

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE
BİRLİKTE YAPILAN KUVVETLENDİRME EĞİTİMİ VE
YOGANIN BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER, FİZİKSEL
PERFORMANS VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Fzt. Esra DÜLGER

**Nöroloji Fizyoterapistliği Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE
BİRLİKTE YAPILAN KUVVETLENDİRME EĞİTİMİ VE
YOGANIN BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER, FİZİKSEL
PERFORMANS VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Fzt. Esra DÜLGER

**Nöroloji Fizyoterapistliği Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevil BİLGİN**

**ANKARA
2022**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE BİRLİKTE YAPILAN
KUVVETLENDİRME EĞİTİMİ VE YOGANIN BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER, FİZİKSEL
PERFORMANS VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Esra DÜLGER

Danışman: Prof. Dr. Sevil BİLGİN

Bu tez çalışması 17.05.2022 tarihinde jürimiz tarafından "Nöroloji Fizyoterapistliği Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	<i>Prof. Dr. Öznur TUNCA YILMAZ</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Nezire KÖSE</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Tomris ERBAŞ</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ</i> <i>Gazi Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Prof. Dr. Zeliha Özlem YÜRÜK</i> <i>Başkent Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

24 Mayıs 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

31/05/2022

Dr. Fzt. Esra DÜLGER

1“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Sevil BİLGİN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Esra DÜLGER

TEŞEKKÜR

Lisanüstü eğitim sürecim boyunca akademik olarak desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Sevil BİLGİN'e,

Bu tezin planlanmasında ve yürütülmesinde sağladığı akademik desteği ve vaka teminindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Melike MUT AŞKUN'a,

Lisansüstü eğitim sürecim boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı aynı zamanda tez izleme komitesinde yer alan Sayın Prof. Dr. Nezire Köse'ye,

Bu tezin yapılmasına bilgi ve tecrübesiyle katkı sağlayan tez izleme komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ'e,

Bu tezin biyokimyasal analiz kısmında sağladığı katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Ebru BODUR'a,

Bu tezin yapılabilmesi için sağladığı akademik ve vaka teminindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tomris ERBAŞ'a

Bu tezin yapılabilmesi için sağladığı katkılardan dolayı Sayın Prof. Dr. Levent ŞAHİN'e,

Bu tezin yapılabilmesi için sağladığı katkılardan dolayı Sayın Doç. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI'ya,

Bu tezin yapılabilmesi için gösterdikleri yardımlar için çalışma arkadaşlarım Sayın Uz. Fzt. Birol ÖNAL, Sayın Dr. Fzt. Hatice ÇETİN, Sayın Dr. Fzt. Ceyhun TÜRKMEN'e

Bu tezin istatistiksel analiz kısmında sağladığı katkılardan dolayı Sayın Uz. Fzt. Ali Naim CEREN'e,

Kıymetli aileme ve özellikle bu tezin görsellerini oluşturmada sağladığı katkılardan dolayı kardeşim Dr. Kübra DÜLGER'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dülger, E., Hipofiz Adenomlu Bireylerde Aerobik Eğitim İle Birlikte Yapılan Kuvvetlendirme Eğitimi Ve Yoganın Biyokimyasal Faktörler, Fiziksel Performans ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöroloji Fizyoterapistliği Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Hipofiz adenomu yetişkin primer beyin tümörleri arasında %15 ile en sık üçüncü görülen tümördür. Semptomları hipofiz bezinin hormon düzenleme fonksiyonu dolayısıyla geniş bir spektrum dahilindedir. Farklı popülasyonlarda farklı egzersiz tiplerinin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da, hipofiz adenomlu bireylerde egzersiz uygulaması içeren çalışmaların eksikliği gözlenmektedir. Bu eksiklikten yola çıkarak, bu çalışmada hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte uygulanan kuvvetlendirme eğitimi ve yoganın, biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Randomize çapraz geçişli olarak planlanan bu çalışmaya 10 Hipofiz adenomlu hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak, aerobik egzersizler ile birlikte kuvvetlendirme egzersizlerinin uygulandığı 1. grup (ortalama yaş 52 ± 13.50 yıl), yoganın uygulandığı 2. grup (ortalama yaş 41.80 ± 14.05 yıl) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her bir grupta 6 haftalık egzersiz uygulamasının ardından 2 hafta ara verildi. Aranın ardından 2. gruba aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri, 1. gruba ise yoga uygulandı. Her iki egzersiz programının başında ve sonunda değerlendirmeler uygulandı. Biyokimyasal faktörler (IL6, IL1beta ve TNFalfa) Human ELISA kitleri ile, fiziksel performans Süreli Kalk Yürü Testi (SKYT) ile, yaşam kalitesi Beyin Kanserinin Fonksiyonel Değerlendirmesi (BKFTD) ile, uyku Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ile, yorgunluk Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile, seksüel fonksiyon Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi ve Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi-5 (KCFI, IIEF-5) ile, anksiyete ve depresyon Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) ile, kognitif düzey Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) ile değerlendirildi. Çalışma sonunda, her iki egzersiz yaklaşımının da IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeylerini değiştirmediği görüldü ($p > 0.05$). Aerobik egzersizler ile kombine uygulanan kuvvetlendirme egzersiz eğitimi grubunda SKYT, HAD-anksiyete ve MOCA sonuçlarında gelişme görülürken ($p < 0.05$); yoga eğitiminin uygulandığı grupta BKFTD ve MOCA sonuçlarında gelişme görüldü ($p < 0.05$). Hipofiz adenomlu hastalarda aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme eğitimi ve yoganın biyokimyasal faktörler üzerine etkisinin olmadığı, fiziksel performans, yaşam kalitesi ve ilişkili semptomları azaltmada etkili olduğu sonucuna ulaşıldı. Cerrahi ve medikal tedavi sonrası bir çok komorbidite ile yaşamaya mecbur kalan ve egzersiz açısından hedef kitle olarak görülmemeyen bu popülasyonun fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersizlerden bir çok fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz adenomu, aerobik egzersiz, yoga, biyokimyasal faktörler, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Dülger, E., Investigation of the Effects of Aerobic Training Combined with Strength Training and Yoga on Biochemical Factors, Physical Performance and Quality of Life in Individuals with Pituitary Adenoma, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Neurology Physiotherapist Program Doctoral Thesis, Ankara, 2022. Pituitary adenoma is the third most common tumor with 15% among adult primary brain tumors. Its symptoms are broad spectrum due to the hormone-regulating function of the pituitary gland. Although there are studies on the effectiveness of different types of exercise in different populations, there is a lack of studies involving exercise in individuals with pituitary adenoma. Based on this shortcoming, the aim of this study is to examine the effects of strength training and yoga applied together with aerobic training on biochemical factors, physical performance and quality of life in individuals with pituitary adenoma. Ten patients with pituitary adenoma were included in this randomized crossover study. The patients were randomly divided into 2 groups as the 1st group (mean age 52 ± 13.50 years) in which aerobic exercises were applied together with the strengthening exercises, and the 2nd group in which yoga was applied (mean age 41.80 ± 14.05 years). After the break, strengthening exercises combined with aerobic exercises were applied to the 2nd group, and yoga was applied to the 1st group. Evaluations were performed at the beginning and end of both exercise programs. These assessments were evaluated by biochemical factors (IL6, IL1beta, and TNFalpha) with Human ELISA kit, physical performance with Timed Up and Go Test (TUG), quality of life with Functional Assessment of Brain Cancer (FACT-br), sleep with Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), fatigue with Fatigue Severity Scale (FSS). Sexual function was assessed with the Female Sexual Function Index and the International Sexual Function Index-5 (FSFI, IIEF-5), anxiety and depression with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), and cognitive levels with the Montreal Cognitive Rating Scale (MOCA). At the end of the study, it was observed that both exercise approaches did not change IL6, IL1beta and TNFalpha levels ($p>0.05$). While improvement was observed in the results of TUG, HAD-anxiety and MOCA in the aerobic exercises training group combined with the strengthening exercise ($p<0.05$); In the group in which yoga training was applied, BKFTD and MOCA results were improved ($p<0.05$) It was concluded that aerobic exercises combined with strength training and yoga had no effect on biochemical factors in patients with pituitary adenoma, but were effective in improving physical performance, quality of life and associated symptoms. It is thought that this population, which has to live with many comorbidities after surgical and medical treatment and is not seen as a target group in terms of exercise, can benefit from exercises performed with a physiotherapist.

Key words: pituitary adenoma, aerobic training, yoga, biochemical factors, quality of life

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Prolaktinoma	10
2.2. Akromegali	12
2.3. Cushing Hastalığı	15
2.4. Diğer hipofiz adenomları	17
2.5. Hipofiz adenomları ve sitokinler	19
2.6. Egzersiz Eğitimi	21
2.6.1 Sitokinler ve Egzersiz	21
2.6.2. Aerobik egzersizler	26
2.6.3. Yoga	31
3. BİREYLER VE YÖNTEM	36
3.1. Bireyler	36
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Çalışma Planı	37
3.2.2. Değerlendirme	39
3.2.3. Egzersiz Programı	41
3.3. İstatiksel yöntem	49
4. BULGULAR	50
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	50
4.2. Araştırma sonuçları	52

5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-3. Olgu Rapor Formu	
EK-4. Orjinallik Raporu	
EK-5. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	yüzde
1RM	1 maksimum tekrar
ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
ACTH	adenokortikotropin hormon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AL	anterior lob
BKTFD	Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi
cm	santimetre
CRH	kortikotropin salgılayıcı hormon
CRP	C reaktif protein
DA	dopamin agonist
DAPK	ölümle ilişkili protein kinaz
DNMT3b	DNA metiltransferaz 3b
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FS	foliküler stelat
FSH	folikül uyarıcı hormon
GH	büyüme hormonu
GHRH	Büyüme hormonu salgılayıcı hormon
GnRH	gonadotropin salgılatıcı hormon
HAD	Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HR	kalp hızı
HRR	kalp hızı toparlanma indeksi
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler
IIEF-5	Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi-5
IL	intermedial lob
IL1	interlokin 1
IL10	interlokin 10
IL1beta	interlokin 1 beta
IL-1ra	interlokin 1 reseptör antagonisti
IL6	interlokin 6

IL8	interlokin 8
KCFI	Kadın cinsel fonksiyon indeksi
kg	kilogram
kg/m²	kilogram/metrekaare
KOAH	kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPS	Karnofsky performans skoru
KVH	kardiyovasküler hastalık
LH	Luteinize edici hormon
m	metre
MET	metabolik eşdeğer
mm	milimetre
MOCA	Montreal kognitif fonksiyon değerlendirme ölçeği
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
MS	multiple skleroz
MSS	merkezi sinir sistemi
ng/mL	nanogram/mililitre
OIS	onkojen kaynaklı yaşlanma
OK	optik kiazma
pg/mL	pikogram/mililitre
Pit-1	hipofize özgü transkripsiyon faktör-1
PKC	protein kinaz C
PL	posterior lob
PRL	Prolaktin
PTTG	hipofiz tümörü dönüştürücü gen
PUKI	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
RT	radyoterapi
SS	sfenoid sinüs
SSRI	selektif serotonin geri alım inhibitörleri
sTNF-R	çözünebilir tümör nekrozan faktör alfa reseptörü
T3	triiodotironin
T4	tetrayodotironin
TGF-α	tümör büyüme faktörü alfa

TNFalfa	tümör nekrozan faktör alfa
TRH	tirotropin
TSH	tiroid stimulan hormon
VKI	vücut kütle indeksi
VO_{2max}	maksimal oksijen tüketimi
X±SS	ortalama±standart sapma
YŞÖ	yorgunluk şiddet ölçeği

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Manyetik rezonans görüntüsü ve hipofizin görsel yerleşimi	5
2.2.	Hipofiz adenomlarının görülme sıklığı	9
2.3.	Akromegalide klinik bulgular.	14
2.4.	Cushing hastalığında klinik bulgular.	16
2.5.	Hipofiz tümörü patogenezi.	21
2.6.	Sepsis ve egzersizde sitokin kaskadı.	23
2.7.	Zorlayıcı egzersiz ardından sitokin değişimleri.	23
2.8.	IL6 ve glikoz homeostazı.	26
3.1.	Çalışma planı	38
3.2.	Efor testi	39
3.3a.	Aerobik eğitim	42
3.3b.	Yoga	42
3.4.	Kuvvetlendirme egzersizlerine örnekler	43
3.5.	Soğuma egzersizlerine örnekler	44
3.6.	Sfeir ve ark.	45
3.7.	Isınma	46
3.8.	Gövde stabilizasyonuna yönelik yoga uygulamalarına örnekler	47
3.9.	Mobilite ve eklem hareket açıklığına yönelik yoga uygulamaları	48
3.10.	Kuvvet ve dengeye yönelik yoga uygulamalarına örnekler	48
3.11.	Meditasyon ve gevşeme ile yoga seansının sonlandırılması	48
4.1.	Her iki egzersiz yaklaşımı öncesi anksiyete, fiziksel performans, kognitif fonksiyonlar ve yaşam kalitesi değerlerinin farklarının karşılaştırılması	56

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.1.	2017 DSÖ sınıflamasına göre hipofiz bezi tümörleri	8
2.2.	Aerobik egzersiz reçetesi oluşturmada kanıt düzeyleri	27
2.3.	Kuvvetlendirme egzersizleri reçetelendirmesinde kanıt düzeyleri	30
4.1.	Katılımcıların fiziksel özellikleri	50
4.2.	Katılımcıların tanılarının grup dağılımları ve cerrahi üzerinden geçen süre	51
4.3.	Katılımcıların başlangıç IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeyleri	51
4.4.	Katılımcıların fiziksel performans değerlendirmesine ilişkin başlangıç değerleri	51
4.5.	Katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin parametrelerde başlangıç değerleri	52
4.6.	Birinci Grup için arınma etkisi	53
4.7.	İkinci grup için arınma etkisi	53
4.8.	Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın tedavi öncesi ve sonrası IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeylerinin karşılaştırılması	54
4.9.	Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoga öncesi ve sonrası fiziksel performans sonuçlarının karşılaştırılması	54
4.10.	Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoga öncesi ve sonrası yaşam kalitesi ve ilişkili parametrelerin sonuçlarının karşılaştırılması	55

1. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi tümörleri nadir olmasına karşın özellikle çocuk ve genç yetişkinlerde % 20 ve %30'lara varan ölüm oranlarıyla morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Hipofiz adenomları en sık görülen primer beyin tümörleri sıralamasında üçüncü sıradadır ve primer beyin tümörlerinin % 10-15'ini oluştururlar (1).

Hipofiz adenomları, adenohipofizer hücrelerden köken alan iyi huylu neoplazilerdir. Adenohipofiz morfolojik, embriyolojik ve fonksiyonel olarak nörohipofizden farklıdır. Her iki bölüm de neoplastik transformasyon gösterebilir, fakat hipofiz tümörlerinin çoğu adenohipofizden köken alırlar. Primer nörohipofizial tümörler nadirdir. Genellikle metastatik tümörler bu bölgeye yerleşebilir (2).

Hipofiz adenomları büyüklüklerine, radyolojik görünümüne, endokrin fonksiyonlarına, yapısal özelliklerine, morfoloji ve sitogenezine uygun olarak sınıflandırılabilirler. Histolojik olarak; mikroskopik olarak boyanmasıyla sınıflandırılır. Boyutlarına göre; 10 mm'den küçük olanlar mikroadenom ve 10 mm'den büyük olanlar makroadenom olarak adlandırılır. Fonksiyonel olarak da Pit-1 ailesi GH (büyüme hormonu-*growth hormon*) hücre adenomu, PRL (prolaktin) hücre adenomu, mammosomatotrop adenomu, TSH (tiroid stimulan hormon) hücre adenomu, ACTH ailesi, gonadotropin ailesi, sınıflanamayan adenomlar (nadir plurihormonal adenomlar, hormon negatif adenomlar) şeklinde sınıflandırılır (3).

Prolaktinomalar, en sık görülen (%40-45) hipofiz adenomlarını oluşturur. Kadınlarda prolaktinomaların büyük bölümünü mikroadenomlar, erkeklerde ise makroadenomlar oluşturur. Hiperprolaktinemi, sekonder amenore veya oligomenore ile başvurmuş hastaların % 15-20'sinde, galaktore ve infertiliteli hastaların % 30'unda ve amenore-galaktoreli hastaların % 75'inde tespit edilir. Erkeklerde en sık rastlanan yakınma libido azalması ve/veya erektil disfonksiyondur, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca makroprolaktinomalarda kitle basısına bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu ve hipopituitarizm semptomları da olabilir (4).

Akromegali, büyüme hormonunun aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyreder (5).

TSHoma çok nadir (%1) görülür ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin mutasyonu sonucunda gelişir (4).

Cushing hastalığı; hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar (4).

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları, hipofiz tümörlerinin yaklaşık %25-30'unu oluşturur.

Gonodotrop salgılayan hipofiz adenomları ise nonfonksiyonel hipofiz adenomlarının %80'ini oluşturmaktadır (6). Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda nonfonksiyonel adenomlar daha sık görülür. Fonksiyonel olmayan adenomlarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Cerrahide amaç kitle etkisini kaldırmak, nörolojik, endokrinolojik ve görme fonksiyonların restorasyonu ve korunmasıdır (7).

Hastalığın klinik bulguları adenomun kitle etkisi ve/veya hormonal değişiklikler ile ilgili semptomlar bulunur. Kitle etkisi ile ilgili en önemli semptomlar baş ağrısı ve görme bozukluklarıdır. Bazı adenomlar üçüncü ventrikül içine doğru uzanarak foramen monro obstrüksiyonuna yol açarak obstrüktif hidrosefali'ye neden olabilirler. Laterale doğru büyüyen adenomlar kavernoöz sinüs invazyonu göstererek genellikle asemptomatik olmakla beraber pitozis, yüzde ağrı veya diplopi gibi kranial sinirlerle ilişkili semptomlar gösterirler. Lateral intrakranial büyüme ile birlikte mezial temporal lobun kompresyonu ve iritasyonu parsiyel kompleks nöbetlere yol açabilir. Hipofiz adenomlu olgularda görülen hormonal değişiklikler ise hormon hipersekresyon sendromları veya hormon yetersizliği şeklindedir (8-10).

Hipofiz adenomlu bireylerde görülen bu yaygın semptomlar, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Nitekim, hipofiz adenomunun yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği 2016 yılında yapılan bir sistematik derlemede yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (11). Hipofiz adenomlu bireyleri kapsayan bir meta analizde ise non-fonksiyonel hipofiz adenomlarında genel sağlık, sosyal fonksiyon ve duygusal rol anlamında sağlıklı popülasyona göre etkilenim gösterdiği ifade edilmiştir (12). Aynı zamanda, 2015 yılında yapılan bir başka çalışma, uyku kalitesi ve depresyon semptomlarının hipofiz adenomlu bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ifade etmiştir (13).

Egzersiz bir çok sağlık problemine ilişkin riskleri azalttığı bilinen yaşam tarzı faktörlerinden biridir. Egzersizin farklı popülasyonlardan bireylerin yaşam kalitesi

(14), fiziksel performans (15), sistemik inflamasyon (16) ve nörotropik faktörler (17) üzerine olan etkileri mevcuttur. Bu farklı etkilerin kazanılmasına ilişkin farklı egzersiz yöntemleri, egzersiz süresi, şiddeti, yoğunluğu ve tipine ilişkin tanımlamalar *American College of Sports Medicine (ACSM)* tarafından yapılmıştır (18).

Aerobik egzersizler, büyük kas gruplarının katılımıyla vücutta oksijen tüketimini arttıran sürekli ve ritmik egzersizlerdir. Aerobik eğitim sonucunda kardiyovasküler ve pulmoner sistemin kas dokusuna maksimal oksijen transport edebilme yeteneği olarak tanımlanan aerobik kapasitenin gelişmesi amaçlanır.

Aerobik eğitimin farklı egzersiz gruplarında etkinliğine ilişkin yapılan bir çok çalışma mevcuttur. Alzheimer hastalarında iki ay boyunca uygulanan aerobik egzersizlerin yaşam kalitesi, sistemik inflamasyon ve psikolojik durum üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir (19).

Astım hastaları ile 2015 yılında yapılan bir çalışmada üç aylık eğitimin ardından aerobik eğitimin proinflamatuvar serum sitokinlerini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı ifade edilmiş ve medikal tedaviye mutlaka eşlik etmesi gerektiği ifade edilmiştir(20).

Levin ve ark. (21) iki beyin tümörlü bireyin dahil edildiği bir vaka çalışmasında aerobik egzersizler ve dirençli egzersizlerin olduğu kombine bir program oluşturmuş ve 12 hafta boyunca haftada iki kez olacak şekilde uygulanmıştır. Sonuç olarak egzersizin yaşam kalitesi ve ruhsal durumla ilgili semptomları olumlu yönde etkilediği ifade edilmiştir.

Yoga batı kültüründe giderek popülerlik kazanan kadim bir vücut- zihin uygulamasıdır. Yoga, tipik olarak duruşlar (asana), nefes kontrolü (pranayama) ve meditasyonu içerir. Geleneksel olarak yoganın beden ve zihin sağlığına olduğuna inanılan etkilerinin yanı sıra sağlıklı ve geniş klinik popülasyonlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarla da yoganın anksiyete, stres, depresif semptomlar, ağrı ve fiziksel fonksiyonlara olumlu etkisi olduğu ifade edilmiştir (22-25).

Meme kanserli bireylerde 2014 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 12 haftalık yoga programının yorgunluğun ve inflamasyon belirteçleri olan TNFalfa, ILbeta ve IL6 seviyelerini etkilediği ve enerji seviyesini artırdığı belirtilmiştir (26).

Kalp yetmezliği olan hastalarda sekiz haftalık hatha yoga programının uygulandığı iki farklı randomize çalışmada standard medikal tedaviyle karşılaştırıldığında yoga programının IL-6 ve CRP (C reaktif protein) değerlerinin serum değerlerinde önemli düşüşlere sebep olduğu ifade edilmiştir (27, 28).

Literatür incelendiğinde farklı popölasyonlarda farklı egzersiz tiplerinin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da, hipofiz adenomlu bireylerde egzersiz uygulaması içeren çalışmaların eksikliği gözlenmektedir. Bu eksiklikten yola çıkarak, bu çalışmanın amacı hipofiz adenomlu bireylerde yoga ve aerobik egzersiz eğitiminin biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesidir.

Çalışmamızın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H1: Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte yapılan kuvvetlendirme eğitimi biyokimyasal faktörler üzerinde etkilidir.

H2: Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte yapılan kuvvetlendirme eğitimi fiziksel performans üzerinde etkilidir.

H3: Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte yapılan kuvvetlendirme eğitimi yaşam kalitesi üzerinde etkilidir.

H4: Hipofiz adenomlu bireylerde yoga biyokimyasal faktörler üzerinde etkilidir.

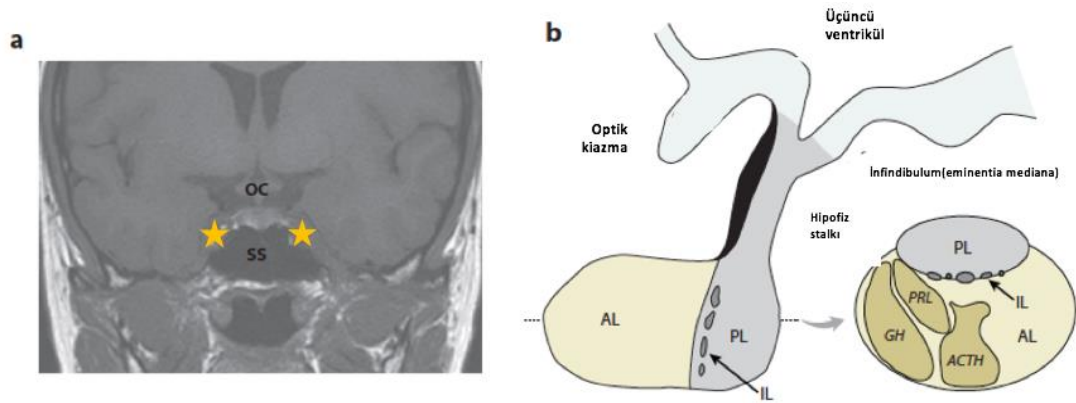
H5: Hipofiz adenomlu bireylerde yoga fiziksel performans üzerinde etkilidir.

H6: Hipofiz adenomlu bireylerde yoga yaşam kalitesi üzerinde etkilidir.

