



جلد پایان نامه



دانشگاه علوم پزشکی البرز
دانشکده پزشکی
پایان نامه برای دریافت درجه تخصص جراحی مغز و اعصاب

عنوان:

پیامدهای جراحی ترانس اسفنوئیدال بیماران آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱

اساتید راهنما

دکتر علی برادران باقری
دکتر احمد پوررشیدی

اساتید مشاور

دکتر محمد شیرانی
دکتر حسین رفیع منش

نگارنده:

یحیی روشنی

آبان ۱۴۰۱

شماره ثبت: ۸۴-۱۴۰۳-د

پیامدهای جراحی ترانس اسفنوئیدال آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز - یحیی روشنی - ۱۴۰۱



Alborz University of Medical Sciences
Faculty of Medicine
**A Dissertation Submitted in Partial
Fulfilment of the Requirements for the
Degree of Specialty in Neurosurgery**

Title:

Outcomes of Transsphenoidal Surgery in
Patients with Non-functioning Pituitary
Adenomas Presenting to the Pituitary Clinic
of Sina Hospital from 2018 to 2022

Supervisors

**M.D. Ali Baradaran
M.D. Ahmad Por Rashid**

Consultants

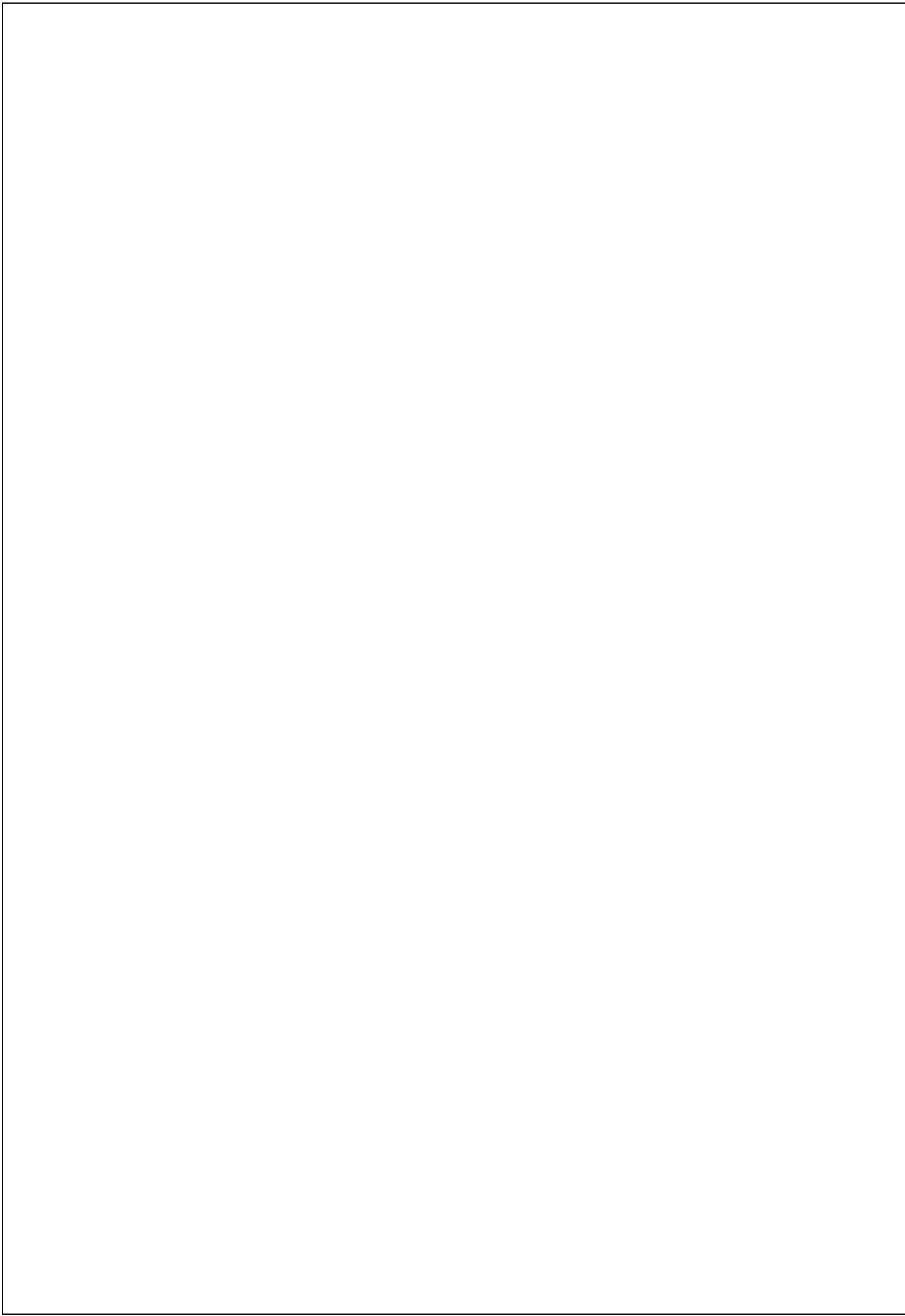
M.D. Mohammad Shirani
M.D. Hosein Rafiemaneh

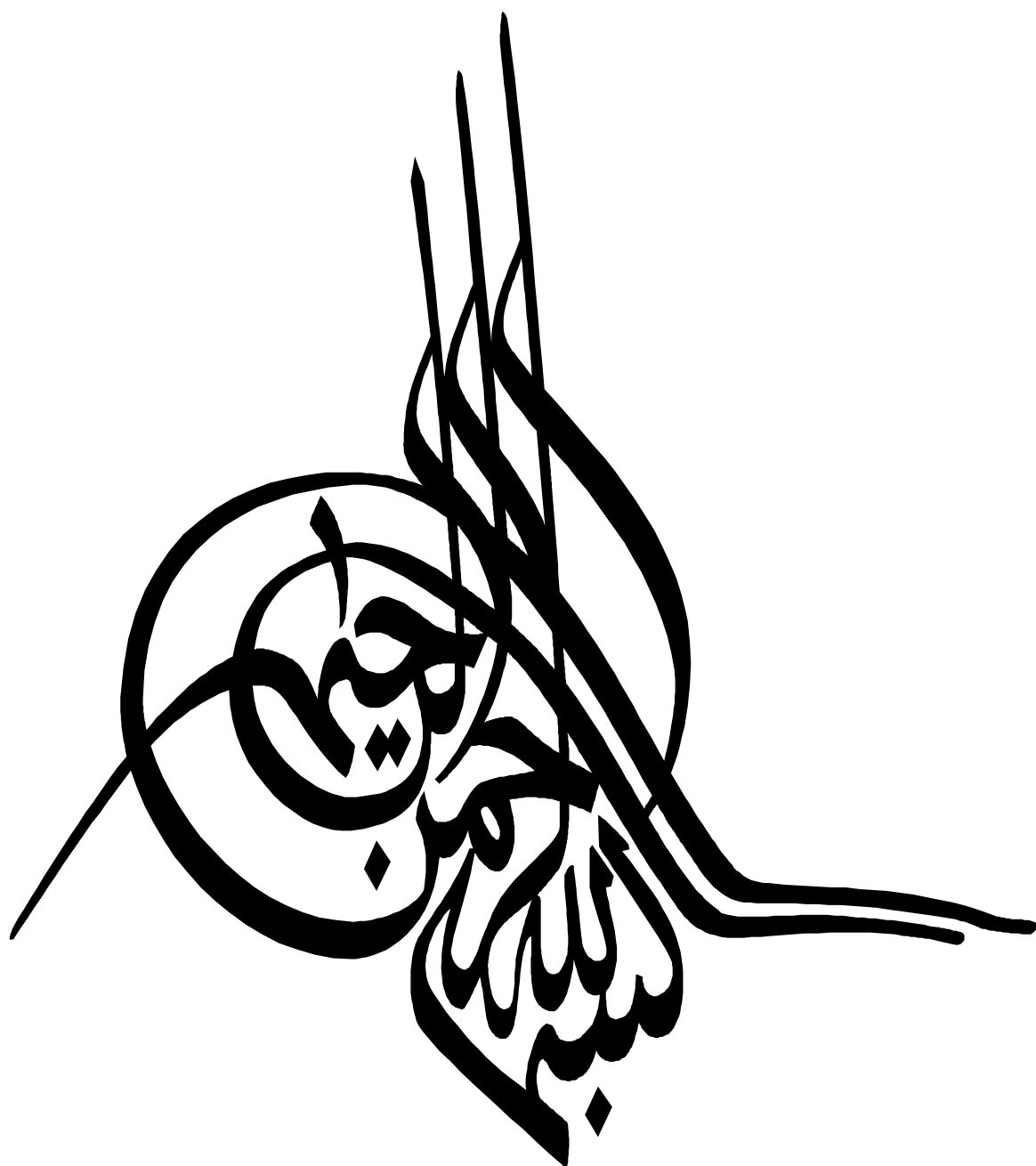
By:

Yahya Roshani

November 2022

Register Number: د-۱۴۰۳-۸۴







دانشگاه علوم پزشکی البرز

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه تخصص جراحی مغز و اعصاب

عنوان:

پیامدهای جراحی ترانس اسفنوییدال بیماران آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز
مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱

اساتید راهنما

دکتر علی برادران باقری

دکتر احمد پوررشیدی

اساتید مشاور

دکتر محمد شیرانی

دکتر حسین رفیع منش

نگارنده:

یحیی روشنی

آبان ۱۴۰۱

شماره ثبت: ۸۴-۱۴۰۳-د



اظهارنامه دانشجو

اینجانب یحیی روشنی دانشجوی دوره تخصص جراحی مغز و اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی البرز گواهی می‌نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تایید می‌باشد و در موارد استفاده از کار دیگر محققان به مرجع مورد استفاده اشاره شده است. بعلاوه گواهی می‌نمایم که مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون برای دریافت مدرک توسط اینجانب یا فرد دیگری ارائه نشده است و هیچ بخش آن از کار سایر دانشجویان و محققین کپی نشده است. در تدوین متن پایان نامه دستورالعمل مصوب دانشگاه را به طور کامل رعایت کرده‌ام.

امضای دانشجو:



حق چاپ، نشر و مالکیت معنوی پایان نامه

- 1- هرگونه کپی برداری به صورت کل پایان نامه یا بخشی از آن تنها با موافقت استاد راهنما مجاز می باشد.
- 2- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی البرز می باشد و بدون اجازه کتبی شخص ثالث قابل واگذاری نیست.
- 3- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو:
امضاء

دکتر یحیی روشنی دین
متخصص جراحی مغز و اعصاب و سونو فیزیولوژی
پ. ۱۳۸۸
اسود نختمسی

سپاس از همسر من، که از آغاز این سفر، تا رسیدن به این نقطه، پابه‌پا همراه من بود.

سپاس از مادر و پدرم که بدون پشتیبانی آن‌ها، روزهای بسیاری بود که می‌توانست پایان نیمه‌کاره‌ی این مسیر باشد.

سپاس از فرزندانم، که زیبایی زندگی در کنار آن‌هاست که معنا پیدا می‌کند.

همچنین از جناب آقای دکتر برادران و جناب آقای دکتر پور رشیدی که یافتن موضوع مورد علاقه و دغدغه اینجانب

را در نقطه‌ی اوج مشغله‌ها با همکاری‌ها و راهنمایی‌هایشان ممکن شد؛ و نمی‌دانم که با چه زبانی و با کدامین واژگان محبتشان را

ارج نهیم. بی‌نهایت سپاسگزارم و به راستی انجام این رساله بدون نظرهای صائب و تشویق‌های امیدبخش ایشان

میسرنمود. لطف و مهربانی بی‌شائبه‌شان همیشه در خاطر من خواهد ماند.

و در نهایت، شکر را از استاد گرامی، جناب آقای دکتر شیرانی می‌دارم که با پیکیری‌های دلسوزانه در پیشبرد این

رساله نقش به‌سزایی داشتند.

تقدیم به همسر عزیزم

چکیده

مقدمه و هدف: تاریخچه جراحی هیپوفیز گسترده است. دستورالعمل‌های اخیر کنگره جراحان مغز و اعصاب، برداشتن آدنوم‌های غیر عملکردی هیپوفیز (NFPAs) علامت‌دار را به عنوان درمان خط اول توصیه می‌کند. با توجه به پیشرفت‌های حاصل شده در سال‌های اخیر و همچنین نیاز به شناسایی پیامدهای مداخله در روند درمان، این مطالعه به بررسی فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ پرداخت.

روش اجرای پژوهش: این کوهورت گذشته‌نگر، به صورت تصادفی، اطلاعات ۶۰ نفر از بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ در بیمارستان سینا که تحت رزکشن آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفتند، را بررسی و استخراج کرده، سپس داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز شدند.

