T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ahmet Tolgay AKINCI

ENDOSKOPİK TRANSSFENOİDAL YOLLA HİPOFİZ ADENOMU AMELİYATI YAPILAN HASTALARIN CERRAHİ VE KLİNİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Muhammed Burak SARIKAYA

EDİRNE - 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana bana hem hocalık hem ağabeylik yapan tez yazım sürecimde hep yanımda olan benim gibi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunu ve ihtisaslı olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Tolgay AKINCI'ya, mesleki bilgi ve becerilerimi kazanmamda emekleri olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Metin ORAKDÖĞEN, Prof. Dr. Cumhur KILINÇER, Prof. Dr. Osman ŞİMŞEK, Doç. Dr. Emre DELEN, Dr. Öğr. Üyesi Banu TÜTÜNCÜLER ve Dr. Öğr. Üyesi Orkhan MAMMADKHANLI'ya,

Bu süreçte omuz omuza çalıştığım geçmişteki ve şu andaki asistan arkadaşlarıma,

Ortak mesai yaptığımız hemşire, sekreter ve personellere,

Beni sevgi dolu bir ailede büyüten ve eğitimim için büyük fedakârlıklar yapan canım annem, babam ve kız kardeşime,

Uzun ve zorlu asistanlık hayatımın çilesini benimle beraber çeken sevgili eşim Dilhan'a teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

HİPOFİZ BEZİ **3**

HİPOFİZ ADENOMLARI **5**

TEDAVİ **14**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

BULGULAR **20**

TARTIŞMA **25**

SONUÇLAR **29**

ÖZET **31**

SUMMARY **32**

KAYNAKLAR **33**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

BH : Büyüme Hormonu

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

cm : Santimetre

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

ml : Mililitre

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz adenomları, adenohipofiz kökenli olup, primer intrakranial neoplazmların %10 - 15'lik kısmını teşkil eder ve benign karakterdeki tümörler olarak kabul edilirler. Otopsi incelemeleri esnasında, işlem duyarlılığına bağlı olarak bu adenomların varlığı %1 - 35 oranında tespit edilirken, radyolojik çalışmalarda bu oran %10 - 40 olarak gözlemlenir. Söz konusu adenomlar, hipofiz bezinin komşu olduğu nöral, vasküler, kemik ve meningeal yapılar ile de etkileşim içindedir.

Benign olmalarına karşın, hipofiz adenomları salgıladıkları hormonlar vasıtasıyla insan vücudundaki hemen hemen tüm biyolojik işlevleri etkileyebilir, morbidite veya mortaliteye yol açabilir. Bu tümörlerin teşhisi, tedavisi ve izlemi, nöroşirürji, endokrinoloji ve radyoşirürjiyi içeren bir multidisipliner yaklaşımı zorunlu kılar. Hipofiz adenomlarının tedavi stratejisinde öncelik, tümörün kaynağı olan anterior hipofiz dokusuna zarar vermemek, hipotalamo-hipofizer aksı bozmadan tümörün çıkarılmasını sağlamak, hormonal dengesizliklerin düzeltilmesi, metabolik sonuçların iyileştirilmesi ve tümörün lokal bası etkisi sebebiyle oluşan klinik ve nörolojik semptomların ortadan kaldırılmasıdır.

Endoskopik transsfenoidal cerrahi yönteminin yaygınlaşması ve bu teknik üzerinde yapılan iyileştirmeler günden güne daha iyi sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. Küçük operasyon alanında geniş bir görüş açısı sunması da endoskopik yolun tercih nedenlerinden biri olmuştur. Kullanımının artması ile bu alanda yapılan çalışmalar da artmıştır.

Biz de araştırmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında endoskopik transsfenoidal yolla yapılan hipofiz adenomu ameliyatlarının cerrahi ve klinik sonuçlarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HİPOFİZ BEZİ

Hipofiz bezi, erişkinlerde yaklaşık 1,2 - 1,5 cm çapında, 0,5 - 0,6 gram ağırlığında kırmızıya çalan rengi olan ovoid şekilli bir yapıdır. Ön ve arka hipofiz olmak üzere iki ayrı embriyolojik tabakadan gelişmiş komponentleri mevcuttur. Sfenoid kemiğin dorsalinde bulunan *sella turcica* adlı boşlukta yer alır. Üstünde *diaphragma sellae* ve her iki yanında kavernöz sinüsler bulunur. Hipotalamus ile iletişimi vücudun hormonal dengesinde yüksek önem taşır (1).

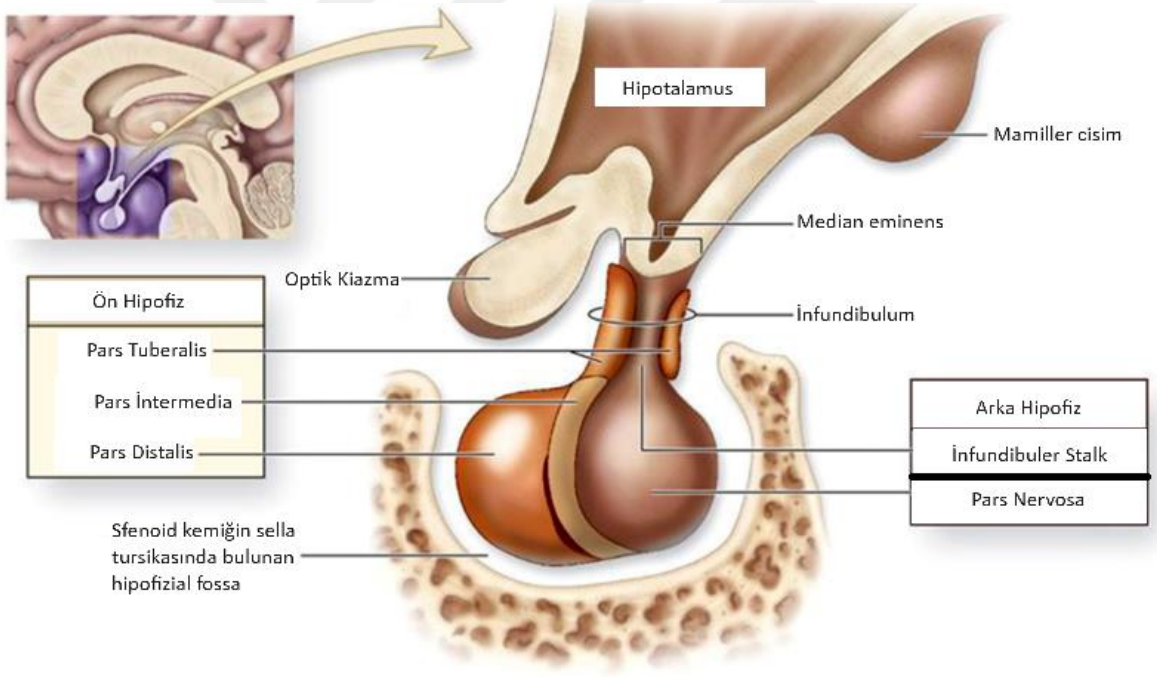
Embriyoloji

Hipofiz bezi, embriyolojik gelişim, işlevsellik ve hastalıklar açısından farklılık gösteren iki ayrı bölümden oluşmaktadır. Bunlar adenohipofiz (hipofiz bezi ön lobu) ve nörohipofiz (hipofiz bezi arka lobu) olarak bilinir. Adenohipofiz, oral ektodermden türetilmiş glandüler bir yapıya sahip olup, embriyonun 4. ve 5. haftalarında, stomodeumun üst kısmından uzanan Rathke kesesinin adenohipofize dönüşmesiyle meydana gelir. Hipofiz ön lobu, hipotalamik trofik etkiler ve çeşitli organlardan gelen negatif geri besleme mekanizmaları ile denetlenen hormon salgılamasının gerçekleştiği yerdir. Öte yandan nörohipofiz, beyne bağlı, nöroektoderm kökenli sinir dokusundan oluşur. Diensefalonun nöroektoderm tabakasından inen infundibulumun farklılaşması sonucu nörohipofiz gelişir. Hipofiz bezinin arka lobunda, vazopressin ve oksitosin hormonları saklanır ve gerektiğinde salınır (2,3).

Anatomi

Hipofiz bezi, yetişkinlerde yaklaşık 1,2 - 1,5 cm çapında ve 0,5 - 0,6 gram ağırlığında olan küçük bir organdır. Bu bez, kafatasının içinde *sella turcica* adı verilen bir boşlukta yer alır ve üstünü *diaphragma sellae* adı verilen bir dura mater uzantısı kaplar. Bu yapının ortasında, hipofiz sapının geçtiği *foramen diaphragmaticus* adında bir delik bulunur. Hipofiz sapı genellikle tam ortada değil, dorsum sellaya daha yakın bir şekilde eğik bir yolda yer alır. Hipofiz bezi, diyaframın ortasındaki bu açıklıktan geçen sap aracılığıyla hipotalamus ile bağlantı kurar (1).

Hipofiz bezi iki ana bölüme ayrılır: Ön bölüm (adenohipofiz) ve arka bölüm (nörohipofiz). Adenohipofiz üç alt bölüme ayrılır: *Pars distalis*, *pars tuberalis* ve *pars intermedia*. Nörohipofiz de üç alt bölüme ayrılır: *Pars nervosa,* median eminens ve infundibuler stalk.



Şekil 1. Hipofiz Bezi ve Anatomisi (4)

Hipofiz bezinin kan akışı, üst (superior) ve alt (inferior) hipofiz arterleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Adenohipofiz'in kanlanması, hipotalamusun median eminensi ile adenohipofizin ön lobu arasındaki portal hipofiz sistem sayesinde sağlanır. Bu sistem, hipotalamusta üretilen salgılatıcı hormonların (releasing hormonlar) sistemik dolaşıma

girmeden doğrudan hipofiz bezine ulaşmasını mümkün kılar. Ayrıca, hipofiz bezinden median eminense doğru olan geri akış (retrograd akım), yerel geri besleme mekanizmalarının çalışmasını destekler (5-7). Üst hipofiz arterinin dallarından oluşan iç kapiller pleksusun kasılma özelliği, hipotalamus ve hipofiz bezi arasındaki yerel kontrolün sağlanmasına yardımcı olur. Nörohipofizin kanlanması ise başlıca alt hipofiz arterinin dalları tarafından sağlanır. Adenohipofiz ve nörohipofiz arasında yer alan ve avasküler (kan damarları içermeyen) bir bölge olan *pars intermedia* da bu kan akış sistemi içinde yer alır (8,9).

