

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

NON-FONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU OLAN
HASTALARIN NÖROKOGNİTİF AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI ALTINBEZER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALEV EROĞLU ALTINOVA

ANKARA
TEMMUZ 2023

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

NON-FONKSİYONEL HİPOFİZ ADENOMU OLAN
HASTALARIN NÖROKOGNİTİF AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI ALTINBEZER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALEV EROĞLU ALTINOVA

ANKARA
TEMMUZ 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bu çalışmanın her aşamasında, gösterdiği sabır, verdiği emek için tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Alev Eroğlu Altınova'ya**,

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Yasemin Erten** olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmamın gerçekleşmesinde bana yardımcı olan **Uzm. Dr. Tuğba Barlas** ve **Dr. Öğrt. Üyesi Muhammed Hakan Aksu'ya**,

Her an yanımda olan en büyük destekçilerim annem **Nevriye Altınbezer'e**, ablam **Pelin Altınbezer'e** ve daima yanımda hissettiğim canım babam **Hasan Hüseyin Altınbezer'e** en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslı ALTINBEZER

Ankara, Ağustos 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Embriyoloji ve Anatomi	6
2.3. Fizyoloji.....	8
2.4. Patogenez.....	9
2.5. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması	15
2.6. Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Tedavisi	20
2.7. Kognitif Fonksiyonlar.....	24
2.7.1. Dikkat.....	24
2.7.2. Öğrenme ve Bellek.....	25
2.7.3. Yürütücü İşlevler.....	27
2.7.4. Dil.....	28
2.7.5. Sosyal Biliş	28
2.7.6. Kognitif Bozukluklar ve Hipofiz Adenomu İle İlişkisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.1.1. Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	33

3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	33
3.1.3. Kontrol Grubunun Kabul Edilme Kriterleri.....	33
3.1.4. Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri.....	34
3.1.5. Çalışmanın Yeri ve Zamanı	34
3.2. Uygulanan Anketler.....	34
3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği	34
3.2.2. İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği.....	35
3.2.3. Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği.....	36
3.2.4. Bellek İşlevselliği Anketi.....	36
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKÇA.....	78
8. ÖZET	94
9. ABSTRACT.....	96
10. ÖZGEÇMİŞ.....	98

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AIP	: Aril Hidrokarbon Reseptörü Etkileşimli Protein
CRH	: Kortikotropin serbestleştirici Hormon
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EB	: Epizodik Bellek
FIHA	: Familial İzole Hipofiz Adenomları
FSH	: Folikül Stimüle edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu serbestleştirici Hormon
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici Hormon
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HT	: Hipertansiyon
ICA	: İnternal Karotid Arter
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LH	: Luteinize edici Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEK	: Nöroendokrin Karsinom
NEN	: Nöroendokrin Neoplazm
NET	: Nöroendokrin Tümör

NFHA	: Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomu
PitNET	: Hipofiz NöroEndokrin Tümörü
PRL	: Prolaktin
SB	: Semantik Bellek
TRH	: Tirotropin serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle edici Hormon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR1	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması (103)	19
Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri	40
Tablo 3. Gruplar ile medikal öykü arasındaki ilişkilerin incelenmesi	41
Tablo 4. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	42
Tablo 5. Gruplara göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	44
Tablo 6. Hastalarda operasyon durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	46
Tablo 7. Hastalarda operasyon tipine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	47
Tablo 8. Operasyon olan hastalarda rezidü kitle varlığına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	48
Tablo 9. Hastaların radyoterapi/gamma-knife alma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	49
Tablo 10. Hastalarda görme alanı etkilenme durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	51
Tablo 11. Hastalarda sekonder adrenal yetmezlik varlığına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	53
Tablo 12. Hastalarda levotiroksin replasmanına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	54
Tablo 13. Hastalarda IGF-1 durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	55
Tablo 14. Erkek hastalarda hipogonadizm göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	57
Tablo 15. Kadın hastalarda hipogonadizm durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	58
Tablo 16. Hastalarda desmopressin alma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması	59
Tablo 17. Hastalarda bazı nicel değişkenler ile ölçek puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi	61

Tablo 18. Hastalarda bazı nicel değişkenler ile ölçek puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi	62
Tablo 19. NFHA varlığında en çok etkilenen nörokognitif fonksiyonları belirlemek için kullanılan Lojistik Regresyon modeli	63



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Patogenezi Üzerine Hipotezler .15	
Şekil 2. Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomlarında Tedavi Yaklaşımı 23	
Şekil 3. Kognitif Alanlar 24	
Şekil 4. Bellek Türleri 27	



1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları genellikle hipofiz bezinin iyi huylu tümörleri olarak tanımlanır (1). Hipofiz adenomları, primer hücre orijinine ve salgılanan hormon tipine göre sınıflandırılır. Adenom, kanda saptanabilecek veya klinik belirtilere neden olacak kadar hormon salgılamıyorsa işlevsiz kabul edilir (2).

Klinik olarak non-fonksiyonel hipofiz adenomları (NFHA), hormonal olarak aktif olmayan, başka bir deyişle amenore-galaktore, akromegalik özellikler, hiperkortizolizm veya hipertiroidizm gibi klinik sendromlarla ilişkili olmayan tüm hipofiz adenomlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (3).

Ana hipofiz adenom tipleri, prolaktinomalar, NFHA'lar, büyüme hormonu (GH) salgılayan adenomlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan adenomlardır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılayan adenomlar ve luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) salgılayan gonadotrop adenomlar gibi diğer tiplere daha nadiren rastlanır. Kraniyal görüntüleme sırasında tesadüfen tespit edilen, bir hipofiz adenom alt grubu, insidentaloma olarak adlandırılır. Hipofiz adenomları boyutlarına göre mikroadenomlar ve makroadenomlar olarak sınıflandırılabilir. Mikroadenomların çapı 1 cm'den küçüktür, çoğunlukla sella tursika ile sınırlıdır ve genellikle çevre doku üzerinde önemli baskı etkileri yoktur. Makroadenomlar, tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %40'ını oluşturur ve optik kiazma ve hipofiz sapının yanı

sıra kavernöz sinüs, suprasellar alan veya sfenoid sinüs gibi hipofiz bezinin etrafındaki alanlara bası yapabilir (4).

Kognitif kelimesi latince “Cognita” kelimesinden köken almaktadır. Kişinin hafıza, algı ve bilgiyi kullanma işlevleri olarak tanımlanır. Kognitif fonksiyonlar; dikkat, bilinç, bellek, öğrenme, algılama, oryantasyon, zeka, sorun çözme, karar verme, konuşma, okuma, yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin faaliyetlerini kapsar (5).

Hipofiz adenomu olan hastalarda özellikle hafıza ve yürütücü işlev gibi nörobilişsel bozukluklar bildirilmiştir. Hormonal dengesizlik, nöroanatomik yapıların işlev bozukluğu, tümörün kitle etkisi, cerrahi veya radyasyon tedavisi gibi birçok faktör bilişsel işlev bozukluklarına katkıda bulunabilir (6-14).

Literatüre bakıldığında, Kan ve arkadaşlarının hipofiz adenomu olan hastalarda yaptığı bir çalışmada, bilişsel alanlar ile TSH ve ACTH hormon seviyeleri arasında önemli korelasyon bulunmuştur fakat bilişsel alanlar ile tümör hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (15). Wang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 76 hipofiz adenomu olan hasta, 76 sağlıklı kişiyle karşılaştırıldığında bilişsel işlevlerde bozulmanın hasta grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Bilişsel işlev bozukluğu ile negatif olarak ilişkili olan algı dışında hiçbir bilişsel işlev skorunun tümör boyutu ve görme ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Yaptıkları bu çalışmada hastaların içerisinde NFHA’sı olan grubun, fonksiyonel adenomu olan gruba göre daha az bozulmuş kognitif fonksiyonlara sahip olduğu ve oryantasyon, dil, hafıza, soyut düşünme, algılama ameliyattan sonra önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (16). Tooze ve

arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada transsfenoidal cerrahiyi takiben gamma-knife uygulanan 21 hastada ve yalnızca transsfenoidal cerrahi uygulanan 22 hastada bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Transsfenoidal cerrahiyi takiben gamma-knife ile tedavi edilen hastalar, hem anlık hem de gecikmeli hafıza mlerinde beklenenden önemli ölçüde daha kötü puan alırken, yalnızca transsfenoidal cerrahi ile tedavi edilen hastalarda bu görülmemiştir (17).

Bu alışmamızda; NFHA'sı olan hastaların nörokognitif fonksiyonlarının sağlıklı gönüllülerden farklı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. NFHA'sı olan hastaların dikkat, hafıza, bellek ve öğrenme becerisi gibi nörokognitif fonksiyonlarının ve nörokognitif fonksiyonları etkileyen faktörlerin neler olduğunu değerlendirilmeyi amaçladık. Böylece etkileyen bu faktörlere göre nörokognitif bozuklukların daha erken tanınmasının sağlanması ve erken dönemde destek başlanarak yaşam kalitesinin olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Hipofiz adenom prevalansının görüntüleme tekniklerinin kullanımının artmasıyla öncekinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı hipofiz adenomları belirgin semptomlara neden olurken, bazıları doğru teşhisi geciktiren yavaş gelişen, sinsi, spesifik olmayan şikayetlerle sonuçlanır. Bazı adenomlar ise semptomsuz kalır ve tesadüfen saptanır. Bu nedenle, genel popülasyonda hipofiz adenomlarının prevalansını ve insidansını doğru bir şekilde belirlemek zordur (4).

Hipofiz adenomları tüm intrakraniyal neoplazmaların %15'ini oluşturur ve menenjiyomlar ve gliomalardan sonra en sık görülen üçüncü tümör tipidir (18).

Hipofiz adenom alt tipleri arasındaki prolaktinomalar, klinik olarak en sık teşhis edilen hipofiz adenomlarıdır ve sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Bunları azalan sırada NFHA'lar (%30,5), akromegaliye neden olan somatotropinomalar (%11,8) ve Cushing hastalığı (%4,4) izler. Daha az sıklıkta da TSH salgılayan hipofiz adenomları bildirilmiştir (19-21).

NFHA'lar hem mikroadenomlar hem de makroadenomlar dikkate alındığında, prolaktinomalardan sonra ikinci en yaygın adenom tipidir ve makroadenomlar arasında baskındırlar. Cinsiyet baskınlığı hakkında veriler uyumsuzdur (19, 20, 22-28). Çalışmalarda 0.65–2.34/100.000 insidans oranlarına sahiptirler (19, 21, 24, 26) ve pik oluşumu dördüncü ile sekizinci dekatlar arasındadır (19, 20, 22-27, 29).

Hipofiz insidentalomaları genellikle, ilgisiz bir endikasyon için yapılan beyin görüntülemesinde bulunan, hipofiz hastalığının herhangi bir belirgin özelliği olmayan hipofiz lezyonları olarak tanımlanır (30). Seçilmemiş popülasyonlarda yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, %10-38 (31, 32) makroadenom ve %0,16-0,3 (33) mikroadenom oranlarını bildirmektedir. Makroadenomların oranı nöroradyolojik serilerde daha yüksektir, burada görüntüleme spesifik olmayan semptomlar nedeniyle yapılır ve bunların çoğu NFHA'dır (34-38).

Otopsi örneklerine dayalı hipofiz adenomlarının prevalansı ile ilgili ilk çalışmalardan biri Costello tarafından yayınlanmıştır. Seçilmemiş otopsi vakalarının %22,5'inde hipofiz adenomu tespit edilmiştir (39). Otopsi verileri, mikroadenomların sık olmak üzere, hipofiz adenomlarının ortalama prevalansını %10,7 olarak tahmin etmektedir. Ayrıca, 316 hipofizden oluşan bir otopsi serisinde Buurman ve Saeger, NFHA'ların (çoğunlukla null cell ve gonadotrop adenomlar) prolaktinomalardan sonra ikinci en yaygın hipofiz adenomu tipi olduğunu ve bunlardan sadece üçünün makroadenom olduğunu bulmuşlardır (40). Cerrahi serilerde insidental olarak saptanan NFHA'ların prevalansı %9 ile %21 arasında değişmektedir (41-47).

Hipofiz adenomları çoğunlukla sporadik görülmekle beraber ailesel geçiş yaklaşık %5 civarında görülebilmektedir (48). Hipofiz tümörlerinin %5'inden azı, MEN1, MEN4, Carney kompleksi ve ailesel izole hipofiz adenomları (FIPA'lar) gibi kalıtsal sendromların benign bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir (49). Hipofiz adenomlu olguların %3'ünde otozomal dominant olarak geçiş gösteren MEN

(Multipl Endokrin Neoplazi) sendromu görülmektedir. Fransız ve Belçikalı çok merkezli bir çalışmada 324 MEN1 hastasından elde edilen verilerde, 136 hipofiz adenomu vakasından sadece 20'sinde (%14,7) non-fonksiyonel makroadenomun olduğu gösterilmiştir ve bunların 10'u invaziv adenom olarak bulunmuştur. Hollanda'dan MEN1 Çalışma Grubunda hipofiz tümörleri için sistematik presemptomatik tarama, ağırlıklı olarak (%42,3) non-fonksiyonel mikroadenomların saptanmasıyla sonuçlanmıştır. MEN sendromu olan hastalarda yaklaşık %25 oranında hipofiz adenomu görülür ve bunlar çoğunlukla büyüme hormonu (GH) ya da prolaktin (PRL) salgılayan aktif adenomlardır. NFHA'ların Carney kompleksi bağlamında meydana geldiği bildirilmemiştir ve FIPA ailesine ait hastaların %20'sinden azını temsil etmektedir. Çoğunlukla heterojen FIPA ailelerinde ortaya çıkarlar, sporadiktir ve benzerlerine kıyasla ortalama 8 yıl önce teşhis edilirler (49). Dwight ve arkadaşları SDHA mutasyonu olan non-fonksiyonel bir hipofiz makroadenomu olan 30 yaşında bir erkek olgusu bildirmişlerdir (50).

2.2. Embriyoloji ve Anatomi

Sella turcica, içinde hipofiz bezinin yerleştiği sfenoid kemiğin invajinasyonudur (51). Hipofiz bezinin klasik olarak Rathke kesesi (fetal bukkal kaviteden veya stomodeumdan dorsal bir çıkıntı) ve infundibulum (diensefalonun ventral uzantısı) etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmüştür. Rathke kesesi adenohipofiz haline gelir ve psödostratifiye kolumnar epitelden oluşur. Rathke kesesi dorsale doğru büyür, infundibulumun ön ve yan yüzeyleri etrafında düzleşir

ve gelişmekte olan sfenoid kemiğin içinden geçer (52). Sfenoid kemikten geçişi nedeniyle, Rathke kesesinin normalde oblitere olan distal yüzünün bölümleri, ektopik hipofiz adenomları olarak ortaya çıkabilen ektopik hipofiz dokusunun orijini olarak kalabilir (53, 54).

Hipofiz bezinin n lobunun pars distalis (n hipofizin fonksiyonel kısmı), pars tuberalis (infundibulumu çevreleyen kısmı) ve pars intermedia (kistlerin büyüyebileceği işlevsiz bölge) olmak üzere üç bölgesi vardır. Arka lob hipotalamustan kaynaklanır. Oksitosin ve vazopressin hormonları için bir rezerv bölgedir (53).

Hipofiz bezi sella turcicada bulunur. n duvar tberklum sella ve arka duvar dorsum selladır. Hipofizer fossanın tabanının bir kısmı sfenoid sinüsün çatısı tarafından oluşturulur. Anterior sınır, sella turcicanın anterior ve lateralinde yer alan anterior klinoid çıkıntıları içerir. Posterior klinoid çıkıntılar sellanın superiolateral sınırını oluşturur. Diafragma sella, sella turcicanın çatısını oluşturur. Hipofiz sapı nrohipofizden salgı bezine kadar uzanır. Hipofiz bezi, küçük bir açıklık olan diyafragmatik hiatus ile fibröz diyaframa sella ile kaplıdır. Hipofiz bezinin üstünde suprasellar sistern bulunur. Optik kiazma sellanın üzerindedir (51, 55).

Hipofiz bezi doğumda yaklaşık 100 mg ağırlığındayken yetişkinde yaklaşık 500-600 mg ağırlığındadır ve bu ikinci dekatta ulaşılan bir ağırlıktır. Kadınlardaki hipofiz bezi erkeklerdekinden %20 daha ağırdır ve hamilelik sırasında boyutu daha da artar (55, 56).

Hipofiz bezinin normal maksimum yüksekliği kadınlarda 9 mm, erkeklerde 8 mm'dir ve doğum sonrası dönemde 12 mm'ye kadar çıkabilir. Genç kadınlarda normal hipofiz bezinin yüksekliği 10 mm olabilir (55-57).

Sellar bölgenin kanlanması, supraklinoid ICA'dan superior hipofizeal arter ve kavernöz ICA'dan gelen inferior hipofizeal arter doğrudan ve dolaylı olarak sağlar. Superior hipofizeal arter, hipofizyal portal venöz sistemi yoluyla, hipofiz bezinin ön lobunu besler. Hipofiz sapı, optik sinirin alt yüzeyi ve kiazma doğrudan superior hipofizeal arter tarafından beslenir. Hipofiz bezinin arka lobu, inferior hipofizeal arter tarafından beslenir (58).

Ön hipofizden salgılanan hormonlar: TSH, FSH, LH, GH, PRL, ACTH'dir. Arka lob oksitosin ve vazopressin salgılar. Hipotalamusun eminensia mediası, portal venöz sistem yoluyla katekolaminerjik nöronların etkisiyle ön lob fonksiyonunu düzenler (55).

2.3. Fizyoloji

Ön hipofiz bezi, her biri farklı hormonlar salgılayan 5 ayrı hücre tipinden oluşur. Her hücre tipi, spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonuna yanıt olarak ortak bir progenitör hücreden kaynaklanır ve bu transkripsiyon faktörlerindeki eksiklikler, belirli ön hipofiz hücre tiplerinin eksikliğinden kaynaklanan genetik hipopitüitarizm sendromlarıyla sonuçlanır (59).

Ön hipofizden hormonların salgılanması, fizyolojik uyarılardan ve efektör organlardan gelen geri bildirim kontrolünde olan bir süreçtir. Genel olarak, hipotalamustan salgılanan hormonlar portal hipofizyal dolaşım yoluyla

hipofiz bezine gider; bu salgılanan hormonlar, ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını tetikler ve bu hormonlar daha sonra hedef organlar üzerinde etki ederek biyolojik etkiler sağlar.

Ön hipofiz hormonlarının çoğunun negatif regülasyonu, hedef organ hormonlarının hipotalamus ve/veya ön hipofiz üzerindeki geri bildirimi yoluyla gerçekleşir. Tiroid hormonu (serbest T3, T4), kortizol, GH ve üreme hormonlarının negatif kontrolü bu paradigma ile sağlanır. GH'nin negatif regülasyonuna, GH ve IGF-1'e yanıt olarak artan bir hormon olan somatostatin aracılık etmektedir.

PRL'nin düzenlenmesi, diğer ön hipofiz hormonlarından farklıdır, çünkü PRL salgılanması, hipotalamik nöronlardan kaynaklanan dopamin tarafından inhibe edilir. PRL sekresyonunun fizyolojik tetikleyicileri (uyku, stres, emzirme, gebelik) hipotalamik dopamin sekresyonunu azaltarak laktotrofların PRL salgılamasına izin verir. Laktotrof dopamin reseptörlerinin farmakolojik blokajı (örn. antipsikotikler tarafından) PRL sekresyonunun artmasına neden olur (60).

2.4. Patogenez

NFHA'ların patogenezi, hücre döngüsü bozukluklarının önemli rol oynadığının gösterildiği molekülerden tümör baskılayıcı genlerin, onkogenlerin, genetik ve epigenetik modifikasyonlara kadar çeşitli faktörlerin etkili olduğu karmaşık bir süreçtir (Şekil 1) (61).