یافته‌ها و نوآوری پژوهش: طی این مطالعه، ۶۰ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند که میانگین سنی آن‌ها ۴۸.۶۸ با انحراف از معیار ۱۴.۲۲ سال بود. ۲۸ بیمار (۴۶.۷٪) مرد و ۳۲ بیمار (۵۳.۳٪) زن بودند. تمامی بیماران تحت جراحی ترنس اسفنوئیدال (TSS) قرار گرفته بودند و مدت زمان جراحی به طور میانگین ۲ ساعت و ۴۶ دقیقه با انحراف از معیار ۲۷ دقیقه بود. به طور کلی در این مطالعه، نشان داده شد که حجم تومور تا یک سال پس از جراحی، تغییر قابل ملاحظه‌ای پیدا نمی‌کند ($p - value < 0.05$). بهبود عملکرد هورمون‌های آدرنال و گنادی را می‌توان پس فالوآپ ۳ ماه بعد از جراحی تا ۱ سال بعد انتظار داشت ($p - value < 0.05$). هورمون رشد و هورمون‌های تیروئیدی، تغییرات قابل توجهی را پس از جراحی و فالوآپ‌های متعاقب نشان ندادند ($p - value > 0.05$). همچنین، پس از جراحی در هر نوبت از مراجعات بیماران، بهبود عملکرد بینایی را می‌توان انتظار داشت ($p - value < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به بهبودی کلینیکال بیماران NFPA پیش از جراحی، علائم بهبود یافته بیشتر از بروز ناتوانی‌های جدید باشد. از این رو، کمبود کارکرد هیپوفیز می‌تواند یک اندیکاسیون نسبی مناسب برای کاندید بیماران جراحی مبتلا به NFPA در نظر گرفته شود.

کلید واژه: هیپوفیز؛ ترنس اسفنوئید؛ آدنوم غیر عملکردی

فهرست علائم و اختصارات

ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
ADH	Antidiuretic Hormone
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
CBC	Complete Blood Count
cm	centimeter
cm ³	cubic centimeter
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CSF	Cerebrospinal Fluid
CT	Computed Tomography
DI	Diabetes Insipidus
ETSS	Endoscopic Transsphenoidal Surgery
FBS	Fasting Blood Sugar
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GHD	Growth Hormone Deficiency
GH	Growth Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GTR	Gross Total Resection
Hb	Hemoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
HR	Heart Rate
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
Kg	kilogram
LDL	Low-Density Lipoprotein
LH	Luteinizing Hormone
mm	millimeter
mmHg	millimeter of mercury
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTSS	Microscopic Transsphenoidal Surgery
NFPA	Non-Functioning Pituitary Adenoma
PRL	Prolactin
SD	Standard Deviation
SMR	Standardized Mortality Ratio
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
TSS	Transsphenoidal Surgery
TT4	Total Thyroxine
TT3	Total Triiodothyronine
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱. مقدمه.....	۲
۲-۱. آدنوم هیپوفیزی.....	۴
۱-۲-۱. همه گیر شناسی.....	۵
۲-۲-۱. علائم بالینی.....	۵
۳-۲-۱. تظاهرات نورولوژیک.....	۶
۱-۳-۲-۱. اختلال بینایی.....	۶
۴-۲-۱. درمان.....	۶
۳-۱. بیان مسئله.....	۷
۴-۱. اهداف پژوهش.....	۹
۱-۴-۱. هدف کلی.....	۹
۲-۴-۱. اهداف فرعی.....	۹
۳-۴-۱. اهداف کاربردی.....	۱۱
۵-۱. پرسش های پژوهش.....	۱۱
۱-۵-۱. پرسش اصلی.....	۱۱
۲-۵-۱. پرسش های فرعی.....	۱۱
فصل دوم: بررسی متون	
۱-۲. بررسی متون.....	۱۵
فصل سوم: روش اجرا	
۱-۳. محیط پژوهش.....	۱۹

۲-۳. جامعه مورد پژوهش.....	۱۹
۳-۳. نمونه‌ها.....	۱۹
۴-۳. معیارهای ورود و خروج.....	۱۹
۳-۴-۱. معیار ورود به مطالعه.....	۱۹
۳-۴-۲. معیار خروج از مطالعه.....	۱۹
۳-۵. نوع مطالعه.....	۲۰
۳-۶. روش اجرا.....	۲۰
۳-۷. حجم نمونه و روش نمونه‌گیری.....	۲۰
۳-۸. روش و ابزار جمع‌آوری داده‌ها.....	۲۰
۳-۹. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها.....	۲۱
۳-۱۰. جدول متغیرها.....	۲۲
۳-۱۱. محدودیت‌های پژوهش.....	۲۴

فصل چهارم: نتایج

۴-۱. نتایج.....	۲۷
۴-۲. حجم تومور.....	۲۹
۴-۳. هورمون‌های تیروئیدی.....	۳۰
۴-۴. هورمون‌های آدرنال.....	۳۰
۴-۵. هورمون‌های گنادی.....	۳۱
۴-۶. هورمون رشد.....	۳۲
۴-۷. اختلالات بینایی.....	۳۳

فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات

۵-۱. بحث.....	۳۶
۵-۲. حجم و عود تومور.....	۳۷
۵-۳. هورمون رشد.....	۳۷
۵-۴. هورمون‌های تیروئیدی.....	۳۸
۵-۵. هورمون‌های آدرنال.....	۳۸

- ۳۹ ۵-۶. هورمون‌های گنادی
- ۳۹ ۵-۷. اختلالات بینایی
- ۴۰ ۵-۸. نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه
- ۴۰ ۵-۹. نتیجه‌گیری
- ۴۱ ۵-۱۰. پیشنهادهای حاصل از پژوهش

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۳-۱ لیست متغیرهای مورد استفاده در پژوهش.....	۲۲
جدول ۴-۱ گریدبندی تومور بیماران.....	۲۸
جدول ۴-۲ اطلاعات جراحی بیماران.....	۲۹
جدول ۴-۳ بررسی عملکرد هورمون‌های تیروئیدی.....	۳۰
جدول ۴-۴ بررسی عملکرد غدد آدرنال.....	۳۱
جدول ۴-۵ بررسی عملکرد هورمون‌های گنادی.....	۳۲
جدول ۴-۶ بررسی عملکرد هورمون رشد.....	۳۳
جدول ۴-۷ بررسی اختلالات بینایی بیماران.....	۳۴

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۴-۱ نمودار هیستوگرام سن بیماران.....	۲۷
نمودار ۴-۲ بیماری‌های زمینه‌ای بیماران.....	۲۸

فصل اول

مقدمه

۱-۱. مقدمه

آدنوم هیپوفیز که در ۱۴ درصد نئوپلاسم‌های اولیه داخل جمجمه‌ای نقش دارد، دومین تومور شایع سیستم عصبی مرکزی است. طی سال‌های اخیر بروز آدنوم هیپوفیز در جمعیت عمومی به ۱۷ درصد افزایش یافته است که می‌تواند تا حد زیادی مرتبط با تشخیص بهتر شرایط بیماران باشد. ۳۶ تا ۵۴ درصد از آدنوم‌های هیپوفیز غیر عملکردی هستند؛ در حالی که ۴۶ تا ۶۴ درصد از آن‌ها ترشح‌کننده هورمون هستند. حتی اگر بخش زیادی از آدنوم‌های هیپوفیز از نظر بافت‌شناسی خوش‌خیم باشند، به دلیل نزدیک بودن محل آن‌ها به ساختارهای حیاتی و ترشح بیش از حد یا پاراکریز هورمون هیپوفیز، می‌توانند منجر به بیماری‌های غدد درون ریز جدی مانند آکرومگالی و بیماری کوشینگ شوند (1).

در دهه ۱۹۶۰ میلادی، هاردی (2) یک میکروسکوپ را برای تجسم بهتر در طی جراحی ترانس اسفنوئیدی گزارش کرد که حذف ایمن‌تر تومورهای سلار را ممکن کرد. جراحی میکروسکوپی ترانس اسفنوئیدال هیپوفیز (MTSS) در آن زمان به طور گسترده انجام شده بود و به استاندارد طلایی برای این بیماران تبدیل شد. اما طی سال‌های بعد، با تکامل تکنیک‌های آندوسکوپی، تا سال ۱۹۹۲، توسط Jankowski و همکاران (3) شیوه جراحی را کاملاً آندوسکوپی و از طریق رویکرد اندونزال برای تومورهای هیپوفیز انجام داد. از آن زمان، جراحی آندوسکوپی ترانس اسفنوئیدال هیپوفیز^۱ (ETSS) به طور فزاینده‌ای پذیرفته شده است. با این وجود، تعیین این که کدام روش جراحی در مدیریت تومورهای هیپوفیز برتر است، ناشناخته باقی مانده است. ETSS از محبوبیت بیشتری برخوردار است؛ زیرا که با نمای پانوراما از ساختارهای اطراف و حداقل تهاجم همراه است که منجر به شانس بیشتری برای برداشتن ضایعات مرکزی قاعده جمجمه^۲ می‌شود. اگرچه ETSS دارای محدودیت‌های تجسم دو بعدی، ظرفیت تمرکز کمتر و منحنی یادگیری شیب‌دار برای جراحان مغز و اعصاب است. علاوه بر این، اجماع در مورد این که آیا تفاوت‌هایی در خطر عوارض بعد از عمل بین دو روش جراحی وجود دارد یا خیر، همچنان نامشخص است (4).

¹ endoscopic transsphenoidal pituitary surgery

² central skull base lesions

بنابراین، با توجه به آنکه رویکرد ترانس اسفنوئیدی میکروسکوپی مدتهاست که به عنوان یک روش استاندارد برای مدیریت NFPA در نظر گرفته شده است، اکنون این روش توسط روش رایج آندوسکوپی به چالش کشیده شده است (5). در این روش با توجه به دسترسی بهتر، بهبود میزان GTR، محافظت از بافت طبیعی هیپوفیز و در نتیجه کاهش عوارض بعد از عمل مورد انتظار است (6). همانطور که قبلاً اشاره شد، ماهیت منحصر به فرد NFPA موجب می‌شود تا بخش‌های کاورنوس^۱ بیشتر درگیر شوند. در نتیجه، رزکشن نقش بسیار مهمی را در این فرآیند ایفا می‌کند.

بایستی در نظر داشت که برداشتن کامل این ضایعات به دلیل درگیری سینوس کاورنو چالش برانگیز است. علاوه بر این، کم‌کاری هیپوفیز مرتبط با تومور یکی دیگر از مسائل جدی است که باید به آن پرداخته شود؛ زیرا در برخی مطالعات نشان داده شده است که هیپوفیز پس از عمل، منجر به مرگ و میر بیش از حد علی‌الخصوص در زنان می‌شود (7). بنابراین، جراحی رزکشن برای پیش آگهی بیماران مبتلا به NFPA بسیار حیاتی است. برای افزایش بیشترین برداشتن کامل^۲ (GTR) و حذف مقادیر زیادی از هیپوفیز پس از عمل، مهم‌ترین موضوعاتی هستند که باید اثرات آن بررسی شود (8). فلذا این مطالعه به بررسی پیامدهای جراحی ترانس اسفنوئیدال بیماران آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ پرداخته است. در ادامه برای آشنایی بیشتر به توضیح مطالب مرتبط پرداخته می‌شود.

¹ cavernous

² gross total resection

۱-۲. آدنوم هیپوفیزی

تومورهای هیپوفیز، ضایعات شایعی هستند که ۱۰ تا ۱۵ درصد از تمام تومورهای مغزی اولیه را تشکیل می‌دهند و سومین آسیب شناسی رایج در ضایعات پاتولوژیک هستند (1). از بین انواع مختلف تومورهای هیپوفیز، آدنوم هیپوفیز بر اساس وضعیت عملکردی خود به طرق مختلف ظاهر می‌شود. قبل از تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته، آدنوم‌های هیپوفیز غیر عملکردی با کاهش بینایی بایتمپورال همی‌آنوپی و با آزمایش میدان بینایی تشخیص داده شدند. علائم اولیه رادیوگرافی بزرگ شدن sella در گرافی ساده یا دیستورشن عروق طبیعی در آنژیوگرافی بود (2). با افزایش استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، آدنوم‌های هیپوفیز غیر عملکردی^۱ یا NFPA برای تعداد زیادی از علائم، از جمله سردرد، اختلالات غدد درون ریز و حتی به عنوان ضایعات اتفاقی شناسایی می‌شوند (3).

آدنوم‌های غیر عملکردی هیپوفیز معمولاً با علائم بالینی یا بیوشیمیایی ترشح بیش از حد هورمونی همراه نیستند و تنها حدود یک سوم کل آدنوم‌های هیپوفیز را تشکیل می‌دهند (4). اکثر NFPAها در دوران میانسالی یا بعد از آن شناسایی می‌شوند و با غلبه خفیف در مردان رخ می‌دهند. زیرگروه‌های متعددی از NFPA وجود دارد. از جمله آدنوم سلول‌های null و آدنوم‌های هورمونی خاموش (5). بر خلاف انواع آدنوم دارای ترشح، NFPAها تمایل دارند تا پس از رشد کافی، اثر توده‌ای بر ساختارهای مغز اطراف ایجاد کنند که به ویژه اعصاب بینایی و کیاسم را تحت تاثیر قرار داده که در نهایت باعث نقص بینایی می‌شود. همچنین، در غده هیپوفیز طبیعی منجر به درجات مختلفی از کم‌کاری هیپوفیز می‌شود و کشیدگی رشته‌های درد دورال را ایجاد می‌کند که منجر به سردرد می‌شود.