Fizyoloji

Santral sinir sistemi, hormon üretimi ve vücuttaki hormonal dengeyi hipotalamus-hipofiz ekseni aracılığıyla düzenler. Hipotalamus, vücudun biyolojik ritminin koruyan ve çeşitli organların verdiği tepkilerin uyum içinde çalışmasını sağlayan beyin bölümüdür. Hipotalamus, endokrin fonksiyonlarını hipofiz bezine yönlendirdiği hormon ve sinirsel sinyaller aracılığıyla gerçekleştirir. Anatomik olarak hipofiz bezinin iki ana bölümü vardır: adenohipofiz ve nörohipofiz. Hipotalamus ve adenohipofiz arasındaki iletişim, hipotalamik-hipofizer portal sistem adı verilen özel bir damar ağı vasıtasıyla sağlanır. Bu sistem aracılığıyla hipotalamus, adenohipofizdeki hormon salgılamasını kontrol eden salgılatıcı ve inhibe edici hormonları üretir. Diğer yandan, hipotalamus ile nörohipofiz arasındaki iletişim sinir yoluyla olur. Hipotalamus, antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin gibi hormonları üretir, depolar ve bunları nörohipofiz yoluyla salgılar. Bu hormonlar, sinir aksonları aracılığıyla hipofiz bezine iletilir (10,11).

HİPOFİZ ADENOMLARI

Sınıflandırma

Hipofiz adenomları pek çok faktöre bağlı olarak sınıflandırılabilmektedir. En genel anlamda fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak sınıflandırılır.

Fonksiyonel Hipofiz Adenomları

1-Prolaktinoma: En sık rastlanan hipofiz adenomu türlerinden biridir ve tüm hipofiz adenomlarının %30 - 40'ını oluşturur. Yıllık insidans oranı 100.000 kişi başına 3 - 5 vakadır, erkeklerde 100.000 başına 10 vakalık, kadınlarda ise 100.000 başına 30 vakalık bir prevalansa sahiptir. Prolaktinomaların %90'ı mikroadenom şeklinde saptanır. Kadınlarda dismenore

(oligo-amenore), galaktore gibi semptomlara, erkeklerde erektil disfonksiyona ve her iki cinsiyette de infertiliteye yol açabilir. Primer tedavisi medikal olup tedavinin yetersiz kaldığı olgularda cerrahi de yapılabilir (12).

2-Büyüme Hormonu Salgılayan Adenomlar: Erişkinde akromegali yapan bu adenomlar tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %13 - 20'sini oluşturur (13). Çocukluk döneminde ise gigantizme sebep olurlar. Demografik çalışmalara göre, her bir milyon kişiden yaklaşık 50'si akromegali hastasıdır ve yılda her bir milyonda üç yeni akromegali vakası tespit edilir. Erkek ve kadın oranları yaklaşık olarak eşittir. Klinik olarak yüzde değişiklikler, prognatizm, ekstremitelerde büyüme, yumuşak doku ödemi, baş ağrısı, letarji, oligomenore, amenore, infertilite, görme alanı defektleri, uyku apnesi, aşırı terleme, spondiloz ve tuzak nöropatileri görülebilir. Hipertansiyon, kardiyomegali, glukoz intoleransı, insülin direnci, kolon ve meme kanseri de eşlik edebilir, bu durum akromegalili hastalarda normal popülasyona göre iki ila dört kat artan mortaliteye neden olur (11). Akromegali tedavisinde ilk tercih cerrahidir (14).

3-Gonadotropinoma: Gonadotrop hücrelerden köken alan, FSH ve LH salgılayan nadir neoplazmlardır (2,3). Hormonal dengesizlik ile ilgili belirtiler nadir görülür. Makroadenom haline geldiklerinde baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alanı defektleri ve hipopituitarizm gibi bası semptomlarıyla karşımıza çıkar. Bu durum özellikle 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülür (4). Gonadotropinomaların primer tedavisi cerrahidir ve cerrahi mümkün olmadığında veya postop rezidü olgularında, medikal tedavi olarak somatostatin ve dopamin analogları tercih edilebilir.

4-TSHoma: Nadiren görülen hipofiz adenomlarındandır ve tüm pitüiter adenom vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturur (5,6). Fonksiyonel pitüiter adenomların %0,7 – 0,94'ünü temsil eder. Yıllık insidansı 1.000.000 kişi başına 0,26 - 0,32, prevalansı ise 1.000.000 kişi başına 2,8'dir. Bu adenom türü daha çok kadınlarda görülür ve en yaygın klinik tablosu hipertiroidizmdir. Bu tür adenomlarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi müdahaleye hazırlık döneminde ve cerrahiye yetersiz yanıt gözlenen durumlarda somatostatin analogları tercih edilebilir (15-17).

5-ACTHoma: Hipofiz adenomlarının %4 - 6'sını oluşturur. Yıllık insidansı 1.000.000 kişi başına 1,6 - 2,4, prevalansı ise 1.000.000 kişi başına 37,1 - 51,7'dir. Bu durum kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür ve genellikle 30 - 50 yaş arasında pik yapar (18,19). Sebep olduğu Cushing hastalığında yuvarlak yüz, supraklaviküler ve posterior servikal bölgede yağ

depolanması, santral obezite, hirsutizm, mor renkli deri çatlakları, kas atrofisi, osteoporoz, hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi, immün yetmezlik ve psikolojik bozukluklar gibi belirtiler görülebilir (20-22).

Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları, hormon üretmeyen ve bu nedenle belirgin klinik semptomlar oluşturmayan adenom türleridir. Bu tür adenomlar, tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %14 - 54'ünü oluşturur. Prevalans oranları 100.000 kişi başına 7 – 41,3 vakadır, insidans oranları ise 100.000 kişi başına 0,65 – 2,34 olarak rapor edilmektedir (23,24). Bu hastalar genellikle, büyüyen tümörün çevre dokulara baskı yapması sonucu ortaya çıkan baş ağrısı, görme sorunları ve/veya kraniyal sinir bozuklukları gibi kitle etkisi belirtileriyle doktora başvururlar. Bazı vakalarda hipopitüitarizm ve hiperprolaktinemi gibi hormonal bozukluklar da gözlemlenebilir. Nonfonksiyonel hipofiz adenomları, çoğu zaman başka sebeplerle yapılan görüntülemeler sırasında tesadüfen keşfedilir ve genellikle makroadenom boyutlarına ulaştığında tespit edilir, tanı konulması süreci ortalama 1,9 – 2,9 yıl sürmektedir (25).

Cerrahi Sınıflama

Hipofiz adenomlarının cerrahi sınıflandırmasında Vezina, Modifiye Hardy, Knosp sınıflandırmaları gibi çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Bu sınıflandırmalar görüntüleme yöntemleri ışığında şekillendirilmektedir, preop planlama ve postop beklentilerin belirlenmesi açısından son derece önemlidir.

Vezina sınıflaması, sella turcicanın kemik yapılarını değerlendirmede kullanılan bir sınıflamadır. Sınıflama 1'den 4'e kadar numaralandırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Vezina sınıflaması

Evre 1	Normal boyutlarda, incelmiş veya çift konturlu sella
Evre 2	Duvar defekti olmaksızın genişlemiş sella
Evre 3	Tabanı erode olmuş normal veya daha büyük boyutlu sella
Evre 4	Tüm kemik yapıların destrükte olduğu sella

Modifiye Hardy sınıflamasında Vezina sınıflamasına ek olarak tümörün suprasellar ve parasellar uzanımı tanımlanmaktadır. Evre 0 - 4 arası sellanın morfolojisini, Evre A - E harfleri de supra/parasellar yayılımı belirtmektedir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Modifiye Hardy sınıflaması (Sella morfolojisi)

Evre 0	Normal sella morfolojisi
Evre 1	10 mm'den küçük tümör ve genişlemiş sella
Evre 2	10 mm'den büyük tümör ve genişlemiş sella
Evre 3	Sella tabanında lokal destrüksiyon
Evre 4	Tüm sınırların erode olduğu sella

Tablo 3. Modifiye Hardy sınıflaması (Supra/parasellar yayılım)

Evre 0	Sella dışı uzanım yok
Evre A	Suprasellar sisterne ulaşmış tümör
Evre B	Üçüncü ventrikül resesinde bası
Evre C	Üçüncü ventrikül basısı
Evre D	İntrakranial yayılım
Evre E	Kavernöz sinüs invazyonu

Knosp sınıflandırması, hipofiz adenomlarının kavernöz sinüs invazyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan bir sınıflandırma sistemidir. İlk olarak 1993 yılında Knosp ve arkadaşları (26) tarafından tanımlanan bu sınıflandırma, hipofiz adenomlarının anatomik yayılımını ve cerrahi tedavi planlamasını belirlemek için önemli bir araç olarak kabul edilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Knosp sınıflaması

Evre 0	Tümör, kavernöz sinüse invazyon göstermemekte
Evre 1	Tümör, mediyal kavernöz duvarı geçmemekte, ancak laterale doğru genişlemekte
Evre 2	Tümör, mediyal duvarı geçmekte ve kavernöz sinüsün 1/3 iç kısmını doldurmakta
Evre 3A	Tümör, kavernöz sinüsün 2/3'ünü doldurmakta, ancak superior kavernöz venusa ulaşmamakta
Evre 3B	Tümör, kavernöz sinüsün 2/3'ünü doldurmakta ve superior kavernöz venusa ulaşmakta
Evre 4	Tümör, kavernöz sinüsün tamamını doldurmakta ve internal karotid arter etrafını tamamen sarmakta

Hipofiz Apopleksisi

Hipofiz bezi içerisine kanama, ani başlangıçlı görme kaybı ve şiddetli baş ağrısına yol açan hipofiz apopleksisi olarak adlandırılan acil bir durumdur. Cerrahi müdahale sonrası, antikoagülan kullanımını takiben, gebelik halinde, TRH ve GnRH stimülasyon testleri yapıldıktan sonra, GnRH analog kullanımı sonrası ya da spontan olarak ortaya çıkabilir. İlk olarak 1898 yılında Bailey tarafından pituiter adenoma bağlı katastrofik kanama olgusu tanımlanmıştır. Bu durumdaki hastalarda öncelikle endokrinolojik destek tedavi uygulanmalı sonrasında cerrahi tedavileri planlanmalıdır (27).

Tarihçe

Hipofiz bezinin ilk tanımlaması, antik çağ hekimi Galen tarafından yapılmıştır. Galen, hipofizin beyin ve burun arasında konumlandığını ve mukus benzeri bir madde ürettiğini iddia etmektedir, bu bilgiler yaklaşık olarak M.S. 150 yılına dayanmaktadır. 8. yüzyılın başlarında, De Haen hipofiz tümörüne sahip bir hastada ilk kez amenoreyi bildirdi. 1772'de Saucerotte akromegaliyi incelemiş, 1838'de Rathke ise hipofizin embriyolojik yapısını açıklamıştır.

1889 yılında Victor Horsley, bir hipofiz tümörüne yönelik ilk başarılı cerrahi girişimi transkranyal olarak gerçekleştirdi. Bu dönemde yapılan cerrahiler, geniş kraniyotomilerle beyne doğrudan erişimi içeriyordu ve oldukça invazif yöntemlerdi. Krause ve Frazier de ekstradural transfrontal yaklaşımı kullanmışlardır ancak bu tür girişimler yüksek komplikasyon oranları ve sınırlı başarıları sebebiyle yüz güldürücü değildi (28).

