TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SESSİZ HİPOFİZ ADENOMLARININ GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Özge BAŞ AKSU

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özgür DEMİR

ANKARA
2019

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Özge BAŞ AKSU	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	07 /01/ 2020
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Özgür DEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Sessiz Hipofiz Adenomlarının Gebelik Üzerine Etkileri			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN
Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç.Dr.Özgür DEMİR
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Doç.Dr.Özlem TURHAN İYİDİR
Jüri Üyesi
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince her daim bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta çok değerli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm Ankara Tıp İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Beni tez öğrencisi olarak kabul ederek çok mutlu eden; bilgisiyle, sabrıyla ve en zorlu zamanlardaki moral ve motivasyon desteğiyle çok değerli tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özgür Demir'e, değerli uzmanlarımızdan abim Uz. Dr. Murat Cinel'e ve ablam Uz. Dr. Asena Gökçay Canpolat'a,

Her zaman desteğini hissettiğim, her türlü soruma sabırla cevap veren, sonsuz bilgi ve tecrübesinden faydalandığım için kendimi çok şanslı ve ayrıcalıklı hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Şule Şengül'e,

Hiçbir zaman sabrını, sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen biricik eşim Uz. Dr. M. Hakan Aksu'ya,

Maddi ve manevi bütün fedakarlıkları için her zaman minnettar olduğum canım aileme, tüm eğitim hayatım süresince yanımda olan sevgili arkadaşlarım Kübra, Feyza ve Özlem'e, asistanlık sürecini güzel kılan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Özge BAŞ AKSU

ÖZET

SESSİZ HİPOFİZ ADENOMLARININ GEBELİK ÜZERİNE ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Sessiz hipofiz adenomları, hormonal açıdan aktif olmayan, hormon fazlalığına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenom grubu olarak tanımlanmaktadır**.** Literatürdeki veriler sessiz hipofiz adenomlu kadınlarda genellikle fertilitenin etkilendiğini bildirmektedir. Gebelik süresince hastalarda nadiren boyut artışı gözlenebilir, adenom içine kanama, bası bulguları gözlenebilir. Bu çalışmada sessiz hipofiz adenomlarının gebelik üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmamıza 18-65 yaş aralığındaki sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen, hormon eksikliği veya fazlalığı olmayan, medikal tedavi almayan ve sözel onay veren 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ön hipofiz hormon düzeyleri, takip süreleri, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme bulguları, gravida, parite, abortus, ektopik gebelik, ölü doğum sayıları, gebelik süresince adenom boyut artışı ile ilişkili semptomların varlığı, gebelik komplikasyonları, doğum indüksiyon öyküsü, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, laktasyon süresi değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 41,26 ± 9,06 ve ortalama tanıdan sonra geçen süre 92,8 ay olarak izlenmiştir. Hastaları hiçbirinin düzenli kullandığı ilaç ve ek hastalık öyküsü yoktur. Sessiz hipofiz adenomu ile izlenen toplam 30 hastanın 7'si makroadenom, 23'ü ise mikroadenom ile takip edilmişti**.** Sessiz hipofiz adenomu ile izlenen 30 hastanın toplam 92 gebelik öyküsü mevcut olup, 12 gebelikte elektif abortus öyküsü mevcuttur. Tüm gebelikler içinde 3'ü ektopik gebelik, 7'si missed abortus, 4'ü ölü doğum, 66'sı ise canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Makroadenom ve mikroadenom gruplarında canlı doğumlarda doğum ağırlığı, doğum haftası ve laktasyon süreleri arasında istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte gebelikte görülen belirtilerden bulantı-kusma ve görme bozukluğu sıklığı açısında iki grup arasında makroadenom yönünde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir

(sırasıyla p=0,016 ve p=0,042). Ayrıca oftalmopleji, bilinç değişikliği ve apopleksi belirtileri tüm hastalar arasında taranmış olup hiçbir gebelikte gözlenmemiştir.

Tartışma: Elektif abortus, missed abortus, ölü doğum, canlı doğum oranları ve laktasyon süresi genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Çalışmamızda görülen yüksek spontan gebelik oranları ile sessiz hipofiz adenomlarının fertilite üzerine olumsuz etkisi gözlenmemiştir. Literatürde gebelik sırasında nadiren de olsa sessiz hipofiz adenomlarının boyutunda artış olduğu bildirilmesine karşın çalışmamızda MR görüntülemesi ile teyit edilmiş bir adenom büyümesi gözlenmemiştir. Gebelik ilişkili komplikasyonlar açısından genel popülasyona göre sessiz hipofiz adenomunun artmış risk ile ilişkisi saptanmamış ve fetal gelişim üzerine aşikar olumsuz etki gösterilememiştir. Ülkemizdeki yüksek sezeryan oranlarına rağmen çalışmamızda sessiz hipofiz adenomlarının sezeryan oranında artış ile ilişkisi gözlenmemiştir.

Sonuç olarak adenom boyutu karşılaştırıldığında makroadenom ile takip edilen sessiz hipofiz adenomlarında gebelik süresince adenom boyut artışını düşündürebilecek belirtiler daha fazla bulunmakla beraber bu belirtilerin doğrudan tümör boyutundaki artışı yansıttığını söylemek güçtür. Mevcut bulgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız sonucunda sessiz hipofiz adenom ile takip edilen hastaların gebelik sonuçları, fetal gelişim, laktasyon üzerine olumsuz etkileri olduğundan bahsetmek mümkün olmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, hipofiz bezi, hipofiz adenomu, sessiz hipofiz adenomu, fonksiyonsuz hipofiz adenomu

SUMMARY

THE EFFECTS OF SILENT PITUITARY ADENOMAS ON PREGNANCY

Introduction: Silent pituitary adenomas are defined as a group of adenomas that are hormonally inactive and do not show clinical signs and symptoms of excess hormones. Data in the literature indicate that fertility is usually affected in women with silent pituitary adenomas. Rarely, size increase can be observed in patients during pregnancy, bleeding into adenoma and compression findings may be observed. The aim of this study was to investigate the possible effects of silent pituitary adenomas on pregnancy.

Patients and Method: Thirty patients aged between 18-65 years followed by silent pituitary adenoma, without hormone deficiency or excess, not receiving medical treatment and with verbal consent were included in the study. Anterior pituitary hormone levels, follow-up periods, pituitary magnetic resonance imaging findings, number of gravidity, parity, abortus, ectopic pregnancy, still births, presence of symptoms associated with adenoma size increase during pregnancy, adverse pregnancy outcomes, induction of labour history, delivery procedures, pregnancy week at delivery, birth weight, lactation duration were evaluated. The obtained data were compared statistically.

Results: The mean age of the patients was 41,26 ± 9,06 years and the mean duration after the diagnosis was 92,8 months. None of the patients had a history of medication or concomitant disease. Of the 30 patients with silent pituitary adenoma, 7 were followed by macroadenoma and 23 with microadenoma. Thirty patients with silent pituitary adenoma had a history of 92 pregnancies and elective abortion in 12 pregnancies. Among all pregnancies, 3 resulted in ectopic pregnancy, 7 missed abortus, 4 still birth and 66 live births. No statistically significant difference was found between pregnancy week at delivery, birth weight, lactation duration in live births in macroadenoma and microadenoma groups. However, there was a statistically significant difference between the two groups with respect to adenoma size, the incidence of nausea-vomiting and visual impairment during pregnancy were more prominent in macroadenoma with respect to microadenoma ($p = 0.016$ and $p =$

0.042, respectively). Ophthalmoplegia, altered mental status and apoplexy were screened and not observed in any pregnancy.

Discussion: Elective abortion, missed abortion, stillbirth, live birth rates and lactation duration are thought to be similar with general population. In our study, spontaneous pregnancy rates were found to be high and no negative effects of silent pituitary adenomas on fertility were observed. Although rarely reported in the literature, there is an increase in the size of silent pituitary adenomas during pregnancy, however, no adenoma growth confirmed by MRI was observed in our study. In terms of pregnancy-related complications, silent pituitary adenoma was not associated with increased risk compared to the general population and there was no obvious negative effect on fetal development. Despite the high cesarean section rates in our country, silent pituitary adenomas were not associated with an increased cesarean section rate in our study.

In conclusion, it is difficult to say that the more frequent presence of the symptoms suggesting increase in adenoma size in macroadenoma, directly reflect the increase in tumor size in silent pituitary adenomas during pregnancy. When the present findings are evaluated together, it is not possible to mention that the patients followed up with silent pituitary adenoma have negative effects on pregnancy outcomes, fetal development and lactation.

Keywords: Pregnancy, pituitary**,** pituitary adenomas, non-functioning pituitary adenomas, silent pituitary adenomas

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
SUMMARY ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1 HİPOFİZ ADENOMU 3
2.1.1 Hipofiz Adenomu Epidemiyolojisi 3
2.1.2 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması 4
2.1.3. Sessiz Hipofiz Adenomları 6
2.1.3.1. Epidemiyolojisi 6
2.1.3.2. Sınıflandırma ve Patogenez 7
2.1.3.3. Klinik Bulgular 8
2.1.3.4. Sessiz Hipofiz Adenomu Tanısı 10
2.1.3.5. Sessiz Hipofiz Adenomu Tedavisi 12
2.1.3.5.1. Cerrahi Tedavi ve Radyoterapi 12
2.1.3.5.2. Medikal Tedavi 13
2.2. GEBELİK VE HİPOFİZ BEZİ 14
2.3. SESSİZ HİPOFİZ ADENOMLARI VE GEBELİK İLİŞKİSİ 15
3. MATERYAL VE METOD **17**
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ 18
4. BULGULAR **20**
5. TARTIŞMA **28**
6. KAYNAKLAR **32**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Hipofiz adenomlarının sınıflandırması ve klinik bulguları 5

Tablo 3.1. Ön hipofiz ve periferik hormonların normal referans aralıkları 18

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri, ön hipofiz ve hedef organ hormon düzeyleri ile açlık plazma glukozu sonuçları 20

Tablo 4.2. Tüm gebeliklerin özellikleri 21

Tablo 4.3. Canlı doğumların özellikleri ve sonuçları 22

Tablo 4.4. Gebelik öncesi sessiz adenom tanısı bilinen hastaların canlı doğumlarının özellikleri ve sonuçları 23

Tablo 4.5. Elektif abortus hariç diğer gebeliklerin sonlanma özelliklerinin karşılaştırılması * 25

Tablo 4.6. Canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerde görülen belirtilerin karşılaştırılması * 26

Tablo 4.7. Makroadenom ve mikroadenom ile takipli gebeliklerin Mann Whitney U ile karşılaştırılması 27

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

DA : Dopamin

FIPA : Ailevi izole hipofiz adenomu

FSH : Folikül stilüle edici hormon

GDM : Gestasyonel diabet mellitus

GH : Büyüme hormonu

GHIH : Büyüme hormonunu inhibe edici hormon

GHRH : Büyüme hormonunu salgılatıcı hormon

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

HPA : Hipotalamik-hipofiz-adrenal

hCG : İnsan koryonik gonadotropin

ICA : İnternal karotis arter

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktör-1

LH : Luteinize edici hormon

MEN-1 : Multiple endokrin neoplazi-1

MEN-4 : Multiple endokrin neoplazi-4

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NFA : Fonksiyonsuz hipofiz adenomu

PRL : Prolaktin

OCT : Optik koherens tomografi

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid stimule edici hormon

VKI : Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

Sessiz hipofiz adenomları, kitle basısı düşündüren semptom ve bulguların araştırılması amacıyla çekilen radyolojik görüntülemelerde veya hipofiz insidentalomasının hormonal aktivitesinin değerlendirilmesi sonucu tanı alırlar. Hipofiz adenomlarının yaklaşık olarak 1/3'ünü oluşturular. Çoğunlukla makroadenomdurlar, insidentalomalar arasında sessiz makroadenom daha nadir görülür. Sessiz hipofiz adenomlarının prevalansı 7-41/100000 ve standardize insidans oranı 1-2/100000 olarak görülmektedir[1]. Sessiz hipofiz adenomlarının birden çok alt tipi vardır; tümü elektron mikroskobu ve immünhistokimyasal çalışmalar ile sınıflandırılabilir[2].

