik çalışmalar yapılarak bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

■ KAYNAKLAR

1. Çalış MD, Çalış V, Taşkın M, İncekara O: Endokrin aktif hipofiz adenomları tedavi sonuçlarımız. *Düşünen Adam* 14(1): 61-63, 2001
2. De Mello PA, Naves LA, Neto AP, Oliveira EH, Ferreira IC, de Araújo Júnior AS, Onishi FJ, Casulari LA: Clinical and laboratorial characterization and post-surgical follow-up of 87 patients with non-functioning pituitary macroadenomas. *Arq Neuropsiquiatr* 71(5): 307-312, 2013
3. Erkul E, Güngör A, Çolak A, Cıncık H, Yıldız K: Endoskopik transsfenoidal yaklaşımla hipofiz adenomu cerrahisi. *KBB-Forum* 11(4):93-100,2012
4. Hazer DB, Işık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M: Treatment of acromegaly by endoscopic transsfenoidal surgery: Surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg* 119(6): 1467-1477, 2013
5. Gönül E, Düz B, İzci Y: Endoskopik hipofiz cerrahisi. Gönül E, İzci Y (ed). *Temel Nöroendoskopi*. Ankara: Buluş Tasarım, 2012:20-51
6. Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro JC, Arrieta F, Diez JJ: Prolactinomas in men: A multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clin Endocrinol* 77: 281-287, 2012
7. Kovasc KHE: Tumors of the pituitary gland. Washington DC: Armed Forces of Pathology, 1986
8. Kutlay M, Gönül E, Düz B, İzci Y, Tehli O, Temiz C, Solmaz I, Daneyemez M: The use of a simple self-retaining retractor in the endoscopic endonasal transsfenoidal approach to the pituitary macroadenomas: Technical note. *Neurosurgery* 73(2 Suppl Operative):ons206-209, 2013
9. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, Paez-Pereda M, Castillo V, Arzt E, Stalla G: New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 5:169-178, 2006
10. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: Imaging, visual and endocrine results. *Acta Neurochir (Wien)* 62 suppl: 33-38, 1994
11. Primeau V, Raftopolus C, Maiter D: Outcomes of transsfenoidal surgery in prolactinomas: Improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol* 166: 779-786, 2012
12. Rumboldt Z: Pituitary adenomas. *Top Magn Reson Imaging* 16(4): 277-288, 2005
13. Sheth AS, Bourne SK, Tritos NA, Swearingen B: Neurosurgical treatment of Cushing Disease. *Neurosurg Clin N Am* 23:639-651, 2012
14. Sun H, Brzana J, Yedinak CG, Gültekin SH, Delashaw JB, Flesteriu M: Factors associated with biochemical remission after microscopic transsfenoidal surgery for acromegaly. *J Neurol Surg B* 75:47-52, 2014
15. Welbourn RB: The evolution of transsfenoidal pituitary microsurgery. *Surgery* 100:1185-1190, 1986
16. Wilson CB: Extensive personal experience. Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82(8): 2381-2385, 1997
17. Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR: Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 57(1 Suppl):168-175, 2005
18. Zhao W, Ye H, Li Y, Zhou L, Lu B, Zhang S, Wen J, Li S, Yang Y, Hu R: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management of patients from one Chinese center. *Wien Klin Wochenschr* 124: 678-684, 2012
19. Ziyal İM, Özcan OE, Özgen T: Kafa tabanı cerrahisine genel bakış. *Türk Nöroşir Derg* 12:101-104, 2002
20. Ziyal İM, Erbaş T: Hipofiz adenomları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008: 139