

# Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Cerrahi Endikasyonları ve Yönetimi

## *Surgical Indications and Management of Nonfunctional Pituitary Adenomas*

**Bilgehan SOLMAZ<sup>1</sup>**

**Ömür GÜNALDI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ İstanbul Uygulama ve  
Araştırma Merkezi, Nöroşirürji Kliniği,  
Samatya/İstanbul

<sup>2</sup>SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Os-  
man Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
UAM, Nöroşirürji Kliniği,  
Bakırköy/İstanbul

**Yazışma Adresleri /Address for**

**Correspondence:**

Bilgehan SOLMAZ

SBÜ İstanbul UAM, Nöroşirürji  
Kliniği Samatya/İstanbul

**Tel/phone:** +90 532 381 72 57

**E-mail:** bilgehansolmaz@yahoo.com.tr

### **Anahtar Kelimeler:**

Hipofiz adenomu, nonfonk-  
siyonel, yönetim, cerrahi

### **Keywords:**

Pituitary adenoma, nonfunc-  
tional, management, surgery

**Geliş Tarihi - Received**

07/12/2017

**Kabul Tarihi - Accepted**

05/01/2018

### **Öz**

Aktif hormon sekresyonu yapmayan hipofiz tümörleri nonfonksiyonel adenom olarak adlandırılmaktadır. Tüm hipofiz adenomları içerisindeki oranları %30-35'dir. Bunların ekserisinde (%80-90) gonodotropik adenomlar tarafından oluşturulmaktadır. Hastalar genellikle nörolojik semptomlar ya da hipofizer yetmezlik şeklinde klinik gösterirler. Nonfonksiyonel adenomu bulunan hastaların tedavisindeki amaçlar; nörolojik semptomların düzeltilmesi, nükse müsaade etmeyecek şekilde mümkünse makroadenom dokusunun tamamen çıkartılması ve normal hipofiz dokusunun basısı sonucu gelişen hormonal yetmezliğin yönetimidir.

### **Abstract**

Pituitary adenomas that do not secrete active hormones are called clinically non-functioning pituitary adenomas. The proportion in all pituitary adenomas is 30-35%. Most of them are constitute by gonadotroph adenomas that is 80-90%. Patients usually present with neurological symptoms or hypophyseal failure. The goals of treatment in patients with nonfunctioning adenomas is relief of neurologic symptoms, removal of pituitary macroadenoma as completely as possible to avoid recurrence and the management of hormonal deficiencies due to compression of normal pituitary cells.

### **Genel Bakış**

Hipofiz adenomları, kaynaklandıkları hücreler (laktotrop, gonadotrop, somatotrop, kortikotrop ve tiotrop) ve boyutlarına (mikroadenom <1 cm, makroadenom >1 cm) göre sınıflandırılmaktadır. Adenomların %65-70'i aşırı miktarda salgıladıkları hormonlar nedeni ile farklı klinik şekillerde tezahür ederler. Bu durum esasında onların teşhis edilebilmelerini

kolaylaştırır. Nonfonksiyonel adenomlarda ise durum farklı ilerlemektedir; kan dolaşımına salgılanan hormon, büyük moleküler yapıda ve hücrenel düzeyde traşlanarak fonksiyonel hale getirelememiştir ve bunlar standart biyokimyasal kan testlerinde tespit edilememektedir. Bazı olgularda ise hormonun kan dolaşımına taşınmasında sorun vardır. Ya da basit anlamda hiçbir hormon salgılamamaktadır. Bu nedenle kitle etkisine bağlı semptomların ortaya çıkmasına yetecek boyutlara ulaşana kadar, klinik anlamda sessiz bir şekilde büyürler. Bu süreç içerisinde hipofize ait semptomlar dışında temin edilen herhangi bir kranyal görüntüleme tetkikinde tesadüfen tespit edilmeleride ihtimaller dahilindedir. Böyle bir durumda, 20 mm'den küçük önemli hormonal sekresyon yapmayan ve görme ya da diğer nörolojik anormalliklere sebep olmadığı izlenen adenomların dikkatlice takip edilmesi önerilmektedir (1). Sonuç olarak tedavi seçenekleri işlevsel olmayan bir adenomun klinik anlamda ortaya çıkışını müteakiben şekillenmektedir. Bu seçeneklerden birisi olan cerrahi tedavinin endikasyonlarıda yine hastanın klinik görünümü tarafından belirlenir.

## **Nörolojik semptomlar**

### **Görmede bozulma**

Nonfonksiyonel adenomların suprasellar uzanımı ile optik kiazma basının sonucu gelişen ve en sık rastlanan semptomdur. Bu durum superiortemporal kadranopsi veya temporal hemianopsi gibi görme alanında kayıp şeklindedir. Öne doğru büyüme ve optik sinire bası durumunda ise bulanık görmeşeklinde görme keskinliğinde azalma oluşur. Hastalar bazen renkleri eskisi kadar parlak algılayamadıklarından bahsedebilirler. Adenomun laterale doğru büyümesi durumunda okulomotor sinirin etkilenmesine bağlı daha az sıklıkla olsa da diplopi gelişebilir. Adenomun inferiora doğru büyümesinde ise rinore gelişebilir.