H7: Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte yapılan kuvvetlendirme eğitimi ve yoga biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesi üzerinde etkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

Hipofiz, beynin tabanında, orta hatta, *sella turcica* 'nın inferiorundan ve lateralinden çevrelediği fasulye şeklinde bir bezdir. Üstünde dura mater'in bir yansıması olan *diyafragma sella* ile kaplıdır. Sellanın lateralinde kavernöz sinüsler; anteroinferiorunda sfenoid sinüs (SS); anterosuperiorunda optik kiazma (OK); üst kısmında ise olan hipotalamus bulunur. Ortalama bir yetişkin bezi 0.6 cm üst-alt × 0.9 cm ön-arka × 1.3 cm mediolateral ölçülerinde ve 0.6 gram ağırlığındadır. Kadınlarda, özellikle hamilelik sırasında veya sonrasında, ağırlığı bir grama kadar çıkabilir (2). Hipofiz, hem hipotalamustan türeyen ve *eminentia mediana* 'dan inerek hipofiz sapı ve posterior lobu (PL) oluşturan nöral dokudan hem de anterior lobu (AL) oluşturmak üzere *Rathke* kesesinden çıkan epitel dokudan oluşur. Rathke yarığının kalıntısı, insan bezinin körelmiş intermediat lobunu (IL) oluşturan kistik kalıntılar olarak bulunur. Bezin yatay kesitinde ön ve arka loblar ile ara lobun kistik kalıntıları tanımlanabilir. Bu kesit düzlemi, büyüme hormonu (GH) üreten asidofillerin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) üreten bazofillerin ve prolaktin (PRL) üreten kromofobların coğrafi dağılımının tanımlanmasına izin verir (2). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Manyetik rezonans görüntüsü (a) ve hipofizin görsel yerleşimi (b).

Hipofiz, anatomik ve işlevsel olarak nörohipofiz ve adenohipofiz olmak üzere iki farklı bölümden oluşur. Nörohipofiz, infundibulum, hipofiz sapı ve bezin pars nervosa veya arka lobunu içerir. Nörohipofiz, hipofiz hücreleri, modifiye glial hücreler ve hücre gövdeleri hipotalamusta yer alan nöronların aksonal kısımlarından

oluşur. Nörohipofiz, uzak hedefleri olan oksitosin ve vazopressin gibi hipotalamik hormonları ve adenohipofizin epitel hücreleri tarafından hormon üretimini düzenleyen hipofizyotropik hormonları depolar ve salgılar (2).

Adenohipofiz endodermal kökenli bir epitel bezidir. Embriyolojik olarak Rathke kesesinden türer (29) ve retikülün bakımından zengin bir stroma içinde altı özel hormon salgılayan hücreleri içerir. Bu hücreler kortikotropları, somatotrofları, gonadotropları, mammomatotrofları, tirotrofları ve laktotrofları içerir.

Büyüme hormonu üreten somatotroflar, ağırlıklı olarak ön hipofizin yan kanatlarında bulunan asidofilik hücrelerdir ve hücre popülasyonunun yaklaşık %50'sini oluştururlar. PRL (prolaktin) üreten laktotroflar genellikle adenohipofiz boyunca rastgele dağılmış ancak, bezin posterolateral kısmında yoğunlaşan kromofobik hücrelerdir. Erkeklerde ve hiç doğum yapmamış kadınlarda adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %9'unu oluştururken; birden fazla doğum yapmış kadınlarda, hücre popülasyonunun %31'ini temsil edebilirler. Hem GH (*growth hormon*-büyüme hormonu) hem de PRL üreten mammomatotroflar, somatotroflara benzerler. Tiroit stimülasyon hormonu (TSH) üreten tirotroflar, adenohipofizyal hücrelerin sadece yaklaşık %5'ini temsil eder. Kortikotropları tanımlayan proopiomelanokortinin ifadesi, adrenokortikotropin (ACTH), melanotropin, endorfinler ve lipotropin dahil olmak üzere çeşitli türevlere bölünür. Kortikotroflar, adenohipofizyal hücrelerin yaklaşık %15-20'sini temsil eder (2, 30). Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) üreten gonadotroflar, adenohipofizyal hücrelerin %10'unu oluşturur. *Pars distalis* ve *pars tuberalis* boyunca dağılmışlardır. Artan yaşla birlikte bu hücreler onkositik ve skuamöz metaplaziye uğrama eğilimindedir. Adenohipofizyal hormon salgılayan hücrelerin özelliklerini taşıyan ancak sınıflandırılmayan bez içindeki dağınmış hücrelere ise *null* hücre denir (31).

Hipofiz, vasküler beslenmesini, internal karotid arterlerden kaynaklanan üst, orta ve alt hipofiz arterlerinden alır. Superior hipofiz arterleri, nörohipofizin infundibulumundan akar ve düzenleyici hormonları hipotalamustan hipofiz bezine taşıyan portal damarları oluşturur. Orta hipofiz arterleri doğrudan adenohipofize kan sağlar ve alt hipofiz arterleri pars nervozayı besler (2). Hipofiz bezinden gelen venöz kan, esas olarak internal juguler venlere akar; bununla birlikte, kısa portal

damarlardaki ters akışın, adenohipofizyal sekresyonun nörohipofizer ve hipotalamik fonksiyonu etkilemesine izin verdiğine dair kanıtlar vardır (32).

Hipofiz, metabolizma, büyüme ve üreme dahil olmak üzere birçok homeostatik işlevi sürdürür. Hipofiz tümörlerinin çoğu, peptid hormonları salgılayan altı epitel hücre tipinden oluşan adenohipofizde gelişen adenomlardır (33).

Normal hipofiz bezi işlevi, normal bir hipotalamus, hipofiz sapı ve portal dolaşıma bağlıdır. Hipofiz bezi, hipotalamik faktörlerin yanı sıra, negatif ve bazen de pozitif geri besleme düzenlemesi sağlayan sayısız dolaşım faktörünün doğrudan kontrolü altındadır. Hipofiz, sırayla, adrenal bezlerin, tiroidin ve gonadların işlevini düzenler. Ayrıca laktasyonda ve intravasküler ozmolalitenin kontrolünde de rol oynar. Hipofiz bezinin işlev bozukluğu bu nedenle diğer birçok organı etkileyebilir (34).

Hipofiz tümörleri, hipofiz disfonksiyonunun yaygın bir nedenidir. Bu tümörler bazen bir kısırlık değerlendirmesi veya anormal adet kanamaları için tetkik sırasında ortaya çıkar (33, 35, 36). Hipofiz tümörlerinin çoğu adenomdur ve adenomların sadece %0,1 ila 0,2'si metastazlı karsinoma dönüşmektedir (37). Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler ve gelişmiş hormon tahlilleri, bu tümörlerin tanımlanmasını ve karakterizasyonunu kolaylaştırarak, daha erken tanı ve tedavi olanağı sağlamıştır.

Hipofiz adenomları aşırı hormon üretimi yoluyla endokrinolojik semptomlar üretebilir. Alternatif olarak, adenomlar, genişleyen adenoma tarafından veya primer lezyonun tedavisini takiben diğer hipofiz hücre tiplerinin zarar görmesine bağlı olarak hormon eksikliği ile ortaya çıkabilir. Hipofiz tümörlerinin hormon salgılayan adenohipofiz hücrelerinden kaynaklandığı göz önüne alındığında, bu adenomlar köken hücrelerinin hormonlarını üretip salgılayabilir, bu da hiperprolaktinemi, akromegali ve Cushing hastalığı gibi durumlara yol açar. Ayrıca, hipofiz tümörleri fonksiyonel olarak sessiz olabilir ve başlangıçta sellar kitle olarak teşhis edilebilir. Bu gibi durumlarda asemptomatik olabilirler veya lokal kitle etkisine sekonder semptomlara yol açabilirler (34).

Mikroadenomlar tipik olarak bir endokrinopati için bir değerlendirme sırasında teşhis edilirken, makroadenomlar, adenomun çevre yapılara invazyonu ve kompresyonundan kaynaklanan semptomlarla ortaya çıkar. Hipofiz bezinin kavernoöz sinüs ve optik kiazma ile ilişkisi nedeniyle nörolojik semptomlar

gelişebilir. Bu semptomlar, baş ağrısı, görme bozuklukları ve kraniyal sinir felçlerini içerir. Görme bozuklukları, hipofiz tümör kütesinin suprasellar büyümesiyle ilişkilidir ve optik kiazmayı sıkıştırarak bitemporal hemianopsiye yol açar. Tümörün boyutuna ve büyüme yönüne bağlı olarak başka görme bozuklukları da görülebilir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)'nün 2017 yılında güncellenmiş olduğu hipofiz bezinden gelişen tümörler Tablo 2.1' de gösterilmiştir (38).

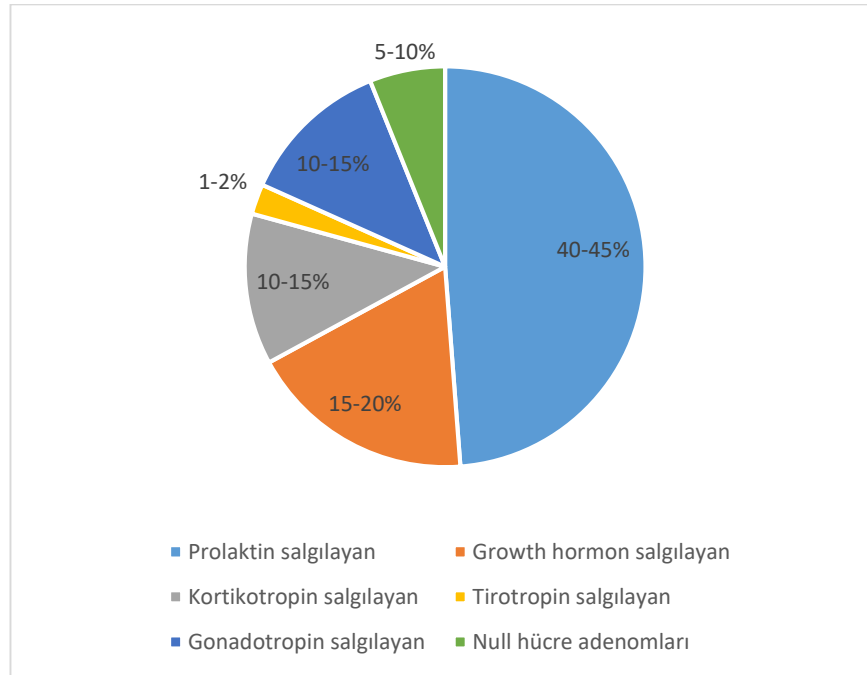
Tablo 2.1. 2017 DSÖ sınıflamasına göre hipofiz bezi tümörleri

Hipofiz bezi tümörleri	
Hipofiz adenomları <i>Somatotrop adenomlar</i> <i>Laktotrop adenomlar</i> <i>Tirotrop adenomlar</i> <i>Kortikotrop adenomlar</i> <i>Gonadotrop adenomlar</i> <i>Null hücre adenomları</i> <i>Çok hormonlu(plirohormonal) ve çift adenomlar</i>	Salgılanan başlıca hormonlar GH, PRL PRL TSH ACTH FSH, LH - GH, PRL, TSH
Hipofiz blastoması	
Posterior hipofiz tümörleri <i>Pituisitoma</i> <i>Nörohipofizin granüler hücre tümörü</i> <i>İğsi hücre onkositoması</i> <i>Sellar ependimom</i>	
Nöronal ve paranöronal tümörler <i>Gangliositoma ve miks gangliositoma hipofiz adenomu</i> <i>Nörositoma</i> <i>Paraganglioma</i> <i>Nöroblastoma</i>	
Kraniofaranjioma <i>Adamantinomatozus kraniofaranjioma</i> <i>Papiller kraniofaranjioma</i>	
Mezenkimal tümörler <i>Menejioma</i> <i>Schwannoma</i> <i>Kordoma</i> <i>Hemanjioperisitoma</i> <i>Diğerleri</i>	
Germ hücre tümörleri	
Hematolojik tümörler	
Sekonder tümörler	

Hipofiz neoplazmaları, tüm merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin tahmini %10-15'ini temsil eder ve MSS tümörleri için tüm cerrahi rezeksiyonların yaklaşık %25'inin nedenidir (5, 39). Hipofiz neoplazmalarının bir kısmı subklinik olduğundan ve tesadüfen keşfedildiğinden, hipofiz neoplazmalarının insidansının ve prevalansının

belirlenmesi zordur. Otopsi çalışmaları, hipofiz neoplazmalarının genel popülasyonun yaklaşık %1-35'inde meydana geldiğini göstermektedir (40, 41). Yapılan radyolojik çalışmalar ile prevalansı %22,5 olarak belirlemiştir. Ek olarak, görüntüleme ve otopsi çalışmaları ile değerlendirilen hipofiz adenomlarının genel tahmini prevalansı %16.7 olarak bulunmuştur (35, 40, 42). Semptomatik hipofiz neoplazmaları, genel popülasyon prevalansı 100.000'de yaklaşık 80-90 (30, 34-36) ile 1064 kişiden 1'inde ortaya çıkabilir (39, 43-45).

Hipofiz tümörlerinin yaklaşık %3.5-8.5'i 20 yaşından önce teşhis edildiğinden, insidansın yaşla birlikte arttığı görülmektedir, 50 ila 60 yaş arasındaki bireylerin tahmini %30'u görüntüleme yöntemleriyle tesadüf eseri saptanan adenomları barındırmaktadır (46). Prolaktinomalar (%40-45), gonadotropik adenomlar (%15-20) ile birlikte en sık teşhis edilen adenomları oluşturur, bunu benzer oranlarla kortikotropik ve gonadotropin salgılayan adenomlar (%10-15 her biri) ve tirotropin salgılayan adenomlar (%1-2) izler. Non-fonksiyonel adenomlar ise %5-10 oranında gözlenir (Şekil 2.2.) (2).



Şekil 2.2. Hipofiz adenomlarının görülme sıklığı

2.1. Prolaktinoma

Prolaktin salgılayan adenomlar veya prolaktinomalar, hormon salgılayan hipofiz adenomlarının en yaygın olanlarıdır. Prolaktin salgılanması esas olarak dopaminin inhibitör kontrolü altındadır. Normal prolaktin seviyeleri, normalin üst sınırı teste göre değişse de, hamile olmayan kadınlarda <20 ng/mL (nanogram/mililitre)'dir.

Hiperprolaktinemi, kandaki prolaktin miktarının fazlalığı, hipofiz adenomunun varlığına ek olarak birden fazla etiolojiden de kaynaklanabilir. Prolaktin salınımının başlıca fizyolojik aktivatörü, doğum sonrası kadınlarda emen bebek tarafından memenin areola ve meme ucunun mekanik olarak uyarılmasıdır. Hiperprolaktinemi, motorlu araç kazası gibi travma veya cerrahiye bağlı göğüs duvarı stimülasyonundan da kaynaklanabilir. Hiperprolaktineminin en sık görülen fizyolojik olmayan nedeni, dopaminin inhibe edici etkilerini körelten ilaçlar alan hastalarda ortaya çıkar. Dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptikler hiperprolaktineminin önemli nedenlerindedir (47). Hiperprolaktinemiye neden olabilen diğer ilaçlar ise monamin oksidaz inhibitörleri (48), trisiklik antidepresanlar (49), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) (50), a-metildopa (51) ve verapamil gibi antihipertansiflerdir (52). İlaçlar ve prolaktinomalara ek olarak son dönem böbrek hastalığı ve adrenal yetmezliği olan hastalarda da hiperprolaktinemi de görülebilir (53, 54).

Hipofiz sapını bozan herhangi bir hipofiz tümörü veya beyin kitleleri de dopamin aracılı (LTH) laktotrop hormon fonksiyonunun inhibisyonunu bloke ederek hiperprolaktinemiye yol açacaktır. Hipofiz sapının bozulmasına neden olan durumlar arasında tüberküloz veya sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar ve hipofiz sapını ikiye bölen travma da yer alır. Hipofiz sapı bozulmasına yol açan herhangi bir faktör ayrıca diğer hipofiz hormonu düzensizliklerine neden olma potansiyeline sahiptir.

Prolaktinoma hastalarının çoğu bir mikroadenom ile başvurur ve bu nedenle belirti ve semptomlar, hiperprolaktinemiye sekonder görülebilir. Makroadenomlu hastalar, tümör kitlesinin çevre yapılara bası etkisinden kaynaklanan baş ağrısı ve görme anormallikleri gibi nörolojik belirtilerle başvurabilir (34).

Patofizyoloji

Prolaktinomaların gelişimi için birçok potansiyel mekanizma öne sürülmüştür. TGF- α (Tumor Growth Factor alfa), çoklu hipofiz hormonlarını düzenler ve miktarının artmasıyla transgenik farelerde prolaktinoma gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (2). Ek olarak, EGF (*epidermal growth factor*), hipofiz hücrelerinin prolaktin salınımını indükler ve EGFR'nin artan ekspresyonu, daha agresif tümörlerle ilişkilendirilmiştir (55). Son olarak, FGF4'ün ekspresyonu, laktotrofik adenomların ve prolaktinomaların gelişiminde rol oynar (56).

Klinik semptomlar

Prolaktin üreten hipofiz adenomları en yaygın fonksiyonel adenomlardır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar sıklıkla etkilenir. Klinik bulgular, ağırlıklı olarak bir mikroprolaktinomanın neden olduğu bir amenore (regl yokluğu)-galaktore (gebelik dışı süt salgısı) sendromudur. Erkeklerde makroadenomatöz prolaktinomalardan muzdarip erkeklerde tipik olarak kitle etkisi görülür, ancak mikroadenom durumunda iktidarsızlık ve libido azalması da görülebilir. Mammo-somatotrofik hastalar, akromegali veya hiperprolaktinemili gigantizm ile uyumlu özellikler gösterebilir (4).

Tanı

Prolaktinomaların teşhisi, prolaktin seviyesinin incelenmesini gerektirir. 10 kat yüksek prolaktin seviyesi, bir prolaktinoma varlığı için tanı koydurucudur. Bununla birlikte, daha küçük prolaktinomaların varlığında prolaktin düzeyi daha düşük olabilir. Prolaktin düzeyinin yorumlanmasında özellikle aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

1. Prolaktin düzeyi ilaçlarla yükseltilebilir (örn., nöroleptikler)
2. Hipofiz sapının diğer hipofiz tümörleri tarafından sıkıştırılması, genellikle hafif bir fonksiyonel hiperprolaktinemiye yol açar; bu, prolaktinomaların prolaktin fazlalığı ile karıştırılmamalıdır.

Tedavi

Prolaktinomalarda genellikle medikal tedavi ilk tercihtir. Bununla birlikte, transsfenoidal cerrahi, geçtiğimiz yıllarda prolaktinomaların tedavisinde yeniden tanınmaya başlamıştır. Mikroprolaktinomaların %90' ından fazlasında uzun süreli remisyona sağlanabilirken (57), dopamin agonist (DA) tedavisinin sıklıkla yaşam boyu sürdürülmesi gerekir. Kabergolin gibi ikinci nesil DA'lar ile tedavi, klasik DA bromokriptine göre daha etkilidir ve daha az yan etkiye sahiptir (58). Fakat uzun süreli kullanıma bağlı yan etkiler nedeniyle hastaların %18'inde DA tedavisinin kesilmesi gerekmiştir. DA'ların uzun süreli uygulanmasının restriktif kardiyak valvülopatiye yol açabileceğine dair daha yeni bilgilerden dolayı, şu anda ilaç tedavisi ile ilgili çekinceler de bulunmaktadır (59). Bu nedenle, artan sayıda hasta cerrahi seçeneği seçmektedir. On yıllar boyunca sürmesi gereken tıbbi tedavinin risklerinden kaçınmak için çok küçük hastalara ve çocuklara da cerrahi tedavi önerilebilir. Operasyon için diğer endikasyonlar makroadenomlarda akut görme kaybı, DA tedavisine yanıtızlık veya toleransızlıktır. Prolaktinomalarda RT üçüncü basamak tedavidir ve cerrahi ve tıbbi seçenekler tükendiğinde endikedir (9).

2.2. Akromegali

Büyüme hormone (Growth hormon-GH) salgılayan adenomlar, hipofiz tümörlerinin %20'sini oluşturur. Büyüme hormonu normalde hipotalamustan salgılanan GHRH (*growth hormone releasing hormone*-büyüme hormone salgılayıcı hormon)'ye yanıt olarak hipofiz somatotropları tarafından salınır. Büyüme hormonu da buna karşılık karaciğer tarafından insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (Insulinlike Growth factor-1, IGF-1) biyosentezine ve salgılanmasına yol açar. IGF-1, büyüme hormonunun somatik etkilerine aracılık etmekten sorumludur. IGF-1, IGF-bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından plazmada salgılanır ve taşınır. Büyüme hormonu üretimi, hipotalamustan IGF-1 ve somatostatin tarafından negatif olarak düzenlenir. Yetişkinlerde normal plazma büyüme hormonu seviyesi genellikle <6 ng/mL iken, normal açlık yetişkin serum IGF-1, 10 ila 150 ng/mL arasında değişir (4).

Patofizyoloji

Somatotropik adenomlar, kromozom 20q13 üzerindeki GNAS1 geninde, Gs α alt biriminde 201. kalıntı konumunda arginine, sistein ve 227. kalıntı konumunda glisin ile değiştirilen arginini dönüştüren fonksiyon mutasyonlarının kazanılması ile karakterizedir. Bu mutasyonların, Gs α alt biriminin yapıcı aktivasyonu ile sonuçlanabileceği ve dolayısıyla somatotrofik adenomlarda artan büyüme hormonu salgılanmasının olası bir mekanizmasını temsil edebileceği varsayılmıştır (60). Ek olarak, bazı somatotropik adenomlarda büyüme hormonu reseptörünün 49. kodonunda histidinin lösine yer değiştirmesinin, kusurlu hormonal oteregülasyonla sonuçlandığı da ifade edilmiştir (61).

Klinik semptomlar

Büyüme hormonu (GH) üreten adenomlar, genel olarak artan doku büyümesiyle birlikte akromegali'ye yol açar. Somatotropik adenomlu hastalar tipik olarak artan IGF-I seviyelerine bağlı semptomlarla başvururlar. Kronik somatotropik adenomları barındıran hastalar sırasıyla erişkin ve pediatrik hastalarda akromegali ve gigantizm ile başvurur (4). Dışarıdan tipik belirtiler, kaba yüz özellikleri, belirgin supraorbital sırt, genişlemiş burun, prognatizm (alt çenenin önde olması) ve el ve ayaklarda büyüme ile ortaya çıkar; visseromegali de ortaya çıkar. Diğer önemli ilişkili durumlar arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, artropati, guatr, makroglossi (istirahat haldeki dilin büyüklüğü nedeniyle dentoalveoler yapılardan taşması), uyku apnesi, karpal tünel sendromu, aşırı terleme ve yumuşak doku şişmesidir. Artan mortalite esas olarak kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır (62).

Akromegalik özelliklerin yavaş ortaya çıkması nedeniyle, hastalar tipik olarak lokal kompresif etkilere neden olan makroadenomlarla başvururlar. Somatik değişiklikler tanıdan ortalama 8 yıl önce başlar (63). Büyüme hormonu fazlalığı, epifiz plakları henüz kapanmamışsa gigantizm-devleşmeye neden olabilir (5).



Şekil 2.3. Akromegalide klinik bulgular. Görseldeki kişi 'Akromegali Mary' olarak da bilinen Mary Ann Webster

Tanı

Akromegali için iki tanı kriteri kullanılır (62):

1. Yaş ve cinsiyete uygun olarak yükseltilmiş IGF-1 seviyesi
2. Oral glukoz tolerans testine yanıt olarak GH'yi genellikle 1 ng/mL'den daha düşük bir seviyede bastırmada başarısızlık (hassas GH testleri ile 0,4 ng/mL'lik bir eşik önerilir).

Akromegalide tam remisyon için postoperatif GH seviyesinin 2.5 ng/mL'den az olması, bir glukoz tolerans testi sırasında büyüme hormonunun 1 ng/mL'nin altında baskılanması ve normal aralıkta bir IGF-1 seviyesi gereklidir. Cerrahinin genel remisyon oranını %57,3 olarak tanımlamıştır, ancak remisyon şansı büyük ölçüde hipofiz adenomunun boyutuna ve invaziv davranışına bağlıdır. Mikroadenomlar için remisyon oranları %75, intrasellar makroadenomlar için %74'tür (64).

Tedavi

Medikal tedavi için en önemli endikasyon, GH fazlalığının postoperatif kalıcılığıdır. Somatostatin analogları ilk tercih ilaç tedavisi seçeneğidir. Bu ajanlar etkilerini doğrudan adenom üzerinde somatostatin reseptörleri aracılığıyla geliştirir ve GH'yi azaltmanın yanı sıra tümör küçülmesini de etkileyebilir. Şu anda kullanılan somatostatin analogları lanreotid ve oktreotiddir. Bir metaanaliz , lanreotid ile tedavi gören hastaların %47'sinde ve oktreotid ile tedavi görenlerin %67'sinde IGF-1

normalizasyonu göstermiştir (65). GH sadece biraz arttırılmışsa DA'lar denenebilir, ancak GH fazlalığını ortadan kaldırmada ve IGF-1'i normalleştirmede daha az etkilidirler (66).

Akromegalide RT üçüncü basamak tedavidir ve cerrahi ve tıbbi seçenekler tükendiğinde endikedir (9). Cerrahi ve fraksiyone radyoterapi ardından akromegali için 10 yıllık takipte IGF-1 için %63'lük bir normalizasyon oranı bulmuştur (67).