20. yüzyılın başında Cushing, hipofiz hormonlarının izolasyonu konusunda öncü çalışmalar yapmıştır (29). 1907'de Schloffer, transnazal yöntemle hipofiz bezine ilk ulaşan kişi oldu. 1910'da Cushing, transsfenoidal cerrahiye başlamış ve 20 yıl içinde 247 hastayı bu yöntemle ameliyat etmiştir (30,31). Oskar Hirsch ve Norman Dott gibi cerrahlar, bu yöntemi geliştirerek daha güvenli hale getirmeye çalıştılar (32).

Mikroskobik cerrahi tekniklerin gelişimi, hipofiz cerrahisinde devrim niteliğinde bir ilerleme sağladı. 1960'ların sonlarında Jules Hardy, mikroskobik teknikleri kullanarak transsfenoidal cerrahiyi yeniden tanıttı ve yaygınlaştırdı. Hardy'nin geliştirdiği bu teknik, tümörlerin daha hassas bir şekilde çıkarılmasına olanak tanıdı ve böylece operasyonun güvenilirliği ve etkinliği önemli ölçüde arttı. Mikroskobik cerrahi, hipofiz tümörlerinin cerrahi tedavisinde altın standart haline geldi (33).

1990'ların sonlarında ve 2000'lerin başlarında, endoskopik cerrahi teknikler hipofiz cerrahisine entegre edilmeye başlandı (34). Endoskopik transsfenoidal cerrahi, daha az invazif bir yöntem olması ve daha geniş bir görüş açısı sunması nedeniyle popüler oldu. Bu teknik, tümörlerin daha az travmatik bir şekilde çıkarılmasına olanak tanıdı. Kısa iyileşme süreleri ve düşük komplikasyon oranları ile modern hipofiz cerrahisinin en yaygın kullanılan yöntemlerinden biri haline geldi (35).

Etiyoloji ve Doğal Seyir

Hipofiz tümörleri, tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve farklı araştırmalara göre her 100.000 kişide yıllık 8,2 ila 14,7 arasında insidans gösterir (36). Bu tümörler arasında adenomlar daha belirgin bir şekilde sık görülür. Otopsi serilerinde, hipofiz tümörlerinin insidansı %20'ye kadar çıkabilmektedir. Her yaş grubunda görülmesine rağmen, bu patolojinin özellikle üçüncü ve altıncı dekatlar arasında daha sık olduğu belirlenmektedir. Pediatrik yaş grubunda ise bu tümörler daha nadir olup, tüm primer pediatrik beyin tümörlerinin %2'sini hipofiz adenomları oluşturur. Hipofiz tümörleri nedeniyle mortalite oranları yüksek olmasa da, hormonal veya kitle etkisi komplikasyonlarına bağlı morbidite daha yaygındır. Apopleksi, mortal sonuçlara yol açabilen bir komplikasyon olup, hipofiz tümörü olan hastaların %1 - 26'sında görülebilir (37,38).

Semptomatik prolaktinomalar ve Cushing hastalığı gibi hipofiz adenomları, genellikle kadınlarda daha sık rastlanan durumlardır. Hipofiz adenomlarının genetik geçişi ile ilgili en iyi bilinen örnek multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromudur. Bu nadir sendrom, tüm hipofiz adenomlarının sadece %3'üne neden olur (39). MEN-1 sendromu saptanan hastaların %25'inde hipofiz adenomu bulunur ve bunların çoğunluğu prolaktin veya büyüme hormonu salgılayan hormon aktif adenomlardır (40). Son zamanlarda tanımlanan "Familial Isolated Pituitary Adenoma" (FIPA) sendromu ise "Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein" (AIP) geni ile ilişkilendirilmiş ve ailesel hipofiz tümörlerine bir örnek teşkil etmektedir (41,42).

Hipofiz bezinde, multipotent progenitör hücrelere benzer özellikler gösteren hücreler mevcuttur. Bu hücrelerin tümör oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hipofizer progenitör hücrelerin kontrolsüz çoğalması, hipofiz adenomlarının oluşumunu tetikleyebilir. Onkogenlerdeki ve tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kayıpları, hipotalamik veya sistemik düzeydeki çeşitli endokrin durumların, ön hipofiz hücrelerinde kontrolsüz proliferasyonu teşvik edebileceği belirtilmektedir (43).

Fizyopatoloji ve Histopatoloji

Hipofiz adenomlarının oluşum mekanizmasıyla ilgili iki temel teori bulunmaktadır. Birinci teori, hipotalamik hipotez olarak bilinir ve hipotalamustan kaynaklanan aşırı trofik etkilerin kan yoluyla hipofize ulaşarak pasif bir şekilde hipofiz adenomunun oluşumuna neden olduğunu öne sürer. İkinci teori ise hipofizer hipotezdir ve bu hipotez, adenohipofiz hücrelerindeki izole bir primer defektin hipofiz adenomunun oluşumuna yol açtığını savunur.

Bu durumda, hipotalamusun herhangi bir etkisi olmaksızın bağımsız bir transformasyon gerçekleşir. Her iki teori de önemli bulgularla desteklenmekle birlikte, hipofizer hipotez daha geniş çapta kabul görmektedir. Bu kabulün nedeni, hipofiz adenomları ile ilişkili peritümöral hiperplazinin genellikle bulunmaması ve adenomların cerrahi olarak çıkarılmasının ardından hastaların çoğunlukla tamamen iyileşmesidir (44).

Hipofiz adenomları, anterior adenohipofizin hücrelerinden kaynaklanan ve sellar ile parasellar bölgeyi etkileyen en yaygın iyi huylu tümörlerdir (45). Farklı hormonal aktiviteleri nedeniyle, hipofiz adenomlarının sınıflandırılması nöropatolojide en tartışmalı konulardan biridir. Hipofiz adenomları her zaman sistemik hormon düzeyleriyle paralellik göstermeyebilir, ancak çeşitli endokrin sendrom ve bozukluklara neden olabilir. Bu tümörlerin sınıflandırılmasında altın standart, formalinle fikse edilip parafine gömülen doku örneklerinin immünohistokimyasal incelemesidir (46).

Ayırıcı Tanı

Sellar bölge tümörleri genellikle kendilerine özgü klinik bulgularla ortaya çıkar ve klinik şüphe durumunda hormon tetkikleri ve radyolojik incelemelerle kesin tanı konur. Hipofiz tümörü şüphesi taşıyan hastalarda PRL, büyüme hormonu (BH), IGF-1, ACTH, LH, FSH, TSH, tiroksin, kortizol, testosteron ve östrodiol gibi bazal hormon değerleri ölçülmeli ve normal aralığın dışındaki değerler için ek spesifik ve dinamik testler yapılmalıdır. Radyolojik olarak tümörün saptanması, tanının konulmasını sağlar ve tedavi süreci başlar. Tedavinin amacı hormonal bozuklukların düzeltilmesi, bası bulgularının giderilmesi, mümkün olduğunca normal hipofiz fonksiyonunun korunması, rekürrensin önlenmesi, nörolojik bulguların iyileştirilmesi veya kötüleşmenin engellenmesi ve tümörün histopatolojik olarak kesin tanısının alınmasıdır.

Anterior hipofizden alınan örnek üzerinde tümör tanısı konulduktan sonra, sellar bölgede görülebilecek diğer tümörler için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu tümörler arasında metastatik karsinom, lenfoma, meningiom, plazmositom, germinom, olfaktor nöroblastom ve gliomlar bulunabilir. Hipofiz adenomları bazen oligodedroglioma ve ependimoma ile karıştırılabilir. Gliomların bu bölgede nadir görülmesi ve genellikle sellayı infiltre etmemesi nedeniyle, ayırıcı tanıda önemli bir yere sahip değillerdir. Ektopik suprasellar adenohipofiz dokusu ise çok nadir görülse de, adenomlarla kolayca karışabilir (47). Bu nedenle, doğru tanı ve tedavi için kapsamlı bir değerlendirme ve dikkatli bir ayırıcı tanı süreci gereklidir.

Tablo 5. Ayırıcı Tanıda Sellar Kitleler

Adenohipofiz kaynaklı tümörler	Hipofiz adenomu Hipofiz adenomu-nöral koristoma (hipofiz adenom-gangliositoma) Hipofizer karsinom	
Nörohipofiz kaynaklı tümörler	Granüler hücreli tümör Posterior lob veya hipofiz sapı astrositomu	
Nonhipofizer kaynaklı tümörler	Kraniofaringiom Germ cell tümör Glioma	Meningiom Kordoma
Nonhipofizer kaynaklı nadir tümörler	Kondroma Estesionöroblastoma Kemiğin dev hücreli tümörü Glomangioma Hemanjioperistom Hemanjioblastom Lipom Leimyosarkom Melanom	Paragangliom Miksoma Lenfoma Radyasyon sonrası neoplasm Rabdomyosarkom Sarkom Schwannom Kistler, hamartomlar ve malformasyonlar
Metastatik tümörler	Karsinom Plazmasitom	Lenfoma Lösemi
İnflamatuar durumlar	Piyojenik infeksiyon veya abse Granülomatöz infeksiyon Mukosel Lenfositik hipofizitis	Sarkoidozis Langerhans cell histiositozis Giant cell granülom
Vasküler lezyonlar	Sakküler anevrizma Kavernöz anjiom	

TEDAVİ

Hipofiz adenomları, lokal bası etkileri ve endokrin disfonksiyonları nedeniyle ciddi morbiditeye yol açabilir. Bu tümörlerin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (48). Tümörogenez ve hipofiz adenomlarının moleküler patogenezine yönelik araştırmalar da önem taşır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sınırlı sayıda moleküler değişiklik tespit edildi, bunlar arasında "pituiter tumor transforming gen" ve "gsp onkogen" bulunur (49-52).

Literatür, adenom tiplerine göre farklı tedavi seçenekleri sunmaktadır. Prolaktinoma tedavisinde ilk seçenek genellikle dopamin agonistleridir. Kabergolin gibi modern dopamin agonistleri, dopamin reseptörlerine daha yüksek afinite gösterir ve daha iyi tolere edilir (48,49). Kabergolinin mikroprolaktinomalarda %80, makroprolaktinomalarda ise %76,5 oranında prolaktin seviyesini kontrol altında tuttuğu gösterilmektedir (53). Prolaktinomada cerrahi tedavi, medikal tedaviye yanıtsızlık, ciddi yan etkiler, bası etkileri ve hastanın medikal tedaviyi uzun süre kullanmak istememesi durumlarında düşünülebilir (48).

Prolaktinomaların aksine ACTH salgılayan adenomlarda ise ilk tedavi seçeneği cerrahidir (49). Bu tümörlerin tedavisinde, gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve mikrocerrahi tekniklerine rağmen tam bir başarı sağlanamamaktadır (54). Cerrahi ile ACTH salgılayan tümörlerde kısa sürede kortizol düzeyinin normale dönmesi ve semptomların düzelmesi sağlanabilir. Kabergolinin medikal tedavideki etkinliği incelenmekte olup, 3 aylık tedavi sonrasında hastaların %60'ında kortizol sekresyonunun inhibe olduğu ve %40'ında serum kortizol seviyesinin normale döndüğü gözlemlenmektedir (55).