مانند اکثر تومورهای هیپوفیز، NFPAها تومورهایی خوش‌خیم هستند. اگرچه آن‌ها توانایی رشد و تهاجم به ساختارهای مجاور را دارند و ممکن است از طریق منافذ طبیعی در سخت شامه یا با ایجاد دهانه‌های خود از طریق نازک شدن و کشش مزمن دورال وارد مخزن سوپراسلار شوند. به‌علاوه، این

¹ non-functioning pituitary adenomas

تومورها می‌توانند بخش‌هایی از قدامی استخوان اسفنوئید به داخل سلا یا خلف و پایینی به داخل کلیووس حمله کرده و درگیری ایجاد کنند.

۱-۲-۱. همه‌گیر شناسی

شیوع NFPA متغیر است و اغلب بر اساس کالبد شکافی یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) است. داده‌های اروپا، آمریکای شمالی و جنوبی تخمین زده‌اند که شیوع NFPA‌های مرتبط بالینی ۷۴۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت است (9). اگرچه تصور می‌شود که این نتایج شیوع واقعی را دست کم گرفته باشد؛ زیرا بسیاری از NFPA‌ها تا زمانی که به اندازه کافی بزرگ شوند که باعث ایجاد اثر فشاری شوند یا به طور تصادفی کشف شوند، تشخیص داده نمی‌شوند.

داده‌ها در مورد غلبه جنسیتی متناقض است و اوج وقوع از دهه چهارم تا هشتم است. یک مطالعه مبتنی بر جمعیت اخیر از کره جنوبی، بروز سالانه ۳.۵ مورد / ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت را برای NFPA نشان داد که به طور قابل توجهی بیشتر از بروز سالانه گزارش شده در کشورهای دیگر مانند سوئد، فنلاند و آرژانتین است (10). این تفاوت‌ها ممکن است به عوامل ژنتیکی و محیطی در جمعیت‌های آسیایی یا ناهمگونی بین مطالعات مربوط باشد و همچنین ممکن است منعکس‌کننده دسترسی محلی خوب به ارزیابی‌های تشخیصی با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی و توموگرافی کامپیوتری باشد.

۱-۲-۲. علائم بالینی

فقدان تظاهرات بالینی ترشح بیش از حد هورمونی معمولاً منجر به تأخیر تشخیصی قابل توجهی می‌شود. بنابراین، NFPA‌ها ممکن است تا زمانی که اثرات توده‌ای بر ساختارهای اطراف ایجاد نکنند و علائمی مانند سردرد، اختلالات بینایی و یا اختلال عملکرد اعصاب جمجمه‌ای ایجاد کنند، تشخیص داده نمی‌شوند. تظاهرات دیگر، کمبود هورمون یا هیپرپرولاکتینمی ناشی از انحراف ساقه هیپوفیز و در موارد کمتر آپوپلکسی هیپوفیز است (11,12). علاوه بر این، برخی از موارد ممکن است به طور تصادفی

از طریق مطالعات تصویربرداری انجام شده برای اهداف دیگر، به اصطلاح اتفاقی هیپوفیز، تشخیص داده شوند.

۱-۲-۳. تظاهرات نورولوژیک

۱-۳-۲-۱. اختلال بینایی

اختلال بینایی، ناشی از گسترش سوپراسلار آدنوم که کیاسم بینایی را تحت فشار قرار می‌دهد، شایع‌ترین علامت عصبی، چشمی است (12). انواع مختلف نقایص بینایی به درجه و محل فشرده‌سازی عصب بینایی بستگی دارد. معمولاً هر دو چشم تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اگرچه بخش قابل توجهی از بیماران ممکن است به ترتیب در ۳۳ و ۱۶ درصد موارد یک طرفه یا ارتفاعی داشته باشند. دوبینی، ناشی از فشردگی عصب چشمی ناشی از انبساط پاراسلار آدنوم ممکن است رخ دهد و اعصاب چهارم، پنجم و ششم مجمله نیز ممکن است گاهی اوقات در صورت وجود انبساط پاراسلار درگیر شوند (13). با این وجود، نقص میدان بینایی معمولی مرتبط با تومورهای هیپوفیز، همی انوپیی دوتمپورال است که در حدود ۴۰ درصد از بیماران گزارش شده است.

۱-۲-۴. درمان

تاریخچه جراحی هیپوفیز گسترده است و با رویکردهای متفاوت و مخاطره آمیزی برای حذف این تومورها تلاش شده است. اولین گزارش عمل جراحی برای تومور هیپوفیز در سال ۱۸۹۲ بود که یک جراح بریتانیایی با استفاده از یک رویکرد زیر مجمله‌ای سعی کرد تا توموری به اندازه یک نارنگی را از درون مجمله زن ۳۴ ساله مبتلا به آکرومگالی که با علائم سردرد و از دست دادن بینایی همراه شده بود، خارج کند (6). در این اقدام، مشخص شد که تومور غیر قابل دسترس است و اگرچه این رویکرد برخی از علائم بیمار را از جمله فشار داخل مجمله را کاهش داد، اما بیمار چند ماه بعد درگذشت. بسیاری از روش‌های ترانس کرانیان دیگر در طول سال‌ها با سطوح بالایی از عوارض و مرگ‌ومیر مورد آزمایش قرار گرفتند. اولین رویکرد transsphenoidal در سال ۱۹۰۷ توسط یک اتریشی به نام Hermann Schloffer انجام شد (10). این جراحی رادیکال در سه مرحله از طریق یک برش در

امتداد بینی انجام شد و در نهایت منجر به بهبود علائم شد. بیمار در نهایت، چند ماه بعد به دلیل هیدروسفالی انسدادی ناشی از گسترش داخل بطنی تومور درگذشت. در طول قرن گذشته، جراحان متعددی مانند هاروی کوشینگ، جرارد گیوت و ژول هاردی به پیشرفت و اصلاح جراحی تومورهای هیپوفیز به روش‌های ترانس اسفنوئیدال ترانس بینی کمتر تهاجمی و به میزان قابل توجهی کمک کردند. بهبودهایی از توسعه اسپکولوم ترانس نازال گرفته تا معرفی میکروسکوپ جهت جراحی و در نهایت آندوسکوپ باعث شده است که جراحی برای NFPA ایمن و موثر باشد (10-12,14).

۱-۳. بیان مسئله

اگرچه پیشرفت‌هایی در استفاده از درمان پزشکی برای بسیاری از انواع تومور انجام شده است؛ اما همچنان، جراحی انتخاب اصلی درمان برای NFPAها باقی مانده است (6). از طرفی چون عمده این تومورها خوش خیم هستند، هدف اولیه جراحی رفع فشار و حفظ ساختارهای عصبی مهم اطراف، به ویژه اعصاب جمجمه و غده هیپوفیز است. اگرچه برداشتن کامل تومور روشی ایده‌آل است؛ اما جراحی با در نظر گرفتن این واقعیت که اکثر این تومورها خوش خیم هستند و ایمنی جراحی می‌شوند. در حال حاضر، رادیوتراپی به عنوان درمان کمکی برای تومورهایی که نتایج پاتولوژی و تهاجمی و تمایل زیادی به رشد مجدد نشان می‌دهند، انجام می‌شود (7-9).

آنچه اکنون برای ما نمود دارد آن است که اگر چه هاروی کوشینگ با استفاده از روش جراحی توانسته بود به میزان قابل قبول کاهش مرگ‌ومیر تا ۵.۶ درصد دست یابد، اما امروزه پیشرفت در تکنیک و فناوری، توانایی ما را برای انجام ایمن و مؤثر این عمل بیش از پیش بهبود بخشیده است (13). دستورالعمل‌های اخیر کنگره جراحان مغز و اعصاب، برداشتن NFPAهای علامت‌دار را به عنوان درمان خط اول توصیه می‌کند (15-18). جراحی NFPAها باعث تسکین علائم موفقیت‌آمیز با عوارض و مرگ‌ومیر قابل قبول می‌شود. تسکین علائم ناشی از اثر توده‌ای، مانند سردرد و از دست دادن بینایی، جایی است که مداخله جراحی بیشترین تأثیر را دارد (19-21). در بیمارانی که با کمبود میدان بینایی و حدت مراجعه می‌کنند، ۵۶.۴ تا ۹۰.۰ درصد بهبود در بینایی را گزارش کردند (17,20-24). بنابراین،

با توجه به پیشرفت‌های حاصل شده در سال‌های اخیر و همچنین نیاز به شناسایی پیامدهای مداخله در روند درمان، این مطالعه انجام شد تا به بررسی فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بپردازد.

۴-۱. اهداف پژوهش

۴-۱-۱. هدف کلی

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱

۴-۱-۲. اهداف فرعی

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس سن

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس جنس

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس بیماری های همراه

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس مدت جراحی

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس Kenop grade

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس Hardy grade

- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس حجم تومور (تومور اولیه/ تومور باقیمانده)
- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد تیروئید (پیش از عمل/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد)
- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد آدرنال (پیش از عمل/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد)
- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد گنادها (پیش از عمل/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد)
- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد هورمون رشد (پیش از عمل/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد)
- تعیین فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس اختلال بینایی (پیش از جراحی/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد)

۱-۴-۳. اهداف کاربردی

۱. تعیین پیش آگهی آدنومای هیپوفیزی با درمان جراحی ترانس اسفنوئید
۲. کمک به پزشکان برای تصمیم‌گیری‌های راهبردی در مواجهه با بیماران و اپروچ مناسب
۳. مشخص کردن بهتر مسیر درمان
۴. بهبود امید به زندگی بیماران درگیر

۱-۵. پرسش‌های پژوهش

۱-۵-۱. پرسش اصلی

فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترانس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ چیست؟

۱-۵-۲. پرسش‌های فرعی

- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترانس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس سن چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترانس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس جنس چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترانس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس بیماری‌های همراه چگونه است؟

- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس مدت جراحی چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس Kenop grade چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس Hardy grade چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس حجم تومور چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد تیروئید (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد) چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد آدرنال (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد) چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد گنادها (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد) چگونه است؟

- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس عملکرد هورمون رشد (پیش از عمل/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد) چگونه است؟
- فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بر اساس اختلال بینایی (پیش از جراحی/ ۳ ماه بعد/ ۱۲ ماه بعد) چگونه است؟

فصل دوم

بررسی متون

۲-۱. بررسی متون

در مطالعه لی و همکاران (36) در سال ۲۰۱۶ که به بررسی میزان عود در بیماران مبتلا به آدنومای غیر عملکردی هیپوفیز پرداخته بود، نتایج نشان داد که از ۲۸۹ بیمار که بین ژانویه ۲۰۰۰ و ژانویه ۲۰۱۲ با آدنوم هیپوفیز غیر عملکردی مراجعه کرده بودند و حداقل یک سال برای این مطالعه گذشته‌نگر پیگیری شده بودند، ۱۵۲ نفر مرد و ۱۳۷ نفر زن، با میانگین سنی ۵۱ سال (محدوده ۱۵/۷۹ سال) و میانگین پیگیری چهار سال (محدوده ۱/۱۲/۶ سال) بررسی شدند. از تومورها، ۱۹۳ مورد به طور کامل برداشته شدند. ۵۳ مورد تقریباً به طور کامل برداشته شدند و ۴۳ مورد به صورت ساب توتال برداشته شدند. وسعت رزکسیون و رادیوتراپی کمکی هر دو از نظر آماری فاکتورهای پیش آگهی معنی‌دار عود بودند. ایمونوهیستوشیمی نمونه‌های تومور نتایج ثابتی به همراه نداشت.

در مطالعه دیوید پن و همکاران (37)، که به بررسی ۲۸۱ بیمار مبتلا به NFPA، که تحت ۲۹۲ روش ترانس اسفنوئیدال بین سال‌های ۲۰۰۸ و ۲۰۱۷ قرار گرفتند، پرداخته بود. نتایج نشان داد که ۸۹.۷ درصد از بیماران مبتلا به سردرد قبل از عمل بهبودی را گزارش کردند و ۵.۶ درصد سردرد ثابت و ۷۰.۱ درصد بیمارانی که با اختلالات بینایی مراجعه کردند، بهبود یافتند و مابقی دید پایدار داشتند. هیچ بیمار در هر دو گروه سردرد یا بینایی، بدتر شدن علائم قبل از عمل را در پیگیری طولانی مدت تجربه نکرد.