2.3. Cushing Hastalığı

Kortikotropin salgılayan adenomlar, hipofiz adenomlarının %10 ila 15'ini oluşturur. Adrenal korteksin orta katmanını oluşturan *zona fasciculata*, ön hipofiz tarafından üretilen adrenokortikotropin hormonunun (ACTH) kontrolü altında kortizol salgılar. ACTH salgılanması normalde hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (*CRH-kortikotropin releasing hormone*) tarafından uyarılır. Cushing sendromu, dolaşımda aşırı kortizol bulunan tüm hastaları ifade eder ve primer adrenal, hipofiz veya çok nadiren ektopik ACTH sekresyonu olan hastaları içerir. Genel olarak, ACTH salgılayan hipofiz adenomu olan hastalar Cushing hastalığına sahiptir (34).

Patofizyoloji

Primer adrenal yetmezliğe sekonder kortikotropik hiperplazi, adenom oluşumuna kadar ilerleyebilir. Ayrıca, miRNA'nın değişmiş ifadesi de bu adenomların gelişiminde rol oynayabilir. miR145, miR21, miR15a ve miR16 gibi miRNA'nın azalmış ifadesi ve miR122 ve mi493'ün artan ifadesi, bu adenomların oluşabileceği potansiyel bir mekanizmayı temsil eder (68).

Klinik bulgular

Kortikotropin üreten hipofiz adenomları adrenal kortekste aşırı kortizol salınımına neden olur ve bu da Cushing hastalığının klinik bulgularını ortaya çıkarır. Hiperkortizolizmin nedeni hipofiz adenomu ise Cushing hastalığı terimi kullanılır. Kortikotropin salgılayan adenomlar genellikle mikroadenomlar olarak bulunur. Bu nedenle hastalar kitle etkisine bağlı nörolojik semptomlardan ziyade yüksek kortizol seviyelerine ilişkin belirti ve semptomları ile

başvuracaktır. Karakteristik dış görünüm, ay yüzü, bufalo hörgücü, mor çizgiler, gövdesel obezite, aşırı morarma ve kösele deridir (Şekil 4.2). Aşırı glukokortikoid, ilerleyici obezite, miyopati, osteoporoz, depresyon, glukoz intoleransı, hiperkolesterinemi, arteriyel hipertansiyon, immünosupresyon ve hipogonadizme neden olur. Tedavi edilmezse, Cushing hastalığı ölümle sonuçlanır (10).



Şekil 2.4. Cushing hastalığında klinik bulgular. A) ay yüzü, B) mor çizgiler, C) gövdesel obezite, D) bufalo hörgücü.
(<https://hemsiresite.blogspot.com/2021/01/cushing-sendromu.html>)

Tanı

Cushing hastalığının endokrinolojik teşhisi özellikle karmaşıktır. İlk olarak, bir Cushing sendromunun varlığı endokrinolojik olarak kanıtlanmalıdır. Plazma ACTH seviyesi normal veya yüksekse, ek endokrinolojik incelemeler, ACTH üreten bir adenoma (yani, Cushing hastalığı) atfedilebilen hipofiz bağımlı Cushing sendromu ile ektopik Cushing sendromu arasında ayırım yapılmalıdır. CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) stimülasyon testinde plazma ACTH ve kortizol seviyelerinin stimülasyonu ve/veya yüksek doz deksametazon baskılama testinde kortizol seviyesinin baskılanması Cushing hastalığını gösterir (69). ACTH kaynağı belirsiz ise bilateral petrozal sinüs örnekleme yapılır. CRH stimülasyonundan sonra 3'ten büyük bir merkezi/periferik ACTH gradyanı, hipofiz bağımlı Cushing sendromunun kanıtıdır.

Tedavi

Cushing hastalığı ile ilgili olarak literatürde transsfenoidal operasyonun başlangıç başarı oranı %70 ile %90 arasındadır (70). Hastalığın ciddiyeti nedeniyle, gerekirse tekrarlı ameliyat gerekebilmektedir (71).

Medikal tedavi ile hiperkortizolizmin uzun süreli kontrolünü sağlamak zordur. Şiddetli Cushing sendromunun akut tedavisi için medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavi, radyasyon tedavisine yanıt bekleyen hastalar için ve palyatif tedaviye ihtiyaç duyulduğunda da uygundur. Adrenal bez üzerinde etkili olan steroidogenez inhibitörleri tıbbi tedavi için kullanılabilir (72).

Cushing hastalığında, cerrahi hastayı iyileştiremezse RT ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (9). Cerrahi ve fraksiyone RT sonrası 10 yıllık nüksüz sağkalım oranı Cushing hastalığı için %10 ile %83 arasında değişmektedir (73).

2.4. Diğer hipofiz adenomları

Gonadotropinoma: Gonadotropinomalar olarak da adlandırılan gonadotrop adenomları, diğer hipofiz tümörleri kadar iyi karakterize edilmez (6). İmmünohistokimiyadaki son gelişmeler nedeniyle, bir zamanlar kromofob adenom olarak adlandırılan, nonfonksiyonel adenomların %80'den fazlasının gonadotropilerden türediği gösterilmiştir (74). Bu tümörlerden hormon salgılanması genellikle düşüktür ve salgılanan gonadotropin alt birimleri genellikle biyolojik olarak etkisizdir (75). Sonuç olarak, gonadotropinumlu hastalarda nadiren gonadotropin fazlalığı belirtileri görülür

Gonadotropinumlu hastaların, dolaşımdaki yüksek gonadotropin düzeylerinin belirtilerinden ziyade hipopituitarizm veya hiperprolaktinemi belirtilerine göre tanımlanması daha olasıdır. Bu gibi durumlarda prolaktin seviyesi, hipofiz lezyonunun boyutuna göre hafif yükselir (genellikle <100 ng/mL). Prolaktin seviyesi, bir makrogonadotropinomanın, prolaktin seviyesinin genellikle >200 ng/mL olduğu bir makroprolaktinomadan ayırt edilmesine yardımcı olur (6). Diğer makroadenomlara benzer şekilde, gonadotropinomalar baş ağrısı, görme bozukluğu ve kavernoöz sinüs sendromu gibi semptomlarla kitle etkisi gösterebilir.

Tirotropinoma: Tirotropin salgılayan adenomlar, hipofiz tümörlerinin %1-2'sini oluşturan en nadir fonksiyonel hipofiz adenomudur. Ayrıca hipertiroidizmin

nadir bir nedendir (76). Tümörden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanması otonomdur ve tiroid hormonlarından negative geri bildirim almaz. Bu nedenle, laboratuvar bulguları, yüksek bir TSH seviyesinin varlığında artan tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironin (T3) bulgularıdır. Daha hassas tiroid tahlillerinin ortaya çıkması, bu tümörlerin daha erken teşhisine yardımcı olmaktadır.

TSH üreten adenomlu hastalar genellikle taşikardi, titreme, hiperrefleksi, anksiyete, kilo kaybı, iştah artışı, ishal ve/veya saç dökülmesi gibi klasik hipertiroidizm semptomları ile başvuruabilirler (34).

Tirotropik adenomlar kronik hipotiroidizmden kaynaklanabilir (77). Kronik hipotiroidizm durumunda, hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH) uzun süreli salgılanması, tirotropik hiperplaziye ve ardından neoplaziye dönüşmesine yol açar (2). Ek olarak, tiroid salgılatıcı hormon (TRH) reseptörü ekson 3'ün silinmesi, ligand bağlanmasının azalmasına yol açar (78). Hastalarda tiroid hormon direnci gelişebilir ve ötiroid veya hafif hipotiroidi olarak başvuruabilir veya hastalarda guatr ve hafif hipertiroidizm tablosu görülebilir (4).

Hipofiz karsinomu: Hipofiz karsinomları, hipofiz bezinin son derece nadir neoplazmalarıdır. Genellikle sistemik veya kraniyospinal metastazların varlığı ile adenomlardan ayırt edilirler (79). Bugüne kadar vaka sayısının azlığı nedeniyle bu tümörlerde tanı ve tedavi önerileri zordur. Radyasyon ve kemoterapiye iyi yanıt vermedikleri için (79), genellikle prognozları kötüdür (37). Hipofizin malign tümörleri ayrıca meme, gastrointestinal sistem veya akciğer metastazlarından kaynaklanabilir.

Agresif hipofiz adenomlarının ve hipofiz karsinomlarının kemoterapötik temozolomid ile başarılı tedavisi yakın zamanda bildirilmiştir (80). Bu sonuç, artık geleneksel tedaviye yanıt vermeyen fonksiyonel ve nonfonksiyonel adenomların tedavisi için bir perspektif açmaktadır.

Nonfonksiyonel hipofiz adenomları: Nonfonksiyonel hipofiz adenomları uzun süre göze çarpmayabilir. Klinik semptomlar önce lokal kitle etkisinin neden olduğu makroadenom (>10 mm) olarak ortaya çıkar. Çoğu zaman, işlevsiz hipofiz adenomları klinik olarak görme bozukluğu ve hipopitüitarizm (hipofiz hormon yetmezliği) semptomları ile kendini gösterir. Baş ağrısı da sıklıkla spesifik olmayan bir semptom olarak görülür (9).

Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarında radyoterapi (RT) genellikle cerrahi olarak çıkarılmayan rezidüel veya tekrarlayan adenomlarda yapılır. Cushing hastalığında, cerrahi hastayı iyileştiremezse RT ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Prolaktinomalar ve akromegalide RT üçüncü basamak tedavidir ve cerrahi ve tıbbi seçenekler tükendiğinde endikedir. Fraksiyonel RT ve stereotaktik tek fraksiyonlu radyoterapi (radyocerrahi) olmak üzere iki temel radyoterapötik teknik mevcuttur (9). Fonksiyonel olmayan adenomlarda cerrahi ve fraksiyone RT sonrası 10 yıllık nüksüz sağkalım oranı %80 ila %97'dir (81).

2.5. Hipofiz adenomları ve sitokinler

Hipofiz, vücudun endokrin sisteminde önemli bir rol oynar. Araştırmalar, bağışıklık sistemine özgü moleküller olan sitokinlerin, hipofiz fonksiyonu ve düzenlenmesinde önemli roller oynadığını kanıtlamıştır. Sitokinler, hipofizde otokrin veya parakrin tarzda hareket ederek hormon salgılanmasını ve hipofiz büyümesini etkiler. Sitokinler arasında özellikle IL6, normal ve tümöral hipofiz hücreleri üzerindeki zıt etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir (82). Ayrıca TNFalfa, anjiyogenezi uyararak invaziv hipofiz adenomu gelişimine yol açabilmektedir (83).

Interlökin-1

İnterlökin-1 (IL1) üretimi sıçan ön hipofizinde (84) ve insan hipofiz adenomlarında laboratuvar ortamında (85), gösterilmiştir ve son kanıtlar sıçan fetal hipofizinin gelişiminde bu sitokinin rolüne işaret etmektedir (86). IL1 reseptörleri normal fare ön hipofiz hücrelerinde (87), normal sıçan hipofizinde (88) ve sıçan kortikotropik AtT-20 tümör hücre hattında karakterize edilmiştir (87, 89).

IL1beta, normal sıçan hipofiz proliferasyonunu uyarır (90). Mevcut kanıtlar, IL1'in, prolaktin (PRL) hariç, sıçan ön hipofizindeki çoğu hormonun salgılanmasını doğrudan uyardığını kanıtlamaktadır (91). İnsan kortikotrop hücre kültürlerinde ise, GH3 hücrelerinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve GH3 hücrelerinden büyüme hormonu (GH) salınımını (92), ve uyarılmış AtT-20 hücrelerinde ACTH salgılanmasını uyarır (93).

Tümör Nekroz Faktör Alfa

Hipofiz adenom dokusu ve kültüründe tümör nekroz faktör alfa (TNFalfa) gen ekspresyonu gösterilmiştir (85), ancak normal hipofizde sentezi henüz belirlenmemiştir (91).

TNFalfa, tümör dokusunun invaziv genişlemesinde yer alan bir süreç olan anjiyogenezi uyararak hipofiz adenomlarının invaziv büyümesini destekler. TNF- α , IL-8'in ekspresyonunu ve mRNA stabilitesini artırır, böylece tümör anjiyogenezinde önemli bir adım olan endotel hücrelerinin proliferasyonunu destekler (83).

Interlökin-6

Bağışıklık yanıtlarına, hücre çoğalmasına ve kan hücresi farklılaşmasının düzenlenmesine katılan IL6; ilk önce bir inflamatuvar faktör olarak karakterize edilmiş ve daha sonra da tümör oluşumu, gelişimi, istilası ve metastazında yer aldığı bulunmuştur (83).

Bazı çalışmalar IL6'yı invaziv hipofiz adenomu büyümesi ile ilişkilendirmiştir (94). IL6'nın hem pro- hem de anti inflamtuvar etkileri mevcuttur. IL6'nın yüksek oranlarda salgılanması ise tümör büyümesini fasilite eder (83).

Tümör gelişimi büyük ölçüde anjiyogeneze bağlıdır. Proanjiyogenik büyüme faktörleri, tümör gelişimini destekleyerek tümör invazivliğine katkıda bulunur. Liu ve ark. (2014), hipofiz adenomlarında IL-6 salgılanmasının regülasyonunun, tümör invazivliğine katkıda bulunan tümör anjiyogenezini desteklediğini keşfetmiştir (95). IL-6 hipofiz tümörü ilerlemesinde uyarıcı bir büyüme faktörü görevi görür ve FS (foliküler stellat) hücrelerinden vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını artırır ve damar oluşumunu teşvik eder (96). Normal bir hipofiz hücresinin bir tümör hücresine mutasyonu ve transformasyonundan sonra, bu çevreleyen FS hücreleri tarafından salgılanan IL-6, tümör hücre sayısı genişlemesini, damar oluşumunu ve belki de ekstraselüler matriks şekillenmesini destekleyerek bir adenom gelişimini desteklemek için parakrin bir şekilde hareket edebilir (97).

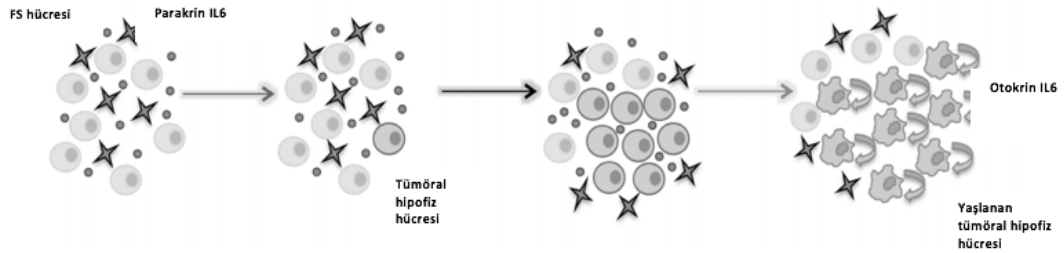
IL6'nın Hipofiz Tümörleri ve Tümöral Yaşlanmada Parakrin ve Otokrin Rolü: Hipofiz adenomları genellikle iyi huyludur, nadiren invaziv özellikler geliştirirler ve metastazlar genellikle hiperplazi ile ilişkili değildir. Bu özellikler,

hipofiz tümörlerinin gelişimini sınırlayan bir mekanizma olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir (82).

Son çalışmalar, onkojen kaynaklı hücrsel yaşlanmanın (OIS) kansere karşı korunmaya katkıda bulunan bir mekanizma oluşturduğunu hayvan deneylerinde göstermiştir (98, 99). IL-6, OIS'nin hem başlatılması hem de sürdürülmesi için gereklidir. Bu amaçla, IL-6'nın OIS'i düzenlemek için otokrin bir şekilde hareket edebileceği öne sürülmektedir (100).

Hipofizde, onkojenik bir tehdit söz konusu olduğunda, çoğalmayı engelleyen ancak hücrenin yaşamasına ve fizyolojik işlevlerini yerine getirmesine izin veren bir yanıt organizma için faydalı olabilir. Bu senaryo, onkojenik stres altındaki hipofiz hücreleriyle ilgili olabilir: tümörlü hücreler gelişebilir; ancak tümöral yaşlanmanın aktivasyonu ile malign tümörlere dönüşmezler ve bu nedenle hormonlar salgılanmaya devam eder (82). Hipofizde OIS'ye IL-6 aracılık ettiği düşünülmektedir (138).

Normal hipofizde FS (foliküler stellat) hücreleri tarafından iletilen parakrin IL6, tümör hücrelerinin gelişimini indükleyerek adenom oluşumuna destek olabilir. Normal hipofiz hücrelerinin mutasyonundan sonra aynı tümör hücreindeki otokrin IL6 ise, ilgili tümör hücrelerinin yaşlanmasını tetikleyerek agresif büyümeyi ve malignite oluşumunu kontrol eder (101) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Hipofiz tümörü patogenezi.

2.6. Egzersiz Eğitimi

2.6.1 Sitokinler ve Egzersiz

Sitokinler, başlangıçta bağışıklık düzenleyici rolleri olduğu keşfedilen küçük polipeptitlerdir (102, 103). Bu aile interlökinleri, interferonları, büyüme uyarıcı faktörleri, kemokinleri, tümör nekroz faktör grubunun üyelerini ve dönüştürücü

büyüme faktörlerini içerir. Sitokinler, evrensel hücreler arası haberciler olarak bütünleştirici ve düzenleyici bir rol oynar. Salgilandıktan sonra, lokal veya sistemik olarak hücreler arası iletişime aracılık edebilirler (104).

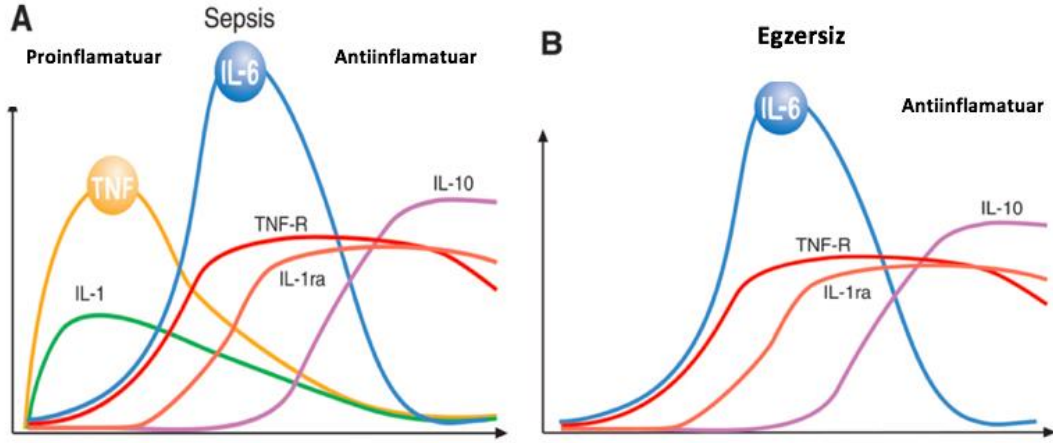
Akut bir enfeksiyon veya travmaya yanıt olarak, sitokinler ve sitokin inhibitörleri enfeksiyon veya travma iyileştiğinde birkaç kat artabilir ve azalabilir (102, 105).

Sitokinlerle ilgili çalışmalar çoğunlukla sepsis araştırmalarından gelmektedir. Sepsis ve deneysel sepsis modellerinde, sitokin kaskadı TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-R ve IL-10'dan oluşur (102). Sitokin zincirindeki ilk iki sitokin, lokal olarak üretilen TNF-alfa ve IL-1beta'dır. Bu sitokinlere genellikle proinflamatuvar sitokinler denir (106). TNF-alfa ve IL-1, hem pro hem de antiinflamatuvar sitokin olarak sınıflandırılan IL-6 üretimini uyarır (107).

Egzersize verilen sitokin yanıtı, ciddi enfeksiyonların ortaya çıkardığından farklıdır (108-111). Klasik proinflamatuvar sitokinlerin, TNF-alfa ve IL-1beta'nın genel olarak egzersizle artmaması gerçeği, egzersizle indüklenen sitokin kaskadının, enfeksiyonlar tarafından indüklenen sitokin kaskadından belirgin şekilde farklı olduğunu gösterir.

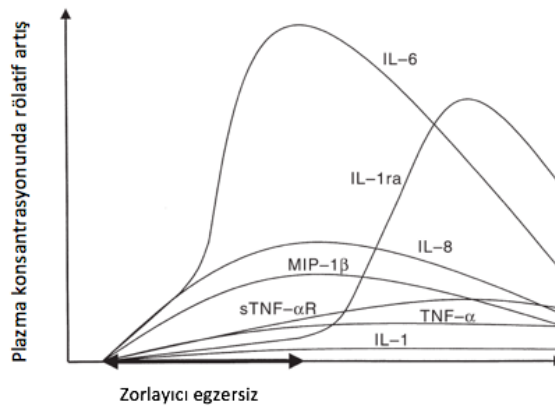
Tipik olarak, IL-6, egzersiz sırasında dolaşımda bulunan ilk sitokindir. Dolaşımdaki IL-6 seviyesi egzersize yanıt olarak üstel bir şekilde (100 kata kadar) artar ve egzersiz sonrası dönemde düşer (108-111). Egzersizden sonra, iskelet kasında TNFalfa ve interlökin IL1beta ekspresyonu artar, ancak bu sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonu değişmez (veya sadece biraz artar) (104).

Egzersize ilgili diğer bir bulgu, iyi bilinen anti-inflamatuvar sitokinlerin, IL-1ra ve sTNF-R gibi sitokin inhibitörlerinin dolaşımdaki düzeylerinin artmasıdır (112, 113). Birlikte ele alındığında, egzersiz öncelikle IL-6'da bir artışa, ardından IL-1ra ve IL-10'da bir artışa neden olur. Sepsiste, ilk birkaç saat içindeki sitokin kaskadı TNFalfa, IL-1beta, IL-6, IL-1ra, TNF-R ve IL-10'dan oluşur. Egzersize sitokin yanıtı, TNF-alfa ve IL-1'i içermez, ancak IL-6'da belirgin bir artış gösterir, bunu IL-1ra, TNF-R ve IL-10 izler (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Sepsis ve egzersizde sitokin kaskadı.

Son çalışmalar, yorucu egzersiz sırasında ve sonrasında plazmada birkaç sitokinin saptanabileceğini göstermiştir (114, 115). Bu nedenle, TNFalfa ve IL-1beta seviyelerindeki artışa, IL-6'da çarpıcı bir artış eşlik eder. Bu salınım, sitokin inhibitörlerinin (IL-1ra ve TNF reseptörleri (TNF-R)) ve antiinflamatuvar sitokin IL-10'un salınmasıyla dengelenir. Egzersiz sonrası idrarda çoklu sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 reseptörleri ve interferon-y) bulunması, egzersize yanıt olarak geniş bir sitokin spektrumunun ekspresyonunun mümkün olduğunu göstermektedir (116). Zorlayıcı egzersizin IL6, IL1ra, makrofaj inflamatuvar protein (MIP-1beta), IL-8, sTNFr, TNFalfa ve IL1 seviyeleri üzerindeki etkisi. Egzersiz sırasında ve sonrasında sitokinlerin plazma konsantrasyonlarındaki artış gösterilmiştir (Şekil 2.7.) (109).



Şekil 2.7. Zorlayıcı egzersiz ardından sitokin değişimleri.

İnsanlarda yapılan çalışmalar, egzersizle tetiklenen IL-6 ve IL-10'daki orta dereceli akut yükselmelerin, TNF-alfa'nın inhibisyonu ve IL-1ra'yı uyararak doğrudan anti-inflamatuar etkiler uyguladığını ve böylece IL-1beta sinyalinin sınırlandırdığını göstermektedir (117).

Egzersizden sonra, dolaşımdaki yüksek IL-6 seviyelerini, IL-1ra ve IL-10'da bir artış takip eder ve son iki anti-inflamatuar sitokin, IL-6 tarafından indüklenebilir (118). Bu nedenle IL-6, IL-1ra ve IL-10 üretimini indükleyerek bir anti-inflamatuar ortamı indükler, ancak laboratuvar (119) ve hayvan çalışmalarında (120) önerildiği gibi TNF-alfa üretimini de inhibe eder.

Düzenli egzersiz, kronik düşük dereceli sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıklara karşı koruma sağlar. Egzersizin bu uzun vadeli etkisi, kısmen kas kaynaklı IL-6'nın aracılık ettiği akut bir egzersiz nöbeti tarafından ortaya çıkarılan anti-inflamatuar yanıtla bağlanabilir. IL-6'nın fizyolojik konsantrasyonları, anti-inflamatuar sitokinler IL-1ra ve IL-10'un dolaşımındaki görünümünü uyarır ve proinflamatuar sitokin TNF-alfa'nın üretimini engeller. Ayrıca IL-6, yağ oksidasyonunun yanı sıra lipolizi de uyarır. Egzersizin anti-inflamatuar etkileri, TNF'nin neden olduğu insülin direncine karşı koruma sağlayabilir (121).