Genetik Mutasyonlar: Germ-line mutasyonlarına bağlı çeşitli sendromların, klinik sunumları arasında hipofiz adenomları olabilir. MEN1

sendromu, klasik olarak paratiroid hiperplazisi/adenomları, hipofiz adenomları ve gastroenteropankreatik sistemin nöroendokrin tümörlerinden oluşur. Sendrom, menin proteinini kodlayan 11q13 kromozomu üzerinde yer alan MEN1 genindeki germ-line heterozigot mutasyonları ile ilişkilidir (62). MEN1 hastalarının %15-50'si ile ilişkili olan hipofiz adenomları arasında, NFHA oldukça nadirdir ve daha agresif bir davranış sergileyebilir (63, 64). MEN4 sendromu, farklı endokrin neoplazmalar ile birlikte hipofiz adenomunun gelişmesine neden CDKN1B genindeki germ-line mutasyonlarından kaynaklanır. MEN4'ten etkilenen hastaların yaklaşık %40'ında ikinci belirti olarak genellikle NFHA dahil bir hipofiz tümörü bulunur. Aril hidrokarbon reseptörü ile etkileşime giren protein (AIP) genindeki germ-line mutasyonları, Brezilya (65) ve Çin'de (66) yapılan araştırma serilerinde sporadik NFHA'nın tümör gelişiminde önemli bir rol oynamayabileceğini düşündürmektedir. Aksine, PIK3CA geninin aktive edici somatik mutasyonları, NFHA gelişimine katkıda bulunabileceğini gösterir (67). Genetik mutasyonlara ek olarak, epigenetik değişiklikler de etkilidir. CDKN2A geni tarafından kodlanan bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan tümör baskılayıcı protein p16 (68), p53 tarafından düzenlenen bir gen olan DNA hasarı ile indüklenebilir gen GADD45g, diğer bir p53-bağımlı gen (69) ve bir tümör baskılayıcı gen olarak hareket eden anne tarafından eksprese edilen gen 3 (MEG3) (70), hipofiz adenomlarında, özellikle NFHA'da down regüle edilir ve hücre proliferasyonu, NFHA büyümesini teşvik edebilir.

miRNA: miRNA'lar, tamamlayıcı mRNA sekansı ile eşleşerek, hücre büyümesini etkileyen fizyolojik ve patolojik süreçler üzerinde etkili sonuçlara

sahip olan, transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu negatif olarak düzenleyen, kodlanmayan küçük RNA molekülleridir. Hipofiz adenomu patogenezindeki rolleri ve potansiyel terapötik hedefler olarak olası rolleri son birkaç yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (71). Birkaç çalışma, miRNA'ların normal hipofize kıyasla NFHA'da farklı şekilde eksprese edildiğini, aşırı eksprese edildiğini veya downregüle edildiğini bulmuştur (72-74).

Sinyal Yolakları: Farklı organlarda ortaya çıkan tümörlere benzer şekilde, hipofiz tümörleri ve NFHA'da hipofiz neoplastik transformasyonuna katılabilecek çeşitli sinyal yollarında düzensizlikler gösterebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 14 NFHA (4 null cell adenom ve 10 gonadotrop adenom dahil) üzerinde bir mikrodizi çalışması tarafından üretilen veriler 9 normal hipofiz beziyle karşılaştırılmış ve normal patolojik numunelerden doğru bir şekilde ayırt edebilen 600'den fazla diferansiyel olarak eksprese edilmiş gen bulunmuştur (75).

Kök Hücre: Hipofiz bezinin yetişkin yaşamındaki bir yaralanmadan sonra yenilenme kapasitesi oldukça sınırlıdır ve farklılaşmamış hipofiz kök hücrelerinin/progenitör hücrelerinin özelleşmiş hücrelere farklılaşma süreçlerini, muhtemelen yaşlanmayla ilişkili bir salgı fenotipinin aktivasyonunu içerir (76). Yaşlanma, fare modellerinde hipofiz adenomlarının gelişimini önlemede önemli bir rol oynar (77) ve ayrıca parakrin bir şekilde hareket ederek kök hücre genişlemesini düzenleyebilir (78). Hipofiz kök hücreleri, NFHA'lar dahil olmak üzere hipofiz adenomlarında da gösterilmiştir. Bu hücreler, pluripotent kök hücrelere benzer şekilde, in vitro klonojenik yetenek gösterir, kök hücre belirteçlerini ifade eder, multipotenttir ve sitotoksik ilaçlara dirençlidir, ayrıca

tümör hücreleri oluşturma ve farelerde tümör oluşturma yeteneğine sahiptir (79, 80). Peverelli ve ark., NFHA'nın, gonadotrop farklılaşmasında yer alan hipofiz embriyonik transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra, kök hücreye özgü belirteçleri eksprese eden progenitör/kök hücre benzeri hücreler içerdiğine dair kanıt sağlamıştır (81). Tümör oluşturan hücreler, proanjiyojenik aktivite gösterdikleri hayvan modellerinde uzun vadeli proliferasyon yeteneği sergilerler. Ek olarak yazarlar, NFHA kök hücrelerinin çoğalma hızının dopamin ve somatostatin reseptörü agonistleri tarafından azaltılabileceğini göstererek, bağımsız bir çalışma tarafından da desteklendiği gibi, bu ilaçların NFHA'nın tıbbi tedavisinde de potansiyel terapötik uygulamasının altını çizmektedir (82). Bu nedenle, hipofiz kök hücreleri hem hipofiz tümörü oluşumunun başlama sürecinde hem de hipofiz tümörü büyümesinde önemli bir rol oynayabilir (83). Bu hipotez ayrıca, kök hücre sinyaline ve hipofizin embriyolojik gelişimine katılan Notch yolu bileşenlerinin hipofiz adenomlarında farklı şekilde eksprese edildiğine dair kanıtlarla desteklenir. NOTCH3 normal hipofiz bezine kıyasla NFHA'nda aşırı eksprese edildiği (84, 85) ve NOTCH3 proteininin, tümör içinde dağılmış ve izole edilmiş tümör hücrelerinin sitoplazmasında ve zarında mevcut olduğu gösterilmiştir (86).

Anjiogenezis: Anjiyogenez, neoplastik dokularda oksijen ve substrat sağlamak için önceden var olan damarlardan yeni kan damarları oluşturmak için anjiyojenik uyaranlar tarafından indüklenen karmaşık bir süreçtir. Birçok anjiyojenik faktörün hem normal hem de adenomatöz dokularda hipofizde eksprese edildiği gösterilmiştir (87). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörü 1 (VEGFR1), normal hipofize kıyasla NFHA'da artmış bulunmuştur

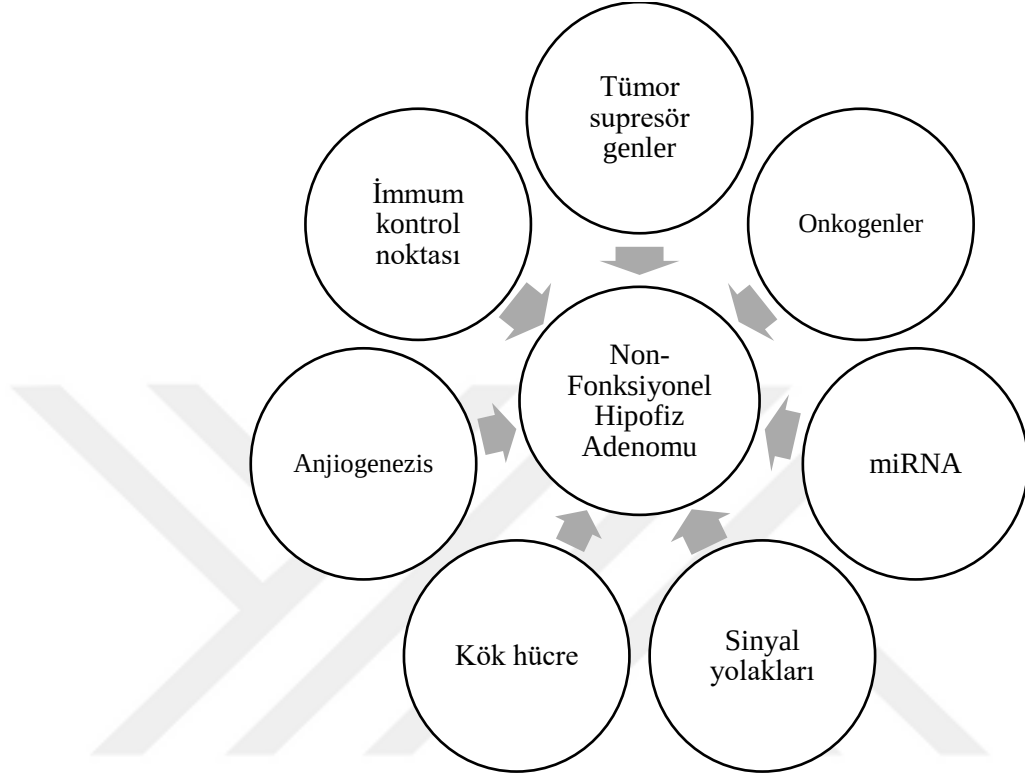
(88), bu da hipofiz anjiyogenezinde ve dolayısıyla hipofiz tümörü büyümesinde rol oynayabileceklerini ve olası bir otokrin döngünün temelini sağlayabileceklerini düşündürmüştür. Ek olarak, başka kanıtlar, VEGF sinyalinin, hücre canlılığını teşvik ederek NFHA hücrelerini doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir (89). Sonuç olarak, somatostatin analogları ve dopamin reseptörü agonistleri gibi hipofiz VEGF üretimini potansiyel olarak azaltan terapötik yaklaşımlar, NFHA büyümesinin kontrol edilmesine yardımcı olabilir (89, 90). PI3K/Akt/mTOR yolunun da anjiyogeneze yer aldığı gösterilmiştir. Trovato ve arkadaşları (91), incelenen 12 NFHA vakasının neredeyse yarısında pAKT boyanmasını bulmuştur ve burada tümör boyutuyla da ilişkili olan mikrovasküler dağılım, pAKT sinyalinin tümör büyümesinde ve anjiyogeneze önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte mTOR, IGF-1'in bu parametre üzerindeki uyarıcı etkilerini engellemesine rağmen, blokajı VEGF sekresyonunu etkilemediğinden, NFHA anjiyogenezi üzerindeki VEGF etkilerini modüle ediyor gibi görünmemektedir (92). "Klasik" neoanjiyogeneze ek olarak, neoplastik hipofiz bezinin, endotel hücreleri yerine neoplastik hücreler tarafından kaplanan yeni fonksiyonel vasküler kanallar nedeniyle neoplastik kan perfüzyonu için ek bir mekanizma olarak "vaskülojenik taklit" alanı olduğu bulunmuştur (93). Normal hipofiz, değerlendirilen 49 NFHA vakasının neredeyse yarısında bulunan vaskülojenik taklit göstermemiştir, ancak yazarlar hastaların klinik özellikleri ve sonucu ile herhangi bir korelasyon saptamamışlardır (94). Anjiyogeneze, tümör gelişiminin en güçlü tetikleyicilerinden biridir ve NFHA diğer dokulardan farklı değildir. Bununla birlikte, toplanan veriler, anjiyojenik faktörlerin NFHA'da

başlatıcı olayı temsil edebileceği sonucuna varılmasına izin vermemekte, bunun yerine diğer dokularda gözlenenlere benzer şekilde hipofiz tümörünün ve genişlemesini kolaylaştırabilmektedir (94).

İmmün kontrol noktası: Son birkaç yılda, kanser dokularında hücre aracılı bağışıklık cevabının düzenlenmesine ilişkin bilgiler katlanarak gelişti. Özellikle spesifik ilaçların potansiyel terapötik uygulaması nedeniyle, T-lymphocyte-associated protein4 (CTLA-4) and programmed cell death1 (PD-1) / programmed death ligand-1 (PD-L1) gibi T hücresi aktivasyonunu negatif olarak düzenleyen proteinler odak noktası olmuştur. Tümörü infiltre eden lenfositler, tümör hücreleri veya antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilen kendi ligandı olan PD-L1'i tanıyan PD-1'i eksprese eder (95). PDL1'in PD1'e bağlanması ("immün kontrol noktası"), aktive edilmiş lenfositler tarafından kanser hücresinin öldürülmesini ortadan kaldırır (96, 97).

Yakın tarihli bir çalışma, NFHA'nın, fonksiyonel hipofiz tümörleriyle karşılaştırıldığında daha düşük PD-L1 mRNA ve protein seviyeleri gösterdiğini saptamıştır. Ek olarak, NFHA, fonksiyonel hipofiz tümörleriyle karşılaştırıldığında artan bir PD-1 ekspresyonu ve azalmış bir lenfosit infiltrasyonu göstermiştir; bu, NFHA'nın bu kontrol noktasını tetikleyerek immün gözetimden kaçabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler, NFHA büyümesinin adaptif bir immün direnç mekanizmasının varlığıyla kolaylaştırılabileceği hipotezini desteklemektedir (98).

Şekil 1. Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Patogenezi Üzerine Hipotezler



2.5. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022'de yaptığı Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler Sınıflandırmasının 5. Baskısındaki yeni sınıflandırma değişikliklerine göre, ön lob (adenohipofizeal) tümörlerini; arka lob (nörohipofizeal) ve hipotalamik tümörlerden açıkça ayırır. Ön lob tümörleri arasında; artık hipofiz nöroendokrin tümörleri (PitNET'ler; daha önce hipofiz adenomları olarak biliniyordu) olarak sınıflandırılan iyi farklılaşmış adenohipofizeal tümörler, hipofiz blastomu ve iki tip kraniofarenjiyom yer alır (99).

DSÖ sınıflandırmasının önceki baskısından önemli bir terminoloji değişikliği, "adenom"dan "hipofiz nöroendokrin tümörü"ne (PitNET) geçiştir. Adenohipofizin hormon salgılayan hücreleri nöroendokrin hücrelerdir ve bu nedenle tümörleri nöroendokrin neoplazmalardır (100). Uzun yıllardır metastatik davranışın nadirliğine dayalı olarak adenomlar olarak sınıflandırılmışlardır. Ancak adenomlar tanım gereği iyi huyludur ve iyi huylu, zararlı olmayan, sağlığı veya yaşamı tehdit etmeyen ve konakçı üzerinde önemli bir etkisi olmayan bir hastalığı ifade eder. Bunlar önemli sayıdaki hipofiz tümörünün özellikleri değildir. Aslında, hipofiz tümörleri, karsinomlardan farklı olarak, genellikle çevreleyen yapıları invaze eden neoplazmalardır. Ayrıca, metastaz yaptıklarında, metastatik yayılımı tahmin edebilecek hiçbir morfolojik veya moleküler özellik yoktur; geleneksel terminoloji kullanılarak, ilk tanı "adenom"dur ve yalnızca metastaz tanımlandığında tanı "karsinom" olarak değiştirilir. Metastaz yapan adenom diye bir şeyin olmadığı açık olmalıdır; bu nedenle terim, adenohipofizeal hücrelerin tümörleri için uygun değildir. Diğer bir önemli nokta, rezeke edilemeyen hipofiz tümörlerinin yönetimine yönelik yaklaşımın, diğer bölgelerde nöroendokrin tümörler için kullanılanla aynı terapileri içermesidir.

Hipofiz patolojisindeki bu birçok soruna dayanarak, bu lezyonları PitNET olarak yeniden adlandırmak için bir öneride bulunuldu (101). Bu yaklaşım, tüm nöroendokrin neoplazmalar (NEN'ler) için tek tip bir sınıflandırma sistemi sağlama amacına çok uygundur (102).

Yeni DSÖ sınıflandırması, tümör hücresi kökeni, hücre tipi ve ilgili özelliklere dayalı olarak bir PitNET'in ayrıntılı histolojik alt tipini sağlar (Tablo

1). Hipofiz transkripsiyon faktörleri (PIT1, TPIT, SF1, GATA3 ve ER α) için immünohistokimyanın rutin kullanımı bu sınıflandırmada onaylanmıştır. Başlıca PIT1, TPIT ve SF1 kökenli PitNET türleri ve alt türleri, belirgin morfolojik, moleküler ve klinik farklılıklara sahiptir. Bir dışlama teşhisi olan "null cell hücreli" tümör, adenohipofizeal köken farklılaşması kanıtı olmayan PitNET'ler için ayrılmıştır. 2017 WHO sınıflandırmasının aksine, mammosomatotrof ve asidofil stem cell tümörleri, farklı PIT1 soyundan PitNET'leri temsil eder. 2017 DSÖ sınıflandırmasında tanıtılan PIT1-pozitif plurihormonal tümörün teşhis kategorisi, klinikopatolojik olarak farklı iki PitNET ile değiştirilmiştir: immatüre PIT1-kökenli tümörü (önceden sessiz alt tip 3 tümör olarak biliniyordu) ve matüre plurihormonal PIT1 kökenli tümörü. Yanlış sınıflandırmayı önlemek için birden çok eş zamanlı PitNET'i tanımanın önemi vurgulanmıştır (103). Tablo 1'de özetlenen yeni sınıflandırma, normal hücre farklılaşmasının özelliklerini göstermeyen tümörlerin yanı sıra çeşitli hücre tiplerine ve bunların alt tiplerine vurgu yapmaktadır. Adenohipofiz en az altı normal hücre tipinden oluşur: somatotroflar, laktotroflar, mammosomatotroflar ve tirotroplar PIT1 soyundandır, kortikotroplar TPIT soyundandır ve gonadotroplar SF1 soyundandır. Bir önceki 2017 WHO sınıflandırmasında, mammosomatotrof tümörler ayrı bir tip olarak sınıflandırılmamıştır (103).

Somatotrof, laktotrof ve kortikotrop tümörler seyrek ve yoğun granüllü olabilir. Somatotrof ve kortikotrop tümörlerin yoğun granüllü formları genellikle hormonal olarak oldukça aktiftir, oysa seyrek granüllü tümörler daha agresiftir, çünkü muhtemelen daha az hormonal semptomatoloji nedeniyle daha ileri bir

aşamada ortaya çıkarlar. Kortikotrop PitNET'in alışılmadık ve agresif bir alt tipi, Crooke hücreli tümördür; bu atipik lezyonlar, hormon sentezi ve sekresyonunun negatif feedback baskılanmasını düşündüren Crooke hiyalin değişikliğine sahiptir, ancak bunlar oldukça proliferatif, agresif tümörlerdir. Sadece tirotrop ve gonadotrop tümörlerin bilinen alt tipleri yoktur (103). Prekürsör hücrelerin tümörlerini temsil ettiği düşünülen PitNET örnekleri de var. Bunlar asidofil kök hücre tümörü ve immatüre PIT1 tümörüdür. "Null cell" terimi, yalnızca hipofiz hormonları için değil, aynı zamanda PIT1, TPIT, SF1 ve GATA3 için de tamamen reaktivite eksikliğine dayanan adenohipofizeal soy spesifik farklılaşma kanıtı olmayan PitNET'leri tanımlamak için de kullanılır (104). Çoklu adenohipofizeal soyların özelliklerini sergileyen tek bir hücre popülasyonundan oluşan çok nadir tümörler vardır; bu unusual plurihormonal PitNET'ler ayrı bir tür olarak kabul edilir (105, 106).