در سال ۲۰۱۸ در مطالعه یو و همکاران (38)، نتایج جراحی ترانس اسفنوئیدال آندوسکوپی و میکروسکوپی بر روی آدنوم‌های هیپوفیز غیرعملکردی به صورت مروری منظم و متاآنالیز بررسی شد. جستجوی نهایی، ۱۹ مطالعه واجد شرایط را به همراه داشت که ۳۸۴۷ بیمار را ثبت کردند که ۳۸۹ مورد از آن‌ها با رویکرد میکروسکوپی و ۳۴۵۸ مورد با رویکرد آندوسکوپی قرار گرفتند. در مورد پیامدهای مرحله اولیه، میزان برداشتن تومور ناخالص در گروه آندوسکوپی به طور قابل توجهی بالاتر از گروه میکروسکوپی بود (۷۳٪ در مقابل ۶۰٪، $P < 0.001$). در همین حال، روش آندوسکوپی در هیپوپیتاریسم پس از عمل (۶۳ درصد در مقابل ۶۵ درصد، $P < 0.001$) و نشی CSF (۳٪ در مقابل ۷٪، $P < 0.001$) اولویت را نسبت به میکروسکوپ نشان داد. برای نتایج بلند مدت، میزان بهبود بینایی در گروه آندوسکوپی

بیشتر از گروه میکروسکوپی بود (۷۷٪ در مقابل ۵۰٪، $P < 0.001$)؛ اما از نظر میزان ابتلا به دیابت بی‌مزه دائمی و مننژیت بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. رویکرد آندوسکوپی ممکن است با نرخ بالاتر حرکت تومور درشت و خطر کمتر عوارض بعد از عمل برای درمان آدنوم هیپوفیز غیر عملکردی در مقایسه با رویکرد میکروسکوپی همراه باشد.

در مطالعه اسپوزیتو و همکاران (39) در سال ۲۰۱۹، که به مرور متون در رابطه با اندیکاسیون‌های جراحی آدنومای غیر عملکردی هیپوفیز و مدیریت پس از جراحی آن پرداخته بود. نتایج نشان داد که گزینه‌های درمانی برای NFPAها شامل پیگیری بیمار، جراحی و رادیوتراپی است. جراحی هیپوفیز در حال حاضر به عنوان درمان خط اول در بیماران مبتلا به اختلال بینایی به دلیل فشرده شدن اعصاب بینایی یا کیاسما توسط آدنوم توصیه می‌شود. رادیوتراپی برای بقایای تومورهای بزرگ یا عود تومور به دنبال یک یا چند تلاش جراحی اختصاص دارد. از طرفی هیچگونه توافقی در مورد مدیریت بهینه قبل، حین و بعد از عمل مانند زمان، فرکانس و مدت ارزیابی‌های غدد درون ریز، رادیولوژیک و چشمی و همچنین مدیریت بقایای تومور کوچک‌تر یا عود تومور وجود ندارد.

در مطالعه الملکی و همکاران (40) در سال ۲۰۲۰، که به بررسی مرور شیوه‌های جدید مدیریت بالینی آدنوماهای هیپوفیز غیر عملکردی پرداخته است، گفته شد که عود این تومورها پس از جراحی زیاد است و در ۵۱.۵ درصد موارد در طی ۱۰ سال پیگیری رخ می‌دهد و بر پیش آگهی کلی تأثیر منفی می‌گذارد. رادیوتراپی کمکی می‌تواند باعث کاهش و جلوگیری از رشد تومور شود؛ اما عوارض جانبی قابل توجه‌ای را به دنبال دارد. اثر آگونیست دوپامین از نتایج تلفیقی بر روی بیماران مبتلا به NFPA به عنوان یک روش درمانی بسیار امیدوارکننده ظاهر شده است؛ زیرا منجر به کاهش اندازه تومور در ۳۰٪ از بیماران و تثبیت بیماری در حدود ۵۸٪ شده است. علیرغم فقدان مطالعات طولانی مدت در مورد مرگ‌ومیر، شواهد محدود موجود نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به NFPA نسبت مرگ‌ومیر استاندارد شده (SMR) بالاتری نسبت به جمعیت عمومی دارند، به ویژه زنان، SMR بالاتری نسبت به مردان دارند. سن بالاتر در هنگام تشخیص و دوزهای بالاتر درمان جایگزین گلوکوکورتیکوئید تنها پیش‌بینی‌کننده شناخته شده برای افزایش مرگ‌ومیر هستند.

به طور کلی، آنچه حائز اهمیت است، کمبود اطمینان به یافته‌ها به دلیل محدود بودن شواهد با کیفیت بالا (مطالعات عمدتاً تصادفی و کنترل شده) است که در اکثریت مطالعات مروری نیز به آن اشاره شده است؛ بنابراین، با توجه به پیشرفت‌های حاصل شده در سال‌های اخیر و همچنین نیاز به شناسایی پیامدهای مداخله در روند درمان، این مطالعه طراحی شد تا به بررسی فرجام بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز پس از جراحی ترنس اسفنوئید در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ بپردازد.

فصل سوم

روش اجرا

۳-۱. محیط پژوهش

بیمارستان سینا

۳-۲. جامعه مورد پژوهش

بیماران مراجعه کننده به درمانگاه هیپوفیز بیمارستان سینا بین سال های ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱

۳-۳. نمونه ها

بیماران مبتلا به آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز که تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفته اند.

۳-۴. معیارهای ورود و خروج

۳-۴-۱. معیار ورود به مطالعه

- بیمارانی که طی سال های ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ جهت رزکشن آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفته اند.
- بیمارانی که برای بار اول تحت عمل قرار گرفته اند.
- بیمارانی که پس از جراحی، تشخیص هیستوپاتولوژیک آدنومای خوش خیم گرفته اند.

۳-۴-۲. معیار خروج از مطالعه

- بیمارانی که تحت کرانیوتومی قرار گرفته اند.
- بیمارانی که پیش از این، جراحی هیپوفیز داشته اند.
- بیمارانی که دارای آدنومای هیپوفیز عملکردی هستند.
- بیمارانی که مبتلا به کارسینومای هیپوفیز هستند.
- بیمارانی که باردار بودند.
- بیمارانی که اختلالات روانپزشکی داشتند.

- بیمارانی که در طول پیگیری به علل غیر مرتبط با جراحی فوت کردند.
- بیمارانی که پاتولوژی مغزی علاوه بر آدنوم هیپوفیز داشتند.

۳-۵. نوع مطالعه

این مطالعه به صورت مقطعی انجام شده است.

۳-۶. روش اجرا

در این مطالعه اطلاعات مربوط به بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ به بیمارستان سینا مراجعه کرده‌اند و جهت رزکشن آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفتند، استخراج و همچنین اطلاعات فالوآپ روتین بیماران که در دو بازه زمانی ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفته‌اند نیز بررسی شد.

۳-۷. حجم نمونه و روش نمونه‌گیری

طبق فرمول کوکران با در نظر گرفتن ۹۰٪ بهبودی در بیماران (۱۹)، margin of error ۵٪، Confidence Level ۹۵٪، حجم نمونه ۱۳۹ نفر محاسبه شد.

$$n = \frac{\frac{z^2 pq}{d^2}}{1 + \frac{1}{N} \left[\frac{z^2 pq}{d^2} - 1 \right]}$$

۳-۸. روش و ابزار جمع‌آوری داده‌ها

داده‌ها بر اساس پرونده‌های موجود و اطلاعات ثبت شده بررسی و در صورت نقص اطلاعات جهت تکمیل داده‌ها با بیماران تماس گرفته شد.

پروتکل تصویربرداری این بیماران یکسان و شامل توالی‌های برش نازک با ۱T-weighted-ساژیتال و کروئال، با و بدون کنتراست، با استفاده از اسکنر تشدید مغناطیسی ۱.۵ تسلا (MR) بود. تومور در

سه بُعد (A: ارتفاع، B: عرض، C: طول) اندازه‌گیری و حجم آن به طور مستقل توسط یک متخصص رادیولوژی اعصاب مجرب و یک جراح مغز و اعصاب ($ABC/2$) محاسبه شد.

گسترش جانبی با استفاده از طبقه‌بندی Knosp ارزیابی شد که در آن درجه‌های ۰ و ۱ به یک تومور غیرتهاجمی و درجه‌های ۲ تا ۴ به افزایش تهاجم به سینوس کاورنو اشاره می‌کند (30). همچنین طبقه‌بندی Hardy که شامل دو زیرمقیاس است: یکی یکپارچگی کف سلار و تهاجم به سینوس اسفنوئید (درجات ۰ تا IV) را توصیف می‌کند و دیگری درجه گسترش تومور به سوپراسلار (انواع A-E) را توصیف می‌کند (31).

اسکن MR بعد از عمل در فواصل ۳ و ۱۲ ماه (و پس از آن در فواصل ۱ تا ۳ ساله بر اساس قضاوت بالینی) انجام شد. میزان برداشتن (جراحی توتال یا ساب توتال) با استفاده از اسکن ۳ ماهه بعد از عمل ارزیابی شد. بقایای احتمالی تومور بعد از اندازه‌گیری، حجم و درصد باقیمانده محاسبه شد. در صورت عدم قطعیت، درجه‌بندی به نفع باقیمانده موجود انجام شد.

محل نقطه مرکزی باقیمانده تومور در یکی از محل‌های *suprasellar*, *lateral*, *intrasellar*، هم *lateral* و هم *suprasellar*، یا *infraselar/clival* طبقه‌بندی شد.

عود تومور، به عنوان رشد یک تومور جدید در مواردی که پس از حذف اولیه و عدم مشاهده تومور در اسکن ۳ ماهه بعد از عمل، تعریف شده و موارد تومور باقیمانده پس از عمل به عنوان پیشرونده، پایدار، یا کوچک شده در طول پیگیری بعدی طبقه‌بندی شدند.

عملکرد هیپوفیز قبل از عمل، محورهای تیروئید، آدرنال، گنادها و میزان هورمون رشد در همه بیماران با استفاده از نتایج آزمایشگاه بیمارستان نیز مورد ارزیابی قرار گرفته و همچنین اطلاعات مرتبط با ارزیابی هورمونی در ویزیت‌های بعدی (۳ ماه، ۱۲ ماه) نیز بررسی شده است.

۳-۹. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

کلیه داده‌ها پس از جمع‌آوری و آماده‌سازی توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ آنالیز شد. برای متغیرهای کمی، کمیت‌های میانگین، دامنه و انحراف معیار و برای متغیرهای اسمی، کمیت فراوانی ارائه

شد. مقایسه دو به دو متغیرهای طبقه‌بندی شده با استفاده از آزمون فیشر انجام شد. تحلیل چند متغیره با تحلیل رگرسیون خطی و لجستیک انجام شد. از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای ارزیابی میانگین‌ها در سه گروه یا بیشتر استفاده شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به شیوه جمع‌آوری داده‌ها در طول زمان و توجه به آنکه امکان سانسور شدن داده‌ها در اندازه‌گیری‌های ۳ نوبته قبل، سه ماه و ۱۲ ماه وجود دارد. در آنالیز داده‌ها در صورت لزوم از آنالیز بقا و اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد.

۳-۱۰. جدول متغیرها

در جدول ۳-۱، متغیرهای مورد استفاده در این پژوهش به همراه توضیحات مربوط به آن‌ها بیان شده است.

جدول ۳-۱ لیست متغیرهای مورد استفاده در پژوهش

عنوان متغیر	نقش متغیر	نوع متغیر	تعریف علمی	نحوه اندازه‌گیری	مقیاس
سن	زمینه‌ای	کمی / گسسته	مدت زمانی که از تولد فرد می‌گذرد.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	سال
جنس	زمینه‌ای	کیفی / اسمی	بر اساس فنوتیپ ظاهری فرد تعیین می‌شود.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	زن / مرد
بیماری همراه	زمینه‌ای	کیفی / اسمی	هر نوع بیماری زمینه‌ای به غیر از آدنومای هیپوفیز بررسی می‌شود.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	فشارخون / دیابت بی‌مزه / دیابت شیرین / ...
مدت جراحی	مستقل	کمی / گسسته	منظور مدت زمانی که جراح در حال انجام عمل می‌باشد، است.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	دقیقه
حجم تومور (پیش از جراحی / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)	مستقل	کمی / پیوسته	تومور در سه بُعد A: ارتفاع، B: عرض، C: طول) اندازه‌گیری و حجم آن به طور مستقل توسط یک متخصص رادیولوژی اعصاب مجرب و یک جراح مغز و اعصاب (ABC/2) محاسبه خواهد شد.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	Cm ³

0-4	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	گسترش جانبی با استفاده از طبقه‌بندی Knosp ارزیابی خواهد شد که در آن درجه‌های ۰ و ۱ به یک تومور غیرتهاجمی و درجه‌های ۲ تا ۴ به افزایش تهاجم به سینوس کاورنو اشاره می‌کند.	کمی/ گسسته	مستقل	Kenop grade
0-IV/A-E	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	طبقه بندی Hardy که شامل دو زیر مقیاس است: یکی یکپارچگی کف سلار و تهاجم به سینوس اسفنوئید (درجات ۰ تا IV) را توصیف می‌کند و دیگری درجه گسترش تومور به سوپراسلار (انواع A-E) را توصیف می‌کند.	کیفی / اسمی	مستقل	Hardy grade
توتال / ساب توتال	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	میزانی از تومور که بر اساس عملکرد و تصمیمات جراح حذف شده است، مد نظر است.	کیفی / اسمی	وابسته	میزان برداشت تومور
دارد / ندارد	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	عود تومور به عنوان رشد یک تومور جدید در مواردی که پس از حذف اولیه و عدم مشاهده تومور در اسکن ۳ ماهه بعد از عمل، تعریف می‌شود.	کیفی / اسمی	مستقل	عود
هیپو / هایپر / نرمال	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	بر اساس آزمایشات هورمونی تعیین خواهد شد.	کیفی / اسمی	وابسته	عملکرد تیروئید (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)
هیپو / هایپر / نرمال	اطلاعات پرونده/ اطلاعات بیمار	بر اساس آزمایشات هورمونی تعیین خواهد شد.	کیفی / اسمی	وابسته	عملکرد آدرنال (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)

عملکرد گندها (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)	وابسته	کیفی / اسمی	بر اساس آزمایشات هورمونی تعیین خواهد شد.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	هیپو / هایپر / نرمال
عملکرد هورمون رشد (پیش از عمل / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)	وابسته	کیفی / اسمی	بر اساس آزمایشات هورمونی تعیین خواهد شد.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	هیپو / هایپر / نرمال
اختلال بینایی (پیش از جراحی / ۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد)	وابسته	کیفی / اسمی	بر اساس شرح حال بیمار و بررسی نورسرجن معاینه کننده تعیین خواهد شد.	اطلاعات پرونده / اطلاعات بیمار	دارد / ندارد

۳-۱۱. محدودیت‌های پژوهش

با توجه به گذشته‌نگر بودن این مطالعه، نقص اطلاعات پرونده بیماران یک محدودیت جبران‌ناپذیر بود. بنابراین، با توجه به دسترسی به اطلاعات کافی، این بیماران از مطالعه حذف شدند. همچنین با توجه به آنکه داده‌ها از یک مرکز آموزشی درمانی استخراج شده است، امکان این موضوع وجود دارد که جراحی این بیماران توسط جراح معالج انجام نشده و جراح معالج تنها مسئول نظارت بر جراحی بوده باشد که امکان کنترل این مخدوش‌گر با توجه به عدم ثبت این موضوع در پرونده، عملاً ممکن نبود.

