

## فراوانی و سیر دیابت بی‌مزه به دنبال آدنکتومی هیپوفیز در بیمارستان بقیه‌ا... (عج) در سال‌های ۸۰-۱۳۷۰

دکتر غلامرضا فرزادگان<sup>۱</sup>، دکتر احمد سدیدي<sup>۱</sup>، دکتر رحیم روئین‌تن<sup>۱</sup>، دکتر شروین آثاری<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** آدنومای هیپوفیز از شایع‌ترین تومورهای مغز می‌باشد، و دیابت بی‌مزه (DI) از شایع‌ترین عوارض جراحی این تومورها است. مطالعه‌ی حاضر با تعیین فراوانی نسبی DI به دنبال جراحی‌های آدنومای هیپوفیز، بررسی ارتباط همبستگی بین ابتلا به DI و برخی متغیرها و نیز بررسی سیر (زمان و طول مدت) ابتلا به DI در بیماران صورت گرفت. مواد و روش‌ها: این مطالعه بین سال‌های ۸۰-۱۳۷۰ در بیمارستان بقیه‌ا... تهران و به صورت آینده‌نگر انجام شد. ۵۰ بیمار غیر مبتلا به دیابت بی‌مزه به دلیل ابتلا به آدنوم هیپوفیز تحت ترانس اسفنوئیدال (۳۵ نفر) و ترانس کرانیال (۱۵ نفر) قرار گرفتند. ابتلا به DI، زمان آغاز DI، طول مدت ابتلا به DI و نیاز به Minirin در بیماران ثبت شد. DI بر حسب طول مدت، به انواع Immediate DI (کمتر از ۱۰ روز) و Delayed DI (بیشتر از ۱۰ روز) تقسیم شد. یافته‌ها: ۱۵ نفر از بیماران (۳۰٪) پس از جراحی دچار DI شدند. از ۱۵ مورد DI، ۱۰ مورد Immediate DI (۶۷٪) و ۵ مورد Delayed DI (۳۳٪) بودند. زمان ابتلا به DI در ۵ نفر (۳۳٪/۳) روز عمل، در ۷ نفر (۴۶/۶٪) یک روز پس از عمل، و در ۱ نفر (۶/۶٪) هفت روز پس از عمل بود. ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به DI و گروه‌های سنی، جنس و روش جراحی وجود نداشت. ابتلا به Delayed DI به دنبال جراحی ترانس کرانیال (۲۶/۶٪) بیشتر از جراحی ترانس اسفنوئید (۲/۸٪) مشاهده شد (p=۰/۰۲۲). از بین مبتلایان به DI، ۵ نفر (۳۳٪) نیاز به Minirin نداشتند، ۵ نفر (۳۳٪) یک‌روز تحت درمان با Minirin قرار گرفتند و ۵ نفر (۳۳٪) ۱۸۰-۴ روز (۴، ۱۱، ۱۵، ۶۲ و بیش از ۱۸۰ روز) از Minirin استفاده نمودند. نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۳۰٪ مبتلایان به آدنوم هیپوفیز به دنبال جراحی دچار DI می‌شوند. همچنین این مطالعه نشان داد که DI به دنبال جراحی آدنوم در اکثر موارد خود محدود شونده می‌باشد و نیازی به Minirin ندارد. بر اساس نتایج این مطالعه، توصیه می‌شود از تجویز زود هنگام Minirin در این بیماران خودداری شده و اساس درمان در ابتدا بر جایگزینی مناسب مایعات قرار گیرد. همچنین مطالعه‌ی حاضر، روش آدنکتومی ترانس اسفنوئیدال را به عنوان روش همراه با بروز کمتر DI نشان داد، که باید در انتخاب روش جراحی، مورد توجه متخصصان قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** آدنوم هیپوفیز، جراحی ترانس اسفنوئیدال، دیابت بی‌مزه  
دریافت مقاله: ۸۴/۷/۲۷ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۱۲/۹ - پذیرش مقاله: ۸۴/۱۲/۲۲