Tablo 1. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması (103)

PitNET Tip	Subtip	Transkripsiyon Faktörü	Hormonlar	Düşük Molekül Ağırlıklı Keratin
PIT1-orijinli PitNET				
Somatotrof tümör	Yoğun granüllü	PIT1	GH, α -subunit	Perinükleer
	Seyrek granüllü	PIT1	GH	Fibröz bodies (>%70)
Laktotrof tümör	Seyrek granüllü	PIT1, Era	PRL (paranükleer dot-like)	Zayıf ya da negatif
	Yoğun granüllü		PRL (diffüz sitoplazmik)	Zayıf ya da negatif
Mammosomatotrof tümör		PIT1, Era	GH (predominant), PRL, α -subunit	Perinükleer
Tirotrof tümör		PIT1, GATA3	α -subunit, β TSH	Zayıf ya da negatif
Matür plurihormonal PIT1 orijinli tümör		PIT1, ER α , GATA3	Predominant GH ve değişken PRL, β TSH ve α -subunit eksprese eden monomorfik tümör hücreleri	Perinükleer
İmmatür PIT1 orijinli tümör		PIT1 (ER α , GATA3)	Fokal/variabl boyanma olan GH, PRL, α -subunit, β TSH olmayan monomorfik tümör hücreleri	Fokal/variabl
Asidofil kök hücre tümör		PIT1, Era	PRL ile monomorfik tümör hücreleri	Dağınık fibröz bodies
Mikst somatotrof ve laktotrof tümör		PIT1, Era	Somatotrof tümör komponenti: GH $\pm$ α -subunit Laktotrof tümör komponenti: PRL (diffüz ya da paranükleer)	Tümör alt tipi özellikleri
TPIT-orijinli PitNET				
Kortikotrof tümör	Yoğun granüllü	TPIT	ACTH ve diğer POMC deriveleri	Güçlü, genellikle diffüz
	Seyrek granüllü			Değişken (sıklıkla diffüz)
	Crooke hücreli tümör			Perinükleer ring-like sitoplazmik
SF1-orijinli PitNET				
Gonadotrof tümör		SF1, Era, GATA3	α -subunit, β TSH, β LH ya da hiçbiri	Değişken ya da negatif
Farklı hücre orijini olmayan PitNET				
Plurihormonal tümör		Multipl kombinasyonlar	Multipl kombinasyonlar	Değişken
Null cell tümör		Hiçbiri	Hiçbiri	Değişken

2.6. Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomlarının Tedavisi

NFHA'lar için tedavi seçenekleri aktif izlem, cerrahi tedavi ve radyoterapidir (Şekil 2). Büyük NFHA'ları, görme bozukluğu veya tümör basısına bağlı diğer bulgu ve semptomları olan hastalarda, transsfenoidal cerrahi önerilen birinci basamak tedavidir (30). Birincil tedavi olarak radyoterapi, yalnızca başka ciddi komorbiditeleri olan veya ameliyat edilemeyen vakalar gibi cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda düşünülür (107). Cerrahi tedavinin amacı, semptomların giderilmesini sağlamak, çevredeki nöral yapıları korumak, görme ve hipofiz fonksiyonundaki bozulmayı önlemek ve ayrıca görme sinirleri, kiazma ve hipofiz bezi üzerindeki herhangi bir fonksiyonel etkiyi tersine çevirmektir. Görme alanı kusurları veya diğer görsel anormallikleri olan, optik sinirlere veya kiazmaya bitişik veya bası yapan adenomları olan, görme bozuklukları olan ve hipofiz apopleksisi olan hastalarda, cerrahi önerilen tedavidir (30). Görme bozukluğu olmadığında, özellikle hipopitüitarizm, baş ağrısı veya kiazmaya yakın tümörler ile başvuran hastalarda optimal tedavi seçimi tartışma konusudur. Cerrahi, önceden hipopitüitarizmi olan hastaların %30'una varan oranda hipofiz fonksiyonunu iyileştirebilir (108), ancak cerrahiyi takiben yeni hormon eksikliği riski %2-15'tir (109, 110). Bu nedenle hipopitüitarizm tek başına cerrahi tedavi endikasyonu değildir. Kesintisiz baş ağrısı, tamamen düzelme garanti edilemese de ameliyat için bir endikasyon olabilir.

Aseptomatik nonfonksiyonel mikroadenomların cerrahi rezeksiyon endikasyonu yoktur çünkü tümör büyümesi nadirdir (%3-13) ve uzun süreli takip sırasında 1 cm'den fazla büyüme %5'ten daha azdır (28, 35, 111, 112).

Aseptomatik nonfonksiyonel makroadenomların yönetim stratejileri büyük ölçüde değişir (113, 114). Makroadenomlarda medyan tümör büyümesi oranının 0,6 mm/yıl olduğu bildirilmiştir (115). Tümör durumu ve endokrin fonksiyonun düzenli gözetimi ile optik kiazmaya ulaşmayan makroadenomlar için konservatif tedavi önerilir (116). Bununla birlikte, tedavi kararları bireyselleştirilmeli ve karar yaşa, hipofiz fonksiyonuna ve hasta tercihine göre verilmelidir. Yaşam boyu tümör büyümesi olasılığı daha yüksek olduğu için genç hastalarda cerrahi tercih edilebilir, komorbiditeleri ve cerrahi komplikasyon riski olan yaşlı hastalarda cerrahi önerilmemektedir (117). NFHA'ların genellikle yavaş bir büyüme hızı olmasına rağmen, bazıları büyüyebilir ve semptomatik hale gelebilir. Bu nedenle hipopitüitarizm için biyokimyasal değerlendirme, konservatif tedavi sırasında her 6-12 ayda bir yapılmalıdır çünkü kalan hipofiz fonksiyonu tümör büyümesiyle bozulabilir (30, 115). MRG ile radyolojik değerlendirme, ilk tümör tespitinden sonraki 6-12 ay içinde tekrarlanmalıdır; ilerleme saptanmazsa, MRG daha seyrek yapılabilir. Görme alanı takibinin zamanlaması genellikle adenom ile optik kiazma arasındaki mesafeye bağlıdır (30, 117).

Perioperatif değerlendirmede sekonder adrenal yetmezliği doğrulanmış hastalar glukokortikoid replasman tedavisi ile yeterli şekilde tedavi edilmeli ve perioperatif dönemde stres dozları uygulanmalıdır. Perioperatif glukokortikoid

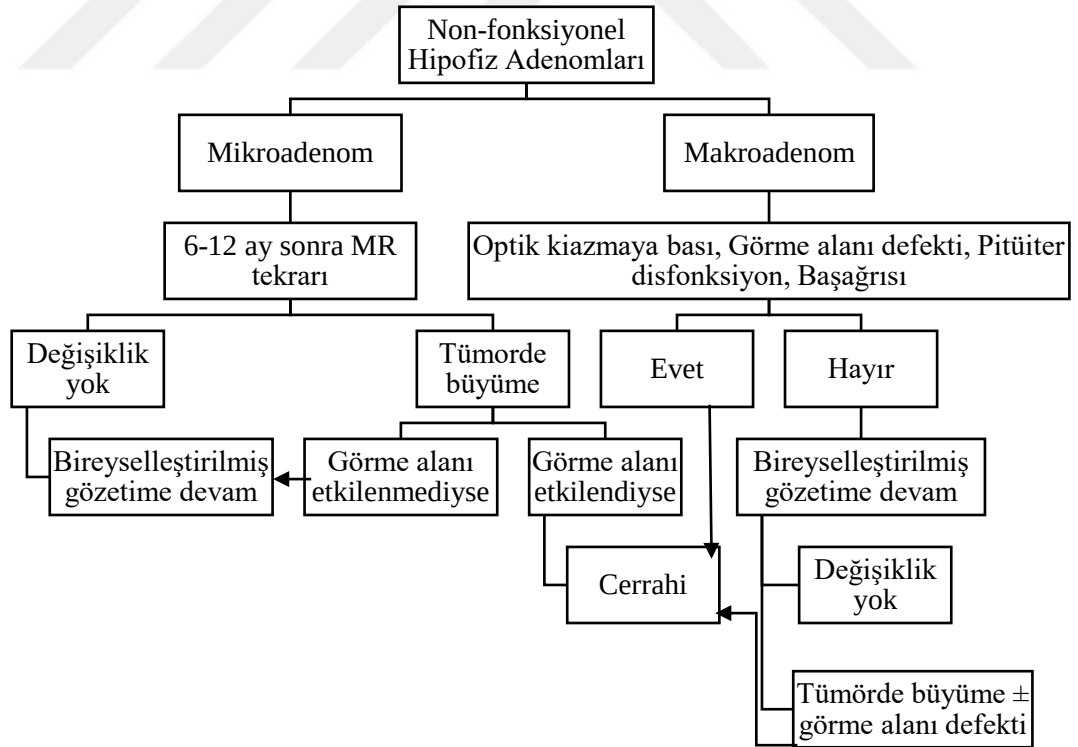
tedavisi, bu hastaların cerrahi işlem sırasında adrenal yetmezlik gelişme olasılığı nedeniyle sağlam hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) işlevi olan hastalarda da sıklıkla kullanılır (118, 119). Majör cerrahi strese kortizol yanıtının sağlıklı deneklerde 48 saat sürdüğü gösterilmiştir (120). Buna dayanarak, ameliyattan 48 saat sonra glukokortikoid tedavisinin kesilmesi önerilmiştir (118, 121). Bununla birlikte, birçok merkezde, glukokortikoid tedavisi azaltılan dozlarda uygulanır ve HHA aksının uygun şekilde yeniden değerlendirilmesi yapıldığında kesilir (119). Ameliyat öncesi belirgin merkezi hipotiroidizmi olan hastalar ameliyattan önce levotiroksin replasman tedavisi almalıdır. Şiddetli hipotiroidizmi olan hastalarda cerrahi komplikasyon riski artmıştır. Bu nedenle, acil olmayan cerrahi durumunda, levotiroksin replasman tedavisi başlatılana ve optimize edilene kadar beklenmesi önerilir (119, 122).

NFHA için mevcut cerrahi standart teknik, endoskopik veya mikroskopik transsfenoidal cerrahidir, transkraniyal yaklaşım ise önemli intrasellar kısımları olmayan ağırlıklı olarak suprasellar tümörler için kullanılır (123). Mikroskopik ve endoskopik teknikler 20 yılı aşkın bir süredir mevcut olmasına rağmen, birinin veya diğerrinin üstünlüğüne dair ikna edici bir kanıt hala yoktur. Bu nedenle, hangi görüntüleme tekniğinin daha yüksek brüt total rezeksiyon oranı ve daha düşük komplikasyon riski ile ilişkili olduğu tartışması devam etmektedir (124, 125).

Cerrahi ve radyoterapiden oluşan kombinasyon tedavisinin, tümör nüksetmesini önlemede tek başına cerrahiden daha etkili olduğu bulunmuştur (108). Bununla birlikte, radyoterapinin uzun vadeli komplikasyonları (örn. hipopitüitarizm, radyasyona bağlı optik nöropati, artmış serebrovasküler olay riski

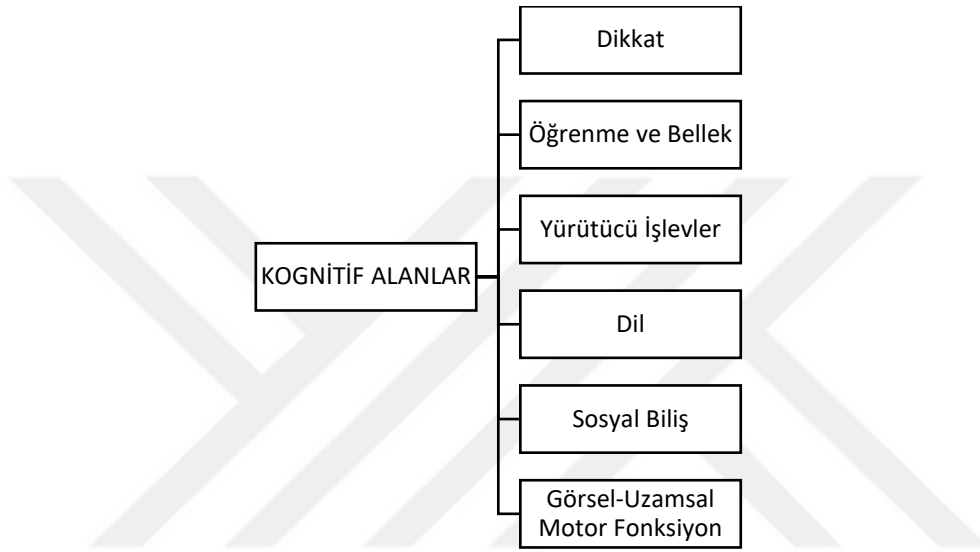
ve sekonder beyin tümörleri) hakkında endişeler vardır (30, 126). Bu nedenle, radyoterapi genellikle, histolojisi yüksek proliferatif aktivite gösteren ve tekrarlayan cerrahi prosedürlerden sonra nüks gösteren eksik rezeksiyonlu vakalar için düşünülmelidir (107, 126). Gamma-knife tedavisi, yüksek riskli hastalar veya transsfenoidal cerrahi sonrası rezidüel tümörü olan hastalar için, minimum nörolojik komplikasyonla hem büyüme kontrolü hem de hormonal remisyon sağlayan başarılı bir tedavi seçeneğidir (127).

Şekil 2. Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomlarında Tedavi Yaklaşımı (128)



2.7. Kognitif Fonksiyonlar

Şekil 3. Kognitif Alanlar



2.7.1. Dikkat

Çevremiz, beynimizi aynı anda işleyebileceğinden daha fazla miktarda duyuşal bilgiye maruz bırakır. Beynimiz daha az alakalı bilgileri filtrelerken, en alakalı uyarıların seçerek, çevresel değışikliklere hızlı bir şekilde yanıt vermemizi ve hedeflere daha verimli bir şekilde ulaşmamızı sağlar. Bu bilgiyi seçme işlemine dikkat denir (129).

Beynimize aynı anda işleyebileceğinden fazla miktarda uyarı gelmekte olup, beyin o anki amaç ve ihtiyaç doğrultusunda bu uyarıların bir kısmını işlemek üzere seçerken, bir kısmını da filtrelemektedir. Seçici dikkat, birçok dış uyarının bellekteki anıların ve düşüncelerin arasından davranışsal olarak uygun

olanların seçilmesini sağlayan beynin zihinsel yeteneğini tanımlar (130). Bölünmüş dikkat, aynı anda iki veya daha fazla uyarıcıya dikkat edebilme becerisini ifade etmektedir. Sürdürülen dikkat, bireyin dikkatini belirli bir zaman dilimi boyunca yoğunlaştırabilmesi ve o etkinlik ya da uyarı üzerinde koruyabilmesidir.

2.7.2. Öğrenme ve Bellek

Bellek, bir deneyimin neden olduğu davranış değişikliği, öğrenme ise belleği edinme süreci olarak tanımlanır. Bellek depolama için kullanılan bölge, nöronların iletişim kurduğu sinaptır. Başka bir deyişle, sinaptaki iletim etkinliğindeki bir değişikliğin (sinaptik plastisite) hafızanın oluşumuna neden olduğu kabul edilmiştir. Çalışmalarda, bellekle ilgili temel anatomik bölgelerin prefrontal korteks ve medial temporal lob olduğu bulunmuştur (131). Bunun dışında çeşitli kortikal, subkortikal ve medial temporal lob yapılarının da farklı bellek türlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (132). Kolinerjik ve glutamaterjik sistem başta olmak üzere birçok nörotransmitter sistem etkileşim halinde olup ve birbirleri üzerinde düzenleyici fonksiyonları bulunmakta ve hafıza oluşumunu sağlamaktadır (133).

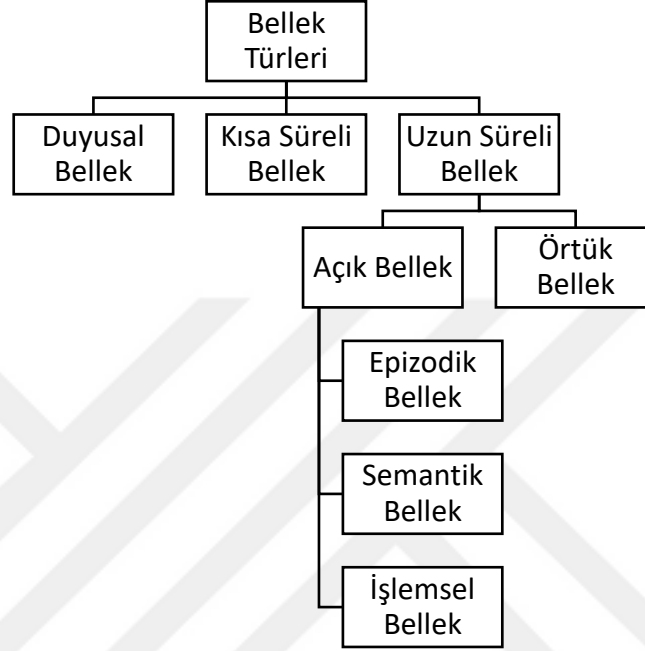
Bugüne kadar araştırmacılar farklı bellek sistemleri öne sürmüşlerdir (Şekil 4) . Atkinson ve Shiffrin depolama süresini baz alarak kısa-sürelili ve uzun süreli bellek ayrımı yapmışlardır (134). Graf ve Schacter ise bilinç ile ilişkili olup olmamasını kriter olarak açık ve örtük bellek ayrımı yapmıştır (135). Açık bellek sistemi Tulving tarafından episodik bellek (EB) ve semantik bellek (SB) olmak

üzere ikiye ayırmıştır. Buna göre EB sistemi bir olayı bağlamı ile beraber hatırlamayı içerir, daha önce karşılaşılan nesneleri, insanları ve olayları hatırlama, tanıma ve bunları deneyimlenmemiş olanlardan ayırt etme yeteneğidir (136). SB sistemi genel gerçekler, bilgiler ve kavramları içermektedir ve herkes tarafından bilinen, genel geçer doğru olarak kabul edilen bilgilerin depolandığı bellektir (137).

Örtük bellekte öncülleme, koşullama ve işlemsel bellek bulunur. Öncülleme, önceden verilen bir uyarının kişinin başka bir uyarana verdiği tepkiyi değiştirmesidir. Koşullama, daha önce bir tepki oluşturmamayan nötr bir uyarana bir tepkiye neden olan koşullama uyarını ile eşleştğinde ortaya çıkar. İşlemsel bellek, beceri ve görevlerin nasıl yapılacağıyla ilgili yönergeleri içerir (135).

Bellek zaman boyutundan bakılırsa kısa süreli ve uzun süreli bellek şeklinde ikiye ayrılır. Kısa süreli bellek, kısa bir süreliğine bilginin küçük bir miktarını depolayan sistemdir ve bu bellekte bulunan bilginin çoğu kaybolur sadece küçük bir kısmı uzun süreli belleğe aktarılabilir. Uzun süreli bellek, sınırsız sayıda bilgi içeren ve içerdiği bazı bilgileri ömür boyu depolayan bir sistemdir (134).

Şekil 4. Bellek Türleri



2.7.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler; planlama, organizasyon, çalışma belleği, soyutlama, sözel akıcılık, dikkati bir taraftan başka tarafa yönlendirme, duyguların düzenlenmesi, kazanılmış bilgi ve becerilerin amaca yönelik kullanabilme gibi yetilerin içinde bulunduğu bilişsel işlevler olarak açıklanmıştır. Yürütücü işlevler; bilişsel, emosyonel ve sosyal davranışların düzenlenmesinde rol alır ve prefrontal alanın kontrolündedir (138, 139).

2.7.4. Dil

Lisan, ifade edici dil ve alıcı dil başlıkları altında toplanmaktadır. İfade edici dil düşüncelerin ya da duyguların bir sembol ile ifade edilmesidir. İfade edici dilin içerisinde adlandırma, kelime bulma, akıcılık, dil bilgisi, söz dizimi vardır. Alıcı dil sözel ifadelerin anlaşılmasıdır (140).

2.7.5. Sosyal Biliş

Sosyal biliş, sosyal uyarının algılanması, işlenmesi, yorumlanması ve tepkisinin altında yatan karmaşık bir zihinsel yetenekler kümesini ifade eder. Sosyal biliş, sosyal olarak ilgili bilgileri tanıma, manipüle etme ve bunlara göre davranma yeteneği olarak tanımlanan bir terimdir ve sosyal sinyallerin algılanmasını işleyen ve bu algıyı motivasyon, duygu ve uyarlanabilir davranışa bağlayan sinir sistemlerini gerektirir (141). Sosyal biliş, yüz işleme ve ortak dikkat gibi nispeten temel yetenekleri ve zihin teorisi, ahlaki muhakeme ve sosyal karar verme gibi daha karmaşık yetenekleri içerir (142).

2.7.6. Kognitif Bozukluklar ve Hipofiz Adenomu İle İlişkisi

Başta demans ve Alzheimer hastalığı olmak üzere; şizofreni, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, madde bağımlılığı gibi birçok durum kognitif bozuklukla ilişkilendirilmektedir (143).

Önceki çalışmalar hipofiz adenomu olanlarda bilişsel fonksiyonlarda bozulmaların olabileceğini göstermiştir, ancak bunların tümörün doğrudan basısından, hormonal salgısından, fonksiyonel olup olmamasından, radyoterapi

veya cerrahi tedavilerden ya da hormon yetmezliğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir (16).