Benzer şekilde, BH salgılayan hipofiz adenomlarında da ilk tedavi seçeneği transsfenoidal cerrahidir. Farmakolojik araştırmalar sayesinde medikal tedavi seçenekleri de gelişmekte, rezidü tümörü olan hastalarda somatostatin analoglarının kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir. Akromegali tedavisinde biyokimyasal remisyon, oral glukoz tolerans testi sonucu ile bazal BH ve IGF-1 seviyelerinin yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarda olması olarak belirtilmektedir (56).

Non-fonksiyonel hipofiz adenomları, prolaktinomaların ardından en sık görülen pitüiter adenom türüdür ve tüm pitüiter adenomların yaklaşık dörtte birini oluşturur (57,58). Bu tür adenomlarda ilk tedavi seçeneği genellikle cerrahidir ve vakaların %50'sinden fazlasında cerrahi müdahale ile tümör, düşük mortalite ve morbidite riskleriyle başarıyla çıkarılabilmektedir (48).

Radyoterapi, hipofiz adenomlarının tedavisinde, özellikle cerrahi müdahale yapılamayan hastalarda veya cerrahi sonrası rezidü tümör olan vakaların tedavisinde rol oynar. Radyoterapi ilk basamak tedavi olarak değil, cerrahi sonrası tümörün tamamen çıkarılamadığı veya cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilir. Özellikle non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında cerrahi sonrası kalan tümör dokusunu kontrol altına almak için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemle yapılan çalışmalar, uzun vadede tümör kontrol oranlarının yüksek olduğunu ve yan etkilerin minimal düzeyde kaldığını göstermektedir. Özellikle stereotaktik radyoterapinin zamanla kullanımı artmış olup, hastalara minimal invaziv bir tedavi seçeneği sunmaktadır (59).

Endoskopik Transsfenoidal Cerrahi

Hipofiz adenomlarının yaklaşık %95'i transsfenoidal cerrahi ile başarıyla tedavi edilebilir. Bu yöntemin seçiminde dikkate alınması gereken faktörler arasında tümörün büyüklüğü, büyüme biçimi, tümörün kıvamı, sellanın boyutu, sfenoid sinüsün anatomisi, karotid arterlerin konumu ve yapısal özellikleri, paranazal sinüslerin inflamatuar veya enfeksiyon durumu ve hastanın genel sağlık durumu bulunmaktadır. Küçük ve sella içinde sınırlı lezyonlar için transsfenoidal yaklaşım, diğer transkranial yöntemlere göre daha avantajlıdır, fakat daha büyük lezyonlar için bu durum tartışmalıdır (23). Cerrahi öncesi, tüm radyolojik görüntüleme ve kan testlerinin yanı sıra, herhangi bir hormonal eksikliği belirlemek için kapsamlı bir endokrinolojik değerlendirme yapılması önemlidir. Cerrahi gününde, profilaktik bir antibiyotik dozu intravenöz olarak verilmesi önerilir.

Anestezi ekibince hastaya genel anestezi uygulandıktan sonra, entübasyon tüpü ağızın sol tarafına doğru yerleştirilmeli ve sabitlenmelidir. Hastaya arteriyel hattın açılması önerilebilir, ancak genellikle santral venöz basınç monitörizasyonu yapılmaz. Entübasyon sonrası, hastanın başı 15-20 derece fleksiyonda ve sol kulak sol omuza doğru eğimli, supin pozisyonda yerleştirilmelidir. Donör doku için anterolateral uyluk (tensör fasya lata) veya batın sağ alt kadran hazırlanır. Burun girişi betadin solüsyonu ile temizlenir ve adrenalin içeren lokal anestezik batırılmış pamuklarla tıkanarak vazokonstriksiyon sağlanır. Sella patolojisinde endonazal ve sublabial yaklaşımlar kullanılır. Günümüzde daha az komplikasyon riskiyle endonazal yaklaşım daha sık tercih edilir. Endoskopik cerrahi, nazal, sfenoid ve sellar aşamaları içerir. Anestezi sonrası, nazal septumda 1/100.000 adrenalin içeren %0,5 jetokain solüsyonu ile submukozal infiltrasyon yapılır. Küçük adenomlar için genellikle tek burun deliğinden girilir ve sağ nostril tercih edilir. Burun boşluğunun genişliği, septum deviasyonu ve konka yapıları

dikkate alınmalıdır. Paradoksal konka veya çok hareketli konka varsa düzeltilmeli ve septuma sabitlenmelidir. İki burun deliğinden yapılan yaklaşımlar genişletilmiş kavernöz sinüs cerrahisi veya genişletilmiş endoskopik transsfenoidal operasyonlarda kullanılabilir (60,61).

Orta konka spatülle lateral yöne itilerek endoskopun medialden ilerlemesi sağlanır. Endoskop önce aşağıya yönlendirilerek koana görüntülenir. Sfenoid sinüsün ostiumu, koananın yaklaşık 13 mm üstünde bulunur. Rostrum sfenoidalenin ve sfenoid sinüsün ön duvarının üzerindeki mukoza çıkarıldıktan sonra iki ostium görünür hale getirilir, açılır ve genişletilir. Sfenoid sinüs içindeki septumların alınmasıyla sella tursikanın tabanı belirlenmeye başlanır (61,62).

Cerrahi sırasında, tuberkulum sella, optik sinir, sfenoid sinüsün septası ve optiko-karotid resesin yerinin belirlenmesi gerekir. Sfenoid septumun delinmesiyle sella tursikanın tabanına ulaşılır. Karotis arterin ön kıvrımının yansıması vakaların %58'inde görülebilir. Vidian kanalının kabarıklığı ise %30 vakada belirgindir (61). Sfenoid sinüsün varyasyonları göz önünde bulundurulmalıdır (63). En tehlikeli durum, sinüsün yan duvarının açık olması ve karotis arterin mukoza tabakası ile ayrılmasıdır (23). Tuberkulum sella ve sella tursikanın tabanı, elmas uçlu bir freze ile delindikten ve çıkarıldıktan sonra dura ve içindeki interkavernöz sinüs görülebilir. Dura açıldıktan sonra kavernöz sinüslerin yerinin belirlenmesi önemlidir. Dura yüzeyindeki venöz sinüs ve küçük damar kanamalarını önlemek için bipolar koagülasyon kullanılmalıdır. Dura açılışı, bistüri ile gerçekleştirilir ve farklı şekillerde yapılabilir.

Açıldıktan sonra, tipik bir hipofiz adenomu cerrahi alana doğru fıtıklaşma eğilimindedir. Hipofiz adenomları genellikle grimsi ve kırılgan yapılıdır. Kör uçlu küretler, cerrahi aspiratör ve biyopsi forsepsi ile adenom eksizyonu yapılır. Sellanın erken prolapsusu, cerrahi alanın değerlendirilmesini engelleyebilir. Tümör rezeksiyonu, intrasellar kısımdan başlamalı ve suprasellar arterlerin yaralanmasından kaçınılmalıdır (63,64). Sellanın tam prolapsusu, adenomun tamamen çıkarıldığı anlamına gelmez ve cerrahi alan her yönden kontrol edilmelidir. Kavernöz sinüsün medial duvarına ulaşmak zor olabilir. İnternal karotis arter yaralanmasını önlemek için mikrodoppler ile kan akışının kontrol edilmesi önerilir. Agresif manipülasyonlar, kalıcı hipotalamik hasar ve *diabetes insipidus* gibi endokrin defisitlere yol açabilir. Nöroendokrin fonksiyonların korunması için, pitüiter bezin ve infundibulumun hızla tespit edilmesi gerekir. Tümör rezeksiyonu bitip hemostaz sağlandıktan sonra, sella incelemesi yapılmalı ve özellikle makroadenomlarda fasya grefti yerleştirilmesi düşünülmelidir.

Hadad-Bassagasteguy mukoperikondrial-mukoperiostal flep hazırlığı, genellikle inferoposteriordan başlatılır. Sfenopalatin arterin posterior septal dalının yaklaşık 1 cm altında ve koananın üst sınırında bir insizyon yapılır. BOS fistülünü önlemek için vaskülarize nazoseptal flebin kullanılması güvenlidir. İnsizyon, arkadan başlayıp öne doğru, sfenoid rostrumdan burun tabanına kadar ilerler. Nazoseptal flebin sınırları, posterior-inferior ve lateral insizyonlarla belirlendikten sonra, anterior ve superior insizyonlar yapılır. Anterior insizyon mukoperikondriumdan geçip septum kartilajına kadar uzanır. Subperiostal diseke edilerek posterior septal arter pedikülü korunur (61,65).

Mikroadenomların çıkarılmasından sonra, cerrahi boşluğa her zaman greft yerleştirmek gerekmez ancak makroadenomlarda genellikle sella tursikaya hemostatik malzeme bırakılır. Büyük hipofiz adenomları için yağ veya fasya greftleri kullanılabilir. Sonrasında sfenoid sinüs içine foley sonda yerleştirilerek greftler desteklenebilir. Tek veya genellikle her iki nostrile merosel tamponlar yerleştirilerek ameliyat sonlandırılır.

Cerrahi Komplikasyonlar

Transsfenoidal yaklaşımın komplikasyonları hem mikroskobik hem de endoskopik operasyonlarda görülebilir. Büyük damar yaralanması nadir görülür, ancak yüksek mortalite riski taşır. En sık yaralanma, internal karotid arterin intrakavernöz segmentinde meydana gelir (66-69). Arter yaralanmasını önlemek için, tümör ile arter ilişkisi ve kavernöz sinüsün gerçek invazyonunun olup olmadığının belirlenmesi önemlidir (70-72). Arter yaralanmasına bağlı olarak karotiko-kavernöz fistül veya psödoanevrizma gibi komplikasyonlar oluşabilir ve bunların tespiti için post-operatif anjiyografi yapılması önerilir (73,74). Optik sinir veya kiazma hasarı, cerrahi travma, hemoraji veya iskemi nedeniyle oluşabilir. Geçici *diabetes insipidus*, cerrahi sonrası hastaların %30'unda görülebilir, ancak kalıcı hale gelen vakalar sadece %3 civarındadır. Büyük hipofiz adenomları olan hastalarda ciddi hipotalamik hasar görülebilir (66,67,75). İntraoperatif BOS sızıntıları sıkça görülse de, cerrahi sonrası onarım gerektiren post-operatif BOS kaçağı riski %4 - 5 civarındadır. Rinore saptanan hastalarda yatak istirahati, diüretik tedavi ve gerekirse lomber drenaj önerilebilir (76).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında endoskopik transsfenoidal yolla yapılan hipofiz adenomu ameliyatlarının cerrahi ve klinik sonuçları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma için alınan 11.12.2023 tarih ve 19/37 karar numaralı etik kurul onay yazısı ektedir (TÜTF-GOBAEK 2023/453, Ek 1).