IL-6 ve Egzersiz

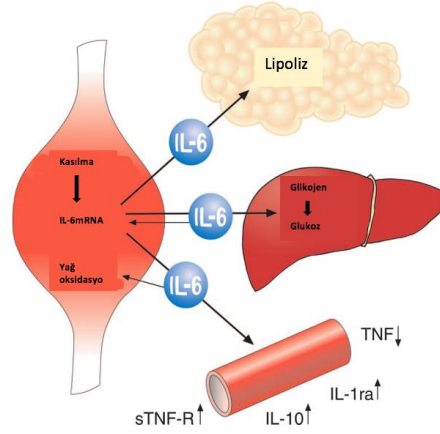
Egzersiz sırasında IL-6, kasılan iskelet kası hücrelerinden kana salınan ilk saptanabilir sitokindir. Kas kaynaklı IL-6, egzersizle artar ve dolaşımdaki IL-6 seviyelerinde belirgin bir artışa katkıda bulunur. Egzersize bağlı sitokin üretimi sırasında TNF-alfa ve IL-1beta artışı görülmez (122). VO₂max'ın %75'inde koşma gibi akut egzersizi takiben, bazal plazma IL-6, 30 dakika sonra beş kat artabilir (115) ve bir maratondan sonra konsantrasyon 100 kata kadar artabilir (112). Plazma IL-6'da egzersize bağlı artış zaman içinde doğrusal değildir; egzersiz sırasında tekrarlanan ölçümler, plazmadaki IL-6'da neredeyse üstel bir şekilde hızlanan bir artış gösterir. Ayrıca, egzersizin sonunda veya kısa bir süre sonra zirve IL-6 seviyesine ulaşılır, ardından egzersiz öncesi seviyelere doğru hızlı bir düşüş olur.

Egzersiz süresi, sistemik IL-6 yanıtının büyüklüğünü belirleyen en önemli faktördür. Egzersizin süresi ne kadar uzun olursa, sistemik IL-6 yanıtı o kadar belirgin olacaktır. IL-6 yanıtı ayrıca, iskelet kası kasılması plazmada bulunan IL-6'nın önemli

bir kaynağı olduğu için (123, 124), kasılma aktivitesine dahil olan kas kütlesi dolaylı olarak egzersiz yoğunluğuna duyarlıdır (113). Örneğin üst ekstremitelerde kasları gibi sınırlı bir kas kütlelerini içeren egzersizin plazma IL-6'yı egzersiz öncesi seviyenin üzerine çıkarmak için yetersiz olabilmesi şaşırtıcı değildir (125, 126). Buna karşılık, birkaç büyük kas grubunu içeren koşu, en çarpıcı plazma IL-6 artışlarının gözlemlendiği egzersiz modudur. Bununla birlikte, egzersiz süresi, egzersiz sonrası plazma IL-6 genliğini belirleyen en önemli faktördür. Aslında egzersizi takiben plazma IL-6'daki varyasyonun %50'den fazlası sadece egzersiz süresi ile açıklanabilir (127).

Egzersize verilen sistemik IL-6 yanıtı, egzersizin süresi ve yoğunluğuna, egzersiz sırasında devreye giren kas kütlelerine, kas glikojen düzeyine ve egzersiz sırasında karbonhidrat alınıp alınmadığına bağlıdır, buna karşın egzersiz tipinin etkisi çok azdır (128). IL-6 egzersiz ile birlikte kastan salgılanan IL6 hem anti inflamatuvar sitokinlerin salgılanması uyararak hem de pro-inflamatuvar sitokinleri baskılayarak dolaylı yoldan antiinflamatuvar bir özellik gösterir (108, 122).

Yağ dokusundan (129), beyinden (130) ve peritendon dokudan (131) egzersize yanıt olarak IL6 salgılanabileceği belirtilmiştir. Kas kaynaklı IL6'nın kesin biyolojik etkisi henüz belirlenmemiş olsa da, egzersiz sırasında kas kasılmasından salınan IL6'nın rolünün, hücre dışı substratları harekete geçirmek için hormon benzeri bir şekilde hareket etmek olduğu düşünülmektedir. Kasılan kas lifleri, çeşitli metabolik etkilere neden olan IL-6'yı üretir ve serbest bırakır. IL-6, lipolizi ve yağ oksidasyonunu indükler ve egzersiz sırasında glikoz homeostazında yer alır. Ek olarak, IL-6, güçlü anti-inflamatuvar etkileri ile TNF'nin neden olduğu insülin direncini inhibe edebilir (Şekil 2.8.).



Şekil 2.8. IL6 ve glikoz homeostazı.

Metabolizmada TNF ve IL-6 arasındaki yin/yang ilişkisi

Kardiyometabolik hastalıkları olan hastalarda hem TNF-alfa hem de IL-6'nın yüksek seviyeleri bulunur. Bununla birlikte, bu sitokinler epidemiyolojik çalışmalarda korelasyon gösterse de, metabolizma üzerinde oldukça farklı etkileri vardır. Sağlıklı insanlarda yapılan akut çalışmalar, TNF'nin yağ oksidasyonunu etkilemeden (132) lipolizi ve insülin direncini (133) indüklediğini, buna karşın IL-6'nın insülin duyarlılığı (134) , lipoliz ve yağ oksidasyonunu (135) artırabildiğini göstermektedir.

Ayrıca, TNF açıkça bir proinflatuar sitokindir, oysa IL-6 anti-inflatuar etkiler gösterebilir (136). TNF-alfa'nın Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği ile ilgili olarak zararlı etkileri var gibi görünürken IL-6'nın hastalıktaki rolü tartışmalıdır (137) . Artan IL-6 plazma seviyeleri, korelasyonel çalışmalarda (194-196) kronik hastalıklarla ilişkilidir (138-140). Bununla birlikte, insanlarda yukarıda bahsedilen ve diğer mekanik çalışmalar, egzersizle tetiklendiği gibi, IL-6 ve IL-10'daki orta derecede akut yükselmelerin, TNF-alfa'nın inhibisyonu ve IL-1ra'yı uyararak anti-inflatuar etkiler gösterdiğini göstermektedir. Böylece IL-1beta sinyalleşmesini sınırlandırır.

2.6.2. Aerobik egzersizler

Aerobik veya kardiyorespiratuar egzersiz, vücutta metabolik, solunum ve kardiyovasküler değişikliklere neden olabilen yürüme, bisiklete binme gibi yüksek oranda otomatikleştirilmiş hareketlere sahip aktiviteler olarak adlandırılır (141). Tablo

2.2.' de aerobik egzersiz reçetesi oluşturmada yol gösterebilmek adına kanıt düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Aerobik egzersiz reçetesi oluşturmada kanıt düzeyleri

Aerobik egzersiz	Kanıt dayalı öneriler	Kanıt düzeyi
Frekans	Haftada 5 gün veya daha fazla orta şiddette egzersiz, veya haftada 3 gün veya daha fazla şiddetli egzersiz, veya haftada 3- 5 gün orta ve şiddetli egzersiz kombinasyonu önerilir.	A
Yoğunluk	Çoğu yetişkin için orta ve/veya şiddetli yoğunluk önerilir. Hafif ila orta şiddette egzersiz, kondisyonsuz kişilerde faydalı olabilir.	A B
Süre	Çoğu yetişkin için günde 30-60 dk/gün (150 dk/hafta) orta derecede egzersiz veya 20-60 dk/gün (75 dk/hafta) şiddetli egzersiz veya günlük orta ve şiddetli egzersizin bir kombinasyonu önerilir. Günde 20 dakikadan az (150 dk dan az) egzersiz yapmak özellikle önceden hareketsiz olan kişilerde faydalı olabilir	A B
Tip	Büyük kas gruplarını içeren ve doğası gereği sürekli ve ritmik olan düzenli, amaca yönelik egzersiz önerilir.	A
Patern	Egzersiz, günde bir (sürekli) seansta veya günde istenen egzersiz süresini ve hacmini elde etmek için ≥ 10 dakikalık birden fazla seansta yapılabilir. ≤ 10 dakikalık egzersiz nöbetleri, çok koşulsuz bireylerde olumlu adaptasyonlar sağlayabilir. Aralıklı eğitim yetişkinlerde etkili olabilir	A B B
İlerleme	İstenen egzersiz hedefine (devamına) ulaşılan kadar egzersiz süresini, sıklığını ve/veya yoğunluğunu ayarlayarak egzersiz hacminin kademeli olarak ilerlemesi makuldür.	B
Volüm	Haftada $\geq 500-1000$ MET dk/hafta volüm önerilir. Günlük adım sayısına ulaşmak için pedometre adım sayısını günde ≥ 2000 adım artırmak, ≥ 7000 adım/gün yararlıdır. Bu hacimlerin altında egzersiz yapmak, bu egzersiz miktarına ulaşamayan veya ulaşmak istemeyen kişiler için yine de faydalı olabilir.	C B C

Kanıt kategorileri: A, randomize kontrollü çalışmalar (zengin veriler); B, randomize kontrollü çalışmalar (sınırlı veri gövdesi); C, randomize olmayan denemeler, gözlemsel çalışmalar; D, panel konsensüs kararı. Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü'nden (263).

Çeşitli popülasyonları (221-223) kapsayan geniş prospektif kohort çalışmaları, yaklaşık 1000 kcal/hafta orta yoğunlukta fiziksel aktivite (veya yaklaşık 150 dk/hafta) enerji harcamasının daha düşük KVH (kardiyo vasküler hastalık) ve erken ölüm oranları ile ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir. Bu, yaklaşık 3–5,9 MET (68–91 kg ağırlığındaki kişiler için) ve 10 MET/saat/hafta yoğunluğa eşdeğerdir. Haftada 10 MET-saat, ≥ 20 dk/gün şiddetli yoğunlukta (≥ 6 MET), ≥ 3 gün/hafta veya toplamda yaklaşık 75 dk/hafta fiziksel aktivite ile de elde

edilebilir (142-144). Genel popülasyonda, bu 1000 kcal/haftalık fiziksel aktivite hacmi, fiziksel aktiviteler ve değişen yoğunluktaki egzersizlerin bir kombinasyonu yoluyla birikir. Bu nedenle, Amerikalılar için 2008 Fiziksel Aktivite Yönergeleri (145), 2007 AHA/ACSM önerileri (146), ve ACSM yönergeleri (147) gerekli haftalık enerji harcamasını harcamak için orta ve şiddetli yoğunluktaki aktivitelerin bir kombinasyonunu önerir. Ayrıca sedanter ve menopozal kadınlarda, önerilen fiziksel aktivite hacminin yarısının dahi kardiyorespiratuar zindeliği önemli ölçüde iyileştirmek için yeterli olduğunu gösterilmiştir (148).

Egzersiz yoğunluğu, egzersiz eğitimine verilen fizyolojik tepkilerin önemli bir belirleyicisidir (149). DiPietro ve ark. (150) şiddetli (% 80 maksimum oksijen alımı (VO_{2max}) egzersiz yapan sedanter yaşlı erkek ve kadınlarda glikoz kullanımında önemli gelişmeler bulmuştur, Swain ve diğ. (151) tarafından yapılan kapsamlı bir inceleme, egzersiz hacmi sabit tutulduğunda orta yoğunlukta egzersize kıyasla şiddetli yoğunlukta egzersiz eğitimi ile VO_{2max} 'ta daha büyük gelişmeler olduğu sonucuna varmıştır.

Antrenman yüklenme ilkesine göre, minimum bir yoğunluğun veya eşiğin altındaki egzersiz, vücudu VO_{2max} 'ın artmasına ve diğer fizyolojik parametrelerde iyileşmelere neden olacak kadar zorlamaz (147). Yarar için minimum yoğunluk kişinin başlangıçtaki uygunluk ve/veya kondisyon durumuyla ilişkili görünmektedir (152). Koşucularda egzersiz eğitiminin kapsamlı bir incelemesi, iyi eğitilmiş atletlerde VO_{2max} 'ı iyileştirmek için %70-80 VO_{2max} orta derecede antrenmanlı sporcularda yeterli bir uyaran sağlarken, "maksimale yakın" (yani, %95-100 VO_{2max}) antrenman yoğunluklarının gerekli olduğunu ifade etmiştir (153). Bu nedenle, egzersiz yoğunluğu eşiği zindelik düzeyine bağlı olarak değişebilir ve kardiyorespiratuar zindeliği iyileştirmek için kesin bir eşik belirlemek zor olabilir (154).

Egzersiz yoğunluğunun hesaplanması

Egzersizin faydalı etkilerine dair kanıt sağlayan çoğu epidemiyolojik ve birçok laboratuvar çalışması, yoğunluğu fiziksel aktivitenin mutlak enerji taleplerine göre sınıflandırmıştır (155). Mutlak egzersiz yoğunluğunun ölçülen veya tahmin edilen ölçüleri, kalori harcamasını (kcal/dk), mutlak oksijen alımını (ml/dk veya l/dk) ve MET'leri içerir. Bu mutlak ölçümler, vücut ağırlığı, cinsiyet ve zindelik düzeyi gibi

bireysel faktörleri dikkate almadıkları için egzersiz yoğunluğunun (örneğin orta şiddetli, yoğun) yanlış sınıflandırılmasına neden olabilir (156). Örneğin, 6 MET'de çalışan daha yaşlı bir kişi şiddetli ve maksimum yoğunluğa yakın egzersiz yapıyor olabilirken, aynı mutlak yoğunlukta çalışan genç bir kişi orta derecede egzersiz yapıyor olacaktır (157). Bu nedenle, bireysel egzersiz reçetesi için, göreceli bir yoğunluk ölçüsü (yani, bireyin maksimum kapasitesine göre aktivitenin enerji maliyeti), özellikle yaşlı ve kondisyonsuz kişiler için daha uygundur (157).

Kardiyorespiratuar egzersiz sırasında göreceli egzersiz yoğunluğunu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan birkaç yöntem vardır: VO_2R , HRR (*heart rate recovery*-kalp hızı toparlanma indeksi), maksimum HR (kalp hızı) yüzdesi ($\%HR_{max}$), $\%VO_{2max}$ ve $\%MET_{max}$. Egzersiz yoğunluğunun reçetelenmesine yönelik bu yöntemlerin her birinin, egzersiz reçetesi için kullanıldığında kardiyorespiratuar zindelikte iyileşmelerle sonuçlandığı gösterilmiştir, bu nedenle bir bireye egzersiz reçete edilirken önerilebilir olduğu ifade edilmiştir (152). Gerçek enerji harcaması, HRR, VO_2R , $\%HR_{max}$ ve $\%VO_{2max}$ arasındaki ilişkilerin egzersiz testi protokolüne, egzersiz moduna, egzersiz yoğunluğuna, dinlenme kalp hızına, kondisyon düzeyine, yaş, vücut kompozisyonu ve diğer faktörlere göre değişiklik gösterir (18). Egzersiz yoğunluğu $\%HR_{max}$ ve $\%VO_{2max}$ yöntemleri kullanılırken olduğundan az veya fazla tahmin edilebileceğinden, egzersiz reçetesi için HRR veya VO_2R yöntemleri tercih edilebilir (158).

Kuvvetlendirme egzersizleri

Direnç egzersizi temel olarak metabolik ve enerjik süreçleri de etkileyen, ancak esas olarak kas içi koordinasyonu içeren kuvvet antrenmanını ifade eder (141). Daha yüksek kas gücü seviyeleri, önemli ölçüde daha iyi kardiyometabolik risk faktörü profilleri (159), daha düşük tüm nedenlere bağlı ölüm riski (160), daha az KVH (kardiyovasküler hastalık) (161), daha düşük fonksiyonel sınırlamalar geliştirme riski (162), ve ölümcül olmayan hastalık ile ilişkilidir (163). Daha fazla gücün yanı sıra, vücut kompozisyonunda (164), kan şekeri seviyelerinde (165), insülin duyarlılığında (166), prehipertansiyon veya evre 1 hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncında (167) direnç eğitimine düzenli katılımdan elde edilebilecek, sağlıkla ilgili biyobelirteçlerde etkileyici bir dizi değişiklik vardır.

Daha da önemlisi, kas gücünü ve kütlesini artıran egzersiz aynı zamanda kemik kütlesini (kemik mineral yoğunluğu ve içeriği) ve stres altındaki belirli kemiklerin kemik gücünü de etkili bir şekilde artırır ve kemik kütlesi kaybını önlemek, yavaşlatmak ve hatta tersine çevirmek için değerli bir önlem olarak hizmet edebilir (168). Tablo 2.3.'de kuvvetlendirme egzersizleri reçetesi oluşturmak için kanıt düzeyleri özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Kuvvetlendirme egzersizleri reçetelendirmesinde kanıt düzeyleri

Dirençli egzersiz	Kanıt dayalı öneriler	Kanıt düzeyi
Frekans	Her büyük kas grubu 2-3 gün/hafta olarak çalıştırılmalıdır.	A
Yoğunluk	Acemi ila orta seviye sporcular için gücü artırmak için 1RM'nin %60-70'i (orta ila şiddetli yoğunluk).	A
	1RM'nin \geq %80(zordan çok serte kadar), gücü artırmak için deneyimli güç eğitmenleri için.	A
	Gücü artırmak için egzersize başlayan yaşlı kişiler için 1RM'nin %40-50'si (çok hafif ila hafif yoğunluk).	A
	1RM'nin %40-50'si (çok hafif ila hafif yoğunluk), bir direnç antrenman programına başlayan sedanter kişilerde gücü artırmak için faydalı olabilir.	D
	1RM'nin $<$ %50'si (hafif ila orta yoğunlukta), kas dayanıklılığını artırmak için.	A
	Gücü artırmak için yaşlı yetişkinlerde 1RM'nin %20-50'si.	B
Süre	Etkililik için belirli bir eğitim süresi belirlenmemiştir.	
Tip	Her büyük kas grubunu içeren direnç egzersizleri önerilir.	A
	Bu egzersizleri yapmak için çeşitli egzersiz ekipmanları ve/veya vücut ağırlığı kullanılabilir.	A
Patern	Her tekrar seti arasında 2-3 dakikalık dinlenme aralıkları etkilidir.	B
	Herhangi bir tek kas grubu için seanslar arasında \geq 48 saat dinlenme önerilir.	A
İlerleme	Daha büyük dirençte kademeli bir ilerleme ve/veya set başına daha fazla tekrar ve/veya artan sıklık önerilir.	A
Set	Güç ve gücü artırmak için çoğu yetişkin için iki ila dört set önerilir.	A
	Tek bir direnç egzersizi seti, özellikle yaşlı ve acemi egzersiz yapanlar arasında etkili olabilir.	A
	\leq 2 set kas dayanıklılığını arttırmada etkilidir.	A

1RM: 1 maksimum tekrar

Kas zindeliği, kuvvet, dayanıklılık ve gücün fonksiyonel parametrelerinden oluşur ve her biri uygun şekilde tasarlanmış bir direnç antrenmanı rejimine bağlı olarak gelişir. Eğitimli kaslar güçlenip genişledikçe (hipertrofi), ek kazanımlar elde edilecekse direnç kademeli olarak artırılmalıdır. Direnç antrenmanının etkinliğini optimize etmek için program değişkenleri (sıklık, yoğunluk, hacim, dinlenme aralıkları) en iyi şekilde bireyin hedeflerine göre uyarlanır (169). Serbest ağırlıklar,

yığılmış ağırlıklara sahip makineler veya pnömatik dirençli makineler, direnç bantları veya yalnızca vücut ağırlığı dahil olmak üzere birçok direnç antrenmanı ekipmanı türü kas kondisyonunu geliştirmek için etkili bir şekilde kullanılabilir (18, 170). Göğüs, omuz, sırt, kalça, bacak, gövde ve kollar gibi ana kas gruplarını hedef alan egzersizler de dahil olmak üzere birden fazla kas grubunu çalıştıran (çok eklemli egzersizler) konsentrik ve eksentrik kasılmaları içeren dinamik egzersizleri vurgulayan bir direnç antrenmanı programı önerilir (169). Ayrıca önemli kas gruplarını izole eden tek eklem egzersizleri de dahil edilmelidir. Aynı zamanda antagonist kas grupları da göz ardı edilmemelidir (18).

Genel bir fitness programı için, 2-3 dakikalık dinlenme aralıkları, kas gücü ve hipertrofisinde istenen artışları elde etmek için en etkilidir (169). Hem hipertrofi hem de güçte güçlü kazanımlar, bireyin bir maksimum tekrar (1RM) çabasının (260) %60-80'ine eşdeğer bir direnç kullanılmasından kaynaklanır (171). Yeni başlayanlar ve orta kuvvet antrenmanları yapanlar için, 1RM'nin %60-70'i kadar bir yük önerilir (yani, orta ila şiddetli yoğunluk), deneyimli egzersizciler ise 1RM'nin yaklaşık %80'inde çalışabilir (yani, zor ila çok zor yoğunluk) (169). Seçilen direnç, set başına 8-12 tekrarın tamamlanmasına veya kas yorgunluğunu indüklemek için gereken sayıya izin vermelidir. Kas dayanıklılığını geliştirmeye odaklanmak isteyen kişiler için, daha düşük bir yoğunluk (1RM'nin <%50'si; hafif ila orta yoğunluk), set sayısı ikiyi geçmeyecek şekilde, set başına 15-25 tekrarı tamamlamak için kullanılabilir (172).

Meta-analizler, haftada iki ila üç kez yapılan antrenmanlarla kas fonksiyonu ve boyutunda optimal kazanımların elde edilebileceğini göstermektedir (173, 174). Kas hipertrofisini uyaran hücrel/moleküler adaptasyonları ve buna bağlı güç kazanımlarını en iyi şekilde teşvik etmek için seanslar arasında 48 ila 72 saatlik bir dinlenme periyodu gereklidir (175).

2.6.3. Yoga

Yoga, amacı zihinsel ve fiziksel sağlık, esenlik, iç uyum ve nihayetinde “insan bireyinin evrensel ve üstün varoluşla birleşmesi” (265) olan çok çeşitli uygulamaları içeren pratik bir disiplindir (176). Bu uygulamaların Hint alt kıtasındaki erken uygarlıktan kaynaklandığına ve tarihsel olarak Hindistan'da ve Doğu Asya'da uygulandığına inanılmaktadır. Yoga teknikleri arasında meditasyon uygulaması,

çeşitli nefes egzersizleri ile solunumun düzenlenmesi ve aerobik kondisyondan çok izometrik egzersiz ve esneme üzerine odaklanılan bir dizi fiziksel egzersiz ve duruş uygulaması yer alır (177).

Günümüzde yoganın, stres, anksiyete, depresyon gibi ruhsal hastalıklar (178), hipertansiyon (179), diyabet (180), obezite (181), koroner kalp hastalıkları (180) ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (182) gibi bir çok hastalıkta, farklı kanıt düzeylerinde olmakla birlikte etkinliği bildirilmiştir (183, 184). Yoganın kendine batı tıbbında giderek artan şekilde yer bulması, fiziksel komponentlerinin ön plana çıkmasına yol açmıştır. Yoganın solunum, postür, denge ve kor stabilitesi komponentlerinin ön plana çıkarılması ile birlikte yoga; kronik kas iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan etkili ve önemli bir egzersiz modalitesi haline almıştır (185, 186).

Bu uygulamaların genel bir özelliği, stres yanıtının antitezi olan koordineli bir psikofizyolojik yanıt oluşturma yetenekleridir. Bu “gevşeme tepkisi”, hipotalamik hipofiz ekseninin ve otonom sinir sisteminin değiştirilmiş aktivitesinde gözlemlendiği gibi, hem bilişsel hem de somatik uyarılmada genel bir azalmadan oluşur (187). Bagchi ve Wenger (277), erken dönem klasik yoga araştırma çalışmalarında şöyle yazmışlardır: “...fizyolojik olarak Yogik meditasyon, otonom sinir sisteminin uyusukluk veya uyku olmaksızın derin gevşemesini veya kısa veya uzun bir süre için bazı dış uyaranlara karşı daha az duyarsızlık ve yüksek düzeyde hızlandırılmış elektrofizyolojik tezahürü olmayan, ancak muhtemelen daha fazlası ile bir tür serebral aktiviteyi temsil eder.” (188).

Yoga felsefesi: Yoga, bireysel bilincimizin, *Samadhi* olarak bilinen bir süperbilinç halinde Evrensel İlahi Bilinç ile birleşmesi anlamına gelir. Arkeolojik kanıtlar ve diğer metinler, yoga sutralarında açıklanan yöntemlerin, MÖ 3000 kadar erken bir tarihten itibaren var olduğunu gösterse de, sözlü gelenek, tarihin daha da eski olabileceğini belirtmektedir. Yoga sutraları tarihsel olarak sözlü olarak aktarılmıştır. Bilginler, MÖ 400 ile 200 yılları arasında yaşamış olan Patanjali'nin bu sutraları sistemleştirip derlediğini tahmin etmektedir (189).

Temel olarak, Hint klasiklerinde Yoga'nın dört ana akımı aşağıdaki gibidir (190).

1. Karma Yoga (Edinilmiş bilgeliği, gücü ve refahı kullanarak özverili işler üstlenmenin yogik yolu).

2. Bhakti Yoga (Adanmanın yogik yolu).

3. Gyana Yoga (akılcı düşünmeyi bilgiden üstün tutan yogik yol).

4. Raj Yoga (Bilge Patanjali tarafından sentezlenen sekiz katlı yogik yol).

Patanjali'ye göre yoga, hepsi eşit derecede önemli olan ve bir bütünün parçaları olarak ilişkili sekiz adımdan veya uzuvdan oluşur. Bu sekiz uzvun amacı, aydınlanma veya kendini gerçekleştirmedir. Ancak burada vurgu sağlık yararları üzerinde olacaktır. Yoganın sekiz adımı veya uzuvları aşağıdaki gibidir (189, 191).