Literatüre bakıldığında en sık görülen hipofiz adenom tipi olan prolaktinomali hastalarda yapılan çalışmalarda, bilişsel fonksiyonların etkilendiği saptanmıştır (144). PRL'nin bilişsel işlevleri nasıl etkilediğinin kesin mekanizması bilinmemektedir. PRL'nin beyni etkileme şeklinin iki olası mekanizması olduğu düşünülmektedir; bunlardan biri bilişsel süreçler için önemli olan nörotransmitterlerin seviyesinin modülasyonu, diğeri de PRL'nin nöral doku üzerindeki doğrudan etkisi olabileceği hipotezidir. A. Bala ve arkadaşları aşırı PRL üretiminin bilişsel süreçlerin, özellikle dikkat ve hafızanın verimliliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada bellek testlerinin puanları, PRL düzeyi ile, PRL düzeyi ne kadar yüksekse, nöropsikolojik testlerdeki puanların o kadar kötü olması ile ilişkilendirilmiştir (144). J. F. Henry ve arkadaşları, PRL'nin dopamin üzerindeki dolaylı etkilerinin rolünü vurgulamaktadır çünkü dopamin seviyeleri, bilhassa hafıza alanında, bilişsel işlevsellik ile olumlu bir şekilde ilişkilidir (145). Tejadilla ve arkadaşları, PRL'nin, değiştirilmiş aktivitesinin bilişsel süreçleri, özellikle hafızayı olumsuz etkileyebilen glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerde yer alan nöronlar üzerindeki etkisine dikkat çekmiştir (146). A. Bala ve arkadaşlarının 27 prolaktinomali hastanın ve 27 sağlıklı kişinin kontrol grubuna dahil ederek yaptığı bir başka vaka-kontrol çalışmasında yüksek prolaktinin bilişsel işlevi bozduğunu, prolaktinomali hastaların, dikkat ve çalışma belleği dahil olmak üzere bozulmuş bilişsel işlevlerden muzdarip olduğu saptanmıştır (147). S. Yao ve arkadaşlarının

prolaktinomalı 32 kadın hasta ve 26 sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmada, prolaktinomalarda hiperprolaktinemi ile ilgili beyin yapısı değişikliklerinin bilişsel işlevlere etkisi araştırılmıştır ve bilişsel işlevlerdeki bozulmanın prolaktinomalı kadın hastalarda gri madde hacmi azalmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (148).

Literatüre bakıldığında diğer bir fonksiyonel hipofiz adenomu nedenli oluşan Cushing hastalarında yapılan çalışmalarda, hafızayı yansıtan bilişsel işlev ve yönetici işlevlerin, uzun süreli remisyona rağmen bozulduğu gösterilmiştir (13). Stres yanıtının düzenlenmesinde kortizolün hayati rolüyle uyumlu olarak, aktif Cushing hastalığı olan hastalarda, özellikle hafıza alanında bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Ayrıca, Cushing hastalığının aktif fazında psikopatoloji ve uyumsuz kişilik özellikleri sıklıkla gözlenir. Önceki çalışmalar hafıza, görsel ve uzamsal bilgi, muhakeme, sözel öğrenme ve dil performansında bozulmalar bildirmiştir (149-151). Hipokampus ve serebral korteks gibi bilişsel işlevsellikte önemli olan yapılar glukokortikoid reseptörleri açısından zengindir ve bu nedenle Cushing hastalığında bulunan kortizol fazlalığına karşı özellikle savunmasız olduğu düşünülmektedir. İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışma, glukokortikoidlere uzun süreli, artan endojen veya eksojen maruziyetin, beynin belirli hedef bölgelerindeki işlevsel ve zaman içinde yapısal değişiklikler nedeniyle davranışsal ve bilişsel işlevler üzerinde uzun süreli olumsuz etkilere sahip olabileceğini ortaya koymuştur (152, 153). Tedavinin etkilerini bildiren sınırlı sayıda çalışma, başarılı cerrahiden sonraki ilk yıl içinde hem fiziksel hem de psikiyatrik belirtilerde önemli iyileşmeler olduğunu göstermektedir (154).

Diğer bir hipofiz adenom tipi olan akromegali hastalarında yapılan çalışmalarda, kognitif bozukluğun sıklığı %10 ile %72 arasında değişmiştir (155, 156). Akromegali tanılı 55 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada, Sievers ve arkadaşları, hastalarda kognitif bozukluğun yaygın olduğunu, hastaların %67,3'ünün en az bir testte kritik seviyeleri karşılamadığını bulmuştur; daha spesifik olarak, %33,3'e varan oranda dikkat bozukluğu, %24,1'inde hafıza bozukluğu ve %16,7'sinde düşük yürütücü işlev performansı olduğunu saptamıştır (156). Ayrıca Brummelman grubu, çalıştıkları akromegali hastalarının %72'ye varan oranda en az bir testte daha kötü puanlar gösterdiğini, hastaların tedavi rejimi ve biyokimyasal kontrol durumu ile hiçbir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (157). Bellek değerlendirmesi çalışmalarına bakıldığında, Leon-Carrion ve arkadaşları aktif tedavi edilmemiş akromegali hastalarının hem kısa hem de uzun vadede ciddi bir bellek bozukluğu gösterdiğini ve bozulma derecesinin GH ve IGF-1 ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, hastalarda prefrontal ve orta temporal korteks gibi hafıza ile yakından ilişkili alanlarda daha az EEG aktivasyonu olduğunu göstermişlerdir (158). Ayrıca, Crespo'nun ekibi akromegali hastalarında bellek performansı ile anksiyete ve depresif belirtiler arasında güçlü bir ilişki bulmuş; bilişsel fonksiyonları geliştirmek için duygusal destek olasılığını öne sürmüşlerdir (159). Çeşitli çalışmalarda akromegali hastalarında yürütme yeteneğinde azalma bulunmuştur (158, 160, 161). Müssig ve arkadaşları, diğer kronik hastalıkları olan hastalarda gözlenmeyen, hipofiz adenomu nedeniyle ameliyat edilen akromegali tanılı 13 hastanın dahil edildiği çalışmada, dikkat ve çalışma belleği bozukluğu riskini bildirmiştir (8). Yüksek

IGF-1 seviyeleri ve hastalığın süresi, yürütücü işlevin belirli yönlerinde bozulmadan sorumlu olabileceği gösterilmiştir (160). Akromegalide kognitif fonksiyonla ilgili olarak yürütülen en büyük araştırma, İtalya'daki beş merkezdeki 223 hastayı içermiştir. Hastaların tamamı ameliyat geçirmiş veya medikal tedavi altındadır. Sonuçlar hastaların yaklaşık %10'unda bilişsel işlevin etkilendiğini göstermiştir ve ilginç bir şekilde, kadın hastalar daha fazla görsel uzamsal ve sözel işleyen bellek sorunları gösterdiği tespit edilmiştir (155).

Biz de çalışmamızda NFHA'sı olan hastalarda nörokognitif fonksiyonların ve bunu etkileyen faktörlerin detaylı şekilde değerlendirilmesi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

3.1.1. Olguların Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı Hipofiz Polikliniği'nde takip edilen 18 yaş ve üzeri NFHA'sı olan 80 hasta dahil edilmiştir. Gazi Üniversitesi Hastanesi Etik Komisyonu tarafından 06.02.2022 tarihli, 1059e514-1744-44a7-8492-6f84031d5027 numaralı başvuru formuna göre mevcut hali ile etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, gebe olanlar, depresyon şizofreni gibi psikiyatrik hastalığı olanlar, demans, Alzheimer hastalığı olanlar, aşikar ve subklinik hipotiroidisi olan hastalar, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar ve aktif malignitesi olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

3.1.3. Kontrol Grubunun Kabul Edilme Kriterleri

Hasta grubundaki hastaların cinsiyet, yaş, eğitim düzeyleriyle benzer olacak şekilde 80 kişi kontrol grubuna dahil edilmiştir. Bu hastalar Gazi Üniversitesi Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubuna dahil edilen kişiler tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon

(HT), koroner arter hastalığı (KAH) gibi kronik hastalıkları hasta grubuna benzer olacak şekilde seçilmiştir.

3.1.4. Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler, gebe olanlar, depresyon şizofreni gibi psikiyatrik hastalığı olanlar, demans, Alzheimer hastalığı olanlar, aşikar ve subklinik hipotiroidisi olanlar, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü olanlar ve aktif malignitesi olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

3.1.5. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı Hipofiz Polikliniği'nde takip edilen 18 yaş ve üzeri NFHA tanısı olan 80 hastada ve kontrol grubu olarak hipofiz adenomu olmayan Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 80 kişide Mayıs 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında anket çalışması yapılmıştır.

3.2. Uygulanan Anketler

3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck ve arkadaşları (162) tarafından kişilerin depresyon belirtilerini belirlemek amacıyla Beck Depresyon Ölçeği geliştirilmiştir. Ölçek 21 sorudan oluşmaktadır. 4'lü likert tipli ölçekle tüm maddeler değerlendirilir ve 0,1,2,3 şeklinde puanlanır. Ölçek Tegin tarafından Türkçeye uyarlanmış olup Hisli

tarafından ölçeğin güvenirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin yarıya bölme güvenirliği 0.74 olarak, madde analizinden elde edilen Cronbach alfa katsayısı ise 0.80 olarak bulunmuştur. Birinci basamak için Beck Depresyon Ölçeği'nin Türkçe çevirisinin geçerlik ve güvenirlik çalışması Aktürk ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (163). Ölçeğin iç güvenirlik katsayısı Cronbach alfa 0,85, Spearman-Brown katsayısı 0,86 ve Guttman Split-Half katsayısı 0,82 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada genel puan hesaplanacaktır. Katılımcının genel puanının yüksek olması yüksek depresif belirti düzeyini göstermektedir. Ölçekten alınan kesme puanların göstergeleri; 10-16 puan hafif düzeyde depresif belirtiler, 17-29 puan orta düzeyde depresif belirtiler, 30-63 puan şiddetli depresif belirtiler şeklindedir (162).

3.2.2. İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği

İleriye Yönelik ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği, Smith, Sala, Logie, ve Maylor tarafından 2000 yılında geliştirilmiştir (164). Bu ölçek Cinan ve Doğan tarafından 2013'te Türkçe'ye çevrilmiştir (165). İleriye yönelik bellek ölçeği için Cronbach alfa değeri 0.79 ve geriye yönelik bellek ölçeğinin Cronbach alfa değeri 0.65'tir. Günlük yaşamdaki bellek hatalarıyla ilgili 16 soru içermekte olup, 5'li likert tipi ölçekle (asla, nadiren, bazen, oldukça sık, çok sık) uygulanır. İleriye Yönelik Bellek hatalarını ölçen, 1,3,5,7,10,12,14,16 olmak üzere 8 madde; Geriye Yönelik Bellek hatalarını ölçen, 2,4,6,8,9,11,13,15 olmak üzere 8 maddedir. Ölçekten alınan yüksek puanlar, bellek sorunlarının yüksek olduğuna işaret eder (164).

3.2.3. Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği

Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği, Broadbent ve arkadaşları tarafından günlük hafıza başarısızlıklarını ve zihinsel eksiklikleri değerlendirmek için tasarlanmış bir kişisel bildirim ölçeği olarak geliştirilmiştir. Her biri 0 (hiçbir zaman) ile 4 (her zaman) arasında değişen beşli Likert tipi bir ölçekte puanlanan 25 tane sorudan oluşur. Toplam puan 0 ile 100 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar bilişsel bozulmanın arttığını göstermektedir (166). Ölçeğin Türkçe uyarlaması Ekici ve arkadaşları tarafından yapılmış, Cronbach's alfa değeri 0.91 saptanmıştır (167).

3.2.4. Bellek İşlevselliği Anketi

Bellek İşlevselliği Anketi (Memory Functioning Questionnaire) Gilewski ve arkadaşları tarafından 1990'da erişkinlerin günlük bellek işlevlerini ölçmek için geliştirilmiş bir ankettir (168). Bu anket Zelinski ve ark. tarafından geliştirilen Üstbellek Anketi'nin (Metamemory Questionnaire) genişletilmiş faktör analizi sonucunda oluşturulmuştur ve daha kısa bir uyarlamasıdır (169). Bellek İşlevselliği Anketi'nin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirlik çalışması Şahin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (170). Ölçeğin güvenilirliğinin test edilmesinde Cronbach alfa katsayısından yararlanılmış olup, anketin iç tutarlılığının incelenmesi sonucunda 64 soruyu kapsayan anketin 0.945 güvenilirlik değeri elde edilmiştir. Bunun sonucunda anketin yüksek derecede güvenilirliğe sahiptir. Ankettin alt ölçeklerine ait α değerleri 0.859 ile 0.945 arasında değişmektedir ve tüm alt ölçeklerin yüksek güvenilirlik derecesi olduğu

saptanmıştır. Bellek İşlevselliği Anketi günlük bellek işlevlerini ölçmek amacıyla 64 maddeden oluşturulan bir ankettir. Kişisel bildirim ile ölçüm yapan olan bu anketin alt ölçekleri vardır. Bunlar; Genel Unutkanlık Sıklığı, Unutmanın Ciddiyeti, Geçmişe Dönük İşlevler ve Hatırlama Teknikleri Kullanımı'dır. Her madde Likert ölçümü yöntemiyle 1-7 puan arasında puanlandırılır ve bütün alt ölçeklerden alınan yüksek puanlar kişinin iyi bir bellek işlevi olduğunu düşündüğünü göstermektedir (169).

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Hastalık riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesinde "Binary Lojistik Regresyon: Backward LR" modeli kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 80 NFHA tanılı hasta ve kontrol grubu olarak 80 hipofiz adenomu olmayan gönüllü dahil edildi. Hasta grubunun median yaşı 54,5 (41-63) kontrol grubunun ise 54,5 (40-62) olup, gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,660$). Hasta grubunda 30 erkek (%37,5) 50 kadın (%62,5), kontrol grubunda 33 erkek (%41,3) 47 kadın (%58,7) mevcuttu ve gruplar arası cinsiyet açısından benzerdi ($p=0,627$).

Vücut kitle indeksinin (VKİ) median değeri hasta grubu için 28,33 (24-32) kg/m^2 kontrol grubu için ise 27,05 (22,5 - 31,5) kg/m^2 olup ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,076$). Hasta grubunun 18'i normal kilolu (%22,5), 34'ü fazla kilolu (%42,5), 23'ü hafif derecede obez (%28,7), 4'ü orta derecede obez (%5), 1'i morbid obez (%1,3), kontrol grubunun 1'i zayıf (%1,3), 25'i normal (%31,2), 36'sı fazla kilolu (%45), 13'ü hafif derecede obez (%16,3), 5'i orta derecede obezdi (%6,2). Gruplar arasında boy, kilo ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sosyodemografik özelliklere bakıldığında hastaların 37'si çalışmıyor (%46,3), 33'ü çalışıyor (%41,3), 10'u emekli (%12,4) olup, kontrol grubundakilerin 28'i çalışmıyor (%35), 43'ü çalışıyor (%53,8), 9'u emekliydi (%11,2) (Tablo 2).

Eğitim durumlarına göre bakıldığında hastaların 27'si ilköğretim (%33,8), 32'si lise (%40,0), 19'u üniversite (%23,8), 2'si yüksek lisans (%2,5) mezunuydu. Kontrol grubundakilerin 27'si (%33,8) ilköğretim, 30'u lise (%37,5), 20'si

üniversite (%25,0), 3'ü yüksek lisans mezunuydu. Gruplar çalışma durumu ve eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların sosyodemografik özellikleri

Değişken	Hasta (n=80)		Kontrol (n=80)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	N	%	
Çalışma durumu					
Çalışmıyor	37	46,3	28	35,0	p=0,271
Çalışıyor	33	41,3	43	53,8	
Emekli	10	12,4	9	11,2	
Eğitim durumu					
Lise ve altı	59	73,8	58	72,5	p=0,858
Lisans ve üzeri	21	26,2	22	27,5	
Eğitim durumu					
İlköğretim	27	33,8	27	33,8	p=0,825
Lise	32	40,0	30	37,5	
Üniversite	19	23,8	20	25,0	
Yüksek lisans	2	2,5	3	3,8	

Hasta grubunda 51 hastada (%64,6) ek hastalık mevcuttu. 21 hastada (%26,2) eşlik eden tip 2 DM, 17 hastada HT tanısı (%21,2), 3 hastada (%3,7) KAH tanısı bulunmaktaydı. Kontrol grubunda 38 kişinin (%48,1) ek hastalığı vardı. 13 kişide (%16,2) DM, 18 kişide (%22,5) HT, 5 kişide de (%6,2) KAH tanısı vardı. Hasta grubunda 64 kişi (%64,6), kontrol grubunda 37 kişi (%53,8) kronik hastalıkları için ilaç kullanmaktaydı ($p<0,001$). Tip 2 DM, HT ve KAH tanılı hastalar incelendiğinde iki grubun benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Menopoz durumu, Covid-19 öyküsü, kullanılan el arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar ile medikal öykü arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişken	Hasta		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Tip 2 DM					
Yok	59	73,8	67	83,8	p=0,122
Var	21	26,2	13	16,2	
HT					
Yok	63	78,8	62	77,5	p=0,848
Var	17	21,2	18	22,5	
KAH					
Yok	77	96,3	75	93,8	p=0,468
Var	3	3,7	5	6,2	
İlaç kullanma					
Yok	16	20,0	43	53,8	p<0,001
Var	64	80,0	37	46,2	
Menopoz durumu					
Yok	15	29,4	22	47,8	p=0,062
Var	36	70,6	24	52,2	
Covid-19 öyküsü					
Yok	48	60,0	39	48,8	p=0,153
Var	32	40,0	41	51,2	
Kullanılan el					
Sol	16	20,0	12	15,0	p=0,139
Sağ	61	76,3	68	85,0	
Her ikisi de	3	3,7	-	-	

Gruplara göre HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, TSH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta grubundakilerin HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, ve trigliserid değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hasta grubunun TSH değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	Hasta (n=80)		Kontrol (n=80)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Açlık glukozu	98,94±26,68	92,0 [20,8]	95,35±32,36	90,0 [18,0]	p=0,148
HbA1c	6,92±6,05	6,0 [0,9]	5,78±0,88	5,6 [0,8]	p<0,001
LDL	134,12±40,39	128,0 [57,8]	107,77±32,71	107,5 [35,3]	p<0,001
HDL	46,48±11,09	46,3 [16,0]	47,06±12,83	45,0 [10,0]	p=0,744
Total kolesterol	213,38±50,32	203,5 [69,5]	168,15±47,77	172,0 [56,5]	p<0,001
Trigliserid	187,00±113,93	171,5 [122,0]	117,38±51,19	102,0 [63,8]	p<0,001
TSH	1,31±1,18	1,1 [1,8]	1,92±1,53	1,5 [1,0]	p=0,002
Serbest T4	1,01±0,25	1,0 [0,3]	1,27±1,79	1,1 [0,2]	p=0,064
Serbest T3	3,34±1,56	3,2 [0,6]	3,12±0,48	3,1 [0,4]	p=0,136

Çalışmaya dahil edilen 160 kişide yaşa göre bakıldığında, daha genç olanlarda bilişsel fonksiyonların daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre bakıldığında hasta grubu arasında Bellek İşlevselliği Anketinin alt ölçeklerinden olan Genel Unutkanlık Sıklığı değerlendirildiğinde erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi bellek işlevlerinin olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Gruplara göre değerlendirildiğinde hasta grubundakilerin Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği, İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeğindeki puanları kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir

($p<0,05$) (Tablo 5). Bu da hasta grubunda genel bilişsel başarısızlığın, dikkatsizliğin, konsantrasyon bozukluğunun, isimleri hatırlayamamanın, sosyal başarısızlığın kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Hasta grubunda ileriye ve geriye yönelik bellek hatalarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, kontrol grubundakilerin Bellek İşlevselliği Anketindeki alt ölçeklerde hatırlama teknikleri kullanmanın dışındaki genel unutkanlık sıklığı, unutmanın ciddiyeti, geçmişe dönük işlevlerdeki puanları hasta grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 5). Bu da hasta grubundakilerin bellek yakınmalarının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki HbA1c'deki farklılık göz önünde bulundurularak ölçek puanları tip 2 DM hastaları çıkartılarak yeniden karşılaştırıldığında Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinin alt ölçeklerinden olan dikkatsizlik puanları dışında, hasta grubundakilerin kontrol grubundakilere göre Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği ve İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeğindeki puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 5. Gruplara göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta (n=80)		Kontrol (n=80)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Beck depresyon ölçeği	5,06±3,63	4,0 [3,0]	3,26±2,48	3,0 [2,0]	p<0,001
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	33,85±15,52	34,5 [18,8]	23,91±10,92	23,5 [13,5]	p<0,001
Genel bilişsel başarısızlık	13,38±8,28	12,5 [12,5]	7,85±3,89	8,0 [5,0]	p<0,001
Dikkatsizlik	6,39±3,94	6,0 [5,0]	5,21±2,95	5,0 [3,8]	p=0,039
Konsantrasyon	7,84±3,86	8,0 [5,8]	6,52±3,56	6,0 [4,0]	p=0,016
İsimleri hatırlama	3,80±1,75	4,0 [3,0]	2,79±1,38	3,0 [2,0]	p<0,001
Sosyal başarısızlık	2,21±1,72	2,0 [2,0]	1,48±1,20	1,0 [1,8]	p=0,007
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,74±9,94	32,5 [14,5]	25,48±6,29	24,0 [8,0]	p<0,001
Prospektif bellek	16,75±5,04	17,0 [6,0]	12,79±3,34	12,0 [4,0]	p<0,001
Retrospektif bellek	16,19±5,21	16,0 [7,0]	12,81±3,37	12,0 [4,0]	p<0,001
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	138,59±39,86	138,5 [49,8]	177,44±33,68	173,5 [51,5]	p<0,001
Unutmanın Ciddiyeti	82,93±25,97	84,5 [37,8]	107,43±18,62	112,0 [32,0]	p<0,001
Geçmişe Dönük İşlevler	13,20±,99	12,0 [7,0]	20,08±5,46	20,0 [8,0]	p<0,001
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	44,34±9,67	45,5 [10,0]	45,14±10,53	50,0 [17,8]	p=0,282

Hasta grubunun özelliklerine bakıldığında 16 hasta (%20) opere olmamışken, 64 hasta (%80) opere olmuştur. Opere olanlar içerisinde 9 hasta (%14,0) transkraniyal, 55 hasta (%86,0) transsfenoidal şekilde opere edilmiştir. 8 hasta (%12,5) 2 kez, 3 hasta (%4,7) 3 kez, 2 hasta da (%6,2) 4 kez opere olmuştur. Hastaların 2'si (%2,5) radyoterapi ve 12'si (%15) gamma-knife tedavisi almıştır.