### مقدمه

آدنومای هیپوفیز ۱۰ تا ۱۵٪ کل تومورهای اولیه مغز را شامل می‌شود.<sup>۱</sup> شیوع سالانه‌ی این تومورها بین ۸/۲ و ۱۴/۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده است.<sup>۲</sup> بیشترین شیوع سنی این تومورها از دهه‌ی سوم تا دهه‌ی ششم عمر

(۱) گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (۲) مؤسسه‌ی پژوهشگران طب و توسعه‌ی بهداشت، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، خیابان کامرانیه‌ی جنوبی، خیابان دژم‌جو، بن‌بست راز، پلاک ۵۸، دکتر شروین آثاری e-mail: assarish@yahoo.com

باعث DI پایدار می‌شود، اما چنانچه آسیب در ناحیه‌ی پایین برجستگی میانی باشد (که شامل برداشتن لوب خلفی است) یک پلی‌اوری گذرا ایجاد می‌شود.

DI با تابلوی بالینی پلی‌اوری تظاهر می‌کند. حجم ادرار ۲۴ ساعته در این سندرم بیشتر از ۵۰ cc/kg، اسمولالیتیه ادرار کمتر از ۳۰۰ mmol/kg و وزن مخصوص ادرار کمتر از ۱۰۰۵ می‌باشد. با ایجاد پر ادراری، ایجاد تکرر ادرار و شب ادراری باعث مختل شدن خواب شده و سبب خستگی خفیف در طی روز و احساس تشنگی مفرط و افزایش مصرف مایعات (پلی‌دیپسی) همراه است. بروز علائم بالینی دهیدراتاسیون شایع نیست، مگر چنانچه مایعات به اندازه‌ی کافی مصرف نشود.<sup>۷،۸</sup>

با توجه به اینکه تا کنون هیچ مطالعه‌ای بروز DI را به دنبال جراحی‌های آدنوم در کشورمان منتشر نکرده است، و مطالعه‌های دیگر کشورها نیز میزان بروز این اختلال را بسیار متفاوت گزارش کرده‌اند، تعیین میزان بروز این اختلال به دنبال موارد جراحی آدنکتومی و همچنین مقایسه‌ی دو روش ترانس کرانیال و ترانس اسفنوئید ضرورت می‌یابد. مطالعه‌ی حاضر با اهداف زیر انجام شد: الف) تعیین فراوانی نسبی DI به دنبال جراحی‌های آدنومای هیپوفیز، ب) بررسی ارتباط همبستگی بین ابتلا به DI و برخی متغیرها و ج) بررسی سیر (زمان و طول مدت) ابتلا به DI در بیماران.

## مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت آینده‌نگر انجام شد. نمونه‌گیری به روش سرشماری و حجم نمونه شامل ۵۰ نفر بود. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بودند که طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۰ به علت آدنوم هیپوفیز در بیمارستان بقیه‌... (عج) تهران تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند. سابقه‌ی دیابت قندی، پر نوشی اولیه، بیماری مزمن کلیوی، سابقه‌ی قبلی DI و مصرف دیورتیک طی بستری به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

برای تمامی بیماران یک چک لیست شامل مشخصات دموگرافیک (شامل سن و جنس) و روش جراحی تکمیل می‌شد. جراحی توسط یک جراح مغز و اعصاب انجام شد. در روش ترانس اسفنوئید، رزکشن آدنوم به روش استاندارد

می‌باشد.<sup>۲</sup> اگر چه در سری اتوپسی‌ها و موارد کشف اتفاقی<sup>۱</sup> این تومورها، مردان و زنان مساوی می‌باشند، اما این تومورها به طور کلی در زنان شایع‌تر از مردان تشخیص داده می‌شوند.<sup>۴</sup>

درمان با اهداف حفظ و نگهداری ترشح هورمون‌های هیپوفیز، برداشتن فشار بر ساختمان‌های عصبی (به خصوص راه‌های بینایی) تحت فشار؛ حذف یا به حداقل رساندن احتمال عود تومور و به دست آوردن تشخیص هیستولوژیک قطعی انجام می‌شود.<sup>۱</sup> روش‌های درمانی آدنوم هیپوفیز شامل درمان طبی، پرتودرمانی و روش‌های جراحی می‌باشد.