1 Ocak 2018 ve 1 Mart 2023 tarihleri arasında kurumumuzda hipofiz adenomu nedeniyle opere edilen hastalara ilişkin veriler geriye dönük olarak incelendi. PACS ile de hastaların radyolojik görüntülerine ulaşıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

1) Hipofiz adenomu nedeniyle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalında ameliyat edilmiş olmak,

2) Ameliyatın 1 Ocak 2018 ve 1 Mart 2023 tarihleri arasında olması,

3) Hastanın verilerinin eksiksiz dokümantasyonu.

Hariç tutma kriterleri ise aşağıdaki gibidir:

1) Hipofiz adenomu dışındaki nedenlerle ameliyat,

2) Başka bir merkezde ameliyat,

3) Eksik dokümantasyon.

Demografik, klinik ve sonuçlara ilişkin verileri elde etmek için; hastaların elektronik ve yazılı kayıtları tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, demografik özellikleri, ameliyat öncesi ve sonrası muayene bulguları, tümör boyutu ve yerleşimi, ameliyat sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar gibi parametreler ve ilişkili klinik veriler kaydedildi. Hastaların yazılı ve elektronik tıbbi kayıtlardan elde edilen veriler dijital bir veri tabanına aktarıldı. Hasta bilgileri hastane bilgi sistemi güvenlik önerileri doğrultusunda işlendi, hasta dosyaları arşiv veya hastane ortamı dışına çıkartılmadı. Dijital dosyaların ve saklandıkları klasörlerin güvenlikleri şifreler ile sağlandı. Verilere, Hastane Bilgi Sistemi (ENLIL) ve hasta dosyaları aracılığıyla ulaşıldı.

Verilerin analizi için SPSS istatistik programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik bulguları frekans analiziyle verildi. Demografik bulgulara göre klinik bulguların farklılaşmasına değişkenlerin dağılımlarının uygunluğuna göre; tek yönlü varyans analizi, ki-kare ve Fisher testleri ile bakıldı. Bir santimetreden küçük olan adenomlar mikroadenom, büyük olanlar makroadenom olarak sınıflandırıldı. Klinik sınıflama durumu fonksiyonel ve non-fonksiyonel adenomlar olmak üzere iki grupta incelendi. Rezeksiyon durumu total ve sub-total olmak üzere iki kategoride incelendi. Tüm klinik faktörler, demografik değişkenler açısından analiz edildi. Klinik bulgular ise rezeksiyon durumu, adenom boyutu, klinik sınıflama sonucuna göre karşılaştırılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada 2018 - 2023 yılları arasında opere edilen toplam 73 hastaya ait veriler incelendi. Endoskopik transsfenoidal yöntemle hipofiz adenomu ameliyatı yapılan 73 hastanın 28'i (%38,4) kadın, 45'i (%61,6) ise erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 50,00 ± 13,4 yıl olarak hesaplandı (Min:18, Maks:83). Hastaların 19'unda (%26) fonksiyonel adenom tespit edilirken, 54'sinde (%74) non-fonksiyonel adenom tespit edildi. Hastaların 52'sinde (%76,7) total rezeksiyon yapılırken, 21'inde (%28,8) sub-total rezeksiyon yapıldı.

Hastaların tümör çapına göre yapılan sınıflandırmada 12 hastada (%16,4) mikroadenom saptanırken, 61 hastada (%83,6) makroadenom saptandı. Knosp sınıflamasına göre 10 hasta (%13,7) Grade 0, 25 hasta (%34,2) Grade 1, 18 hasta (%24,7) Grade 2, 8 hasta (%11,0) Grade 3A, 2 hasta (%2,7) Grade 3B ve 10 hasta (%13,7) Grade 4 olarak sınıflandırıldı. Hastaların 56'sında (%76,7) morbidite görülmezken, 64'ünde (%87,7) aplopleksi durumu görülmedi. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik bulguları

		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
Cinsiyet	Kadın	28	38,4
	Erkek	45	61,6
Klinik sınıflama	Fonksiyonel	19	26
	Non-fonksiyonel	54	74
Rezeksiyon	Total	52	71,2
	Sub-total	21	28,8
Adenom boyutu	Mikroadenom	12	16,4
	Makroadenom	61	83,6
Knosp sınıflandırması	Grade 0	10	13,7
	Grade 1	25	34,2
	Grade 2	18	24,7
	Grade 3A	8	11,0
	Grade 3B	2	2,7
	Grade 4	10	13,7
Morbidite	Yok	56	76,7
	Var	17	23,3
Mortalite	Yok	73	100,0
	Var	0	0,0
Aplopleksi durumu	Yok	64	87,7
	Var	9	12,3

Tablo 7'de hastalar klinik bulgulara göre gruplandığında yaş ortalamalarının bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilme sonuçları özetlendi. Non-fonksiyonel adenomu olan hastaların, fonksiyonel adenomu olan hastalara kıyasla daha yaşlı olduğu bulundu, $p < ,05$. Öte yandan hastalar rezeksiyon durumu, adenom boyutu, Knosp sınıflandırması, morbidite ve aplopleksi durumlarına göre gruplandığında; yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı, $p > ,05$ (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların klinik bulgularının yaşlarına göre karşılaştırılması

		Yaş		p
		Ort.	Std. Sapma	
Klinik sınıflama	Fonksiyonel	44,7	13,9	**,045**
	Non-fonksiyonel	51,9	12,8	
Rezeksiyon	Total	49,9	13,1	,909
	Sub-total	50,3	14,3	
Adenom boyutu	Mikroadenom	46,4	14,7	,313
	Makroadenom	50,7	13,1	
Knosp sınıflandırması	Grade 0	44,2	15,2	,379*
	Grade 1	48,6	12,2	
	Grade 2	50,9	9,6	
	Grade 3A	50,8	18,34	
	Grade 3B	48,5	0,7	
	Grade 4	57,4	16,2	
Morbidite	Yok	48,8	13,4	,149
	Var	54,1	12,9	
Aplopleksi durumu	Yok	50,1	13,3	,813
	Var	49	14,9	

*Varyans analizi

Tablo 8'de hastaların klinik bulgularının cinsiyetlerine göre farklılaşmasının ki-kare analizi ve Fisher Exact testleri sonuçları özetlendi. Klinik sınıflama, rezeksiyon durumu, adenom boyutu, Knosp sınıflandırması, morbidite ve apopleksi durumlarının hastaların cinsiyetlerine göre anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı izlendi, p > ,05 (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların klinik bulgularının cinsiyetlerine göre karşılaştırılması

		Kadın		Erkek		p
		n	%	n	%	
Klinik sınıflama	Fonksiyonel	7	25	12	26,7	,875
	Non-fonksiyonel	21	75	33	73,3	
Rezeksiyon	Total	23	82,1	29	64,4	,104
	Sub-total	5	17,9	16	35,6	
Adenom boyutu	Mikroadenom	5	17,9	7	15,6	1*
	Makroadenom	23	82,1	38	84,4	
Knosp sınıflandırması	Grade 0	4	14,3	6	13,3	,174*
	Grade 1	9	32,1	16	35,6	
	Grade 2	9	32,1	9	20,0	
	Grade 3A	3	10,7	5	11,1	
	Grade 3B	2	7,1	0	0,0	
	Grade 4	1	3,6	9	20,0	
Morbidite	Yok	20	71,4	36	80,0	,399
	Var	8	28,6	9	20,0	
Aplopleksi durumu	Yok	27	96,4	37	82,2	,140*
	Var	1	3,6	8	17,8	

*Fisher Exact Test

Tablo 9'da hastaların klinik bulgularının cerrahi rezeksiyon durumuna göre dağılımı ki-kare analizi ve Fisher Exact testleri ile değerlendirildi. Total rezeksiyon yapılan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırmasındaki adenomlar daha sık görülürken, sub-total rezeksiyon yapılan hastalarda Grade 4 sınıflandırması daha sık görüldü, p < ,05. Buna karşın adenom boyutu, klinik sınıflama, morbidite ve aplopleksi durumlarının hastaların cerrahi rezeksiyon durumuna göre anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu, p > ,05 (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların klinik bulgularının cerrahi rezeksiyon durumuna göre karşılaştırılması

		Total		**Sub-total**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	
Klinik sınıflama	Fonksiyonel	12	23,1	7	33,3	,366
	Non-fonksiyonel	40	76,9	14	66,7	
Adenom boyutu	Mikroadenom	10	19,2	2	9,5	,489*
	Makroadenom	42	80,8	19	90,5	
Knosp sınıflandırması	Grade 0	9	17,3	1	4,8	**,001**
	Grade 1	21	40,4	4	19,0	
	Grade 2	16	30,8	2	9,5	
	Grade 3A	4	7,7	4	19,0	
	Grade 3B	0	0,0	2	9,5	
	Grade 4	2	3,8	8	38,1	
Morbidite	Yok	41	78,8	15	71,4	,547*
	Var	11	21,2	6	28,6	
Aplopleksi durumu	Yok	44	84,6	20	95,2	,432*
	Var	8	15,4	1	4,8	

*Fisher Exact Test

Tablo 10'da hastaların klinik bulgularının adenom boyutlarına göre dağılımları ki-kare analizi ve Fisher Exact testleri ile incelendi. Mikroadenom bulunan hastalarda Grade 0 sınıflandırmasındaki adenomlar daha sık görülürken, makroadenom bulunan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırması daha sık görüldü, p < ,05. Ayrıca klinik sınıflama, morbidite ve aplopleksi durumlarının hastaların adenom boyutlarına göre anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu, p > ,05 (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların klinik bulgularının adenom boyutuna göre karşılaştırılması

		Mikroadenom		Makroadenom		p
		n	%	n	%	
Klinik sınıflama	Fonksiyonel	5	41,7	14	23	,278*
	Non-fonksiyonel	7	58,3	47	77	
Knosp sınıflandırması	Grade 0	8	66,7	2	3,3	**,001**
	Grade 1	3	25,0	22	36,1	
	Grade 2	0	0,0	18	29,5	
	Grade 3A	0	0,0	8	13,1	
	Grade 3B	0	0,0	2	3,3	
	Grade 4	1	8,3	9	14,8	
Morbidite	Yok	9	75,0	47	77,0	1
	Var	3	25,0	14	23,0	
Aplopleksi durumu	Yok	12	100,0	52	85,2	,339
	Var	0	,0	9	14,8	

*Fisher Exact Test

Tablo 11'de hastaların klinik bulgularının klinik sınıflamaya göre farklılaşması Fisher Exact testi ile değerlendirildi. Knosp sınıflandırması, morbidite ve apopleksi durumlarının klinik sınıflamaya göre anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı görüldü, p > ,05 (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların klinik bulgularının klinik sınıflama oranları ile karşılaştırılması

		Fonksiyonel		Non-fonksiyonel		p
		n	%	n	%	
Knosp sınıflandırması	Grade 0	3	15,8	7	13	,681*
	Grade 1	6	31,6	19	35,2	
	Grade 2	4	21,1	14	25,9	
	Grade 3A	4	21,1	4	7,4	
	Grade 3B	0	0	2	3,7	
	Grade 4	2	10,5	8	14,8	
Morbidite	Yok	17	89,5	39	72,2	,207*
	Var	2	10,5	15	27,8	
Aplopleksi durumu	Yok	18	94,7	46	85,2	,430*
	Var	1	5,3	8	14,8	

*Fisher Exact Test

TARTIŞMA

Araştırmamızda endoskopik transsfenoidal yolla yapılan hipofiz adenomu operasyonlarının cerrahi ve klinik sonuçlarını retrospektif olarak incelemek amaçlandı. 1 Ocak 2018 ve 1 Mart 2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında endoskopik transsfenoidal yaklaşımla opere edilen 73 hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilen 73 hastanın %61,6'sı erkek, %38,4'ü kadındı. Yapılan benzer araştırmalarda da erkek hasta oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Endoskopik endonazal transsfenoidal yolla opere edilen hipofiz adenomu olgularının retrospektif olarak değerlendirildiği benzer bir araştırmada, erkek hasta oranı %54'tür (77). Başka çalışmalarda da erkek/kadın oranı sırasıyla 1,7 (78), 1,4 (79) ve 1,2 (80) olarak izlenmektedir. Literatürde insidansın yaşamın ilk otuz yılında kadınlarda daha sık iken sonraki yıllarda erkeklerde daha fazla olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (81).