1. Yama: Kısıtlama kuralları, perhizler, öz-düzenlemeler
2. Niyama: Gözlemler, uygulamalar, kendi kendine eğitim
3. Asana: Meditasyon duruşu
4. Pranayama: Nefesin genişlemesi ve prana, düzenleme, kontrol
5. Pratyahara: Duyuların geri çekilmesi, içe getirme
6. Dharana: Konsantrasyon
7. Dhyana: Meditasyon
8. Samadhi: Derin emilim, yüksek durumda meditasyon, mükemmel konsantrasyon durumu

Yama; Beş yama, kısıtlama, çekimserlik, öz-düzenleme kuralları olarak kabul edilir ve dış dünya ve diğer insanlarla olan ilişkimizi içerir. Bunlar düşünce, söz ve eylem için eşit olarak geçerlidir.

Asana; Meditasyon için uzun oturmalar için vücudu zinde kılmak için duruşların pratiği. Meditasyon için sabit (baş, boyun ve göğüs hizalı olmalı, omurgadaki doğal eğriyi bırakmalıdır), hareketsiz ve rahat olan herhangi bir duruş kullanılabilir. Belirli bir duruşta oturmak için dikkati gevşeterek veya çabayı gevşeterek ve dikkatin sonsuzla birleşmesine izin vererek elde edilir.

Pranayama; Farkındalıkla nefes kontrolü ve nefes alma tekniklerinin uygulanması, nefes almayı yavaş ve süptil hale getirir. Ekshalasyon uzar. Nefes alma ve verme arasındaki duraklama ortadan kalkar. Zihnin ve konsantrasyonun (dharana) kontrolünde yardımcı olur. Başka pranayama türleri de vardır.

Pratyahara; biliş ve eylem duyularının hem dış dünyadan hem de zihindeki görüntülerden veya izlenimlerden geri çekilmesi. Duyuların ve eylemlerin zihinsel

organları (indriyalar) kendi zihinsel alemlerinde karşılık gelen nesnelere meşgul olmayı bıraktığında, özümserler veya ortaya çıktıkları zihin alanına geri dönerler, buna pratyahara denir.

Dharana(Konsantrasyon); zihnin dikkatini bir nesne üzerinde tutmak veya sabitlemektir.

Dhayana(Meditasyon); sürekli konsantrasyondur.

Samadhi (Sonsuzda Kaybolma); trans veya mutluluk hali, bir öznedede veya ilahi olanla bir olma durumuna ulaşma.

Literatürde hipofiz adenomlu hastalara ilişkin çalışmalar incelendiğinde hastaların yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür (192). Genel olarak akromgeali ve cushing hastalığı olan bireylerin prolaktinoma ve fonksiyonel olmayan adenomlara göre yaşam kalitesinin daha çok etkilendiği belirtilmiştir (11). Buna ilişkin olarak; cushing hastalığına sahip bireylerin mental, fiziksel, genel sağlık ve canlılık, ve sosyal fonksiyonlar açısından olumsuz olarak en çok etkilendiği, özellikle hiperkortikolizmin sebep olduğu, kas yorgunluğu, kas zayıflığı ve cerebral atrofiye sebep olan etkileri dolayısıyla fiziksel durumun diğer hipofiz adenomu gruplarından daha çok olumsuz etkilendiği ifade edilmiştir.

Akromegali hastalarının ise en çok yaşam kalitesinin fiziksel komponentlerinden etkilendikleri, buna bağlı olarak sosyal fonksiyon ve genel sağlıkta da sağlıklı popülasyona kıyasla azalmalar olduğu, ancak ruhsal durumun daha az etkilendiği ifade edilmiştir.

Prolaktinomalı hastalarda ise yaşam enerjisi, sosyal fonksiyon ve mental durumun sağlıklı popülasyona göre olumsuz etkilendiği, öte yandan ise yaşam kalitesinin fiziksel komponentlerinin sağlıklı bireyler ile arasında önemli bir farkın olmadığı ifade edilmiştir.

Fonksiyonel olmayan makroadenomlarda ise fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, duygusal rol ve mental sağlığın sağlıklı bireylere kıyasla etkilenmiş olduğu ifade edilmiştir.

Hipofiz adenomlu bireylerin yaşam kalitelerine ilişkin yapılan çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmaların yoğunlukla, yaşam kalitesi komponentlerini uygulanan tıbbi tedavi ve cerrahi tedavi sonuçları ile ilişkilendirdiği görülmüştür. Buna ek olarak egzersizin yaşam kalitesini iyileştirmede; hem klinik bulgular hem de

biyokimyasal faktörler üzerine olan etkinliği bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığında, bu çalışma; literatürdeki hipofiz adenomlu bireylerde egzersiz uygulamalarını içeren çalışmaların yetersizliği göz önünde bulundurularak, aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın hipofiz adenomlu bireylerde biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesine olan etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik eğitim ile birlikte yapılan kuvvetlendirme eğitimi ve yoganın biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı iş birliği ile gerçekleştirildi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından yönlendirilen hipofiz adenomu tanılı ve dahil edilme kriterlerini karşılayan bireyler dahil edildi.

Çalışmanın yürütülebilmesi için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.12.2020 tarihinde onay alınmış olup karar numarası, 2020/19-08 (KA-180156)'dir.

Araştırmaya dahil edilen bireylerde,

- Gönüllü olmak,
- Hipofiz makroadenomu tanısı almış olmak,
- En az 1 hormon aksı etkilenmiş olmak,
- Karnofsky Performans Skoru 100'ün altında ve 70'in üstünde olmak,
- 18-65 yaş arası olmak,
- Kardiyoloji uzmanı tarafından egzersiz yapmasında engel olmadığına yönelik onay almış olmak kriterleri göz önüne alındı.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise aşağıda belirtildiği gibiydi:

- Kas iskelet sistemi rahatsızlıkları,
- Düzenli egzersiz alışkanlığının olması,
- Ek bir nörolojik hastalığın varlığı,
- Ek bir immunolojik veya romatolojik hastalığın varlığı,

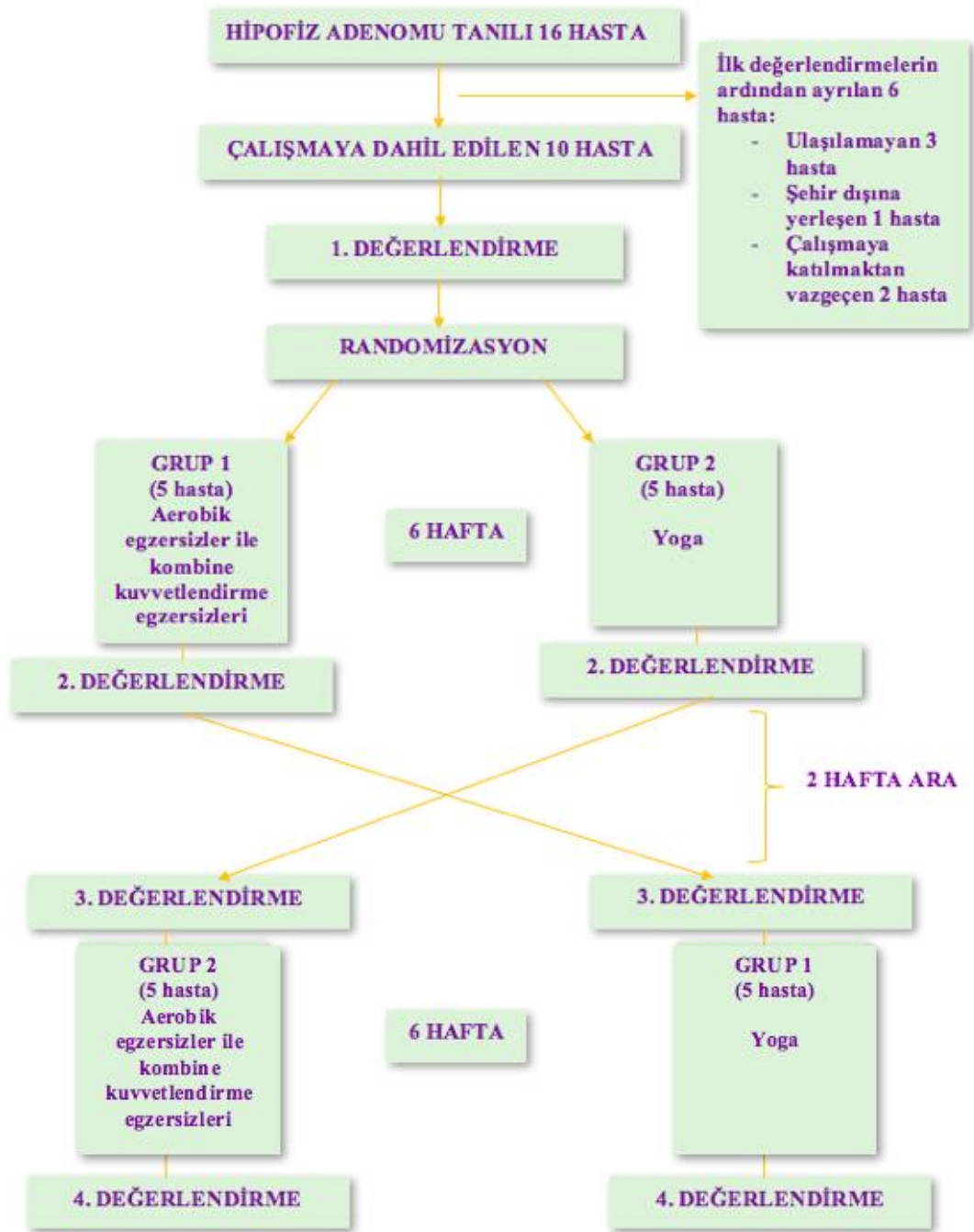
Çalışmaya dahil olan bireylerin tamamı çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve her bir katılımcıya "Aydınlatılmış Gönüllü Onam Formu" imzalatıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Planı

Bu çalışma çapraz geçişli (*cross-over*) bir dizayn ile planlandı. Çalışmaya dahil edilecek birey sayısı çalışmada uygulanacak iki farklı müdahale grubunda, çalışmanın primer sonuç parametrelerinden biri olan IL-6 düzeylerinin klinik olarak anlamlı fark sınırı 11 pg/mL kabul edildiğinde, %5 tip-1 hata ve çift yönlü hipotez tasarımına göre, klinik olarak anlamlı bu farkı %90 çalışma gücü ile tespit edebilecek örneklem büyüklüğünün 8 kişi olması gerektiği hesaplandı. Toplam örneklem büyüklüğü ise %20 yanıtızsızlık oranı ile birlikte 10 kişi olarak belirlenmiştir. Çalışma için örneklem havuzu oluşturulmasına Kasım 2019'da başlanmıştır. Mart 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında koronavirüs pandemisi nedeni ile katılımcı sağlanamıştır. Çalışma hedeflenen birey sayısına ulaşılmasıyla Eylül 2021'de sonlandırılmıştır.

Çalışmaya hipofiz adenomu tanısı ile yönlendirilen dahil edilme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 16 hasta dâhil edildi. 16 hastadan ilk değerlendirmelerden sonra 3 hastaya ulaşılabilmesi, 1 hastanın şehir dışına yerleşmesi ve 2 hastanın da çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi sebebiyle çalışmaya 10 hasta ile devam edildi. Bireyler basit randomizasyon yöntemi ile randomize olarak; aerobik eğitimle birlikte kuvvetlendirme egzersizlerinin uygulandığı 1. Grup ve yoganın uygulandığı 2. Grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 2 haftalık aranın ardından 1. Grup'a yoga 2. Grup'a ise aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri uygulandı. Çalışma dizayn edilirken verilen 2 haftalık araya; Mujika ve ark. (193) ile Chen ve ark. (194) nın, egzersiz yapmaya verilen 14 günlük aranın, kardiyopulmoner fonksiyon, kassal uygunluk, kas kapiller densitesi, kasın ortaya çıkardığı eksentrik kuvvet ve kas lifi kesitsel alanı gibi parametrelerde azalmaya sebep olabileceğini göstermesinden yola çıkılarak karar verilmiştir. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de verilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışma planı

Çalışmaya dahil edilen her bir bireye kardiyopulmoner uygunluk açısından güvenli olabilmesi için çalışma öncesinde kardiyolog tarafından efor testi uygulandı (Şekil 3.2). Ayrıca, Karnofsky Performans Skoru (KPS); bireylerin dahil edilme kriterlerinin belirlenmesinde kullanıldı. KPS’de 100 puan normal, yakınma ve hastalık belirtisi yok anlamına gelirken, 0 puan ölümü göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen

bireylerde KPS puanının en az 70 (70 puan: kendisine bakabilir, normal aktiviteyi sürdürme ve aktif iş yapmada problemler yaşar) olması göz önünde bulunduruldu (20).



Şekil 3.2. Efor testi

Katılımcılara, program başlangıcında, 6. haftada, 2 haftalık aranın ardından ve ikinci 6. haftada aşağıdaki değerlendirmeler uygulandı.

3.2.2. Değerlendirme

Demografik bilgiler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Katılımcıların tanıları, cerrahi üzerinden geçen süre, hipopituitarizm durumu ve hastalığın kontrol altında olup olmamasına ilişkin bilgiler kaydedildi.

Biyokimyasal Analiz

Çalışmamıza katılan tüm bireyler, kan alımı öncesindeki son 12 saat içinde alkol ve kafein tüketmemeleri, rutin tedavileri dışında anti-inflamatuar herhangi bir ilaç almamaları ve egzersiz yapmamaları konusunda uyarıldı. Tüm bireylerden görevli hemşire tarafından antekübital venden jelsiz tüpe 5 mL kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, 3500 devirde (rpm) 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar

analiz gününe kadar -70°C'lik derin dondurucuda saklandı. Alınan örnekler çalışma sonunda Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda analiz edildi.

Biyokimyasal analizde, IL1beta, IL6 ve TNFalfa, olmak üzere 3 adet sitokin incelendi. Bu inceleme için ticari sandviç Enzime Bağlı İmmunosorbent Deneysel (Enzyme Linked Immunosorbent Assay- ELISA) kiti kullanıldı. Testler, "BT Lab-Bioassay Technology Laboratory" firmasına ait Human TNFalfa ELISA, Human IL1beta ELISA ve Human IL-6 ELISA kitinin kullanım talimatlarına uyularak çalışıldı. Üretici tarafından belirlenen, IL6, TNFalfa ve IL1beta için hassasiyet oranları sırasıyla 1.03 ng/mL, 1.52 ng/mL ve 10.07 pg/mL idi.

Fiziksel Performans Değerlendirmesi

Sürekli kalk yürü testi kullanıldı. Sürekli kalk yürü testi için bir sandalye, kronometre ve 3m'lik yürüme alanına ihtiyaç vardır. Test bir sandalyede otururken başlar. Daha sonra birey talimat ile kalkar, normal yürüme hızıyla 3m yürür geri döner ve sandalyeye oturur. Skorum için testin tamamlanma süresi saniye cinsinden kaydedilir (195).

Yaşam Kalitesi ve Yaşam Kalitesi ile İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi; Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi (BKTFD) ile değerlendirildi. BKTFD Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olan beyin kanserli hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde spesifik bir ölçektir. Fiziksel durum, sosyal yaşam ve aile durumu, duygusal durum, faaliyet durumu ve ilave durumları değerlendiren 5 alt başlıktan oluşan bu ölçekte, puanlama 0-184 arası yapılıdır. Toplam puan, her bir alt başlığın puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Yüksek puan, yaşam kalitesinin yüksek olduğu anlamına gelir (196).

Uyku; Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ile değerlendirildi. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi; toplam 24 soru içerir. Bunların 19'u kendini değerlendirme sorusudur, 5'i eş ya da oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. 19. soru puanlamada dikkate alınmaz. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşmaktadır. Her bileşen 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Ölçek toplam

puanı 0-21 arasındadır. Toplam puanının 5 ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini gösterir (197).

Ruhsal durum; Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanıldı. Bu ölçekte toplamda 14 soru bulunmaktadır. Tek sayı numaralı sorular anksiyete, çift sayı numaralı sorular ise depresyonu değerlendirmektedir. Türkçe formun anksiyete için kesme noktası 10, depresyon için 5 olarak belirlenmiştir. Yüksek puan olumsuz durumu temsil etmektedir (198).

Seksüel fonksiyon; Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (KCFI) kullanıldı. Bu anket istek, uyarılma, kayganlık, doyuma ulaşma, memnuniyet ve ağrı olmak üzere 6 kısımdan oluşmaktadır. Her başlık 0 veya 1 ile 5 arasında puanlanmaktadır. 1, 2, 15 ve 16. sorular 1'den 5'e kadar skorlanırken; diğer sorular 0'dan 5'e kadar skorlanır. Tüm alanların toplam skoru 2 ila 36 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar normal cinsel fonksiyonun göstergesidir (199).

Yorgunluk; Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirildi. YŞÖ 9 maddeden oluşmaktadır. Her madde 1 den 7 ye kadar derecelendirilmiştir. Sorulan duruma kesinlikle katılmama 1, kesinlikle katılma 7 ile belirlenmiştir. Her durum için elde edilen puanların tümü toplanarak dokuza bölündüğünde elde edilen skor YŞÖ skorudur. Elde edilen skor 4 ve üstü olanlar yorgun olarak kabul edilir (200).

Kognitif fonksiyonlar; Montreal Kognitif Fonksiyon Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment-MOCA) kullanıldı. Dikkat ve dikkati yoğunlaştırma, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Uygulama süresi ortalama 10 dakika olan MOCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. 12 yıldan daha az eğitim süresi olan bireylere 1 puan eklenir. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan Türk toplumunda normal olarak değerlendirilir (201).

3.2.3. Egzersiz Programı

Çalışmada 1. Grup'a aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve 2. Grup'a yoga ile başlandı. Daha sonra 1. Grup'a yoga, 2. Grup'a ise aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri uygulandı. Aerobik egzersizler ve kuvvetlendirme egzersizleri haftada 3 gün her bir seans 1 saat sürecek

şekilde; yoga ise yine aynı şekilde haftada 3 gün, 1'er saatlik seanslar şeklinde uygulandı (Şekil 3.3a ve Şekil 3.3b).



Şekil 3.3a. Aerobik eğitim



Şekil 3.3b. Yoga

Aerobik Egzersiz Eğitimi ve Kuvvetlendirme Egzersizleri

Aerobik egzersiz eğitimi 6 hafta boyunca haftada 3 gün 30 dakika süresinde maksimal kap hızının %50-70'ini geçmeyecek şekilde koşu bandı üzerinde uygulandı. Katılımcıların tamamı düzenli egzersiz alışkanlığı olmayan sedanter bireylerdi. Aerobik egzersizlerin yoğunluğu; “(220-yaş) x kalp hızı yüzdesi” denkleminde yararlanılarak bireysel olarak belirlendi. Egzersiz başlangıcında; hastaların tansiyon, kalp hızı, oksijen saturasyonu ölçüldü. Güvenlik önlemi olarak, koşu bandının yanına tabure yerleştirildi ve acil koşu bandının acil durum mandalı takıldı. Katılımcıların hastalık grubu göz önüne alınarak ara öğün ve su hazırlandı. Katılımcıların nabız ölçümü için göğüs bandı ve saati takıldı. Egzersiz süresince her 5 dakikada nabız ölçümleri takip edildi. Koşu bandı üzerinde 1-3 dk ısınma, 20-25 dk submaksimal kalp hızında yüklenme ile egzersiz ve 1-3 dk soğuma olmak üzere uygulama yapıldı. Egzersizin ardından hastalar tabureye oturtuldu, 5 dakika boyunca gözlemlendi. Tansiyon, kalp hızı, oksijen saturasyonu ve Modifiye Borg Skalası'na göre yorgunluk seviyeleri ölçüldü.

Kuvvetlendirme egzersizleri: Aerobik egzersiz tamamlandıktan sonra, hastaların kalp hızı ve tansiyon değerleri egzersiz öncesi değerlere dönünceye kadar verilen dinlenmenin ardından kuvvetlendirme egzersizlerine geçildi. Bu egzersizler, alt ekstremita ve büyük kas grupları için kalistenik egzersizler; üst ekstremita kas grupları için ise kişiye uygun ağırlıklar kullanılarak uygulandı.

İlerleyici yükleme prensibinden yola çıkılarak her hafta egzersizlerin yoğunluğu düzenlendi. Yapılan egzersizlerin yoğunluğu belirlenirken; katılımcıların sedanter olması, daha önce düzenli egzersiz yapmamış olmaları ve literatürde daha önce hipofiz adenomlu hastalarda kuvvetlendirme egzersizleri esnasında uygulanabilecek protokollere rastlanmadığından; ağırlık kullanılarak yapılan egzersizlerin yoğunluğu 1 maksimum tekrarın %50'sini aşmayacak şekilde belirlendi. Kalistenik egzersizlerin yoğunluğu ise katılımcıların egzersiz esnasında, kalp hızlarının maksimal kalp hızının %50-70'ini geçmeyecek tekrarda olmasına dikkat edilerek tekrar ve set sayısı oluşturularak belirlendi (Şekil 3.4).

Egzersizlerin ardından soğuma kısmı için hedeflenen büyük kas gruplarını içeren germeler uygulanarak seans sonlandırıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.4. Kuvvetlendirme egzersizlerine örnekler



Şekil 3.4. (Devam) Kuvvetlendirme egzersizlerine örnekler

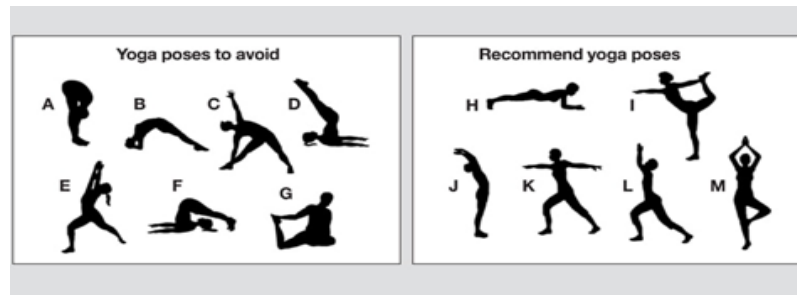


Şekil 3.5. Soğuma egzersizlerine örnekler

Yoga

Hipofiz adenomlu bireylerde yoganın kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple, çalışmamızda uygun yoga uygulamaları; (1) MAYO

Klinik tarafından yayınlanan bir bültende Sfeir ve ark. (202) 2018 yılında yaptığı ve özellikler vertebral kompresyon kırığı riskini artıran pozisyonları belirlediği ve risk altındaki hastalarda kaçınılması gereken bir dizi yoga pozunu belirttiği çalışması (Şekil 3.6); (2) hipofiz adenomlu bireylerin özellikle kas iskelet sistemine (fonksiyonel kas kuvveti kaybı, artmış osteoporoz riski) ait komorbiditeleri ve yorgunluk, enerji seviyesinde azalma ve fiziksel performansın azalması gibi klinik bulguların varlığı; ve (3) klinik uygulamalarımızın getirdiği tecrübeler göz önünde bulundurularak bu çalışma için özel olarak oluşturulmuştur.



Şekil 3.6. Sfeir ve ark. (2018) tarafından önerilen ve kaçınılması gereken yoga pozları (202)

Yoga uygulaması; nefes kontrolü, postür düzgünlüğü ve gövde stabilizasyonu temel alınarak, haftada 3 gün, 6 hafta boyunca; pranayama (nefes), farklı asanalar (duruş), meditasyon ve gevşeme tekniklerinden oluşan ve 1 saat süren yoga seansı şeklinde uygulandı.

Her bir seansın temel yapısı 1) ısınma (nefes egzersizleri ve germe hareketleri), 2) kuvvet, denge, eklem hareket açıklığı ve mobiliteye yönelik asanaları içeren egzersiz uygulamaları ve 3) soğuma (gevşeme ve meditasyon) şeklinde oluşturuldu.

Her bir seansa nefes egzersizleri ve germe egzersizleri ile başlandı.



Sukhasana

Parsva Sukhasana

Şekil 3.7. Isınma (nefes egzersizleri ve germeler)ya yönelik yoga uygulamalarına örnekler

Ardından, sırtüstü, oturma, emekleme ve ayakta duruş pozisyonunda gövde stabilizasyonun elde edilebilmesi için derin gövde kaslarının aktivasyonu taktik, geleneksel geri bildirim yoluyla sağlandı. Bu aşamada hastaların nötral spinal postürü sağlayabilmeleri adına “göbeğin hafifçe yukarı ve içe doğru çekmeleri”, “göğsün yukarı kaldırılması”, “çenenin hafifçe içe ve geriye doğru çekilmesi”, her iki kürek kemiğinin birbirine ve aşağı doğru itmeleri, ve her iki ayak tabanına ve kalçaya eşit oranda ağırlık verilmesi sözel ve taktik yolla öğretilerek ve kontrol edilerek başlandı. Ardından kuvvet, eklem açıklığı, mobilite, denge ve esneklik içeren asanalara geçiş yapıldı. Asanalar seçilirken, omurgayı korumak adına, gövde stabilizasyonunun korunması önemli olduğu için hastalara sık sık bu yönde kontroller sağlandı. Aşırı fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon içeren asanalar bu hastalık grubuna özel olarak modifiye edilerek uygulandı.