جراحی آدنومای هیپوفیز معمولاً به دو روش ترانس کرانیال یا ترانس اسفنوئیدال انجام می‌شود. انتخاب بهترین روش به جنبه‌های مختلفی از قبیل خصوصیات بیمار (مانند سن، وضع سلامتی، چگونگی بینایی و هورمون‌ها، آناتومی زین ترکی و سینوس اسفنوئید) و همچنین خصوصیات تومور (مانند اندازه، حالت، گسترش به خارج حفره‌ی سلا و نوع بافت) بستگی دارد. روش جراحی ترانس اسفنوئیدال به دلیل دستیابی سریع و مستقیم به هیپوفیز، آسیب و خطر کمتر به بیمار، آسیب احتمالی کمتر به اپتیک کیاسما و اعصاب و راه بویایی ارجحیت دارد، به طوری که حدود ۹۶٪ آدنوماهای هیپوفیز با روش ترانس اسفنوئید قابل جراحی هستند.<sup>۱</sup> در موارد گسترش آدنومای هیپوفیز به داخل سینوس اسفنوئید، وجود رینورژی مایع مغزی - نخاعی مرتبط با آدنوما یا تخریب وسیع استخوان اسفنوئید، روش ترانس اسفنوئید اندیکاسیون مطلق خواهد داشت.<sup>۵</sup> از سوی دیگر، در موارد گسترش توده به حفره‌ی قدامی یا میانی - خلفی قاعده‌ی مجسمه، گسترش سوپرسالار تومور به صورت ساعت شنی<sup>۱۱</sup> باشد و احتمال تومور فیبروتیک یا مننژیوما، از روش ترانس اسفنوئید استفاده نمی‌شود.<sup>۱</sup>

دیابت بی‌مزه،<sup>۱۱</sup> از عوارض شایع جراحی‌های آدنومای هیپوفیز و معمولاً از نوع مرکزی می‌باشد،<sup>۱۲</sup> که ناشی از کاهش ترشح ADH ثانویه به ادم موضعی، کشش و آسیب هیپوتالاموس بروز می‌کند.<sup>۶</sup> تخریب هسته‌های هیپوتالاموس یا دو شاخه شدن نوار سوپرا اپتیک<sup>۷</sup> بالای برجستگی میانی<sup>۱۳</sup>

i- Incidental

ii- Hour glass

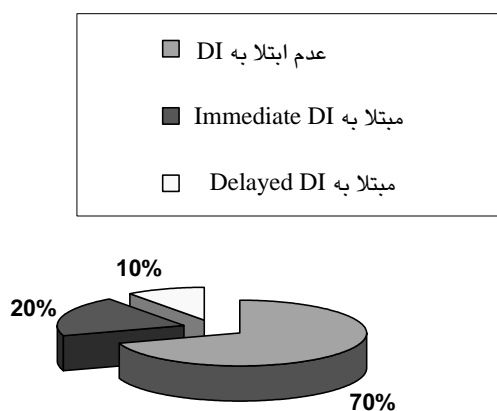
iii- Diabetes Insipidus

iv- Central diabetes insipidus

v -Supra optic

vi- Median eminence

موارد DI به دنبال جراحی: ۱۵ نفر از بیماران (۳۰٪) پس از جراحی دچار DI شدند. از ۱۵ مورد DI، ۱۰ مورد به DI Immediate (۶۷٪) و ۵ مورد به Delayed DI (۳۳٪) مبتلا بودند (نمودار ۱). از ۱۵ فرد مبتلا به DI، ۵ نفر همان روز عمل (۳۳٪)، ۷ نفر یک روز پس از عمل (۴۶/۶٪)، و ۱ نفر هفت روز پس از عمل (۷٪) به DI مبتلا شدند. از ۱۵ فرد بیمار مبتلا به DI بیشترین تعداد (۵ نفر، ۳۳٪) در گروه سنی ۵۰-۴۱ سال قرار داشتند.