۳-۱۲. ملاحظات اخلاقی

- تا حد امکان از اطلاعات شخصی بیماران نظیر نام و نام خانوادگی استفاده نشد.
- مجری طرح، اصول محرمانگی را به طور کامل حفظ و در زمان گزارش نتایج، اطلاعات دموگرافی بیماران را به صورت گروهی گزارش کرده است.
- از بیمارانی که حین جمع‌آوری داده وارد مطالعه شدند و یا به علت نقص اطلاعاتی با آنها تماس گرفته شد، رضایت‌نامه‌ی اخلاقی اخذ شده و بیماران آگاهانه وارد مطالعه شدند.
- بیماران در صورت عدم رضایت، هر زمان که بخواهند می‌توانستند از مطالعه خارج شوند.

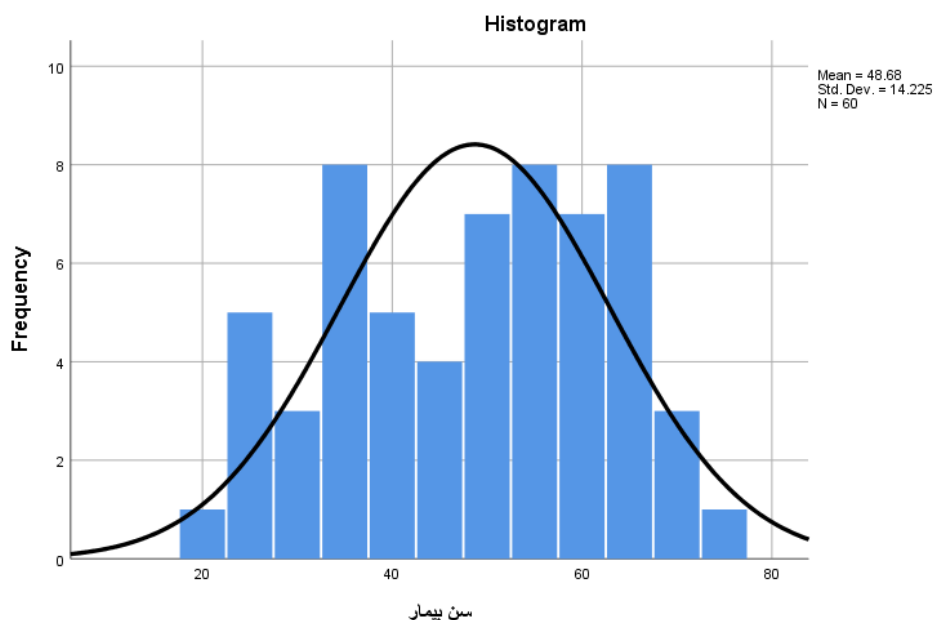
فصل چهارم

نتایج

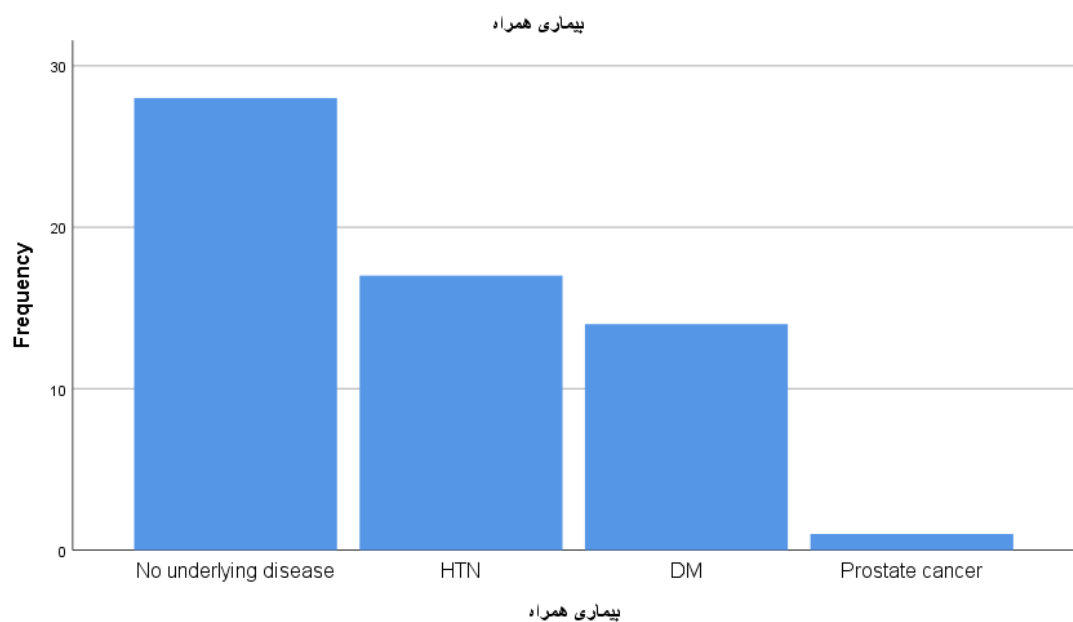
۴-۱. نتایج

این مطالعه که به صورت توصیفی-تحلیلی در غالب یک بررسی مقطعی، بر روی ۶۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان سینا طی سال های ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱ که جهت رزکشن آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفتند، اجرا شد.

طی این مطالعه، ۶۰ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند که میانگین سنی آن ها ۴۸.۶۸ با انحراف از معیار ۱۴.۲۲ سال بود. ۲۸ بیمار (۴۶.۷٪) مرد و ۳۲ بیمار (۵۳.۳٪) زن بودند (نمودار ۴-۱). ۲۸ بیمار (۴۶.۷٪) به هیچ گونه بیماری زمینه ای مبتلا نبودند، اما ۱۷ بیمار (۲۸.۳٪) مبتلا به فشار خون، ۱۴ بیمار (۲۳.۳٪) مبتلا به دیابت و ۱ بیمار (۱.۷٪) مبتلا به کنسر پروستات بود (نمودار ۴-۱ و ۴-۲). تمامی بیماران تحت جراحی ترنس اسفنوئیدال (TSS) قرار گرفته بودند و مدت زمان جراحی حداقل ۲ ساعت و حداکثر ۴ ساعت بود که به طور میانگین ۲ ساعت و ۴۶ دقیقه با انحراف از معیار ۲۷ دقیقه به طور انجامیده بود (جدول ۴-۲).



نمودار ۴-۱ نمودار هیستوگرام سن بیماران



نمودار ۲-۴ بیماری‌های زمینه‌ای بیماران

از بیماران مورد بررسی Kenop grade ۱۹ بیمار درجه ۲ (۳۱.۷٪)، ۲۷ بیمار درجه ۳ (۴۵٪) و ۱۴ بیمار درجه ۴ (۲۳.۳٪) بود. گرید بندی Hardy از نظر enclosed و invasive بودن تومور، ۱۸ بیمار گرید II (۳۰٪)، ۳۱ بیمار گرید III (۵۱.۷٪) و ۱۱ بیمار گرید IV (۱۸.۳٪) و از نظر آسیمتری و محل اکستنشن توده، ۲۰ بیمار در گرید B (۳۳.۳٪)، ۲۳ بیمار گرید C (۳۸.۳٪) و ۱۷ بیمار گرید D (۲۸.۳٪) را شامل می‌شدند (جدول ۱-۴).

جدول ۱-۴ گرید بندی تومور بیماران

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Kenop grade	2	19	31.7	31.7	31.7
	3	27	45.0	45.0	76.7
	4	14	23.3	23.3	100.0
hardy grade (0 - IV)	II	18	30.0	30.0	30.0
	III	31	51.7	51.7	81.7
	IV	11	18.3	18.3	100.0
hardy grade (A-D)	B	20	33.3	33.3	33.3
	C	23	38.3	38.3	71.7
	D	17	28.3	28.3	100.0

۴-۲. حجم تومور

متوسط حجم تومور بیماران پیش از جراحی ۳۸.۹۲ میلی متر مکعب با انحراف از معیار ۲۳.۵۲ بود که حداقل میزان آن ۴.۵ میلی متر مکعب و حداکثر ۱۲۰ میلی متر مکعب برآورد می‌شد. میزان رزکشن تومور توسط جراح به طور متوسط ۸۰ میلی متر مکعب با انحراف از معیار ۱۲.۸۳ بود. حجم تومورها ۳ ماه بعد از جراحی به ۱.۷۸ میلی متر مکعب با انحراف از معیار ۱.۷۶ رسیده بود که این میزان در ۱ سال بعد از جراحی به ۱.۹۸ میلی متر مکعب با انحراف از معیار ۲.۳۲ افزایش یافته بود (جدول ۴-۱). از آزمون ویلکاکسون جهت مقایسه اندازه تومور در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، میانگین اندازه تومور پیش از جراحی از اندازه تومور ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی به طرز معناداری بیشتر است ($Z_{\text{before_12th}} = -6.68$, $P\text{-value}_{\text{before_12th}} = 0.00$, $Z_{\text{before_3th}} = -6.37$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.00$). اما این اختلاف اندازه در بازه زمانی سه ماه پس از جراحی و یک سال پس از جراحی تفاوت معناداری را نشان نداد ($P\text{-Value}_{3\text{th-12th}} = 0.43$, $Z_{3\text{th-12th}} = -0.77$).

جدول ۴-۲ اطلاعات جراحی بیماران

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از ۳ ماه ^b جراحی / بعد	پیش از ۱۲ ماه ^b جراحی / بعد	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^c
مدت زمان جراحی (ساعت)	59	2.0	4.0	2.78	.44	$Z = -6.73^b$ $P\text{-value} = 0.000$	$Z = -6.68^b$ $P\text{-value} = 0.000$	$Z = -0.77^c$ $P\text{-value} = 0.43$
میزان برداشت تومور	60	60	100	80.08	12.83			
حجم تومور پیش از جراحی	60	4.50	120.0	38.92	23.52			
حجم تومور ۳ ماه بعد	60	.00	8.00	1.78	1.76			
حجم تومور ۱ سال بعد	59	.00	12.0	1.98	2.32			

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on positive ranks. → (tumor size: before surgery < 3th and 12th month after surgery)

c: Based on negative ranks. → (tumor size: 3th month after surgery > 12th month after surgery)

۴-۳. هورمون‌های تیروئیدی

از نظر بررسی عملکرد هورمون‌های تیروئیدی پیش از جراحی، ۳۰ بیمار (۵۰٪) عملکرد تیروئیدی نرمال داشتند. ۳۰ بیمار (۵۰٪) هایپوتیروئید بودند. ۳ ماه بعد، ۲۵ بیمار (۴۱.۷٪) عملکرد تیروئیدی نرمال داشتند و ۳۵ بیمار (۵۸.۳٪) بیماران هایپوتیروئید بودند و در نهایت ۱ سال بعد، ۲۷ بیمار (۴۵٪) عملکرد تیروئیدی نرمال و ۳۳ بیمار (۵۵٪) هایپوتیروئید بودند (جدول ۳-۴). از آزمون ویلکاکسون جهت مقایسه عملکرد تیروئید در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، عملکرد تیروئید پیش از جراحی، ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند. همچنین، تفاوت معناداری بین ۳ ماه پس از جراحی و ۱۲ ماه پس از جراحی شناسایی نشد ($Z_{\text{before_3th}} = -1.38$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.16$). ($Z_{\text{3th_12th}} = -1.41$, $P\text{-value}_{\text{3th_12th}} = 0.15$, $Z_{\text{before_12th}} = -0.83$, $P\text{-value}_{\text{before_12th}} = 0.40$).