Asanalar farklı ambulasyon seviyelerine göre düzenlendi. Genel olarak oturma, emekleme, ayağa kalkma şeklinde veya tam tersi yönde ilerledi. Gövde stabilizasyonu, kuvvet, denge ve mobiliteye yönelik asanalar, nefes ile kombine olarak uygulandı (Şekil 3.8., Şekil 3.9., Şekil 3.10.).



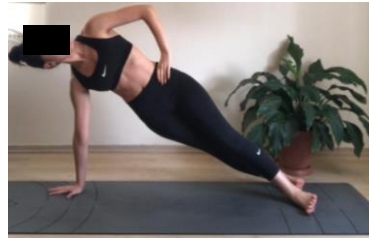
Bharmasana



Dandayamana Bharmasana



Navasana



Vasisthasana



Phalakasana I (modifiye edilmiş)



Setu Bandha Sarvangasana



Utkatasana



Virabhadrasana III (modifiye edilmiş)

Şekil 3.8. Gövde stabilizasyonuna yönelik yoga uygulamalarına örnekler



Uttana shishosana

Bhujangasana

Kapotasana



Adho mukha shavasana



Uttanasana



Uttasana (modifiye)

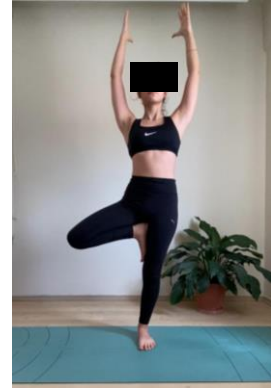
Şekil 3.9. Mobilite ve eklem hareket açıklığına yönelik yoga uygulamaları



Utkata konasana



Virabhadrasana 2



Vrksasana

Şekil 3.10. Kuvvet ve dengeye yönelik yoga uygulamalarına örnekler

Seans soğuma ve meditasyon ile sonlandırıldı (Şekil 3.11.)



Shavasana

Şekil 3.11. Meditasyon ve gevşeme ile yoga seansının sonlandırılması

3.3. İstatiksel yöntem

İstatistik analiz için IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc, Chicago, ABD) programı kullanıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma ($X \pm SS$), ortanca (min-maks) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Başlangıç değerleri tedavi sırasına (grup 1 ve grup 2) göre karşılaştırıldı. Bağımsız grupların, randomize olarak gruplara atanmasının kontrolünü yapmak için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Çalışma çapraz geçişli tasarım olarak planlandığı ve normal dağılım göstermediği için, önce arınma etkisi birinci ve üçüncü değerlendirmeler arasında “Wilcoxon Testi” ile değerlendirildi. Tüm verilerde arınma etkisi olduğu için gruplar birleştirilmiştir. Egzersiz gruplarının zaman içindeki değişimlerini değerlendirmek için yine “Wilcoxon Testi” testi kullanıldı. Tüm bulgularda anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hipofiz adenomu sebebiyle cerrahi geçirmiş ve Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ve egzersiz programı için tarafımıza yönlendirilen bireylerin dahil edildiği randomize çapraz geçişli (cross-over) bu çalışma her bir grupta 5'er kişi olmak üzere toplam 10 kişi ile gerçekleştirildi.

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait demografik özellikler Tablo 4.1.'de gösterildiği şekildedir. Çalışmaya dahil edilen bütün katılımcıların cinsiyeti kadındı. Her iki gruba da dahil edilen bireylerin fiziksel özellikleri benzerdi ve istatistiksel olarak gruplar arasında bir fark yoktu (Tablo 4.1) ($p>0,05$). Ayrıca, hastaların tamamının Karnofsky Performans değerleri 100'dü.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tamamı opere olmuş bireylerden oluşmaktaydı. Bireylerin tanı dağılımları ve çalışmaya dahil edildiklerinden itibaren cerrahi üzerinden geçen ortalama süre Tablo 4.2.'de gösterildiği gibidir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin hiçbirinde hipopituitarizm tablosu gözlenmedi ve katılımcıların tamamının hastalığı ilaçlı ve ilaçsız olmak üzere kontrol altındaydı. Aerobik egzersiz grubunda sadece iki hastanın ilaç kullanımını devam ettirmekteydi.

Tablo 4.1. Katılımcıların fiziksel özellikleri

	1.grup (n=5) median(IQR)	2. grup (n=5) median(IQR)	p
Yaş (yıl)	55 (40-62)	40 (32-52)	0,310
Boy (m)	1,60 (1.50-1.65)	1,65 (1.62-1.69)	0,095
Kilo (kg)	65 (53-73)	55 (53-60)	0,310
VKİ (k/m ²)	28,1(19.6-30.6)	20,20 (18,75-22,7)	0,222

Mann-Whitney U Testi. Birinci grup: Başlangıç grubu aerobik+kuvvetlendirme eğitimi. İkinci grup: Başlangıç grubu yoga

Tablo 4.2. Katılımcıların tanılarının grup dağılımları ve cerrahi üzerinden geçen süre

Tanı	1. grup (n=5)		2. grup (n=5)		p
	n	%	n	%	
Prolaktinoma	1	20	1	20	0,199 ^a
Akromegali	3	60	2	40	
Plirohormonal	-	-	1	20	
FSH salgılayan	-	-	1	20	
Cushing hastalığı	1	20	-	-	
	X±SS		X±SS		
Cerrahi üzerinden geçen süre (yıl)	6,8±2,48		5,8±1,30		0,449 ^b

X±SS: ortalama, standart sapma, ^aFisher kesin ki-kare testi. ^bMann-Whitney U Testi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin biyokimyasal faktörlere ilişkin başlangıç değerleri Tablo 4.3' de gösterildiği gibidir. Her iki grubun IL6, IL1 beta ve TNF alfa başlangıç düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.3. Katılımcıların başlangıç IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeyleri

	1. Grup (n=5) Median(IQR)	2. Grup (n=5) Median(IQR)	p
IL6 (ng/ml)	0,2(0,06-1,47)	0,10(0,09-0,62)	>0,999
IL1beta (pg/ml)	3,95(0,99-8,42)	1,9(1,72-6,24)	>0,999
	(n=4)	(n=3)	
TNFalfa (ng/ml)**	0,24(0,15-0,53)	0,19(0,18-0,28)	>0,999

Mann-Whitney U Testi.

** Sayısal veriye dönüştürülemeyecek kadar yüksek seviyede sonuçlar elde edildiğinden 1. Grup'tan 1; 2. Grup'tan 2 katılımcının TNFalfa seviyeleri hesaplanamamıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin fiziksel performans değerlendirmesine ilişkin başlangıç değerleri Tablo 4.4' de verildiği gibidir. Her iki grupta başlangıç fiziksel performans değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.4. Katılımcıların fiziksel performans değerlendirmesine ilişkin başlangıç değerleri

Fiziksel performans	1. Grup (n=5) Median(IQR)	2. Grup (n=5) Median(IQR)	p
Sürekli Kalk Yürü Testi (sn)	12,4 (10,80-13,51)	10,12 (9,08-10,80)	0,095

Mann-Whitney U Testi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşam kalitesine ilişkin parametrelerin başlangıç değerleri Tablo 4.5’ de gösterildiği gibidir. İki grup da yaşam kalitesi ve ilişkili parametreler açısından birbirine benzer özellikteydi ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Katılımcıların yaşam kalitesine ilişkin parametrelerde başlangıç değerleri

	1. Grup (n=5) Median (IQR)	2. Grup (n=5) Median (IQR)	p
Yaşam kalitesi (BKFTD)	132 (111-141,5)	117 (113-163)	>0.999
Uyku (PUKI)	8 (4,50-11)	4 (3,50-6)	0,222
Yorgunluk (YŞÖ)	5,50 (5,1-6,35)	6 (4,05-6,7)	>0.999
Anksiyete (HAD)	10 (6-14,5)	10 (7-12)	0,841
Depresyon (HAD)	10 (4,5-11,5)	4 (3-12)	0,310
Cinsel fonksiyonlar (KCFI)	0 (0-18)	38 (1,5-59)	0,095
Kognitif fonksiyonlar (MOCA)	19 (17,5-21,5)	24 (22-27)	0,115

Mann-Whitney U testi. BKFTD: Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi. PUKI: Pittsburg uyku Kalitesi İndeksi. HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği. KCFI: Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi. MOCA: Monreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

4.2. Araştırma sonuçları

Çalışmamızda her iki grupta da egzersiz uygulamaları arasında iki haftalık bir ara verildi. Bu aranın, uygulanan egzersiz programının etkisinden arınmak için yeterli olup olmadığını görmek amacıyla, her iki grubun birinci ve üçüncü değerlendirmeleri arasında herhangi bir fark olup olmadığı incelendi. İnceleme sonunda, değerlendirilen parametrelerin tümünde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6, 4.7). Bu durum, iki haftalık aranın arınma etkisi oluşması açısından yeterli olduğu anlamına gelmektedir.

Tablo 4.6. Birinci grup için arınma etkisi

	1. değerlendirme Median (IQR)	3. değerlendirme Median (IQR)	p
IL6 (ng/ml)	0,20 (0,06-1,47)	0,21 (0,007-2,60)	0,125
IL1beta (pg/ml)	3,95 (0,99-8,42)	4,41 (0,98-5,60)	0,625
TNFalfa (ng/ml)	0,24 (0,15-0,53)	0,23(0,15-0,51)	0,625
Sürelili Kalk Yürü Testi (sn)	12,4 (10,80-13,51)	11,98 (10,71-12,78)	0,313
Yaşam kalitesi (BKFTD)	132 (111-141,5)	152 (70,5-152,5)	0,875
Uyku (PUKI)	8 (4,50-11)	5 (3-7,5)	0,115
Yorgunluk (YŞÖ)	5,50 (5,1-6,35)	5,5 (3,55-6)	0,313
Anksiyete (HAD)	10 (6-14,5)	8 (6-13,5)	>0,999
Depresyon (HAD)	10 (4,5-11,5)	5 (4-11,5)	0,688
Cinsel fonksiyon (KCFI)	0 (0-18)	0 (0-39)	>0,999
Kognitif fonksiyon (MOCA)	19 (17,5-21,5)	21 (20-26)	0,063

Wilcoxon testi. BKFTD: Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi. PUKI: Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi. HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği. KCFI: Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi. MOCA: Monreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

Tablo 4.7. İkinci grup için arınma etkisi

	1. değerlendirme median (IQR)	3. değerlendirme median (IQR)	p
IL6 (ng/ml)	0,10 (0,09-0,62)	0,09 (0,089-0,56)	0,438
IL1beta (pg/ml)	1,90 (1,72-6,24)	1,92 (1,47-10,64)	0,625
TNFalfa (ng/ml)	0,19 (0,18-0,28)	0,17 (0,15-0,18)	0,250
Sürelili Kalk Yürü Testi (sn)	10,12 (9,08-10,80)	9,72 (9,23-12)	0,813
Yaşam kalitesi (BKFTD)	117 (113-163)	147 (124-178,5)	0,063
Uyku (PUKI)	4 (3,50-6)	3 (2-4)	0,500
Yorgunluk (YŞÖ)	6 (4,05-6,7)	4 (3,85-5,90)	0,438
Anksiyete (HAD)	10 (7-12)	8 (6-11,50)	0,625
Depresyon (HAD)	4 (3-12)	1 (0,5-13,50)	0,375
Cinsel fonksiyon (KCFI)	38 (1,5-59)	37 (0-72,5)	0,875
Kognitif fonksiyon (MOCA)	24 (22-27)	26 (23,5-30)	0,125

Wilcoxon testi. BKFTD: Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi. PUKI: Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi. HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği. KCFI: Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi. MOCA: Monreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

Yapılan değerlendirmelere göre tüm parametrelerde arınma etkisi olduğu için grupların verileri birleştirilmiş ve sonraki analizler bu doğrultuda yapılmıştır.

Aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın biyokimyasal faktörler üzerine etkisine bakıldığında uygulama öncesi ve sonrası IL6, IL1 beta ve TNF alfa düzeyleri açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın tedavi öncesi ve sonrası IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeylerinin karşılaştırılması

		Uygulama öncesi (n=10) ($\bar{X}\pm SS$)	Uygulama sonrası (n=10) ($\bar{X}\pm SS$)	p
IL6 (ng/ml)	Aerobik+ kuvvetlendirme	0,88±1,65	0,65±1,06	0,285
	Yoga	0,29±0,34	0,29±0,28	0,139
IL1beta (pg/ml)	Aerobik+ kuvvetlendirme	21,12±35,33	8,60±11,38	0,799
	Yoga	5,97±5,94	23,85±42,84	0,139
TNFalfa (ng/ml)	Aerobik+ kuvvetlendirme	0,30±0,19	0,93±1,87	0,123
	Yoga	0,20±0,05	0,18±0,01	0,463

Wilcoxon testi.

Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın fiziksel performans üzerine etkisine bakıldığında sadece aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin fiziksel performansı artırmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,017$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoga öncesi ve sonrası fiziksel performans sonuçlarının karşılaştırılması

Fiziksel performans		Uygulama öncesi (n=10) ($\bar{X}\pm SS$)	Uygulama sonrası (n=10) ($\bar{X}\pm SS$)	p
Sürekli Kalk Yürü Testi (sn)	Aerobik+ kuvvetlendirme	11,99±1,35	11,43±0,97	0,017*
	Yoga	10,05±1,02	9,81±1,09	0,139

X±SS: Ortalama±Standart sapma. * $p<0,05$. Wilcoxon testi

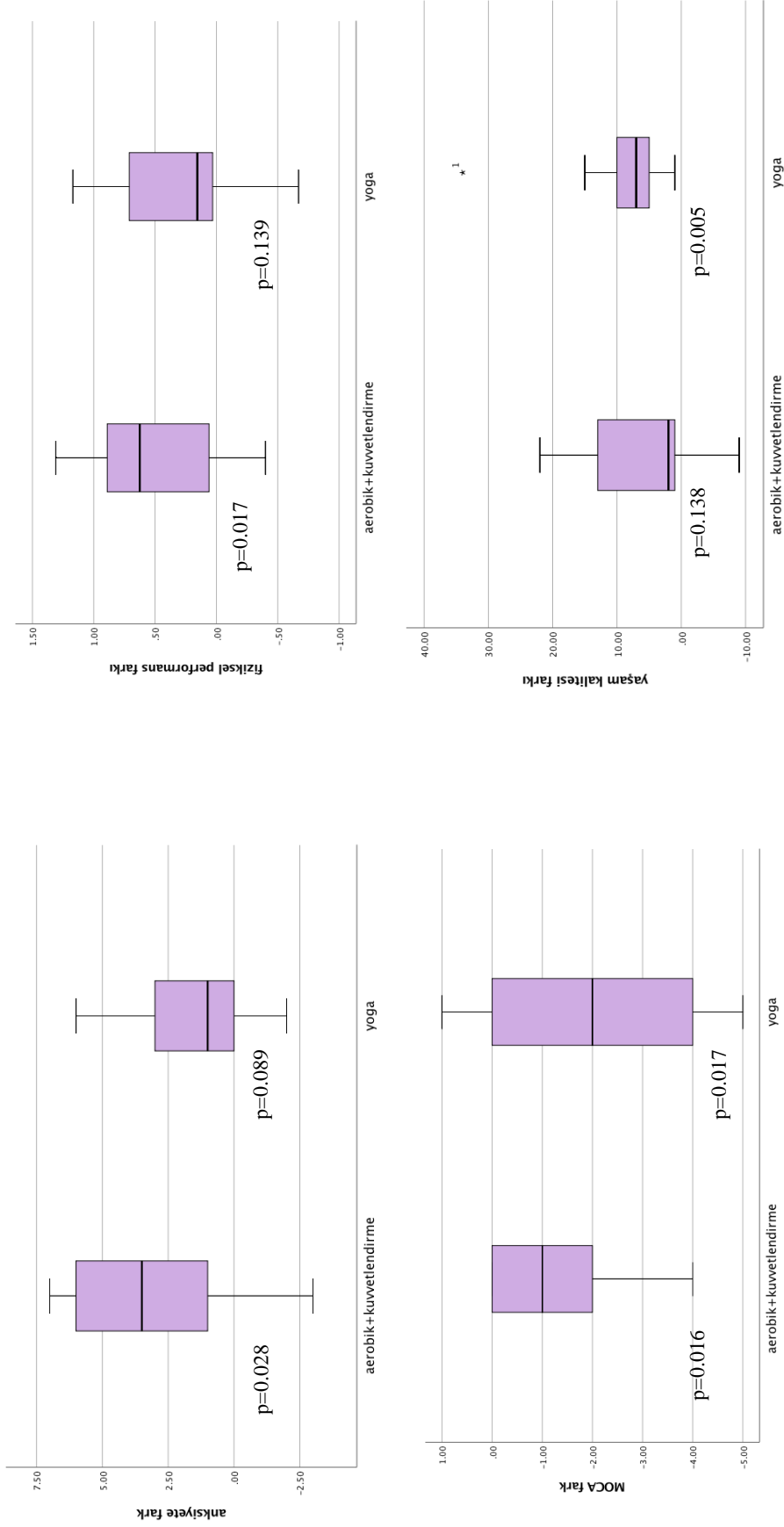
Elde edilen sonuçları vaka düzeyinde incelediğimizde; fiziksel performansı artan hastaların yüzdesi aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinde ve yogada %80 idi.

Yaşam kalitesi ve ilişkili parametrelere gelindiğinde ise; yoganın, BKFTD skorunu yükselterek yaşam kalitesini ve MOCA skorunu yükselterek kognitif fonksiyonları artırdığı (p değerleri sırasıyla 0,005 ve 0,017), aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin ise anksiyeteyi azalttığı ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiği (p değerleri sırasıyla 0,028 ve 0,016) görülmüştür (Tablo 4.10, Şekil 4.1.).

Tablo 4.10. Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoga öncesi ve sonrası yaşam kalitesi ve ilişkili parametrelerin sonuçlarının karşılaştırılması

		Uygulama öncesi	Uygulama sonrası	p
Yaşam kalitesi (BKFTD)	Aerobik+ kuvvetlendirme	133,5±18,63	138,50±14,90	0,138
	Yoga	142,10±27,55	151,80±24,10	0,005*
Uyku (PUKI)	Aerobik+ kuvvetlendirme	6,50±3,30	5,20±2,73	0,686
	Yoga	3,80±1,75	3,36±1,79	0,310
Yorgunluk (YŞÖ)	Aerobik+ kuvvetlendirme	5,30±1,04	4,41±1,34	0,066
	Yoga	5,11±1,26	4,33±1,12	0,097
Anksiyete (HAD)	Aerobik+ kuvvetlendirme	9,83±3,96	6,70±3,91	0,028*
	Yoga	9,10±3,10	7,70±1,94	0,089
Depresyon (HAD)	Aerobik+ kuvvetlendirme	7,80±3,70	7,30±4,66	0,551
	Yoga	6,30±6,36	5,10±4,66	0,086
Cinsel fonksiyon (KCFI)	Aerobik+ kuvvetlendirme	11,40±25,99	15,70±33,09	0,317
	Yoga	34,10±31,49	40,30±35,72	0,075
Kognitif fonksiyon (MOCA)	Aerobik+ kuvvetlendirme	21±30,12	22,40±3,86	0,016*
	Yoga	25,50±3,74	27,60±1,77	0,017*

*p<0,05, Wilcoxon testi BKFTD: Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi. PUKI: Pittsburg uyku Kalitesi İndeksi. HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği. KCFI: Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi. MOCA: Monreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği



Şekil 4.1. Her iki egzersiz yaklaşımı öncesi anksiyete, fiziksel performans, kognitif fonksiyonlar ve yaşam kalitesi değerlerinin farklarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Hipofiz adenomu tanılı hastalarda iki farklı egzersiz programının biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği çapraz geçiş dizaynı bu çalışmanın sonucunda; aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın eğitim sonrası serum IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeylerini değiştirmedini; aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin fiziksel performansı artırmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yoganın, kognitif fonksiyonları ve yaşam kalitesini geliştirdiği, aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin ise anksiyeteyi azalttığı ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiği belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri incelendiğinde, bu yönde özel bir dahil edilme kriteri olmamasına rağmen katılımcıların tamamının kadın olduğu ve katılımcıların yaş dağılımı incelendiğinde ise yaş ortalamasının 4. ve 5. dekatlarda olduğu görölmektedir. Literatür incelendiğinde cinsiyet dağılımı açısından yaşamın ilk otuz yılında hipofiz adenomları kadınlarda daha sık görölmürken, sonraki yıllarda erkeklerde daha sık görölmekte ve gecikmiş tanıya bağlı olarak erkeklerde tümör boyutunun daha da büyük olabileceği de bilinmektedir (203).

Çalışmaya katılan bireylerin tanıları incelendiğinde ise çoğunluğun akromegali tanısı aldığı görölmektedir. Bireylerin çalışmaya katılmayı kabul etmelerinde literatürün de desteklediği gibi akromegalinin yaşam kalitesinin en çok etkilendiği, yine çok ön planda olmasa da prolaktinoma tanılı hastaların da yaşam kalitesinin özellikle sosyal ve ruhsal komponentlerinde yaşadıkları sıkıntıların varlığı ile açıklanabilir.

Cerrahinin ardından devam eden yaşam kalitesine ilişkin sıkıntıların varlığı literatürde bildirilmiştir (204). Bu konuda medikal ve cerrahi tedavi etkinliği ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da egzersiz tedavisi etkinliği ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Ameliyat süresinden bu yana geçen sürenin ortalaması da incelendiğinde bizlere bu çalışmanın planlanmasının ne kadar yerinde olduğunu göstermektedir.

Biyokimyasal faktörler

Interlökin 6, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikler gösteren bir sitokindir (205). IL6'nın, hipofiz tümörünün oluşumunda yer aldığı ancak; üstlendiği

farklı roller ile de hipofiz tümörünün malignite geliştirmesine engel olduğu düşünülmektedir (101). IL6 farklı görev ve etkileri ile kendisine egzersiz çalışmalarında da yer bulmuştur. Akut, uzun süreli ve zorlayıcı egzersizin hemen ardından kandaki IL6 seviyelerinde artış olmakta, fakat bu artışın pro-inflamatuar bir karakter taşımaktan uzak olup, antiinflamatuvar süreçleri tetiklediği bilinmektedir (108, 121). Egzersiz esnasında kasılan kas lifleri, IL6'yı üretir ve serbest bırakır. Kas liflerinden salgılanan IL6, lipoliz, karaciğerde glikojenin glukozaya dönüşümü; kanda TNFalfa'nın düşüşü; antiinflamatuvar sitokinlerin yükselmesini sağlama yoluyla antiinflamatuvar işlevini yerine getirir (129-131).

TNFalfa vücutta adipoz dokuda depolanan ve özellikle kalp hastalıkları gibi kronik hastalık süreçlerinde negatif etkiler barındıran bir sitokin olarak, vücutta fazla oranlarda bulunması otoimmün hastalıklar, kanser ve kronik inflamasyon bakımından olumsuzluk göstergesidir (206, 207). TNFalfa hem merkezi sinir sistemi hem de periferik inflamasyonda proinflamatuvar bir role sahiptir (137, 208).

IL1beta önemli bir proinflamatuvar stokin olması sebebiyle kandaki yüksek konsantrasyonları inflamasyona işaret etmektedir. Aynı zamanda kronik inflamasyonda ve nörodejeneratif hastalıklarda merkezi sinir sistemindeki inflamasyonun varlığını gösteren bir roldedir (209).