Sessiz hipofiz adenomları hormonal aktif olmayan, büyüme hormonu, tiroid hormonu ve ya kortizol fazlalığına ait bulgular ya da amenore-galaktore gibi klinik semptom ve bulgulara neden olmayan, adenom grubu olarak tanımlanmaktadır. Sessiz mikroadenomların büyük kısmının büyüme potansiyeli düşüktür ve benign seyirlidirler. Sessiz makroadenomlar da genellikle benigndir ancak sinsi seyirli olduklarından sıklıkla tanı gecikir. Hastaların başvurusunda %66'sında baş ağrısı ve %87'sinde görme problemleri mevcuttur. Nadiren adenom içine kanama ile ilişkili ani görme kaybı ve ciddi baş ağrısı gelişebilir. Bu klinik tablo tümör apopleksisi olarak adlandırılır ve acil bir durumdur. Adenom içine kanama genellikle antikoagülan kullanımı olanlarda, cerrahi girişimlerde, gebelikte daha az sıklıkta TRH ve GnRH uyarı testleri sırasında, GnRH analoglarının kullanımı durumunda veya spontan gelişebilir[3, 4].

Gebelikte sessiz hipofiz adenomları yaygın değildir. Makroadenomlarda sap basısına bağlı artmış prolaktin düzeyleri ve gonadotropin üreten hücrelerin hasarlanmasına bağlı olarak genellikle fertilite etkilenmiştir. Gebelik süresince hastalarda nadiren boyut artışı gözlenebilir, adenom içine kanama, optik kiazmaya bası riski nedeniyle hastaların bası bulguları ve hipofiz yetmezliği açısından takibi önerilir. Gebelikte hipofiz adenomunda boyut artışı ve apopleksiye bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, oftalmopleji, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve diabetes

insipitus görülebilir. Adenomu boyutu>1.2cm olan hastalarda görme alanı kaybı riski artabilmektedir. Mikroadenomlarda ise semptomatik büyüme riski çok düşüktür[4, 5].

Çalışmamızda sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen hastaların gebelik özellikleri incelenerek gebelik süreçlerindeki semptomların, komplikasyonların, doğum özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda sessiz hipofiz adenomlarının gebelik üzerine etkilerinin araştırılması amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPOFİZ ADENOMU

2.1.1 Hipofiz Adenomu Epidemiyolojisi

Hipofiz adenomları genellikle benign monoklonal tümörlerdir. Klinikte hipofiz hormonlarının hipersekresyonu, yer kaplayan lezyon olarak lokal etkileri ve hipofiz hormonlarının bir kısmının veya tamamının hiposekresyonuyla görülebilirler.

Başlıca hipofiz adenom tipleri prolaktinomalar, klinik olarak işlev görmeyen sessiz hipofiz adenomları (NFA'lar), GH ve ACTH salgılayan adenomlardır. Klinik olarak LH, FSH ve TSH sekrete eden adenomlar gibi diğer tiplere daha nadir rastlanır. Herhangi bir nedenle beyin görüntüleme yapılan hastalarda tesadüfen saptanan hipofiz adenom grubu hipofiz insidentaloması olarak adlandırılır. Hipofiz adenomları mikro veya makroadenomlar olarak sınıflandırılabilir. Mikroadenomların çapı 1 cm'den azdır, çoğunlukla sella turcica ile sınırlıdır ve genellikle çevre doku üzerinde önemli bası etkileri yoktur. Makroadenomlar tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturur ve optik kiazma ve hipofiz sapı üzerine bası yapabilir ve ayrıca kavernöz sinüs, suprasellar alan veya sfenoid sinüs gibi hipofiz bezinin komşuluğundaki bölgeleri invaze edebilirler[6].

Hipofiz adenomlarının epidemiyolojisi için yapılan çalışmaların istatistiksel analizinin sonuçları, hipofiz adenomlarının prevalansının geniş bir yelpazede olduğunu göstermektedir. Görüntüleme çalışmalarında hipofiz adenomu görülme sıklığı %1 ile yaklaşık %40 arasında değişmektedir (tahmini ortalama prevalans oranı %22,5). Postmortem çalışmalarda, hipofiz adenomlarının prevalansı da benzer aralıkta olup %1 ile yaklaşık %35 (tahmini ortalama %14,4) arasında değişim göstermiştir. Genel popülasyonda hipofiz adenomlarının tahmini genel prevalansı %16,7 olarak bildirilmiştir[7]. Makroadenomların genel popülasyonda prevalansının %0.16-0.3 arasında olduğu bildirilmiştir[8-10]. Son yıllarda, görüntüleme yöntemlerine erişimin kolaylığı ve daha sık yapılan görüntülemeler nedeniyle klinik olarak önemli veya önemsiz hipofiz lezyonlarının görülmesi ve tanınması artmıştır.

2.1.2 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Hipofiz adenomlarının klinik özelliklerine dayanan en basit yaklaşım fonksiyonel sınıflandırmadır. Tümörler salgı aktivitelerine bağlı olarak fonksiyonel veya non-fonksiyonel (fonksiyonsuz, sessiz adenom) olarak adlandırılırlar. Adenom, serumda ölçülebilir veya klinik belirtilere yol açacak düzeyde hormon salgılamıyorsa, non-fonksiyonel adenom olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra adenomlar primer köken aldıkları hücreye ve salgılanan hormon tipine göre sınıflandırılır. En sık görülen fonksiyonel adenom olan prolaktinomalar tüm adenomların %40-57'sini oluşturken, non-fonksiyonel adenomlar %28-37, GH salgılayan adenomlar %11-13 ve ACTH salgılayan adenomlar %1-2'sini içerir[11, 12]. FSH, LH, TSH salgılayan adenomlar nadirdir. Adenomlar ayrıca büyüklüklerine göre sınıflandırılır. Adenom 10 mm veya daha büyükse, makroadenom, 10 mm'den az ise mikroadenoma olarak isimlendirilir[13].

Hipofiz adenomlarının sınıflandırması ve klinik bulguları Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Hipofiz adenomlarının sınıflandırması ve klinik bulguları

Hücre Tipi	Salgıladığı hormon	Klinik Sendrom	Belirti-Bulgular	Tanısal Test
Kortikotrof	Adrenokortikotropik hormon	Cushing hastalığı	***Belirtiler*** Kilo artışı, adet düzensizliği, libido kaybı, tüylenme, psikiyatrik belirtiler, sırt ağırısı, kas güçsüzlüğü, kırıklar, saç dökülmesi ***Bulgular*** Obezite (özellikle santral obezite), pletora, aydede yüzü, hipertansiyon, ekimoz (ciltte kolay morarma), stria (pembe-mor renkli çatlaklar >1cm), ödem (ayak bileğinde), diabetes mellitus veya glukoz entoleransı, akne, osteoproroz, böbrek taşı, ciltte koyulaşma	-24 saatlik idrarda serbest kortizol -Gece yarısı tükrük kortizolü -1 mg Deksametazon supresyon testi
Gonadotrof	LH/FSH, alfa ve beta subuniti	Spesifik sendrom özelliği yok	Bası etkisine bağlı belirtiler; hipopituitarizm; sessiz (fonksiyonsuz)	LH/FSH
Laktotrof	Prolaktin	Hiperprolaktinemi	***Belirtiler*** *Genel*: Galaktore, libido kaybı, infertilite azalma, *Erkek*: Jinekomasti, impotans *Premenopozal kadın*: Oligomenore veya amenore ***Bulgular*** Jinekomasti, hipogonadizm (testis atrofisi, memede küçülme, kıllarda dökülme), osteoporoz	Serum prolaktin
Somatotrof	Büyüme hormonu	Akromegali	***Belirtiler*** El ve ayak büyüklüğünde artış, yüzde değişiklik (büyük mandibula), karpal tünel sendromu, aşırı terleme, yorgunluk, proksimal kas güçsüzlüğü, libido kaybı, adet düzensizliği ***Bulgular*** Hipertansiyon, kaba yüz özellikleri, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiyopati, visseromegali, hiperkalsiüri, guatr	-Serum IGF-1 düzeyi -Oral glukoz supresyon testi (75 gram) sonrası 2.saatte GH düzeyi ölçümü
Tirotrof	Tiroid stimulan hormon	Hipertiroidi	Hipertiroidi semptomları	TSH ve sT4

Tablo 2.1.'in devamı

Tümör Tipi	Salgıladığı hormon	Klinik Sendrom	Belirti-Bulgular	Tanısal Test
Miks hücreli adenom	Hormonların herhangi bir kombinasyonu	Baskın salgılanan hormona göre değişkenlik gösterir	Bası etkisine bağlı belirtiler; hipopituitarizm; sessiz (fonksiyonsuz)	Spesifik test yok
Fonksiyonsuz adenom	Yok	Spesifik sendrom özelliği yok	Bası etkisine bağlı belirtiler; hipopituitarizm; sessiz (fonksiyonsuz)	Spesifik test yok
Hipofiz karsinomu	Yok	Spesifik sendrom özelliği yok	Bası etkisine bağlı belirtiler; hipopituitarizm; sessiz (fonksiyonsuz)	Spesifik test yok

FSH: Follikül stimulan hormon, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktör-1, LH: Luteinizan hormon, TSH: Tiroid stimulan hormon

2.1.3. Sessiz Hipofiz Adenomları

2.1.3.1. Epidemiyolojisi

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları, adenohipofizyal hücrelerden kaynaklanan, benign hipofiz neoplazileridir. Bazı vakalarda görülen hafif hiperprolaktinemi dışında, aşırı hormon salınımının klinik veya biyokimyasal bulguları görülmez. Hipofiz adenomlarının %14-54'ünü oluştururlar[14].