جدول ۴-۳ بررسی عملکرد هورمون‌های تیروئیدی

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از جراحی / ۳ ماه بعد ^b	پیش از جراحی / ۱۲ ماه بعد ^c	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^c
پیش از جراحی	Normal	30	50.0	50.0	50.0	$Z = -1.38$ $P\text{-value} = 0.16$	$Z = -0.83$ $P\text{-value} = 0.40$	$Z = -1.41$ $P\text{-value} = 0.15$
	Hypo	30	50.0	50.0	100.0			
۳ ماه بعد	Normal	25	41.7	41.7	41.7			
	Hypo	35	58.3	58.3	100.0			
۱ سال بعد	Normal	27	45.0	45.0	45.0			
	Hypo	33	55.0	55.0	100.0			
	Total	60	100.0	100.0				

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on Negative ranks. → (Thyroid function: before surgery > 3th and 12th month after surgery)

c: Based on positive ranks. → (Thyroid function: 3th month after surgery < 12th month after surgery)

۴-۴. هورمون‌های آدرنال

از نظر بررسی هورمون‌های غدد آدرنال پیش از جراحی، ۴۷ بیمار (۷۸.۳٪) عملکرد آدرنال نرمال داشتند. ۱۳ بیمار (۲۱.۷٪) هایپوآدرنالسم بودند. ۳ ماه بعد، ۴۲ بیمار (۷۰٪) عملکرد آدرنال نرمال داشتند و ۱۷ بیمار (۲۹.۰٪) بیماران هایپوآدرنالسم بودند و در نهایت ۱ سال بعد، ۴۹ بیمار (۸۱.۷٪)

عملکرد آدرنال نرمال و ۱۱ بیمار (۱۸.۳٪) هاپیوآدرنالایسم بودند (جدول ۴-۴). از آزمون ویلکاکسون جهت مقایسه عملکرد آدرنال در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، عملکرد آدرنال پیش از جراحی با ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت ($Z_{\text{before_3th}} = -1.60$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.10$). از طرف دیگر، در بازه زمانی ۳ ماه پس از جراحی تا ۱ سال پس از جراحی، علائم مرتبط با کاهش عملکرد آدرنال این بیماران به طرز معناداری کاهش می‌یابد ($Z_{3\text{th_12th}} = -0.57$, $P\text{-value}_{3\text{th_12th}} = 0.03$).

جدول ۴-۴ بررسی عملکرد غدد آدرنال

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از جراحی / ۳ ماه بعد ^b	پیش از جراحی / ۱۲ ماه بعد ^c	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^c
پیش از جراحی	Normal	47	78.3	78.3	78.3	$Z = -1.60$ $P\text{-value} = 0.10$	$Z = -0.57$ $P\text{-value} = 0.56$	$Z = -0.57$ $P\text{-value} = 0.03$
	Hypo	13	21.7	21.7	100.0			
۳ ماه بعد	Normal	42	70.0	70.0	70.0			
	Hypo	17	29.0	29.0	100			
۱ سال بعد	Normal	49	81.7	81.7	81.7			
	Hypo	11	18.3	18.3	100.0			
	Total	60	100.0	100.0				

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on negative ranks. → (adrenal function: before surgery < 3th and 12th month after surgery)

c: Based on positive ranks. → (adrenal function: 3th month after surgery > 12th month after surgery)

۴-۵. هورمون‌های گنادی

از نظر بررسی هورمون‌های گنادی پیش از جراحی، ۵۰ بیمار (۸۳.۳٪) عملکرد گنادی نرمال داشتند. ۱۰ بیمار (۱۶.۷٪) هاپیوگنادیسم بودند. ۳ ماه بعد، ۵۱ بیمار (۸۵٪) عملکرد گنادی نرمال داشتند و ۹ بیمار (۱۵.۰٪) بیماران هاپیوگنادیسم بودند و در نهایت ۱ سال بعد، ۵۵ بیمار (۹۱.۷٪) عملکرد گنادی نرمال و ۵ بیمار (۸.۳٪) هاپیوگنادیسم بودند (جدول ۴-۵). از آزمون ویلکاکسون جهت

مقایسه عملکرد گنادها در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، عملکرد گنادها پیش از جراحی با ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی تفاوت معناداری با یکدیگر ندارد ($Z_{\text{before_3th}} = -0.33$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.73$). از طرف دیگر، در بازه زمانی ۳ ماه پس از جراحی تا ۱ سال پس از جراحی، علائم مرتبط با کاهش عملکرد گنادها این بیماران به طرز معناداری کاهش می‌یابد ($Z_{3\text{th_12th}} = -2.00$, $P\text{-value}_{3\text{th_12th}} = -0.04$).

جدول ۴-۵ بررسی عملکرد هورمون‌های گنادی

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از جراحی / ۳ ماه بعد ^b	پیش از جراحی / ۱۲ ماه بعد ^b	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^b
پیش از جراحی	normal	50	83.3	83.3	83.3	$Z = -0.33$ $P\text{-value} = 0.73$	$Z = -1.66$ $P\text{-value} = 0.09$	$Z = -2.00$ $P\text{-value} = -0.04$
	Hypo	10	16.7	16.7	100.0			
۳ ماه بعد	normal	51	85.0	85.0	85.0			
	Hypo	9	15.0	15.0	100.0			
۱ سال بعد	normal	55	91.7	91.7	91.7			
	Hypo	5	8.3	8.3	100.0			
	Total	60	100.0	100.0				

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on positive ranks. → (gonads function: before surgery < 3th and 12th month after surgery, 3th month after surgery < 12th month after surgery)

۴-۶. هورمون رشد

از نظر بررسی عملکرد هورمون رشد پیش از جراحی، ۵۹ بیمار (۹۸.۳٪) عملکرد هورمون رشد نرمال داشتند. ۱ بیمار (۱.۷٪) IGF-1 deficient بودند. ۳ ماه بعد، ۵۸ بیمار (۹۶.۷٪) عملکرد هورمون رشد نرمال داشتند و ۲ بیمار (۳.۳٪) بیماران IGF-1 deficient بودند و در نهایت ۱ سال بعد، ۵۸ بیمار (۹۶.۷٪) عملکرد هورمون رشد نرمال و ۲ بیمار (۳.۳٪) IGF-1 deficient بودند (جدول ۴-۶). از آزمون ویلکاکسون جهت مقایسه عملکرد هورمون رشد در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، عملکرد هورمون رشد

پیش از جراحی با ۳ ماه و ۱۲ ماه، و ما تفاوت ۳ ماه پس از جراحی با ۱ سال بعد از جراحی معناداری با یکدیگر نشان نداد ($Z_{\text{before_12th}} = -5.77$, $P\text{-value}_{\text{before_12th}} = 0.56$, $Z_{\text{before_3th}} = -0.57$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.56$). ($Z_{\text{3th_12th}} = 0.00$, $P\text{-value}_{\text{3th_12th}} = 1$, $\text{value}_{\text{before_12th}} = 0.56$).

جدول ۴-۶ بررسی عملکرد هورمون رشد

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از جراحی / ۳ ماه بعد ^b	پیش از جراحی / ۱۲ ماه بعد ^b	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^c
پیش از جراحی	Normal	59	98.3	98.3	98.3	$Z = -0.57$ $P\text{-value} = 0.56$	$Z = -5.77$ $P\text{-value} = 0.56$	$Z = 0.00$ $P\text{-value} = 1$
	Hypo	1	1.7	1.7	100.0			
۳ ماه بعد	Normal	58	96.7	96.7	96.7			
	Hypo	2	3.3	3.3	100.0			
۱ سال بعد	Normal	58	96.7	96.7	96.7			
	Hypo	2	3.3	3.3	100.0			
	Total	60	100.0	100.0				

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on negative ranks. → (growth hormone function: before surgery > 3th and 12th month after surgery)

c: The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.

۴-۷. اختلالات بینایی

بررسی بینایی بیماران پیش از جراحی، ۱۷ بیمار (۲۸.۳٪) بینایی داشتند. ۴۳ بیمار (۷۱.۷٪) همی آنوپیک بودند. ۳ ماه بعد، ۲۳ بیمار (۳۸.۳٪) بینایی نرمال داشتند و ۳۳ بیمار (۵۵.۰٪) بیماران همی آنوپیک بودند و ۴ بیمار (۶.۷٪) بهبودی در بینایی را ذکر می کردند. در نهایت ۱ سال بعد، ۳۹ بیمار (۶۵.۰٪) بینایی طبیعی، ۱۶ بیمار (۲۶.۷٪) همی آنوپیک و ۵ بیمار (۸.۳٪) بهبودی در بینایی را ذکر می کردند (جدول ۴-۷). از آزمون ویلکاکسون جهت مقایسه عملکرد بینایی در سه مقطع پیش از جراحی، سه ماه بعد از جراحی و یک سال پس از جراحی استفاده شد. همانطور که پیشتر در نتایج نشان داده شد، عملکرد بینایی پیش از جراحی با ۳ ماه پس از جراحی تفاوت معناداری با یکدیگر ندارد ($Z_{\text{before_3th}} = -0.47$, $P\text{-value}_{\text{before_3th}} = 0.63$)؛ اما در بازه زمانی پیش از جراحی تا ۱ سال پس از جراحی، همچنین ۳ ماه بعد از جراحی تا ۱ سال بعد، علائم مرتبط با بهبودی بینایی تا دید نرمال در این بیماران به طرز معناداری افزایش می یابد ($Z_{\text{3th_12th}}$, $Z_{\text{before_12th}} = -2.87$, $P\text{-value}_{\text{before_12th}} = 0.04$). ($Z_{\text{3th_12th}} = -3.27$, $P\text{-value}_{\text{3th_12th}} = 0.01$).

جدول ۴-۷ بررسی اختلالات بینایی بیماران

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	مقایسه ی پیش از جراحی و پس از جراحی ^a		
						پیش از جراحی / ۳ ماه بعد ^b	پیش از جراحی / ۱۲ ماه بعد ^b	۳ ماه بعد / ۱۲ ماه بعد ^b
پیش از جراحی	Normal	17	28.3	28.3	28.3	Z=-0.47 P-value=0.63	Z=-2.87 P-value=0.04	Z=-3.27 P-value=0.01
	Hemianopia	43	71.7	71.7	100.0			
۳ ماه پس از جراحی	Normal	23	38.3	38.3	38.3			
	Hemianopia	33	55.0	55.0	93.3			
	Improvement	4	6.7	6.7	100.0			
۱ سال پس از جراحی	Normal	39	65.0	65.0	65.0			
	Hemianopia	16	26.7	26.7	91.7			
	Improvement	5	8.3	8.3	100.0			
	Total	60	100.0	100.0				

a: Wilcoxon Signed Ranks Test.

b: Based on positive ranks. → (tumor size: before surgery<3th and 12th month after surgery, 3th<12th month after surgery)

فصل پنجم

بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۵-۱. بحث

پاتولوژی سلار می تواند عملکرد غدد درون ریز را از طریق ترشح بیش از حد هورمون ها توسط تومورهای عملکردی یا با فشرده سازی مکانیکی غده هیپوفیز و ساقه تحت تاثیر قرار دهد و منجر به کاهش تولید و ترشح هورمون های هیپوفیز شود. NFPA ها از طریق مکانیسم دوم باعث ایجاد نقص هورمونی می شوند. با اثر توده ای که منجر به نقص در یک محور هورمونی یا به ندرت پان هیپوفیتاریسم می شود (14). این اختلال به عروق هیپوفیز نسبت داده می شود که می تواند باعث تحریک و بازدارندگی در هیپوتالاموس و همچنین باعث ایسکمی غده می شود (13,15,16). برداشتن تومور می تواند متعاقباً اجازه ترمیم گردش خون را بدهد و به غده فرصت عملکرد مجدد بدهد. با این حال، مشخص نیست که میزان گسترش غده بعد از عمل چگونه بر بهبود غدد درون ریز تأثیر می گذارد.

به طور کلی، طی این مطالعه، ۶۰ بیمار تحت جراحی ترنس اسفنوئیدال (TSS) قرار گرفتند که میانگین سنی آن ها ۴۸.۶۸ با انحراف از معیار ۱۴.۲۲ سال بود. ۲۸ بیمار (۴۶.۷٪) مرد و ۳۲ بیمار (۵۳.۳٪) زن بودند. یافته ها نشان دادند که حجم تومور تا یک سال پس از جراحی تغییر قابل ملاحظه ای پیدا نمی کند و عود بیماری در هیچکدام از بیماران تحت بررسی رخ نداد ($p - value < 0.05$). بهبود عملکرد هورمون های آدرنال و گنادی را می توان پس فالوآپ ۳ ماه بعد از جراحی تا ۱ سال بعد انتظار داشت ($p - value < 0.05$). هورمون رشد و هورمون های تیروئیدی تغییرات قابل توجهی را پس از جراحی و فالوآپ های متعاقب نشان ندادند ($p - value > 0.05$). همچنین پس از جراحی در هر نوبت از مراجعات بیماران، بهبود عملکرد بینایی را می توان انتظار داشت ($p - value < 0.05$).