Hastaların yaş ortalaması 50 ± 13,4 yıl bulundu. Ay'ın (77) araştırmasında da hastaların yaş ortalamasının benzer şekilde 49 yıl olduğu izlenmektedir. Bir diğer çalışmada hastaların yaş ortalaması 49,8 (82), bir başka çalışmada 49,9 (83) ve iki farklı araştırmada ise bizim çalışmamızla aynı olacak şekilde yaş ortalamasının 50 yıl olduğu görülmektedir (84,85). Cusimano ve diğerleri (86) yaş ortalamasını 50,7 yıl olarak saptarken De Paiva ve diğerleri (87) 48 yıl bulmuşlardır. Araştırma bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir. Bir araştırmada hipofiz adenomlarının en sık 40 - 50 yaş aralığında görüldüğü bildirilmektedir (88). Liu ve diğerleri (89) tarafından yapılan çalışmada da insidans 41 - 60 yaş aralığında daha yüksek bulunmaktadır.

Çalışmada hastaların %26'sında fonksiyonel adenom, %74'ünde non-fonksiyonel adenom tespit edildi. Ayrıca non-fonksiyonel adenomların ileri yaşlarda daha sık görüldüğü izlendi. Literatürdeki bir başka araştırmada non-fonksiyonel adenom oranı %63,6 olarak saptanmaktadır (90). Vatandaş'ın (91) çalışmasında ise non-fonksiyonel adenom tespit edilen hastaların oranı bizim çalışmamızdan farklı şekilde %27'dir. Kuran ve diğerlerinin (92) çalışmasına göre hastaların %36,7'sinde non-fonksiyonel, %63,3'ünde fonksiyonel hipofiz adenomu tespit edilmektedir. Spina ve diğerleri (93) pitüiter adenom tanısıyla opere edilen 65 yaş üstü hastalarda non-fonksiyonel adenomların daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Benzer bir bulgu bir diğer araştırmada da görülmektedir. Buna göre 60 yaş üzerindeki hastalarda non-fonksiyonel hipofiz adenomu daha sık görülmektedir (94). Çalışmamızdaki bu oranlar literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ile uyumlu görünmektedir.

Hastaların %71,2'sine total tümör rezeksiyonu, %28,8'ine sub-total tümör rezeksiyonu yapıldığı bulundu. Bir araştırmada hastaların %29'una total tümör rezeksiyonu, %69'una sub-total tümör rezeksiyonu yapıldığı görülmektedir. Yüzde 2 oranında hastaya ise sadece biyopsi yapıldığı belirtilmiştir (77). Kantaroğlu'nun (95) çalışmasında ise hastaların %57,4'ünde total rezeksiyon, %42,6'sında sub-total rezeksiyon gerçekleştirildiği izlenmektedir. Feigenbaum ve diğerleri (96) bizim araştırmamıza benzer şekilde araştırmalarında olguların %74,3'ünde total tümör rezeksiyonu bildirmektedir. Uğraş'ın (97) çalışmasında total tümör rezeksiyonu oranı %77,2'dir. Kuran ve diğerleri (92) tarafından yapılan araştırmada total rezeksiyon oranı %86,7 ve rezidü doku saptanan hastaların oranı %13,3 olarak bildirilmektedir.

Hastaların %83,6'sında makroadenom, %16,4'ünde mikroadenom olduğu tespit edildi. Bir araştırmada hastaların %96,8'inde tümör boyutu 1 cm'den büyük, %3,2'sinde 1 cm'den küçük olduğu izlenmektedir (77). Eseonu ve diğerlerinin (90) çalışmasında da hastaların %71,6'sında makroadenom, %28,4'ünde mikroadenom mevcut olduğu tespit edilmektedir. Bir diğer araştırmada hastaların %84,4'ünde makroadenom bildirilmektedir (97). Kuran ve diğerlerinin (92) araştırmasında ise adenomların %80'i makroadenom, %20'si mikroadenom olarak saptanmaktadır. Araştırma bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir. Araştırmamızda mikroadenom bulunan hastalarda Grade 0, makroadenom bulunan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırmaları daha sık görüldü. Araujo-Castro ve diğerlerinin (98) çalışmasında Knosp derecesinin artmasıyla beraber tümör boyutları ve invazyonun arttığı vurgulanmaktadır.

Knosp sınıflamasına göre hastaların %34,2'si Grade 1 olarak sınıflandırıldı. Bunu %24,7 ile Grade 2 takip ediyordu. Bir çalışmada Grade 3 %24,2 ile ilk sıradayken, %23,4 ile Grade 1 ikinci sırada gelmektedir (77). Nishioka ve diğerlerinin (99) araştırmasında, hastaların %36,7'sinde kavernöz sinüs invazyonu tespit edilmektedir. Ajlan ve diğerleri (100) ise bu oranı %23 olarak bildirmektedir. Bir diğer araştırmada ise oran %21 olarak görülmektedir (101). Kavernöz sinüs invazyonu daha geniş bir çalışmada %19 olarak izlenmektedir (102).

Çalışmamızda Grade 1 sınıflandırmasının daha yüksek oranda olması total tümör rezeksiyonu oranımızla uyumludur. Araujo-Castro ve diğerleri (98) de çalışmalarında Knosp derecesinin artmasıyla beraber total tümör rezeksiyonu başarısının azaldığını vurgulamaktadır. Araştırmamızda total rezeksiyon yapılan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırması daha sık görüldü. Sub-total rezeksiyon yapılan hastalarda ise Grade 4 sınıflandırması daha sıktı. Kavernöz sinüs invazyonu yapan olgularda total rezeksiyonun daha avantajlı olduğu belirtilse de, tam rezeksiyon elde etme oranları düşük sınıflandırma dereceli adenomlara kıyasla başarısızdır (98,103).

Hastaların %76,7'sinde morbidite görülmedi. Literatürdeki bir çalışmada majör morbidite oranı %2,2 olarak belirtilmiştir (104). Genel olarak transsfenoidal cerrahinin majör komplikasyon oranı %1,5 ve minör komplikasyon oranı %6,5 olarak belirtilmektedir (105). Hastaların %87,7'sinde apopleksi görülmedi. Literatürde pitüiter apopleksi insidansı %0,6 - 12,3 arasında belirtilmektedir (106). Durmaz'ın (107) çalışmasında olguların %1,1'inde apopleksi geliştiği görülmektedir. Uğraş (97) çalışmasında %2,4 insidans bildirmektedir. Bizim çalışmamızda apopleksi insidansının üst sınırda olduğu (%12,3) görülmektedir. Bu durum araştırmamızın tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olmasıyla ilgili olabilir. Bunun yanında apopleksi riskinin en yüksek olduğu yaş grubu 50 - 60 yaşlardır (108,109). Hastalarımızın yaş ortalaması 50 ± 13,4 yıldır. Bu nedenle apopleksi insidansı yüksek saptanmış olabilir.

Ay'ın (77) araştırmasında da bizim çalışmamıza yakın şekilde apopleksi insidansı %9,7 bulunmaktadır. Ayrıca araştırma bulgularımıza göre cinsiyete göre apopleksi durumu da değişmemektedir. Literatürde cinsiyete göre apopleksi durumunu ele alan oldukça sınırlı sayıda çalışmaya rastladık. Bu durum çalışmamız için bir sınırlılığa işaret etse de literatüre araştırmamızla katılan zenginliği de ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalarda, kadın ve erkek cinsiyette apopleksi durumunun benzer olduğu belirtilmektedir (110,111). Araştırma bulgularımız literatürle uyumludur. Araştırmamızda cinsiyete göre klinik sınıflama, rezeksiyon durumu, adenom boyutu, Knosp sınıflandırması ve morbidite durumları da farklılaşmadı. Ay'ın

(77) çalışmasında bizim araştırmamızdan farklı olarak non-fonksiyonel adenomlar erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Bunun yanında ACTH immünreaktivitesi gösteren adenomlar ise kadınlarda daha sık bulunmaktadır.

Hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi. Vatandaş'ın (91) çalışmasında mortalite oranı %0,9 olarak saptanmaktadır. Wilson'ın (112) araştırmasında mortalite oranı %0,2 olarak bildirilirken, Zervas'ın (104) çalışmasında %0,3 olarak belirtilmektedir. Çalışmalarda mortalite oranları genellikle %0 - 1,75 arasında bildirilmektedir (113). Endoskopik transsfenoidal yaklaşım günümüzde %0,5'ten düşük mortalite ile en etkili tekniklerden biri olarak kullanılmaktadır (114). Bizim araştırmamıza benzer biçimde, Kuran ve diğerlerinin (92) araştırmasında da mortalite görülmemiştir.

Çalışmamızda klinik sınıflama oranları rezeksiyon durumuna göre farklılık göstermedi. Klinik sınıflama oranlarına göre rezeksiyonun farklılaşma durumunu ele alan araştırmaya literatürde rastlanmadı. Ancak bulguya ilişkin istatistik, Ay'ın (77) çalışmasında sunulmaktadır. Buna göre non-fonksiyonel adenoma sahip hastalarda sub-total rezeksiyon daha sık görülmektedir. Literatürde, özellikle kavernöz sinüs invazyonu yapmış olan ve Knosp Grade 3 - 4 olguların total rezeksiyon için daha avantajlı olduğu bildirilmektedir (103).