نمودار ۱- فراوانی درصد بروز انواع دیابت بی‌مزه به دنبال جراحی آدنوم هیپوفیز

ارتباط همبستگی بین DI و برخی متغیرها: از ۳۴ مرد، ۱۱ نفر (۳۱/۷٪) و از ۱۶ زن، ۴ نفر (۲۵٪) به DI مبتلا شدند. فراوانی DI به دنبال جراحی در دو جنس تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (آزمون دقیق فیشر). همچنین ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به DI و گروه‌های سنی وجود نداشت.

از ۳۵ مورد جراحی ترانس اسفنوئیدال، ۹ نفر (۲۵/۷٪) و از ۱۵ مورد جراحی ترانس کرانیال، ۶ نفر (۴۰٪) به DI مبتلا شدند. اختلاف معنی‌داری بین نوع جراحی و ابتلا به DI مشاهده نشد (آزمون مجذور خی).

Delayed DI به دنبال جراحی ترانس کرانیال در ۴ مورد (۲۶/۶٪) و به دنبال جراحی ترانس اسفنوئیدال در ۱ مورد (۲/۸٪) مشاهده شد. اختلاف معنی‌دار آماری بین دو روش جراحی از نظر ابتلا به Delayed DI مشاهده شد ( $p=0/024$ ، آزمون دقیق فیشر) (نمودار ۲).

انجام شد. در این روش، دسترسی به سینوس اسفنوئیدال از طریق ترنس سپتال<sup>i</sup> انجام می‌شود و کف زین ترکی باز و تومور از طریق یک پنجره‌ی سخت شامه<sup>ii</sup> برداشته و در صورت امکان، غده هیپوفیز حفظ می‌شود.<sup>۹</sup>

تشخیص دیابت بی‌مزه بر اساس نشانه‌ها و علائم بالینی شامل پرنوشتی، پرادراری، تشنگی - به خصوص در طی ۲۴ ساعت نخست پس از جراحی - حجم زیاد ادرار رقیق (روزانه ۱۸-۴ لیتر ادرار)، یافته‌های آزمایشگاهی شامل سدیم سرم (طبیعی یا افزایش یافته)، اسمولاریته‌ی سرم (طبیعی یا افزایش یافته)، وزن مخصوص ادرار کمتر از ۱/۰۰۵، عدم ابتلا به دیابت قندی، عدم مصرف داروهای ادرار آور و عدم ابتلا به اکرومگالی مطرح شد.<sup>۱۰</sup> با توجه به اینکه تمامی شرایط فوق در تعیین ابتلا به DI در نظر گرفته شد، بنا بر این می‌توان ادعا کرد که تشخیص DI بر اساس کریتریاهای تشخیصی انجام شده است و از قابلیت اعتماد مناسبی برخوردار است.<sup>۱۰</sup>

DI به انواع Immediate DI (کمتر از ۱۰ روز) و Delayed DI (بیشتر از ۱۰ روز) تقسیم شد.<sup>۹</sup> زمان شروع، طول مدت ابتلا، نیاز به Minirin، و مدت استفاده از Minirin نیز در بیماران ثبت شد.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. به منظور آنالیز متغیرهای اسمی از جداول فراوانی استفاده شد. به منظور بررسی ارتباط همبستگی بین ایجاد DI و متغیرهای مورد بررسی، از آزمون مجذور کای یا آزمون فیشر استفاده شد.  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نمونه‌ها و روش جراحی: از ۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۴ نفر (۶۸٪) مرد و ۱۶ نفر (۳۲٪) زن بودند. حداقل، حداکثر و میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سنی بیماران به ترتیب برابر ۲۱، ۶۷ و  $42/2 \pm 8/6$  سال بود. شایع‌ترین گروه سنی بیماران، گروه سنی ۲۱-۳۰ سال (۹ نفر، ۱۸٪) بود. جراحی در ۳۵ نفر (۷۰٪) به روش ترانس اسفنوئیدال و در ۱۵ نفر (۳۰٪) به روش ترانس کرانیال انجام شد.