Popülasyon bazlı çalışmalarda klinik ile ilişkili fonksiyonsuz hipofiz adenomları 100,000 hastada 7-41.3 vaka olarak tahmin edilmektedir[15]. Birçok epidemiyolojik çalışmada prolaktinomalardan sonra en sık görülen adenom türüdür özellikle makroadenomlar arasında daha sıktır. Mevcut veriler cinsiyet hakimiyeti üzerine net bilgi vermemektedir. Dördüncü ve sekizinci dekatlarda görülme sıklığı daha yüksektir[11, 16].

Hipofiz insidentalomları genellikle, ilişkisiz bir endikasyon için yapılan kranial görüntülemede bulunan, belli bir hipofiz hastalığının belirgin özellikleri olmayan hipofiz lezyonları olarak tanımlanır[17]. Manyetik rezonans görüntüleme

çalışmaları, mikroadenomlar için %10-38 ve makroadenomlar için 0.16-0.3 görülme oranları bildirmiştir[18, 19]. Makroadenom oranı, spesifik olmayan semptomlar nedeniyle yapılan görüntüleme çalışmalarını inceleyen nöroradyolojik serilerde daha yüksektir ve bu makroadenomların çoğu fonksiyonsuz hipofiz adenomlarıdır[20, 21].

Hipofiz tümörlerinin %5'inden azı MEN1, MEN4, Carney kompleksi ve ailevi izole hipofiz adenomları (FIPA) gibi kalıtsal sendromların benign bir bileşeni olarak ortaya çıkar. Hollanda'da yapılan MEN1 hastalarının asemptomatik tarandığı bir çalışmada hastaların %43,3'ünde fonksiyonsuz hipofiz adenomu tespit edilmiştir[22]. Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu ve Carney kompleksi arasında bir ilişki bildirilmemişken FIPA ile takipli hastaların %20'sinden azında tespit edilmiştir[23].

2.1.3.2. Sınıflandırma ve Patogenez

Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarını tanımlarken immünhistokimyasal çalışmalar, biyokimyasal testler ve klinik bulgular göz önüne alınmaktadır. İmmünhistokimyasal analizle tanımlanabilen ve biyokimyasal testlerle saptanabilen ancak klinik belirti veya semptomlara neden olmayan hormonal ürün salgılayan hipofiz adenomları klinik olarak sessiz adenomlar olarak isimlendirilir. Tamamen sessiz adenomlar ise immünohistokimya ile belirli bir ön hipofiz hücre tipinden kaynaklandığı sınıflandırılabilen ancak serum konsantrasyonunu veya idrar atılımını etkileyecek kadar yeterli hormonal ürün salgılamayan hipofiz adenomlarıdır. Bu nedenle sessiz adenomları köken aldıkları hücre tipine göre, laktotrof, somatotrof, kortikotrof, gonadotrof ve tirotrof olabilir. İmmünohistokimya ile herhangi bir hormon için boyanmayan adenomlara null (boş) hücre adenom, birden çok hormon için boyanan adenomlara ise plurihormonal adenom denir. Bu adenomların hepsi sessiz olabilir ancak gonadotrof adenomlar ve null hücre adenomlar daha çok sessiz olma eğilimindeyken laktotrof, somatotrof ve kortikotrof hücreli adenomların sessiz adenom olma yüzdeleri daha düşüktür[24, 25].

Gonadotrof hücreli adenomlar, tüm hipofiz adenomlarının %25-35'ini ve sessiz adenomların %43-64'ünü oluşturur ki null hücre adenomlar ile benzerdir[26,

27]. Cerrahi serilerde hipofiz adenomlarının %9'unu klinik olarak sessiz somatotrof adenomlar, %2,9-5,7'sini klinik olarak sessiz kortikotrof adenomlar oluşturmaktadır[28]. Sessiz laktotrof adenomlar %1-2, sessiz tirotrof adenomlar % 1'den azdır[27]. Yaklaşık % 2'si plurihormonaldır[24].

Radyolojik sınıflandırma için Hardy ve Knosp sınıflandırması olmak üzere iki sistem kullanılmaktadır. Hardy sınıflandırması hipofiz adenomlarını büyüklüklerine ve sella turcica invazyon derecelerine göre dört sınıfa ayırır[29]. Knosp sınıflaması, manyetik rezonans görüntülemelerde koronal düzlemde adenomun kavernöz sinüse inavazyonunu dikkate alır, görüntülemede kolaylıkla tespit edilebilen ICA radyolojik belirteç olarak kullanılır[30].

Sessiz adenomların patogenezinde, genetik ve epigenetik olaylar, hormonal uyarı, büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, hipofiz kök hücre bozuklukları ve mikroRNA düzensizliklerinin rol oynadığı öne sürülmektedir[31].

2.1.3.3. Klinik Bulgular

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları tamamen asemptomatik olabileceği gibi önemli hipotalamik/hipofiz fonksiyon bozukluğuna ve büyük boyutlarından dolayı görme alanında bozukluğa neden olabilir[15]. Hormonal hipersekresyonun klinik semptomlarının olmaması tanıda gecikmeye neden olur. Ortalama gecikme süresi 1.96 ± 2.9 yıl olarak tahmin edilmektedir[32].

Hastaların çoğu baş ağrısı, görme alanı defektleri, oftalmopleji ve hipopitüitarizm gibi kitle etkisi semptomları ile başvururlar. Bunların yanı sıra hipofiz sapı basısı nedeniyle hiperprolaktinemi ve daha az sıklıkla hipofiz apopleksisi görülebilir[33, 34].

Adenom boyutunda bağımsız olarak baş ağrısı %19-75 oranında yaygın görülür. Bu oranlar hastanın öyküsünden çıkarılan oranlardır ve adenomdan bağımsız primer bir baş ağrısı mı, önceden var olan primer baş ağrısının adenom kaynaklı şiddetlenmesi mi yoksa lezyon ile ilgili ayrı bir sekonder baş ağrısı mı olduğu her zaman net değildir[35, 36]. Baş ağrısına yol açan mekanizlara arasında artmış

intrasellar basınç ve ağrı reseptörlerini içeren dural dokuların gerilmesi veya kavernöz sinüsü etkileyen tümörler tarafından trigeminal ağrı yollarının aktivasyonu bulunmaktadır[37].

Nöroftalmolojik komplikasyonlar, adenomun optik kiazma üzerine yaptığı basıdan kaynaklanır. Hipofiz tümörleriyle ilişkilendirilen tipik görme alanı kusuru, her bir optik sinirin liflerinin geçiş bölgesi olan kiazmanın genişleyen bez tarafından sıkıştırıldığında meydana gelen bitemporal hemianopidir[38]. Farklı bası bölgeleri, tek taraflı, iki taraflı ve hatta santral olabilen farklı tiplerde görme alanı kaybı şekilleri oluşturur. Anterior yerleşimli lezyonlar santral skotoma neden olabilirken, posterior yerleşimli lezyonlar homonim hemianopsiye neden olabilir. Şiddetli ve uzun süreli kompresyon durumunda, görme keskinliğinde azalma gelişebilir. Nadiren pupiller anormallikler, optik atrofi ve papilödem oluşabilir[39]. Genellikle görme bozukluklarının başlangıcı sinsi ve kademelidir ve hastalar tarafından birkaç ay boyunca fark edilmez. Tanı öncesi ortalama görsel semptom süresi 6,5 ay olup, gecikmiş tanı ile ilişkili tek faktör ileri yaş bulunmuştur[40].

Oftalmopleji kavernöz sinüsteki abdusens veya okülomotor sinirler üzerindeki bası etkisi nedeniyle olur. Kavernöz sinüsün invaze edilmesi etkilenen kranial sinire göre klinik farklılık gösterir. Trigeminal nevralji ise nadirdir. En sık üçüncü kranial sinir felci gelişir, bunu sırasıyla altıncı, sonra dördüncü veya beşinci kranyal sinir felci takip eder[41]. Hipofiz apopleksisi, kranial sinir felcini provoke edebilir veya ağırlaştırabilir.

Nadir durumlarda tümör, kavernöz sinüs, dura ve komşu beyin yapılarını lokal olarak invaze edebilir ve temporal lob epilepsisi gibi semptomlara yol açabilir. Dev adenomlar (bir eksende 40 mm'den daha büyük olan adenomlar) nadiren Monro foramenlerini tıkayarak intrakraniyal hipertansiyon ve hidrosefaliye neden olabilir[42, 43]. Eğer tümör sfenoid sinüse doğru infrasellar büyüme gösterir ve sellar tabanını erode ederse beyin omurilik sıvısı rinoresine neden olabilir[43]. Nadir de olsa internal karotid arterin (ICA) oklüzyonu bildirilmiştir[44]. FIPA'lardaki fonksiyonsuz adenomlar sporadik formlara göre anlamlı olarak daha sık invaziv özellik gösterirler[45].

Apopleksi, ani şiddetli baş ağrısı ile kendini gösteren, tümör hacminin akut genişlemesi ile ortaya çıkan akut vasküler bir olaydır. Nöro-oftalmolojik, intrakraniyal hipertansiyon ve bilinç değişikliği gibi belirti ve bulgularla ilişkili olabildikleri gibi hipopitüitarizme de neden olabilir[46]. Ortalama 5 yıl boyunca gözlenen sınırlı sayıdaki hasta grubunda asemptomatik fonksiyonsuz adenomların % 7-9,5'inde hipofiz apopleksi geliştiği gösterilmiştir[47].

Fonksiyonsuz adenomlu hastalarda kitlenin sap basısı ile laktotrof hücreler üzerindeki inhibisyonu engellemesi nedeniyle serum prolaktin düzeyinde hafif yükseklikler görülebilir. Fonksiyonsuz adenomlu hastalarda serum prolaktin düzeyinin 2000 mU/L (94 μg/L)'nin üzerinde olduğu neredeyse hiç görülmez[48]. Makroadenomlu bir hastada bu sınırın üzerindeki değerler görüldüğümde, akromegali ve Cushing hastalığı dışlandıktan sonra, prolaktinoma ön planda düşünülmelidir.

Fonksiyonsuz hipofiz adenomu hastalara hipopitüitarizm oldukça yavaş gelişir ve sıklıkla tespit edilemez. Parsiyel hipopitüitarizmin prevalansı %37-85 arasında değişmektedir ve panipopitüitarizm ise hastaların% 6–29'unda görülür[49, 50]. En sık etkilenen hipofiz aksı GH aksıdır ve hastaların %61-100'ünde laboratuvarda GH eksikliği olduğuna dair kanıtlar gösterilmektedir[51, 52]. Santral hipogonadizm hastaların %36-96'sında, adrenal yetmezlik %17-62'sinde, santral hipogonadizm ise %8-81'inde gösterilmiştir[51-53]. Klinik bulgu olarak diyabet insipidus varlığı ise çok nadirdir[54]. Mikroadenomlu hastaların% 30-42'sinde en az bir hipofiz hormonu eksikliği olduğu gösterilmiştir[5].