Tanı anında görme alanı etkilenmesi karşılaştırıldığında hasta grubunda 55 hastada (%68,7) görme alanı normal saptanmıştır. 25 hastada (%31,2) ise görme alanında etkilenme saptanmıştır.

48 hastada (%68) hipopituitarizm saptanmış olup, 80 hastanın 31'i (%38,7) kortizol replasmanı, 33 hasta (%41,2) levotiroksin replasmanı almaktadır. Her ikisini alan 20 hasta (%25) saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar levotiroksin replasmanı altında ötiroid durumdadır. Steroid replasmanı alan hastalar bakıldığında ortalama hidrokortizon dozunun 18,2 mg/gün olduğu tespit edilmiştir.

20 hastada (%25) IGF-1 düzeyinde düşüklük saptanmıştır. 5 erkek hastada (%6,2) hipogonadizm nedeni testosteron replasmanı almaktadır. Bu 5 hastanın testosteron düzeyleri normal aralıktadır. 2 erkek hastada (%2,5) ise total testosteron düzeyi düşüktür.

Opere olan 64 hastada Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinin alt ölçeği olan isimleri hatırlamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 6). Operasyon olan hastaların isimleri hatırlama puanları operasyon olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6. Hastalarda operasyon durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=16)		Var (n=64)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği					
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği (toplam puan)	32,64±14,98	34,0 [17,8]	38,69±17,17	38,0 [17,5]	p=0,165
Genel bilişsel başarısızlık	12,79±8,15	12,0 [12,8]	15,69±8,64	16,5 [11,5]	p=0,214
Dikkatsizlik	6,50±4,26	5,5 [7,3]	6,36±3,89	6,0 [5,0]	p=0,899
Konsantrasyon	8,69±4,29	8,5 [5,5]	7,63±3,75	8,0 [5,8]	p=0,328
İsimleri hatırlama	3,54±1,76	4,0 [3,0]	4,81±1,33	5,0 [2,0]	p=0,007
Sosyal başarısızlık	2,19±1,64	3,0 [2,8]	2,21±1,76	2,0 [2,0]	p=0,811
İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği					
İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği (toplam puan)	34,94±11,01	33,5 [21,3]	32,19±9,67	32,5 [12,0]	p=0,326
Prospektif bellek	18,06±5,17	17,5 [8,3]	16,42±4,99	16,5 [6,8]	p=0,246
Retrospektif bellek	16,63±6,14	17,5 [11,3]	16,08±5,01	16,0 [5,8]	p=0,710
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	140,06±49,68	143,5 [81,8]	138,22±37,46	138,0 [48,3]	p=0,870
Unutmanın Ciddiyeti	85,31±28,56	85,0 [45,5]	82,33±25,49	84,5 [36,8]	p=0,684
Geçmişe Dönük İşlevler	13,13±5,30	10,5 [9,0]	13,22±4,96	13,0 [7,0]	p=0,871
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	41,00±13,86	42,0 [12,3]	45,17±8,26	46,5 [12,3]	p=0,326

Hastalarda operasyon tipine göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarda operasyon tipine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Transkraniyal (n=9)		Endoskopik transfenoidal (n=55)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği					
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği (toplam puan)	39,00±8,66	39,0 [9,0]	31,98±15,50	32,0 [18,0]	p=0,382
Genel bilişsel başarısızlık	16,00±7,83	15,0 [12,0]	12,49±8,26	12,0 [14,0]	p=0,247
Dikkatsizlik	8,29±3,19	8,0 [5,0]	6,22±3,95	6,0 [5,0]	p=0,292
Konsantrasyon	9,00±3,27	9,0 [5,0]	7,47±3,74	7,0 [5,0]	p=0,308
İsimleri hatırlama	3,71±1,70	4,0 [3,0]	3,47±1,78	4,0 [3,0]	p=0,692
Sosyal başarısızlık	2,00±1,63	2,0 [2,0]	2,22±1,77	2,0 [2,0]	p=0,785
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	35,00±7,90	31,0 [9,0]	32,11±9,94	33,0 [14,0]	p=0,648
Prospektif bellek	17,43±4,20	17,0 [7,0]	16,42±5,14	17,0 [8,0]	p=0,620
Retrospektif bellek	17,57±3,99	16,0 [3,0]	16,05±5,14	16,0 [8,0]	p=0,704
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	131,43±25,09	142,0 [14,0]	136,31±36,63	138,0 [50,0]	p=0,929
Unutmanın Ciddiyeti	78,29±21,05	85,0 [24,0]	81,64±25,87	84,0 [38,0]	p=0,742
Geçmişe Dönük İşlevler	12,71±4,31	13,0 [7,0]	13,00±4,84	12,0 [7,0]	p=0,882
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	47,14±10,32	48,0 [22,0]	44,95±8,15	45,0 [10,0]	p=0,438

Hastalarda 1 kez opere olan 51 hasta ve birden fazla opere olan 13 hasta karşılaştırıldığında ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Operasyon olan hastalarda rezidü kitle varlığına göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Operasyon olan hastalarda rezidü kitle varlığına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=28)		Var (n=36)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği					
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği (toplam puan)	32,17±13,33	31,0 [15,5]	33,00±16,33	36,0 [19,5]	p=0,830
Genel bilişsel başarısızlık	12,79±8,28	12,0 [14,5]	12,81±8,19	12,0 [10,3]	p=0,992
Dikkatsizlik	6,00±3,42	6,0 [4,8]	6,64±4,24	6,5 [6,0]	p=0,519
Konsantrasyon	7,43±3,35	7,5 [5,8]	7,78±4,08	8,0 [6,8]	p=0,715
İsimleri hatırlama	3,86±1,84	4,0 [4,0]	3,31±1,69	3,5 [2,0]	p=0,241
Sosyal başarısızlık	2,18±1,54	2,0 [2,0]	2,25±1,93	2,0 [2,8]	p=0,793
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,53±8,47	32,0 [8,5]	31,91±10,62	33,0 [15,8]	p=0,802
Prospektif bellek	16,79±4,59	16,5 [5,8]	16,14±5,32	16,5 [8,8]	p=0,611
Retrospektif bellek	16,46±4,26	16,0 [5,8]	15,78±5,57	16,5 [7,0]	p=0,591
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	137,32±34,52	138,0 [40,3]	138,92±40,08	138,0 [51,3]	p=0,867
Unutmanın Ciddiyeti	81,18±25,70	86,5 [36,3]	83,22±25,65	84,0 [39,3]	p=0,753
Geçmişe Dönük İşlevler	13,57±5,14	12,5 [7,8]	12,94±4,88	13,5 [7,8]	p=0,620
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	45,71±8,69	48,0 [15,3]	44,75±8,01	44,5 [9,8]	p=0,566

Hastaların radyoterapi/gamma-knife alma durumuna göre isimler puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,032$) (Tablo 9). Radyoterapi/gamma-knife alan hastaların puanları daha yüksek olup bu radyoterapi/gamma-knife alanların isimleri hatırlamada daha fazla sorun yaşadığını göstermektedir.

Tablo 9. Hastaların radyoterapi/gamma-knife alma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=66)		RT+Gamma-knife (n=14)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği					
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği (toplam puan)	30,42±18,72	27,0 [28,3]	34,58±14,82	35,5 [17,3]	p=0,367
Genel bilişsel başarısızlık	13,61±7,97	14,0 [12,3]	12,29±9,83	10,0 [12,5]	p=0,591
Dikkatsizlik	6,39±3,64	6,0 [5,0]	6,36±5,30	4,0 [9,5]	p=0,981
Konsantrasyon	8,02±3,82	8,0 [6,0]	7,00±4,06	6,0 [6,8]	p=0,375
İsimleri hatırlama	2,93±1,33	3,0 [2,0]	3,98±1,78	4,0 [4,0]	p=0,032
Sosyal başarısızlık	2,26±1,83	2,0 [2,0]	2,00±1,18	2,0 [1,3]	p=0,772
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,89±9,57	32,5 [15,8]	32,00±11,94	33,0 [14,0]	p=0,762
Prospektif bellek	16,79±4,93	16,5 [6,5]	16,57±5,69	17,0 [6,8]	p=0,885
Retrospektif bellek	16,35±4,99	16,0 [7,0]	15,43±6,35	16,5 [7,3]	p=0,553
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	138,55±39,40	138,0 [46,3]	138,79±43,51	149,0 [66,8]	p=0,681
Unutmanın Ciddiyeti	83,32±26,72	84,0 [39,5]	81,07±22,89	86,5 [38,3]	p=0,771
Geçmişe Dönük İşlevler	13,14±4,78	12,0 [7,0]	13,50±6,11	14,0 [9,5]	p=0,854
Hatırlama Teknikleri	44,36±9,65	45,5 [10,0]	44,21±10,18	45,5 [18,0]	p=0,858

Hastalarda görme alanının etkilenme durumuna göre Bellek İşlevselliği Anketi alt ölçeklerinde Hatırlama Teknikleri Kullanımındaki puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 10). Görme alanı etkilenmiş olanların Hatırlama Teknikleri Kullanımındaki puanları, görme alanı normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu da görme alanı etkilenenlerin daha az randevu defteri tutmak, kendinize hatırlatıcı notlar yazmak, yapılacak işler listesi hazırlamak, alışveriş listesi hazırlamak, günlük planınızı önceden hazırlamak, içinden tekrar etmek, başka şeylerle bağlantı kurmak, ihtiyaç duyacağınız şeyleri belli bir yere önceden koymak gibi hatırlama teknikleri kullandığını göstermektedir.

Tablo 10. Hastalarda görme alanı etkilenme durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Normal (n=55)		Etkilenmiş (n=25)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği					
Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği (toplam puan)	34,25±14,96	36,0 [18,0]	32,96±16,96	34,0 [20,5]	p=0,732
Genel bilişsel başarısızlık	13,04±8,13	12,0 [12,0]	14,12±8,71	14,0 [12,0]	p=0,591
Dikkatsizlik	6,80±3,92	7,0 [5,0]	5,48±3,90	5,0 [4,5]	p=0,166
Konsantrasyon	7,78±3,54	8,0 [6,0]	7,96±4,57	7,0 [6,5]	p=0,850
İsimleri hatırlama	3,87±1,73	4,0 [3,0]	3,64±1,82	4,0 [2,5]	p=0,560
Sosyal başarısızlık	2,34±1,81	2,0 [2,0]	1,92±1,50	2,0 [2,0]	p=0,355
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	34,04±9,98	35,0 [15,0]	29,88±9,43	31,0 [9,0]	p=0,083
Prospektif bellek	17,24±5,05	17,0 [7,0]	15,68±4,93	16,0 [5,0]	p=0,202
Retrospektif bellek	16,76±5,20	18,0 [7,0]	14,92±5,15	15,0 [6,5]	p=0,144
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	134,33±40,96	138,0 [49,0]	147,96±36,48	145,0 [44,5]	p=0,157
Unutmanın Ciddiyeti	80,35±27,51	82,0 [38,0]	88,60±21,66	89,0 [30,5]	p=0,189
Geçmişe Dönük İşlevler	12,94±5,23	12,0 [8,0]	13,76±4,49	14,0 [6,0]	p=0,457
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	43,34±7,87	42,0 [8,0]	46,52±12,71	48,0 [15,0]	p=0,022

Hastalarda sekonder adrenal yetmezlik varlığına göre sosyal başarısızlık puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,038$) (Tablo 11). Sekonder adrenal yetmezlik var olanlarda sosyal başarısızlık puanları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik olan hastalarda “Önemli yazışmaları günlerce cevapsız bıraktığınız oluyor mu? Kendi işlerinizi ya da randevularınızı unuttuğunuz oluyor mu?” gibi anket sorularında daha yüksek puan almıştır ve sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalarda sekonder adrenal yetmezlik varlığına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=49)		Var (n=31)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	32,42±16,04	33,0 [22,0]	36,09±14,62	36,0 [16,0]	p=0,306
Genel bilişsel başarısızlık	12,67±8,23	12,0 [13,5]	14,48±8,37	13,0 [12,0]	p=0,344
Dikkatsizlik	6,02±4,03	6,0 [5,0]	6,97±3,76	7,0 [6,0]	p=0,297
Konsantrasyon	7,82±3,90	8,0 [5,0]	7,87±3,86	8,0 [8,0]	p=0,874
İsimleri hatırlama	3,78±1,90	4,0 [4,0]	3,84±1,53	4,0 [2,0]	p=0,936
Sosyal başarısızlık	1,88±1,62	2,0 [2,5]	2,74±1,79	3,0 [3,0]	p=0,038
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,57±9,81	32,0 [16,5]	33,00±10,31	34,0 [16,0]	p=0,852
Prospektif bellek	16,69±5,01	16,0 [6,5]	16,84±5,15	17,0 [7,0]	p=0,901
Retrospektif bellek	16,20±5,12	16,0 [7,0]	16,16±5,45	16,0 [7,0]	p=0,972
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	137,76±40,86	143,0 [53,0]	139,90±38,84	138,0 [46,0]	p=0,816
Unutmanın Ciddiyeti	81,06±26,45	83,0 [35,0]	85,87±25,34	85,0 [40,0]	p=0,423
Geçmişe Dönük İşlevler	13,18±5,12	12,0 [7,0]	13,23±4,87	14,0 [7,0]	p=0,870
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	43,34±9,84	42,0 [8,0]	45,90±9,35	48,0 [16,0]	p=0,194

Hastalarda levotiroksin replasmanı durumuna göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda levotiroksin replasmanına göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	LT4 replasmanı almayan (n=47)		LT4 replasmanı alan (n=33)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	34,36±15,95	37,0 [21,0]	33,12±15,09	33,0 [16,5]	p=0,727
Genel bilişsel başarısızlık	13,85±8,83	14,0 [14,0]	12,69±7,51	12,0 [10,5]	p=0,543
Dikkatsizlik	6,63±4,03	6,0 [5,0]	6,03±3,83	6,0 [6,0]	p=0,500
Konsantrasyon	7,98±3,91	8,0 [5,0]	7,64±3,83	8,0 [6,5]	p=0,699
İsimleri hatırlama	3,66±1,89	4,0 [4,0]	4,00±1,54	4,0 [2,0]	p=0,452
Sosyal başarısızlık	2,00±1,55	2,0 [2,0]	2,51±1,93	2,0 [3,0]	p=0,265
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,38±10,67	34,0 [19,0]	33,24±8,94	32,0 [10,0]	p=0,706
Prospektif bellek	16,74±5,27	17,0 [7,0]	16,76±4,77	16,0 [6,5]	p=0,991
Retrospektif bellek	15,98±5,70	17,0 [8,0]	16,48±4,51	16,0 [5,0]	p=0,672
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	137,04±39,99	134,0 [51,0]	140,79±40,18	143,0 [44,0]	p=0,682
Unutmanın Ciddiyeti	82,76±26,76	86,0 [39,0]	83,15±25,21	84,0 [34,5]	p=0,948
Geçmişe Dönük İşlevler	13,36±4,57	12,0 [6,0]	12,97±5,62	12,0 [8,0]	p=0,732
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	43,36±10,09	42,0 [9,0]	45,72±9,02	48,0 [16,0]	p=0,278

Hastalarda IGF-1 durumuna göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarda IGF-1 durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Düşük (n=20)		Normal (n=60)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	34,60±16,83	35,5 [25,0]	33,60±15,20	33,5 [18,8]	p=0,805
Genel bilişsel başarısızlık	12,70±9,65	11,0 [13,8]	13,60±7,84	13,5 [12,0]	p=0,676
Dikkatsizlik	7,00±4,43	7,0 [6,8]	6,18±3,78	6,0 [5,8]	p=0,425
Konsantrasyon	8,30±3,73	8,5 [6,8]	7,68±3,92	8,0 [5,0]	p=0,539
İsimleri hatırlama	4,05±1,50	4,0 [2,5]	3,72±1,83	4,0 [3,0]	p=0,515
Sosyal başarısızlık	2,45±1,73	2,0 [2,8]	2,13±1,73	2,0 [2,0]	p=0,481
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	33,80±10,07	32,0 [15,5]	32,38±9,96	32,5 [14,5]	p=0,584
Prospektif bellek	17,65±4,94	17,0 [6,8]	16,45±5,07	16,5 [6,8]	p=0,359
Retrospektif bellek	16,05±5,29	15,0 [7,5]	16,23±5,24	17,0 [6,8]	p=0,893
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	137,70±41,28	140,0 [53,8]	138,88±39,72	138,5 [49,3]	p=0,909
Unutmanın Ciddiyeti	74,00±26,67	67,5 [29,0]	85,90±25,26	87,5 [34,3]	p=0,076
Geçmişe Dönük İşlevler	13,50±5,66	12,5 [8,8]	13,10±4,81	12,0 [7,0]	p=0,759
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	44,25±10,62	47,5 [14,5]	44,37±9,43	43,0 [10,0]	p=0,766

Hastaların hipogonadizmi olma durumuna göre isimleri hatırlama ve sosyal başarısızlık puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 15). Hipogonadizm olmayanlarda isimleri hatırlama ve sosyal başarısızlık puanları, hipogonadizm olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu da hipogonadizmi olan hastaların isimleri hatırlamasının daha kötü olduğunu ve sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 14. Erkek hastalarda hipogonadizme göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=23)		Var (n=7)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	33,87±16,87	36,0 [24,0]	28,43±10,92	26,0 [23,0]	p=0,431
Genel bilişsel başarısızlık	13,04±8,20	14,0 [13,0]	12,43±7,85	10,0 [13,0]	p=0,862
Dikkatsizlik	6,04±4,16	6,0 [7,0]	5,00±2,16	5,0 [2,0]	p=0,532
Konsantrasyon	8,09±3,65	8,0 [7,0]	6,00±2,65	7,0 [4,0]	p=0,174
İsimler	3,70±1,89	4,0 [3,0]	3,86±1,21	4,0 [1,0]	p=0,040
Sosyal başarısızlık	1,14±0,90	1,0 [2,0]	2,65±1,77	2,0 [1,0]	p=0,024
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,00±12,67	34,0 [22,0]	32,00±6,40	31,0 [8,0]	p=1,000
Prospektif bellek	16,69±6,09	17,0 [10,0]	16,29±3,09	17,0 [4,0]	p=0,868
Retrospektif bellek	15,30±6,74	15,0 [10,0]	15,71±3,49	16,0 [4,0]	p=0,879
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	153,48±40,61	149,0 [47,0]	138,29±35,82	130,0 [38,0]	p=0,382
Unutmanın Ciddiyeti	83,26±26,96	86,0 [40,0]	81,42±23,14	85,0 [42,0]	p=0,872
Geçmişe Dönük İşlevler	12,83±5,12	12,0 [8,0]	14,57±5,71	14,0 [7,0]	p=0,448
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	45,91±8,04	48,0 [16,0]	46,00±5,77	48,0 [8,0]	p=0,785