i- Trans septal

ii- Dural Window

جراحی هیپوفیز در مطالعه‌ی حاضر از مطالعه‌های انجام شده در کشورهای دیگر بیشتر باشد.

مطالعه‌ی حاضر نتوانست تفاوت معنی‌داری را از نظر فراوانی نسبی DI بین دو روش جراحی نشان دهد. اگر چه این عدم تفاوت می‌تواند به حجم نمونه‌ی کم مطالعه‌ی حاضر مربوط باشد، که به عنوان یک ضعف از مطالعه‌ی حاضر قابل ذکر است. در منابع نیز، اکثر مطالعه‌ها که به بررسی بروز DI به دنبال جراحی‌های آدنوم اختصاص داشته‌اند، اکثراً روش جراحی ترانس اسفنوئید را بررسی کرده‌اند و مطالعه‌های بسیار محدودی به بروز این عارضه به دنبال روش جراحی ترانس کرانیال اختصاص دارد. به هر حال عنوان شده است که میزان بروز DI دایمی در روش ترانس کرانیال بیشتر از روش ترانس اسفنوئید می‌باشد.<sup>۶</sup>

در یک مطالعه‌ی بسیار وسیع بر روی ۱۵۷۱ فرد که تحت جراحی ترانس اسفنوئید قرار گرفته بودند، ۳۱٪ افراد دچار DI طی ۲۴ ساعت نخست (Early Postoperative DI)، ۱۷٪ تا روز سوم و ۶٪ تا روز هفتم دچار DI بوده‌اند (Persistant DI).<sup>۱۶</sup> میزان بروز DI در جراحی ترانس اسفنوئید از ۱/۸٪ برای DI دایمی تا ۱۷٪ مربوط به DI موقتی (گذرا) متغیر است.<sup>۲۰</sup> در یک بررسی ۱۳۲ بیمار که به روش ترانس اسفنوئید تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، بروز Immediate DI ۲۶٪ و DI که بیشتر از ۶ ماه ادامه داشت در ۷/۲٪ موارد دیده شده است.<sup>۲۱</sup> در یک بررسی که به وسیله بلاک و همکاران در ۲۵۵ بیماری که به علت آدنوم هیپوفیز به روش ترانس اسفنوئیدال جراحی شدند، DI که کمتر از یکسال ادامه یابد ۱/۶٪ و بیشتر از یکسال ۰/۴٪ بوده است.<sup>۱۹</sup> در یک مطالعه‌ی دیگر با حجم نمونه‌ی ۵۵ نفر که تحت آدنکتومی ترانس اسفنوئید قرار گرفته بودند، بروز Immediate DI (کمتر از ۱۴ روز) را ۳۶٪ و Short term DI (بیشتر از ۱۴ روز) را ۲۰٪ گزارش شده است. یک مطالعه‌ی دیگر با بررسی ۲۶ مورد جراحی اندوسکوپی ترانس اسفنوئیدال، Immediate DI در ۱۵٪ و Short term DI در ۷/۶٪ مشاهده شد.<sup>۲۱۱</sup>

با توجه به اینکه از ۱۵ بیمار مبتلا به DI، ۵ نفر (یک سوم بیماران) بدون استفاده از Minirin بهبود یافتند و از ۱۰ نفری که از Minirin استفاده کرده بودند، ۵ نفر تنها یک روز (میانگین روزانه ۳ میکروگرم) به Minirin نیاز داشتند، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که پزشکان باید در موارد بروز DI پس از آدنکتومی، تا حد امکان از تجویز Minirin