2.1.3.4. Sessiz Hipofiz Adenomu Tanısı

MRG, sellar/suprasellar bölgenin değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanısında altın standarttır. T1 ağırlıklı görüntülerde, adenomlar, tümoral olmayan hipofiz dokusu ile karşılaştırıldığında hipo veya izointens görülür ve gadolinyumu hiç tutmazlar ya da zayıf olarak tutabilirler. Hipofiz apopleksisi gibi tümörde kanama olduğunda, kanama alanları kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünümdedir. Bu karakteristik hiperintens görünüm erken dönemde ortaya

çıkmayabilir. T2 ağırlıklı görüntülerde optik kiazmanın hiperintens görülmesi, optik yolun bası etkisi altında olması nedeniyle, hipofiz adenomunun vakit kaybetmeden cerrahi olarak çıkarılmasından sonra bile görme fonksiyonları için kötü prognoz göstergesidir. Menenjiyomlar veya kraniyofarinjiyomlar gibi sellar bölgedeki diğer adenomatoz olmayan lezyonlar daha heterojen görünümlüdürler ve genellikle gadolinyuma afiniteleri daha yüksektir[55]. Dev adenomlar, belirgin kavernöz sinüs invazyonu ve suprasellar tümörün lobüle görünümü gibi MRG bulgularının null hücre ve gonadotrof adenomlarında anlamlı derecede daha yaygın olduğu gösterilmiştir[56].

Tümörün optik kiazmaya bitişik olduğu görüldüğünde ayrıntılı görme muayenesi yapılması gereklidir. Preoperatif dönemde keskinlik ve görme alanı muayenesi, fonksiyonel (afferent pupil defekti ve uyarılmış görsel potansiyellerin nicel değerlendirmesi) ve anatomik [disk görünümü ve optik koherens tomografi (OCT)] değerlendirme önerilmektedir. İyileşme için prognostik faktör olarak oftalmolojik değerlendirmeden yararlanılabilir, bu şekilde preoperatif değerlendirme ile karşılaştırıldığında postoperatif değişimi gösterir[57].

Fonksiyonsuz hipofiz adenomu ile başvuran tüm hastalar, hormon hipersekresyonu ve hipopitüitarizm açısından laboratuvar testleri ile değerlendirilmelidir. IGF-1, kortizol (sabah 09.00), prolaktin, FSH/LH, östradiol (kadınlar) / testosteron (erkekler), TSH, serbest T4 düzeyleri ölçülerek hormon hipersekresyonu kontrol edilmelidir. IGF-1 yüksek görülürse, GH fazlalığı için ileri değerlendirme yapılmalıdır. Klinik şüpheden bağımsız glukokortikoid fazlalığı için tarama testleri (deksametazon supresyon testi, 24 saat üriner serbest kortizol atılımı, gece yarısı tükürük kortizolü) yapılması düşünülebilir[58, 59]. GH eksikliğinden şüphelenildiğinde GH stimülasyon testi yapılması önerilir. GH eksikliğinin belirgin özelliklerini gösteren ve diğer hipofiz hormonlarından üçünde eksiklik olduğu gösterilen hastalarda GH stimülasyon testlerine gerek olmayabilir. İnsülin tolerans testi/GHRH + arginin/glukagon testleri yapılabilir ve GH cevabı için sınır değer (VKI dikkate alınarak) >3–5 μg/L olmalıdır. Bazal kortizol seviyesi <3 μg/dL, adrenal yetmezliğin bir göstergesidir ve kortizol seviyesi> 15 μg/dL yüksek ihtimalle adrenal yetmezlik tanısını dışlar. ACTH eksikliğini kontrol etmek için kortikotropin

stimülasyon testi/insülin tolerans testi/düşük doz kortikotropin testi yapılabilir. 30-60 dakika sonra ölçülen pik kortizol düzeyinin <18.1 g/dL olması adrenal yetmezliği gösterir[15, 58, 59].

Kişinin kendisinde veya ailesinde multiple endokrin neoplazi sendromu şüphesi olması halinde şüphe edilen sendroma uygun ek tarama ve takip yapılmalıdır (örn: serum kalsiyum düzeyi). Sporadik fonksiyonsuz hipofiz adenomu hastalarında biyo-belirteç ölçümünü veya rutin genetik testi destekleyecek klinik kanıt yoktur[58].

2.1.3.5. Sessiz Hipofiz Adenomu Tedavisi

Spesifik tedavi olmadan yakın klinik ve radyografik izlem, nörolojik semptomlara neden olmayan sessiz hipofiz adenomları için bir seçenektir. Yakın gözlemle takip edilen hastaların incelendiği vaka serilerinde takip süresi 42-118 ay arasında olan hastaların %20-50'sinde klinik progresyon bildirilmiştir[60-63]. Yüksek progresyon oranları nedeniyle yalnız gözlem yapılan hastaların MRG ile izlenmeleri önerilmektedir[25].

2.1.3.5.1. Cerrahi Tedavi ve Radyoterapi

Transsfenoidal cerrahi, nörolojik semptomlara neden olan ve nörololojik komplikasyon riski yüksek olan çok büyük sessiz hipofiz adenomları için en iyi tek tedavi seçeneğidir. Semptomları hızla iyileştirme olasılığı yüksek olan tek tedavidir. Görme bozukluğu olan 279 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyat sonrası görme %50,6 oranında iyileşmiş ve %39,4 oranında normalize edilmiştir[62]. Ameliyattan sonra hipofiz hormonal fonksiyonunun iyileşmesi görülmüş olsa da, 58 çalışmanın meta-analizinde, hastaların üçte birinden daha azında postoperatif iyileşme görüldüğü belirlenmiştir[64]. Sessiz hipofiz adenomu olan bir hastada hipopitüitarizm tespit edildiğinde, tek başına cerrahi endikasyon olarak görülmemeli ve hormon replasmanı ile tedavi hızlandırmalıdır[25]. Sessiz hipofiz adenomunun transsfenoidal rezeksiyonu sonrası oluşabilecek komplikasyonlar, diğer hipofiz adenomlarına benzer özelliktedir. Bu komplikasyonlar yeni gelişimli görme alanı bozukluğu (%3), beyin omurilik sıvısı kaçağı veya fistül oluşumu (%3), menenjit

(%1), transfüzyon gerektiren kan kaybı (<%1), cerrahi drenaj gerektiren sellar hematom (%1), yeni gelişimli hipopitüitarizm (%11), geçici (%18,7) veya kalıcı (%0,8) diabetes insipidus, ölüm (<%1) olarak sıralanabilir[51, 62, 64, 65].

Ameliyat sonrası uygulanan radyoterapi, sessiz hipofiz adenomunun büyüme veya nüks olasılığını azaltır. Klinik etkileri geç başladığından radyoterapi genellikle birincil tedavi olarak kullanılmaz. Radyasyon, tek bir yüksek doz (stereotaktik radyocerrahi) olarak veya çok sayıda küçük fraksiyonlarda verilebilir. Fraksiyonlu radyasyon terapisi çoğu durumda kullanılabilir, ancak stereotaktik radyocerrahinin kullanımı optik kiazmaya komşuluğu olmayan daha küçük adenom kalıntılarının tedavisi ile sınırlıdır[66, 67]. Postoperatif radyoterapi, postoperatif görüntülemede rezidüel adenomu olan hastalarda 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım artışı ve genel progresyonsuz sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir[62, 67]. Radyoterapinin dökümante edilmiş faydalarının yanı sıra var olan olası yan etkileri her sessiz hipofiz adenomlu hastada radyoterapi kullanımını sınırlandırmaktadır. Ancak postoperatif görüntülemede önemli ölçüde rezidü görülen ve yeniden büyüme olasılığı yüksek olan hastalarda tedavinin yararı olası yan etkilerinden ağır basmaktadır. Radyoterapiden sonraki birkaç ay içinde yorgunluk, bulantı ve baş ağrıları meydana gelebilecek kısa süreli yan etkilerdir. Uzun süreli radyasyon tedavisi riskleri arasında; radyoterapiden 10 yıl veya daha sonra hastaların %70'inde yeni hipofiz hormon eksiklikleri; 10 yıl içinde hastaların %0.8'inde optik nöropati; 20 yıl içinde hastaların yaklaşık % 2'sini etkileyen ikincil intrakranial tümörler; her iki cinsiyette artmış inme riski sayılmaktadır[68-70].

2.1.3.5.2. Medikal Tedavi

Dopamin agonistleri, somatostatin analogları ve diğer tıbbi tedaviler sessiz hipofiz adenomları için denenmiş ve sınırlı olguda başarılı sonuçlar gözlenmiştir. Bazı vaka serileri dopamin agonistlerinin sessiz hipofiz adenomlarının ve sessiz kortikotrop adenomların tedavisinde kullanımını değerlendirmiştir. Çoğu çalışma, adenoma boyutunda ılımlı bir azalma olduğunu rapor etse de, bazı çalışmalarda nörolojik defisitlerde belirgin düzelme ve adenom boyutunda belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir[71, 72]. Bazı sessiz hipofiz adenomları somatostatin reseptörü

taşıdığından tedavide somatostatin analogları da denenmiştir. Postoperatif dönemde adenom kalıntısı olan hastalar iki gruba ayrılmış ve bir gruba oktreotid uygulanırken diğer grup tedavisiz izlenmiş bir yıl sonra, oktreotid alan hastaların %19'unda boyut artışı gözlenirken, tedavisiz takip edilen hastaların %54'ünde boyut artışı olduğu gözlenmiştir. Her iki grup arasında görme alanı ve hipofiz fonksiyonları arasında farkılık izlenmemiştir[73].

2.2. GEBELİK VE HİPOFİZ BEZİ

Fonksiyonel bir hipofiz bezi fertilite ve gebelik için oldukça önemlidir. Doğal fetal gelişim için hipofiz bezi gebelik sırasında önemli anatomik ve fizyolojik değişiklikler geçirir. Gebelik süresince hipofiz bozukluklar nispeten sıktır ve herhangi bir yapısal anormallik veya hormonal işlev bozukluğu olan bir kadının gebe kalma veya gebeliği sürdürme becerisi etkilenebilir. Ek olarak, doğum sonrası kanama ve lenfositik hipofizit gibi gebelik komplikasyonları, tanı konup erken müdehale edilmez ise hayatı tehdit edebilen hipofiz yetmezliği ile sonuçlanan hipofiz hasarına neden olabilir[74].

Hipofiz kadınlarda fertilite ve laktasyonda rol oynamaktadır ve gebelik süresince çok sayıda değişiklik geçirmektedir. Hipofiz bezinde gebelik sırasında boyut artışı olduğu ve en büyük boyuta doğumdan sonraki ilk birkaç günde ulaştığı bilinmektedir. Erişkin hipofiz bezinin normal boyutu yaklaşık 5 ila 10 mm'dir ve gebelik sırasında 12 mm'ye kadar artabilir[75]. Vaka raporlarında çevre yapılara bası yapacak kadar boyut artışı olabileceği bildirilmiştir[76]. Hipofiz bezinin büyümesi prolaktin üreten hücrelerin (laktotroflar) hiperplazisi nedeniyledir ve gebelik sırasında artan prolaktin düzeyleriyle ilişkili normal fizyolojik bir süreçtir. Hipofiz, doğumdan sonraki ilk 6 ay içinde genellikle başlangıç boyutuna geri döner[75].