### **Baş ağrısı**

İkinci en sık görülen nörolojik semptomdur ve sellanın genişlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Genellikle yaygın bir ağrı olsa bile ayırt edici karakteri bulunmamaktadır. Nadiren izlenmekle birlikte hipofiz apopleksisi çok şiddetli ve acı veren bir baş ağrısı ve buna eşlik eden görme bozukluğuna sebep olur (3).

### **Hormonal Değişiklikler**

Klinik görüntüsü nörolojik semptomlarla beliren nonfonksiyonel hipofiz adenomlu hastalar yine kitle etkisine bağlı adenomatöz olmayan hücrelerin basısı sonucu gelişen bir hormonal yetmezlik yönünden de dikkatlice sorgulanmalıdır. Genellikle yorgunluk, iştah azalması, letarji, kilo kaybı ya

da tükenmişlik gibi yakınmalar çoğu zaman gözden kaçabilir. En sık izlenen hormonal yetmezlik büyüme hormonunda olmaktadır. Yetişkinde kas kitlesinde erime, osteopeni, kemik kırıkları, dislipidemi ve endotelial fonksiyon bozuklukları şeklinde klinik tezahürlere sebep olabilir. Gonodotropik hücrelerin etkilenmesi sonucu özellikle erkeklerde izlenen düşük testosterona bağlı libido azalması ve erektil fonksiyon bozuklukları, üreme çağındaki kadınlardaki menstrüel düzensizlikler hipogonadizmin belirtileridir. Yine sekonder adrenal yetmezlik tablosu ve santral hipotroidizm şeklinde hormonal yetmezliklere neden olabilmektedir.

Büyüme hormonu veya kortikotropinin kanda yüksek oranda tespit edilmiş fakat ne akromegali ne de cushing hastalığı kliniğinin gelişmeyen olgular literatürde bildirilmiştir. Bu nedenle nonfonksiyonel adenomlarda herhangi bir nörolojik bulgu olmaksızın teşhise gitmek klinisyenler için oldukça güçtür. Prolaktin hormonu ise hipotalamik inhibisyon altında olmasının gereği nonfonksiyonel makroadenomların sap basısı sonucunda kan düzeyi artacaktır. Ancak bu artış genellikle >94 ng/mL düzeyinde olmaktadır (15).

Görüldüğü gibi nonfonksiyonel adenomu bulunan bir hastanın tedavisindeki amaçlarımız sırasıyla görmedeki bozulmanın ya da diğer nörolojik semptomların düzeltilmesi, nüks etmesine izin vermeyecek şekilde mümkünse makroadenom dokusunun tamamen çıkartılması ve bası sonucu gelişen hormonal yetmezliğin klinik yönetimidir.

### **Cerrahi Yaklaşım**

Yukarıda bahsettiğimiz tedavi amaçlarından özellikle nörolojik semptomların hızlıca rahatlatılması ancak cerrahi bir girişim ile mümkündür. Tercih edilen yaklaşım transfenoidal cerrahidir ve görmenin iyileştirilemesinde yaklaşık yüzde 80 oranında başarılıdır (4). Hipofiz adenomları 1970'li yıllardan beri transfenoidal cerrahi ile çıkartılmaktadır. İlk ameliyatlar sublabial transeptal yaklaşım ve ameliyat mikroskopu kullanılarak yapıldı. Son zamanlarda hem daha fazla görüş alanı sağlanması hem de daha az travmatik olması nedeni ile endoskopik endonasal yaklaşım kullanımı artarak yaygınlaşmaktadır. Özellikle kavernoöz sinüz invazyonu yapmış Knosp grade 3-4 veya medial ve lateral koridor tutulumu olan olgularda endoskopik tekniklerin kullanımı hem lezyonun tanımlanması hem de total rezeksiyon için daha avantajlıdır (5). Ancak cerrahın tecrübesi hangisi gerektiriyorsa, mikroskopik veya endoskopik, o cerrahi yaklaşım tercih edilebilmektedir.