عوارض جراحی شایع ترین پیامد گزارش شده در بیماران تحت عمل جراحی ترانس اسفنوئیدی برای آدنوم هیپوفیز در ۳۰ سال گذشته بوده است. این عوارض طیف گسترده ای از نشت CSF، عفونت، آسیب شریان کاروتید داخلی و اپیستاکسی و غیره را در برمی گیرد. پیامدهای غدد درون ریز، دومین پیامد مهم شناسایی شده است. میزان بهبودی در اکثر مطالعاتی که پیامدهای غدد درون ریز را گزارش می کردند (به ترتیب ۸۰٪ و ۷۴٪)، توصیف شد. عدم تعادل غدد درون ریز از اهمیت بالایی برخوردار

است. در بسیاری از موارد، نقایص غدد درون ریز پس از عمل دائمی است. بنابراین، با نیاز مادام‌العمر به مصرف روزانه هورمون جایگزین مانند هورمون رشد یا تستوسترون همراه است. همچنین این موضوع می‌تواند با کاهش کیفیت زندگی، افزایش عوارض و مرگ‌ومیر قلبی عروقی همراه باشد (17). به این ترتیب، هم بیماران و هم پزشکان باید از خطر این عارضه بالقوه پس از جراحی ترانس اسفنوئیدال آگاه باشند.

۵-۲. حجم و عود تومور

میانگین اندازه تومور پیش از جراحی از اندازه تومور ۳ ماه و ۱۲ ماه پس از جراحی به طرز معناداری بیشتر است. اما این اختلاف اندازه در بازه زمانی سه ماه پس از جراحی و یک سال پس از جراحی تفاوت معناداری را نشان نداد. در حالی که به نظر می‌رسد که نرخ جهانی بهبود عملکرد هیپوفیز پس از جراحی در میان مطالعات کاملاً ثابت است (تا ۵۰ درصد). خطر ابتلا به عود پس از جراحی از ۱.۵ تا ۲۲ درصد متغیر است. در این مطالعه ۵۱ بیمار (۸۵٪) پیش از جراحی دچار اختلال در حداقل یکی از محورهای هیپوفیزی بودند (۵۰٪ هایپوتیروئید، ۲۱.۷٪ هایپوآدرنالیزم، ۱۶.۷٪ هایپوگنادیزم، ۱.۷٪ کمبود IGF-1، ۷۱.۷٪ همی آنوپیک بودند). این میزان به ترتیب در ۳ ماه بعد و یک سال بعد به ۷۶٪ و ۷۱٪ کاهش یافت.

۵-۳. هورمون رشد

عملکرد هورمون رشد پیش از جراحی با ۳ ماه و ۱۲ ماه و با تفاوت ۳ ماه پس از جراحی با ۱ سال بعد از جراحی معناداری با یکدیگر نشان نداد. این نتایج که با اکثریت نتایج مطالعات انجام شده مغایرت دارد؛ می‌توان به این دلیل باشد که در طی چند دهه اخیر، معیارهای بهبودی غدد درون ریز به طور مداوم مورد بازنگری قرار گرفته است. پیش از این سطوح GH کمتر از ۵ نانوگرم در میلی لیتر برای تعریف بهبودی محور استفاده می‌شد؛ اما اکنون این میزان تا ۱ نانوگرم در میلی لیتر کاهش یافته است (18,19). ۱،۲۹ که با استفاده از این معیارها، almeria و همکاران (18) گزارش کردند که ۷۶ درصد از ۲۵۴ بیمار بهبودی غدد درون ریز پس از برداشتن ترانس اسفنوئیدال هیپوفیز داشتند. به طور مشابه،

راس و ویلسون (35) میزان بهبودی را در ۷۹ درصد از بیماران در پیگیری ۷۶ ماهه یافتند. با این حال، سطوح پایه GH با توجه به ماهیت ضربانی ترشح GH و تغییرات در سطوح سرمی با خواب، سن و وضعیت تغذیه بیمار (20)، نشانگر غیرقابل اعتمادی برای بهبودی غدد درون ریز است.

۴-۵. هورمون‌های تیروئیدی

در میان جمعیت‌های سلولی آدنوهیپوفیز، حساسیت متفاوتی نسبت به اثر فشاری ناشی از تومور وجود دارد که گنادوتروپ‌ها و تیروتروپ‌ها حساس‌ترین آن‌ها هستند. در مطالعه حراری و همکاران (21) در سال ۲۰۱۸، شایع‌ترین نقص‌ها، کم‌کاری تیروئید و هیپوگنادیسم مردانه بود که تقریباً ۵۰ درصد از افراد مورد مطالعه را تحت تأثیر قرار داده بودند (11,22-25). در مطالعه حال حاضر نیز ۵۰٪ هایپوتیروئید پیش از جراحی گزارش شده و این میزان به ترتیب در ۳ ماه بعد به ۵۸.۳٪ افزایش و در ۱ سال بعد به ۵۵٪ هایپوتیروئیدی کاهش یافته است. با در نظر گرفتن تأثیر جراحی بر روی تیروئید طی سه ماهه اول پس از جراحی، نتایج این مطالعه در راستای مطالعات دیگر (26) نشان داد که بیماران ممکن است، موقتاً دچار هایپوتیروئیدی شوند (افزایش ۸.۳٪ هایپوتیروئیدی در ۳ ماهه اول)؛ اما هیچ یک از بیماران پس از جراحی دچار علائم جدید و یا بدتر شدن علائم نشدند.

نتایج مطالعه حال حاضر از نظر میزان شیوع هایپوتیروئیدی و میزان مقاومت بهبود آن پس از جراحی از مطالعات پیشین پشتیبانی می‌کند ($p - value > 0.05$). برخی دیگر از مطالعات نیز نتایج را دال بر علائم بهبودی دیر هنگام هورمون‌های تیروئیدی و به عنوان پایدارترین نقص محوری معرفی کردند (27,28).

۵-۵. هورمون‌های آدرنال

در مطالعه حال حاضر نشان داده شد که بهبودی محور آدرنال در بازه زمانی ۳ ماه پس از جراحی شروع شده و علائم مرتبط با هایپوآدرنالیزم این بیماران به طرز معناداری کاهش می‌یابد ($p - value < 0.05$). این در حالی است که مطالعه Dallapiazza و همکاران (29)، هایپوآدرنالیزم شایع‌ترین محوری است که بیمار احتمالاً علائم بهبودی را در آن نشان می‌دهد.

۵-۶. هورمون‌های گنادی

عملکرد گنادها در بازه زمانی ۳ ماه پس از جراحی تا ۱ سال پس از جراحی، علائم مرتبط با کاهش عملکرد گنادها این بیماران به طرز معناداری کاهش می‌یابد. در تجزیه و تحلیل حال حاضر هم راستای دیگر مطالعات، ما نشان دادیم که بهبود عملکرد غدد درون ریز می‌تواند چندین ماه پس از جراحی اتفاق بیفتد (22,29) که این بهبودی در محورهای گنادی و آدرنال از نظر آماری نیز پشتیبانی شده است (29). چندین مطالعه گذشته‌نگر تک مرکزی که جراحی میکروسکوپی ترانس اسفنوئیدال یا سری‌های مختلط جراحی میکروسکوپی و آندوسکوپی را ارزیابی کرده بودند نیز نشان داده‌اند که مانند مطالعه کنونی (۱۴٪) بین ۲۴ تا ۳۵ درصد بیماران حداقل در یک محور هورمونی بهبود یافته‌اند (30,31).

۵-۷. اختلالات بینایی

در نظر گرفتن عوامل پیش‌بینی‌کننده اثربخشی درمان، برای جراحان مغز و اعصاب و چشم پزشکان از جهت بررسی خطرات و مزایای مداخله جراحی برای بیماران بسیار مهم است. پیش از این، محققان چندین عامل پیش‌بینی‌کننده را گزارش کرده‌اند که می‌تواند با نتایج بهتر برای بیمار همراه باشد. این عوامل عبارتند از مدت کوتاه‌تر علائم، سن کمتر، آسیب کمتر به حدت بینایی قبل از عمل و کمبود کمتر در میدان‌های بینایی قبل از عمل. اگرچه این ارزیابی‌ها کیفی یا نیمه کمی بودند و بنابراین خیلی دقیق نبودند. این مطالعه نیز همراستا با این نتایج، تفاوت عملکرد بینایی پیش از جراحی با ۳ ماه پس از جراحی را معنادار نیافت؛ اما تغییرات قابل ملاحظه‌ای از ۳ ماه بعد از جراحی تا ۱ سال بعد یافت شد ($p - value < 0.05$) و علائم مرتبط با بهبودی بینایی تا دید نرمال در این بیماران به طرز معناداری افزایش یافت. این یافته‌ها همراستا با چندین مطالعه دیگر بود که بهبود عملکرد بینایی را پس از جراحی ترانس اسفنوئیدی گزارش کرده‌اند (32-34).

۵-۸. نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه

نقاط قوت این مطالعه شامل موارد زیر است که عبارتند از:

۱. جمع آوری داده‌ها توسط ناظرانی که نسبت به شرایط بیمار کور شده بودند.
 ۲. بررسی داده‌های مرتبط با جراح است که نتایج تعمیم‌تر می‌کند.
- همچنین محدودیت‌هایی که در این مطالعه تصور می‌شود، عبارتند از:
۱. این مطالعه عملکرد سطح پرولاکتین را ردیابی نکرد که خود ممکن است پیامدهایی برای تفسیر هیپوگنادیسم در بیماران مذکر داشته باشد.
 ۲. زمان فالوآپ بیماران و پروتکل مطالعه بود که زمان بررسی غدد درون ریز را مشخص می‌کرد و یک پروتکل یکسان برای ارزیابی هر محور هورمونی را شامل نمی‌شد در واقع بررسی هورمونی به صورت توصیفی توسط یک جراح مغز و اعصاب برای هر بیمار مورد قضاوت قرار می‌گرفت. در حالی که این فرآیند ممکن است سوگیری را در تفسیر نتایج ایجاد کرده باشد.
 ۳. نیاز به یک آزمایشگاه مرجع، در این مطالعه جهت سوگیری داده‌ها نیز بایستی متصور می‌شد.
 ۴. مدت فالوآپ کوتاه بیماران
 ۵. کم بودن میزان حجم نمونه در دسترس در این مطالعه

۵-۹. نتیجه‌گیری

پس از جراحی ترانس اسفنوئیدی برای ماکروآدنوم هیپوفیز غیر عملکردی، بهبودی حداقل یک کمبود هورمونی بعد از عمل مورد انتظار بود. به نظر می‌رسد محور تیروئیدی مقاوم‌ترین محور جهت بهبودی پس از جراحی است؛ اما میزان بهبودی دلگرم‌کننده‌ای در محورهای آدرنال و گنادی را می‌توان انتظار داشت.

۵-۱۰. پیشنهادهای حاصل از پژوهش

توصیه می‌شود که یک مطالعه کوهورت با طول مدت پیگیری حداقل ۲ ساله به صورت چند مرکزی برای بررسی جامع محورهای هورمونی در بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیزی غیر عملکردی تحت جراحی ترنس اسفنوئیدال انجام شود.

منابع

1. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the Pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013;34(2):239–77.
2. Hardy J. The transsphenoidal surgical approach to the pituitary. *Hosp Pract.* 1979;14(6):81–9.
3. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M. How i do it: Head and neck and plastic surgery: Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope* [Internet]. 1992 Feb 1;102(2):198–202. Available from: <https://doi.org/10.1288/00005537-199202000-00016>
4. Castaño-Leon AM, Paredes I, Munarriz PM, Jiménez-Roldán L, Hilario A, Calatayud M, et al. Endoscopic Transnasal Trans-Sphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: A Comparison to the Microscopic Approach Cohort by Propensity Score Analysis. *Clin Neurosurg.* 2020;86(3):348–56.
5. Zaidi HA, Awad AW, Bohl MA, Chapple K, Knecht L, Jahnke H, et al. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2016;124(3):596–604.
6. Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J. Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone–Secreting Pituitary Adenomas—Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2017;97:398–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.029>
7. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson IL, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: A Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2651–8.
8. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Executive Summary. *Neurosurgery.* 2016;79(4):521–3.
9. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* [Internet]. 2018;21(2):111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>

10. Oh JS, Kim HJ, Hann HJ, Kang TU, Kim DS, Kang MJ, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary* [Internet]. 2021;24(1):38–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01084-6>
11. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: Presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011;102(1):129–38.
12. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò 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.
13. Laws ER, Iuliano SL, Cote DJ, Woodmansee W, Hsu L, Cho CH. A Benchmark for Preservation of Normal Pituitary Function after Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Macroadenomas. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;91:371–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.059>
14. Jane JAJ, Laws ERJ. The management of non-functioning pituitary adenomas. *Neurol India*. 2003 Dec;51(4):461–5.
15. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev*. 2015;36(6):622–45.
16. Vargas G, Gonzalez B, Ramirez C, Ferreira A, Espinosa E, Mendoza V, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
17. Hussein Z, Tzoulis P, Marcus HJ, Grieve J, Dorward N, Bouloux PM, et al. The management and outcome of hyponatraemia following transsphenoidal surgery: a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2022;164(4):1135–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05134-9>
18. Almeida JP, Ruiz-Treviño AS, Liang B, Omay SB, Shetty SR, Chen YN, et al. Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurosurg*. 2018;129(2):404–16.
19. Sarkar S, Jacob KS, Pratheesh R, Chacko AG. Transsphenoidal surgery for acromegaly: Predicting remission with early postoperative growth hormone assays. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(7):1379–87.
20. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone—past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):285–300. doi: 10.1038/nrendo.2018.22.