Gebelik sırasında hipofiz hormon aksında birtakım fizyolojik değişiklikler yaşanmaktadır. Tirotrof veya kortikof hücrelerin sayısında değişiklik olmaz, ancak bu sistemlerde hormonal değişiklikler yaşanır. Örneğin, TSH, gebeliğin ilk üç ayında, dolaşımdaki yüksek plasental insan koryonik gonadotropin hCG seviyeleri nedeniyle baskılanır[77]. Serbest tiroksin (T4) seviyeleri daha sonra azalır ve TSH

normale döner. Gebelik sırasında artış gösteren tiroid bağlayan globulin düzeyleri nedeniyle total T4 ve T3 (triiyodotironin) düzeyleri de artar.

Gebelik süresince hipotalamik-hipofiz-adrenal aksının aktivasyonu, serbest ve toplam kortizol seviyelerinin yanı sıra kortizol bağlayıcı globülin seviyelerinde artışlarla gösterilmektedir. Deksametazon uygulamasını takiben gebe kadınlarda kortizol seviyelerinin baskılanmasındaki azalmanın kanıtladığı şekilde kortizol geri bildirim sisteminde de değişiklikler vardır[78]. Gebelik azalmış somatotrof sayısı ve düşük GH düzeyleri ile ilişkilidir, ancak plasental varyant GH ve IGF-I üretiminin aracılık ettiği düşünülen hafif yükselmiş IGF-I seviyeleri görülebilir[79]. Gebelikteki yüksek östrojen düzeylerinin, gebeliğin erken döneminde düşük IGF-I düzeyleriyle ilişkili rölatif bir GH direncinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebelik ilerledikçe, plasental varyant GH salgılanmasının artması, doğumdan sonra normale dönen, maternal GH'da azalmaya ve IGF-I'de artışa neden olur[79, 80]. Son olarak, dolaşımdaki yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri nedeniyle doğal olarak gonadotropinler gebelikte baskılanır[79].

2.3. SESSİZ HİPOFİZ ADENOMLARI VE GEBELİK İLİŞKİSİ

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları gebe kadınlarda daha nadir görülür, büyük adenomlarda sekonder hipogonadizme bağlı olarak infertilite görülebileceği gibi asemptomatik olmaları nedeniyle veya tesadüfen keşfedilmemişler ise fonksiyonsuz hipofiz adenomları tanı almamış olabilir. Adenomun büyümesi ile ilişkili semptomlar literatürde dokuz fonksiyonsuz hipofiz adenom vakasının beşinde bildirilmiştir[81-83]. Gebelikte hipofiz apopleksi belirtileri olarak baş ağrısı, görme bozukluğu, oftalmopleji, bulantı ve kusma, bilinç değişikliği görülürken, hipofiz adenomunun büyümesinin belirtileri baş ağrısı, görme bozukluğu, oftalmopleji, bilinç değişikliği ve diabetes insipidus olarak gösterilebilir[84].

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları ve gebelik ilişkisinin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Birleşik Krallık'ta fonksiyonsuz hipofiz adenomlu 16 hastanın gebeliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 6 hastada baş ağrısı, görme alanında değişiklik, nörolojik bulgular, 2 hastada prematürite, 1 hastada gebeliğe

bağlı hipertansiyon ve 1 hastada ölü doğum gözlenmiştir. Fonksiyonsuz hipofiz adenomu olan kadınların normal popülasyona göre anlamlı derecede daha fazla sezaryen doğum oranları olduğu (%50'ye karşılık %24) ve doğum indüksiyonu oranlarının da daha yüksek (%44'e karşılık %20) olduğu gösterilmiştir[84].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 8 fonksiyonsuz hipofiz adenom ile takipli hasta ve toplam 7 gebelik değerlendirilmiş, bir makroadenom, dört mikroadenom ve iki invaziv adenom vakası tespit edilmiştir. Toplam 2 olguda abortus gözlemiş (%25) ilki salazopirin ve plaquenil ile tedavi edilen sistemik lupus eritematozus ile takip edilen hastada bası bulgusu olmayan makroadenoma tespit edilmiş ve gebelik 8. haftada abortusla sonuçlanmış diğeri ise depresyon tedavisi için sertralin ve primer hipotiroidi için levotiroksin kullanan bir hastada gebelik abortusla sonuçlanmıştır. 6 canlı doğumdan; bir tanesi (% 16.6) makrozomik iken ek problem saptanmamıştır. Spontan gebelik 7 hastada gözlenirken (% 87,5) (kabergolin kullanan 1 hasta, herhangi bir tedavi almayan 6 hasta), sekonder hipogonadizmi olan 1 hastada ovulasyon indüksiyonu ile gebelik gerçekleşmiştir. Hipofiz MR görüntülemesi sadece bir hastada yapılmış ve adenomda boyut artışı gözlenmemiş ve hiçbir hastada gebelik süresince bası belirtisi izlenmemiştir. Dört hastanın emzirdiği ve laktasyon süresinin iki olguda 4 ve 6 ay olduğu bildirilmiştir[85].

Çalışmamızda sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen hastaların gebelik özellikleri incelenerek gebelik süreçlerindeki semptomların, komplikasyonların, doğum özelliklerinin değerlendirilmesi sonucunda sessiz hipofiz adenomlarının gebelik üzerine etkilerinin araştırılması amaçlamaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup etik kurul onayının alınmasını takiben Ocak 2009 – Kasım 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen hastaları kapsamaktadır.

Araştırmaya kabul edilme ölçütleri; 18-65 yaş aralığındaki kadınlar, sessiz hipofiz adenoma tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen hastalar, sözel onay veren hastalar olarak belirlenmiştir. Dışlama ölçütleri; 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, sözel onay vermeyen hastalar, kayıtlarından verilere ulaşılması mümkün olmayan hastalar, hastanın eşinde erkek infertilitesi öyküsü olması, hipogonadotropik hipogonadizm öyküsü olan hastalar, hipergonadotropik hipogonadizm öyküsü olan hastalar, poliklistik over sendromu öyküsü olan hastalar, tubo-peritoneal anomali kaynaklı infertilite öyküsü olan hastalar, konjenital veya edinsel uterin anomalisi olan hastalar, hipofiz hiperfonksiyonu öyküsü olan ve buna yönelik medikal tedavi kullanan hastalar, panhipopituitarizm veya izole hormon eksikliği öyküsü olan ve buna yönelik medikal tedavi kullanan hastalar, luteal faz defekti öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar hastane bilgi sisteminde kayıtlı cep telefonu numarası kullanılarak aranmıştır. Tüm hastalar için standart, aynı kişi tarafından aynı formatta, cevap verenin onayı alınarak, ruhsal travma yaratması en düşük içerikte ve hasta mahremiyetine saygı duyan bir görüşme yapılmıştır. Sözel onay veren katılımcıların hastane bilgi sistemi kayıtlarına ulaşılmıştır. Hastanın kendisine yöneltilen sorular ve bilgi sistemi kayıtlarından elde edilecek veriler ile hastanın yaşı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ek hastalık, düzenli kullandığı ilaçlar, gebelik öncesi sessiz hipofiz adenomu ile takip süresi, kontrasepsiyon sonrası kaçıncı siklusta gebeliğin gerçekleştiği, yardımcı üreme tekniği kullanımı, gebelik süresince; poliüri, polidipsi, bulantı-kusma, baş ağrısı, oftalmopleji, görme bozukluğu, bilinç değişikliği, apopleksi, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme bulguları, adenomda boyut artışı, cerrahi öyküsü, gravida, parite, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon,

preeklampsi, gestasyonel diyabet, doğum indüksiyon öyküsü, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, laktasyon süresi, sigara, alkol, T3, T4, TSH, anti TG, anti TPO, LH, FSH, östrojen, ACTH, kortizol, prolaktin, IGF-1, açlık kan şekeri, tam kan tetkiki sonuçları belirlenmiştir.

Tablo 3.1. Ön hipofiz ve periferik hormonların normal referans aralıkları

Hormon	**Normal referans aralık**
Serbest T4	11,5-22,7 pmol/L
TSH	0,55-4,78 μIU/L
LH	Folliküler faz 1,9-12,5 mIU/mL Siklus ortası 8,7-76,3 mIU/mL Luteal faz 0,5-16,9 mIU/mL Postmenapozal 15,9-54 mIU/mL
FSH	Folliküler faz 2,5-10,2 mIU/mL Siklus ortası 3,4-33,4 mIU/mL Luteal faz 1,5-9,1 mIU/mL Postmenapozal 23-116,3 mIU/mL
Estradiol	Folliküler faz 19,5-144,2 pg/mL Siklus ortası 63,9-356,7 pg/mL Luteal faz 55,8-214,2 pg/mL Postmenapozal <32,2 pg/mL
ACTH	7,2-63,3 pg/mL
Kortizol	4,3-22,4 μg/dL
Prolaktin	2,8-29,2 ng/mL
IGF-1	54-336 ng/mL
GH	0-3,5 ng/mL

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışma başlangıcında 0.95 güç ve 0.05 hata payı ile gerekli örneklem büyüklüğüne ulaşmak için en az 26 hastanın verisine ulaşılması amaçlanmıştır. Çalışma ölçütlerine uyan toplam 30 hasta çalışmamıza kabul edilmiştir.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Verilerin tamamının non-parametrik olarak dağıldığı değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'ın Kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymadığı saptanan 2 grubun karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Makroadenom ve mikroadenomu olan hastalar abortus, ölü doğum, ektopik gebelik, poliüri, polidipsi,bulantı kusma, baş ağrısı ve görme bozukluğu olup olmamasına göre çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından farkı bulunup bulunmadığı yerine göre Pearson ki-kare ya da Fisher kesin testleri (hücerelerde gözlenen değerlerin Ki-Kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı.

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2009-Kasım 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş ve D35.2 Hipofiz bezi benign neoplazmı tanı kodu girilmiş olan 12.277 hasta girişi incelenmiştir. Bu hastalardan erkek cinsiyet ve birden çok girişi olan hastalar çıkarılmıştır. Kalan 1906 kadın hastadan fonksiyonel hipofiz adenomu olanlar çıkarılarak, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen ve dışlama kriterlerimiz ile çelişmeyen toplam 119 hastanın iletişim bilgileri incelenmiştir. Sistemden telefon numarasına ulaşılamayan 33 hasta çıkarılmıştır. Sistem üzerinde kayıtlı telefon numarasından 86 hasta aranmış ve toplamda 38 hastaya ulaşılmıştır. Sözel onam veren 30 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların ortalama ve ortanca yaşı, VKİ, tanıdan sonra geçen süre, başlangıç ön hipofiz ve hedef organ hormonları ile açlık plazma glukozu sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri, ön hipofiz ve hedef organ hormon düzeyleri ile açlık plazma glukozu sonuçları

	Ortalama ± Standart sapma	**Ortanca Değer (minimum-maksimum)**
Yaş	41,26 ± 9,06 yaş	40,5 (24-57 yaş)
Vücut kitle indeksi	27,33 ± 4,89 kg/m^2	26,65 (17,2-40,7 kg/m^2)
Tanıdan sonra geçen süre	92,8 ± 56,01 ay	84 (12-252 ay)
T4	12,14 ± 2,08 pmol/L	12 (8,06-15,69 pmol/L)
TSH	2,15 ± 1,21 µIU/L	1,82 (0,46-5,85 µIU/L)
LH	9,60 ± 10,13 mIU/mL	6,12 (1,08-47,84 mIU/mL)
FSH	10,97 ± 13,66 mIU/mL	7,24 (2,49-73,46 mIU/mL)
Estradiol	105,91 ± 97,83 pg/mL	100 (11-503 pg/mL)
ACTH	22,93 ± 12,27 pg/mL	18,77 (8,23-59,48 pg/mL)

Tablo 4.1.'in devamı

Kortizol	**11,93 ± 4.26 µg/dl**	**11,33 (0,88-19,92 µg/dl)**
Prolaktin	15,06 ± 11,04 ng/mL	10,57 (5,04-46,00 ng/mL)
IGF-1	178,43 ± 97,85 ng/mL	157,5 (21-523 ng/mL)
GH	0,74 ± 1,12 ng/mL	0,27 (0,04-4,57 ng/mL)
Açlık plazma glukozu	89,16 ± 12,08 mg/dl	86 (70-116 mg/dl)

Sessiz hipofiz adenomu ile izlenen 30 hastanın toplam 92 gebelik öyküsü mevcut olup, 12 gebelikte elektif abortus öyküsü mevcuttur. Tüm gebelikler içinde 3'ü ektopik gebelik (ortalama 7,3 hafta), 7'si missed abortus (ortalama 9,1 hafta), 4'ü ölü doğum (ortalama 25 hafta), 66'sı ise canlı doğum ile sonuçlanmıştır.

Tablo 4.2. Tüm gebeliklerin özellikleri

	Sayı (n=92)	**Oran (%)**
Canlı doğum	66	71,7
Elektif abortus	12	13
Missed abortus	7	7,6
Ektopik gebelik	3	3,2
Ölü doğum	4	4,3

Canlı doğumların gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum haftası, laktasyon süresi, adenom ile ilişkili semptomlar, gebelik komplikasyonları, gebelik ve doğum yöntemi özellikleri ve sonuçları Tablo 4.3.'de gösterilmiştir. Preterm doğum (37 haftadan önce gerçekleşen doğum) canlı doğumların %21,2'sini oluşturmaktadır. Tüm canlı doğumların %9'u makrozomik (4000 gram ve üstü), %12'si düşük doğum ağırlıklıdır (2500 gram'dan daha az). Laktasyon süreleri karşılaştırıldığında ortalama laktasyon süresi 16,5 ay (median 18 ay) iken 2 gebelikte hiç laktasyon gerçekleşmemiş ve %12'si 6 ay ve daha kısa laktasyon süresine sahipti.

Tablo 4.3. Canlı doğumların özellikleri ve sonuçları

	Ortalama ± Standart sapma	**Ortanca Değer (minimum-maksimum)**
Gebelik yaşı 30 ve üstü gebelikler: %31,7 30 yaş altı gebelikler: %68,3	25,33 ± 6,21	23,5 (16-38)
Doğum ağırlığı (gram)	3336,51 ± 684	3470 (1200-4900)
Doğum haftası (hafta)	37,98 ± 2,39	39 (29-41)
Laktasyon süresi (ay)	16,57 ± 7,75	18 (0-30)
	Sayı (n=66)	**Oran (%)**
Poliüri	10	15,2
Polidipsi	8	12,1
Bulantı-kusma	6	9,1
Baş ağrısı	13	19,7
Görme bozukluğu	2	3
Oftalmopleji	0	0
Bilinç değişikliği	0	0
Apopleksi	0	0
Gebelik komplikasyonu	**Sayı (n=66)**	**Oran (%)**
Gebelik ilişkili hipertansiyon	4	6,1
Preeklampsi	1	1,5
Gestasyonel diyabet mellitus	4	6,1
Doğum yöntemi	**Sayı (n=66)**	**Oran (%)**
Normal yolla spontan vajinal doğum	40	60,6
Sezeryan	26	39,4
	Sayı (n=66)	**Oran (%)**
İndüksiyon öyküsü	14	21,2
IVF	2	3
Aşılama	1	1,5
Spontan gebelik	63	95,45

Toplam 92 gebelikten 13'ünde hastalar gebelik öncesi sessiz hipofiz adenomu ile takipli olduğu gözlenmiştir. Sessiz hipofiz adenomu olan hastaların gebeliklerinden 1'inde 6. haftada missed abortus izlenmiş olup geri kalan 12 gebelik canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Gebelik öncesi sessiz adenom tanısı bilinen hastaların canlı doğumlarının özellikleri ve sonuçları Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Kontrasepsiyondan sonra ortalama gebe kalma süreleri 3,5±3,23 ay (median 2,5 ay) (1-12) gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde yardımcı üreme tekniği kullanımı gözlenmemiştir. Preterm doğum 2 gebelikte gözlenmiştir (37 haftadan önce gerçekleşen doğum) ve canlı doğumların %16,6'sını oluşturmaktadır. Tüm canlı doğumların 2'sinde (%16,6) düşük doğum ağırlığı görülmüştür. Hiçbir bebekte makrozomi izlenmemiştir.

Tablo 4.4. Gebelik öncesi sessiz adenom tanısı bilinen hastaların canlı doğumlarının özellikleri ve sonuçları

	Ortalama ± Standart sapma	**Medyan Değer (Minimum-maksimum)**
Gebelik yaşı 30 ve üstü gebelikler: %58,4 30 yaş altı gebelikler: %41,6	28,5±4,71	30 (21-35)
Gebelik öncesi takip süresi (ay)	53±37,41	48 (12-120)
Toplam takip süresi (ay)	129±65,55	120 (36-252)
Doğum ağırlığı (gram)	3154,16±488,73	3225 (2300-3840)
Doğum haftası (hafta)	37,9±1,44	38 (35-40)
Laktasyon süresi (ay)	15±8,62	14 (2-24)
	Sayı (n=12)	**Oran (%)**
Poliüri	3	25
Polidipsi	3	25
Bulantı-kusma	3	25
Baş ağrısı	3	25
Görme bozukluğu	1	8,3
Oftalmopleji	0	0
Bilinç değişikliği	0	0

Tablo 4.4.'ün devamı

Apopleksi	**0**	**0**
Gebelik komplikasyonu	**Sayı (n=12)**	**Oran (%)**
Gebelik ilişkili hipertansiyon	0	0
Preeklampsi	0	0
Gestasyonel diyabet mellitus	0	0
Doğum yöntemi	**Sayı (n=12)**	**Oran (%)**
Normal yolla spontan vajinal doğum	7	58,3
Sezeryan	5	41,6
	Sayı (n=12)	**Oran (%)**
İndüksiyon öyküsü	4	33,3
IVF	0	0
Aşılama	0	0
Spontan gebelik	12	100

Tablo 4.5'te elektif abortus hariç diğer gebeliklerin makro ve mikroadenom grubunda missed abortus, ektopik gebelik ve ölü doğum sıklıkları açısından ki-kare (Fischer) testiyle karşılaştırılması gösterilmiştir. Makroadenom grubunda missed abortus görülme sıklığı %6,3 iken mikroadenom grubunda %9,4'tür ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=1) Makroadenom grubunda ektopik gebelik görülme sıklığı %0 iken mikroadenom grubunda %4,7'dir ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=1) Makroadenom grubunda ölü doğum görülme sıklığı %0 iken mikroadenom grubunda %4,7'dir ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=1)

Tablo 4.5. Elektif abortus hariç diğer gebeliklerin sonlanma özelliklerinin karşılaştırılması *

	Makroadenom(n=16)	Mikroadenom(n=64)	Toplam(n=80)	p
Missed Abortus				
Yok	15 (%98,7)	58 (%90,6)	73	1**
Var	1 (%6,3)	6 (%9,4)	7	
Ektopik Gebelik				
Yok	16 (%100)	61 (%95,3)	77	1**
Var	0 (%0)	3(%4.7)	3	
Ölü doğum				
Yok	16 (%100)	61 (%95,3)	77	1**
Var	0 (%0)	3 (%4,7)	3	

*Sütun yüzdeleri verilmiştir. ** Fisher'ın Kesin Testi kullanılmıştır

Tablo 4.6.'da makroadenom ve mikroadeom gruplarının canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerde görülen belirtilerin sıklıkları ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Makroadenom grubunda poliüri görülme sıklığı %21,4 iken mikroadenom grubunda %13,5'tir ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=0,431) Makroadenom grubunda polidipsi görülme sıklığı %21,4 iken mikroadenom grubunda %9,6'dir ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=0,351) Makroadenom grubunda bulantı ve kusma görülme sıklığı %28,6 iken mikroadenom grubunda %3,8'dir ve iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,016) Makroadenom grubunda baş ağrısı görülme sıklığı %28,6 iken mikroadenom grubunda %17,3'tür ve iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır. (p=0,450) Makroadenom grubunda görme bozukluğu görülme sıklığı %14,3 iken mikroadenom grubunda %0'dır ve iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,042)

Bunların yanı sıra oftalmopleji, bilinç değişikliği ve apopleksi belirtileri taranmış olup hiçbir gebelikte gözlenmemiştir.

Tablo 4.6. Canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerde görülen belirtilerin karşılaştırılması *

	Makroadenom(n=14)	**Mikroadenom(n=52)**	**Toplam(n=66)**	**P**
Poliüri				
Yok	11 (%78,6)	45 (%86,5)	56	0,431**
Var	3 (%21,4)	7 (%13,5)	10	
Polidipsi				
Yok	11 (%78,6)	47 (%90,4)	48	0,351**
Var	3 (%21,4)	5 (%9,6)	8	
Bulantı-Kusma				
Yok	10 (%71,4)	50 (%96,2)	60	**0,016****
Var	4 (%28,6)	2 (%3,8)	6	
Baş Ağrısı				
Yok	10 (71,4)	43 (%82,7)	53	0,450**
Var	4 (28,6)	9 (%17,3)	11	
Görme Bozukluğu				
Yok	12 (%85,7)	52 (%100)	64	**0,042****
Var	2 (%14,3)	0 (%0)	2	

*Sütun yüzdeleri verilmiştir. ** Fisher'ın Kesin Testi kullanılmıştır

Tablo 4.7.'de makroadenom ve mikroadenom ile takipli canlı doğum ile sonuçlanan gebelikler doğum haftası, doğum ağırlığı ve laktasyon süreleri açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ayrıca ortanca ve ortalama değerleri belirtilmiştir. Makroadenom grubunun ortanca doğum ağırlığı 3200 gram (2500-4500) iken makroadenomlu gebelerin ortanca doğum ağırlığı 3500 (1200-4900) gramdır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,551) Makroadenom grubunun ortanca doğum haftası 38,5 (35-40) hafta iken makroadenomlu gebelerin ortanca doğum ağırlığı 39 (29-41) haftadır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,955) Makroadenom grubunun ortanca laktasyon süresi 18 (0-30) hafta iken makroadenomlu gebelerin ortanca doğum ağırlığı 18 (2-24) haftadır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,786)

Tablo 4.7. Makroadenom ve mikroadenom ile takipli gebeliklerin Mann Whitney U ile karşılaştırılması

	Ortalama		**Ortanca**		**p**
	Makroadenom (n=14)	Mikroadenom (n=52)	Makroadenom (n=14)	Mikroadenom (n=52)	
Doğum Haftası	38,21 (±1,52)	37,92 (±2,58)	38,5 (35-40)	39 (29-41)	0,955
Doğum Ağırlığı (gram)	3334,28 (±625,17)	3337,11 (±704,84)	3200 (2500-4650)	3500 (1200-4900)	0,551
Laktasyon süresi (hafta)	16,64 (±10,13)	16,55 (±7,10)	18 (0-30)	18 (2-24)	0,786

5. TARTIŞMA

Sessiz hipofiz adenomları ve gebelik ilişkisine yönelik çalışma sayısı oldukça yetersizdir. Çalışmamızda sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen 30 hastanın 92 gebelik verisi değerlendirildiğinde canlı doğum sayısının 66 (%71,7), elektif abortus sayısının 12 (%13), missed abortus sayısının 7 (%7,6) ve ölü doğum sayısının 4 (%4,3) olduğu gözlenmiştir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2018 (TNSA-2018) verilerine bakıldığında ülkemizde 2013-2018 yılları arasındaki gebeliklerin %6'sının elektif abortusla, %13'ünün missed abortusla, %1'inin ölü doğumla, %80'inin canlı doğumla sonuçlandığı görülmektedir[86]. Çalışmamızda tüm canlı doğumların %12'si düşük doğum ağırlıklı iken aynı şekilde TNSA-2018 verilerine göre doğum kilosu belirtilen çocuklardan %12'si düşük doğum ağırlıklıdır. Çalışmamızda takip edilen hastaların canlı doğumla sonuçlanan 66 gebeliğin ortalama laktasyon süresi 16 ay (median 18 ay) iken benzer şekilde TNSA-2018 verilerine göre ortanca emzirme süresi 16,7 ay olarak görülmüştür. Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, hastaların sosyodemografik verilerindeki yetersizlikler göz önüne alındığında sağlıklı bir değerlendirme yapılması zor olsa da mevcut veriler doğrultusunda çalışmamızdaki sonuçların ülkemizdeki veriler ile benzerlik gösterdiği düşünülmüştür.

Literatür değerlendirildiğinde fonksiyonsuz hipofiz adenomlu kadınlarda gonadotropin sekresyonunun etkilenmesi ve hiperprolaktinemi nedeniyle fertilitenin etkilendiği ve gebeliğin nadir görüldüğü bildirilmektedir[87]. Çalışmamızda değerlendirilen 30 hastada toplam 92 gebeliğin 2'sinde IVF, 1'inde aşılama öyküsü saptanmıştır. Çalışmamızda hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm öyküsü olan hastalar dışlandığı ve hormon paneli normal olan hastalar dahil edildiği için fertilite üzerine olumsuz bir sonuç gözlenmemiştir.

Gebelik sırasında tümörün büyümesi, enfarktüsü veya kanama nedeniyle nadiren de olsa fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının boyutunda artış olduğu bildirilmiştir[79]. Ülkemizde Karaca ve ark. yapmış olduğu çalışmada hipofiz MR görüntülemesi sadece bir hastada yapılmış, adenomda boyut artışı gözlenmemiş ve hiçbir hastada gebelik süresince bası belirtisi izlenmemiştir[85]. Çalışmamızda da

benzer şekilde MR görüntülemesi ile teyit edilmiş bir adenom büyümesi gözlenmemiştir.

Gebelik ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki tüm canlı doğumlar içinde gestasyonel diyabet mellitus (GDM) %6,1, gebelik ilişkili hipertansiyon %6,1 ve preeklampsi %1,5 oranında gözlenmiştir. Literatür değerlendirildiğinde gestasyonel diyabet mellitus %0,06-15 [88], gebelik ilişkili hipertansiyon %6-10 [89], preeklampsi %3-5 [90] oranında görülmektedir. Birleşik Krallık'ta fonksiyonsuz hipofiz adenomlu 16 hastanın gebeliklerinin değerlendirildiği çalışmada gebelik ilişkili hipertansiyon 1 (%6,25) hastada gözlenirken, preeklampsi izlenmemiştir[84]. Çalışmamızdaki bulgular doğrultusunda sessiz hipofiz adenomunun GDM, gebelik ilişkili HT ve preeklampsi üzerine artmış risk ile ilişkisi saptanmamıştır.

Seçilen doğum yöntemi değerlendirildiğinde 66 hastanın 26'sında (%39,4) sezeryan ile doğum yapıldığı gözlenmiştir. Ülkemizdeki genel sezeryan ile doğum %47,5 oranında izlenmektedir[91]. Birleşik Krallık'ta yapılan fonksiyonsuz hipofiz adenomlu hastaların değerlendirildiği çalışmada ise %50 (genel popülasyondaki sezeryan oranı %24) oranında sezeryan ile doğum gözlenmiştir[84]. Ülkemizdeki yüksek sezeryan oranlarına rağmen çalışmamızda sessiz hipofiz adenomlarının sezeryan riskinde artış ile ilişkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda makroadenom ve mikroadenomla takipli hastalarda gebelik özellikleri karşılaştırılmıştır. Mevcut verilerimiz doğrultusunda iki grup arasında missed abortus, ektopik gebelik ve ölü doğum sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup arasında gebelikte görülen belirtiler açısından karşılaştırma yapıldığında poliüri, polidipsi, baş ağrısı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak baş ağrısı mikroadenom grubunda %17,3 makroadenom grubunda ise %28,6 oranında görülmüştür. İstatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamakla birlikte bu belirtinin makroadenom grubunda daha sık görülmesi literatürde belirtildiği gibi fizyolojik olarak gebelik süresince laktotrof hücre hiperplazisinin neden olduğu adenom boyutunda artışın yanı sıra hali hazırda makroadenomun neden olduğu dural basınçtaki artışla ilişkilendirilebilir[74]. İki grup arasında görme bozukluğunun istatistiksel anlamlı olacak şekilde makroadenom

grubunda daha sık görülmesi optik kiazma basısı ile ilişkilendirilebilir. Literatüde de daha nadir olduğu belirtilen apopleksi, bilinç değişikliği ve oftalmopleji çalışmamıza dahil edilen hastalarda gözlenmemiştir. İki grup arasında canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde doğum haftası, doğum ağırlığı ve laktasyon süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu veriler göz önüne alındığında hipofiz adenom boyutu ile istenmeyen gebelik sonuçları arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda toplam 92 gebelikten 13'ünde hastaların gebelik öncesi sessiz hipofiz adenomu ile takipli olduğu gözlenmiştir. Sessiz hipofiz adenomu olan hastaların gebeliklerinden 1'inde 6.haftada missed abortus izlenmiş olup ektopik gebelik ve ölü doğum gözlenmemişti ve geri kalan 12 gebelik canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Missed abortusla sonuçlanan tek gebelik mikroadenom ile takipliydi. Bu canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerden 3'ü makrodenom, 9'u ise mikroadenom ile takipliydi. Çalışmamızda hiçbir hastada gebelikte semptomatik büyüme veya kitle etkisi gösterilememiştir. Gebelik sırasında sessiz hipofiz adenomlarında boyut artışı oldukça nadir görülmektedir ancak görme kaybı ve apopleksi bildirilmiştir[82, 83]. Literatür ve çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde sessiz hipofiz adenomlarında özellikle mikroadenomlarda semptomatik büyüme riski çok düşük görünmektedir. Kontrasepsiyondan sonra ortalama gebe kalma süreleri 3,5 ay (median 2,5 ay) (1-12) gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde yardımcı üreme tekniği kullanımı gözlenmemiştir. Karaca ve ark. yaptığı çalışmada spontan gebelik 7 hastada gözlenirken (%87,5) (kabergolin kullanan 1 hasta, herhangi bir tedavi almayan 6 hasta), sekonder hipogonadizmi olan 1 hastada ovulasyon indüksiyonu ile gebelik gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamızdaki yüksek spontan gebelik oranları hastalarımızda hipogonadizm ve medikal tedavi öyküsü olmaması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda ortalama doğum ağırlığı 3154 gram (median 3225 gram) (2300-3840) izlenmiştir. Tüm canlı doğumların 2'sinde (%16,6) doğum ağırlığı 2500gram ve altında görülmüştür. Hiçbir bebekte makrozomi izlenmemiştir. Karaca ve ark. yaptığı çalışmada ise 6 canlı doğumdan bir tanesi (%16.6) makrozomik iken ek problem saptanmamıştır[85]. Sessiz hipofiz adenomunun fetal gelişim üzerine aşikar negatif etkisi gösterilemiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması ve hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesinden kaynaklı verilerin tamamına erişiminin güç olmasıdır. Diğer yandan hormonal anormallikleri olan ve medikal tedavi öyküsü olan hastalar dışlandığı için daha izole bir popülasyon belirlenerek karıştırıcı faktörler olabildiğince azaltılarak sessiz hipofiz adenomlarının gebelik üzerine etkilerinin daha net değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki canlı doğum ile sonuçlanan 66 gebelikten 13'ünde hastalar gebelik öncesi dönemde sessiz hipofiz adenomu varlığı bilinmekteydi. Diğer 53 gebelikte ise gebelikler tanı öncesi dönemde gerçekleşmişti. Ancak hepsi sessiz hipofiz adenomu ile takip edilen bu hastaların klinik ve laboratuvar asemptomatik olmaları nedeniyle tanı süresinde aşikar gecikme olabileceği ve tanı öncesi dönemdeki gebelikler sırasında da aslında sessiz hipofiz adenomunun halihazırda mevcut olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak adenom boyutu karşılaştırıldığında makroadenom ile takip edilen sessiz hipofiz adenomlarında gebelik süresince adenom boyut artışını düşündürebilecek belirtiler daha fazla bulunmakla beraber bu belirtilerin doğrudan tümör boyutundaki artışı yansıttığını söylemek güçtür. Mevcut bulgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız sonucunda sessiz hipofiz adenom ile takip edilen hastaların gebelik sonuçları, fetal gelişim, laktasyon üzerine olumsuz etkileri olduğundan bahsetmek mümkün olmamaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Chanson, P., et al., *Management of clinically non-functioning pituitary adenoma.* Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(3): p. 239-47.
2. Day, P.F., et al., *Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas.* Pituitary, 2004. **7**(3): p. 145-148.
3. Oystese, K.A., J.A. Evang, and J. Bollerslev, *Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness.* Endocrine, 2016. **53**(1): p. 28-34.
4. Molitch, M.E., *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review.* JAMA, 2017. **317**(5): p. 516-524.
5. Sam, A.H., et al., *Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively.* Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(6): p. 861-5.
6. Aflorei, E.D. and M. Korbonits, *Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas.* J Neurooncol, 2014. **117**(3): p. 379-94.
7. Ezzat, S., et al., *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review.* Cancer, 2004. **101**(3): p. 613-9.
8. Nammour, G.M., et al., *Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study.* Am J Med Sci, 1997. **314**(5): p. 287-91.
9. Yue, N.C., et al., *Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study.* Radiology, 1997. **202**(1): p. 41-6.
10. Hartwigsen, G., et al., *Incidental findings are frequent in young healthy individuals undergoing magnetic resonance imaging in brain research imaging studies: a prospective single-center study.* J Comput Assist Tomogr, 2010. **34**(4): p. 596-600.
11. Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass, *Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK).* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(3): p. 377-82.
12. Daly, A.F., et al., *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4769-75.
13. Lake, M.G., L.S. Krook, and S.V. Cruz, *Pituitary adenomas: an overview.* Am Fam Physician, 2013. **88**(5): p. 319-27.
14. Fernandez-Balsells, M.M., et al., *Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. 905-12.
15. Ntali, G. and J.A. Wass, *Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas.* Pituitary, 2018. **21**(2): p. 111-118.
16. Robenshtok, E., et al., *Clinical course and outcome of nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups.* Endocr Pract, 2014. **20**(2): p. 159-64.
17. Freda, P.U., et al., *Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. 894-904.