Araştırmamızda apopleksi durumu klinik sınıflamaya göre farklılaşmadı. Bir araştırmada, non-fonksiyonel makroadenom hastalarında apopleksi sıklığı %10 - 25 aralığında bildirilmektedir (115). Bir başka çalışmada da apopleksinin non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında daha sık görüldüğü belirtilmekle beraber prolaktinoma, ACTHoma gibi adenomlarda da görülebildiği ifade edilmektedir (116). Araştırmamızda da, literatürdeki çalışmaların geneli ile uyumlu olarak, non-fonksiyonel adenomlarda apopleksi görülme oranı (%14,8) fonksiyonel adenomlara (%5,3) göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak muhtemelen bu fark, araştırmamızın tek merkezli ve sınırlı sayıda olgu üzerinde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık düzeyine erişemedi.

SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dâhil edilen 73 hastanın %61,6'sı erkek, %38,4'ü kadındı.
2. Hastaların yaş ortalaması 50 ± 13,4 yıl bulundu.
3. Hastaların %26'sında fonksiyonel adenom, %74'ünde non-fonksiyonel adenom tespit edildi.
4. Hastaların %71,2'sine total rezeksiyon, %28,8'ine sub-total rezeksiyon yapıldığı bulundu.
5. Hastaların %83,6'sında makroadenom, %16,4'ünde mikroadenom olduğu tespit edildi.
6. Knosp sınıflamasına göre hastaların %34,2'si Grade 1 olarak sınıflandırıldı.
7. Hastaların %76,7'sinde morbidite görülmedi.
8. Hastaların %87,7'sinde apopleksi görülmedi.
9. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmedi.
10. Araştırma bulgularına göre non-fonksiyonel adenom olgularının yaş ortalaması daha yüksekti.
11. Yaşa göre rezeksiyon durumu, adenom boyutu, Knosp sınıflandırması, morbidite ve apopleksi durumlarının farklılaşmadığı bulundu.
12. Cinsiyete göre klinik sınıflama, apopleksi, rezeksiyon durumu, adenom boyutu, Knosp sınıflandırması ve morbidite durumları farklılaşmadı.
13. Total rezeksiyon yapılan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırması daha sık görüldü. Sub-total rezeksiyon yapılan hastalarda ise Grade 4 sınıflandırması daha sık görüldü.

14. Rezeksiyon durumuna göre adenom boyutu, klinik sınıflama, morbidite ve apopleksi durumu farklılaşmadı.
15. Mikroadenom bulunan hastalarda Grade 0, makroadenom bulunan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırmaları daha sık görüldü.
16. Adenom boyutuna göre klinik sınıflama, morbidite ve apopleksi durumları farklılaşmadı.
17. Klinik sınıflamaya göre Knosp sınıflandırması, apopleksi ve morbidite durumlarının farklılaşmadığı bulundu.

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında endoskopik transsfenoidal yolla opere edilen 73 hipofiz adenomu hastasının verileri incelendi. Çoğunlukla erkek hastaların olduğu ve yaş ortalamasının 50 ± 13,4 yıl olduğu görüldü. Non-fonksiyonel adenomların oranı, fonksiyonel adenomlara göre daha fazlaydı. Total rezeksiyon daha sık görüldü. Hastaların büyük kısmında makroadenom saptandığı belirlendi. Hastalar Knosp sınıflandırmasına göre genellikle Grade 1 olarak sınıflandırıldı. Mortalite görülmedi. Hastaların %76,7'sinde morbidite, %87,7'sinde apopleksi saptanmadı. Non-fonksiyonel adenomlu olgularda yaş ortalaması daha yüksekti. Total rezeksiyon yapılan hastalarda Grade 1 ve Grade 2 sınıflandırmasının daha sık olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik transsfenoidal cerrahi, Hipofiz, Hipofiz adenomu

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SURGICAL AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS UNDERGOING ENDOSCOPIC TRANSSPHENOIDAL SURGERY FOR PITUITARY ADENOMAS

SUMMARY

In this retrospective study, data of 73 patients with pituitary adenoma who underwent endoscopic transsphenoidal surgery at the Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Trakya University were examined. It was observed that the majority of patients were male and the mean age was 50 ± 13.4. The rate of non-functional pathologies was higher than functional pathologies. Total resection was seen more frequently. It was determined that macroadenoma was detected in the majority of patients. Patients were generally classified as Grade 1 according to the Knosp classification. No mortality was observed. Morbidity was not detected in 76.7% of the patients and apoplexy was not detected in 87.7%. The mean age was higher in cases with non-functional adenomas. It was observed that Grade 1 and Grade 2 classifications were more common in patients who underwent total resection.

Keywords: Endoscopic transsphenoidal surgery, Pituitary, Pituitary adenoma.

KAYNAKLAR

1. Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed.Edinburgh: Elsevier , Churchill-Livingstone 2005:381-383.

2. Landolt, Alex M. History of pituitary surgery from the technical aspect. Neurosurgery clinics of North America. 2001;12(1):37-44.

3. Hardy J, Somma M. Surgical treatment by transsphenoidal microsurgical removal of the pituitary adenoma. In: Colins W, Tindall G, editors. Clinical Management of Pituitary Disorders. New York: Raven; 1979:209-17.

4. Theodros, D. Patel, M, Ruzevick, J, Lim, M, & Bettegowda, C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. CNS Oncology, 2015;4(6):411–429.

5. Losa M, Fortunato M, Molteni L, Peretti E, Mortini P. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: biological and molecular features, diagnosis and therapy. Minerva Endocrinol. 2008; Dec;33(4):329-40.

6. Arimura H, Askoro R, et al. A Thyroidstimulating hormone (TSH) producing adenoma in a patient with severe hypothyroidism: Thyroxine replacement reduced the TSH level and tumor size. NMC Case Rep J. 2019 Dec 18;7(1):17-21.
7. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 1987;16(3):529-51.

8. Muskens IS, Zamanipoor NAH et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2017 Oct;20:539-52.

9. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. J Anat 1960; 94: 257-273.

10. TND, SPSCG, Ankara Spinal Günleri: "Konjenital Omurga Deformiteleri ve Rekonstrüksiyonu" Ekim 2017.

11. Bidari-Zerehpoosh F, Sharifi G, Novin K, Mortazavi N. Invasive growth hormone producing pituitary adenoma with lymphocytic infiltration: A case report and literature review. Iran J Cancer Prev. 2015;8(6):e3504.

12. Saygılı F, Kutbay Ö.N. Nöroendokrinoloji; İn: Biçeroğlu H, Hancı M. Eds. Nöroşirürji yeterlik sınavına hazırlık. İzmir; US Akademi; 2016;127-143.

13. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. Neuro Oncol. 2017;19(6):762-773.

14. Racine MS, Barkan AL. Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2002;5(2):67-76.

15. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. Journal of neuro-oncology. 2011 Mar;102:129-38.

16. Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Blitz AM, Sung H, Yousem DM, Boland MV. Visual defects in patients with pituitary adenomas: the myth of bitemporal hemianopsia. American Journal of Roentgenology. 2015 Nov;205(5):W512-8.

17. Yap YW, Ball S, Qureshi Z. Emergence of a latent TSHoma pituitary macroadenoma on a background of primary autoimmune hypothyroidism. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018; 2018:18-0083.

18. Selek A, Cetinarslan B, Canturk Z, Tarkun I, Akyay OZ, Ceylan S et al The utility of preoperative ACTH/Cortisol Ratio for the diagnosis and prognosis of Cushing's disease. J Neurosci Rural Pract. 2018 Jan-Mar;9(1):106-111.

19. Drummond JB, Ribeiro-Oliveira Jr A, Soares BS. Non-functioning pituitary adenomas. 2018.

20. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. Endocrine Pathology. 2017 Sep;28:228-43.

21. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; Apr;33(2):101290.

22. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

23. Gazioğlu N. Hipofiz Adenomları. Korfali E, Zileli M, Ziyal İ, Ünlü A (ed.), Temel Nöröşirürji, Cilt 2. Ankara: Türk Nöröşirürji Derneği. 2010;1149-1168.

24. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018 Apr;21:111-8.

25. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000 Jan 1;85(1):168-74.

26. Sharma R. Knosp classification of cavernous sinus invasion by pituitary macroadenomas, Radiopedia, 2024.

27. Arafah BM, Prunty D et al. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 2000;85:1789-93.

28. Landolt, Alex M. History of pituitary surgery from the technical aspect. Neurosurgery clinics of North America. 2001;12(1):37-44.

29. Wu W, Rosenfeld MG. Devolepment of Pituitary in Endocrinology. Editors: DeGroot LJ, Jameson JL, V. Edition, Philedelphia, Elseiver Sounders 2006; 11:686- 699.

30. Theodros, D. Patel, M, Ruzevick, J, Lim, M, & Bettegowda, C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. CNS Oncology, 2015;4(6):411–429.

31. Losa M, Fortunato M, Molteni L, Peretti E, Mortini P. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: biological and molecular features, diagnosis and therapy. Minerva Endocrinol. 2008; Dec;33(4):329-40.

32. Cavallo LM, Somma T, Solari D, Iannuzzo G, Frio F, Baiano C, Cappabianca P. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery: History and Evolution. World Neurosurg. 2019 Jul;127:686-694.

33. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy. J Neurosurg. 1971 Apr;34(4):582-94.

34. Chin SO. Epidemiology of functioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab (Seoul). 2020; 35(2):237-242.

35. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Neurosurgery. 2004 Oct;55(4):933-40; discussion 940-1.

36. Mathioudakis N, Pendleton C, Quinones-Hinojosa A, Wand GS, Salvatori R. ACTHsecreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. Pituitary. 2012; 15(4):526-532.

37. Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis, and apoplexy in pituitary adenomas. Surg Neurol, 1982;18(3):181-9.

38. Mohanty S, Tandon PN, Banerji AK, Prakash B. Haemorrhage into pituitary adenomas. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1977 Oct;40(10):987.

39. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004 Aug 1;101(3):613-9.

40. Pamir N. Hipofiz Adenomları, in Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. 2005;750-751.

41. Naves LA, Jaffrain-Rea ML et al. Aggressive prolactinoma in a child related to germline mutation in the ARYL hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2010;54:761-7.

42. Leontiou CA, Gueorguiev M et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 2008;96(6):2390-401.

43. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nature Reviews Endocrinology. 2011 May;7(5):257-66.

44. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Classification and pathology of sellar andparasellar tumors. The Practice of Neurosurgery Tindall GT, Cooper PR, BarrowBL 1995;1021-1065.

45. Rhoton Jr AL, Hardy DG, Chambers SM. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surgical neurology. 1979 Jul 1;12(1):63-104.

46. Söylemezoğlu F, Hipofiz Adenomlarının Patolojisi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008;79-91.

47. Özalp H. Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal – Trans Sfenoidal Cerrahi Etkinliğin Klasik Yöntemlerle Karşılaşrırılması, Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, 2010.

48. Düz BKM, İbrahim SH, Engin G. Hipofiz Adenomlarının Tedavisindeki Gelişmeler Improvements in the Treatment of Pituitary Adenomas. Türk Nöroşirürji Dergisi 2008;18(3):173–8.

49. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Current Opinion in Neurology. 2004;17(6):693–703.

50. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999;84(2):761–7.