Egzersiz yaklaşımlarının farklı popülasyonlarda proinflamatuvar sitokinlerin kandaki seviyelerine olan etkilerinin incelendiği birçok farklı çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında egzersiz yaklaşımları bu sitokinlerde bir değişim meydana getirirken (26, 210-212), bir kısmında ise herhangi bir değişiklik oluşmadığı (213-217) ifade edilmiştir. Ancak hipofiz adenomlu bireylerde IL6, IL1beta ve TNFalfa seviyelerinin egzersiz ile değişiminin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ile yoganın IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeylerini değiştirmediği görüldü. Çalışmamız hipofiz adenomlu hastalarda egzersiz ve sitokin ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olmasından dolayı, bu inflamatuvar sitokinler, hem proinflamatuvar karakterleri hem de egzersiz çalışmalarında sıklıkla kullanılması sebebi ile tercih edilmiştir. Aralarında sebep-sonuç veya doğrusal bir ilişki olabilecek IL-1ra ve sTNF-R ve IL10 gibi antiinflamatuvar sitokinler ve CRP gibi inflamasyon ile ilişkili başka faktörler değerlendirilmemiştir. Bu durumda çalışmamızda primer parametrelerde bir

değişkenlik olmamasına rağmen, aralarındaki ilişkiden dolayı bu sekonder parametrelerde değişiklik olmuş olabilir. Bu durum hakkında yorum yapabilmek için yeterli veriye sahip olmamakla birlikte bu çalışmanın öncülüğünde antiinflamatuvar sitokinler ile TNFalfa ve IL6 ile yakın ilişkili olan CRP'nin de değerlendirilmesinin uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, kronik hastalıkların bir kısmı incelendiğinde aterosklerozis ve koroner arter hastalıkları CRP, IL6, TNFalfa'nın artmış seviyeleri ile ilişkili iken (218); yüksek tansiyon ve kalp yetmezliği CRP, IL-6, TNFalfa ve IL-1beta (219); diyabet, metabolik sendrom ve obezitenin ise IL6 ve CRP ile ilişki olduğu ifade edilmiştir (220). Hipofiz adenomlu hastalarda hastalığa spesifik mediatör çalışılmadığı için ileriki çalışmalarda bu hastalığa spesifik karakterde sitokinlerin incelenmesinin egzersiz çalışmalarının etkinliğini göstermek açısından daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde farklı hastalık grupları ile yapılan egzersiz yaklaşımlarının bu proinflamatuvar sitokinleri azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (216, 221-223). Bu hastalıklarda genel olarak kronik sistemik inflamasyon ile yüksek sitokin seviyelerinin varlığından söz edilmekte ve yüksek olan sitokin değerlerinin egzersizle düşüşünün daha belirgin olduğu görülmektedir (221). Buradan hareketle hipofiz adenomlu hastalarda bu değerlerin daha etkili yorumlanabilmesi için sağlıklı, cerrahi geçirmiş ve cerrahi geçirmemiş gibi sitokin düzeyini etkileyebilecek faktörlerin etkisini en aza indiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Egzersiz yoğunluğu da sitokin seviyelerinin değişimi için önemli bir faktördür. Buna göre 1 saat süren maksimal oksijen tüketiminin %85'inde elit atletler ile yapılan bir çalışmada egzersizin ardından 1 saat sonra yapılan değerlendirmede antiinflamatuvar sitokinlerin kandaki seviyelerinin arttığı ifade edilmiştir (104). Buna ek olarak, 3 ay boyunca uygulanan orta şiddetli ve düşük şiddetli aerobik egzersizlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek şiddetli (maksimal kalp hızının %65-75'i) aerobik egzersizlerin proinflamatuvar sitokinlerin düşüşünü sağladığı ifade edilmiştir (224). Çalışmamızda hipofiz adenomlu hastalarda daha önce yapılan egzersiz yoğunluğuna yönelik bir protokol olmadığı için yoğunluk submaksimal oranda tutulmuştur. Literatürdeki bilgiler ışığında bu yoğunluk biyokimyasal faktörlerdeki değişimi görebilmek için yeterli olmamış olabilir.

Buna ek olarak, IL6'nın antiinflamatuvar karakterinin hem antiinflamatuvar sitokin salınımını artırmak, hem de TNFalfa salgısını baskılamak yolu ile yaptığı bilinmektedir (128). Bu sebeple TNFalfa seviyelerinde değişim olmaması, IL6'nın seviyeleri değişmediği için TNFalfa'nın değişim mekanizmalarını değiştirmemiş olması ile ilişkilendirilebilir.

Yoga ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalar, yoganın sitokin seviyelerine etki etmediğini (217, 225), bazı çalışmalar da düşüşler meydana getirdiğini bildirmektedir (26, 226). Buna göre yoga ile ilgili olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin kandaki seviyelerinin düşüş mekanizmalarına ilişkin bazı yorumlar yapılmıştır. Yukarıda belirtildiği üzere aerobik karakterde egzersizin sitokinler ile olan ilişkisi ile ilgili olarak bir çok olası mekanizma (egzersiz yoğunluğu, süresi, şiddeti vs.) mevcuttur. Fakat yoganın bu süreci nasıl oluşturduğuna ilişkin mekanizmalar ile ilgili kesin bir söylem mevcut değildir. Sıradan bir yoga seansı, karakteristik olarak, yukarıda belirtilen özellikleri taşımayabilir. Buna rağmen, inflamatuvar sitokinlerdeki düşüşe ilişkin olarak sorumlu mekanizmanın strese bağlı faktörlerin kandaki inflamatuvar sitokinleri artırdığı yoganın ise stresi azaltarak bu seviyeleri düşürdüğü, olası bir mekanizma olarak yer almaktadır (26, 27). İkinci bir mekanizma olarak ise yoganın sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri ifade edilmiştir. Buna göre yoganın sempatik sinir sistemini uyaran mekanizmaları proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini engellediği gösterilmiştir (216). Ayrıca yoga glikokortikoid reseptörleri içeren genlerin uyarılmasını sağlamakta (216), bu genlerin ekspresyonunun düşüşünün ise kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Çalışmamızda stresin ölçüldüğü herhangi bir parametrenin olmaması, düşük yoğunluğun sempatik sinir sistemini uyarma, glikokortikoid seviyelerini etkileme veya sitokinlerde meydana gelmesi beklenen düşüşü uyaramamış olabilme ihtimali, öncesinde hastalardaki inflamatuvar sürecin belli olmaması ve hipofiz adenomuna spesifik sitokinlerin tanımlanmamış olması sonuçlarımızda bir değişim olmamasını açıklayabilir.

Dolayısıyla, IL6, IL1beta ve TNF alfa ve egzersiz arasındaki ilişki hipofiz adenomlu hastalarda araştırılması gereken bir konu olarak görünmektedir. Çalışmamızın, hipofiz hastalarında egzersizin serum IL6, IL1beta ve TNFalfa düzeyine etkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle bu konu ile ilgili yapılacak ileriki çalışmalara yol göstereceğini düşünmekteyiz. Bu etkiyi daha iyi anlamak için

serum, idrar, BOS, kas örneği gibi farklı hücresel kaynaklardan alınan örneklerin incelendiği, farklı egzersiz tiplerinin karşılaştırıldığı, eğitim sırasında ve sonrasında daha sık IL6, IL1beta ve TNF alfa düzeyinin değerlendirildiği, biyokimyasal faktörleri etkileyebilecek bireysel faktörlerin kontrol altına alındığı ve daha fazla katılımcıyı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fiziksel performans

Fiziksel performans, kognitif, emosyonel ve sosyal komponentleri içeren kişinin sağlık halinin göstergelerinden biridir. Fiziksel performans, alt ve üst ekstremitelerde kas kuvveti ve endüransı, akciğer kapasitesi, denge, hız ve kognitif fonksiyon gibi bir çok bileşenden oluşur. (227). Fiziksel fonksiyonların yerine getirilmesinde, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın elde edilmesi ve korunmasında büyük önem taşımaktadır.

Literatür incelendiğinde özellikle akromegali ve cushing hastalarının yaşam kalitesine ilişkin fiziksel komponentlerinde bir etkilenim yaşadıkları ifade edilmiştir. 2008 yılında van der Klaauw ve ark. (204) özellikle akromegali ve cushing hastalığına sahip bireylerin, diğer hipofiz adenomlu bireyler ve sağlıklılar ile kıyaslandığında; yaşam kalitesinin farklı komponentlerini ölçen iki farklı anket olan SF-36 ve Nottingham Sağlık Profili'nin fiziksel fonksiyon ve fiziksel yeterlilik alt başlıklarının daha fazla etkilenmiş olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca akromegalik hastalarda büyüme hormonu artışına bağlı olarak kas kitlesi artsa da kas fonksiyonunun azaldığı özellikle alt ekstremitelerde kas zayıflığının görüldüğü belirtilmiştir (228, 229). Buna ek olarak, 2020 yılındaki bir çalışmada tedavi edilmiş Cushing hastalarında gözlenen kas kuvveti azalması ve artan yağ infiltrasyonunun fiziksel performansı olumsuz yönde etkilediği ve bu hasta grubunda kas kuvvetinin yeniden elde edilebilmesi için terapötik stratejilere ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (230). 2013 yılında akromegali hastalarının yaşam kalitesi ve fiziksel performansının değerlendirildiği başka bir çalışmada yaşam kalitesi ve fiziksel performansın etkilendiği ve bu iki parametrenin korelasyon içinde olduğu ifade edilmiştir (231).

Literatür incelendiğinde farklı hastalık gruplarında hem aerobik ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin (232-234) hem de yoganın (226, 235, 236) fiziksel performansın artırılmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hipofiz

adenomlu hastalarda ise egzersizin fiziksel performans üzerine etkisini inceleyen tek çalışma bulunmuştur. 2019 yılında akromegali hastalarında yapılan bu çalışmada hastalara kas kuvveti, aerobik eğitim ve esneklik egzersizlerini içeren bir kitapçık hazırlanarak 2 aylık ev egzersizi programı uygulanmıştır. Hastalar 2 ay boyunca haftada 3 kez, yaklaşık 60 dakika süren bir programı takip etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda fiziksel performans ve fonksiyonel kapasitenin arttığı ifade edilmiştir. Bu hasta popülasyonunda kuvvet ve endurans eğitimine mümkün olduğunca erken başlanması gerektiği vurgulanmıştır (237). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak aerobik egzersizler ile kombine olarak yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin fiziksel performansı artırdığı sonucuna ulaşıldı. Çalışmamızda yoganın fiziksel performansa yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmasa da birey bazında incelendiğinde yoganın da aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinde olduğu gibi katılımcıların %80'inde fiziksel performansı artırdığı görülmüştür. Buradan hareketle yoganın da fiziksel performansı artırmada etkinliğinin olabileceği yorumu yapılabilir.

Fonksiyonel rehabilitasyondaki son gelişmeler göz önüne alındığında, hipofiz hastalarında egzersizin öneminin ve medikal ve cerrahi tedaviye ek destekleyici bir yöntem olarak ne kadar faydalı olacağına vurgulanması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda çalışmamızın, özellikle bir çok komorbiditeden muzdarip bu grup için egzersiz önerisini vurgulayan başka randomize kontrollü araştırmalar için bir başlangıç noktası olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi kişi tarafından ifade edilen ve hayatın farklı kısımlarını içine alan genel bir memnuniyet halini ifade eder. Literatür incelendiğinde hipofiz adenomlu hastaların yaşam kalitesindeki etkilenimlerin hipofiz adenomlu hastaların tedavisinde tam olarak çözüme kavuşmamış bir soru işareti ve problem olarak süregeldiği görülmektedir. Yaşam kalitesine ilişkin yapılan çalışmaların çoğunluğu cerrahi ve medikal tedavinin yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği çalışmalardır. Hipofiz adenomunun cerrahi ve medikal tedavisinin ardından hastalar “kür” olmaktadır ancak; özellikle akromegali ve cushing hastalığı başta olmak üzere, hastalar süregelen morbiditeden muzdarip olmaktadır (204, 238). Ayrıca genel popülasyon ile

kıyaslandığında hipofiz hastalarında irritasyon, demoralizasyon, majör depresyon, anksiyete bozuklukları ve kalıcı somatizasyonun yaşam kalitesinin düşüşüyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak kişinin beklenti, standart, sosyal, fiziksel ve duygusal yönleri de yaşam kalitesini etkilemektedir (239).

Akromegalide hormonal replasmanın başarıyla sağlanmasının ardından yaşam kalitesine ilişkin parametrelerde iyileşme görüldüğü belirtilmiş olsa da, yine de bu değerlerin sağlıklı bireylerinkine oranla daha düşük seviyelerde kaldığı ve özellikle görünüm, fiziksel performans, genel sağlık ve ağrı parametrelerinde şikayetlerin daha sık olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak kişisel özelliklerin ve anksiyete-depresyonun varlığı da akromegalide yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (240). Cushing hastalığında, kronik hiperkortizolizm farklı beyin yapılarında toksik etkiye sebep olarak, hormonal replasman sağlansa bile yapısal psikolojik etkilere sahip olabileceği ve bu sebepten ötürü yaşam kalitesinin etkilenebileceği ifade edilmiştir. Artmış kardiyovasküler risk, yorgunluk, myopati gibi fiziksel morbiditeler de yaşam kalitesini düşürür. Hiperkortizolizm kontrol altına alınsa bile yorgunluk, genel zayıflık, obezite, anksiyete depresyon, kognitif fonksiyon bozukluklar ve uyku problemleri görülmeye yıllar boyunca devam edebilmektedir (241). Proklatinomada, akromegali ve cushing hastalığı gibi spesifik anketler geliştirilmediğinden bu hasta grubunun şikayetleri çok kapsamlı incelenememiştir. Prolaktinomali hastalar genel olarak stres, iyilik halinde azalma ve psikolojik problemler yaşamaktadırlar (11). Akromegali ve cushing ile kıyaslandığında fiziksel komponentlerin daha az etkilendiği görülmekte ve tedavi ile sonuçların normal değerlere yaklaştığı ifade edilmektedir (204). Bununla birlikte uyku problemleri de bu hastalık grubunda tarif edilmiştir. Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarında ise yaşam kalitesi komponentlerinin ve etkileniminin prolaktinomalara benzer olduğu ve tedaviden akromegali ve cushing hastalığına göre daha iyi sonuçlar alındığı ifade edilmiştir (204, 242). Bu durumlara ek olarak hipopituitarizmin varlığı da yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir (239).

Hipofiz adenomlu hastalarda egzersiz uygulamasının yapıldığı ve yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma yer almaktadır. 2014 yılında Hatipoğlu ve ark. (243) tarafından akromegali tanımlı hastalar ile yapılan 3 ay boyunca aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin bir arada uygulandığı; yaşam kalitesi ve depresyonun egzersiz yapmayan akromegalili hastalar ile karşılaştırıldığı bu

çalışmanın sonucunda istatistiksel olarak bir iyileşme sağlanmasa da egzersizin akromegali hastalarının genel vücut imajının iyileşmesi için etkili olabileceği ifade edilmiştir. Akromegali tanılı hastaların terapist kontrollü ev egzersizlerinin 2 ay boyunca takip edildiği 2019 yılında yapılan bir çalışmada egzersizin kas kuvvetini, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir (244). Hastalara cerrahi sonrası ev programı şeklinde egzersiz reçete edilen 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise üç ay sonra yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin arttığı ifade edilmiştir (245). Literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte egzersizin hipofiz adenomlu hastalarda yaşam kalitesine olumlu etkileri olduğu gözlenmektedir. Biz de çalışmamızda aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin anksiyeteyi azalttığı ve kognitif fonksiyonları artırdığı, yoganın ise yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiğini gördük.

Sağlıklı kognitif fonksiyon yaşam kalitesini oluşturan önemli faktörlerden biridir. Hipofiz adenomlu hastalarda ise gerek hastalığa bağlı etkenler, gerek de ruhsal durumla ilişkili olmak üzere sekonder etkenlerden dolayı hastalar kognitif sıkıntılar yaşayabilmektedir. Ancak literatürde bu konuya ilişkin çalışmalar kısıtlıdır. 2013 yılında cushing hastalığı olan bireylerde altı aylık aerobik egzersizlerin uygulandığı bir çalışmada aerobik egzersizlerin beyinde nörogenezi artırdığı, oksidatif radikalleri ve apoptotik kaskadı inhibe ettiği ve kognitif fonksiyonları olumlu etkilemesi ile kognitif fonksiyonlarını iyileştirdiği ifade edilmiştir (246). Çalışmamızda aerobik egzersizlerin kognitif fonksiyonları artırmış olması, literatüre olumlu yönde katkı sağlayacak ve aynı zamanda kognitif problemler yaşayan hipofiz adenomlu hastalara ve onlarla çalışan klinisyenlere tedaviyi destekleyici bir yöntem olarak yol gösterecektir.

Aerobik egzersizler ile antidepresan kullanımının anksiyete bozukluklarına olan etkileri inceleyen, 2015 yılında yayınlanan bir sistematik analizde sonuç olarak egzersiz uygulamasının anksiyeteyi azaltmada tek başına yeterli olmadığı, medikal tedaviye ek destek olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir (247). Bir başka sistematik analizde ise yine aerobik egzersizlerin anksiyeteyi azaltmakta etkili olduğu, ancak diğer tedaviler ile birlikte destek olarak kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (248). Bizim sonuçlarımıza göre; katılımcılarımızın hiçbirinde anksiyete bozukluğu tanısı

yoktu ve buna yönelik ilaç kullanmadıkları için de var olan anksiyeteleri klinik olmaktansa, yaşam tarzı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple aerobik egzersizlerle kombine kuvvetlendirme egzersizleri yapmak bu hastalarda günlük hayata dair bir miktar gevşeme ve endişenin azalmasına sebep olmuş olabilir.

Hipofiz adenomlu bireylerde yoganın etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple çalışmamız bu konuda bir ilk olarak literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda yoga seansı hipofiz adenomlu bireylerin beraberinde getirmiş olabileceği komorbiditeler göz önüne alınarak hazırlandı. Seanslar hazırlanırken aşırı fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon içeren hareketlerden kaçınıldı. Omurgayı korumak özellikle oluşabilecek vertebra kompresyon fraktürü riskini en aza indirmek amaçlı gövde stabilizasyonu seanslarda temel olarak alındı (202, 249, 250). Daha yumuşak geçişli ve düşük yoğunluklu asanalar tercih edildi.

Primer dismenorezi olan kadınlar ile yapılan yoga çalışmalarını inceleyen bir sistematik analiz yoganın primer dismenorezi olan kadınlarda yaşam kalitesine ilişkin ağrı, uyku, ruhsal durum ve genel yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açan güvenli bir uygulama olduğu ifade edilmiştir (251). Kanser hastalarının yaşam kalitesi fiziksel sağlık ve ruhsal sağlıklarının değerlendirildiği bir meta analizde yoganın özellikle ruhsal sağlığın iyileşmesinde katkı sağladığı ve bu şekilde yaşam kalitesinin yükselmesine destek olabileceği ifade edilmiştir (252). Çalışmamızda yoganın yaşam kalitesini artırdığı sonucuna ulaştık. Bu sonuç, farklı hastalık gruplarında yapılan diğer çalışma sonuçları ile benzerlik göstermekte ve literatüre katkı sağlamaktadır.

Yoganın kognitif etkilerinin incelendiği bir meta analiz yoganın özellikle hafıza, dikkat, veri işleme ve yürütücü işlevleri artırmada etkili olduğu; fakat yoganın kognitif fonksiyonlara olan etkisi hakkında daha kapsamlı yorumlar yapabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (253). Çalışmamızın sonuçlarına göre yoganın kognitif fonksiyonların iyileşmesine katkı sağladığı sonucuna ulaşıldı. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur ve sonuçlarımız; tıpkı aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinde olduğu gibi literatüre, bu problemi yaşayan hastalara ve klinisyenlere olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Hipofiz adenomlu bireylerin uyku kalitesi incelendiğinde olumsuz yönde etkilendiği ve bu durumun da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (13). Sağlıklı genç kadın katılımcılar ile yapılan bir çalışmada orta yoğunlukta ve dört

hafta süreli aerobik egzersizlerin uyku kalitesine etkisi gözlenmemişken, 8 hafta ve yüksek yoğunluklu aerobik egzersizlerin uyku kalitesini artırdığı ifade edilmiştir (254). Lenfoma hastalarında aerobik egzersizlerin uyku kalitesine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise özellikle kemoterapi alan hastalarda aerobik egzersizlerin klinik olarak uyku kalitesini artırdığı ve aerobik egzersizlerin güvenli ve yan etkisiz profili göz önüne alınarak kanser hastalarına önerilebileceği ifade edilmiştir (255). Aerobik egzersizlerin kanser hastalarında uyku kalitesine olan etkilerinin incelendiği başka bir meta analizde ise aerobik egzersizlerin uyku kalitesini artırdığı ve bu etkilerin üç ila altı ay arasında da devam ettiği ifade edilmiştir (256). Kanser tedavisi olmuş kişilerde 4 hafta süren yoga uygulamasının uyku kalitesini artırdığı ve uyku ilacı kullanıma olan ihtiyacı azalttığı bildirilmiştir (257). Buna paralel olarak yaşlı bireylerin dahil edildiği bir başka çalışmada da 12 haftalık yoga uygulamasının uyku kalitesini artırdığı belirtilmiştir (258). Buna ek olarak 2020 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta analizde yoganın uyku problemi yaşayan kadınlarda, yoga yapmayan kadınlara göre uyku problemlerinin yönetilmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (259).

Çalışmamız hipofiz adenomlu bireylerde aerobik egzersiz ve yoganın uyku kalitesine olan etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda aerobik egzersiz ve yoga grubunda tedavi öncesi ve sonrası birtakım iyileşmeler söz konusu olmuştur. Ancak bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Sonuçlarımız, bu hasta grubunda etkilendiği bilinen bu parametrenin daha sonraki çalışmalarda da dikkate alınması gerektiğini vurgulamak açısından önemlidir.

Yorgunluk cerrahi sonrası hipofiz adenomu bireylerde giderek artan primer şikayetlerden biridir. Bu durum fiziksel performansı ve ruh sağlığını olumsuz etkilemekte ve sonuç olarak yaşam kalitesini düşürmektedir (204). Aerobik egzersizlerin ise orta ve yüksek yoğunlukta düzenli bir şekilde uygulanması yorgunluğu azalttığı bildirilmiştir (254). Kanser hastalarındaki yorgunluğa aerobik egzersizlerin etkisini inceleyen bir meta analizde aerobik egzersizlerin kanser ile ilişkili yorgunluğu azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (260). Yoganın yorgunluk üzerine olan etkilerinin incelendiği bir meta analizde ise yoganın güvenli bir uygulama olduğu ancak yorgunluğu gidermekte güçlü etkilerinin olmadığı ve daha iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilirken (261), 2019 yılında yayınlanan bir

başka meta analiz, yoganın kanser tedavisi almış kişilerde yorgunluğu ve depresyonu azaltmada etkinliği olduğunu ifade etmiştir (262). Çalışmamızda her iki grupta da öncesi ve sonrası yorgunluk değerleri YŞÖ'nün kesme değeri olan dördün üzerindedir. Ancak, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal değerlerde azalma göze çarpmaktadır. Ayrıca, katılımcılar klinik olarak yorgunluk seviyelerinin de azaldığını belirtmişlerdir. Her iki grubun fiziksel performanslarının arttığı da düşünüldüğünde aerobik egzersiz ve yoganın yorgunluk üzerine olumlu etki ettiği söylenebilir.

Hipofiz adenomlu kadınların cinsel fonksiyonlarının önemli ölçüde etkilenebildiği rapor edilmiştir (263). Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların sadece dördünün skorları sıfırın üzerindedir. Altı katılımcı bu anketten sıfır puan almıştır. Bunun sebebi soruları yanıtlamada gösterdikleri çekimserlik veya gerçek manada olumsuz yönde etkilenen cinsel yaşam olabilir. Anketi yanıtlayan dört hastanın tamamında anket skorları iyileşme göstermiştir. Çalışmamızda aerobik egzersiz ve yoganın, anket skorlarında iyileşme olsa da istatistiksel olarak cinsel fonksiyonları etkilemediği görüldü. Bu nedenle, hipofiz adenomlu hastalarda bu konunun daha kapsamlı ele alınması ve değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz

Limitasyonlar

Çalışmamızda değerlendirilen inflamatuvar sitokinler belirlenirken, hipofiz adenomlu hastalarda detaylı çalışılmadığı için ve bu yönde kanıt olmadığı için literatürde en sık çalışılan; egzersiz çalışmalarında kendine en sık yer bulan sitokinler tercih edilmiştir. Bu sitokinlerin sınırlı sayıda olması çalışmamızın bir limitasyonudur. Daha kapsamlı sonuçlar için IL6, IL1beta ve TNFalfa'nın yanı sıra antiinflamatuvar karakter gösteren IL10, sTNFr ve IL1ra gibi sitokinlerin de incelenmesini önermekteyiz.

Çalışmamızda fiziksel performansın değerlendirilmesi için kullanılan Süreli Kalk Yürü Testi klinik ortamda uygulanması kolay ve güvenilir bir test olduğu için tercih edilmiştir. Ancak, fiziksel performanstaki artışı göstermek için yeterince hassas ve kapsamlı olmamış olabilir. Fiziksel performansın, denge, hız, kas kuvveti, gibi diğer komponentlerini de içeren daha fonksiyonel testlerin kullanımı egzersizin fiziksel performans üzerine olan etkinliğini göstermek adına daha uygun olabilir.

Çalışmamız hipofiz adenomlu hastalarda egzersizin biyokimyasal faktörlere etkisini ölçen ilk çalışma olması sebebiyle önemlidir. Hipofiz adenomlu hastalar için belirtilen komorbiditeleri sebebi ile düzenli egzersiz programına ikna edilmelerindeki güçlük, hedeflenen birey sayısına ulaşılsa da bu süreçte sıkıntılara yol açmıştır. Daha fazla katılımcının olduğu ve hipofiz adenomu tanısı alan bireylerin alt tanı gruplarına göre ayrıldığı hastaların bireysel faktörlerinin standardize edildiği çalışmalar ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın randomize çapraz geçişli olarak uygulandığı bu çalışmada aerobik egzersizler ile kombine uygulanan kuvvetlendirme egzersizlerinin hipofiz adenomlu hastalarda fiziksel performansı artırdığı, anksiyeteyi azalttığı, kognitif fonksiyonları artırdığı; yoganın ise yaşam kalitesini artırdığı ve kognitif fonksiyonları geliştirdiği sonucuna ulaştık. Bu sonuçlar, hipofiz adenomu hastaları gibi fizyoterapistler tarafından hedef kitle olarak görülmeyen fakat cerrahi ve medikal tedavi sonrası bir çok komorbidite ile yaşamaya mecbur kalan bu popülasyonun fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersizlerden bir çok fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipofiz adenomlu hastalarda aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği çapraz geçiş dizaynı çalışmamız her bir grupta 5 hasta olmak üzere toplamda 10 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki egzersiz uygulamasının da biyokimyasal faktörlerde bir değişiklik meydana getirmediği belirlenmiştir. Aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin fiziksel performansı artırdığı, anksiyeteyi azalttığı, kognitif fonksiyonların artmasına yardımcı olduğu, yoganın yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları artırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuç ve öneriler aşağıdaki gibidir.