Kadın hastalarda hipogonadizm durumuna göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Kadın hastalarda hipogonadizm durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=23)		Var (n=7)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	32,23±17,94	30,0 [25,0]	35,43±14,77	36,0 [17,0]	p=0,319
Genel bilişsel başarısızlık	13,54±9,23	12,0 [12,5]	13,70±8,38	12,0 [12,5]	p=0,953
Dikkatsizlik	6,61±4,31	6,0 [5,5]	6,78±3,98	7,0 [5,5]	p=0,898
Konsantrasyon	6,38±3,30	6,0 [3,5]	8,54±4,21	9,0 [6,5]	p=0,095
İsimleri hatırlama	3,85±1,63	4,0 [3,0]	3,84±1,85	4,0 [4,0]	p=0,991
Sosyal başarısızlık	1,62±1,56	1,0 [3,0]	2,35±1,78	2,0 [3,0]	p=0,200
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	31,77±9,34	30,0 [17,0]	33,68±9,02	33,0 [13,0]	p=0,519
Prospektif bellek	15,92±4,46	15,0 [7,0]	17,17±4,92	18,0 [6,0]	p=0,429
Retrospektif bellek	15,69±5,19	16,0 [9,0]	17,00±4,43	17,0 [5,5]	p=0,386
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	138,23±39,48	143,0 [46,5]	129,51±38,96	125,0 [50,0]	p=0,386
Unutmanın Ciddiyeti	79,69±25,74	81,0 [27,0]	84,14±26,83	86,0 [43,0]	p=0,606
Geçmişe Dönük İşlevler	12,61±4,77	12,0 [7,0]	13,38±5,02	12,0 [6,5]	p=0,635
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	42,77±8,35	42,0 [10,5]	43,59±11,56	46,0 [14,5]	p=0,518

Hastalarda desmopressin alma durumuna göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalarda desmopressin alma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Yok (n=65)		Var (n=15)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	33,48±15,84	34,0 [21,5]	35,47±14,43	36,0 [13,0]	p=0,657
Genel bilişsel başarısızlık	13,34±8,29	12,0 [13,5]	13,53±8,49	13,0 [10,0]	p=0,935
Dikkatsizlik	6,08±3,92	6,0 [6,0]	7,73±3,82	7,0 [5,0]	p=0,143
Konsantrasyon	7,86±3,95	8,0 [6,5]	7,73±3,56	8,0 [6,0]	p=0,909
İsimleri hatırlama	3,70±1,78	4,0 [3,0]	4,20±1,61	4,0 [3,0]	p=0,315
Sosyal başarısızlık	2,20±1,77	2,0 [2,0]	2,26±1,58	2,0 [2,0]	p=0,778
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	32,03±10,41	32,0 [17,0]	35,80±7,10	36,0 [12,0]	p=0,187
Prospektif	16,49±5,29	16,0 [7,5]	17,87±3,70	18,0 [6,0]	p=0,344
Retrospektif	15,78±5,44	16,0 [7,5]	17,93±3,78	18,0 [7,0]	p=0,152
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	142,18±40,75	143,0 [56,5]	123,00±32,46	125,0 [43,0]	p=0,093
Unutmanın Ciddiyeti	83,54±27,47	86,0 [42,5]	80,27±18,62	84,0 [34,0]	p=0,663
Geçmişe Dönük İşlevler	13,53±5,20	12,0 [8,0]	11,73±3,78	12,0 [5,0]	p=0,269
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	44,46±9,38	44,0 [10,0]	43,80±11,20	48,0 [21,0]	p=0,975

Hastalarda operasyondan sonra geçen süre ay olarak değerlendirildiğinde, geçen süre ile isimler puanı arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,029$) (Tablo 17). Hastalarda operasyon sonrası geçen süre (ay) arttıkça, isimleri hatırlama puanları azalacaktır. Bu da operasyonun erken dönemlerinde hatırlamanın daha fazla bozulduğunu göstermektedir.

Hastalarda hidrokortizon replasman dozu ile Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinin alt ölçeklerinden olan konsantrasyon arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 17). Hastaların hidrokortizon replasman dozu ne kadar yüksekse, hastalar konsantrasyon ölçeğinde daha yüksek puan almışlardır, bu da hidrokortizon replasmanının fazla olduğu hastalarda konsantrasyon bozukluğunun daha fazla olduğunu göstermektedir.

Bozulmuş hipofizer aks sayısı ile ölçekler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 18).

Hasta grubunda IGF-1 ile sosyal başarısızlık ve prospektif bellek ölçeği arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 19). Bellek İşlevselliği Anketinin Genel Unutkanlık Sıklığı ve Unutmanın Ciddiyeti Ölçekleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). IGF-1 arttıkça, sosyal başarısızlık ve prospektif bellek puanları azalacaktır, bu da IGF-1 düşük olanlarda sosyal başarısızlığın daha fazla olduğunu ve prospektif belleğin daha kötü olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, IGF-1 düşük olanlarda genel unutkanlık sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Tablo 17. Hastalarda bazı nicel değişkenler ile ölçek puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (n=80)		Operasyondan sonra geçen süre (ay)	Bozulmuş hipofizer aks sayısı	Hidrokortizon replasman dozu	Levotiroksin replasman dozu
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği					
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	<i>r</i>	0,076	-0,052	0,092	0,188
	<i>p</i>	0,549	0,695	0,622	0,296
Genel bilişsel başarısızlık	<i>r</i>	0,176	-0,073	-0,016	0,182
	<i>p</i>	0,163	0,577	0,932	0,312
Dikkatsizlik	<i>r</i>	-0,069	0,049	-0,194	0,309
	<i>p</i>	0,590	0,711	0,297	0,080
Konsantrasyon	<i>r</i>	0,137	-0,068	0,378	0,102
	<i>p</i>	0,282	0,606	0,036	0,574
İsimleri hatırlama	<i>r</i>	-0,272	0,158	-0,065	0,026
	<i>p</i>	0,029	0,227	0,728	0,884
Sosyal başarısızlık	<i>r</i>	-0,106	0,134	0,008	0,053
	<i>p</i>	0,404	0,306	0,966	0,769
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği					
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	<i>r</i>	-0,008	0,045	-0,126	0,164
	<i>p</i>	0,950	0,731	0,501	0,361
Prospektif bellek	<i>r</i>	0,017	0,060	-0,026	0,230
	<i>p</i>	0,894	0,648	0,890	0,197
Retrospektif bellek	<i>r</i>	0,054	0,044	-0,196	0,100
	<i>p</i>	0,675	0,737	0,290	0,579
Bellek İşlevselliği Anketi					
Genel Unutkanlık Sıklığı	<i>r</i>	0,112	0,001	0,027	-0,220
	<i>p</i>	0,379	0,994	0,885	0,219
Unutmanın Ciddiyeti	<i>r</i>	0,007	-0,172	0,138	0,059
	<i>p</i>	0,957	0,188	0,459	0,745
Geçmişe Dönük İşlevler	<i>r</i>	0,072	-0,091	-0,100	-0,147
	<i>p</i>	0,570	0,488	0,592	0,413
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	<i>r</i>	-0,017	0,025	0,384	-0,241
	<i>p</i>	0,891	0,851	0,033	0,177

Tablo 18. Hastalarda bazı nicel değişkenler ile ölçek puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (n=80)		Kortizol	Serbest T4	TSH	Testosteron	Estradiol	IGF-1
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği							
Bilişsel başarısızlıklar ölçeği (toplam puan)	<i>r</i> <i>p</i>	-0,100 0,379	0,148 0,190	-0,084 0,457	-0,049 0,724	-0,018 0,892	-0,070 0,538
Genel bilişsel başarısızlık	<i>r</i> <i>p</i>	-0,107 0,349	0,130 0,251	-0,021 0,852	-0,079 0,567	0,030 0,821	0,029 0,797
Dikkatsizlik	<i>r</i> <i>p</i>	-0,132 0,242	0,178 0,115	-0,181 0,108	-0,115 0,405	-0,065 0,619	-0,131 0,248
Konsantrasyon	<i>r</i> <i>p</i>	-0,065 0,564	0,211 0,060	-0,080 0,480	-0,070 0,611	-0,012 0,925	-0,158 0,163
İsimleri hatırlama	<i>r</i> <i>p</i>	-0,002 0,983	0,145 0,199	-0,076 0,502	0,043 0,753	0,077 0,556	-0,070 0,538
Sosyal başarısızlık	<i>r</i> <i>p</i>	-0,210 0,062	-0,042 0,712	-0,093 0,412	-0,130 0,345	-0,046 0,724	-0,228 0,042
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği							
İleriye ve geriye yönelik bellek ölçeği (toplam puan)	<i>r</i> <i>p</i>	-0,124 0,275	0,196 0,081	0,003 0,979	-0,039 0,776	-0,074 0,570	-0,165 0,144
Prospektif bellek	<i>r</i> <i>p</i>	-0,134 0,236	0,190 0,091	0,029 0,795	0,004 0,975	-0,035 0,786	-0,235 0,036
Retrospektif bellek	<i>r</i> <i>p</i>	-0,046 0,680	0,267 0,117	-0,006 0,957	-0,057 0,678	-0,104 0,425	-0,113 0,318
Bellek İşlevselliği Anketi							
Genel Unutkanlık Sıklığı	<i>r</i> <i>p</i>	0,102 0,366	-0,216 0,054	-0,107 0,344	0,147 0,283	0,053 0,682	0,233 0,037
Unutmanın Ciddiyeti	<i>r</i> <i>p</i>	0,071 0,529	-0,184 0,102	0,066 0,558	0,043 0,758	0,147 0,258	0,273 0,014
Geçmişe Dönük İşlevler	<i>r</i> <i>p</i>	0,013 0,907	-0,138 0,221	-0,050 0,657	0,110 0,423	0,117 0,385	0,136 0,236
Hatırlama Teknikleri Kullanımı	<i>r</i> <i>p</i>	-0,032 0,779	-0,068 0,552	0,036 0,754	0,136 0,324	-0,117 0,370	0,147 0,194

Hasta ve kontrol grubunun bir arada incelendiği Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir (Tablo 20). Mevcut modelde; yaş, cinsiyet, genel bilişsel başarısızlık, dikkatsizlik, konsantrasyon, isimleri hatırlama, sosyal başarısızlık, prospektif bellek, retrospektif bellek, genel unutkanlık sıklığı, unutmanın ciddiyeti, geçmişe dönük işlevler, hatırlama teknikleri kullanımı değerlendirilmiştir. Regresyon analizi sonucunda ileriye ve geriye yönelik belleğe oranla bilişsel başarısızlığın ve bellek işlevselliğinin NFHA'sı olan hastalarda daha fazla etkilendiği ortaya koyulmuştur ($p<0,05$).

Tablo 19. NFHA varlığında en çok etkilenen nörokognitif fonksiyonları belirlemek için kullanılan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
				Alt	Üst
Genel Bilişsel Başarısızlık	0,191	<0,001	1,210	1,090	1,343
Dikkatsizlik	0,281	0,002	1,274	1,029	1,406
Genel unutkanlık sıklığı	-0,021	0,037	,979	,959	,999
Unutmanın ciddiyeti	-0,030	0,008	,970	,949	,992
Geçmişe dönük işlevler	-0,175	0,002	,840	,752	,938

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda NFHA'sı olan hastalarda nörokognitif fonksiyonların ve bunu etkileyen faktörlerin detaylı şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların opere olup olmaması, operasyon tipinin transkraniyal ya da transsfenoidal olması, opere olan hastalarda rezidünün devam edip etmemesi, görme alanı etkilenmesine göre ve hastalarda hipopituitarizm, hipokortizolizm, hipotiroidizm, hipogonadizm olması ve tedavi alıp almamaları ve IGF-1 düzeyinin nörokognitif fonksiyonlara etkileri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda operasyon sayısı, operasyondan sonra geçen ay sayısı, bozulmuş hipofizer aks sayısı ve akslara yönelik uygulanan replasman tedavilerinin nörokognitif fonksiyonlara etkileri de incelenmiştir.

Çalışmamızda NFHA'sı olan hastalara ve kontrol grubundaki kişilere öncelikle Beck Depresyon Ölçeği yapılarak hafif, orta, şiddetli depresif belirti gösteren kişiler dışlanmıştır. Çünkü depresyon ve bipolar bozukluk gibi duygudurum bozukluklarında bilişsel bozukluk yaygın görülmektedir (171). Geriye kalan 80 hastaya ve kontrol grubundaki 80 kişiye Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği, Bellek İşlevselliği Anketi, İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği uygulanmıştır. Çalışmamızda gruplara göre Beck Depresyon Ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hasta grubundakilerin, kontrol grubundakilere göre Beck Depresyon Ölçeğinde anlamlı düzeyde daha yüksek puan aldığı belirlenmiştir. F. Cardoso ve arkadaşlarının yaptığı literatür taramasında da hipofiz adenomlarının erken bir özelliği olarak

depresyon belirtilerinin görüldüğü ve hipofiz patolojisi tanısı konmadan önce de depresyon semptomları ve nörolojik semptomlarla da hastaların başvurabileceği gösterilmiştir (172). Kreitschmann-Andermahr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Beck Depresyon Ölçeği ile değerlendirilen hastalarda, ACTH ve GH eksikliği olan kişilerde hafif depresyon belirtilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, ister hiper ister hipofonksiyonel olsun, HHA eksenindeki herhangi bir bozulmanın, bireyin psikolojik durumunu büyük ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir (173). Bizim çalışmamızda hasta grubunun puanlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubu puanlarına göre yüksek olmasının bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği düşünülebilir fakat hasta ve kontrol grubu arasındaki puan farkı az olup bu etkinin minimal düzeyde olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda NFHA'sı olan hasta grubunda, kontrol grubuna göre Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği, Bellek İşlevselliği Anketi, İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği uygulandığında nörokognitif fonksiyonların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde bozulduğu gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında P. J. Grattan-Smith ve arkadaşları hipofiz tümörü olan 65 hastanın nöropsikolojik değerlendirmesini yaparak, hastalarda hafıza ve yürütme işlevinde bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Yaptıkları bu çalışmada, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın tümörün boyutu, tipi, radyoterapi veya cerrahinin etkileriyle ilişkili olmadığı görülmüştür (174). X. Wang ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, operasyondan önce, fonksiyonel hipofiz adenomu olan hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla çoğu bilişsel işlevlerde önemli ölçüde bozulma gösterdiğini;

NFHA grubunda, bilişsel işlevlerde kontrol grubundan daha az farka sahipken, bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın fonksiyonel hipofiz adenomu grubundan önemli ölçüde daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu veriler doğrultusunda, fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastaların, NFHA'sı olan hastalara göre bilişsel işlev testlerinde daha düşük puanlara, dolayısıyla daha ciddi bozulmalara sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir ve NFHA'sı olan hastaların da kontrol grubuna göre daha kötü bilişsel işlevlere sahip olduğunu göstermişlerdir. X. Wang ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada, bilişsel puanların çoğunun, görme yeteneği ile ilişkili olmadığını saptamıştır. Fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastalarda oryantasyon, dil, bellek, uygulama, soyut düşünme ve algı puanlarını ameliyattan sonra önemli ölçüde daha yüksek saptamışlardır. Bununla birlikte, ifade, dikkat ve hesaplama puanlarında gelişme olmamıştır. Bilişsel işlevler, ameliyat öncesi hastalara kıyasla iyileşme gösterse de, ileri analizler, fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastaların, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hala önemli ölçüde daha düşük puanlara sahip olduğunu göstermiştir. Aksine, NFHA'sı olan hastalarda, bilişsel işlevlerde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da opere olan ve olmayan NFHA'sı olan hastalar karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonlarda genel anlamda önemli bir değişiklik olmadığı, sadece Bilişsel Başarısızlık Ölçeğinin alt ölçeklerden isimleri hatırlamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çalışmamızda opere olan hastalar, operasyon tipinin transkraniyal ve transsfenoidal hipofiz cerrahisi olmasına göre ve 1 kez opere olan ve birden fazla opere olan hastalar şeklinde karşılaştırıldı. Hastalarda operasyon tipine ve sayısına

göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak literatürde farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. K. A. Peace ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hipofiz tümörü nedeniyle transkraniyal cerrahi, transsfenoidal cerrahi veya sadece medikal tedavi ile radyoterapili veya radyoterapisiz tedavi edilen hastaların nöropsikolojik durumlarını incelemek amacıyla yapılmış olup, çalışmanın sonucunda her iki cerrahi grupta da bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalar bulunmuştur. Bilişsel bozukluğun ciddiyeti açısından iki cerrahi grup arasında farklılıklar olup, transkraniyal opere edilen hastalarda transsfenoidal opere edilen hastalara göre daha ciddi bozulmalar saptanmıştır. Radyoterapi almamış transkraniyal cerrahi hastalarının diğer hastalara göre daha fazla bozulmuş olduğu görülmüştür. Bunun da radikal cerrahi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (175). Bizim çalışmamızda transkraniyal cerrahi olan hastaların sayısının azlığı fark bulamamamıza neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda radyoterapi/gamma-knife alma durumuna göre hastalar karşılaştırıldığında isimleri hatırlama puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Radyoterapi/gamma-knife alan hastaların puanları daha yüksek olup bu radyoterapi/gamma-knife alanların isimleri hatırlamada daha fazla sorun yaşadığını göstermektedir. Hastalarda radyoterapi/gamma-knife alma durumuna göre diğer ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında, R. Noad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilişsel işlevlerdeki düşüş, radyoterapi grubunda daha fazla olduğu ve esas olarak bu düşüşün yürütücü işlevlerde olduğu gösterilmiştir. Yaptıkları çalışmadaki tüm katılımcılar hipofiz hastalığı için

transsfenoidal cerrahi geçirmiş olup, 38'i (%54) tek başına cerrahi ve 33'ü (%47) cerrahi ve radyoterapi almıştır. Radyoterapi grubunda yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu göstermişlerdir. Sonuçlar, radyoterapi ile yürütme işlevindeki bozulma arasında bir ilişki olabileceğini, ancak genel bilişsel bozulmayı veya yaşam kalitesini düşürmediğini düşündürmektedir (176). Literatürdeki retrospektif yapılan çalışmaların hiçbiri, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda hafıza testlerinde diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli bir kusur bulmamıştır (9, 177). Prospektif çalışmalardan biri, biraz çelişkili bulgular bildirmiş olup, görsel hafızanın bir ölçüsünde hastalar doğrusal bir iyileşme gösterirken, diğerinde eğrisel bir düşüş göstermiştir. İlk başlarda düzelme gösteren, sonra kötüleşen bu paternin radyoterapinin geç veya gecikmiş etkilerini yansıttığı düşünülmüştür (178, 179).

R. Noad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hormon replasmanlarının veya ameliyattan bu yana geçen sürenin bilişsel puan üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir (176). Bizim çalışmamızdaysa hastalarda operasyondan sonra geçen süre (ay) ile isimleri hatırlama puanı arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Hastalarda operasyon sonrası geçen süre (ay) arttıkça, isimleri hatırlama puanları azaldığı gösterilmiştir. Bu da operasyonun erken dönemlerinde hatırlamanın daha fazla bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda hormon replasman sayısının bilişsel puanlar üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Literatürde bilişsel değişiklikler ile görme alanı değişkenliği arasındaki ilişkiyi araştıran A. Diniz-Filho'nun glokomlu hastalarda yaptığı gözlemsel kohort

çalışmasında görme alanındaki bozulmanın bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu düşündürmektedir (180). Bizim çalışmamızda hastalarda görme alanının etkilenme durumuna göre Bellek İşlevselliği Anketi alt ölçeklerinde Hatırlama Teknikleri Kullanımındaki puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Görme alanı etkilenmiş olanların Hatırlama Teknikleri Kullanımındaki puanları, görme alanı normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu da görme alanı etkilenenlerin daha az randevu defteri tutmak, kendinize hatırlatıcı notlar yazmak, yapılacak işler listesi hazırlamak, alışveriş listesi hazırlamak, günlük planınızı önceden hazırlamak, içinden tekrar etmek, başka şeylerle bağlantı kurmak, ihtiyaç duyacağınız şeyleri belli bir yere önceden koymak gibi hatırlama teknikleri kullandığını göstermektedir. Diğer ölçek puanlarına göre değerlendirildiğinde görme alanı etkilenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. X. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, bilişsel puanların çoğunun, görme yeteneği ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (16).