51. Adams EF, Buchfelder M, Hüttner A, Moreth S, Fahlbusch R. Recent Advances in the Molecular Biology of Growth-Hormone Secreting Human Pituitary Tumours. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 1993;101(1):12–6.

52. Yu R, Melmed S. Oncogene activation in pituitary tumors. Brain Pathology. 2001;11(3):328–41.

53. Colao A, Vitale G et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: Effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. J of Cl End Met. 2004;89(4):1704-11.

54. Dehdashti AR, Gentili F. Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. Neurosurgical Focus 2007;23(3):1– 8.

55. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, del Basso De Caro ML, Arvigo M, et al. Dopamine Receptor Expression and Function in Corticotroph Pituitary Tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(5):2452–62.

56. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(2):526–9.

57. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. Journal of Neurosurgery. 2008;108(3):525–32.

58. Katznelson, L., Alexander, J. M., & Klibanski A. Clinical Review 45 Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1993;76(5):1089–94.

59. Deng Y, Li Y, Li X, Wu L, Quan T, Peng C, Fu J, Yang X, Yu J. Long-term results of Gamma Knife Radiosurgery for Postsurgical residual or recurrent nonfunctioning Pituitary Adenomas. Int J Med Sci. 2020 Jun 18;17(11):1532-40.

60. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: Vascular pedicle nasoseptal flap. Laryngoscope 2006;116:1882–1886.

61. Karcı B, Midilli R, Göde S. Temel Endoskopik Sinüs Cerrahisi; İn: Midilli R, eds. Endoskopik sinüs cerrahi atlası. İstanbul; Abdi İbrahim; 2019;12-50.

62. Darwish H, El-Hadi U, Haddad G, Najjar M. Management of pituitary adenomas: Mononostril endoscopic transsphenoidal surgery. Basic Clin Neurosci. 2018; 9(2):121-128.

63. Abuzayed B, Tanriover N, Ozlen F, Gazioğlu N, Ulu MO, Kafadar AM et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sellar region: results of endoscopic dissection on 30 cadavers. Turk Neurosurg. 2009 Jul;19(3):237-44.

64. Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Mota JI. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas. J Neurosurg. 2015;123(1):31-8.

65. Yadav Y, Sachdev S, Parihar V, Namdev H, Bhatele P. Endoscopic endonasal transsphenoid surgery of pituitary adenoma. J Neurosci Rural Pract. 2012; 3(3):328-337.

66. Chowdhury T, Prabhakar H, Bithal PK, Schaller B, Dash HH. Immediate postoperative complications in transsphenoidal pituitary surgery: A prospective study. Saudi J Anaesth. 2014; 8(3):335-341.

67. Koirala S, Shrestha BK, Lohani S, Bishokarma S, Devkota UP. Postoperative Complications of Transsphenoidal Pituitary Adenectomy: A Single Institution Based Experience. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2019; Apr-Jun;17(66):123-125.

68. Pak Y, Yang X, Kim Y, Jong C, Kim H, Lee N et al. A study on sublabial transsphenoidal treatment of pituitary tumor under microscope with aid of endoscope. Chin Neurosurg J. 2018 Sep 3;4:22.

69. Agazzi S, Youssef AS, van Loveren HR. The anterolateral approach for the transcranial resection of pituitary adenomas: technical note. Skull Base. 2010; 20(3):143-148.

70. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. Pituitary. 2008; 11(4):375-84.

71. Liu Y, Ma JR, Xu XL. Transcranial surgery through pterional approach for removal of cranio-orbital tumors by an interdisciplinary team of nurosurgeons and ophthalmologists. Int J Ophthalmol. 2012; 5(2):212-216.

72. Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR. Transcranial surgery for pituitary adenomas. Neurosurgery. 2005; Jul;57(1):168-75.

73. Feng SY, Zhou T, Sun ZH, Bu B, Jiang JL. Anterior interhemispheric approach for removing large sellar region tumor. Medicine (Baltimore). 2018; 97(24):e10840.

74. Matsuyama J, Kawase T, Yoshida K, et al. Management of large and giant pituitary adenomas with suprasellar extensions. Asian J Neurosurg. 2010; 5(1):48-53.

75. Buchfelder M, Schlaffer SM. Surgical treatment of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Jun;21(2):253-261.

76. D'Ambrosio AL, Syed ON, Grobelny BT, Freda PU, Wardlaw S, Bruce JN. Simultaneous above and below approach to giant pituitary adenomas: surgical strategies and long-term follow-up. Pituitary. 2009; 12(3):217-225.

77. Ay LA. 2016-2019 yılları arasında endoskopik endonazal transsfenoidal yolla opere edilen hipofiz adenomu olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021.

78. Rehman L, Rehman UL, Jabeen R, Rizvi R. Endoscopic Trans-Sphenoidal surgery; Efficacy and response in pituitary adenoma. Pak J Med Sci. 2018; Mar-Apr;34(2):412-17.

79. Farooq K, Rashid A, Malik TG. Pituitary macroadenomas: demographic, visual and neuro-radiological patterns. Professional Med J Dec 2010;17(4): 623-27.

80. Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Salahuddin M, Ganie MA, Bhat MH et al. Clinical and endocrine aspects of pituitary tumors. Saudi Med J. 2004 Oct;25(10):1428-32.

81. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. Pituitary. 2011;14(1):23-30.

82. Lampropoulos KI, Samonis G, Nomikos P. Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a study on 184 patients. Hormones (Athens). 2013 Apr-Jun;12(2):254-64.

83. 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; May;62(5):1006-15.

84. Fomekong E, Duprez T, Docquier MA, Ntsambi G, Maiter D, Raftopoulos C. Intraoperative 3T MRGI for pituitary macroadenoma resection: Initial experience in 73 consecutive patients. Clinical neurology and neurosurgery. 2014;126:143–149.

85. De Witte O, Carlot S, Devuyst F, Choufani G, Hassid S. Minimally invasive endoscopic unilateral transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. B-ENT. 2011;7:27–32.

86. Cusimano MD, Kan P, Nassiri F, Anderson J, Goguen J, Vanek I et al. Outcomes of surgically treated giant pituitary tumours. J Neurol Sci. 2012 Jul; 39(4):446-57.

87. De Paiva Neto MA, Vandergrift A, Fatemi N, Gorgulho AA, Desalles AA, Cohan P et al. Endonasal transsphenoidal surgery and multimodality treatment for giant pituitary adenomas. Clinical Endocrinology. 2010; 72:512–519.

88. Zerehpoosh FB, Sabeti S, Sharifi G, Shakeri H, Alipour S, Arman F. Demographic study of pituitary adenomas undergone trans-sphenoidal surgery in Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran 2001-2013. Indian J Endocrinol Metab. 2015; Nov-Dec;19(6):791-6.

89. Liu J, He Y, Zhang X, Yan X and Huang Y: Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. Oncol Lett. 2020; 19(3):1890-1898.

90. Eseonu CI, ReFaey K, Rincon-Torroella J et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal approach for pituitary adenomas: comparison of outcomes during the transition of methods of a single surgeon. World Neurosurg. 2017;97:317-25.

91. Vatandaş G. Transsfenoidal mikroskopik hipofiz cerrahisi: remisyon ve komplikasyon oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.

92. Kuran G, Abeş D, Özdaş T, Görgülü O, Gezercan Y. Hipofiz adenomuna endoskopik endonazal transsfenoidal cerrahi yaklaşım. KBB-Forum. 2020;19(4):324-30.

93. Spina A, Losa M, Mortini P. Pituitary adenomas in elderly patients: clinical and surgical outcome analysis in a large series. Endocrine. 2019 Sep;65(3):637-645.

94. Wilson PJ, Omay SB, Kacker A, Anand VK, Schwartz TH. Endonasal endoscopic pituitary surgery in the elderly. J Neurosurg. 2018 Feb;128(2):429-436.

95. Kantaroğlu M. Akromegalide endoskopil endonasal transsfenoidal cerrahi sonuçları ve endokrinolojik remisyonu predikte eden faktörler. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2020.

96. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Extensive personal experience: Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5).

97. Uğraş S. Hipofiz adenomlarında transsfenoidal mikrocerrahi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.

98. Araujo-Castro M, Acitores CA et al. Radiological Knosp, revised-Knosp, and Hardy–Wilson classifications for the prediction of surgical outcomes in the endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas: Study on 228 cases. Front Oncol. 2022;11:807040.

99. Nishioka H, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamada S. Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes. J Neurosurg. 2014; Sep;121(3):505-10.

100. Ajlan A, Achrol AS, Albakr A, Feroze AH, Westbroek EM, Hwang P et al. Cavernous Sinus Involvement by Pituitary Adenomas: Clinical Implications and Outcomes of Endoscopic Endonasal Resection. J Neurol Surg B Skull Base. 2017; 78(3):273-282.

101. Teo C, Wait S. Endonasal approach to tumors of the pituitary fossa: a shift in the treatment paradigm. Clin Neurosurg. 2011; 58:79-83.

102. 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. Eur J Endocrinol. 2019;180(2):127-34.

103. Ceylan S, Anik I, Koc K, Ciftci E, Cabuk B. Endoscopic approach to cavernous sinus aneurysm.Turk Neurosurg. 2013;23(3):404-6.

104. Zervas NT. Surgical result for pituitary adenomas: result of international survey. In: Black PM, Zervas NT, Ridgeway EC, Martin J, editors. Secretory Tumors of the Pituitary Gland. New York: Raven Press; 1984. p. 377-85.

105. Mut M, Palaoğlu S. Hipofiz adenomlarının cerrahi endikasyonları. In: Ziyal Mİ, Erbaş T, editors. Hipofiz Adenomları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2008. p. 182-223.

106. Onesti ST, Wisniewski T, Post KD. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 patients. Surg Neurol. 1990;26:980-6.

107. Durmaz MO. Hipofiz adenomlarının retrospektif analizi. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.

108. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Aug;51(2):181-8.

109. Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2015; 44:200–209.

110. Moller-Goede DL, Brandle M, Landau K, et al. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome. Eur J Endocrinol. 2011;164(1):37–43.

111. Li Y, Qian Y, Qiao Y, Chen X, Xu J, Zhang C, Deng X. Risk factors for the incidence of apoplexy in pituitary adenoma: a single-center study from southwestern China. Chin Neurosurg J. 2020;6(04):224-9.

112. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: the Herbert Olivecrona lecture. J Neurosurg. 1984;61:814-33.

113. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery. 1997;40(2).

114. Schmidt RF, Choudhry OJ, Takkellapati R, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. Neurosurg Focus. 2012; Aug;33(2):E5.

115. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, et al: Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. Neurosurgery, 2000;47(3):723-9.

116. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/453	
	PROTOKOL ADI	Endoskopik Transsfenoidal Yolla Hipofiz Adenomu Ameliyatı Yapılan Hastaların Cerrahi ve Klinik Sonuçlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Ahmet Tolgay AKINCI	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:19/37**	**Tarih:11.12.2023**	
	Fakültemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet Tolgay AKINCI'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Muhammed Burak SARIKAYA'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma