

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ'DE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BOYANMA İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN TÜMÖR
AGRESİFLİĞİ ÜZERİNE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müjde Y. AKTÜRK

ANKARA - 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKROMEGALİ'DE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
BOYANMA İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİNİN TÜMÖR
AGRESİFLİĞİ ÜZERİNE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müjde Y. AKTÜRK

ANKARA - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimin her aşamasında; her türlü yardımını, engin bilgileri ve tecrübeleriyle katkı sağlayıp, sabrı, hoşgörüsü ve güler yüzü için değerli hocam Prof. Dr. Müjde AKTÜRK'e, eğitimim boyunca her türlü desteği ve yardımını esirgemeyen değerli ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. İlhan YETKİN'E ve bütün saygıdeğer hocalarıma;

Çalışmamın İmmunohistokimyasal preparatların değerlendirilmesinde değerli hocalarım Prof. Dr. Aylar POYRAZ, Öğr. Gör. Dr. Mehmet Arda İNAN'a ve Manyetik Rezonans Görüntüleme aşamasında yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. Mahinur CERİT'e;

Bugünlere gelmemi sağlayan, en zor zamanlarında desteğini, sevgi, şefkat ve dualarını esirgemeyen, sonsuz emek ve haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim değerli aileme ve sevgili eşim Ferhan DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunmaktan mutluluk duyarım.

Burak DEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.HİPOFİZ BEZİ.....	6
2.2. HİPOFİZ BEZİ ADENOMLARI’NIN SINIFLANDIRILMASI.....	11
2.3. AKROMEGALİ	14
2.3.1.Tanım.....	14
2.3.2.Etiyolojisi	14
2.3.3. Epidemiyolojisi	15
2.3.4. Patogenezi	16
2.3.5. Eşlik Edebilen Hastalıklar	17
2.3.6. Tanı.....	17
2.4. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ	19
2.5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	24
2.6. AKROMEGALİ’ DE TEDAVİ.....	29
2.7. CERRAHİ TEDAVİ.....	30
2.8. MEDİKAL TEDAVİ.....	30
2.9. AGRESİF HİPOFİZ ADENOMLARI	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.Çalışma Dizaynı	35
3.2.Olgular.....	35
3.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	37
3.4. Manyetik Rezonans Değerlendirmeler	37
3.4.1 MR Çekim Protokolü	38
3.4.2. Knosp ve Hardy evrelemesi	38

3.4.3 Adenom tiplendirmesi (makro/mikro adenom).....	39
3.4.4 Hipofiz hemoraji-infarkt değeriendirilmesi.....	40
3.4.5 Tümörün vertikal uzanımı-Optik Kiazma Basısı	40
3.4.6 Optik kiazma basısı	40
3.4.7 Tümör hacmi/çapı.....	40
3.4.8 T2 sinyal intensitesi (hipo/hiper/izointensite)	40
3.4.9 Sfenoid sinüs pnömatizasyonu (sellar/presellar/retrosellar).....	41
3.5. İmmünohistokimyasal Değeriendirmeler	41
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	44
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	44
4.2. Knosp ve Hardy Evrelemesi ile İnvazyon özelliklerine göre değeriendirilmesi	47
4.3. Granülasyon Boyanma Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	51
4.4. Ki67i'ne göre özelliklerin değeriendirilmesi	54
4.5. T2 intensite özelliklerine göre karşılaştırma	54
4.6. Korelasyon Analizleri.....	57
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ	76
7. KAYNAKLAR.....	78
8.ÖZET.....	86
9.ABSTRACT	88
10.ÖZGEÇMİŞ.....	90
EKLER	91
Ek-1 Etik Kurul Onayı	91

KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
GH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormone)
GHRH	: Büyüme Hormonu (Growth Hormone) Salgılayıcı Hormon
GÜTF	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin-like Growth Factor1)
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
Ki-67i	: Ki-67 proliferasyon indeksi
TİL	: Tümör infiltre eden lenfositler
EMT	: Epitelyal-mezenkimal geçiş
DGSA	: Yoğun Granüle Somatotrop Adenom
SGSA	: Seyrek Granüle Somatotrop Adenom
SSTR(1-5)	: Somatostatin Reseptörü (1-5)
SRL	: Somatostatin Reseptör Ligandları
PRL	: Prolaktin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
TSH	: Tirotropin Salgılayıcı Hormon
LH	: Luteinleştirici Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon

POMC	: Proopiomelanokortin
CLIP	: Kortikotropin Benzeri Ara Lob Peptidi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
MEN-1	: Multiple Endokrin Neoplazi-1
G protein	: Guanin nükleotid-bağlayıcı protein
GNAS	: Guanin nükleotid-bağlayıcı protein, alfa uyarıcı kompleks lokusu
Preop	: Operasyon Öncesi
Postop	: Operasyon Sonrası

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Hipofiz MR protokolü.....	38
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Verileri	45
Tablo 4.2. Hastaların İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri.....	46
Tablo 4.3. Hardy evre (0-2) olan hastalarla Hardy evre (3-4) olan hastaların MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.4. Knosp evre (0-2) olan hastalarla Knosp evre (3-4) olan hastaların MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.5. Tümör boyanma ve granülasyon özelliklerinin hastaların yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1 düzeyleri, MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması	53
Tablo 4.6. Hipointens ve Hiperintens +İzointens olan hastaların yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1 düzeyleri, MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması	56
Tablo 4.7. E-cadherin IRS, SSTR2 IRS, P21 IRS ve TİL'lerin korelasyon analiz sonuçları	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akromegali, hipofiz bezinin büyüme hormonu (GH) salgılayan hücrelerinden kontrolsüz olarak fazla miktarda GH salgılanması sonucu ortaya çıkan, IGF-1 artışına neden olan kronik bir hastalıktır. Literatürdeki çalışmalar farklılıklar göstermekle beraber, akromegali hastalığının prevalansı milyonda 28-137, insidansı ise 2-11 olgu/yıl olarak bildirilmiştir (1).

Hipofiz adenomlarında agresiflik tanımı literatürde tam olarak netlik kazanmamasına rağmen, genellikle hızlı büyüyen, büyük, düzensiz sınırlara sahip ve geleneksel tedavilere dirençli adenomlar için kullanılmaktadır (2). Agresif özellik gösteren hipofiz adenomlarında yüksek ki67i, radyolojik olarak invaziv görüntüleme özellikleri ve hızlı büyüme göstermesi gibi bulguların yanısıra birtakım immünohistokimyasal boyanma özellikleri bulunabilir (3). GH salgılayan adenomlarda seyrek granülasyon paterni, yüksek ki67i varlığının agresiflikle ilişkili olabilecek immünohistokimyasal boyanma özellikleri olabileceği iddia edilmiştir (4,5). Ayrıca radyolojik MR incelemelerinde hipointens olmayan adenomlar da hipointens özellikteki adenomlara göre agresiflikle ilişkilendirilmiştir (6).

Son yıllarda agresif seyir için ipucu olabilecek e-cadherin gibi yeni belirteçlerin varlığı araştırılmaktadır (4,7,8). E-cadherin sitoplazmik membranda bulunan, tümör baskılayıcı özelliği bulunan, hücreler arası yapışma

yeteneğinden sorumlu transmembranal bir proteindir. E-cadherin'in ekspresyonunda azalmanın solid tümörlerde artmış invazivlik ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9,10). Akromegali hastalarında e-cadherin ekspresyon düzeyinin tümörün invazyon potansiyeli ve agresifliği arasında ilişkinin incelendiği çalışmalar literatürde mevcut olup, e-cadherin ekspresyonunda azalmanın tümörün agresifliğine neden olabileceği düşünülmüştür (4,5,11). E-cadherin ekspresyon düşüklüğünün akromegali vakalarının MR görüntülemelerinde daha invaziv ve daha büyük tümörlerle ilişkili olabileceği, ayrıca e-cadherin kaybının immünohistokimyasal değerlendirmelerde seyrek granülasyon paterni, düşük SSTR-2 ekspresyonu, yüksek ki67i ile beraber görülebileceği literatürde belirtilmiştir (4–7,12).

Somatostatin Reseptörü 2'nin (SSTR2) biyolojik etkilerinin hipofiz bezinde hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun gelişmesinde, ayrıca GH, PRL, ACTH salgılanmasının inhibe edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (13). SSTR2'ye bağlanan ligandın, e-cadherin'i defosforile ederek e-cadherin fonsiyonunu geri getiren enzimi de aktive ettiği gösterilmiştir (14). Literatürde SSTR2 molekülü somatostatin analog tedavisine yanıt açısından incelenmiş olup, SSTR-2 ekspresyonu düşük olan tümörlerde SRL tedavisine yanıtın zayıf olabileceği bildirilmiştir. (4).

P21 hücrelerin büyümesi, farklılaşması, yaşlanması, DNA onarımı gibi fizyolojik süreçlerde etkili olan tümör baskılayıcı bir moleküldür. Hücre döngüsünün her aşamasındaki siklinleri ve sikline bağımlı kinaz moleküllerini

etkilemekte ve kontrolsüz çoğalmayı engellediği bildirilmiştir (15). P21 molekülüyle ilgili olarak literatürde farklı sonuçlar mevcut olmakla beraber daha önce yapılmış çalışmalarda nükleer p21 düşüklüğünün daha agresif fenotipli adenomlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (8). Daha yakın zamandaki bir çalışmada ise nükleer p21 ekspresyon düzeyinin seyrek granüle adenomlarda yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu durumun sebebinin bilinmediğini belirtmekle beraber durumu açıklayacak olası mekanizmalardan biri olarak p21'de belki de hücre döngüsünü durdurmak amacıyla -etkin olamayan- kompensatuar bir artış olduğunu iddia etmişlerdir (16).

Tümör infiltre eden lenfositler (TİL) adenomdaki lenfosit yoğunluğunun belirlenmesi olup, son yıllarda TİL'lerin subgrupları (CD45+, CD4+, CD8+, CD68+ vb) dağılımının tümörün davranışı ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (17–20). Akromegali hastalarında adenomdaki lenfosit infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar bildiğimiz kadarıyla kısıtlı olmakla beraber, tüm hipofiz adenom alt gruplarında düşük seviyelerde de olsa TİL'ler gösterilmiştir (17). TİL'lerin özellikle solid organ tümörlerindeki infiltrasyon düzeyleri literatürde araştırılmış olup hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlayabileceği belirtilmiştir (20–23).

Yukarıda belirttiğimiz immunohistokimyasal boyama özellikleri olan e-cadherin, p-21, hatta ki67i tümörün invazyon ve/veya agresif özelliğini öngördüren belirteçler olup olmadığı halen açık değildir. Literatürde akromegali hastalarında agresif seyir ile ilgili daha fazla çalışmaya ve yeni belirteçlere ihtiyaç

vardır. Çalışmamızda daha önce medikal, cerrahi vb tedavi almamış, tedavi naif akromegali hastalarının preoperatif radyolojik Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme özellikleri (T2 sinyal intensiteleri, Hardy ve Knosp evrelerine göre invazivlik, optik kiazma basısı, kavernöz sinüs invazyonu, vertikal uzanım, hipofiz kanama-infarkt alanları vb.) ve immunohistokimyasal boyanma özellikleri (yoğun-seyrek granülasyon, adenom tipi, lenfosit infiltrasyon oranları, e-cadherin, p21, SSTR-2, boyanma skorları vb) araştırılmıştır. Çalışmamızdaki amaçlarımız; tümörün invazivliği ve/veya agresifliği ile ilgili olabileceği düşünülen MR görüntülerinde T2 sinyal intensitesi, kavernöz sinüs invazyonu, tümörün vertikal uzanımı, tümör hacmi, sfenoid sinüs pnömatizasyonu, kanama alanları vb ile immunohistokimyasal boyamada granülasyon özellikleri, ki67 indeksinin (ki67i) araştırılması, bu özelliklerin varlığının birbirleriyle ve çalışmamızda incelenen immunohistokimyasal boyanma özellikleri (e-cadherin, SSTR-2, p21 boyanma skorları ve CD45+ lenfosit infiltrasyon oranları) ile aralarındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Böylece tümör agresifliğini göstermekte yardımcı olabilecek immunohistokimyasal bir belirtecin ve bu konuda halen kullanılmakta olan MR ile immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, MR görüntüleme özellikleri ve immunohistokimyasal boyanmalardaki pozitiflik düzeyi ile operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF-1 hormonlarının laboratuvar değerleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hipofiz, organizmadaki birçok fizyolojik süreçte (büyüme, metabolizma, hemostaz vs) önemli rolü olan endokrin bir bezdir. Hipofiz bezinin işlevleri 20. yüzyılın ikinci yarısına kadar net olarak anlaşılamamıştır. Eskiden ‘Endokrin Sistemin Orkestra şefi’ olarak düşünülen hipofiz bezinin büyük ölçüde hipotalamusun kontrolünde olduğu ortaya konulmuştur (24).

Eski Yunanca’da heyecan anlamına gelen hormon kelimesi 20. yüzyılın başında, uzak dokulara kimyasal mesajların iletilmesinde görevli moleküller olarak kullanılmıştır (25). Sonraki gelişmelerde hipofiz bezi için ‘ana’ bez denilmiştir. Ancak, anatomik lokasyonu nedeniyle ulaşılabilirliğindeki güçlük sebebiyle fonksiyonları 20. yüzyıla kadar net anlaşılamamıştır.

Hipofiz bezi yaklaşık 0,5 gr ağırlığında olup, 10*13*6 mm boyutlarındadır. Sfenoid kemikte yer alan sella tursica içinde yer almaktadır. Hipofiz bezi embriyogenez sırasında oral ektodermden (oral komponent) ve bir miktarda nöral dokudan (nöral komponent) gelişmektedir. Oral komponent embriyonun primitif ağzından ektodermin cep şeklinde kıvrılmasıyla ‘rathke kesesi’ni oluştururken, nöral komponent ise diensefalonun tabanından çıkıntı olarak gelişip kaudale doğru uzanır. Oral ektodermden ön hipofiz (adenohipofiz) gelişirken, nöral dokudan arka hipofiz (nörohipofiz) gelişmektedir (26). Hipofiz bezi fossa hypophysialis’in içinde olup üst kısmı dura mater’in meningeal tabakasının uzantısıyla (diaphragma sellae) ile örtülüdür. Hipotalamustan (tuber

cinereum) başlayan infundibulum ile hipofize bağlanır. Hipofiz bezinin anatomik olarak üst kısmında kiazma opticum, alt ön tarafında sfenoidal sinüs ve her iki yan tarafında ise kavernöz sinüs yapıları bulunmaktadır (27).

2.1.HİPOFİZ BEZİ

Hipotalamus-hipofiz aksı (HPA) organizmada homeostazı sağlamak ve sürdürmek için endokrin sistemin kontrolünde çok önemli rol oynar. Hipotalamus talamusa komşu olup, nöronal ve endokrin görevlere sahip bir yapıdır. Hipofiz bezi anatomik ve fonksiyonel olarak hipotalamusa bağlı olup, çoğu salgısı hipotalamusdan gelen nöronal veya hormonal iletilerle düzenlenmektedir (28).

Hipotalamus-hipofiz aksı (HPA) organizmanın birçok yaşamsal fonksiyonunu (kan basıncı, sıcaklık, iştah, uyku döngüsü, cinsellik vb.) düzenleyerek homeostazı sağlamaktadır. Tiroid, adrenal bezler, gonadlar gibi birçok doku HPA aksı tarafından kontrol edilir, ikincil hormonların üretimine aracılık eder (28). Ön hipofizdeki hücreler, hipotalamik uyarıcı ve inhibe edici hormonlarla düzenlenirken (hipotalamo-hipofizyal portal dolaşım), arka hipofizin salgıları ise hipotalamusdan gelen nöral iletilerle kontrol edilmektedir (29). Ön hipofizde birbiriyle bağlantılı hücre kordonları ve kapiller damarlar bulunmaktadır. Hücrelerde sentezlenen hormonlar ekzositoz yolu ile dolaşıma katılmaktadır. Ön hipofizdeki kapillerler sinüzoidal tipte olup, endotelli pencere yapıdadır. Dolaşıma salınan granül içerikleri hedef organlara taşınarak etki etmektedir (30).

Hipofiz bezi anatomik olarak hipotalamusun altında olup, iki ana bölümden oluşmaktadır (31):

Adenohipofiz (ön hipofiz): Oral ektodermden farklılaşmakta ve üç bölüme ayrılmaktadır. Bunlar pars tuberalis, pars intermedia, pars distalis'dir (31).

Nörohipofiz (arka hipofiz): Hipotalamusdan gelen sinirlerin ve nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu bölümdür (31).

Adenohipofiz birden çok farklı hormon üreten hücreler içermektedir; gonadotroplar (gonadotropinler; FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Lüteinleştirici Hormon), laktotroplar (PRL:Prolaktin), somatotroplar (GH: Büyüme Hormonu), tirotroplar (TSH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon), kortikotroplar (ACTH: Adrenokortikotropik Hormon), melanotroplardır (MSH: Melanosit Uyarıcı Hormon) (31). Nörohipofiz'den ise antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salgılanmaktadır. Pars distalis bölümü kromafin ve kromofob hücrelerinden oluşmaktadır ve birçok hormon bu bölgeden salınmaktadır. Pars tuberalis, pars distalisin uzantısı olup ön hipofiz dokusunu hipotalamusa bağlayan hipofiz portal sistemini içerir. Pars intermedia ise pars distalis ve nörohipofiz arasında bulunmakta, proopiomelanokortin (POMC) geni tarafından üretilen hormonları salgılamaktadır (32).

Adenohipofizin pars distalis bölümü hipofiz bezinin yaklaşık %75'lik kısmını oluşturmaktadır. Sitoplazma boyanmalarına göre de (hemotoksilen ve eozin boyama), asidofilik (pembe), bazofilik (mor) ve kromofob (seyrek-soluk) olarak isimlendirilmişlerdir (33). Yapılan boyamalar neticesinde 3 hücre tipi

tanımlanmaktadır. Bunlar bazik ya da asidofilik boyanma özellikleri gösterebilen kromofil hücreler ve boyanmayan (boya tutmayan) kromofob hücreleri olarak adlandırılmaktadırlar. Elektron mikroskopisi ve immunohistokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalarda, boyanma özelliklerinin hücrelerin sitoplazmalarında bulunan hormonlara bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Asidofilik boyanan hücreler somatotropik hücreler ve mamotropik hücrelerdir. Bazofilik boyanan hücrelerse; gonadotropik hücreler, tirotropik hücreler ve kortikotropik hücrelerdir. Kromofob hücreler, yoğun olarak boyanmayıp elektron mikroskopisi ile ayırt edilebilmektedirler (26,34).

Ön hipofiz hormonlarının vücuttaki birçok metabolik süreçte önemli rolleri vardır. Kısaca değinmek gerekirse bu hormonlar ve salgılandıkları hücreler şu şekildedir (29):

1. Büyüme hormonu (GH): Hücrelerin çoğalması, protein sentezinin artması dolayısıyla organizmanın büyüme ve gelişmesinden (karaciğerde somatomedinlerin salınmasını uyarak) sorumlu hormondur. GH somatotropik hücrelerden salgılanmaktadır. Asidofilik boyanmaktadırlar. Hipotalamusdan salgılanan “Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon” (GHRH) ile salgılanması uyarılırken, somatostatin ile salgılanması baskılanmaktadır (26,29).

2. Prolaktin (PRL): Meme bezi gelişimini ve süt salgılanmasını uyarmaktadır. Mamotropik hücrelerden salgılanmaktadır. Asidofilik boyanmaktadırlar. Hipofizden salgılanan TSH ile salgılanması uyarılırken, dopamin ile salgılanması baskılanmaktadır (26,29).

3. Adrenokortikotropin (ACTH): Adrenokortikal hormonlarının salgılanmalarını düzenler. Kortikotropik hücrelerden salgılanmaktadır. Bazofilik boyanmaktadır. Hipotalamusdan salınan ‘Kortikotropin salgılatıcı hormon’ (CRH) ile salgılanması uyarılmaktadır (26,29).

4. Tirotropin (TSH): Tiroid bezini uyarak T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) hormonlarının salgılanmalarını, depolanmalarını ve sentezini uyarmaktadır. Tirotropik hücrelerden salgılanmaktadır. Bazofilik boyanmaktadır. Hipotalamusdan salgılanan ‘Tirotropin salgılatıcı hormon’ (TRH) ile salgılanması uyarılmaktadır (26,29).

5. Gonadotropinler (FSH, LH): Cinsiyet karakterlerinin gelişmesi, testis ve overlerin büyümesini düzenler. FSH kadında östrojen salgılanmasını ve overdeki foliküler hücrelerin gelişimini sağlarken, LH progesteron salgılanmasını uyarmaktadır. Erkeklerdeyse; FSH spermatogenezi, LH androjen salgılanmasını uyarmaktadır. Bazofilik boyanmaktadır. Gonadotropik hücrelerden salgılanırlar. Hipotalamusdan salgılanan Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ile salgılanmaları uyarılmaktadır (26,29).

Arka hipofiz (Nörohipofiz):

Nörohipofizin, pars nervosa ve nöral sap (infundibulum) denilen iki kısmı vardır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde yer alan nöronların demiyelinizan aksonları tarafından oluşmaktadır. Bu nöronlara nörosekretuar nöronlar da denilmektedir. Nörosekretuar nöronlar, salgıladıkları nörosekretuar materyalleri aksonlar boyunca iletip, pars nervosa’daki uçlarda

depolamaktadırlar. Nörosekretuar ürünler ön hipofiz hormonların salgılarını düzenlemenin yanında anti diüretik hormon ve oksitosin hormonlarını da salgılamaktadır (26).

1. Anti diüretik hormon (ADH): İdrarla atılan su miktarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nörofizin-2 adındaki proteinlere bağlanarak nörohipofizde depolanırlar. Hipotalamusun supraaortik çekirdeğinden gelen uyarılarla dolaşıma salınırlar (29).

2. Oksitosin: Meme bezlerinin kontraksiyonu ve süt salgılanmasında rol oynar. Ayrıca doğum sırasında uterusun kasılmasında, bebeğin doğumuna yardımcı olur. Nörofizin-1 adındaki proteinlere bağlanmakta ve nörohipofizde depolanmaktadırlar. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden gelen uyarılarla dolaşıma salınırlar (29).

Hipofiz bezinde ön ve arka lob arasında ‘ara lob (pars intermedia)’ bulunmaktadır. Ara lob hücreleri proopiomelanokortin (POMC) adındaki prohormonu sentezlemektedirler. POMC molekülünün hidrolizi ile ön hipofizdeki kortikotrop hücrelerinde ACTH, β -Lipotropin ve β -endorfin açığa çıkarken, ara lob hücrelerinde hidrolize olmasıyla kortikotropin benzeri ara lob peptidi (CLIP), γ -LPH ve β -endorfin oluşmaktadır (30).

2. 2. HİPOFİZ BEZİ ADENOMLARI'NIN SINIFLANDIRILMASI

Yakın zamanda WHO sınıflandırmasında önceki sınıflandırmalardan farklı olarak isimlendirme değişikliğine gidilerek hipofiz ‘adenom’ tabiri yerine hipofiz nöroendokrin tümörü (PitNET) terimi kullanılmıştır (35). Ancak bu tezde geleneksel kullanıma uygun olarak adenom terimi tercih edilmiştir. Hipofiz adenomları hipofiz bezinde sık görülen benign neoplazilerdir. Adenomlar genellikle hipofiz bezinin bulunduğu sella tursica’da sınırlı olup, bazen çevre dokulara invaze olarak genişleyip büyüebilmektedirler. Çoğu adenom sporadik olarak gelişirken, daha nadir olarak MEN-1, McCune-Albright, Carney kompleksi vb bazı sendromlarda da hipofiz adenomları görülebilmektedir (33).

Hipofiz adenomları sınıflandırılması, doku kesitlerinde birtakım immünohistokimyasal boyamalara göre saptanan tümör hücrelerinin salgıladıkları hormon çeşitlerine göre yapılmaktadır. Hipofiz adenomları fonksiyonel (ürettikleri fazla miktarlardaki hormonlarla klinik semptomların olması) ya da sessiz (üretilen hormonların klinik semptomlara neden olmayan, yapılan teknik boyamalarla üretilen hormonların gösterilebildiği durumlar) olabilmektedirler. İmmünohistokimyasal olarak boyanmayan adenomlara ise null cell (hormon negatif) adenomlar ismi verilmektedir. Genellikle tek bir hücre tipinden olmakla beraber, bazı durumlarda hipofiz adenomları iki hormon da salgılayabilmektedirler. GH pozitif boyanan adenomlar için pitnet terimi (tüm hipofiz adenomları için olduğu gibi) kullanılmış, yoğun granüllü adenomlar, seyrek granüllü adenomlar ve önceki yıllarda yapılan ayırımlardan farklı olarak

GH ile birlikte Prolaktin pozitif boyanma özelliği gösteren mammosomatotrop adenom ve mix somatotrop-laktotrop adenomlar olarak sınıflandırılmıştır (35).

Hipofiz adenomları, hiperpituitarizmin en sık sebebidir. Hipofiz adenomlarının gelişiminde en belirgin olarak G-protein (Guanin nükleotid-bağlayıcı proteinler) mutasyonlarına bağlı sinyal iletiminde bozulma görülmektedir. GH salgılayan adenomlar ve kortikotrop hücre adenomlarında belli yüzdelerde GNAS1 mutasyonları saptanabilmektedir. MEN-1 sendromunda MEN1 geninde mutasyon saptanabilmektedir (34).

Güncel WHO sınıflandırılmasında çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarına göre adenomlar sınıflandırılmaktadır (33). Yeni sınıflamada adenohipofizin hormon salgılayan hücreleri nöroendokrin kökenli hücreler olup altı hücre tipinden oluşmaktadırlar. Somatotroplar, laktotroplar, mammosomatotroplar ve tirotroplar pit1 soyundan, kortikotroplar tpit soyundan ve gonadotroplar sf1 soyundan olmak üzere sınıflandırılmışlardır. 2017 WHO sınıflamasından farklı olarak ise mammosomatotroplar ve mixed somatotrop-laktotroplar ayrı gruplar olarak değerlendirilmiştir (35).

GH salgılayan hücrelerden gelişen adenomlar somatotrop adenomlar olarak isimlendirilmektedirler. GH salgılayan adenomlar klinikte geç semptomlar verebileceği için çok büyük boyutlara ulaşabilmektedirler. GH salgılayan adenomlar mikroskopik görüntüsünde granül yoğunluğuna göre seyrek granüllü veya yoğun granüllü hücrelerden oluşabilmektedirler. İmmünohistokimyasal boyamalarla hücre sitoplazmalarında GH ve az miktarda da PRL

boyanabilmektedir. GH ve PRL hormonlarını birlikte salgılayan adenomlar güncel sınıflandırmada ayrı iki grup olup bunlar; mammosomatotrop adenomlar tek bir hücre popülasyonundan olup hem GH hem de PRL sentezlerken, mixed somatotrop-laktotrop adenomlar ise iki farklı hücre popülasyonundan olup hem somatotrop hücreler hem de laktotrop hücreler içermektedir (35,36).

PRL salgılayan adenomlar laktotrop adenomlar olarak tanımlanır. Hipofiz adenomları içinde en sık hiperfonksiyonite gösteren gruptur. İmmünohistokimyasal yöntemlerle sitoplazmasında prolaktin gösterilebilmektedir. Üç gruba ayrılırlar; seyrek granüllü, yoğun granüllü ve asidofilik kök hücre adenomlarıdır. Prolaktin fazlalığı libido kaybı, infertilite, adet düzensizlikleri, galaktoreye sebep olabilmektedir. Primer tedavide dopamin agonistleri kullanılmaktadır (2).

Kortikotrop adenomlar da histopatolojik olarak üç gruba ayrılırlar. Bunlar; seyrek granüler, yoğun granüler, Crooke hücre adenomlarıdır. Kortikotrop adenomlar çocuklarda daha sık görülmekle beraber, ACTH'nın fazla salgılanması nedeniyle kortizol fazlalığı Cushing Hastalığı'na yol açabilmektedir. Öncelikli tedavi cerrahidir (33). Tirotrop adenomlar genellikle agresif tümörler olup klinik olarak hipertiroidizm bulguları görülebilmektedir. Primer tedavi cerrahi olup, somatostatin analogları da medikal tedavide kullanılmaktadır. Gonadotrop adenomlar klinik olarak daha çok sessiz olup erkek yetişkin hasta grubunda daha sık görülmektedirler. Hipofizer apopleksinin en fazla görüldüğü adenom tipidir. Primer tedavi cerrahidir (2).

Hipofiz adenomları çaplarına göre 1 cm'den küçük ise mikroadenom, 1 cm'den büyük ise makroadenom olarak adlandırılmaktadırlar.

2. 3. AKROMEGALİ

2.3.1.Tanım

Akromegali, kontrolsüz olarak GH ve IGF-1 salınımı sonrası ortaya çıkan ve vücuttaki pek çok organda büyümeye yol açan kronik bir hastalıktır. Akromegali uzun yıllar bilinmesine rağmen, hastalık olarak 19. Yüzyılın ikinci yarısında Pierre Marie tarafından tanımlanmıştır. Hipofiz ile ilgili en eski tanımlama ise 1886 yılında Galen'e aittir. 1912 yılında Cushing tarafından hipofizde GH bulunduğu ve hastalığın hipofiz hiperfonksiyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (24,37).

Hastaların büyük kısmında büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri faktörü 1 (IGF-1) yüksekliğine, altta yatan hipofiz adenomu neden olmaktadır. İlerleyen süreçte hastalarda uzun süreli GH ve IGF-1 yüksekliğine bağlı olarak somatik ekil bozukluğu ve bazı sistemik sorunlar ortaya çıkmaktadır.

2.3.2.Etiyolojisi

Akromegali vakalarının büyük çoğunluğunu (%95'den fazlası) aşırı GH salgılamasına neden olan hipofiz adenomları oluşturmaktadır. Nadir de olsa adrenal bez, akciğer ve pankreas tümörlerinin veya ailesel bir tümörden (MEN tip

1 – tip 4, McCune-Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi kaynaklı aşırı GH-RH veya GH salgılamasına bağlı olarak da görülebilmektedir (1).

MEN tip 1 birçok endokrin organda gözlenen proliferatif lezyonlarla kendini gösteren otozomal dominant geçişli, MEN1 genindeki mutasyonla gelişmektedir. Paratiroid hiperplazisi en sık görülmekle beraber, pankreas (Gastrinoma, insülinoma) ve hipofiz de (prolaktin salgılayan makroadenom, bazı hastalarda GH da salgılanmakta) tutulan organlar arasındadır (34). McCune Albright Sendromu kemikte fibröz displazi, endokrin organ anomalileri ile karakterize bir sendromdur. Puberte prekoks, hipertiroidi, kemik lezyonları, deride maküler büyük kahve rengi lezyonlar (cafe au lait), primer adrenal hiperplazi ve GH salgılayan hipofiz adenomları da görülebilmektedir (34).

“İzole ailesel akromegali” çok nadir görülmekle beraber bir tümör baskılayıcı gen olan IFS genindeki 11q13 de heterozigot kayıp gösterilmiştir. Literatürde ailesel akromegali sendromlarında tümör baskılayıcı genlerle ilişki bulunulmuştur (38).

2.3.3. Epidemiyolojisi

Akromegali küresel insidansı milyonda 2-11 vaka/yıl, prevalansı ise milyonda 28-137 vaka olarak bildirilmektedir (1). Bu yüksek oranın hekimlerin ve hastaların farkındalığında artış (sosyal medya ve web odaklı tıbbi bilgilere erişim kolaylığı) ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (39).

Hastalığın ortalama tanı yaşı 40-50 yaş arasında olup, erkeklerin kadınlara göre ortalama 4,5 yıl daha erken tanı aldığı görülmüştür. Güncel çalışmalarda kadınlara göre erkeklerde daha genç yaşta ortaya çıkmasına rağmen, kadın popülasyonda daha sık görülmekte ve ölüm riski erkek popülasyona göre daha fazla olmaktadır (40).

Hastaların semptomlarının ortaya çıkışından tanı konulmasına kadar olan süreç son yıllarda azalmakla beraber, ortalama tahmini aralık 5 yıl kadardır. Bu sürecin bazı vakalarda çok daha uzun olduğu bildirilmektedir. Literatürde tanı alma süresinin 25 yıla kadar uzadığı belirtilmektedir. Hastalığın aktif süresinin uzaması akromegaliye bağlı birçok komplikasyonda artışa neden olabileceğinden, hastalığın erken teşhisi hayati önem taşımaktadır (39).

2.3.4. Patogenezi

Akromegali çoğunlukla (%95'ten fazla), hipofizdeki somatotrop hücrelerin aşırı GH salgılamasıyla ortaya çıkmaktadır. Hipofizde GH salgılayan adenomlar, farklılaşmış somatotrop hücrelerin düzensiz çoğalmasıyla oluşurlar. GH salgılayan adenomlar genel olarak kötü huylu olmayıp, uzak metastaz yapmazlar. Lokal invazyon yaparak büyüme yapabilirler (39). Büyüme hormonu (GH) salgısındaki anormal yükseklik, karaciğerde IGF-1 salgılanmasını dolaylı olarak arttırmaktadır. Somatomedin C olarak da isimlendirilen IGF-1, dokularda bir takım patolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (1). IGF-1'in patolojik etkileri arasında; vücut dokularında anormal büyüme ile kendini

gösteren makroglossi, büyük böbrekler, kalp gibi büyümüş vücut organları ile insülin direnci bulunmaktadır (40).

Hipotalamustan salgılanan GHRH, GH salgılanmasını artırırken, “Somatotropin release-inhibiting factor” (SRIF) GH sekresyonunu inhibe etmektedir. IGF-1 hormonu; hem GH salgılanmasını inhibe ederek hem de SRIF üretimini arttırarak büyüme hormonu sekresyonunu kontrol etmektedir (negatif feedback) (41).

2.3.5. Eşlik Edebilen Hastalıklar

Hastalar tanı anında akral aşırı büyüme bulguları ile hekimlere başvurmaktadırlar. Ellerde, ayaklarda, yüzde aşırı, orantısız büyüme en çok göze çarpan bulgulardır. Aşırı terleme, yorgunluk şikayetleri bulunmaktadır (1). Ayrıca guatr, karpal tünel sendromu, osteoartrit, periferik nöropati, uyku apne sendromu, kolon neoplazileri (adenomlar, polipler, maligniteler), metabolik bozukluklar (tip 2 DM, hipertansiyon), üreme bozuklukları (erektile disfonksiyon, adet düzensizlikleri) ve kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, aritmiler, kardiyak hipertrofi) eşlik edebilmektedir (39).

2.3.6. Tanı

Akromegali teşhisinde, genellikle klinik özelliklerden şüphelenilmesi sonrasında serum IGF-1 düzeylerinde yükseklik görülmesi tanıya yaklaştırır. Büyüme hormonu (GH) vücutta pulsatile salındığı için tek ölçüm yetersiz bilgi sağlamaktadır. Ayrıca GH düzeyleri uyku, tokluk, egzersiz gibi birçok durumda

gün içinde değişebilmekte, IGF-1 düzeyi ise bu gibi durumlardan etkilenmemektedir. Bu nedenle IGF-1 ölçümü, GH ölçümüne göre daha güvenilir (42). Bu nedenle hastalara 75 gram oral glukoz testi yapılır ve GH düzeyleri belirli aralıklarla (0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda) bakılır. GH düzeyinin <1 ng/ml olması bizi tanıdan uzaklaştırırken, 2 ng/ml üzerinde GH düzeyinin olması akromegali teşhisinde kullanılmaktadır (43).

IGF-1 düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişim gösterebilmekle beraber, öncelikle tanıda bakılması gereken parametredir. IGF-1 düzeyi (yaşa ve cinsiyete göre) ve OGTT testi ile yapılan GH düzey ölçümleri akromegali tedavi yanıt değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (1). Gebelik, ergenlik dönemlerinde IGF-1 düzeyleri normalin üzerinde seyredebilirken, böbrek yetmezliğinde, kontrolsüz diyabet gibi kronik hastalıklarda IGF-1 düzeyleri normalden daha düşük olabilir. Bu gibi durumlarda IGF-1 düzeylerinin değişebilirliği akılda tutulmalıdır (39).

Hastaların yüzde ve ekstremitelerde büyüme yakınmalarına ek olarak, nonspesifik şikayetleri de tanı anında olabilmektedir (baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, aşırı terleme, eklem ağrıları, mensturasyon düzensizlikleri vb). Hastaların önemli bir yüzdesinde (%30-70) artalji görülebilmekte ve genelde büyük eklemler etkilenmektedir. Sırt ve bel ağrıları olabilmektedir. GH ve IGF-1 fazlalığı özellikle karaciğer ve periferik dokularda insülin direncine ve sonrasında hiperinsülinemiye sebep olmakta, bu hastalarda artmış diyabet ve glukoz intoleransı prevalansına yol açmaktadır (39).

Akromegali hastalarında uyku apnesinin de sık görüldüğü literatürde belirtilmektedir. Erkeklerde daha sık gözlenmekte ve obstruktif tipin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle mandibular, maksillar ve yumuşak dokularda hipertrofinin bir takım anatomik bozukluklar meydana getirmesinin obstruktif apne görülmesine yol açtığı iddia edilmektedir (39).

Sistemik sorunlar haricinde kitlenin çevre dokulardaki etkilerine bağlı olarak baş ağrısı, görme bozuklukları (bitemporal hemianopsi), diplopi sorunları da hastalığa eşlik edebilir. Bu gibi kitlenin basısına bağlı oluşan semptomların varlığında acil cerrahi gerekebileceği unutulmamalıdır. Nadir de olsa hipofiz adenomunun kanaması veya enfarktına bağlı olarak ani olarak gelişen görme kaybı, çok şiddetli baş ağrısı ile gelen hastalarda hipofiz apopleksisi akla gelmelidir (44).

2. 4. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Akromegali tanısı konan hastalarda, Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme tekniği tümörün boyutu, saldırganlığı ve kitle etkileri (görme bozukluğu, baş ağrısı vs.) hakkında bilgi sağlamaktadır. MR görüntüleme adenomların büyüklüğü ve invaziv özellikleri hakkında bilgi sağlamakta, ayrıca ekstrasellar genişleme (kavernöz sinüs invazyonu, tümörün vertikal uzanımı, sfenoid sinüs pnömotizasyonu, optik kiazma basısı vs.) bulguları, cerrahi girişim gerekliliği yönünden de önem taşıyan özelliklerini gösterebilmektedir. Mikroadenomlar homojen, iyi sınırlı ve T1 kesitlerinde hafif hipointens

gözlenirken, gadolinyum enjeksiyonu sonrasında hipointensite daha belirginleşmektedir. Makroadenomlar (vakaların %80'i) ise 10 mm üzerinde kitleler olup T1 ağırlıklı kesitlerde izointensite, gadolinyum enjeksiyonu sonrasında hiperintensite daha çok gözlenmektedir (39). MR görüntülemesinde normal adenohipofiz dokusunda kontrast tutulumu adenomlara göre, daha erken ve yoğun olarak gözlenirken, adenomlarda ise daha geç kontrast tutulumu gözlenmektedir (45).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; T2 ağırlıklı MR sinyal yoğunluğu özelliğinin, GH üreten adenomların agresifliği ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile ilişkilendirildiği görülmektedir. T2-hipointens tümörler, T2-hiperintens tümörlere kıyasla sık gözlenmekle beraber, daha küçük ve kavernoöz sinüs invazyon sıklığı daha az olarak bulunmuştur (46).

Potorac ve arkadaşlarının (6) 297 kişiden oluşan akromegali tanılı hasta grubuyla yapılan retrospektif çok merkezli çalışmada; GH salgılayan adenomlarda T2 hipointens oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. GH salgılayan adenomların %50 den fazlası hipointens olarak bulunmuştur. T2 hipointens adenomların GH ve IGF-1 salgılama düzeyleri hiper/izointens GH salgılayan adenomlara göre daha yüksek bulunmuş, ayrıca kitle boyutlarının da daha küçük olduğu bildirilmiştir. Hiperintens ve izointens adenomların, tümörün maksimum çapı 20 mm üzerindeki adenomların büyük çoğunluğunu oluşturduğu bildirilmiştir (6).

Literatürde T2 sinyal intensite ile medikal tedavi (Somatostatin reseptör analogları) arasında ilişki bulunmuştur. Heck ve arkadaşları (47) tarafından yapılan çalışmada, 6 ay süreyle somatostatin reseptör analog tedavisi sonrasında T2 hipointens adenom olan hastalarda GH ve IGF-1 düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma görülmüş, T2 hipointens adenom olan hastalarda medikal tedaviye daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir. Ayrıca cerrahi öncesinde somatostatin reseptör analog tedavisine, T2 hipointens tümörlerinin daha iyi yanıt verdiği ve tümör kitlesinde daha fazla küçüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (46).

Makroadenomların kitle özellikleri, MR görüntülemeye çeşitli sınıflandırmalar ile literatürde çalışılmıştır. Tümörler çaplarına göre; ‘grup 1’ <5 mm, ‘grup 2’ 6-10 mm, ‘grup 3’ 11-20 mm, ‘grup 4’ >20 mm olarak değerlendirilmiştir (6). Tümör çapının 10 mm ve üzerinde olan adenomlar makroadenom olarak isimlendirilirken, tümör boyutu 10 mm’den düşük olan adenomlar ise mikroadenom olarak sınıflandırılmıştır.

Literatürde adenomlar büyüme paternlerine, hacimlerine ve invazyon kapasitelerine göre radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Hardy ve Knosp sınıflandırmaları bu amaçla kullanılmaktadır. Hardy sınıflandırmasında, aşağıda belirtildiği gibi, sellar tabanın bütünlüğü (erozyon derecesi) ve sfenoid sinüse invazyon derecesi; evre 1’den 4’e kadar gruplandırılırken, suprasellar genişleme oranına göre de ‘A-B-C-D’ olarak evrelendirilmektedir (48).

Grade 0: İntrapitüiter adenom, çap <1 cm, sella tabanında erozyon yok.

Grade I: İntrapitüiter adenom, $\text{çap} < 1 \text{ cm}$, sellada zeminin alçalması ya da korteks de şişkinlik (minör değişiklikler).

Grade II: İntrasellar adenom, $\text{çap} > 1 \text{ cm}$, sella tursica da genişleme mevcut, fakat erozyon yok.

Grade III: Sella tursica da genişme mevcut, $\text{çap} > 1 \text{ cm}$, lokal erozyon mevcut.

Grade IV: İnvaziv adenom, $\text{çap} > 1 \text{ cm}$, Sella yapısında total aşınma, destruksiyon, hayalet sella (Fantom sella)

Bu evrelemenin yanında kitlenin suprasellar uzanımına göre:

Tip A: Yalnızca Suprasellar sisterna genişlemiş, üçüncü ventriküle uzanım yok

Tip B: Kitle üçüncü ventrikülün tabanına ulaşmış, tamamen doldurmamış

Tip C: Kitle üçüncü ventrikülü tamamen doldurmuş.

Literatürde Hardy ve Knosp evrelemelerinin her ikisi de akromegali hastalarında tümör boyutunu, morfolojisinin değerlendirilmesinde ve cerrahi yaklaşım (rezektabilite) açısından bilgi sağlamaktadır. Hardy evrelemesi tümörün sella içinde büyüme durumunu ve suprasellar genişlemeye odaklanırken Knosp evrelemesinde, internal karotid orjin alınarak tümörün parasellar genişlemesi değerlendirilerek kavernoöz sinüs invazyon riski belirlenmektedir. Çalışmalarda her iki evrelemenin de kullanıldığı görülmektedir (49,50).

Makroadenomların fiziksel özelliklerinden biri de sfenoid sinüs pnömatizasyonu olarak literatürde gruplandırılmıştır. Sinüsün konka ile sınırlandırılması grup 1; pnömatizasyon sellar tüberküle teğet dikey bir hatta durduysa grup 2 (presellar pnömatizasyon); pnömatizasyon dorsum sella'nın köküne teğet eksende durduysa grup 3 (sellar pnömatizasyon); pnömatizasyon dikey çizginin daha gerisinde devam ediyorsa grup 4 (retrosellar pnömatizasyon) olarak sınıflandırılmıştır (6).

Makroadenomların MR görüntülemelerinde kitle içine kanama, kistik dejenerasyon, hipofizer hipofiz kanama-infarkt alanları da gözlenebilmektedir. Hipofizer apopleksi adenom içine kanamalardan çok daha nadir bir durum olmakla beraber erken dönem MR görüntülemelerde sfenoid sinüs mukozasında kalınlaşma uyarıcıdır (45). Hipofizer Apopleksi, hipofiz bezinin enfarktı ya da tümör içine kanama ile meydana gelebilen, görme bozukluğu, şiddetli baş ağrısı, oftalmopleji, bilinç değişiklikleri ile klinik bulgular verebilen bir sendrom olarak literatürde tanımlanmaktadır. Nadir görülmekle beraber semptomlar yavaşça veya aniden başlayıp hastanın yaşamını tehdit edebilmektedir. MR görüntüleme erken dönemde kanama veya adenomun periferik kontrast artışı tanıda önem taşıyabilmektedir. Hipofiz adenom varlığından ayrı olarak travma, antikoagülan kullanımı, kafa içi basınç artışı, diyabetik ketoasidoz, radyoterapi ve dopamin agonist tedavisi de risk faktörleri arasında sayılmaktadır (51).

2. 5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hipofiz adenomlarının patolojik olarak değerlendirilmesi adenomun non fonksiyone veya fonksiyone bir adenom olup olmadığı, hangi hormonları salgılayan hücrelerden kaynaklandığı, tedavi ve takip gerekliliği açısından çok önemlidir. Hipofiz adenomlarının patolojik sınıflandırılması için immunohistokimyasal boyamalar, çeşitli monoklonal antikolar, realtime PCR yöntemleri, elektron mikroskopik görüntülemeler vb. yöntemler kullanılmaktadır.

GH salgılayan adenomlar histopatolojik olarak alt gruplara ayrılmaktadırlar (35,52). Literatürde yapılan çalışmalarda hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında yoğun granüllü somatotrop adenomlar (DGSA), seyrek granüllü somatotrop adenomlar (SGSA) olarak sınıflandırılmasıyla beraber, bazı araştırmacılar orta granüllü somatotrop adenom alt grubunu da dahil etmektedirler (53). DGSA tanımı, histokimyasal olarak yaygın GH boyanan adenomlar için tanımlanırken; fokal ve zayıf GH boyanan adenomlar için SGSA tanımı literatürde kullanılmaktadır (54). SGSA, yoğun granülasyon gösteren somatotrop adenomlara göre daha genç yaşta (<50) ortaya çıktığı, daha yüksek ki-67i, daha büyük boyutlara ulaştıkları ve daha invaziv oldukları bazı yayınlarda gösterilmiştir (53,55–57). GH salgılayan adenomların granülasyon özellikleri, klinik yanıt ve adenomların radyolojik görüntü özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (53). Dehghani ve arkadaşlarının (54) yaptıkları retrospektif çalışmada 2015-2021 arasındaki 71 vakada granülasyon yoğunluğu, histokimyasal boyanma, MR görüntüleme özellikleri ve Somatostatin Reseptör Ligand'larına (SRL) yanıtlar

değerlendirilmiş, SGSA grubunda tümör kitleleri diğer gruplara göre daha büyük olarak saptanmıştır. Kavernöz sinüs invazyonu gösteren vakalarda remisyon oranı daha düşük bulunmuş, ayrıca SGSA grubu'nun SRL yanıtının daha düşük olduğu saptanmıştır. Granülasyon paterni somatotrop adenomlar için remisyon öngörücü faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir.

Somatostatin reseptörleri (SSTR), beş ayrı gen (*SSTR* 1-5) tarafından kodlanan G-protein-bağlı reseptör ailesine ait olup *SSTR4* mRNA normal hipofiz dokusunda çok düşük miktarlarda tespit edilebilmiştir. İnsan hipofiz dokusunda tüm Somatostatin Reseptör tiplerine (*SSTR1* - 5) ait mRNA' ların eksprese edildiği bilinmektedir (58). Normal hipofiz dokusunda en yüksek *SSTR5* eksprese edilirken, takiben *SSTR2*, *SSTR1*, *SSTR3*, *SSTR4* şeklinde sıralanırlar (59). Hipofiz adenomlarının tümör alt tipleri arasında SSTR ekspresyon düzeyleri farklı oranlarda gözlenebilmektedir. Örneğin; klinik olarak hormon sentezlemeyen (non-fonksiyonel) hipofiz adenomlarında SSTR 2-3 alt tipleri çoğunlukla eksprese edilirken, SSTR 1-4-5 alt tipleri ise düşük seviyede görülmüştür. Literatürde hipofiz dışı bazı dokularda yapılan çalışmalarda, SSTR tiplerinin anti-proliferatif etkinlikte oldukları ve özellikle SSTR 2-3 alt tiplerinin apoptozdan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (60). GH salgılayan adenomlarda *SSTR2* ve *SSTR5* yüksek oranlarda eksprese edilirken, *SSTR1* ve *SSTR3* çok az vakada ekspresyonları gösterilmiş, *SSTR4* ekspresyonu ise neredeyse hiç gösterilememiştir (59). GH salgılayan adenomlarla yapılan çalışmalarda özellikle *SSTR-2* ve *SSTR-5* reseptörlerinin, GH salgılanmasını inhibe edici özellikte

olduğu, ayrıca SSTR-5 reseptörünün prolaktin salgılanmasını da inhibe ettiği gösterilmiştir (61).

Son yıllarda, Somatostatin Reseptör Ligandları'na tedavi yanıtını öngörücü birçok biyokimyasal molekül ve histopatolojik belirteçler araştırılmış, fakat hiçbirisi rutin klinik kullanımda ve kılavuzlara dahil edilmemiştir. Somatostatin Reseptör Ligandları (SRL)'nın SSTR alt tipleri ile olan ilişkisiyle ilgili olarak birinci nesil SRL'lerin (octreotid, lanreotid) daha çok SSTR-2'ye bağlanarak etkinlik gösterdiği gösterilmişken, ikinci nesil SRL'lerde (pasireotid) SSTR-5'in daha çok öne çıktığı literatürde belirtilmektedir. SSTR-2 yüksek yoğunlukta salgılanması genelde birinci nesil Somatostatin Reseptör Ligandları'na (octreotid, lanreotid) daha iyi yanıtla ilişkilendirilmiştir (62). Düşük oranlarda SSTR-2 salgılanmasında ise dopamin agonistleri (kabergolin) ya da GH antagonistleri (pegvisomant) ile kombinasyon tedavisine erken geçilmesi önerilmektedir (62).

Akromegali hastalarında e-cadherin, p53, p21 vb gibi moleküller ile boyama özellikleri araştırılmıştır. İncelenen bu moleküler belirteçler ve histopatolojik boyamalar son yıllarda incelenmiş olmalarına, klinik kullanımlarının önerilmesine rağmen, somatotrop adenomların tedavi ve takiplerinde kullanımları kılavuzlara ve rutin klinik uygulamalara dahil edilmemişlerdir (4). Tümörün histopatolojik özellikleri hastalık sürecinde öngörücü olduğu gibi, Somatostatin Reseptör Ligand'larına (SRL) tedavi yanıtında da değerlendirilmektedir (63). Son yıllarda üzerinde çalışılan e-cadherin molekülü; sitoplazmik membran proteini olup tümör baskılayıcı fonksiyonu

mevcuttur. Özellikle meme ve akciğer gibi malign neoplazilerde, e-cadherin ekspresyonunda azalma, artan invazyon ve metastaz oranları ile ilişkilendirilmiştir (9). Malign neoplazilerde epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinde, hücrelerde e-cadherin kaybı gösterilmiş ve tümör hücrelerinin invazyon yeteneklerinde artış görülmüştür. E-cadherin proteini epitel hücrelerinin birbirlerine bağlanma ve polarite oluşumundan sorumludur. Epitel hücrelerinin hücre iskeleti ile komşu epitel hücrelerinin fiziksel bağlantısından sorumludur. Hücreler arası bu fiziksel bağlantının bozulması (e-cadherin sentezinin azalması) epitel hücrelerinin mezenkimal alanına geçişlerine ve bu hücrelerin hareketlilik kazanmasına sebep olan bir süreçtir. Bu süreç (EMT) malignitelerde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (5). GH üreten adenomların histolojik altgrupları e-cadherin üretimiyle ilişkilendirilmiş; yüksek e-cadherin üretimi yoğun granüllü somatotrop adenomlarda (DGSA) gözlenirken, seyrek granüllü somatotrop adenomlarda (SGSA) ise e-cadherin üretimi azaldığı literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (4). Literatürdeki Somatotrop adenomlarla ilgili e-cadherin kaybı ile tümör agresifliği arasındaki ilişkiye dair çelişkili yayınlar mevcuttur (4,64). E-cadherin proteinin sentezinin azalması birçok çalışmada SRL ile tedaviye başarısız yanıt ve artmış tümör agresifliği ile ilişkili bulunmuştur (4,5). Fougner ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada, e-cadherin ekspresyon düzeyi ile SSTR2 ekspresyon düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiş, e-cadherin ekspresyon kaybı büyük ve daha invaziv tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada e-cadherin ekspresyonundaki azalma ile somatostatin analoglarına direnç varlığı ilişkilendirilmiştir. Literatürde buna benzer başka

alışmalar da bulunmaktadır (4,65,66). Ancak daha önceki bazı araştırmalarda e-cadherin ve tümör invazyonu arasında ilişki bildirilmemiştir (11,64).

P21 hücrelerin büyümesi, farklılaşması, yaşlanması, DNA onarımı gibi fizyolojik süreçlerde etkinlik gösteren sikline bağımlı bir kinaz inhibitörü olarak, büyüme hormonu salgılayan adenomlarda histopatolojik olarak araştırılmış bir moleküldür. Hücre döngüsünün her aşamasındaki siklinleri ve sikline bağımlı kinaz moleküllerini etkiler, hücre döngüsünü düzenler, kontrolsüz çoğalmayı da engelleyen tümör baskılayıcı bir proteindir. Mide, meme, akciğer, kolorektal kanserler gibi neoplazilerde ve Alzheimer demansı, Huntigton hastalığı, Lupus otoimmunitesi gibi birçok hastalıkta p21 proteinin anormal eksprese edildiği gösterilmiştir (15). Büyüme hormonu salgılayan adenomlarda da yukarda belirttiğimiz gibi p53/p21 yolağının düzenlenmesindeki bozulmaların hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya neden olup, tümörün agresifliğini arttırdığı iddia edilmiştir. Büyüme hormonu salgılayan adenomların yaklaşık %70' inde p21 proteinin anormal aşırı sentezlendiği bildirilmiştir (8).

Tmoral oluşum sürecinde tümör immun mikroçevresi çok önemli bir rol üstlenmektedir. Tümör immun mikroçevresi; tümör hücreleri, immun hücreler (makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler ve T ve B lenfositleri dahil) ve immün olmayan hücrelerden (endotelial hücreler ve stromal hücreler gibi) oluşur. TİL'ler (Tümör infiltre eden lenfositler) ve tümörle ilişkili monosit kökenli makrofajlar tümör immun mikroçevresinin temel bileşenleridir. Bu hücreler tümör immun reaksiyonuna

katıldıkları gibi, birçok solid tümörde prognostik faktör olarak da değerlendirilmişlerdir (17,67). Hipofiz adenomları farklı heterojen klinik ve patolojik özelliklere sahip olsa da, yapılan çalışmalarda tüm hipofiz adenom alt gruplarında düşük seviyelerde TİL'ler gösterilmiştir (17,18). TİL'lerin fenotip özellikleri ve işlevleri farklılık göstermektedir. Bazı TİL'ler konakçıda tümör hücrelerinin sitotoksitelerini indükledikleri için faydalı olduğu gösterilmişken, bazı TİL'ler ise efektör T lenfositlerinin anti tümöral etkilerini etkileyebildiklerinden konak için zararlı olabileceği gösterilmiştir (18).

2.6. AKROMEGALİ' DE TEDAVİ

Akromegali tedavisinde öncelikli olarak tümör kitlesinin kontrol edilmesi, GH ve IGF-1 hormon düzeylerinin normalleştirilmesi (GH düzeyi için $<1\mu\text{g/l}$), sistemik komorbitelerin gelişmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Transsfenoidal cerrahi öncelikli tedavi yöntemi olup, rezeke edilemeyen, cerrahisi yüksek riskli olan ve cerrahiyi reddeden hastalarda medikal tedaviler kullanılmaktadır. Transsfenoidal cerrahi sonrası rezidüel aktif hastalığı olan hastalarda ikinci bir cerrahi güncel kılavuzlarda önerilmektedir (68). Medikal tedavi güncel akromegali tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi tedaviden fayda görmeyecek hastalarda birinci basamak tedavi olarak ta kullanılabilir. Medikal tedavide kullandığımız ajanlar: SRL (Somatostatin Reseptör Ligandları), büyüme hormonu reseptör antagonisti pegvisomant ve dopamin agonistleri oluşturmaktadır (39,68).

2.7. CERRAHİ TEDAVİ

Akromegali tedavisinde öncelikli tedavi yaklaşımı transsfenoidal hipofiz adenom rezeksiyonu olup, cerrahi müdahale mümkün olmayan veya cerrahi tedavi ile remisyon ihtimali zayıf olan hastalarda multimodal yaklaşım önerilmektedir. Çoğu zaman hastalara medikal tedavi gerekli olup, ilk tercih olarak somatostatin reseptör analogları (okreotid, lanreotid) önerilmektedir. Transsfenoidal cerrahi tedavi ile hipofiz adenomunun tam olarak rezeksiyonu mümkün olabilmektedir. Operasyon sonrasında klinik ve biyokimyasal remisyon sağlanılabilmektedir. Son yıllardaki cerrahi tekniklerin gelişmesiyle hastaların yaşam beklentisi önemli ölçüde etkilenmiştir (69).

2.8. MEDİKAL TEDAVİ

Farmakolojik tedavi transfenoidal cerrahi sonrasında ikinci basamak tedavide ya da cerrahi uygulanamayan hastalarda birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Medikal tedavide öncelik birinci nesil SRL'ler kullanılmakta olup dopamin agonistleri (kabergolin), GH reseptör antagonisti pegvisomant ve ikinci nesil SRL'ler (pasireotid) de alternatif olarak kullanılmaktadırlar. Dopamin agonistleri daha çok SRL ile beraber (SRL'larına kısmi dirençte) veya ılımlı GH, IGF-1 yüksekliklerinde kullanılmaktadırlar. Pegvisomant (GH reseptör antagonisti) başarısız cerrahi sonrasında ve SRL'larına tedavi cevabı olmaması durumunda kullanılmaktadır. Cerrahi sonrasında rezidü tümörü olan klinik olarak

tümör büyüme şüphesi olan ve SRL yanıtı olmayan hastalarda ikinci nesil SRL'ler (pasireotid) medikal tedavide kullanılmaktadır (39).

Birinci nesil Somatostatin reseptör ligandları antisekretuar ve antitümoral etkinliklerini somatostatin reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler (SSTR2-SSTR5). Bu reseptörlere bağlanarak GH sekresyonunu baskılamaktadırlar. SRL tedavisi ile istenilen GH ve IGF-1 düzeylerine ulaşamaması durumunda tedaviye dopamin agonistleri (kabergolin) öncelikli olarak eklenebilir (70).

Dopamin agonistlerinden kabergolin tedavisi IGF-1 veya GH düzeylerinde ılımlı yükseklik olması durumunda medikal tedavide birincil olarak başlanılabileceği kılavuzlarda belirtilmektedir. SRL'larına yetersiz yanıtta SRL yanında kabergolin tedaviye eklenebilmektedir (68).

2.9. AGRESİF HİPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz tümörlerinin semptom vermeleri, büyüme özellikleri gibi klinik davranışları çeşitlilik göstermekle beraber, genellikle yavaş büyüyen, uzun süre stabil seyreden kitlelerdir. Ancak, daha düşük oranda hızlı tümör büyümesi gözlenebilmektedir. Cerrahi sonrasında rezidü tümör dokusu kalan hasta gruplarında progresyon riski daha yüksektir (71).

Hipofiz adenomlarında agresiflik tanımı literatürde tam olarak netlik kazanmamasına rağmen, genellikle hızlı büyüyen, büyük, düzensiz sınırlara sahip ve geleneksel tedavilere dirençli adenomlar için kullanılmaktadır. Literatürde

yüksek ki67 indeksi, radyolojik olarak invaziv görüntüleme özellikleri ve hızlı büyüme göstermesinin adenomlar için klinik agresifliği gösterdiği iddia edilmekle birlikte, 2017 WHO sınıflandırmasında bu adenomlar için yüksek riskli hipofiz adenomları tabiri kullanılmıştır (2,3,72). Daha önceki WHO sınıflandırmalarında tipik/atipik hipofiz adenom terimleri kullanılmaktayken, güncel WHO sınıflandırmasında atipik hipofiz adenom terimi kullanılmamıştır. Atipik hipofiz adenom tanımı agresif morfolojik özellikler gösteren adenomlar (yüksek mitotik indeks, ki67i>3 gibi) için kullanılmaktaydı. Hipofiz adenom davranışının en önemli göstergesi olarak da hipofiz adenomlarının alt tiplerinin olduğu belirtilmiştir. Agresif adenom alt tiplerine seyrek granüle somatotrop adenomlar, erkeklerde laktotrop adenomlar, sessiz kortikotrop adenomlar, plurihormonal pit-1 pozitif adenomlar örnek gösterilebilir (2,3,72,73). Agresif hipofiz adenomlarının histopatolojik olarak gösterilmesinde ki-67i, artmış mitoz ve p53 ekspresyonunda artış literatürde bildirilmiştir. Lüdecke ve arkadaşlarının (74) yaptığı 4122 vakanın incelendiği geniş çaplı hipofiz tümörleri ile ilgili yayımlanan makalesinde; hipofiz tümörlerinin invazivliğinin gösterilmesinde histopatolojik belirteçlerden bahsedilmektedir. Çalışmada invaziv adenomların invziv olmayanlara göre daha yüksek ki-67i ile ilişkilendirilirken, farklı proliferasyon belirteçleri olarak Topoizomeraz 2a, p27, PCNA (proliferatif hücre nükleer antijeni), p53 moleküllerine bakılmıştır. Ayrıca, hipofiz tümör cerrahisi sonrasında tümör nüksünü öngörmede de tümör proliferasyon belirteçlerinin (artmış mitotik indeks, yüksek ki67i) değerlendirilmesinin önemli olduğu bildirilmiştir (74).

Histopatolojik incelemelerin dışında bir başka agresiflik kriteri olarak tümör invazivliği de literatürde araştırılmıştır. Normal hipofiz dokusu sellar kemik, kavernöz sinüs ve diafram arasında net sınırlarda bulunurken, invaziv tümörlerde çevre dokulara yayılım (istila) olabilmektedir. Ayrıca invaziv tümörlerde mitotik indeks daha yüksek bulunulmuştur (74).

Melmed ve arkadaşları (8) yaptıkları büyüme hormonu salgılayan adenomların 292 vakayı içeren çalışmalarında; klinik özellikleri, radyolojik görüntüleme özellikleri, histopatolojik olarak granülasyon paternleri, hücrelerin yüzeyinde ki reseptörlerin dağılımdaki çeşit ve miktarları, hücre döngüsüne etki eden belirteçler ve hastalığın ilerleyişi gibi özelliklere göre üç gruba ayrılarak değerlendirmişlerdir. Tip1 akromegali grubu, diğer gruplara göre daha iyi seyirli, yaşlı popülasyonda gözlenmekte, histopatolojik olarak yoğun granüle, p21 immunreaktivitesi yüksek, Somatostatin Reseptör-2 (SSTR2) bol miktarda bulunmakta, radyolojik olarak ise suprasellar bölgeden daha çok sfenoid sinüse uzanım gösteren makro ya da mikroadenomları içermektedir. Bu grup tümörler cerrahi olarak daha ulaşılabilir olması nedeniyle tek bir operasyon sonrası kür sağlanma oranı daha yüksektir. Ayrıca adenomun lokalizasyonu itibari ile bazı bulguları çok nadir gözlenebilmektedir. Farmakolojik tedaviye de en iyi yanıt veren gruptur (8). Ara bir grup olarak da yorumlanabilecek Tip 2 grubu, yoğun veya seyrek granülasyon paternine sahip olmakla beraber invaziv özellik göstermemektedir. Ancak tip 2 grubunu oluşturan vakalar tip 1 grubuna göre tedaviye yanıt daha az bulunmuştur. Tip2 grubundaki vakaların SSTR2 ve p21 ekspresyon düzeyleri ise diğer iki grubun arasında bulunmuştur. Tip 3 grubu

adenomlar; seyrek granülasyon gösteren, çoğunlukla genç hastalarda saptanan, daha büyük, invaziv özellikte, tanı anında yüksek GH, IGF-1 düzeyleri olan ve medikal tedaviye kötü yanıt veren grubu oluşturmaktadırlar. Tip 3’de granülasyon paterni seyrek olup, p21 ve SSTR-2 ekspresyon düzeyleri ise diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (8).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

4.

3.1.Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2008 ile 2021 yılları arasında takip edilen akromegali tanısı almış, işleme ve dışlama kriterleri uygun olan hastalar dahil edilmiştir. Merkezimizde takip edilen, tedavi naif, ilk defa ve hastanemizde opere edilen, operasyon öncesi Manyetik Rezonans görüntülemeleri, operasyona ait patoloji preparatları, gerekli bilgileri eksiksiz olan akromegali hastaları çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız retrospektif çalışma olarak planlanmıştır. Hastaların retrospektif kayıtları, operasyon öncesindeki MR görüntülemeleri, Patoloji ABD arşivinde bulunan operasyona ait patoloji raporları ve preparatları ile değerlendirmeleri yapılmıştır.

Mevcut çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.01.2021 tarihinde onaylanmıştır (Karar No:39).

3.2.Olgular

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde akromegali tanısı ile polikliniğimizde takip edilen 18-75 yaş aralığında,

ilk defa hastanemizde opere edilen, operasyon öncesi Manyetik Rezonans görüntülemeleri, operasyona ait patoloji preparatları olan akromegali hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Akromegali tanısında; GH ve yaşa, cinsiyete göre normal sınırların üzerinde IGF-1 düzeylerinde yükseklik tespit edilmesi halinde 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmaktadır. OGTT’de GH düzeyinin 1 ng/ml altına suprese olmaması ve klinik bulgular varlığı akromegali tanısını koydurmaktadır (1). Operasyon öncesinde medikal tedavi alan veya radyoterapi öyküsü olan, daha önce hipofiz operasyonu geçiren, operasyon öncesi Manyetik Rezonans görüntülemelerine ulaşamayan, hastanemizde opere olmayan hastalar ve operasyona ait patoloji preparatları bulunamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, hipofiz somatotrop adenomuna (büyüme hormonu salgılayan) yönelik öyküsü, izlem sürecindeki bilgileri, klinik, biyokimyasal, hormonal vb parametreleri retrospektif kayıtlardan incelenerek kayıt edilmiştir. Yukarıda belirtilen bütün bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen, operasyon öncesi ‘naïf’ (hiçbir tedavi uygulanmamış) akromegali hastalarının MR görüntülemeleri bu konuda tecrübeli bir radyoloji uzmanı tarafından çalışma amacıyla tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesi GH, IGF-1 (ng/ml ve ULN) düzeyleri ve operasyon sonrası (6 hafta ile 6 ay) GH, IGF-1 (ng/ml ve ULN) düzeyleri kayıtlardan alınarak çalışma formuna yazılmıştır.

MR görüntülemelerinde; T2 sinyal intensitesi, Knosp ve Hardy evrelemesi, optik kiazma basısı, tümörün vertikal uzanımı, tümör hacmi, tümör çapı, sfenoid sinus pnömatizasyon özellikleri radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Hastaların ilk operasyonuna ait arşivden çıkarılacak patoloji raporlarından GH, PRL (Prolaktin) hormon boyanma özellikleri, ki-67i not edilmiştir. Patoloji ABD laboratuvarı arşivinde bulunan parafin bloklarda; keratin immünohistokimyası boyanarak granülasyon alt tipleri (seyrek granül veya yoğun granülasyon paterni) belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar yapılarak e-cadherin, SSTR-2, p21 ekspresyonu ve CD45 tümörü infiltrate eden lenfosit yoğunluğu araştırılmıştır.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

GH düzeyleri, solid faz, iki yönlü kemilüminesan immünoimetrik kitlerle (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Illinois, USA); IGF-I düzeyleri, solid faz, enzim isaretili kemilüminesan immünoimetrik kitlerle (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Illinois, USA) ölçülmüştür. IGF-1 ULN değeri ise IGF-1 ng/ml değeri ile üst sınır IGF-1 ng/ml oranlanması ile düzenlenmiştir (75).

3.4. Manyetik Rezonans Değerlendirmeler

Çalışmaya alınan vakaların sistemdeki MR görüntüleri hipofiz görüntülemeye deneyimi olan bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Hipofiz MR çekilmiş hastalarda MR görüntülemelerinde; Hardy ve Knosp evrelemeleri, T2 sinyal intensitesi, tümörün vertikal uzanımı, tümör çapı, tümör hacmi, sfenoid

sinus pnömatizasyonu, optik kiazma basısı gibi özellikler radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

3.4.1 MR Çekim Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2008-2021 yılları arasında çekilmiş MR görüntüleri 1,5 T MR makinesi (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) kullanılarak elde olunmuştur. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi MR Ünitesinde kullanılan Hipofiz MR protokolü **Tablo 3.1** 'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hipofiz MR protokolü

Sekans	TR/TE(ms)	FOV(mm)	Voxel size(mm ³)	Gap(mm)
T2aksiyel	3500/101	230	0,6x0,5x5	2
T2 Koronal	3500/89	200	0,7x0,5x2	0,4
T1 Koronal	600/9,2	200	0,8x0,6x2	0,4
T1 Sagittal	600/9,2	200	0,8x0,6x2	0,4
T1 koronal Dinamik prekontrast	280/8,6	200	1x0,8x2	0,4
T1 koronal kontrastlı	600/9,2	200	1x0,8x2	0,4
T1 sagittal kontrastlı	600/9,2	200	0,8x0,6x2	0,4

3.4.2. Knosp ve Hardy evrelemesi

Knosp sınıflama sistemi, tümörün kavernöz sinüslere (CVS) yayılmasını veya invazyonunu gösterir. Tümörün kavernöz sinüse doğru parasellar uzantısını

intrakavernöz karotid artere göre derecelendirir. Bu sınıflandırmaya göre evre 3 ve 4 tümörler invaziv hipofiz tümörleridir. Sınıflandırma şu şekilde yapılmaktadır;

Evre 0; tümör karotis arteri medial duvarından geçen eksenin medialinde yer alır,

Evre 1; tümör karotis arteri medial duvarından geçen eksen-interkarotid çizgi arasına uzanır,

Evre 2; tümör, interkarotid çizgi ile karotis arter lateral duvarından geçen eksen arasındaki boşluğa uzanır,

Evre 3, tümör karotis arter lateral duvarından geçen eksenin latereline uzanır.

Evre 3A; tümör intrakavernöz ICA'nın üstünde superior kavernöz sinüs kompartmanına uzanır,

Evre 3B; tümör intrakavernöz ICA'nın altından inferior kavernöz sinüs kompartmanına uzanır,

Evre 4; tüm intrakavernöz ICA'yı tamamen sarar (50).

Hardy sınıflama sistemi, hem 0-IV sayılarıyla gösterilen sella tabanının bozulmasını hem de çoğunlukla A-E harfleriyle gösterilen suprasellar uzanımı dikkate alır. Sınıflandırma şu şekilde yapılmıştır; evre 0: sella tabanı intakt; evre I: sella tabanında hafif şişkinlik olmakla birlikte zemin intakt; evre II: sella tabanında genişlemiş fossa varlığı izlenmekle birlikte zemin intakt; evre III: lokalize sella tahribatı; evre IV: sella tabanında yaygın yıkım (48).

3.4.3 Adenom tiplendirmesi (makro/mikro adenom)

Tümörün maksimum çapı 10 mm'yi geçiyorsa makroadenom, 10 mm'nin altındaysa mikroadenom olarak kabul edildi.

3.4.4 Hipofiz hemoraji-infarkt değeriendirilmesi

Apopleksi; pitüiter glandın infarktı ya da hemorajisi ile uyumlu sinyal intensiteleri görüldüğünde var, aksi takdirde yok olarak değeriendirildi (76).

3.4.5 Tümörün vertikal uzanımı-Optik Kiazma Basısı

Vertikal uzanım bir sagital kesitte suprasellar ve inferior uzanımlar arasında görsel karşılaştırma yapılarak belirlendi; inferior uzanım, superior uzanımdan daha belirgin ise 1, inferior uzanım ve superior uzanım eşit ise ve superior uzanım suprasellar mesafeden daha fazla ise 0 olarak kodlandı (6,50).

3.4.6 Optik kiazma basısı

Tümör dokusu optik kiazma basısı yapıyorsa var, aksi takdirde yok olarak değeriendirildi.

3.4.7 Tümör hacmi/çapı

Tümör hacmi lezyonun anteroposterior, transvers ve kraniokaudal uzunluğunun 0,52 ile çarpılması ile belirlendi (AP mm x TRmm x KK mm x 0,52). Tümör çapı lezyonun anteroposterior, transvers ve kraniokaudal uzunluklarından en büyük olanı kabul edildi (mm).

3.4.8 T2 sinyal intensitesi (hipo/hiper/izointensite)

Adenomun T2 ağırlıklı sinyali, normal hipofiz dokusu ile görsel olarak karşılaştırılarak hipointens, izointens veya hiperintens olarak sınıflandırıldı.

Normal hipofiz dokusu görünür olmadığında (örneğin büyük adenomlu vakalarda), adenom sinyali temporal lobun serebral gri cevher sinyali ile karşılaştırıldı (6).

3.4.9 Sfenoid sinüs pnömatizasyonu (sellar/presellar/retrosellar)

Sfenoid sinüsün pnömatizasyonu aşağıdakilere göre sınıflandırıldı: i) sinüs konka ile sınırlı; ii) pnömatizasyon sellar tüberküle teğet dikey bir çizgide durduysa (presellar pnömatizasyon); iii) pnömatizasyon dorsum sellae köküne teğet bir dikey çizgide durduysa (sellar pnömatizasyon); iv) eğer pnömatizasyon yukarıda bahsedilen dikey çizginin arkasında devam ederse (retrosellar pnömatizasyon) (6).

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirmeler

Hastaların operasyonlarına ait patoloji raporlarından GH ve PRL hormonu (tavşan poliklonal) boyanma özellikleri ve Ki-67'i'leri (tavşan monoklonal; clone 30-9) not edilmiştir. Seyrek ve yoğun granüllü ayrımı için hastaların hazır parafin bloklarına keratin 8/18 (Klon: B22.1 & B23.1) (Fare monoklonal, readytouse, Cell Marque, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) immünohistokimyası boyanarak alt tipler belirlenmiştir. Parafin bloklardan hazırlanan 4 mikrometre kalınlığında kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Kesitler deparafinizasyondan sonra Ventana-XT (Arizona, ABD) kapalı boyama cihazında boyanmıştır. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor olarak, ticari

olarak kullanıma hazır kitler şeklinde, streptavidin-biotin kompleksi ve kromojen olarak DAB kullanılmıştır (77). E-cadherin (Klon: 36) (Fare monoklonal, 1/200 dilüsyon, Ventana, TX, USA), SSTR-2 (Tavşan poliklonal, 1/200 dilüsyon, Cell Marque, Merck KGaA, Darmstadt, Germany), p21 (DCS-60.2) (Fare monoklonal, 1/200 dilüsyon, Cell Marque, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ve CD45 (2B11 & PD7/26) (Fare monoklonal, readytouse, Ventana, TX, USA) ile de tümörü infiltre eden lenfosit yoğunluğu araştırılmıştır. Ekspresyon belirteçleri boyanma yüzdeleri ve 0/+1/+2/+3 boyanma şiddetleri üzerinden IRS metoduna göre kantitatif hale getirilmiştir (78). CD45+ TİL sayısı sayısı mikroskoplar arası ölçüm farkını gidermek adına 2 milimetre karedeki lenfosit sayısı sayılarak belirtilmiştir (18).

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum, %25-75 çeyrekler arası değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan verilerde t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli verilerin ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde “Tek Yönlü Varyans Analizi” (ANOVA), normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. ANOVA

sonucunda fark bulunan değişkenlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey post hoc test ile, Kruskal Wallis Varyans Analizi sonucunda fark bulunan değişkenlerde farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sayısal veriler arasında yapılacak olan korelasyon analizlerinde normal dağılmayan gruplar arasında spearman korelasyon testleri uygulanmıştır. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

5. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmamıza 25-72 yaş arasında ve ortalama yaşı $48,98 \pm 11,75$ yıl olan 58 akromegali hastası dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı 36 kadın hasta (%62,1) ve 22 erkek hastadan (%37,9) oluşmuştur. Grupların demografik verileri **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %86,2'si makroadenom, %13,8'sinin mikroadenom olduğu saptanmıştır. Knosp ve Hardy sınıflamasına göre vakalar gruplandığında; evre 0-2 olan non invaziv özellikte %67, evre 3-4 olan invaziv özellikte %33 oranında belirlenmiştir. MR görüntüleme de T2 intensite değerlendirmesinde vakalar hipointens ve hiperintens+ izointens olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Vakaların MR görüntülerinde yaklaşık %60 oranında hipointensite gözlenmişken, hiperintens+ izointens özellikte %40 oranında vaka belirlenmiştir. Optik kiazma basısı değerlendirilen vakalarda %72,4 oranında optik kiazma basısı saptanmazken, %27,6 oranında ise optik kiazma basısı saptanmıştır. Granülasyon özellikleri ve prolaktin boyanma özellikleri açısından seyrek granüle, yoğun granüle GH pozitif (PRL boyanmayan) ve dual

boyanma (GH ve PRL birlikte) özelliklerine göre de gruplandırılan vakalarda sırasıyla %40, %20, %40 oranlarında bulunmuştur.

Tablo 5.1. Hastaların Demografik Verileri

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=58)
Yaş (yıl)	48,98±11,75
Cinsiyet	
- Erkek (%)	22 (37,9)
- Kadın (%)	36 (62,1)
Preop GH ng/ml	7,0 (3,02-20,72)
Preop IGF-1 ng/ml	573 (425,25-792,25)
Preop IGF-1 ULN	1,97 (1,75-2,99)
Postop GH ng/ml	1,6 (0,45-3,40)
Postop IGF-1 ng/ml	243 (179,25-443,75)
Postop IGF-1 ULN	0,98 (0,71-1,67)
Adenom tipi n (%)	
Makroadenom	50 (86,2)
Mikroadenom	8 (13,8)
Knosp evre n (%)	
0	12 (20,6)
1	15 (25,8)
2	12 (20,6)
3	11 (18,9)
4	8 (14,1)
Hardy evre n (%)	
0	1 (1,6)
1	7 (12,0)
2	31 (53,4)
3	11 (18,9)
4	8 (14,1)
Tümör Hacmi (mm ³)	1.2 (0,48-3,07)
Tümör çapı (mm)	15.5 (12-20.25)
T2 intensitesi n (%)	
Hipointens	35 (60)
Hiperintens	18 (31)
İzointens	5 (9)
Optik kiazma basısı n (%)	
Yok	42 (72,4)
Var	16 (27,6)
Hipofiz kanama-infarkt alanları n (%)	
Yok	51 (87,9)
Var	7 (12,1)

Sfenoid sinüs pnömotizasyonu	
Retrosellar	8 (13,8)
Presellar	8 (13,8)
Sellar	42 (72,4)
Tümör granülasyonu n (%)	
Seyrek	23 (40)
Dual (GH+, PRL+)	23 (40)
Yoğun	12 (20)

- Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
- Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin

Operasyon sonrası patoloji preparatlarının immunohistokimyasal değerlendirmelerinde tüm vakalar GH pozitif olarak değerlendirilmiştir. Diğer immunohistokimyasal boyanma özellikleri (prolaktin, e-cadherin, SSTR-2, p21, ki67 ve CD45+ TİL) **tablo 4.2** de belirtilmiştir. Prolaktin pozitif boyanan vakalar %40 oranında bulunmuşken, prolaktin negatif olan vakalar ise %60 oranında bulunmuştur. E-cadherin, SSTR-2, p21, moleküllerinin immun reaktif skorlamaları (IRS) puanlanmıştır. Ki67i %3 ve üzerinde olan vakalar %32,8'ken, %67,2 oranında vaka da ki67i %3 altında bulunmuştur.

Tablo 5.2. Hastaların İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar (n:58)
E-cadherin IRS	6 (0-12)
SSTR2 IRS	5 (2-12)
P21 IRS	6 (3-9)
CD45+ TİL	31,5 (14,5-48,5)
Ki67i	
<%3 n (%)	39 (67,2)
≥%3 n (%)	19 (32,8)

- Değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
- IRS: İmmun Reaktif Skarlama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

4.2. Knosp ve Hardy Evrelemesi ile İnvazyon özelliklerine göre değerlendirilmesi

Hastaların Knosp ve Hardy evrelemesine göre invazivlik açısından cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Hardy sınıflamasına göre evre 3 ve 4 olan invaziv özellikteki olan hasta grubu 43,68 yaş ortalamasına sahipken, non invaziv grupta 52,05 yaş ortalaması bulundu ve istatistiksel olarak invaziv olan grup non-invaziv olan gruba göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,003$). İnvaziv özellik gösteren grup ile non invaziv grup arasında operasyon öncesi GH, IGF-1 ve IGF1 ULN değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Operasyon sonrası GH düzeyleri (ortanca) invaziv özellikteki grupta 3 ng/ml değerindeyken, non invaziv grupta 1,1 ng/ml değerinde olup, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Operasyon sonrası IGF-1 ve IGF-1 ULN değerleri arasında Hardy evresine göre invaziv, non invaziv gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Radyolojik özellikler açısından iki grup arasında yapılan istatistiksel analizlerde beklenildiği gibi tümör çapı ve tümör hacmi değerleri invaziv olan grupta non invaziv olan gruba göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Optik kiazma basısı invaziv olan grupta %57,9 oranında gözlenirken, non invaziv grupta ise %12,8 oranında bulundu ($p<0,001$).

Patolojik boyanma özellikleri karşılaştırıldığında, E-cadherin IRS skoru non invaziv grupta 8, invaziv grupta ise 2 değerinde bulundu, ancak istatistiksel

farklılık anlamlı değere ulaşmadı ($p=0,105$). SSTR2, p21 boyamalarında ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hardy sınıflamasına göre invaziv özellikli gruptaki (evre 3 ve 4) hastaların %52,6'ında (yarısından fazlasında) ki-67i %3 ve üzerindeyken, noninvaziv (evre 0-2) olanların %23,1'inde (dörtte birinden azı) ki67i'nin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($0,024$). Hardy sınıflamasına göre CD45+TİL'in ortalanca değeri invaziv görüntüleme özelliği olanlarda 22 saptanırken, noninvaziv grupta 35 olarak daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,062$) (**Tablo 4.3**).

Knosp evrelemesine göre değerlendirildiğinde, Hardy evrelemesine benzer şekilde, evre 0-2 olan grup ile evre 3-4 olan grup arasında operasyon sonrası GH düzeyleri (ortalanca), tümör çapı, tümör hacmi, optik kiazma basısı, T2 intensitelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.5.). Knosp evrelemesinde Hardy evrelemesinden farklı olarak operasyon öncesi GH, operasyon sonrası IGF-1, IGF-1 ULN düzeyleri (ortalanca) invaziv grupta (evre 3-4) non invaziv gruba (evre 1-2) göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$ sırasıyla). Ayrıca hipofiz kanama-infarakt alanları görülme sıklığı Knosp evrelemesine göre bakıldığında evre 3-4'de daha sık bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,032$) (**Tablo 4.4**).

Tablo 5.3. Hardy evre (0-2) olan hastalarla Hardy evre (3-4) olan hastaların MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması

	Hardy evre 0-2 Non invaziv (n=39)		Hardy evre 3-4 İnvaziv (n=19)		P değeri
Cinsiyet					0,647
Kadın	25(%64,1)		11(%57,9)		
Erkek	14 (%35,9)		8 (42,1)		
Yaş	52,05±9,98		43,68±12,82		0,003*
Preop GH ng/ml	6 (2,3-15,4)		18 (3,7-38,1)		0,096
Preop IGF-1 ng/ml	601 (428-812)		494 (410-620)		0,127
Preop IGF-1 ULN	1,91 (1,75-3,12)		2,21 (1,45-2,66)		0,927
Postop GH ng/ml	1,1 (0,3-2,3)		3 (1,8-6)		0,001*
Postop IGF-1 ng/ml	217 (177-422)		336 (180-588)		0,297
Postop IGF-1 ULN	0,95 (0,68-1,39)		1,29 (1,76-2,32)		0,099
Adenom tipi					
Makro adenom	31	79,5	19	100	0,044*
Mikro adenom	8	20,5	0	0	
Optik kiazma basısı					
Yok	34	87,2	8	42,1	<0,001*
Var	5	12,8	11	57,9	
Sfenoid sinüs pnömotizasyonu					
Retrosellar	4	10,3	4	21,1	0,290
Presellar	7	17,9	1	5,3	
Sellar	28	71,8	14	73,7	
T2 intensitesi					
Hipointens	27	69,3	8	42,1	0,047*
Hiperintens+İzointens	12	30,7	11	57,9	
Hipofiz kanama-infarkt alanları					
Yok	36	92,3	15	78,9	0,201
Var	3	7,7	4	21,1	
Tümör granülasyonu					
Yoğun	9	24	3	15,7	0,138
Dual	18	46	5	26,5	
Seyrek	12	30	11	57,8	
Tümörün vertikal uzanımı					
0	37	94,9	17	89,5	0,446
1	2	5,1	2	10,5	
Tümör hacmi (mm³)	0,7 (0,4-1,2)		3,5 (3-8,1)		<0,001*
Tümör çapı (mm)	13 (10-16)		25 (20-33)		<0,001*

E-cadherin IRS	8 (1-12)	2 (0-8)	0,105
SSTR2 IRS	4 (2-12)	6 (1-12)	0,905
P21 IRS	6 (2-12)	6 (4-8)	0,834
CD45+ TİL	35 (15-61)	22 (13-55)	0,062
	n	%	
Ki67i			
<%3	30	76,9	9
≥%3	9	23,1	10
			47,4
			52,6

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

- Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin, IRS: İmmun Reaktif Skorlama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

Tablo 5.4. Knosp evre (0-2) olan hastalarla Knosp evre (3-4) olan hastaların MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması

	Knosp evre 0+1+2 (n=39)		Knosp evre 3+4 (n=19)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	25	64,1	11	57,9	0,647
Erkek	14	35,9	8	42,1	
Yaş (yıl)	50,49±11,12		45,89±12,69		0,164
Preop GH düzeyi ng/ml	5,2 (2,1-15,4)		17,6 (4-30)		0,029*
Preop IGF-1 ng/ml	567 (427-812)		579 (416-734)		0,631
Preop IGF-1 ULN	1,90 (1,75-2,97)		2,36 (1,35-3,08)		0,747
Postop GH düzeyi ng/ml	1,1 (0,3-2,3)		2,4 (1,8-6)		0,001*
Postop IGF-1 ng/ml	208 (157-357)		441 (269-588)		0,001*
Postop IGF-1 ULN	0,82 (0,64-1,21)		1,51 (1,19-2,43)		<0,001*
Adenom tipi					
Makroadenom	31	79,5	19	100	0,044*
Mikro adenom	8	20,5	0	0	
Optik kiazma basısı					
Yok	36	92,3	6	31,6	<0,001*
Var	3	7,7	13	68,4	
Sfenoid sinüs pnömotizasyonu					
Retrosellar	7	17,9	1	5,3	0,168
Presellar	7	17,9	1	5,3	
Sellar	25	64,1	17	89,5	
T2 intensitesi					
Hipointens	27	69,3	8	42,1	0,047*
Hiperintens+İzointens	12	30,7	11	57,9	
Hipofiz kanama-infarkt alanları					
Yok	37	94,9	14	73,7	0,032*
Var	2	5,1	5	26,3	
Tümör granülasyonu					
Yoğun	8	20,5	4	21	0,089
Dual	19	48,7	4	21	
Seyrek	12	30,8	11	58	
Tümörün vertikal uzanımı					
0	37	94,9	17	89,5	0,591
1	2	5,1	2	10,5	

Tümör hacmi (mm³)	0,7 (0,4-1,25)		3,5 (3-4,95)		<0,001*
Tümör çapı (mm)	13 (10-16)		24 (19-33)		<0,001*
Ecadherin IRS	8 (1-12)		2 (0-8)		0,152
SSTR2 IRS	6 (2-12)		2 (0-12)		0,160
P21 IRS	6 (3-9)		6 (3-8)		0,802
CD45+ TİL	35 (15-55)		22 (13-37)		0,121
Ki67i	n	%	n	%	
<%3	27	69,2	12	63,2	0,644
≥%3	12	30,8	7	36,8	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

- Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin, IRS: İmmun Reaktif Skorlama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

4.3. Granülasyon Boyanma Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda akromegali hastalarının granülasyon ve boyanma özellikleri yakın zamanda değiştirilen WHO patoloji sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir (35,52). Bu sınıflamada somatotrop adenomlar; yoğun granüllü adenomlar, seyrek granüllü olarak ve önceki yıllarda yapılan ayrımlardan farklı olarak GH ve PRL pozitif boyanma özelliği gösteren mammosomatotrop adenom ve mix somatotrop-laktotrop adenomlar olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda prolaktin pozitif boyanan adenomlar tek bir grup altında değerlendirilmiştir. Bu üç grubun yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası IGF1, IGF1/ULN, GH değerleri, radyolojik ve patolojik boyanma özellikleri **tablo 4.5** de gösterilmiştir. Tümör granülasyon özellikleri ve prolaktin boyanma özelliği açısından üç grup arasında yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1, IGF1 ULN değerleri arasındaki yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Hastaların makroadenom/mikroadenom olma oranlarına bakıldığında, seyrek granüle grupta %100, dual boyanan grupta %78,3, yoğun granüle grupta ise %75 oranında makroadenom bulundu (p=0,036). İstatistiksel olarak yapılan çoklu analizde seyrek granüle grup ile yoğun granüle grupta (p=0,034) ve seyrek granüle grup ile dual boyanan grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,049). Ancak yoğun granüle grup ile dual boyanan grupta fark saptanmadı (p>0,05).

Radyolojik özellikler açısından yapılan değerlendirmede, Knosp ve Hardy evrelemelerine göre invazivlik özellik, hipofiz kanama-infarkt alanları, sfenoid sinüs pnömotizasyon, tümörün verikal uzanımı ve T2 intensite özellikleri karşılaştırıldığında bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tümör granülasyonu açısından yoğun, seyrek ve dual boyanan hastaların tümör hacmi ve tümör çapı değerleri arasında fark saptanmıştır ($p=0,018$, $p=0,040$, sırasıyla). Tümör hacmindeki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma (post hoc) ile incelendiğinde; seyrek granüllü boyanan gruptaki dual boyanan gruptakine göre hacminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,018$). Tümör çapındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma (post hoc) ile incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tümör granülasyonu açısından yoğun, seyrek ve dual boyanan hastalarda CD45+ TİL ve Ki67i arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). SSTR2 IRS ortalama değeri seyrek granüle grupta 3, yoğun granüle grupta 8 ve dual boyanan grupta ise 4 olarak bulundu. SSTR2 IRS değerleri açısından üç grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). P21 IRS ortalama değeri seyrek granüle grupta 8, yoğun granüle grupta 4 ve dual boyanan grupta ise 4 olarak bulundu. P21 IRS değerleri, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$).

Tümör granülasyonu yoğun, seyrek ile GH ve PRL dual olan hastaların tümör dokusunda immunohistokimyasal boyanmada e-cadherin IRS değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma (post hoc) ile incelendiğinde; tümör granülasyonu seyrek olan hastaların e-cadherin IRS değerleri hem yoğun hemde dual gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p= 0,001$, $p= 0,011$, sırasıyla). Yoğun granüle olan grup ve dual boyanan grup arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 5.5.Tümör boyanma ve granülasyon özelliklerinin hastaların yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1 düzeyleri, MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması

	DGSA(n:12)	Dual(n:23)	SGSA(n:23)	P değeri
Cinsiyet				0,299
Kadın	6(%50)	17 (%73,9)	13 (%56,5)	
Erkek	6 (%50)	6 (%26,1)	10 (%43,5)	
Yaş	52,50±12,21	50,78±11,42	45,35±11,34	0,149
Preop GH ng/ml	18,80 (2,85-41,25)	6 (21,1-15,5)	6,90 (3,40-22,90)	0,337
Preop IGF-1 ng/ml	557 (472,5-720,7)	543 (419-812)	594 (427-793)	0,985
Preop IGF-1 ULN	2,19 (1,63-2,79)	1,94 (1,75-2,55)	2,21 (1,73-3,16)	0,948
Postop GH ng/ml	4,25 (0,82-7,57)	1,60 (0,60-2,40)	7,42 (0,30-2,40)	0,190
Postop IGF1 ng/ml	368,5 (221,5-608,2)	208 (169-416)	269 (148-452)	0,141
Postop IGF-1 ULN	1,31 (0,91-2,29)	0,82 (0,65-1,45)	1,19 (0,64-2,06)	0,102
Adenom tipi				0,036*
Makroadenom	9 (%75)	18 (%78,3)	23 (%100)	
Mikroadenom	3 (%25)	5 (%21,7)	0 (%0)	
Hardy Evreleme				0,138
Evre 0-2	9 (%75)	18 (%78,3)	12 (%52,2)	
Evre 3-4	3 (%25)	5 (%21,7)	11 (%47,8)	
Knosp Evreleme				0,089
Evre 0-2	8 (%66,7)	19 (%82,6)	12 (%52,2)	
Evre 3-4	4 (%33,3)	4 (%17,4)	11 (%47,8)	
Optik kiazma basısı				0,063
Yok	11 (%91,7)	18 (%78,3)	13 (%56,5)	
Var	1 (%8,3)	5 (%21,7)	10 (%43,5)	
Sfenoid sinus pnömatizasyonu				0,774
Retrosellar	3 (%25)	2 (%8,7)	3 (%13)	
Presellar	1 (%8,3)	4 (%17,4)	3 (%13)	
Sellar	8 (%66,7)	17 (%73,9)	17 (%74)	
T2 intensite				0,507
Hipointens	9 (%75)	13 (%56,5)	13 (%56,5)	
Hiperintens+İzointens	3 (%25)	10 (%43,5)	10 (%43,5)	
Hipofiz kanama-infarkt alanları				0,259
Yok	11 (%91,7)	22 (%95,7)	18 (%78,3)	
Var	1 (%8,3)	1 (%4,3)	5 (%21,7)	
Tümörün Vertikal Uzanımı				1,000
0	11 (%91,7)	21 (%91,3)	22 (%95,7)	
1	1 (%8,3)	2 (%8,7)	1 (%4,3)	
Tümör Hacmi (mm³)	1,02 (0,4-0,87)	0,8 (0,3-1,5)	3 (0,7-4,6)	0,018*
Tümör çapı (mm)	13,5 (9,25-20)	14 (10-18)	18 (14-26)	0,040*
E-cadherin IRS	12 (7,5-12)	8 (1-2)	1 (0-2)	<0,001*
SSTR2 IRS	8 (6-12)	4 (2-12)	3 (1-12)	0,109

p21 IRS	4 (2-7,5)	4 (2-9)	8 (4-12)	0,103
CD45+ TİL	35 (21-53,2)	31 (15-50)	25 (12-44)	0,585
Ki67i				
<%3	10 (%83,3)	15 (%65,2)	14 (%60,9)	0,391
≥%3	2 (%16,7)	8 (%34,8)	9 (%39,1)	

- * p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
- Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
 - Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
 - Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin, IRS: İmmun Reaktif Skrolama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

4.4. Ki67i'ne göre özelliklerin değerlendirilmesi

Ki67i <%3 olan 39 vaka saptanmışken, ki67i ≥ %3 ise 19 vaka saptandı. Ki67 <%3 olan vakaların yaşlarının (ortanca 55 (45-61)), ki67i≥3 olan vakalara göre (38 (28-46)) daha yüksek olduğu saptandı (p=0,001). Ki67 <%3 olan vakaların e-cadherin IRS değeri (8 (2-12)), ki67 ≥ %3 olan vakaların e-cadherin IRS değerine (1 (0-6)) göre belirgin olarak düşüktü (p=0,004). Ki67i <%3 olan vakaların tümör hacimleri (1,05 (0,4-3)) ile ki67i ≥ 3 olan vakaların tümör hacimleri (1,4 (0,5-3,5)) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,095).

4.5. T2 intensite özelliklerine göre karşılaştırma

Hastalar MR görüntülemesinde T2 intensite özellikleri değerlendirilerek hipointens ve hiperintens+izointens özelliklerine göre iki gruba ayrılmıştır. Hipointens grupta 35 (%60,3), hiperintens+ izointens grupta ise 23 (%39,7) vaka değerlendirilmiştir. Bu iki grubun yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası IGF-1, IGF-1/ULN, GH değerleri, radyolojik ve patolojik boyanma özellikleri **tablo 4.6** da gösterilmiştir.

T2 intensitesi, hipointens ve hiperintens +izointens olarak iki grupta incelenen hastaların cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Hipointens ve hiperintens+izointens

grupları arasında operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1 ve IGF1 ULN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hiperintens+ izointens olan grupta %95,7 oranında makroadenom, hipointens olan grupta ise bu oran %80 olmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,129$). Hardy ve Knosp evrelemelerine göre invaziv özellik açısından hiperintens+ izointens olan grupta %47,8 oranında invazyon (evre 3-4) saptanırken, hipointens olan grupta bu oran %22,9 olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,047$). Optik kiazma basısı hiperintens+ izointens grupta %47,8, hipointens grupta ise %14,3 oranında değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$).

T2 intensite grupları arasında tümör granülasyon ve prolaktin boyanma özellikleri açısından karşılaştırıldığında hipointensite; seyrek granüle grupta %37,1, yoğun granüle grupta %25,8, dual boyanan grupta ise bu oran %37,1 olarak bulundu. Hiperintensite+ izointensite ise seyrek granüle grupta %43,5, yoğun granüle grupta %13, dual boyanan grupta ise bu oran %43,5 olarak bulundu. Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı sonuç saptanmadı ($p>0,05$). Hiperintens +İzointens olan gruptaki hastaların tümör hacmi ve tümör çapı hipointens grubuna göre daha yüksekti ($p=0,015$, $p=0,010$ sırasıyla).

İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri açısından hiperintens+izointens grup ile hipointens grup arasında yapılan karşılaştırma da SSTR2 IRS, p21 IRS ve CD45+ TİL arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipointens olan grupta e-cadherin IRS ortalanca değeri 8'iken, hiperintens+ izointens grupta ise ortalanca değer 2 olarak bulundu, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,150$). Hipointens olan grupta %25,7 oranında ki67i %3 ve üzerinde bulunmuşken, hiperintens+ izointens grupta ise bu oran %43,5 olarak bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,159$).