Hastalarda sekonder adrenal yetmezlik varlığına göre Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinin sosyal başarısızlık puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sekonder adrenal yetmezlik nedenli steroid replasmanı alanlarda sosyal başarısızlık puanları, steroid replasmanı almayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Replasman alan hastalarda “Önemli yazışmaları günlerce cevapsız bıraktığınız oluyor mu? Kendi işlerinizi ya da randevularınızı unuttuğunuz oluyor mu?” gibi anket sorularında daha yüksek puan olarak sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğu

gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında çalışmalar optimum bilişsel işlev için yeterli kortizol konsantrasyonları gerekli olduğunu ve kronik olarak yükselen glukokortikoidlerin hipokampus bağımlı hafızayı bozduğunu göstermiştir (181-185). Klement ve arkadaşları replasman tedavisi alan Addison hastalarının, hafıza testinde sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiğini bildirmiştir (186). Benzer şekilde, Schultebrucks ve meslektaşları, hipokortizolizmi olan hastaların sözel öğrenme testinde kontrollere göre önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiğini bulmuşlardır (187). Henry ve arkadaşları, hastaların hem sözel öğrenme hem de hafıza testlerinde kontrol grubundan önemli ölçüde daha düşük performans gösterdiğini bulmuştur (188). Başka bir çalışmada yine Henry ve arkadaşları, sağlıklı kontrollerin bildirimsel belleğin iki farklı görevinde Addison Hastalığı olan hastalardan daha fazla bilgi öğrendiğini ve sakladığını, ancak işlemsel bellek görevleri için gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (189). Tiemensma ve meslektaşları, hastaların hem sözel hem de görsel hafıza testlerinde sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiğini bulmuştur (190). Bizim çalışmamızda 31 hasta steroid replasmanı almakta olup, bunlar ortalama 18.2 mg/gün hidrokortizon almakta idi ve sonucumuz bu çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda, hastalarda hidrokortizon replasman dozu ile konsantrasyon puanları arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Hastalarda hidrokortizon replasman dozu arttıkça, konsantrasyon puanları artmış olup, hastalarda daha fazla konsantrasyon bozukluğu yaşadığı gösterilmiştir. Blacha ve arkadaşları (191), hipokortizolizmi olan hastaların

konsantrasyon testinde kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiğini bulmuş, ancak bellek ve diğer bilişsel alanlarda hiçbir fark bulamamıştır. Ayrıca, daha yüksek hidrokortizon dozunun (> 25 mg) konsantrasyonu, görsel-motor becerileri ve yürütme işlevini bozduğunu, ancak bu tedavi süresinin bilişsel performans üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Bizim sonucumuz ve literatür verileri NFHA olan ve sekonder adrenal yetmezlik gelişmiş hastalarda nörokognitif fonksiyonlar açısından da mümkün olan en düşük hidrokortizon dozunun kullanılması gerekliliğini göstermektedir.

Literatüre bakıldığında tiroid disfonksiyonunun sıklıkla kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (192-196). Bilişsel bozukluk, disfori ve depresyon, aşikar hipotiroidizmin yaygın belirtileriyken hipertiroidizm, özellikle yaşlı insanlarda ajitasyon, akut psikoz ve ilgisizliğe neden olduğu gösterilmiştir (196). Çalışmamızda hastalarda levotiroksin replasmanı alıp almama durumuna göre ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca levotiroksin replasman dozu ile ölçek puanları açısından ilişki saptanmadı.

Hasta grubunda IGF-1 düzeyi ile sosyal başarısızlık ve prospektif bellek ölçeği arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bellek İşlevselliği Anketinin Genel Unutkanlık Sıklığı ve Unutmanın Ciddiyeti Ölçekleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. IGF-1 arttıkça, sosyal başarısızlık ve prospektif bellek puanları azalmaktadır, bu da IGF-1 düşük olanlarda sosyal başarısızlığın

daha fazla olduğunu ve prospektif belleğin daha kötü olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, IGF-1 düşük olanlarda genel unutkanlık sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir. D. Calvo ve arkadaşları hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda yaptığı çalışmanın sonuçlarında, daha yüksek serum IGF-1 düzeylerinin, özellikle öğrenme ve hafıza testlerinde daha iyi bilişsel performans ile ilişkili olduğunu göstermiştir (197). Aleman ve arkadaşları, 65-76 yaş arası 25 denekten oluşan bir örnekleme hem algısal motor performansı hem de bilgi işleme hızı ve IGF-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gözlemlemiştir (198). Kalmijn ve arkadaşları 55 ila 80 yaşları arasındaki 186 katılımcıyı içeren 2 yıllık prospektif bir çalışmada, yüksek toplam serum IGF-1 konsantrasyonları, testteki puanlarla belirlenen yaşa göre düzeltilmiş bilişsel gerilemenin azalmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamıştır (199). Bizim çalışmamızda GH tedavisi alan hasta yoktu. GH replasman tedavisi alan hastamız olmadığı için bu hastalarda IGF-1 yükseldiğinde anket puanlarında düzelme olup olmayacağının gözlenmesi mümkün olamamıştır.

Hastaların hipogonadizmi olma durumuna göre isimleri hatırlama ve sosyal başarısızlık puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hipogonadizm olmayanlarda isimleri hatırlama ve sosyal başarısızlık puanları, hipogonadizm olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu da hipogonadizmi olan hastaların isimleri hatırlamasının daha kötü olduğunu ve sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Wahjoepramono ve arkadaşları başlangıçta normal bilişsel işleve 50 yaş üzerindeki düşük ila normal serum testosteron konsantrasyonlarına sahip 50

sağlıklı hastayı analizinde; testosteron replasman tedavisinin plaseboya kıyasla Mini Mental Durum Muayenesinde hafif bir iyileşmeye yol açtığını tespit etmiştir (200). Hafif bilişsel bozukluğu olan 60 yaş üzerindeki hipogonadal erkeklerde, testosteron replasman tedavisinin kendi başına tanıma ve hafıza performansını hafifçe iyileştirmiş ve depresif semptomları azalttığını saptamıştır (201). L. P. Ly ve arkadaşları plaseboya kıyasla 6 hafta boyunca haftada bir kez testosteron uygulanan gönüllü erkeklerde değerlendirilen hem sözel hem de uzamsal bellekte hafif ama anlamlı bir iyileşme gözlemlemiştir. Testosteron replasmanı, özellikle sözel bellek olmak üzere bazı bilişsel işlevler üzerindeki bu olumlu etkilere katkıda bulunabilir (202). Yaffe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek testosteron seviyelerine sahip erkeklerin, bilişsel testlerde iyi sonuçlara sahip olduğunu ve bilişsel bozulmaya sahip olma olasılığı daha düşük olduğunu saptamıştır (203). Bizim çalışmamızda 5 testosteron replasmanı alıyordu, 2 hastanın da replasman almadan testosteron düzeylerinde düşüklüğü vardı.

Backward:LR lojistik analizi sonucunda, NFHA'sı olan hastalarda ileriye ve geriye yönelik belleğe oranla, bilişsel başarısızlığın ve bellek işlevselliğinin daha fazla etkilendiği ortaya koyulmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur ve bunlardan ilki NFHA'sı olmadan önceki döneme dair bilişsel işlevle ilgili elimizde verinin olmamasıdır. Diğer çalışmanın kesitsel özelliğidir. Hastalarımızın prospektif bir şekilde uzun dönem takibi ile nörokognitif fonksiyonların daha net olarak ortaya konabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yanları ise literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda hasta ve kontrol grubu sayısının fazla olmasıydı. Ölçekler yardımcı sağlık personeli tarafından olmayıp hekim tarafından birebir yüz yüze şekilde uygulanmıştır. Birbirini tamamlayacağı düşünülen 3 farklı ölçek kullanılmıştır. Hastaların nörokognitif fonksiyonları etkileyeceğini düşünülen klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Daha önemlisi, literatüre bakıldığında Türk popülasyonunda yapılan NFHA'ya sahip hastalarda nörokognitif fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak inceleyen ilk çalışmadır.

6. SONUÇ

- Çalışmamızda NFHA'sı olan hastaların hipofiz adenomu olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde bozulmuş bilişsel fonksiyonlara sahip olduğu gösterildi.
- NFHA'sı olan hastalar Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinde daha yüksek puan aldığı ve bu hastalarda genel bilişsel başarısızlığın, dikkatsizliğin, konsantrasyon bozukluğunun, isimleri hatırlayamamanın, sosyal başarısızlığın daha fazla olduğu saptandı.
- NFHA'sı olan hastalarda İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeğinde daha yüksek puanlar aldı ve bu sonuç prospektif ve retrospektif belleğin hasta grubunda daha kötü olduğunu gösterdi.
- NFHA'sı olan hastalarda Bellek İşlevselliği Anketi ve bunun alt ölçeklerinden genel unutkanlık sıklığı, unutmanın ciddiyeti, geçmişe dönük işlevlerdeki puanlarda daha düşük puan aldığı ve NFHA'sı olanların öznel bellek yakınmalarının daha fazla olduğu görüldü.
- Çalışmaya dahil edilen 160 kişide yaşa göre bakıldığında, beklenildiği üzere daha genç olanlarda bilişsel fonksiyonların daha iyi olduğu tespit edildi. Cinsiyete göre bakıldığında ise hasta grubu arasında Bellek İşlevselliği Anketinin alt ölçeklerinden olan Genel Unutkanlık Sıklığı değerlendirildiğinde erkeklerde daha iyi bellek işlevlerinin olduğu tespit edildi. Diğer ölçeklerde farklılık saptanmadı.

- Opere olan hastaların Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinin isimleri hatırlama sorularında daha yüksek puan alarak, isimleri hatırlamada daha kötü belleğe sahip olduğu gösterildi.
- Operasyon tipinin tran Kranial ya da transsfenoidal olmasının bilişsel fonksiyonlara etkisinin olmadığı saptandı.
- Opere olan hastalarda rezidü kitle durumunun bilişsel fonksiyonlara etkili olmadığı gösterildi.
- Radyoterapi/gamma-knife alan hastaların ölçek puanlarının daha yüksek olup bu hastaların isimleri hatırlamada daha fazla sorun yaşadığı gösterildi.
- Görme alanı etkilenen hastaların Hatırlama Teknikleri Kullanımının daha fazla olduğu saptandı.
- Sekonder adrenal yetmezliği olan hastaların sosyal başarısızlık anlamında olmayanlara göre daha kötü olduğu gösterildi. Steroid replasmanı alan hastaların, steroid replasmanı almayan hastalara göre daha çok konsantrasyon bozukluğu yaşadığı gösterildi. Bununla birlikte hastaların hidrokortizon replasman dozu ne kadar yüksekse, hastalar konsantrasyon ölçeğinde daha yüksek puan aldığı, bu da hidrokortizon replasmanının fazla olduğu hastalarda konsantrasyon bozukluğunun daha fazla olduğunu gösterdi.
- Hastalarda levotiroksin replasmanı durumuna göre ölçek puanları arasında fark saptanmadı.

- IGF-1 düşük olanlarda sosyal başarısızlığın daha fazla olduğu ve prospektif belleğin daha kötü olduğu gösterildi. IGF-1 düşük olanlarda genel unutkanlık sıklığının daha fazla olduğu saptandı.
- Hipogonadizmi olan hastaların isimleri hatırlamasının daha kötü ve sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğu gösterildi.
- Hastalarda operasyon sonrası geçen süre (ay) arttıkça, isimleri hatırlama puanlarının azaldığı saptandı, bu da operasyonun erken dönemlerinde hatırlamanın daha fazla bozulduğunun göstergesiydi.
- Regresyon analizi sonucunda ileriye ve geriye yönelik belleğe oranla bilişsel başarısızlığın ve bellek işlevselliğinin NFHA'sı olan hastalarda daha fazla etkilendiği ortaya koyulmuştur.

Sonuç olarak, NFHA nedeniyle takip edilen hastalarda nörokognitif fonksiyonlarda anlamlı düzeyde bozulmalar olduğu ve bunun eksik olan hipofizer akslarla, aldıkları tedaviler ve operasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Lim CT, Korbonits M. UPDATE ON THE CLINICOPATHOLOGY OF PITUITARY ADENOMAS. *Endocr Pract.* 2018;24(5):473-88.
2. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician.* 2013;88(5):319-27.
3. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(3):239-47.
4. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2014;117(3):379-94.
5. O. Öztürk AU. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1995. 371-77 p.
6. Alsumali A, Cote DJ, Regestein QR, Crocker E, Alzarea A, Zaidi HA, et al. The impact of transsphenoidal surgery on neurocognitive function: A systematic review. *J Clin Neurosci.* 2017;42:1-6.
7. Baird A, Sullivan T, Zafar S, Rock J. Quality of life in patients with pituitary tumors: a preliminary study. *Qual Manag Health Care.* 2003;12(2):97-105.
8. Mussig K, Besemer B, Saur R, Klingberg S, Haring HU, Gallwitz B, et al. Deteriorated executive functions in patients with successful surgery for pituitary adenomas compared with other chronically ill patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(2):369-75.
9. Guinan EM, Lowy C, Stanhope N, Lewis PD, Kopelman MD. Cognitive effects of pituitary tumours and their treatments: two case studies and an investigation of 90 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(6):870-6.
10. Hendrix P, Griessenauer CJ, Hans E, Simgen A, Oertel J, Karbach J. Cognitive function surrounding resection of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extension: A prospective matched-control study. *J Clin Neurosci.* 2017;40:109-14.
11. Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Karbach J. Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;156:55-62.

12. Meyers CA. Neurobehavioral functioning of adults with pituitary disease. *Psychother Psychosom.* 1998;67(3):168-72.
13. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR. Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med.* 2012;70(6):255-60.
14. Yedinak CG, Fleseriu M. Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study. *Endocrine.* 2014;46(3):585-93.
15. Kan W, Wang R, Yang K, Liu H, Zou Y, Liu Y, et al. Effect of Hormone Levels and Aging on Cognitive Function of Patients with Pituitary Adenomas Prior to Medical Treatment. *World Neurosurg.* 2019;128:e252-e60.
16. Wang X, Tong X, Zou Y, Tian X, Mao Z, Sun Z. The impact on cognitive functions of patients with pituitary adenoma before and after surgery. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1315-21.
17. Tooze A, Sheehan JP. Neurocognitive changes in pituitary adenoma patients after Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2018;129(Suppl1):55-62.
18. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev.* 2022;43(6):1003-37.
19. Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):554-61.
20. Gruppette M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary.* 2013;16(4):545-53.
21. Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar Masses: An Epidemiological Study. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(2):291-7.
22. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-75.
23. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-82.
24. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4268-75.

25. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-64.
26. Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519-26.
27. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):168-74.
28. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):905-12.
29. Robenshtok E, Benbassat CA, Hirsch D, Tzvetov G, Cohen ZR, Iraqi HM, et al. Clinical course and outcome of nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups. *Endocr Pract*. 2014;20(2):159-64.
30. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904.
31. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):817-20.
32. Chong BW, Kucharczyk W, Singer W, George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(4):675-9.
33. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821-8.
34. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg*. 2006;104(6):884-91.
35. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):123-7.
36. Day PF, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale NM, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7(3):145-8.

37. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Efstathiadou Z, Panagiotou A, Kita M. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *Int J Clin Pract.* 2011;65(2):172-7.
38. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(1):109-13.
39. Costello RT. Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland. *Am J Pathol.* 1936;12(2):205-16 1.
40. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):753-8.
41. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):625-38.
42. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):823-9.
43. Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, et al. Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):193-200.
44. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas -- a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(1):27-35.
45. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):735-42.
46. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, Behan LA, Crowley R, O'Kelly P, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):709-14.
47. Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB, et al. Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008;108(4):736-45.
48. Iacovazzo D, Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Sporadic pituitary adenomas: the role of germline mutations and recommendations for genetic screening. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017;12(2):143-53.
49. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111-8.

50. Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1103-8.
51. Rhoton AL, Jr. The sellar region. *Neurosurgery.* 2002;51(4 Suppl):S335-74.
52. Ikeda H, Suzuki J, Sasano N, Niizuma H. The development and morphogenesis of the human pituitary gland. *Anat Embryol (Berl).* 1988;178(4):327-36.
53. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology.* 1993;187(1):1-14.
54. Heitzmann A, Jan M, Lecomte P, Ruchoux MM, Lhuintre Y, Tillet Y. Ectopic prolactinoma within the sphenoid sinus. *Neurosurgery.* 1989;24(2):279-82.
55. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14(1):11-23, v.
56. Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology.* 1991;181(2):531-5.
57. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(1):45-79, vi.
58. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size, and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging. *Radiology.* 1991;179(3):721-4.
59. Pfaffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):43-60.
60. Hong GK, Payne SC, Jane JA, Jr. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(1):21-32.
61. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):130-7.
62. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Res.* 2017;6.
63. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.
64. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(5):507-12.

65. Araujo PB, Kasuki L, de Azeredo Lima CH, Ogino L, Camacho AHS, Chimelli L, et al. AIP mutations in Brazilian patients with sporadic pituitary adenomas: a single-center evaluation. *Endocr Connect*. 2017;6(8):914-25.
66. Hu Y, Yang J, Chang Y, Ma S, Qi J. SNPs in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene associated with sporadic non-functioning pituitary adenoma. *Exp Ther Med*. 2016;11(3):1142-6.
67. Lin Y, Jiang X, Shen Y, Li M, Ma H, Xing M, et al. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(1):301-10.
68. Simpson DJ, Bicknell JE, McNicol AM, Clayton RN, Farrell WE. Hypermethylation of the p16/CDKN2A/MTSI gene and loss of protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(4):328-36.
69. Zhang X, Sun H, Danila DC, Johnson SR, Zhou Y, Swearingen B, et al. Loss of expression of GADD45 gamma, a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas: implications for tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1262-7.
70. Zhang X, Zhou Y, Mehta KR, Danila DC, Scolavino S, Johnson SR, et al. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5119-26.
71. Krutzfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):551-61.
72. Butz H, Liko I, Czirjak S, Igaz P, Korbonits M, Racz K, et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(2):112-24.
73. Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, Tagliati F, Piccin D, Vignali C, et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*. 2007;210(2):370-7.
74. Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, Luchin A, Zatelli MC, degli Uberti EC. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*. 2005;204(1):280-5.
75. Michaelis KA, Knox AJ, Xu M, Kiseljak-Vassiliades K, Edwards MG, Geraci M, et al. Identification of growth arrest and DNA-damage-inducible gene beta (GADD45beta) as a novel tumor suppressor in pituitary gonadotrope tumors. *Endocrinology*. 2011;152(10):3603-13.
76. Gonzalez-Meljem JM, Haston S, Carreno G, Apps JR, Pozzi S, Stache C, et al. Stem cell senescence drives age-attenuated induction of pituitary tumours in mouse models of paediatric craniopharyngioma. *Nat Commun*. 2017;8(1):1819.