### **Klinik Takip ve Yönetim**

Transfenoidal cerrahi esnasında nonadenomatöz hipofiz dokusunda alınması ihtimali nedeni ile hastalara aneste-

zi indüksiyonu ile beraber 100mg hidrokortizon verilmeli ve bu doz ameliyat sonrası günlerde tedricen azaltılmalıdır ya da dördüncü veya altıncı haftada yapılacak kontrole kadar günde 15-25mg replasman dozunda devam edilebilmektedir (6). Diğer bir öneride üçüncü günde yani son hidrokortizon dozundan 24 saat sonraki serum cortisol düzeyine bakılması ve taburcu edilirken buna göre reçete verilmesidir (7). Ameliyattan sonra yine kısa bir süre içerisinde diabetes insipidus (Dİ) ve uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromuda (UASS) gelişebilmektedir. Çoğu kez geçici olarak ortaya çıksada en sık Dİ gelişmektedir. Bu nedenle hastalar ameliyat sonrası su içme arzuları, günlük aldıkları ve çıkardıkları sıvılar, serum sodyum değeri ve idrar osmolariteleri yönünden izlenmelidir. Dİ gelişmesi durumunda idrar miktarı ve serum sodyumu değerlerine göre titre edilerek 0,25-1,0 mcg doğru her 12-24 saatte bir intravenöz yolla desmopressin verilmelidir (8). Hastalar taburcu olduklarında Dİ klinik tablosu düzelmedi ise ağızdan tablet yadanasal sprey formları reçete edilir.

Metaanalitik çalışmalar nonfonksiyonel adenomlarda transfenoidal cerrahinin erken döneminde mortalite oranını yüzde 1 olarak bildirmektedir (9). Cerrahi tecrübenin artması ile bu oranın azaldığı görülmektedir. Bu nedenle yıllık transfenoidal cerrahi girişim sayısı yüksek merkezler tarafından bu tip girişimlerin yapılması daha isabetli olacaktır.

Ameliyat sonrası 1. gün, ne kadar adenom eksize edildiği görülmesi yönünden MRG yapılması önemlidir ancak daha kesin sonuçlar altıncı ve onikinci aylarda ortaya çıkacaktır. Şayet MRG bulgularında residü bir adenom dokusu izlenmiyorsa nüks çok nadiren izlenmekle birlikte genel olarak transfenoidal cerrahi sonrası %20 oranında nüks olmaktadır (9).

Rezidü adenomun nüks etmesini engellemek adına geleneksel radyasyon terapisi veya stereotaktik radyasyon uygulanabilmektedir. Görüntülerde geniş bir rezidü görüldü ise birinci ayın sonunda bu tedavi uygulanabildiği gibi daha önce bahsettiğimiz gibi ilerleyen MRG görüntülerin sonucu beklenebilir. Herhangi stereotaktik haritalama yapılmadan her biri 2 Gy'lik günlük 23-25 dozda süper voltaj radyasyon uygulanır. Geleneksel radyasyon terapisi, adenomun klinik ve radyolojik olarak ilerlemesini engellemede 10 yıllık takip süresinde yaklaşık %80 oranında başarılıdır (10-13). Tedavi esnasında tat, koku kaybı ve radyasyon portallerinde saçlarda dökülmesi görülebilir. Hipofizer yetmezlik ise en sık izlenen geç komplikasyondur (12). Daha az sıklıkta görülen ama optik nöropati, sekonder malign beyin tümörleri gibi ciddi nörolojik komplikasyonlarda izlenebilir. Bu yan etkiler streotaktik radyasyon tedavisi ile benzerdir. Bunun

ötesinde rezidü adenomun tekrar büyümesini kontrol etmedeki başarısı geleneksel tedaviden ne daha iyi ne de daha kötüdür. Bu nedenle herhangi nörolojik komplikasyon tehditi yapmayan rezidü fonksiyonel adenoması bulunan hastaların aralıklı MRG kontrolleri ile izlemi önerilir. Şayet rezidü doku artan şekilde büyüyorsa radyasyon tedavisi önerilebilir.

Nonfonksiyonel adenomların doğal süreci hakkında literatürde çok az çalışma mevcuttur yayınlar daha çok ameliyat edilen hastaların sonuçları ile ilgilidir. Ancak az orandaki semptomatik olmayan nonfonksiyonel adenoma olgusunun (%11 oranında), kendiliğinden regrese olabildikleride bildirilmiştir (14).

### Kaynaklar

1. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):217-24.
2. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):151-71, xi.
3. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med*. 2008 Mar;23(2):75-90.
4. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10) 3717-26. Epub 2008 Aug 5.
5. Ceylan S, Anik I, Koc K, Ciftci E, Cabuk B. Endoscopic approach to cavernous sinus aneurysm. *Turk Neurosurg*. 2013;23(3):404-6.
6. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2745-50.
7. Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):391
8. Adams JR, Blevins LS Jr, Allen GS, Verity DK, Devin JK. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: a single institution's experience. *Pituitary*. 2006;9(2):93-9.
9. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Dec;73(6):777-91.
10. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;53(6):713-7.
11. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK,

- Sutcliffe SB, Simpson WJ Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30(3):557.*
12. *McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39(2):437.*
13. *van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67(3):863.*
14. *Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3717-26. Epub 2008 Aug 5.*
15. *Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Oct;65(4):524-9.*