Tablo 5.6. Hipointens ve Hiperintens +İzointens olan hastaların yaş, cinsiyet, operasyon öncesi ve sonrası GH, IGF1 düzeyleri, MR ve boyanma skorlarının karşılaştırılması

	Hipointens (n=35)		Hiper+izointens (n=23)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	24	68,6	12	52,2	0,208
Erkek	11	31,4	11	47,8	
Yaş (yıl)	50,00±12,11		47,43±11,25		0,421
Preop GH düzeyi ng/ml	6,9 (2,3-20)		9,3 (3,5-25,5)		0,727
Preop IGF1 ng/ml	543 (427-793)		601 (491-792)		0,818
Preop IGF1 ULN	1,91 (1,78-2,97)		2,36 (1,45-3,08)		0,805
Postop GH düzeyi ng/ml	1,4 (0,5-3,3)		1,9 (0,3-4,8)		0,479
Postop IGF-1 ng/ml	270 (177-440)		218 (182-452)		0,975
Postop IGF-1 ULN	1,04 (0,68-1,88)		0,95 (0,75-1,51)		0,930
Adenom tipi					
Makro adenom	28	80	22	95,7	0,129
Mikro adenom	7	20	1	4,3	
Hardy evre					
0 +1+2	27	77,1	12	52,2	0,047*
3+4	8	22,9	11	47,8	
Knosp evre					
0 +1+2	27	77,1	12	52,2	0,047*
3+4	8	22,9	11	47,8	
Optik kiazma basısı					
Yok	30	85,7	12	52,2	0,005*
Var	5	14,3	11	47,8	
Sfenoid sinüs pnömotizasyonu					
Retrosellar	4	11,4	4	17,4	0,635
Presellar	6	17,1	2	8,7	
Sellar	25	71,4	17	73,9	
Tümör granülasyon					
Yoğun	9	25,8	3	13	0,507
Seyrek	13	37,1	10	43,5	
Dual	13	37,1	10	43,5	
Hipofiz kanama-infarkt alanları					
Yok	31	88,6	20	87	1,000
Var	4	11,4	3	13	
Tümörün vertikal uzanımı					
0	34	97,1	20	87	0,290
1	1	2,9	3	13	

Tümör hacmi (mm³)	1 (0.4-1.6)		1,6 (0.8-4.6)		0,015*
Tümör çapı (mm)	14 (10-18)		18 (13-28)		0,010*
E-Cadherin IRS	8 (1-12)		2 (0-8)		0,150
SSTR2 IRS	6 (2-12)		3 (1-12)		0,562
P21 IRS	4 (2-9)		6 (4-9)		0,505
CD45+ TİL	31 (13-48)		32 (15-55)		0,662
Ki67i					
<%3	26	74,3	13	56,5	0,159
≥%3	9	25,7	10	43,5	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

- Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ortanca (%25-%75 çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.
- Numerik Veriler Karşılaştırması Student's t test/Mann Whitney U test, kategorik verilerin karşılaştırması ise Ki Kare Testi ile yapılmıştır.
- Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin, IRS: İmmun Reaktif Skorlama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

4.6. Korelasyon Analizleri

Akromegali hastalarının operasyonda elde edilen patoloji preparatlarında immunohistokimyasal boyamayla e-cadherin IRS, SSTR2 IRS, P21 IRS ve CD45+ TİL değerlendirmeleri ile ilgili korelasyon analiz sonuçları **tablo 4.7** da verilmiştir. E-cadherin IRS ile SSTR2 IRS boyamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0,282$ $p=0,032$). E-cadherin IRS ile p21 IRS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,531$ $p=0,001$). Ayrıca e-cadherin IRS ile ki67i arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0,270$ $p=0,041$). E-cadherin ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r= 0,363$ $p=0,005$). Tümör çapı ile E-Cadherin IRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.357$, $p=0.006$). Tümör hacimleri ile e-cadherin IRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.379$ $p=0,003$). E-cadherin ile operasyon öncesi GH, IGF-1, IGF-1 ULN ve operasyon sonrası GH, IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

SSTR2 IRS değerleri ile yukarıda bahsedilen e-cadherin IRS ile pozitif korelasyon ilişkisi dışında, preop IGF1 ve preop IGF1 ULN değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($r=0.279$ $p=0,034$ ve $r=0.376$ $p=0,004$, sırasıyla). P21 IRS ile e-cadherin IRS ile pozitif korelasyon ilişkisine ilave olarak,

yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ilişkisi saptandı ($r=-0,320$ $p=0,014$). CD45+ TİL ile değerlendirilen diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Tümör hacmi ile yaş arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon, operasyon öncesi ve sonrası GH ile operasyon sonrası IGF-1 değerleri ile de pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi bulundu ($r=-0,360$ $p=0,005$ ve $r=0,324$ $p=0,013$ ve $r=0,532$ $p=0,001$ ve $r=0,300$ $p=0,022$, sırasıyla).

Tablo 5.7. E-cadherin IRS, SSTR2 IRS, P21 IRS ve TİL'lerin korelasyon analiz sonuçları

	E-cadherin IRS		SSTR2 IRS		P21 IRS		CD45+ TİL		Tümör Hacmi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
E-cadherinIRS	.	.	0,282	0,032*	-0,531	0,001*	0,038	0,775	-0,379	0,003*
SSTR2IRS	0,282	0,032*	.	.	-0,163	0,222	0,072	0,589	-,120	0,368
P21IRS	-0,531	0,001*	-0,163	0,222	.	.	0,228	0,086	0,188	0,158
CD45+ TİL	0,038	0,775	0,072	0,589	0,228	0,086	.	.	-,116	0,388
Ki67i	-0,270	0,041*	0,044	0,745	0,155	0,244	0,188	0,158	0,137	0,304
Yaş	0,363	0,005*	0,005	0,970	-0,320	0,014*	-0,106	0,428	-0,360	0,005*
Preop GH ng/ml	-0,021	0,874	0,245	0,063	-0,095	0,478	0,155	0,247	0,324	0,013*
Preop IGF1 ng/ml	0,105	0,433	0,279	0,034*	-0,238	0,072	0,138	0,303	-0,110	0,411
Preop IGF1 ULN	0,019	0,889	0,376	0,004*	-0,036	0,791	0,029	0,830	.	.
Postop GH ng/ml	-0,002	0,990	0,052	0,700	0,059	0,660	0,095	0,480	0,532	0,001*
Postop IGF1 ng/ml	0,128	0,337	0,023	0,865	0,010	0,939	0,212	0,111	0,300	0,022*
Tümör hacmi (mm ³)	-0,379	0,003*	-0,120	0,368	0,188	0,158	-0,135	0,311	.	.
Tümör çapı (mm)	-0,357	0,006*	-0,132	0,325	0,210	0,113	-0,135	0,311	0,944	0,001*

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

• Spearman's Korelasyon Katsayısı

• Preop: Operasyon öncesi, postop: Operasyon sonrası, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin Benzerli Büyüme Faktörü-1, PRL: Prolaktin, IRS: İmmun Reaktif Skorlama, SSTR-2: Somatostatin Reseptör 2, CD45+ TİL: CD45+ Tümör infiltre eden lenfositler, ki67i: ki67 indeksi

6. TARTIŞMA

Akromegali, kontrolsüz olarak GH ve IGF-1 salınımı sonrası ortaya çıkan ve vücutta birçok doku ve organda büyümeye sebep olan kronik bir hastalıktır. Hastada kardiyak hastalıklar, eklem rahatsızlıkları, uyku apne sendromu, kolon neoplazileri, metabolik hastalıklar, hipertansiyon gibi ek hastalıklara neden olmakta ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (24,39). Akromegali olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tanı koymada önemli olmakla beraber, MR görüntüleme özellikleri (tümörün boyutu, invazivliği, kitle etkileri) ve histopatolojik boyanma özellikleri tanı için önemli olduğu gibi, hastalığın seyri için de önem arz etmektedir. Literatürde akromegali hastalığının MR görüntüleme özellikleri ve immunohistokimyasal boyanma özelliklerinin birbiriyle ve hastalığın prognozu ile ilişkileri araştırılmıştır (5,8,54,63,79,80). MR görüntülerinde invazyonla ilişkilendirilen Knosp ve Hardy sınıflamalarına göre evresinin ileri olması, T2 sinyal intensitesinin hipointens olmaması, ki67i'nin yüksek olması, seyrek granülasyon özelliği göstermesinin daha kötü seyir ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,6,8,63,71,80). Çalışmamızda daha önce tedavi almamış (cerrahi, medikal, radyoterapi) naif akromegali hastalarının operasyon öncesi hipofiz bezi MR özellikleri (tümör hacmi, tümör çapı, Knosp ve Hardy evrelemesi, T2 intensitesi, optik kiazma basısı, hipofiz kanama-infarkt alanları, sfenoid sinüs pnömozasyonu) ve operasyonda elde edilen tümör dokusundaki histopatolojik özellikleri (GH, PRL boyanma özellikleri, granülasyon paternleri, e-cadherin, SSTR-2, p21, ki67, CD45+TİL)

her hasta için değerlendirilmiştir. MR görüntüleme özellikleri, immünohistokimyasal özellikleri, hasta yaşı, operasyon öncesi ve sonrası IGF-1, GH ölçümleri ile aralarındaki ilişki incelenmiştir. İnvazyon, agresif seyir ile ilişkili olabilecek Knosp ve Hardy evrelemeleri, T2 sinyal intensitesi, tümör hacmi vb MR görüntüleme özellikleri ve granülasyon paterni, ki67i yüksek olması ile çalışmamızda araştırılan e-cadherin, SSTR-2, p21, ki67i, CD45+ TİL vb immünohistokimyasal boyanma özellikleri arasındaki ilişkinin araştırılması ve böylece immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin tümör invazyonu, agresifliği için belirteç olma potansiyeli araştırılmıştır.

Çalışmamızda, tedavi naif, opere akromegali hastalarının patoloji preparatlarındaki e-cadherin boyanma skoru, literatürde daha kötü seyirle ilişkili olduğu bildirilen seyrek granüllü, ki-67i'i yüksek, daha büyük hacimdeki tümörü olan hastalarda belirgin olarak düşük bulunmuştur. E-cadherin sitoplazmik membranda bulunan, tümör baskılayıcı özelliği bulunan hücreler arası yapışma yeteneğini sağlayan bir moleküldür. E-cadherin'in sentezindeki azalmanın meme ve akciğer solid tümörlerinde artmış invazivlik ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9,10). GH salgılayan adenomlarda e-cadherin kaybı ile tümör agresifliği arasında ilişki literatürde araştırılmış olup, çoğunlukla e-cadherin kaybının tümör davranışında agresifliğe yol açabileceği iddia edilmiştir (4,5,11,64). Literatürdeki yayınlarda invaziv GH salgılayan adenomlarda e-cadherin ekspresyon kaybı gösterilmiş olmakla beraber, bu konuda yapılmış ilk çalışmalardan biri olan Kawamoto ve arkadaşlarının (64) yaptıkları 30 vakadan oluşan çalışmada kavernoöz sinüs invazyonu varlığı ile ilişkisi bulunmamıştır. E-

cadherin ekspresyon düzeyleri GH salgılayan adenomların granülasyon yoğunlukları ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda somatotrop tümörler yoğun ve seyrek granüle olarak gruplanmış, yoğun granülasyon gösteren adenomlarda e-cadherin ekspresyon düzeyleri yüksek bulunurken, seyrek granüle adenomlarda ise e-cadherin ekspresyon düzeyleri düşük veya hiç olmadığı bildirilmiştir (4,5,7,12,81,82). WHO pitnet sınıflaması yakın zamanda değişmiş ve çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak, akromegali hastaları seyrek ve yoğun granülasyon gösteren somatotrop tümörler ile GH, PRL birlikte dual boyanan (mammosomatotrop ve mix somatotrop, laktotrop tümörleri içeren) olmak üzere üç grupta incelenmiştir (35). Soukup ve arkadaşları (63) tarafından 293 akromegali vakasının incelendiği çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, seyrek granülasyon özelliği gösteren grupta e-cadherin skorunun yoğun granülasyon ve dual boyanma özelliği gösteren gruplara göre çok belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Diğer yandan çalışmamızda mammosomatotrop ve miks somatotrop ve laktotrop adenomları içeren dual grupta e-cadherin düzeyinin düşük olmadığı da dikkatimizi çekmiştir.

E-cadherin ekspresyonu ile agresiflik kriteri olarak ta kabul edilen ki67i arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır (63,83). Bu çalışmalarda genellikle tedaviye yanıtla olan ilişki araştırılmıştır. Puig-Domingo ve arkadaşlarının (83) yüz akromegali vakasını içeren çalışmalarında birçok immünohistokimyasal boyama ve RT-qPCR gen analizleri ile genetik molekülün somatostatin analog tedavisine yanıtta ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, adenomun agresif özellik taşıdığına işaret

edebilen ki67i ile e-cadherin ekspresyon düzeyleri arasında negatif korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Çalışmamızda da ki67 indeksi ≥ 3 üzerinde olan hastalarda E-cadherin düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır ve bu sonuç tümör agresifliği açısından dikkat çekici bulunmuştur.

Çalışmamızda tümör boyutları arttıkça e-cadherin ekspresyon düzeylerinde anlamlı olarak azalma saptanmıştır. İnvaziv özellik gösterme açısından ise e-cadherin IRS skorunun invazivliği gösteren Hardy ve Knosp evresi yüksek olanlarda olmayan hastalara göre daha düşük olduğu, ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadığı görülmüştür. Venagas-Moreno ve arkadaşları (4) tarafından yapılan 55 akromegali hastasının dahil edildiği çalışmada, e-cadherin ekspresyon düzeyleri ile adenomların boyutları, Knosp evresine göre invazivlik özellikleri değerlendirildiğinde; e-cadherin zayıf ya da hiç eksprese edilmeyen adenomların boyutlarının daha büyük olduğu ve e-cadherin ekspresyon düzeyi yüksek olan grupta invazivliğin diğer gruplara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Özetle daha büyük ve invaziv tümörlerin e-cadherin ekspresyonlarının azaldığı düşünülmektedir (4,5,66).

E-cadherin ekspresyonunda artış ile SSTR2 ekspresyonunda artış arasında ilişki literatürde gösterilmiştir (5,63,83). SSTR2'nin biyolojik etkilerinin hipofiz bezinde hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun gelişmesinde, ayrıca GH, PRL, ACTH salgılanmasının inhibe edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (13). SSTR'leri (özellikle SSTR2 ve SSTR5) somatostatin analogları kullanılarak, hipofiz tümörlerindeki hücre büyümesini ve aşırı hormon salınımını inhibe edilmesinde rol oynamaktadırlar. SSTR2 molekülü özellikle akromegali medikal

tedavisinde ilk basamak olarak kullanılan somatostatin analog tedavisine yanıt açısından incelenmiş olup, ayrıca e-cadherin ile ilişkisi tedavi açısından da irdelenmiştir (4). SSTR2' ye bağlanan ligandin, e-cadherini defosforile ederek e-cadherin foksiyonunu geri getiren enzimi de aktive ettiği gösterilmiştir (14). Çalışmamızda e-cadherin IRS ile SSTR2 IRS arasında pozitif anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmuştur ve literatürdeki çalışmaları desteklemektedir (5,83). Ancak bu moleküller arasında anlamlı ilişki bulamayan çalışmalar da literatürde gösterilmiştir (4).

P21 hücrelerin büyümesi, farklılaşması, yaşlanması, DNA onarımı gibi fizyolojik süreçlerde etkinlik gösteren sikline bağımlı kinaz inhibitörü olarak, büyüme hormonu salgılayan adenomlarda histopatolojik olarak araştırılmış bir moleküldür. Hücre döngüsünün her aşamasındaki siklinleri ve sikline bağımlı kinaz moleküllerini etkiler, hücre döngüsünü düzenler, kontrolsüz çoğalmayı da engelleyen tümör baskılayıcı bir proteindir (15). Daha önce yapılmış çalışmalarda p21 düşüklüğünün daha agresif fenotipli adenomlarla ilişkili olduğu bildirilmişken (8), yakın zamanda Manojlovic-Gacic ve arkadaşlarının (16) çalışmasında önceki çalışmalardan farklı olarak nükleer p21 immünohistokimyasal boyanma düzeyinin seyrek granüle adenomlarda yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar nükleer p21 immünohistokimyasal boyanma düzeyindeki artışın hücre döngüsünü durdurarak hücrelerin çoğalmasının engellemek amaçlı kompensatuar bir artış olabileceğini iddia etmişlerdir. Çalışmamızda p21 düzeylerinin araştırdığımız agresifliğe işaret eden belirteçlerle genel olarak ilişkisi bulunmamış, ilerleyen yaşla p21 skorunun azaldığı saptanmıştır. Fakat, ilginç olarak düşük olması agresif özelliklerle

ilişkilendirilen e-cadherin ile nükleer p21 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, tümör dokusundaki nükleer p21 ekspresyon düzeyinin agresiflik ile ilişkisinin daha iyi tanımlanmasını sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

E-cadherin ekspresyonu düşük olan akromegali hastalarında seyrek granüllü somatotrop adenomların daha sık olduğu, tümör boyutunun daha büyük olduğu ve ki67i yüksek bulunduğu çalışmamızda saptanmış ve bu nedenle e-cadherin ekspresyon düşüklüğünün daha agresif tümörlere işaret ettiği düşünülmüştür. Son yıllarda üzerinde çalışılan e-cadherin molekülü; sitoplazmik membran proteini olup, tümör baskılayıcı fonksiyonu mevcuttur. Malign neoplazilerde epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinde, hücrelerde e-cadherin kaybı gösterilmiş ve tümör hücrelerinin invazyon yeteneklerinde artış görülmüştür. E-cadherin proteini epitel hücrelerinin birbirlerine bağlanma ve polarite oluşumundan sorumludur (4,5). Hücreler arası bu fiziksel bağlantının bozulması (e-cadherin sentezinin azalması) epitel hücrelerinin mezenkimal alanına geçişlerine ve bu hücrelerin hareketlilik kazanmasına sebep olan bir süreçtir. Bu süreç (EMT) malignitelerde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (5). Özetle immunohistokimyasal boyama yöntemi ile e-cadherin düşüklüğünün gösterilmesinin tümörün agresif özellikler taşıdığı yönünde önemli olabilecek bir belirteç olduğunu ve daha yaygın olarak kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda akromegali hastalarının granülasyon ve boyanma özellikleri 2017 ve 2022 WHO patoloji sınıflandırmalarına göre değerlendirilmiştir (35,52). 2022 WHO sınıflandırmasında önceki sınıflandırmalardan farklı olarak

isimlendirme değişikliğine gidilerek hipofiz ‘adenom’ tabiri yerine hipofiz nöroendokrin tümörü (PitNET) ismi kullanılmıştır. Bu tezde geleneksel ‘adenom’ terimi kullanılmıştır. Yeni sınıflamada adenohipofizin hormon salgılayan hücreleri nöroendokrin kökenli hücreler olup altı hücre tipinden oluşmaktadırlar. Somatotroplar, laktotroplar, mammosomatotroplar ve tirotroplar pit1 soyundan, kortikotroplar tpit soyundan ve gonadotroplar sf1 soyundan olmak üzere sınıflandırılmışlardır. 2017 WHO sınıflamasından farklı olarak ise mammosomatotroplar ve mixed somatotrop-laktotroplar ayrı gruplar olarak değerlendirilmiştir (35). 2017 yılında tanımlanan WHO sınıflamasında seyrek ve yoğun granüle somatotrop adenomlara ilave olarak ‘büyüme hormonu ve prolaktin’ birlikte pozitif boyanan adenomlar (mammosomatotrop adenom ve mixed somatotrop-laktotrop adenom olmak üzere) sınıflamaya dahil edilmiştir. Mamosomatotrop adenomlar tek bir hücre popülasyonundan olup hem GH hem de prolaktin sentezlerken, mixed somatotrop-laktotrop adenomlar ise iki farklı hücre popülasyonundan olup hem somatotrop hücreler hem de laktotrop hücreler içermektedir (36). Çalışmamızda GH ve prolaktin pozitif boyanan adenomlar tek bir grup altında değerlendirilmiştir. Literatürde yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda, seyrek granüle somatotrop adenomların yoğun granülasyon gösteren adenomlara göre daha büyük ve daha invaziv olduğu bildirilmiştir (8,63). Prolaktin pozitif boyanan somatotrop adenomlar ile akromegali remisyonu arasındaki ilişkiyle ilgili literatürde farklı sonuçlarda çalışmalar mevcuttur. Somatotrop adenomlarda prolaktin boyanmasının pozitif olması bazı çalışmalarda hastalık remisyonunda negatif öngörücü olduğu gösterilmiştir (84,85). Bazı

Çalışmalarda ise pozitif remisyon ngrcs olduğu bildirilmiştir (86). Akromegali hastalarında seyrek, yoğun ve dual (GH ve PRL birlikte) grupların özelliklerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır (54). Çalışmamızda, dual boyanan adenomlarda, MR görüntüleme ve immünohistokimyasal değerlendirmelere göre invazivlik, agresiflik ile ilişkilendirilen özellikler bulunmamıştır. Bu nedenle, seyrek granüle adenomların aşağıda da tarışıldığı gibi daha agresif özellik taşıyabileceği, buna karşın GH ve PRL pozitif boyanma özelliğinin daha kötü seyirle ilişkili olmayabileceği düşünülmüştür. Seyrek granülasyon boyanma özelliği gösteren adenomların hepsi makroadenomken, yoğun granülasyon özellik gösteren adenomların %75 ve dual boyananların (GH+, PRL+) %78'nin makroadenom olduğu görülmüştür. Tümör hacmi ve tümör çapı ölçümünün seyrek granüllü grupta, yoğun granüllü ve dual boyanan gruplara göre daha büyük olduğu bulunmuştur. Dehghani ve arkadaşları (54) tarafından yapılan, 71 akromegali vakasının tümör granülasyon yoğunluğu ve prolaktin pozitif boyanma özelliklerinin tümör boyutları, adenom invazivliğinin incelendiği çalışmada; tümör çapları ve invazyon oranları seyrek granüle grupta diğer iki gruba göre (yoğun granüle grup ve prolaktin pozitif boyanan dual grup) daha büyük bulunmuştur. MR görüntülemede Knosp sınıflamasına göre evre 3-4 olan adenomların sıklığı seyrek granüllü grupta %58, yoğun granüllü grupta %21, dual boyanan grupta %21 olarak bulunmuş olup, Hardy evrelemede de yaklaşık olarak benzer bulunmuştur. Seyrek granüllü grup diğer gruplara göre daha yüksek oranda invaziv adenom görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Literatürde benzer çalışmalarda seyrek granüllü adenomlarda daha

fazla invaziv özellik gösterilmiş olup, çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı sayıda olması istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür (54).