77. Arzt E, Chesnokova V, Stalla GK, Melmed S. Pituitary adenoma growth: a model for cellular senescence and cytokine action. *Cell Cycle*. 2009;8(5):677-8.
78. Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev*. 2012;23:1-15.
79. Donangelo I, Ren SG, Eigler T, Svendsen C, Melmed S. Sca1(+) murine pituitary adenoma cells show tumor-growth advantage. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):203-16.
80. Martinez-Barbera JP, Andoniadou CL. Concise Review: Paracrine Role of Stem Cells in Pituitary Tumors: A Focus on Adamantinomatous Craniopharyngioma. *Stem Cells*. 2016;34(2):268-76.
81. Peverelli E, Giardino E, Treppiedi D, Meregalli M, Belicchi M, Vaira V, et al. Dopamine receptor type 2 (DRD2) and somatostatin receptor type 2 (SSTR2) agonists are effective in inhibiting proliferation of progenitor/stem-like cells isolated from nonfunctioning pituitary tumors. *Int J Cancer*. 2017;140(8):1870-80.
82. Orciani M, Caffarini M, Sorgentoni G, Ricciuti RA, Arnaldi G, Di Primio R. Effects of somatostatin and its analogues on progenitor mesenchymal cells isolated from human pituitary adenomas. *Pituitary*. 2017;20(2):251-60.
83. Caffarini M, Orciani M, Trementino L, Di Primio R, Arnaldi G. Pituitary adenomas, stem cells, and cancer stem cells: what's new? *J Endocrinol Invest*. 2018;41(7):745-53.
84. Lu R, Gao H, Wang H, Cao L, Bai J, Zhang Y. Overexpression of the Notch3 receptor and its ligand Jagged1 in human clinically non-functioning pituitary adenomas. *Oncol Lett*. 2013;5(3):845-51.
85. Miao Z, Miao Y, Lin Y, Lu X. Overexpression of the Notch3 receptor in non-functioning pituitary tumours. *J Clin Neurosci*. 2012;19(1):107-10.
86. Perrone S, Zubeldia-Brenner L, Gazza E, Demarchi G, Baccarini L, Baricalla A, et al. Notch system is differentially expressed and activated in pituitary adenomas of distinct histotype, tumor cell lines and normal pituitaries. *Oncotarget*. 2017;8(34):57072-88.
87. Cristina C, Luque GM, Demarchi G, Lopez Vicchi F, Zubeldia-Brenner L, Perez Millan MI, et al. Angiogenesis in pituitary adenomas: human studies and new mutant mouse models. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:608497.
88. McCabe CJ, Boelaert K, Tannahill LA, Heaney AP, Stratford AL, Khaira JS, et al. Vascular endothelial growth factor, its receptor KDR/Flk-1, and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4238-44.

89. Zatelli MC, Piccin D, Vignali C, Tagliati F, Ambrosio MR, Bondanelli M, et al. Pasireotide, a multiple somatostatin receptor subtypes ligand, reduces cell viability in non-functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):91-102.
90. Gagliano T, Filieri C, Minoia M, Buratto M, Tagliati F, Ambrosio MR, et al. Cabergoline reduces cell viability in non functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion. *Pituitary*. 2013;16(1):91-100.
91. Trovato M, Torre ML, Ragonese M, Simone A, Scarfi R, Barresi V, et al. HGF/c-met system targeting PI3K/AKT and STAT3/phosphorylated-STAT3 pathways in pituitary adenomas: an immunohistochemical characterization in view of targeted therapies. *Endocrine*. 2013;44(3):735-43.
92. Zatelli MC, Minoia M, Filieri C, Tagliati F, Buratto M, Ambrosio MR, et al. Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):968-76.
93. Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*. 1999;155(3):739-52.
94. Di Michele J, Rotondo F, Kovacs K, Syro LV, Yousef GM, Cusimano MD, et al. Vasculogenic Mimicry in Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: a Histologic Study. *Pathol Oncol Res*. 2017;23(4):803-9.
95. Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):130-46.
96. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800.
97. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5064-74.
98. Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, Du Z, Agar NY, Kaiser UB, et al. Increased expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in human pituitary tumors. *Oncotarget*. 2016;7(47):76565-76.
99. Wan XY, Chen J, Wang JW, Liu YC, Shu K, Lei T. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Adenomas/Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Practices, Controversies, and Perspectives. *Curr Med Sci*. 2022;42(6):1111-8.
100. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, McCutcheon IE, Perry A, Yamada S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1634-50.

101. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):C5-C8.
102. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770-86.
103. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26.
104. Kovacs K, Horvath E, Ryan N, Ezrin C. Null cell adenoma of the human pituitary. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1980;387(2):165-74.
105. Tordjman KM, Greenman Y, Ram Z, HersHKovitz D, Aizenstein O, Ariel O, et al. Plurihormonal Pituitary Tumor of Pit-1 and SF-1 Lineages, with Synchronous Collision Corticotroph Tumor: a Possible Stem Cell Phenomenon. *Endocr Pathol*. 2019;30(1):74-80.
106. Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. A case of Cushing's disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and Pit-1 as a proposed mechanism. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1102-5.
107. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992-2003.
108. Murad MH, Fernandez-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):777-91.
109. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to trans-sphenoidal microsurgery of nonsecreting pituitary adenomas. *Cancer*. 1991;68(4):860-6.
110. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(6):323-7.
111. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):667-75.
112. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938-43.

113. Dekkers OM, Neelis KJ, de Keizer RJ, Voormolen JH, Pereira AM, Romijn JA. [Nonfunctioning pituitary macroadenomas: diagnosis, treatment and follow-up]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152(14):792-6.
114. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA.* 1990;263(20):2772-6.
115. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, Roelfsema F, Schutte PJ, Smit JW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):217-24.
116. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516-24.
117. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):151-71, xi.
118. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2745-50.
119. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921.
120. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(3):287-92.
121. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):21-7.
122. Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med.* 1984;77(2):261-6.
123. de Divitiis E, Laws ER, Giani U, Iuliano SL, de Divitiis O, Apuzzo ML. The current status of endoscopy in transsphenoidal surgery: an international survey. *World Neurosurg.* 2015;83(4):447-54.
124. Yu SY, Du Q, Yao SY, Zhang KN, Wang J, Zhu Z, et al. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):2023-7.
125. Almutairi RD, Muskens IS, Cote DJ, Dijkman MD, Kavouridis VK, Crocker E, et al. Gross total resection of pituitary adenomas after endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(5):1005-21.

126. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev.* 2007;30(3):167-75; discussion 75-6.
127. Shin M. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Biomed Pharmacother.* 2002;56 Suppl 1:178s-81s.
128. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary.* 2019;22(4):422-34.
129. Katsuki F, Constantinidis C. Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping neural systems. *Neuroscientist.* 2014;20(5):509-21.
130. Corbetta M. Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(3):831-8.
131. Okano H, Hirano T, Balaban E. Learning and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(23):12403-4.
132. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):86-104.
133. Niewiadomska G, Baksalerska-Pazera M, Riedel G. The septo-hippocampal system, learning and recovery of function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(5):791-805.
134. Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am.* 1971;225(2):82-90.
135. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1985;11(3):501-18.
136. Xue G. The Neural Representations Underlying Human Episodic Memory. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(6):544-61.
137. Tulving E. Episodic and semantic memory. Academic Press 1972. 1972:381-403.
138. Araujo E, Jane-Ballabriga M, Bonillo A, Brophy C. Executive Function Deficits and Symptoms of Disruptive Behaviour Disorders in Preschool Children. *Universitas Psychologica.* 2014;13:1267-77.
139. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* 2006;16(1):17-42.
140. Bodrova E, Germeroth C, Leong D. Play and self-regulation: Lessons from Vygotsky. *American Journal of Play.* 2013;6:111-23.

141. Beaudoin C, Beauchamp MH. Chapter 21 - Social cognition. In: Gallagher A, Bulteau C, Cohen D, Michaud JL, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 173: Elsevier; 2020. p. 255-64.
142. Kilford EJ, Garrett E, Blakemore SJ. The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;70:106-20.
143. Dere E, Pause BM, Pietrowsky R. Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. *Behav Brain Res*. 2010;215(2):162-71.
144. Bala A, Lojek E, Marchel A. Cognitive functioning of patients with a PRL-secreting pituitary adenoma: A preliminary report. *Neurology*. 2016;86(8):731-4.
145. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci*. 2012;126(1):73-85.
146. Tejadilla D, Cerbon M, Morales T. Prolactin reduces the damaging effects of excitotoxicity in the dorsal hippocampus of the female rat independently of ovarian hormones. *Neuroscience*. 2010;169(3):1178-85.
147. Bala A, Dziedzic T, Olejnik A, Marchel A. Attention and working memory in patients with prolactinomas: a case-control study. *Sci Rep*. 2022;12(1):22565.
148. Yao S, Song J, Gao J, Lin P, Yang M, Zahid KR, et al. Cognitive Function and Serum Hormone Levels Are Associated with Gray Matter Volume Decline in Female Patients with Prolactinomas. *Front Neurol*. 2017;8:742.
149. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-75.
150. Forget H, Lacroix A, Somma M, Cohen H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6(1):20-9.
151. Michaud K, Forget H, Cohen H. Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. *Brain Cogn*. 2009;71(1):1-8.
152. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:41-55.
153. Fietta P, Fietta P, Delsante G. Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):613-22.
154. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, IacuanIELLO D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci*. 2015;9:129.
155. Pivonello R, Auriemma RS, Delli Veneri A, Dassi F, Lorusso R, Ragonese M, et al. Global psychological assessment with the evaluation of life and sleep quality and sexual and cognitive function in a large number of patients with acromegaly: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(6):823-45.

156. Sievers C, Samann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, et al. Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary*. 2012;15(3):350-7.
157. Brummelman P, Koerts J, Dullaart RP, van den Berg G, Tucha O, Wolffenbuttel BH, et al. Effects of previous growth hormone excess and current medical treatment for acromegaly on cognition. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1317-24.
158. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Madrazo-Atutxa A, Soto-Moreno A, Venegas-Moreno E, Torres-Vela E, et al. Evidence of cognitive and neurophysiological impairment in patients with untreated naive acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4367-79.
159. Crespo I, Santos A, Valassi E, Pires P, Webb SM, Resmini E. Impaired decision making and delayed memory are related with anxiety and depressive symptoms in acromegaly. *Endocrine*. 2015;50(3):756-63.
160. Shan S, Fang L, Huang J, Chan RCK, Jia G, Wan W. Evidence of dysexecutive syndrome in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(6):661-7.
161. Solomon E, Branisteanu D, Dumbrava A, Solomon RG, Kiss L, Glod M, et al. Executive functioning and quality of life in acromegaly. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:39-44.
162. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
163. Z. Aktürk ND, M. Türe and C. Tuglu. **The reliability and validity analysis of the Turkish version of Beck Depression Inventory for primary care.** *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2005;9:117-22.
164. Smith G, Della Sala S, Logie RH, Maylor EA. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory*. 2000;8(5):311-21.
165. Cinan S, Doğan A. Working Memory, Mental Prospection, Time Orientation, and Cognitive Insight. *Journal of Individual Differences*. 2013;34:159.
166. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*. 1982;21(1):1-16.
167. Ekici G, Songül A, Altuntaş O. The validity and reliability of cognitive failures questionnaire in university students. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2016;27:55-.
168. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging*. 1990;5(4):482-90.

169. Zelinski EM, Gilewski MJ, Anthony-Bergstone CR. Memory Functioning Questionnaire: concurrent validity with memory performance and self-reported memory failures. *Psychol Aging*. 1990;5(3):388-99.
170. S. Şahin NY, Ç. Utku, N. Eren Bodur, Ö. Karaer Karapıçak, N. Ç. Birer, et al. **Validity and Reliability of Turkish Version of The Memory Functioning Questionnaire**. *J Clin Psy*. 2013;16(3):135-47.
171. Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, Carter JD, McIntosh VV, Frampton CM, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(3):260-74.
172. Cardoso F, Azizi H, Kilpatrick A, Olayinka O, Khan T, Kahn A, et al. Chronic Atypical Depression as an Early Feature of Pituitary Adenoma: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Psychiatry*. 2019;2019:4892183.
173. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S, Pruemper S, Bruegmann M, Kunz D, et al. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1133-5.
174. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Shores EA, Batchelor J, Sparks RS. Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(6):626-31.
175. Peace KA, Orme SM, Padayatty SJ, Godfrey HP, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients with pituitary tumour who have been treated with transfrontal or transsphenoidal surgery or medication. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(3):391-6.
176. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(4):233-7.
177. Peace KA, Orme SM, Thompson AR, Padayatty S, Ellis AW, Belchetz PE. Cognitive dysfunction in patients treated for pituitary tumours. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(1):1-6.
178. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology*. 2002;59(1):40-8.
179. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology*. 2003;60(7):1113-8.
180. Diniz-Filho A, Lisa Delano-Wood FBD, Sebastião Cronemberger, Felipe A Medeiros Association Between Neurocognitive Decline and Visual Field Variability in Glaucoma. *JAMA Ophthalmology*. 2017.

181. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.* 1996;58(17):1475-83.
182. Wolf OT, Atsak P, de Quervain DJ, Roozendaal B, Wingenfeld K. Stress and Memory: A Selective Review on Recent Developments in the Understanding of Stress Hormone Effects on Memory and Their Clinical Relevance. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(8).
183. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1612-6.
184. Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, Wolkowitz OM, Sternberg EM, Bender BG, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. *Am J Psychiatry.* 2014;171(10):1045-51.
185. Wolf OT. HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(2):287-99.
186. Klement J, Hubold C, Cords H, Oltmanns KM, Hallschmid M, Born J, et al. High-calorie glucose-rich food attenuates neuroglycopenic symptoms in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):522-8.
187. Schultebrasucks K, Wingenfeld K, Heimes J, Quinkler M, Otte C. Cognitive function in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's disease). *Psychoneuroendocrinology.* 2015;55:1-7.
188. Henry M, Thomas KGF, Ross IL. Sleep, Cognition and Cortisol in Addison's Disease: A Mechanistic Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:694046.
189. Henry M, Thomas KG, Ross IL. Episodic memory impairment in Addison's disease: results from a telephonic cognitive assessment. *Metab Brain Dis.* 2014;29(2):421-30.
190. Tiemensma J, Andela CD, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM. Mild cognitive deficits in patients with primary adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:170-7.
191. Blacha AK, Rahvar AH, Flitsch J, van de Loo I, Kropp P, Harbeck B. Impaired attention in patients with adrenal insufficiency - Impact of unphysiological therapy. *Steroids.* 2021;167:108788.
192. Joffe RT, Sokolov ST. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol.* 1994;8(1-2):45-63.
193. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(10):1101-14.

194. Winkler A, Weimar C, Jockel KH, Erbel R, Dragano N, Broecker-Preuss M, et al. Thyroid-Stimulating Hormone and Mild Cognitive Impairment: Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(3):797-807.
195. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3789-97.
196. Feldman AZ, Shrestha RT, Hennessey JV. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):453-76.
197. Calvo D, Gunstad J, Miller LA, Glickman E, Spitznagel MB. Higher serum insulin-like growth factor-1 is associated with better cognitive performance in persons with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2013;13(3):170-4.
198. Aleman A, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol*. 2009;89(3):256-65.
199. Kalmijn S, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Breteler MM. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4551-5.
200. Wahjoepramono EJ, Asih PR, Aniwiyanti V, Taddei K, Dhaliwal SS, Fuller SJ, et al. The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(3):337-43.
201. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, Roselli CE, Janowsky JS. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):280-8.
202. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajor DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4078-88.
203. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):707-12.

8. ÖZET

Non-Fonksiyonel Hipofiz Adenomu Olan Hastaların Nörokognitif Açıdan Değerlendirilmesi

Bu çalışmada non-fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastaların nörokognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji BD Hipofiz Polikliniği'nde takip edilen 18 yaş ve üzeri non-fonksiyonel hipofiz adenomu (NFHA) olan 80 hastada ve kontrol grubu olarak hipofiz adenomu olmayan Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 80 kişide Mayıs 2022-Nisan 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Depresyon, bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği için toplam 160 kişiye öncelikle Beck Depresyon Ölçeği uygulanmıştır ve hafif, orta, yüksek depresif belirtiler gösteren kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonrasında Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeği, İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği ve Bellek İşlevselliği Anketi uygulanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim durumu açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

NFHA'sı olan hastaların Bilişsel Başarısızlıklar Ölçeğinde kontrole göre daha yüksek puanlar aldığı tespit edildi ($p<0,05$). Bunun sonucunda hastalarda genel bilişsel başarısızlığın, dikkatsizliğinin, konsantrasyon bozukluğunun, isimleri hatırlayamamanın ve sosyal başarısızlığın daha fazla olduğu saptandı. İleriye ve Geriye Yönelik Bellek Ölçeği bakıldığında hasta grubunda prospektif

ve retrospektif bellek bozukluklarının daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Bellek İşlevselliği Anketi ve bunun alt ölçeklerinden genel unutkanlık sıklığı, unutmanın ciddiyeti, geçmişe dönük işlevler ve hatırlama teknikleri kullanımına bakıldığında hasta grubunda öznel bellek yakınmalarının daha fazla olduğu saptandı ve puanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$).

NFHA'sı olan hastaların özelliklerine bakıldığında ileri yaşta olanlarda bilişsel fonksiyonların bozulduğu saptandı. Opere olan ve radyoterapi/gamma-knife tedavisi alanlarda isim hafızasının bozulduğu gösterildi. Sekonder adrenal yetmezliği olanlarda sosyal başarısızlığın daha fazla olduğu, steroid replasmanı dozu ne kadar fazla ise konsantrasyon bozukluğunun daha fazla olduğu görüldü. Hipogonadizmi olan hastaların isimleri hatırlamasının daha kötü olduğu, sosyal başarısızlıklarının daha fazla olduğu ve operasyon sonrası geçen süre arttıkça, isimleri hatırlama puanlarının azaldığı saptandı. IGF-1 düşük olanlarda IGF-1 normal olanlara göre sosyal başarısızlığın daha fazla olduğu, prospektif belleğin daha kötü olduğu ve genel unutkanlık sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, NFHA nedeniyle takip edilen hastalarda nörokognitif fonksiyonlarda anlamlı düzeyde bozulmalar olduğu ve bunun eksik olan hipofizer akslarla, aldıkları tedaviler ve operasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile NFHA'sı olanlarda nörokognitif fonksiyonları etkileyen faktörlerin daha erken tanınması ile erken dönemde destek başlanarak yaşam kalitesinin olumlu yönde etkilenmesi sağlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Non-fonksiyonel Hipofiz Adenomu, Nörokognitif, Bilişsel Fonksiyonlar, Hafıza

9. ABSTRACT

Neurocognitive Evaluation of Patients with Non-Functional Pituitary Adenoma

In this study, it was aimed to evaluate the neurocognitive functions of patients with non-functional pituitary adenoma (NFPA).

Our study was carried out between May 2022 and April 2023 in 80 patients aged 18 years and older with NFPA followed in Pituitary Outpatient Clinic of Endocrinology Department of Gazi University Medical Faculty and 80 subjects who did not have pituitary adenoma and attending Internal Medicine Outpatient Clinic as a control group. Since depression may affect cognitive functions, the Beck Depression Inventory was administered to 160 individuals first, and individuals with mild, moderate, or high depressive symptoms were not included in the study. Subsequently Cognitive Failures Questionnaire, Prospective and Retrospective Memory Questionnaire and Memory Functioning Questionnaire were applied to 160 people in total. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, BMI, and educational status.

When looked at by groups, The patients with NFPA had higher scores on the Cognitive Failures Questionnaire than control subjects ($p<0,05$). As a result, it was determined that general cognitive failure, inattention, concentration disorder, inability to remember names and social failure were more common in patients. Looking at the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire, it was seen that prospective and retrospective memory disorders were more common in the patient group ($p<0,05$). When the Memory Functioning Questionnaire and its sub-

scales, the frequency of general forgetfulness, the severity of forgetting, retrospective functions and the use of remembering techniques were examined, subjective memory complaints were found to be higher in the patient group and a statistically significant differences were found in the scores ($p<0,05$).

When the characteristics of the patients with NFPA were examined, it was found that cognitive functions were impaired in the elderly. It was shown that the memory of the name was impaired in those who were operated and received radiotherapy/gamma-knife treatment. It was observed that social failure was higher in those with secondary adrenal failure, and the higher the steroid replacement dose, the greater the concentration impairment. It was determined that patients with hypogonadism had worse recall of names, had more social failures, and that as the time passed after the operation increased, the scores of remembering names decreased. It was determined that those with low IGF-1 had more social failure, worse prospective memory, and a higher frequency of general forgetfulness than those with normal IGF-1.

In conclusion, it was determined that there were significant deteriorations in neurocognitive functions in patients followed up for NFPA, and this was associated with deficient pituitary axes, the treatments they received, and the operation. With this study, early recognition of the associated factors for neurocognitive functions in patients with NFPA will be able to positively affect the quality of life by starting support in the early period.

Keywords: Non-functional Pituitary Adenoma, Neurocognitive, Cognitive Functions, Memory

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Aslı

Soyadı: ALTINBEZER

Doğum yeri ve tarihi:

Eğitimi:

Araştırma Görevlisi Doktor

Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları ABD 2018-2023

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2018

Nazilli Anadolu Öğretmen Lisesi 2008-2012

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):

1. Sistemik Anti-Her2 Tedavisi Büyük Eklem Osteonekrozlarından

Sorumlu Olabilir Mi? Altınbezer A.,Sütcüoğlu O.,Ataoğlu M.B.,Yazıcı O. 8.Türk

Tıbbi Onkoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 03 Kasım 2021