21. Harary M, DiRisio AC, Dawood HY, Kim J, Lamba N, Cho CH, et al. N 1142. *J Neurosurg.* 2019 Oct;131(October):1142–51.
22. Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER, Jane JA. Long-term results of Endonasal Endoscopic Transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary Macroadenomas. *Neurosurgery.* 2015;76(1):42–52.
23. Ebersold MJ, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randall R V. Long-term results in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 1986;64(5):713–9.
24. Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, Tran MT, Miller LM, Chen R, et al. Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: Rate, time course, and radiological analysis. *J Neurosurg.* 2016;124(3):589–95.
25. 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.
26. Mavromati M, Mavrakanas T, Jornayvaz FR, Schaller K, Fitsiori A, Vargas MI, et al. The impact of transsphenoidal surgery on pituitary function in patients with non-functioning macroadenomas. *Endocrine.* 2023;81(2):340–8.
27. Drugda J, Čáp J, Gabalec F. Subclinical hypothyroidism. *Vnitr Lek.* 2023;69(6):394–6.
28. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985 Aug;145(8):1386–8.
29. Dallapiazza R, Bond AE, Grober Y, Louis RG, Payne SC, Oldfield EH, et al. Retrospective analysis of a concurrent series of microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgeries for Knosp Grades 0-2 nonfunctioning pituitary macroadenomas at a single institution. *J Neurosurg.* 2014;121(3):511–7.
30. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery.* 2008;63(4):709–18.
31. Webb SM, Rigla M, Wägner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3696–700.
32. Powell M. Recovery of vision following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Br J Neurosurg.* 1995;9(3):367–74.

33. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1985 Sep;17(3):446–52.
34. Peter M, De Tribolet N. Visual outcome after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Br J Neurosurg*. 1995 Apr;9(2):151–7.
35. Ross DA, Wilson CB. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg*. 1988 Jun;68(6):854-867.
36. Lee MH, Lee JH, Seol HJ, Lee JI, Kim JH, Kong DS, et al. Clinical concerns about recurrence of non-functioning pituitary adenoma. *Brain Tumor Res Treat* [Internet]. 2016 Apr;4(1):1-7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4868810/> doi:10.14791/btrt.2016.4.1.1
37. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary*. 2018;21(2):145-153. doi:10.1007/s11102-017-0854-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280026/>
38. Yu SY, Du Q, Yao SY, Zhang KN, Wang J, Zhu Z, Jiang XB. Outcomes of endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery on non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2018 Mar;22(3):2023-2027. doi: 10.1111/jcmm.13445. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29314715; PMCID: PMC5824383
39. 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 Jun;22(3):422-434. doi: 10.1007/s11102-019-00960-0. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30725354.
40. AlMalki MH, Alenezi R, Aljebreen MA, Al-Dekaik FA, Al-Salman F, Al Dandan O, Almodaimegh HS, Ahmed ME. Non-functioning pituitary adenomas: An update. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):209-221. doi: 10.1007/s12020-020-02470-2. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32699935.

فرم (۸) صورت جلسه دفاع پایان نامه



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
دانشکده پزشکی

فرم (۸) صورت جلسه دفاع پایان نامه

ریاست محترم دانشکده پزشکی

با سلام

بدینوسیله به استحضار می رساند پایان نامه دانشجویی/ تخصصی فوق تخصص با عنوان: "پیامدهای جراحی تونل اسفنجی بیمارستان آدنوم غیر عملکردی هیپوفیز مراجعه کننده به کلینیک هیپوفیز بیمارستان سینا از سال ۱۳۹۷ تا ۱۴۰۱" متعلق به آقای نجیب روشنی دبیر - دستیار تخصصی گروه جراحی مغز و اعصاب - در تاریخ ۱۴۰۳/۰۵/۱۲ دفاع گردید و با نمره به عدد ۱۸ به حروف هجایی (هجده) اعلام شد. (از ۱۸ بدون احتساب نمره مقاله) مورد قبول هیئت ناظران نامبرده در ذیل قرار گرفت.
توضیحات (اضافه شدن نمره با توجه به مقاله):

ذیل ذکر است به استناد نمره ۳ بند ۷-۱ دستورالعمل جلعع پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد و با توجه به ارائه Submit مقاله در نمره ۱ به نمره ایشان افزوده شده و نمره ایشان ملاز ۱۹- با احتساب نمره Submit می باشد

۱- دکتر علی برادران یاقری

مهر و امضای استاد/اساتید راهنما:

۲- دکتر احمد پوررشینی

۱- دکتر محمد شیرانی

مهر و امضای استاد/اساتید مشاور:

۲- دکتر حسین رفیع منشی

۳-

۱- دکتر مهدی جاویدی نیاذ

مهر و امضای اساتید داور:

۲- دکتر ناهید عباسی خونی سیوک

۱- رقیه علیزاده

مهر و امضای نماینده شورای تحصیلات تکمیلی:

۱- دکتر محمود بختیاری

مهر و امضای معاون پژوهشی دانشکده:

Declaration

Hereby I declare that the present thesis is exclusively my own work, based on my research conducted at the Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

I also declare that no part of this thesis has been submitted in this or any other form, to any other university or institution of higher education for the purpose of obtaining an academic degree. All information derived from the published or unpublished work of others has been duly acknowledged in the text, and a complete list of references is provided.

All rights, including printing, duplication, translation, adaptation, etc., of the results of this thesis are reserved for the Alborz University of Medical Sciences. Criticism, provided that the source is appropriately cited, is permitted.

Student's Name:

Signature:

A handwritten signature in blue ink is written over a rectangular official stamp. The stamp contains Persian text: 'دکتر یحیی روشنی دیسر' (Dr. Yehya Roshni Dehsar) on the top line, 'متخصص جراحی مغز، نخاع و سون فقرات' (Specialist in Brain, Spine, and Sacral Surgery) on the second line, and 'ابزار تشخیصی' (Diagnostic Tool) on the third line. The year '۱۳۸۸' (1388) is also visible on the left side of the stamp.

Abstract

Introduction: The history of pituitary surgery is extensive. Recent guidelines from the Congress of Neurological Surgeons recommend the removal of symptomatic Non-Functioning Pituitary Adenomas (NFPAs) as the first-line treatment. Due to recent advancements and the need to identify intervention outcomes in the treatment process, this study examines the outcomes of patients with non-functioning pituitary adenomas after transsphenoidal surgery, who visited the Sina Hospital Pituitary Clinic from 2018 to 2022.

Methods: This cohort retrospective study, extract the general information of 140 patients who underwent transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma in Sina Hospital from 2018 to 2021. The data were collected and analyzed using SPSS software.

Results: In this study, 60 patients included, whose average age was 48.68 ± 14.22 years. 28 patients (46.7%) were male and 32 patients (53.3%) were female. All patients underwent transsphenoidal surgery (TSS). The average duration of surgery was $2' 46'' \pm 27''$. It was shown that the tumor volume does not change significantly up to one year after surgery ($p - value < 0.05$). Improvement of adrenal and gonadal hormones can be expected 3 months later ($p - value < 0.05$). Growth hormone and thyroid hormones did not show significant changes in subsequent follow-ups ($p - value > 0.05$). Also, after surgery, in every visit of the patients, improvement of visual performance can be expected ($p - value < 0.05$).

Conclusion: The clinical improvement observed in patients with non-functioning pituitary adenomas prior to surgery indicates a more significant alleviation of symptoms compared to the occurrence of new disabilities. As a result, pituitary dysfunction may be considered a relatively appropriate criterion for surgical candidates presenting with non-functioning pituitary adenomas.

Keywords: Pituitary, transsphenoidal, non-functioning adenoma.



Alborz University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements for the
Degree of Specialty in Neurosurgery**

Title:

**Outcomes of Transsphenoidal Surgery in Patients with
Non-functioning Pituitary Adenomas Presenting to the Pituitary
Clinic of Sina Hospital from 2018 to 2022**

Supervisors

M.D. Ali Baradaran

M.D. Ahmad Por Rashid

Consultants

M.D. Mohammad Shirani

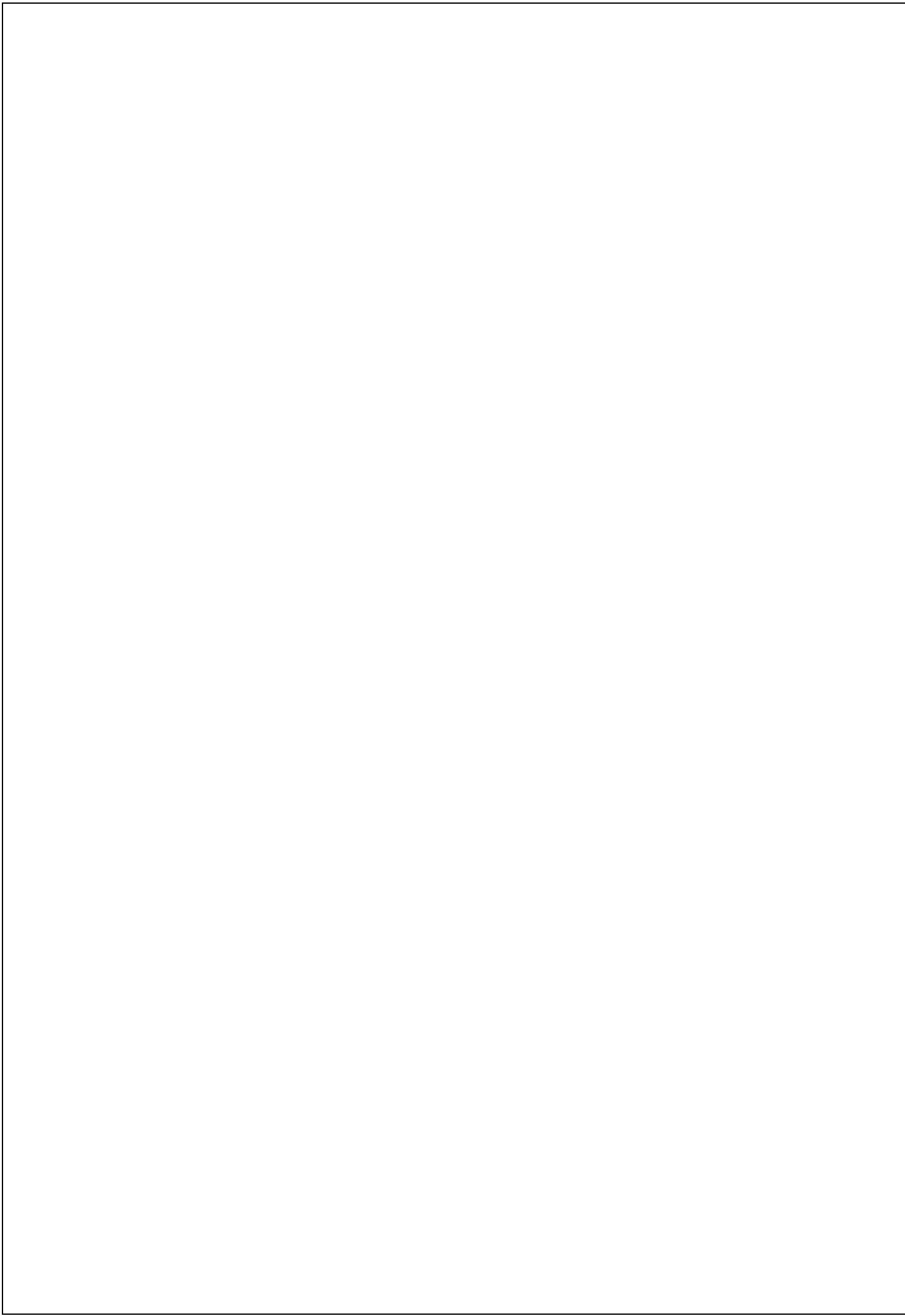
M.D. Hosein Rafiemanesh

By:

Yahya Roshani

November 2022

Register Number: ۳-1403-84





Alborz University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements for the
Degree of Specialty in Neurosurgery**

Title:

**Outcomes of Transsphenoidal Surgery in Patients with
Non-functioning Pituitary Adenomas Presenting to the Pituitary
Clinic of Sina Hospital from 2018 to 2022**

Supervisors

M.D. Ali Baradaran

M.D. Ahmad Por Rashid

Consultants

M.D. Mohammad Shirani

M.D. Hosein Rafiemanesh

By:

Yahya Roshani

November 2022

Register Number: ۳-1403-84