Çalışmamızda akromegali hastalarının MR görüntülemelerindeki invazivlik ve immunohistokimyasal boyanma özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu amaçla yaygın olarak Hardy ve Knosp evrelemeleri kullanılmaktadır. Literatürde Hardy ve Knosp evrelemesi akromegali hastalarında tümör boyutunu, morfolojisinin değerlendirilmesinde ve cerrahi yaklaşım (rezektabilite) açısından da her ikiside bilgi sağlamaktadır. Hardy evrelemesi tümörün sella içinde büyüme durumu ve suprasellar genişlemeye odaklanırken, Knosp evrelemesinde, internal karotid orjin alınarak tümörün parasellar genişlemesi değerlendirilerek kavernöz sinüs invazyon riski belirlenmektedir. Çalışmalarda her iki evrelemenin de kullanıldığı görülmektedir (49,50). Ancak yakın zamanda yayımlanan Araujo-Castro ve arkadaşlarının (87) hipofiz adenomu olan 228 vakadan oluşan çalışmalarında Knosp ve Hardy evrelemelerine göre cerrahi kür tahmininde; Knosp evrelemesi ile anlamlı sonuç bulunmuşken, Hardy evrelemesinde anlamlılık bulunamamıştır. Çalışmada özetle cerrahi remisyon oranlarını öngörmede kavernöz sinüs invazyonunu ön planda değerlendirmesinden dolayı, Knosp evrelemesi, Hardy evrelemesine göre üstün tutulmuştur. Çalışmamızda hipofiz adenomunun MR görüntüleme özellikleri her iki evrelemeye göre sınıflandırılmıştır. Knosp sınıflamasına göre evre 3-4 olan hastalarda operasyon öncesi, sonrası GH ve operasyon sonrası IGF-1 ULN düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca MR görüntülemesinde hipofiz

kanama-infarkt alanları görölme sıklığı Knosp sınıflamasına göre evre 3-4 olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Hipofizer apopleksi; hipofiz adenomunda hemoraji veya infarkt sonrası ani gelişen baş ağrısı, kusma, görme bozuklukları, mental durum değişiklikleri gibi klinik gelişmesi ile ortaya çıkabilmektedir (76).Çalışmamızda ki vakalarda hipofizer kanama-infarkt alanları izlenen hastaların apopleksi kliniği gösterip göstermediği bilinmemektedir. Diğer yandan Hardy sınıflamasına göre ise evre 3-4 olan akromegali hastalarının yaşlarının daha genç, postop GH düzeylerinin daha yüksek, ki67i'lerinin artmış olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Hardy evrelemesine göre ileri evre görüntüleme özelliği olanların, dolayısıyla radyolojik olarak invaziv özellikli tümörü olan hastaların, olmayanlara göre daha genç yaşta oldukları saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde tümör boyutu ile yaşın arasında ters ilişki olduğu, yani tümör kitlesinin boyutu arttıkça tanı yaşının düşmekte olduğu gösterilmiştir (6,88,89). Hipofiz makroadenomlarının mikroadenomlara göre daha genç yaşta tanı aldıkları ve çalışmamıza benzer şekilde tanı anında büyüme hormonu düzeyleri ile tümör boyutu arasında pozitif ilişki olduğu da belirtilmiştir (88). Daha genç yaşta saptanan büyük tümörlerin adenomun agresif özellikte olduğuna işaret edebileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu salgılayan adenomların tanı aldığıında sıklıkla makroadenom oldukları bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da invaziv özellikteki adenomların tamamı makroadenom olup, invaziv olmayan adenomlarda makroadenom saptanma oranı %79,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda literatürle benzer olarak Hardy evrelemesine göre invaziv

özellikteki hipofiz adenomların, invaziv olmayan adenomlara göre daha yüksek ki67 indeksine sahip olduğu gösterilmiştir (17,79,80,90). İnvaziv özellikli gruptaki (evre 3 ve 4) hastalarımızın yarısından fazlasında (%53'ünde) ki-67i %3 ve üzerindeyken, noninvaziv (evre 0, 1 ve 2) olanların dörtte birinden azında (%23'ünde) ki67i'nin yüksek olduğu saptanmıştır. Ki67i $\geq$ %3 olmasının tümör agresifliği için 'potansiyel bir belirteç' olabileceği bildirilmektedir (71). Hipofiz tümör hücrelerindeki büyüme potansiyeli ile ilişkili olduğu literatürde de araştırılmış, ki67i ekspresyon düzeyi artışının tümör invazivliği ve nüks oranlarında artış olabileceği iddia edilmiştir (80). Çalışmamızda tümör hacmi ki67 indeksi yüksek olan hastalarda artmış olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı sınıra ulaşmamıştır. Baldys-Waligorska ve arkadaşları (79) tarafından 31 opere akromegali hastasının klinik, radyolojik ve ki67 düzeylerinin incelendiği retrospektif çalışmada ki67 tümör boyutu ile ilişkili pozitif korelasyon gösterilmiş, ayrıca invaziv radyolojik özellik gösteren adenomlarda ki67 düzeyleri invaziv olmayan adenomlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Buna karşın literatürde tümör boyutunun ki67 indeksi arasında anlamlı fark bulunamayan çalışmalarda gösterilmiştir (80,91).

MR görüntülemeye göre tümör invazivliği yönünden diğer bir sınıflama olan Knosp evrelemesine göre evre 3-4 olanlarda operasyon öncesi GH düzeyleri ve operasyon sonrası GH ve IGF-1 ULN düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda tümör hacmi ile operasyon öncesi GH, operasyon sonrası GH ve IGF-1 düzeylerinde pozitif korelasyon ilişkisi gözlenmiştir. Literatürde operasyon sonrası GH düzeyleri ile hastalığın remisyonu

arasında ilişki gösterilmiştir (92). Cerrahi sonrası remisyona giren hastalarda postop GH düzeyleri daha düşük gösterilmiş olup cerrahi remisyon açısından öngörücü bulunmuştur (93). Büyüme hormonuna ek olarak IGF1 ULN değerinde cerrahi sonrası düşüş de remisyon için öngörücüdür (92). İnvaziv, büyük boyutlu adenomların operasyonlarında tümörün tamamen çıkarılmasının zor olması ve sonrasında rezidü tümör dokusunun kalması nedeniyle postoperatif GH düzeylerinin yüksek olduğu ayrıca postop GH yüksekliğinin cerrahi sonrasında nüks oranında artış olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

İlave olarak, Hardy sınıflamasına göre evre 3 ve 4 (invaziv görüntüleme özelliği olan) akromegali hastalarında TİL'lerin daha düşük olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadığı saptanmıştır. TIL adenomdaki lenfosit yoğunluğunu göstermektedir. Son yıllarda TİL'lerin dağılımının tümörün davranışı ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaktadır (17–20). TİL'lerin solid tümörlerde ki infiltrasyon düzeyleri de literatürde bakılmış olup CD68+ TİL'ler nöroblastom, tiroid kanseri, nonfonksiyonel pankreas nöroendokrin tümörlerinde kötü prognozla ilişkili bulunurken, mide, kolon ve prostat adenokanserlerinde ise iyi prognostik faktör olabileceği bildirilmiştir (20–23). Akromegali hastalarında adenomdaki lenfosit infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar bildiğimiz kadarıyla kısıtlı olmakla beraber, tüm hipofiz adenom alt gruplarında düşük seviyelerde de olsa TİL'ler gösterilmiştir (17). Lupi ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada hipofiz adenomu ve otoimmün hipofiziti olan vakaların serum hipofiz antikor düzeyleri ve hipofiz dokusunda CD45+ TİL'lerin varlığı araştırılarak, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu

çalışmada CD45+ TİL sayısı prevelansı adenomlarda normal hipofize göre yüksek bulunmuş olup, otoimmün hipofizit olan hastalara göre ise daha düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmada CD45+TİL varlığı tümör boyutundan bağımsız olarak hastalığın ilerlemesini etkilediği gösterilmiştir. Literatürde CD45+ TİL'lerin gösterildiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (18,94). Literatürde hipofiz adenomlarında CD45+ TİL araştırılan 1400 vakanın incelendiği Heshmati ve arkadaşlarının (94) yaptığı geniş kapsamlı çalışmada, hipofiz adenom altgruplarında lenfosit agregatları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada CD45+ TİL'lerin çoğunluğunun T lenfositlerinden oluştuğu ve genel olarak hipofiz adenomlarında farklı oranlarda bulunmakla beraber lenfositik infiltratların hipofiz adenomlarında nadir görüldüğü iddia edilmiştir (94). Ancak bu çalışmada değerlendirme yöntemi çalışmamızdan farklıdır. İlave olarak, TİL alt grupları ile yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Iacovazzo ve arkadaşları (19) tarafınca yapılan çalışmada somatotrop adenomlarda lenfosit yoğunluğu (CD4+, CD8+ lenfositler ve CD68+ makrofajlar) araştırılmıştır. CD8+ lenfosit yoğunluğu kavernöz sinüs infiltrasyonu olan grupta, kavernöz sinüs invazyonu olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde, tedaviye dirençli tümörlerde daha düşük CD8+ lenfosit oranı saptanmıştır (19). Ayrıca bu çalışmada büyüme hormonu salgılayan adenomlar da büyüme hormonu salgılamayan adenomlara göre yüksek miktarda CD4+ ve CD8+ lenfosit varlığı gösterilmiştir. Lu ve arkadaşları (20) tarafından yapılan çalışmada hipofiz adenomu olan 35 vakada lenfosit altgrupları (CD4+, CD8+) ve CD68+ makrofajlar incelenmiştir. Çalışma da CD68+ makrofajlar seyrek granüle olan

adenomlarda daha yüksek bulunmuş, ayrıca tümör boyutu ve Knosp evrelemesine göre invaziv olan adenomlarda daha yüksek miktarlarda tespit edilmiştir. Çalışmamızda tedavi naif akromegali hastalarında TİL oranları değerlendirilirken, lenfosit alt gruplarına göre değil, CD45+ boyama ile tüm lenfosit infiltrasyonu değerlendirilmiştir. Ancak, çalışmamızda MR ve immünohistokimyasal değerlendirmelerde agresiflikle ilişkili olabileceği düşünülen değerlendirmelerde CD45+ TİL'in öngördürücü bir özelliği gözlenmemiştir. Literatür bilgilerine göre, tümör immün mikroçevresini oluşturan özellikle CD4+, CD8+ ve CD68+ makrofajlarının tümör dokusundaki oranları hipofiz adenomlarında farklılık gösterebileceği ve adenomların agresifliği hakkında yorum yapabilmemize katkı sağlayabileceğini düşünülmüştür. Akromegali hastalarında tümör immün mikroçevresinin prognozu belirlemede önemli olup olmadığının daha büyük vaka sayısı içeren hasta gruplarında araştırılması ve lenfosit alt gruplarının değerlendirilmesi konunun aydınlanması için faydalı olacaktır.

Araştırmamızda vakaların operasyon öncesi MR görüntülemelerindeki T2 intensiteleri değerlendirilmiştir. Literatürde T2 intensite radyolojik olarak hiperintens, izointens ve hipointens olarak üç grupta değerlendirildiği gibi, bazı çalışmalarda ise hipointens ve hiperintens+ izointens (hipointens olmayanlar) olarak iki gruba da ayrılarak vakalar incelenmiştir (6,54). Çalışmamızda T2 intensitesi izointens olan vaka sayısı çok düşük olması nedeniyle (5 vaka) hiperintens ve izointens vakalar tek bir grup olarak gruplandırılmıştır. T2 kesitlerinde hipointens bulunan vakaların Hardy ve Knosp evrelemelerine göre invaziv olanlar (evre3 ve evre4) %22,9'unu oluşturmaktayken, hipointens

olmayan grupta ise invaziv olan vakalar %47,8 oranında iki katından daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hiperintens+izointens olan gruptaki tümör boyutlarının hipointens gruba göre daha büyük olduğu gösterilmiştir. Optik kiazma basısına bakıldığında ise hipointens olmayan grupta %47,8 oranında optik kiazma basısı saptanmışken, hipointens olan grupta ise %14,3 oranında optik kiazma basısı gözlenmiştir. Literatürde T2 ağırlıklı MR sinyal yoğunluğu özelliğinin, GH üreten adenomların agresifliği ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile ilişkilendirildiği görülmektedir. T2-hipointens tümörler, T2-hiperintens tümörlere kıyasla sık gözlenmekle beraber, daha küçük ve kavernoöz sinüs invazyon sıklığı daha az olarak bulunmuştur (6,46). Literatürde hipointens adenomların boyut olarak hiperintens ve izointens olanlara göre daha küçük olduğu bildirilmiştir (13). Hiperintens ve izointens görünüm adenomu oluşturan dokudaki yüksek proliferasyonla ilişkili olabileceği ve daha büyük tümörler olması nedeniyle de daha agresif olabilecekleri düşünülmüştür (6). Çalışmamızda da hipointens görünümde olmayan adenomların hipointens adenomlara göre tümör çapı ve tümör hacimlerinin daha büyük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca optik kiazma basısında hiperintens+izointens adenomlarda literatürle de uyumlu olarak hipointens adenomlara göre daha sık izlenmiştir (6). Potorac ve arkadaşlarının (6), 297 akromegali vakasının MR görüntüleme özellikleri değerlendirilerek hipointens olan vakalarda kavernoöz sinüs invazyonu hiperintens ve izointens olan adenomlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da hiperintens ve izointens olan adenom vakaları anlamlı olarak hipointens adenomlara göre daha invaziv özellikte bulunmuştur.

Çalışmamızda medikal, radyoterapi, cerrahi tedavi uygulanmamış vakaların seçilmesi immünohistokimyasal belirteçlerin etkilenmemesini sağlamış olabilir. İlave olarak MR ve immünohistokimyasal olarak geniş bir değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızın tek merkezden yapılması ve tedavi naif hastaların dahil edilmesi vaka sayısının sınırlı olmasına yol açmış olabilir. Bir başka kısıtlılık da vakaların takip verilerinin ve medikal tedaviye cevaplarının değerlendirilmemiş olmasıdır. Özellikle, p21 ve TIL düzeylerinin daha geniş vaka gruplarında araştırılması, bu moleküllerin tümör agresifliği yönünden potansiyel öneminin olup olmadığının anlaşılmasına yardımcı olabilir. İlave olarak, TIL CD4+, CD8+, CD68+ makrofaj vb alt gruplarının değerlendirilmesi de bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda akromegali hastalarında bazı immunohistokimyasal incelemeler (yoğun-seyrek granülasyon ve PRL boyanma, ki67i, e-cadherin, p21, SSTR-2, CD45+TIL'ler) ve MR görüntüleme özelliklerinin invazyon ve agresiflikle ilişkisi değerlendirilmiştir. Tümöre ait patoloji preparatlarında seyrek granülasyon özelliği olan vaka grubunda, yoğun granülasyon ve dual boyanan gruplara göre, tümör boyutlarının daha büyük ve e-cadherin ekspresyon düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Diğer yandan, önemli olarak, GH ile birlikte PRL boyanmasının, tümörün agresifliğine işaret eden özelliklerle ilişkisi saptanmamıştır. Agresif seyir ile literatürde ilişkilendirilmiş olan ki67i yüksekliği ile seyrek granülasyon paterni olan vaka gruplarında; hücrelerarası bağlantı molekülü olan ve tümör baskılayıcı özelliği olduğu düşünülen E-cadherin ekspresyonunun düşük olduğu izlendi (4,5). E-

cadherin fonksiyonunun düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülen SSTR-2 reseptörünün ekspresyon düzeyinde azalma olanlarda, e-cadherin ekspresyon düzeyinde düşüklük olduğu gözlemlendi (14). İlave olarak, e-cadherin düzeyinin düşüklüğü halinde tümör boyutunun ve nükleer p21 ekspresyon düzeyinin arttığı izlendi. Bu nedenle, e-cadherin düzeyindeki düşüklüğün tümör agresifliği açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünüldü. Agresiflikle ilişkilendirilen MR’da T2 hiperintens+izointens görünümü olanlarda tümör boyutlarının daha büyük, optik kiazma basısının ve Knosp ile Hardy evrelemelerine göre invaziv özelliğin daha sık olduğu saptandı. Özet olarak, çalışmamızdaki bulgular, e-cadherin ekspresyon düşüklüğü, immünohistokimyasal değerlendirmelerde seyrek granülasyon paterni, artmış ki67i, MR görüntülemeye Knosp ve Hardy evrelerinin yüksek olması (invaziv özellik), T2 hiperintens+izointens görünümünün tümörün agresifliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Hipofiz tümörlerinde agresif terimi literatürde yaygın olarak kullanılmasına rağmen tanımı halen netlik kazanmamıştır (72). Bu nedenle çalışmamızın akromegali hastalarında hipofiz tümörünün agresif özelliği ile ilgili bilgi birikimine katkıda bulunacağını umuyoruz. İlave olarak, çalışmamızda araştırdığımız CD45+TİL ve p21 molekülleri ile tümör agresifliği veya invazyon yönünden incelediğimiz MR ve immünohistokimyasal değerlendirmeler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle daha büyük hasta sayısını içeren çalışmaların yapılması, ek olarak da TİL’lerin değerlendirmesinde lenfosit alt gruplarına bakılması hipofiz adenom agresifliği ve invazyon potansiyeli açısından değerli sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

- E-cadherin IRS seyrek granüle grupta daha düşük bulunmuştur.
- Tümör boyutunda artış ile e-cadherin ekspresyon düzeyinde azalma arasında ilişki olduğu saptanmıştır.
- E-cadherin ile SSTR2 arasında pozitif, p21 molekülüyle ise negatif korelasyon ilişkisi bulunmuştur.
- Ki67 indeksinin yüzde 3 ve üzerinde olanlarda e-cadherin ekspresyon düzeyinin daha az olduğu saptanmıştır.
- Vakaların tanı yaşı arttıkça e-cadherin IRS'de artış, p21 IRS' de ise azalma saptanmıştır.
- SSTR-2 molekülü ile operasyon öncesi IGF-1 ULN düzeyleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi bulunmuştur.
- Seyrek granüle olan adenomların, yoğun granüle ve dual boyanan (GH+PRL+ pozitif boyanan) adenomlara göre tümör boyutlarının daha büyük ve makroadenom sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.
- Akromegali hastalarında Hardy evre 3-4 adenomu olanların, Hardy evre 0-2 adenomu olanlara göre tanı yaşı daha genç olarak saptanmıştır.
- Operasyon sonrası GH düzeyleri Hardy evre 3-4 adenomu olan grupta, Hardy evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
- Ki67i ≥ 3 olan vakaların Hardy evre 3-4 olan adenomlarda, Hardy evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.
- Operasyon öncesi ve sonrası GH düzeyleri ile operasyon sonrası IGF-1 ULN değerleri Knosp evre 3-4 adenomu olan grupta, Knosp evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
- Knosp evre 3-4 adenomu olan grubun hipofizer hemoraji-infarkt görülme sıklığı, Knosp evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

- Knosp ve Hardy evre 3-4 adenomu olan grubun tümör hacmi ve tümör boyutu, Knosp ve Hardy evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha büyük gözlenmiştir.
- Optik kiazma basısının görülme sıklığı Knosp ve Hardy evre 3-4 adenomu olan grupta, Knosp ve Hardy evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.
- Knosp ve Hardy evre 3-4 adenomu olan grupta T2 MR kesitlerinde hiperintens+ izointens görülme sıklığı, Knosp ve Hardy evre 0-2 adenomu olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
- MR görüntülemelerde T2 kesitleri hipointens olan adenomların, hiperintens ve izointens karakterdeki adenomlara göre tümör boyutunun daha küçük ve optik kiazma basısının görülme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.
- Ki67 indeksinin yüzde 3'ün altında olan vakalarda tanı yaşının, ki67 indeksinin yüzde 3 ve üzerinde olan adenomlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Tümör hacmi ile operasyon öncesi GH, operasyon sonrası GH ve IGF-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon ilişkisi bulunmuştur.
- Tümör hacmi ile yaş arasında negatif korelasyon gözlenmiştir.
- P21 IRS ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
- CD45+ TİL'lerin tümör agresifliği ile ilgili araştırılan parametrelerle anlamlı ilişkisi bulunulmamıştır.