نمودار ۲- فراوانی بروز دیابت بی‌مزه‌ی تأخیری به دنبال روش جراحی ترانس کرانیال و ترانس اسفنوئید

Immediate DI به دنبال جراحی ترانس کرانیال، در ۲ مورد (۱۳/۳٪) و به دنبال جراحی ترانس اسفنوئید، در ۸ مورد (۲۲/۸٪) بروز کرد. دو روش جراحی از نظر ابتلا به Immediate DI اختلاف معنی‌دار معنی‌داری را نشان ندادند ( $p > 0/05$ ; آزمون دقیق فیشر).

نیاز به Minirin از بین مبتلایان به DI، ۵ نفر (۳۳٪) نیاز به Minirin نداشتند، ۵ نفر (۳۳٪) یک روز تحت درمان با Minirin قرار گرفتند و ۵ نفر (۳۳٪) ۴-۱۸۰ روز (بیشتر از ۴ و ۱۱ و ۱۵ و ۶۲ و ۱۸۰ روز) از Minirin استفاده نمودند.

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی DI به دنبال آدنکتومی هیپوفیز برابر ۳۰٪ بود، که اکثر موارد آن را (۶۶٪) Immediate DI تشکیل می‌دهد. بروز کلی DI Transient به دنبال جراحی‌های هیپوفیز از ۴٪ تا ۸۰٪<sup>۱۸-۱۱</sup> میزان بروز Permanent DI بین ۰/۵٪ تا ۱۵٪ گزارش شده است.<sup>۱۹-۱۲</sup> با توجه به آمار فوق، به نظر نمی‌رسد که بروز DI پس از

ضعف این مطالعه محسوب می‌شود. همچنین باید در نظر داشت که بین بروز DI و جراحی تومور، ضرورتاً یک رابطه‌ی علیتی وجود ندارد، و این امکان وجود دارد که DI مشاهده شده به دنبال جراحی، ثانویه به آن نباشد.

همچنین از نقاط ضعف مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به حجم کم نمونه (به خصوص در گروه ترانس کرانیال اشاره کرد این مسأله، می‌تواند به عدم معنی‌دار شدن اختلاف بین بروز DI در دو گروه منجر شده باشد. همچنین با توجه به این ضعف، مطالعه‌ی حاضر فراوانی نسبی دیابت بی‌مزه را گزارش می‌نماید و نمی‌تواند از آن میزان، بروز کلی این اختلال را نتیجه‌گیری نمود.

بر اساس مطالعه‌ی حاضر، یک سوم بیماران به دنبال جراحی آدنوم هیپوفیز به DI خود محدود شونده مبتلا می‌شوند. در اغلب بیماران، در صورت ایجاد DI، این مشکل کمتر از ده روز به طول می‌انجامد و با توجه به این که ۵ نفر از مبتلایان به DI تنها یک روز از Minirin استفاده نمودند، پیشنهاد می‌شود از تجویز زود هنگام Minirin به دنبال بروز DI پس از جراحی‌های آدنوم هیپوفیز خودداری نمود و اساس درمان بیماران دچار Immediate DI را بر جایگزینی مناسب مایعات گذاشت. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که Delayed DI پس از جراحی ترانس‌اسفنوئید کمتر از جراحی ترانس کرانیال مشاهده می‌شود. پیشنهاد می‌شود این نکته در تصمیم‌گیری جراحان در انتخاب روش جراحی آدنوم‌های هیپوفیز مورد توجه قرار گیرد.