18. Vernooij, M.W., et al., *Incidental findings on brain MRI in the general population.* N Engl J Med, 2007. **357**(18): p. 1821-8.
19. Hall, W.A., et al., *Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population.* Ann Intern Med, 1994. **120**(10): p. 817-20.
20. Feldkamp, J., et al., *Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study.* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **51**(1): p. 109-13.
21. Imran, S.A., et al., *Analysis and natural history of pituitary incidentalomas.* Eur J Endocrinol, 2016. **175**(1): p. 1-9.
22. de Laat, J.M., et al., *Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG).* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(9): p. 3288-96.
23. Daly, A.F., et al., *Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3316-23.
24. Saeger, W., et al., *Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry.* Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 203-16.
25. Mayson, S.E. and P.J. Snyder, *Silent pituitary adenomas.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(1): p. 79-87.
26. Wade, A.N., et al., *Clinically silent somatotroph adenomas are common.* Eur J Endocrinol, 2011. **165**(1): p. 39-44.
27. Yamada, S., et al., *A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas.* Neurosurgery, 2007. **61**(3): p. 580-4; discussion 584-5.
28. Baldeweg, S.E., et al., *A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas.* Br J Neurosurg, 2005. **19**(1): p. 38-42.
29. Vezina, J.L., J. Hardy, and M. Yamashita, *[Microadenomas and hypersecreting pituitary adenomas].* Arq Neuropsiquiatr, 1975. **33**(2): p. 119-27.
30. Knosp, E., et al., *Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings.* Neurosurgery, 1993. **33**(4): p. 610-7; discussion 617-8.
31. Zatelli, M.C., *Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas.* Pituitary, 2018. **21**(2): p. 130-137.
32. Drange, M.R., et al., *Pituitary tumor registry: a novel clinical resource.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 168-74.
33. Greenman, Y. and N. Stern, *Non-functioning pituitary adenomas.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(5): p. 625-38.
34. Ferrante, E., et al., *Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(6): p. 823-9.
35. Rizzoli, P., et al., *Headache in Patients With Pituitary Lesions: A Longitudinal Cohort Study.* Neurosurgery, 2016. **78**(3): p. 316-23.

36. Jahangiri, A., et al., *Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis.* J Neurosurg, 2016. **124**(3): p. 589-95.
37. Greenman, Y. and S. Melmed, *Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors.* Annu Rev Med, 1996. **47**: p. 95-106.
38. Lee, I.H., et al., *Visual Defects in Patients With Pituitary Adenomas: The Myth of Bitemporal Hemianopsia.* AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(5): p. W512-8.
39. Ogra, S., et al., *Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma.* J Clin Neurosci, 2014. **21**(5): p. 735-40.
40. Jahangiri, A., et al., *Factors associated with delay to pituitary adenoma diagnosis in patients with visual loss.* J Neurosurg, 2012. **116**(2): p. 283-9.
41. Kim, S.H., K.C. Lee, and S.H. Kim, *Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour.* J Clin Neurosci, 2007. **14**(12): p. 1158-62.
42. Verhelst, J., et al., *Obstructive hydrocephalus as complication of a giant nonfunctioning pituitary adenoma: therapeutical approach.* Acta Clin Belg, 1998. **53**(1): p. 47-52.
43. Landeiro, J.A., et al., *Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence.* Surg Neurol Int, 2015. **6**: p. 179.
44. Rey-Dios, R., T.D. Payner, and A.A. Cohen-Gadol, *Pituitary macroadenoma causing symptomatic internal carotid artery compression: surgical treatment through transsphenoidal tumor resection.* J Clin Neurosci, 2014. **21**(4): p. 541-6.
45. Beckers, A., et al., *Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene.* Endocr Rev, 2013. **34**(2): p. 239-77.
46. Bujawansa, S., et al., *Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom.* Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(3): p. 419-24.
47. Arita, K., et al., *Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination.* J Neurosurg, 2006. **104**(6): p. 884-91.
48. Karavitaki, 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. **65**(4): p. 524-9.
49. Dekkers, O.M., A.M. Pereira, and J.A. Romijn, *Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(10): p. 3717-26.
50. Del Monte, P., et al., *Clinically non-functioning pituitary macroadenomas in the elderly.* Aging Clin Exp Res, 2007. **19**(1): p. 34-40.
51. Chen, L., et al., *A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome.* J Neurooncol, 2011. **102**(1): p. 129-38.

52. Wichers-Rother, M., et al., *Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004. **112**(6): p. 323-7.
53. Greenman, Y., et al., *Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(5): p. 1577-83.
54. Al-Dahmani, K., et al., *Sellar Masses: An Epidemiological Study.* Can J Neurol Sci, 2016. **43**(2): p. 291-7.
55. Bonneville, J.F., *Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors.* Front Horm Res, 2016. **45**: p. 97-120.
56. Nishioka, H., et al., *Correlation between histological subtypes and MRI findings in clinically nonfunctioning pituitary adenomas.* Endocr Pathol, 2012. **23**(3): p. 151-6.
57. Newman, S.A., et al., *Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas.* Neurosurgery, 2016. **79**(4): p. E530-2.
58. Fleseriu, M., et al., *Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas.* Neurosurgery, 2016. **79**(4): p. E527-9.
59. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
60. Karavitaki, N., et al., *What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?* Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(6): p. 938-43.
61. Sanno, N., et al., *A survey of pituitary incidentaloma in Japan.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(2): p. 123-7.
62. Losa, M., et al., *Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence.* J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 525-32.
63. Dekkers, O.M., et al., *The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas.* Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 217-24.
64. Murad, M.H., et al., *Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **73**(6): p. 777-91.
65. Roelfsema, F., N.R. Biermasz, and A.M. Pereira, *Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis.* Pituitary, 2012. **15**(1): p. 71-83.
66. Brochier, S., et al., *Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients.* Eur J Endocrinol, 2010. **163**(2): p. 193-200.

67. Gittoes, N.J., et al., *Radiotherapy for non-function pituitary tumours.* Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48**(3): p. 331-7.
68. Loeffler, J.S. and H.A. Shih, *Radiation therapy in the management of pituitary adenomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(7): p. 1992-2003.
69. Tsang, R.W., et al., *Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(3): p. 557-65.
70. Erridge, S.C., et al., *Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity.* Radiother Oncol, 2009. **93**(3): p. 597-601.
71. Lohmann, T., et al., *Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline.* Pituitary, 2001. **4**(3): p. 173-8.
72. Garcia, E.C., et al., *Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas.* Pituitary, 2013. **16**(2): p. 189-94.
73. Fusco, A., et al., *Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study.* Pituitary, 2012. **15**(4): p. 571-8.
74. Woodmansee, W.W., *Pituitary Disorders in Pregnancy.* Neurol Clin, 2019. **37**(1): p. 63-83.
75. Dinc, H., et al., *Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment.* Acta Radiol, 1998. **39**(1): p. 64-9.
76. Inoue, T., et al., *Loss of vision due to a physiologic pituitary enlargement during normal pregnancy.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007. **245**(7): p. 1049-51.
77. Moleti, M., F. Trimarchi, and F. Vermiglio, *Thyroid physiology in pregnancy.* Endocr Pract, 2014. **20**(6): p. 589-96.
78. Lindsay, J.R. and L.K. Nieman, *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment.* Endocr Rev, 2005. **26**(6): p. 775-99.
79. Karaca, Z., et al., *Pregnancy and pituitary disorders.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 453-75.
80. Wu, Z., et al., *A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(2): p. 804-11.
81. Kupersmith, M.J., C. Rosenberg, and D. Kleinberg, *Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas.* Ann Intern Med, 1994. **121**(7): p. 473-7.
82. Masding, M.G., et al., *Visual field compression by a non-secreting pituitary tumour during pregnancy.* J R Soc Med, 2003. **96**(1): p. 27-8.
83. de Heide, L.J., K.M. van Tol, and B. Doorenbos, *Pituitary apoplexy presenting during pregnancy.* Neth J Med, 2004. **62**(10): p. 393-6.
84. Lambert, K., et al., *Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes.* Obstet Gynecol, 2017. **129**(1): p. 185-194.

85. Karaca, Z., et al., *How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey.* J Endocrinol Invest, 2018. **41**(1): p. 129-141.
86. Enstitüsü, H.Ü.N.E., *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. 2019, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK: Ankara, Türkiye.
87. Araujo, P.B., L. Vieira Neto, and M.R. Gadelha, *Pituitary tumor management in pregnancy.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(1): p. 181-97.
88. Chiefari, E., et al., *Gestational diabetes mellitus: an updated overview.* J Endocrinol Invest, 2017. **40**(9): p. 899-909.
89. Kintiraki, E., et al., *Pregnancy-Induced hypertension.* Hormones (Athens), 2015. **14**(2): p. 211-23.
90. Filipek, A. and E. Jurewicz, *[Preeclampsia - a disease of pregnant women].* Postepy Biochem, 2018. **64**(4): p. 232-229.
91. Betran, A.P., et al., *The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014.* PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0148343.