8. KAYNAKLAR

1. TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020;15:29–60.
2. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35:1–5.
3. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134:521–35.
4. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, Vazquez-Borrego MC, Ibañez-Costa A, Madrazo-Atutxa A, et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2019;23(5):3088.
5. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The Expression of E-Cadherin in Somatotroph Pituitary Adenomas Is Related to Tumor Size, Invasiveness, and Somatostatin Analog Response. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2334–42.
6. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Slama C Ben, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(2):169–77.
7. Kiseljok-Vassiliades K, Xu M, Mills TS, Smith EE, Silveira LJ, Lillehei KO, et al. Differential somatostatin receptor (SSTR) 1-5 expression and downstream effectors in histologic subtypes of growth hormone pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:73–83.
8. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122.
9. Canas R, Marques R SS. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology.* 2016;68(1):57–69.
10. Kase S, Sugio K, Yamazaki K, Okamoto T, Yano T, Sugimachi K. Expression of E-cadherin and β -catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance. *Clin Cancer Res.* 2000;6(12):4789–96.
11. Xu B, Sano T, Yoshimoto K, Yamada S. Downregulation of E-cadherin and its undercoat proteins in pituitary growth hormone cell adenomas with prominent fibrous bodies. *Endocr Pathol.* 2002;13(4):341–51.
12. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary

adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol.* 2008;19(2):82–91.

13. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):3–14.
14. Benali N, Cordelier P, Calise D, Pagès P, Rochaix P, Nagy A, et al. Inhibition of growth and metastatic progression of pancreatic carcinoma in hamster after somatostatin receptor subtype 2 (sst2) gene expression and administration of cytotoxic somatostatin analog AN-238. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(16):9180–5.
15. Lei K, Li W, Huang C, Li Y, Alfason L, Zhao H, et al. Neurogenic differentiation factor 1 promotes colorectal cancer cell proliferation and tumorigenesis by suppressing the p53/p21 axis. *Cancer Sci.* 2020;111(1):175.
16. Manojlovic-Gacic E, Skender-Gazibara M, Popovic V, Soldatovic I, Boricic N, Raicevic S, et al. Oncogene-Induced Senescence in Pituitary Adenomas--an Immunohistochemical Study. *Endocr Pathol.* 2016;27(1):1–11.
17. Dai C, Liang S, Sun B, Kang J. The Progress of Immunotherapy in Refractory Pituitary Adenomas and Pituitary Carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11.
18. Lupi I, Manetti L, Caturegli P, Menicagli M, Cosottini M, Iannelli A, et al. Tumor Infiltrating Lymphocytes But Not Serum Pituitary Antibodies Are Associated with Poor Clinical Outcome after Surgery in Patients with Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):289.
19. Iacovazzo D, Chiloiro S, Carlsen E, Bianchi A, Giampietro A, Tartaglione T, et al. Tumour-infiltrating cytotoxic T lymphocytes in somatotroph pituitary neuroendocrine tumours. *Endocrine.* 2020;67(3):651.
20. Lu JQ, Adam B, Jack AS, Lam A, Broad RW, Chik CL. Immune Cell Infiltrates in Pituitary Adenomas: More Macrophages in Larger Adenomas and More T Cells in Growth Hormone Adenomas. *Endocr Pathol.* 2015;26(3):263–72.
21. Wang B, Xu D, Yu X, Ding T, Rao H, Zhan Y, et al. Association of intra-tumoral infiltrating macrophages and regulatory T cells is an independent prognostic factor in gastric cancer after radical resection. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2585–93.
22. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JCM, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1069–74.

23. Wei IH, Harmon CM, Arcerito M, Cheng DF, Minter RM, Simeone DM. Tumor-associated macrophages are a useful biomarker to predict recurrence after surgical resection of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2014;260(6):1088–94.
24. Kaplan SA. The pituitary gland: A brief history. *Pituitary.* 2007;10:323–5.
25. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* 1902;28(5):325–53.
26. Mescher A, Junqueira L CJ. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 14th Edition. 2016. 403–413 p.
27. Ozan H. Premium Ozan Anatomi 3.th Edition. Vol. 2, Endocrine System, Ankara. 2014. 461–477 p.
28. Volle DH. Molecular and Cellular Endocrinology: Special issue hypothalamo - Pituitary axis: Roles in integrative physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111198.
29. John E. Hall MEH. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition. 2013. 434–465 p.
30. McGurk S. Ganong's Review of Medical Physiology – 23rd edition. *Nurs Stand.* 2010;24(20):30–30.
31. Ciani E, Haug TM, Maugars G, Weltzien FA, Falcón J, Fontaine R. Effects of Melatonin on Anterior Pituitary Plasticity: A Comparison Between Mammals and Teleosts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:1.
32. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueinfar M, Hale TM, et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. *Front Behav Neurosci.* 2021;14.
33. Kobalka PJ, Huntoon K, Becker AP. Neuropathology of Pituitary Adenomas and Sellar Lesions. *Neurosurgery.* 2021;88:900–18.
34. V. Kumar, A. Abbas, N. Fausto RM. Robbins Basic Pathology 8th Edition. Endocrine System, Philadelphia. 2017. 751–801 p.
35. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):6–26.
36. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med.* 2019;8(11).
37. Horwitz NH. Excerpts from The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. *Neurosurgery.* 1996;39(1):205–9.
38. Frohman LA, Eguchi K. Familial acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:90–6.
39. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et

- al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1).
40. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2020;24(1).
 41. Hofman PL, Pescovitz OH. Growth Hormone Releasing Hormone. *Mol Cell Pediatr Endocrinol*. 1999;10:85–112.
 42. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current Treatment Guidelines for Acromegaly 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2646–52.
 43. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509–17.
 44. Fu J, Li Y, Wu L, Yang X, Quan T, Li X, et al. Pituitary hemorrhage in pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery: incidence, risk factors and prognosis. *J Cancer*. 2021;12(5):1365–72.
 45. Berker M, Hazer B, Adresi Y. Pituitary Macroadenomas. *Türk Nöroşir Derg*. 2014;3:20–5.
 46. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. TPotorac, I., Beckers, A., & Bonneville, J. F. (2017). T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. In *Pituitary* (Vol. 20, Issue 1, pp. 116–120). Springer. *Pituitary*. 2017;20(1):116–20.
 47. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(2):333–43.
 48. Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, Bird CR, Chapple K, White WL, et al. Rater Reliability of the Hardy Classification for Pituitary Adenomas in the Magnetic Resonance Imaging Era. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017;78(5):413.
 49. Zanier O, Zoli M, Staartjes VE, Guaraldi F, Ascoli S, Rustici A, et al. Machine learning-based clinical outcome prediction in surgery for acromegaly. *Endocrine*. 2022;75(2):508.
 50. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610–8.
 51. Rogg JM, Tung GA, Anderson G, Cortez S. Pituitary apoplexy: Early detection with diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(7):1240–5.

52. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228–43.
53. Syro L V., Rotondo F, Serna CA, Ortiz LD, Kovacs K. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary. *Pituit* 2016 201. 2016;20(1):84–92.
54. Dehghani M, Davoodi Z, Bidari F, Moghaddam AM, Khalili D, Bahrami-Motlagh H, et al. Association of different pathologic subtypes of growth hormone producing pituitary adenoma and remission in acromegaly patients: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1).
55. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2012;16(4):490–8.
56. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, et al. Growth Hormone Tumor Histological Subtypes Predict Response to Surgical and Medical Therapy. *Endocrine.* 2015;49(1):231.
57. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):491–9.
58. Patel YC. Somatostatin and Its Receptor Family. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20(3):157–98.
59. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(3):R223–40.
60. Taboada G, Luque R, Bastos W, Guimares R, Marcondes J C. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):65–74.
61. Jaquet P, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Zamora AJ, Grino M, et al. Human Somatostatin Receptor Subtypes in Acromegaly: Distinct Patterns of Messenger Ribonucleic Acid Expression and Hormone Suppression Identify Different Tumoral Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):781–92.
62. Pichler R, Kaley O, Tomancok B, Sonnberger M, Ehrlich D, Hodolic M. Somatostatin Receptor Subtype Expression in Patients with Acromegaly and Complicated Clinical Course. *Diagnostics.* 2021;11(6):1050.
63. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, Michalova K, Michnova L, Popovska L, et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2484.

64. Kawamoto H, Mizoue T, Arita K, Tominaga A, Eguchi K, Kurisu K. Expression of epithelial cadherin and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 1997;34(2):105–9.
65. Chauvet N, Romanò N, Meunier AC, Galibert E, Fontanaud P, Mathieu MN, et al. Combining Cadherin Expression with Molecular Markers Discriminates Invasiveness in Growth Hormone and Prolactin Pituitary Adenomas. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(2):1–11.
66. Elston MS, Gill AJ, Conaglen J V., Clarkson A, Cook RJ, Little NS, et al. Nuclear accumulation of e-cadherin correlates with loss of cytoplasmic membrane staining and invasion in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1436–42.
67. Giraldo NA, Sanchez-Salas R, Peske JD, Vano Y, Becht E, Petitprez F, et al. The clinical role of the TME in solid cancer. *Br J Cancer.* 2019;120(1):45–53.
68. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51.
69. Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(11):2193–207.
70. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):121–8.
71. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1–24.
72. Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35:51–6.
73. Mete O, Asa SL. Clinicopathological Correlations in Pituitary Adenomas. *Brain Pathol.* 2012;22(4):443.
74. Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S, Saeger W. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):203–16.
75. Grandgeorge N, Barchetti G, Grunenwald S, Bonneville F, Caron P. Is MRI follow-up relevant in patients with GH-secreting pituitary adenomas primarily treated and responsive to long-acting somatostatin analogues (SMSa)? *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):123–30.

76. Lee JS, Park YS, Kwon JT, Nam TK, Lee TJ, Kim JK. Radiological apoplexy and its correlation with acute clinical presentation, angiogenesis and tumor microvascular density in pituitary adenomas. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;50(4):281–7.
77. Coons AH, Creech HJ, Norman JR, Berliner E. The Demonstration of Pneumococcal Antigen in Tissues by the Use of Fluorescent Antibody. *J Immunol.* 1942;45(3):159–70.
78. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe.* 1987;8(3):138–40.
79. Baldys-Waligorska A, Wierzbicka I, Sokolowski G, Adamek D, Golkowski F. Markers of proliferation and invasiveness in somatotropinomas. *Endokrynol Pol.* 2018;69(2):182–9.
80. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2746–50.
81. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Fibrous bodies are associated with lower GH production and decreased expression of E-cadherin in GH-producing pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(6):768–72.
82. Bakhtiar Y, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Fujio S, Tominaga A, et al. Relationship between cytokeratin staining patterns and clinico-pathological features in somatotropinoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(4):531–9.
83. Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Jordà M, Webb SM, Serra G, et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):375–89.
84. Rick J, Jahangiri A, Flanigan PM, Chandra A, Kunwar S, Blevins L, et al. Growth hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *J Neurosurg.* 2018;131(1):147–53.
85. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: An outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4072–7.
86. Sarkar S, Chacko AG, Chacko G. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(12):2221–30.
87. Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Vior C, Pascual-Corrales E, Rodríguez Berrocal V. Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy–Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. *Front Oncol.* 2021;11:1.

88. Petrossians P, Tichomirowa MA, Stevenaert A, Martin D, Daly AF, Beckers A. The Liege Acromegaly Survey (LAS): A new software tool for the study of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):190–201.
89. Lundin P, Engström BE, Karlsson FA, Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: Evaluation with serial MR. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(4):765–72.
90. Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, et al. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(2):103–13.
91. Mastronardi L, Guiducci A, Puzzilli F. Lack of correlation between Ki-67 labelling index and tumor size of anterior pituitary adenomas. *BMC Cancer*. 2001;1:12.
92. Cardinal T, Collet C, Wedemeyer M, Singer PA, Weiss M, Zada G, et al. Postoperative GH and Degree of Reduction in IGF-1 Predicts Postoperative Hormonal Remission in Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1.
93. Dutta P, Korbonits M, Sachdeva N, Gupta P, Srinivasan A, Devgun JS, et al. Can immediate postoperative random growth hormone levels predict long-term cure in patients with acromegaly? *Neurol India*. 2016;64(2):252–8.
94. Heshmati HM, Kujas M, Casanova S, Wollan PC, Racadot J, Van Effenterre R, et al. Prevalence of Lymphocytic Infiltrate in 1400 Pituitary Adenomas. *Endocr J*. 1998;45(3):357–61.

8.ÖZET

Demir B, Akromegali’de immunohistokimyasal boyanma ile Manyetik Rezonans Görüntüleme özelliklerinin tümör agresifliği üzerine değerlendirilmesi, Ankara, 2022. Çalışmamızda akromegali hastalarında büyüme hormonu (GH), prolaktin (PRL) boyanma, granülasyon, Ki-67 indeksi (Ki67i), e-cadherin, p21, SSTR-2, CD45+ tümör lenfosit infiltrasyon oranları (TIL) vb immunohistokimyasal incelemeler ile Hipofiz Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme özelliklerinin invazyon ve agresiflik yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız tedavi naif 58 akromegali hastasında retrospektif yapılmıştır. Çalışmamızda; E-cadherin SG (Seyrek Granüllü) adenom ve Ki67i yüksek ($\geq\%3$) gruplarda daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). E-cadherin ile yaş, SSTR2 arasında pozitif, p21 ve tümör boyutuyla negatif korelasyon ilişkisi saptanmıştır ($p<0,05$). SG adenomlarda, yoğun granüllü (DG) ve dual boyanan (GH ve PRL) adenomlara göre tümör boyutlarının daha büyük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ki67i $\geq\%3$ olan hastaların daha genç yaşta olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Hiperintens ve izointens adenomlu vakaların, hipointens olanlara göre tümör boyutları daha büyük, optik kiazma basısı ve Hardy, Knosp evre 3-4 sıklığı daha yüksektir ($p<0,05$). Hardy evresi 3-4 olanlarda yaş daha genç, ki67i $\geq\%3$ ve optik kiazma basısı daha sık saptanmıştır ($p<0,05$). Knosp evresi 3-4 olan hastalarda hipofizer hemoraji-infarkt ve optik kiazma basısı daha sık saptanmıştır ($p<0,05$). Sonuç olarak; azalmış e-cadherin ekspresyonu tümörün agresifliği ile ilişkili muhtemel bir biyobelirteç olabilir. SG, Ki67i yüksek olan ve hipointens olmayan adenomların daha agresif ve/veya invaziv potansiyele sahip

olabilecekleri öngörölmüştür. Ancak, GH ile birlikte PRL boyanmasının, tümörün agresifliğine işaret eden özelliklerle ilişkisi saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Akromegali; e-cadherin; seyrek granüle adenom; Knosp; hiperintensite



9.ABSTRACT

Demir, B. Evaluation of immunohistochemical staining and Magnetic Resonance Imaging features on tumor aggressiveness in acromegaly. Gazi University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2022.

Our aim was to evaluate Pituitary Magnetic Resonance (MR) imaging features and immunohistochemical examinations such as growth hormone (GH), prolactin (PRL) staining, granulation, Ki-67 index (Ki67i), e-cadherin, p21, SSTR-2, CD45+ tumor lymphocyte infiltration rates (CD45+TIL) in terms of invasion and aggressive feature in patients with acromegaly. Our study was performed retrospectively in 58 treatment-naïve acromegaly patients. E-cadherin was found to be lower in SG adenoma and Ki67i $\geq 3\%$ groups ($p < 0.05$). There was a positive correlation between e-cadherin and age, SSTR2, and negative correlations between e-cadherin and p21, tumor size ($p < 0.05$). Tumor size was larger in sparsely granulated (SG) adenomas, than in densely granulated (DG) and dual-staining (GH and PRL) adenomas ($p < 0.05$). Patients with Ki67i $\geq 3\%$ were found to be younger ($p = 0.001$). Patients with hyperintense and isointense adenomas had larger tumor sizes and a higher incidence of optic chiasm compression and Hardy-Knosp stage 3-4 compared to hypointense adenomas ($p < 0.05$). Younger age, ki67i $\geq 3\%$, and optic chiasm compression were found more frequently in patients with Hardy stage 3-4 ($p < 0.05$). Pituitary hemorrhage-infarct and optic chiasm compression were found more frequently in patients with Knosp stage 3-4 ($p < 0.05$). As a conclusion; decreased e-cadherin expression may be a possible

biomarker associated with tumor aggressiveness. Our results show that adenomas with SG, high Ki67i and non-hypointense may have more aggressive and/or invasive potential. However, no association was found between GH plus PRL staining with features indicating tumor aggressiveness.

Key Words: Acromegaly; e-cadherin; sparsely granulated adenoma; Knosp; hyperintensity

10.ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı: Burak DEMİR

Unvanı: Tıp Doktoru

Doğum Tarihi:

Telefon:

E-mail:

İş adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim

Dalı. Beşevler/Ankara

EĞİTİM DURUMU

Üniversite: 2010-2016 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2005-2009 Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi

Ortaokul: 2002-2005 Fatih İlköğretim Okulu

İlkokul: 1997-2002 Fatih İlköğretim Okulu

YÜRÜTTÜĞÜ GÖREVLER

Eylül 2016- Mayıs 2017 Trabzon Düzköy Toplum Sağlığı Merkezi Pratisyen Hekim

2017-2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi

KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR:

BİLDİĞİ YABANCI DİLLER: İngilizce

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akromegali'de immunohistokimyasal boyanma ile Manyetik Rezonans görüntüleme özelliklerinin tümör agresifliği üzerine değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Müjde AKTÜRK							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı/ GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.12.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒						
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐						
	DİĞER		☐						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 39		Toplantı tarihi: 11.01.2021						
	Akromegali'de immunohistokimyasal boyanma ile Manyetik Rezonans görüntüleme özelliklerinin tümör agresifliği üzerine değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Prof. Dr. Gülden TAÇOY BAŞKAN YARD	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ö. Serai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Üzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Univ.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
J. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	