خودداری نمایند و پایه‌ی درمان را بر جایگزینی مایعات قرار دهند، و بهره‌گیری از این دارو را به مواردی اختصاص دهند که بیمار به چنین مایع درمانی پاسخ ندهد. با توجه به اینکه هدف از درمان، جبران کمبود مایعات آزاد بدن و کاهش دفع ادرار عنوان شده است، به نظر می‌رسد که به خصوص در بیماران مبتلا به Partial DI، که مکانیسم تشنگی تغییر نکرده است، دسترسی به مایعات خوراکی به عنوان تنها درمان ضروری تلقی شود. حال آنکه در بیماران دچار اختلال در مکانیسم تشنگی، درمان جایگزینی مایعات به صورت وریدی می‌تواند کمک کننده باشد.<sup>۲۲</sup> در منابع نیز میزان بروز Permanent DI به دنبال جراحی هیپوفیز، حتی به دنبال رزکشن کل هیپوفیز معمولاً بسیار ناچیز گزارش شده است.<sup>۲۳</sup>

مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری را بین نوع جراحی و ابتلا به Delayed DI نشان داد، به گونه‌ای که ابتلا به Delayed DI به دنبال جراحی ترانس‌کرانیال بیشتر از جراحی ترانس‌اسفنوئید بود. متأسفانه هیچ مطالعه‌ای یافت نشد که بروز Delayed DI را به دنبال دو روش جراحی مقایسه نموده باشد، هرچند در برخی منابع نیز به بیشتر بودن بروز DI به دنبال روش ترانس کرانیال اشاره شده است.<sup>۶</sup>

شایان ذکر است به غیر از تکنیک جراحی، از متغیرهای تأثیرگذار در بروز DI می‌توان به سایز تومور، solid بودن تومور، نوع تومور (Functional یا non Functional) و همچنین تجربه‌ی جراح اشاره کرد. با این وجود در مطالعه‌ی حاضر، متغیرهای مذکور مد نظر قرار نگرفته است که نقطه

## References

1. Winn HR. Youmans neurological surgery. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1169-1203.
2. Annegers JF, Coulam CB, Abboud CF, Laws ER Jr, Kurland LT. Pituitary adenoma in Olmsted County, Minnesota, 1935--1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of childbearing age. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 641-3.
3. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 359-64.
4. Molitch ME. Incidental pituitary adenomas. *Am J Med Sci* 1993; 306: 262-4.
5. Youmans JR. Youmans neurological surgery [electronic resource]: a comprehensive reference guide to the diagnosis and management of neurological problems. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1997. p. 2935-66.
6. Robert H. Wilkins, settis, Rengachry. *Neurosurgery*. 1: 806-10. 869-72. 1985 ?
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of Internal medicine*. 15 th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2029 - 39, 2052-56.
8. Andreoli TE, Carpenter CC, Griggs RC, Loscalzo J. *Cecil essentials of medicine*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 522-55.
9. Rodriguez O, Mateos B, de la Pedraja R, Villoria R, Hernando JI, Pastor A, et al. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology* 1996; 38: 747-54.
10. Dumont AS, Nemergut EC 2nd, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Postoperative care following pituitary surgery. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 127-40.
11. Singer PA, Sevilla LJ. Postoperative endocrine management of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 123-38.
12. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4072-7.

13. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-36
14. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997; 87: 499-507.
15. Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tahtela R, Valimaki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1395-8.
16. Seckl JR, Dunger DB, Bevan JS, Nakasu Y, Chowdrey C, Burke CW, Lightman SL. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus. *Lancet* 1990; 335: 1353-6.
17. Semple PL, Laws ER Jr. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 1999; 91: 175-9.
18. Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80: 209-16.
19. Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987; 20: 920-4.
20. Schwarts SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill 1999.p. 1613-20.
21. Shah S, Har-El G. Diabetes insipidus after pituitary surgery: incidence after traditional versus endoscopic transsphenoidal approaches. *Am J Rhinol* 2001; 15: 377-9.
22. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 287-305.
23. Camus JR, Roussy G. Experimental researches on the pituitary body. *Endocrinology* 1920; 4: 507-22.