- Bu çalışma hipofiz adenomlu hastalarda iki farklı egzersiz yaklaşımının biyokimyasal faktörler üzerine olan etkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda her iki egzersiz yaklaşımı da biyokimyasal faktörlerde bir değişim meydana getirmemiştir. Egzersizin bu hastalık grubunda biyokimyasal faktörlere olan etkisini daha iyi anlamak için serum, idrar, BOS, kas örneği gibi farklı hücresel kaynaklardan alınan örneklerin incelendiği, farklı egzersiz tiplerinin karşılaştırıldığı, eğitim sırasında ve sonrasında daha sık IL6, IL1beta ve TNF alfa düzeyinin değerlendirildiği, biyokimyasal faktörleri etkileyebilecek bireysel faktörlerin kontrol altına alındığı ve daha fazla katılımcıyı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmamızda hipofiz adenomlu bireylerde uygulanan aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri bireylerin fiziksel performansını artırmıştır. Yoganın fiziksel performansa yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmasa da birey bazında incelendiğinde yoganın da aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinde olduğu gibi katılımcıların %80'inde fiziksel performansı artırdığı görülmüştür. Buradan hareketle yoganın da fiziksel performansı artırmada etkinliğinin olabileceği yorumu yapılabilir. Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizlerinin ve yoganın fiziksel performansa olan etkilerinin incelendiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple

çalışmamızın sonuçlarının özellikle bir çok komorbideden muzdarip bu grup için egzersiz önerisini vurgulayan başka randomize kontrollü araştırmalar için bir başlangıç noktası olabileceğini düşünmekteyiz.

- Çalışmamızda uygulanan yoga programı hipofiz adenomlu hasta grubu için hastaların komorbiditeleri, literatür ve önceki yayınlarımız ve klinik deneyimimiz temel alınarak özel olarak oluşturulması sebebi ile daha sonra yapılacak çalışmalara referans olacaktır.
- Hipofiz adenomlu bireylerde uygulanan aerobik egzersizler ile kombine kuvvetlendirme egzersizleri, bireylerde anksiyeteyi azaltmakta, kognitif fonksiyonları artırmakta; yoga ise, yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları iyileştirmektedir. Bu sonuçlar, hipofiz adenomu hastaları gibi fizyoterapistler tarafından hedef kitle olarak görülmeyen fakat cerrahi ve medikal tedavi sonrası bir çok komorbide ile yaşamaya mecbur kalan bu popülasyonun fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersizlerden bir çok fayda sağlayabileceğini göstermektedir.
- Hipofiz adenomlu bireylerde yoganın etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise yoga hem yaşam kalitesini artırmış hem de kognitif fonksiyonların iyileşmesine yardımcı olmuştur. Bu sebeple çalışmamız bu konuda bir ilk olarak literatüre katkı sağlayacaktır. Buradan yola çıkarak, yoga uygulamaları hipofiz adenomlu bireylere önerilebilir.
- Egzersiz uygulamalarına ilişkin çalışmaların yetersiz olduğu bu popülasyonda uygulanan aerobik egzersizler ile kuvvetlendirme egzersizleri ve yoganın hastalara olumlu katkılar sağladığı görülmektedir. Bu bağlamda 6 haftalık egzersiz uygulama süreleri kassal değişim meydana getirmek için literatürde yeterli olarak görülse de sonuçların etkinliğini artırmak için daha uzun süreli egzersiz programlarının olduğu, daha büyük örneklem grupları ve alt tanı gruplarının ayrıldığı ve birbiri ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Literatürde hipofiz adenomlu hastalarda uygulanması için bir egzersiz protokolü bulunmamasından dolayı egzersiz şiddeti orta seviyede tutulmuştur. Daha kontrollü ortamlarda daha yüksek yoğunluktaki çalışmaların yapılması

sonuç ölçümlerinde daha dramatik etkilere sebep olabileceğinden bu tür çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Çalışmamız hipofiz adenomlu bireylerde aerobik egzersiz ve yoganın uyku kalitesine olan etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda aerobik egzersiz ve yoga grubunda tedavi öncesi ve sonrası birtakım iyileşmeler söz konusu olmuştur. Ancak bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Sonuçlarımız, bu hasta grubunda etkilendiği bilinen bu parametrenin daha sonraki çalışmalarda da dikkate alınması gerektiğini vurgulamak açısından önemlidir.
- Çalışmamızda her iki grupta da öncesi ve sonrası yorgunluk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal değerlerde azalma göze çarpmaktadır. Ayrıca, katılımcılar klinik olarak yorgunluk seviyelerinin de azaldığını belirtmişlerdir. Her iki grubun fiziksel performanslarının arttığı da düşünüldüğünde aerobik egzersiz ve yoganın yorgunluk üzerine olumlu etki ettiği söylenebilir.
- Çalışmamızda aerobik egzersiz ve yoganın, anket skorlarında iyileşme sağlasa da istatistiksel olarak cinsel fonksiyonları etkilemediği görüldü. Bu nedenle, hipofiz adenomlu hastalarda bu konunun daha kapsamlı ele alınması ve değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
- Fizyoterapistler her türlü egzersiz yaklaşımının uygulanmasında geniş bilgilere sahip sağlık profesyonelleridir. Hipofiz adenomlu hastalar bu güne kadar fizyoterapistler tarafından göz önüne alınmamış bir popülasyonu oluşturmaktadır. Ancak, çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, bu hasta grubu egzersiz uygulamalarından olumlu sonuçlar elde edebilmektedir. Bu sebeple fizyoterapistlerin hipofiz adenomlu hasta grubu ile daha fazla ilgilenerek literatürdeki hipofiz adenomuna ilişkin egzersiz uygulamaları ve etkinliğine dair boşluğu doldurmasına yönelik çalışmalar yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*. 2016;34(4):981-98.
2. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4:97-126.
3. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(11):836-49.
4. Arafah B, Nasrallah M. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-related cancer*. 2001;8(4):287-305.
5. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008;37(1):101-22.
6. Chaidarun SS, Klibanski A, editors. *Gonadotropinomas*. *Seminars in reproductive medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
7. Recinos PF, Goodwin CR, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Transcranial surgery for pituitary macroadenomas. *Schmidke and Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results: Sixth Edition: Elsevier Inc.*; 2012. p. 280-91.
8. Cury MLCdAR, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro Md. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53:31-9.
9. Roser F, Honegger J, Schuhmann MU, Tatagiba MS. Meningiomas, nerve sheath tumors, and pituitary tumors: diagnosis and treatment. *Hematology/Oncology Clinics*. 2012;26(4):855-79.
10. Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1994;23(3):487-509.
11. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary*. 2015;18(5):752-76.
12. Wei L, Cai L, Wu Z. Quality of life of patients with nonfunctioning pituitary adenoma: a meta-analysis. 2016.
13. Leistner SM, Klotsche J, Dimopoulou C, Athanasoulia AP, Roemmler-Zehrer J, Pieper L, et al. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*. 2015;172(6):733-43.
14. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a

- systematic review to inform guideline development. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(9):1800-28. e3.
15. Hasenoehrl T, Keilani M, Komanadj TS, Mickel M, Margreiter M, Marhold M, et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(8):2479-97.
 16. LaVoy EC, Fagundes CP, Dantzer R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exercise immunology review*. 2016;22:82.
 17. Etnier JL, Wideman L, Labban JD, Piepmeier AT, Pendleton DM, Dvorak KK, et al. The effects of acute exercise on memory and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2016;38(4):331-40.
 18. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011;43(7):1334-59.
 19. El-Kader SMA, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *African health sciences*. 2016;16(4):1045-55.
 20. França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015:thoraxjnl-2014-206070.
 21. França FR, Burke TN, Hanada ES, Marques AP. Segmental stabilization and muscular strengthening in chronic low back pain: a comparative study. *Clinics*. 2010;65(10):1013-7.
 22. Raub JA. Psychophysiologic effects of Hatha Yoga on musculoskeletal and cardiopulmonary function: a literature review. *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2002;8(6):797-812.
 23. Bower JE, Woolery A, Sternlieb B, Garet D. Yoga for cancer patients and survivors. *Cancer control*. 2005;12(3):165-71.
 24. Büssing A, Michalsen A, Khalsa SBS, Telles S, Sherman KJ. Effects of yoga on mental and physical health: a short summary of reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
 25. Büssing A, Ostermann T, Lütke R, Michalsen A. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. *The Journal of Pain*. 2012;13(1):1-9.
 26. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(10):1040.

27. Pullen PR, Nagamia SH, Mehta PK, Thompson WR, Benardot D, Hammoud R, et al. Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(5):407-13.
28. Pullen PR, Thompson WR, Benardot D, Brandon LJ, Mehta PK, Rifai L, et al. Benefits of yoga for African American heart failure patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(4):651-7.
29. Asa S, Kovacs K. Functional morphology of the human fetal pituitary. *Pathology annual*. 1984;19:275-315.
30. Lamolet B, Pulichino A-M, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104(6):849-59.
31. Asa SL, Kovacs K, Bilbao JM. The pars tuberalis of the human pituitary. *Virchows Archiv A*. 1982;399(1):49-59.
32. Bergland RM, Page RB. Pituitary-brain vascular relations: a new paradigm. *Science*. 1979;204(4388):18-24.
33. Ezzat S, Asa SL. Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2006;2(4):220-30.
34. Beshay VE, Halvorson LM, Beshay JE, editors. *Pituitary tumors: diagnosis, management, and implications for reproduction*. Seminars in reproductive medicine; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
35. Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(3):156-8.
36. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annals of internal medicine*. 1994;120(10):817-20.
37. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):3089-99.
38. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-43.
39. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(5):257-66.
40. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(3):613-9.
41. Asa SL. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(8):1231-40.
42. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193(1):161-4.

43. Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. *Endocrinology and metabolism*. 2013;28(4):245-54.
44. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
45. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4268-75.
46. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, Bergstralh EJ, Laws Jr ER, Groover RV, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(4):1135-40.
47. Pollock A, McLaren E. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clinical endocrinology*. 1998;49(4):513-6.
48. Slater S, Shiling D, Lipper S, Murphy D. Elevation of plasma-prolactin by monoamine-oxidase inhibitors. *The Lancet*. 1977;310(8032):275-6.
49. Wiegand M, Berger M. Action of trimipramine on sleep and pituitary hormone secretion. *Drugs*. 1989;38(1):35-42.
50. Peterson MC, editor *Reversible galactorrhea and prolactin elevation related to fluoxetine use*. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.
51. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, Dawes I, Fraser TR, Breckenridge A. Effects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J*. 1976;1(6019):1186-8.
52. Fearrington EL, Rand Jr CH, Rose JD. Hyperprolactinemia-galactorrhea induced by verapamil. *The American journal of cardiology*. 1983;51(8):1466-7.
53. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1985;6(4):245-9.
54. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *The American journal of medicine*. 1985;79(2):271-6.
55. Childs G, Rougeau D, Unabia G. Corticotropin-releasing hormone and epidermal growth factor: mitogens for anterior pituitary corticotropes. *Endocrinology*. 1995;136(4):1595-602.
56. Gonsky R, Herman V, Melmed S, Fagin J. Transforming DNA sequences present in human prolactin-secreting pituitary tumors. *Molecular Endocrinology*. 1991;5(11):1687-95.
57. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2):307-14.

58. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(14):904-9.
59. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1025-33.
60. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered G s and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature*. 1987;330(6148):566-8.
61. Asa SL, DiGiovanni R, Jiang J, Ward ML, Loesch K, Yamada S, et al. A growth hormone receptor mutation impairs growth hormone autofeedback signaling in pituitary tumors. *Cancer research*. 2007;67(15):7505-11.
62. Wass JA, Stewart PM. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*: Oxford University Press; 2011.
63. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, YASUMOTO K, SATA A, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Internal medicine*. 2001;40(10):987-92.
64. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *European journal of endocrinology*. 2005;152(3):379-87.
65. Freda PU, Katznelson L, Van Der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2005;90(8):4465-73.
66. Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(Suppl. 1):34-8.
67. Jenkins P, Bates P, Carson M, Stewart P, Wass J, Group UNARS. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1239-45.
68. Amaral FC, Torres N, Saggioro F, Neder L, Machado HR, Silva Jr WA, et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):320-3.
69. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos G, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5593-602.
70. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):6348-57.
71. Honegger J, Beschorner R, Ernemann U. Perisellar tumours including cysts, hamartomas, and vascular tumours. JAH Wass, P Stewart: *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*: Oxford University Press; 2011.

72. Biller B, Grossman AB, Stewart P, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2454-62.
73. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(3):172-7.
74. Jameson J, Klibanski A, Black P, Zervas N, Lindell C, Hsu D, et al. Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(5):1472-8.
75. Samuels MH, Ridgway EC. Glycoprotein-secreting pituitary adenomas. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. 1995;9(2):337-58.
76. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis Fo, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocrine reviews*. 1996;17(6):610-38.
77. Scheithauer B, Kovacs K, Randall R, Ryan N. Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985;109(6):499-504.
78. Yamada M, Hashimoto K, Satoh T, Shibusawa N, Kohga H, Ozawa Y, et al. A novel transcript for the thyrotropin-releasing hormone receptor in human pituitary and pituitary tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4224-8.
79. Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young Jr WF, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*. 1997;79(4):804-12.
80. Raverot G, Sturm N, De Fraipont F, Muller M, Salenave S, Caron P, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(10):4592-9.
81. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors P, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*. 1993;38(6):571-8.
82. Haedo MR, Gerez J, Fuertes M, Giacomini D, Páez-Pereda M, Labeur M, et al. Regulation of pituitary function by cytokines. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;72(5):266-74.
83. Wu J, Qiao J, Duan Q. Significance of TNF- α and IL-6 expression in invasive pituitary adenomas. *Genet Mol Res*. 2016;15(1).
84. Koenig JI, Snow K, Clark BD, Toni R, Cannon JG, Shaw AR, et al. Intrinsic pituitary interleukin-1 β is induced by bacterial lipopolysaccharide. *Endocrinology*. 1990;126(6):3053-8.
85. Green V, Atkin S, Speirs V, Jeffreys R, Landolt A, Mathew B, et al. Cytokine expression in human anterior pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*. 1996;45(2):179-85.

86. Moro J, Carretero J, Alonso MI, Martín C, Gato A, De la Mano A. Prenatal expression of interleukin 1 β and interleukin 6 in the rat pituitary gland. *Cytokine*. 2008;44(3):315-22.
87. Parnet P, Brunke DL, Goujon E, Mainard JD, Biragyn A, Arkins S, et al. Molecular Identification of Two Types of Interleukin-1 Receptors in the Murine Pituitary Gland. *Journal of neuroendocrinology*. 1993;5(2):213-9.
88. Marquette C, Van Dam A-M, Ban E, Lanièce P, Crumeyrolle-Arias M, Fillion G, et al. Rat Interleukin-1 β Binding Sites in Rat Hypothalamus and Pituitary Gland. *Neuroendocrinology*. 1995;62(4):362-9.
89. Bristulf J, Simoncsits A, Bartfai T. Characterization of a neuronal interleukin-1 receptor and the corresponding mRNA in the mouse anterior pituitary cell line AtT-20. *Neuroscience letters*. 1991;128(2):173-6.
90. Stępień H, Żerek-Melen G, Mucha S, Winczyk K, Fryczak J. Interleukin-1 β stimulates cell proliferation in the intermediate lobe of the rat pituitary gland. *Journal of endocrinology*. 1994;140(3):337-41.
91. Arzt E, Pereda MP, Castro CP, Pagotto U, Renner U, Stalla GK. Pathophysiological role of the cytokine network in the anterior pituitary gland. *Frontiers in neuroendocrinology*. 1999;20(1):71-95.
92. Gong F-Y, Deng J-Y, Shi Y-F. Stimulatory effect of interleukin-1 β on growth hormone gene expression and growth hormone release from rat GH3 cells. *Neuroendocrinology*. 2005;81(4):217-28.
93. Kovalovsky D, Paez Pereda M, Labour M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK, et al. Nur77 induction and activation are necessary for interleukin-1 stimulation of proopiomelanocortin in AtT-20 corticotrophs. *FEBS letters*. 2004;563(1-3):229-33.
94. PENG Y-s, HU J. Relationship between expression of VEGF and secretion of IL-1 and IL-6 in human pituitary adenoma cells. *Chongqing Medicine*. 2009;06.
95. Liu Y, Zhou J, Wang K, Long Q. Expression of IL-6 and its relationship to microvessel density and invasiveness of pituitary adenomas. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*. 2014;19:424-6.
96. Gloddek J, Pagotto U, Paez Pereda M, Arzt E, Stalla G, Renner U. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, interleukin-6 and glucocorticoids regulate the release of vascular endothelial growth factor in pituitary folliculostellate cells. *Journal of Endocrinology*. 1999;160(3):483-90.
97. Renner U, Gloddek J, Pereda MP, Arzt E, Stalla GK. Regulation and role of intrapituitary IL-6 production by folliculostellate cells. *Domestic animal endocrinology*. 1998;15(5):353-62.
98. Braig M, Lee S, Loddenkemper C, Rudolph C, Peters AH, Schlegelberger B, et al. Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature*. 2005;436(7051):660-5.
99. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, Van Der Horst CM, et al. BRAF E600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*. 2005;436(7051):720-4.

100. Kuilman T, Michaloglou C, Vredeveld LC, Douma S, van Doorn R, Desmet CJ, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network. *Cell*. 2008;133(6):1019-31.
101. Sapochnik M, Haedo MR, Fuertes M, Ajler P, Carrizo G, Cervio A, et al. Autocrine IL-6 mediates pituitary tumor senescence. *Oncotarget*. 2017;8(3):4690.
102. Akira S, Kishimoto T. IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. *Immunological reviews*. 1992;127:25-50.
103. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
104. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise immunology review*. 2015;21:8-25.
105. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. 1991.
106. Dinarello C, editor Interleukin-1 and tumor necrosis factor: effector cytokines in autoimmune diseases. *Seminars in immunology*; 1992.
107. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunology today*. 1997;18(9):428-32.
108. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB journal*. 2002;16(11):1335-47.
109. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological reviews*. 2000.
110. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *The Journal of physiology*. 2001;536(2):329-37.
111. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exercise immunology review*. 2002;8:6-48.
112. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The Journal of physiology*. 1999;515(1):287-91.
113. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *European journal of applied physiology*. 2000;83(6):512-5.
114. Ostrowski K, Rohde T. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. 1998.
115. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *The Journal of physiology*. 1998;513(3):889-94.
116. Sprenger H, Jacobs C, Nain M, Gressner A, Prinz H, Wesemann W, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-

- distance running. *Clinical immunology and immunopathology*. 1992;63(2):188-95.
117. Rosenkilde M, Nordby P, Stallknecht B. Maintenance of improvements in fitness and fatness 1 year after a 3-month lifestyle intervention in overweight men. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(10):1212-4.
 118. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2003;285(2):E433-E7.
 119. Fiers W. Tumor necrosis factor characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS letters*. 1991;285(2):199-212.
 120. Mizuhara H, O'Neill E, Seki N, Ogawa T, Kusunoki C, Otsuka K, et al. T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(5):1529-37.
 121. Pedersen B, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *Journal of Muscle Research & Cell Motility*. 2003;24(2):113-9.
 122. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
 123. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2004;558(2):633-45.
 124. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *Wiley Online Library*; 2000.
 125. Bergfors M, Barnekow-Bergkvist M, Kalezic N, Lyskov E, Eriksson JW. Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta physiologica scandinavica*. 2005;183(4):345-56.
 126. Nosaka K, Clarkson PM. Changes in indicators of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(8):953-61.
 127. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance. *Exerc immunol rev*. 2006;12(6-33):41.
 128. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*. 2017;47(8):600-11.
 129. Lyngsø D, Simonsen L, Bülow J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *The Journal of physiology*. 2002;543(1):373-8.

130. Nybo L, Nielsen B, Klarlund Pedersen B, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *The Journal of physiology*. 2002;542(3):991-5.
131. Langberg H, Olesen JL, Gemmer C, Kjær M. Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology*. 2002;542(3):985-90.
132. Plomgaard P, Fischer CP, Ibfelt T, Pedersen BK, van Hall G. Tumor necrosis factor- α modulates human in vivo lipolysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(2):543-9.
133. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-45.
134. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006;55(10):2688-97.
135. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):3005-10.
136. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature reviews rheumatology*. 2015;11(2):86-97.
137. Pedersen BK, Febbraio MA. Interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *Journal of applied physiology*. 2007;102(2):814-6.
138. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation research*. 2015;116(7):1254-68.
139. Pickup J, Mattock M, Chusney G, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11):1286-92.
140. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, et al. Circulating levels of TNF- α and IL-6—relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of ageing and development*. 2003;124(4):495-502.
141. Zheng G, Zhou W, Xia R, Tao J, Chen L. Aerobic exercises for cognition rehabilitation following stroke: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(11):2780-9.
142. Lee I-M, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: Is no pain, no gain passé? *Jama*. 2001;285(11):1447-54.

143. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New England journal of medicine*. 2002;347(10):716-25.
144. Sesso HD, Paffenbarger Jr RS, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-80.
145. Health UDo, Services H. US Department of Health and Human Services 2008 physical activity guidelines for Americans. Hyattsville, MD: Author, Washington, DC. 2008;2008:1-40.
146. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081.
147. LIPPINCOTT W. American College of Sports Medicine ACSM's Guidelines to Exercise Testing and Prescription. 2010.
148. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(19):2081-91.
149. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-740.
150. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *Journal of applied physiology*. 2006;100(1):142-9.
151. Swain DP. Moderate or vigorous intensity exercise: which is better for improving aerobic fitness? *Preventive cardiology*. 2005;8(1):55-8.
152. Pollock ML, Gaesser GA, Butcher J, Després JP, Dishman RK, Franklin BA, et al. ACSM position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Journals AZ> Medicine & Science*. 1998;30:6.
153. Midgley AW, McNaughton LR, Wilkinson M. Is there an optimal training intensity for enhancing the maximal oxygen uptake of distance runners? *Sports Medicine*. 2006;36(2):117-32.
154. Blair SN, Connelly JC. How much physical activity should we do? The case for moderate amounts and intensities of physical activity. *Research quarterly for exercise and sport*. 1996;67(2):193-205.
155. Shephard RJ. Absolute versus relative intensity of physical activity in a dose-response context. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(6 Suppl):S400-18; discussion S19.

156. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs Jr DR, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993;25(1):71-80.
157. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(6 Suppl):S364-9; discussion S419.
158. Brawner CA, Vanzant MA, Ehrman JK, Foster C, Porcari JP, Kelso AJ, et al. Guiding exercise using the talk test among patients with coronary artery disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2006;26(2):72-5.
159. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004;36(8):1301-7.
160. FitzGerald SJ, Barlow CE, Kampert JB, Morrow JR, Jackson AW, Blair SN. Muscular fitness and all-cause mortality: prospective observations. *Journal of Physical Activity and Health*. 2004;1(1):7-18.
161. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *International journal of epidemiology*. 2007;36(1):228-35.
162. Brill PA, Macera CA, Davis DR, Blair SN, Gordon N. Muscular strength and physical function. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(2):412-6.
163. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(11):1849.
164. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports medicine*. 2004;34(5):329-48.
165. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(12):2335-41.
166. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *International journal of medical sciences*. 2007;4(1):19.
167. Collier S, Kanaley J, Carhart Jr R, Frechette V, Tobin M, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta physiologica*. 2009;195(3):339-48.
168. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(11):1985-96.
169. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in

- resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2002;34(2):364-80.
170. Head JR, Tenan MS, Tweedell AJ, Price TF, LaFiandra ME, Helton WS. Cognitive fatigue influences time-on-task during bodyweight resistance training exercise. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:373.
 171. Wernbom M, Augustsson J, Thomeé R. The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. *Sports medicine*. 2007;37(3):225-64.
 172. Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *European journal of applied physiology*. 2002;88(1):50-60.
 173. Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA. Applications of the dose-response for muscular strength development: a review of meta-analytic efficacy and reliability for designing training prescription. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2005;19(4):950-8.
 174. Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN, Ball SD. A meta-analysis to determine the dose response for strength development. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(3):456-64.
 175. Bickel CS, Slade J, Mahoney E, Haddad F, Dudley GA, Adams GR. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(2):482-8.
 176. Ades PA, Savage PD, Cress ME, Brochu M, Lee NM, Pohlman ET. Resistance training on physical performance in disabled older female cardiac patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(8):1265-70.
 177. Khalsa S. Yoga as a therapeutic intervention. *Principles and practice of stress management*. 2007;3:449-62.
 178. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Richardson J. Yoga for depression: the research evidence. *Journal of affective disorders*. 2005;89(1-3):13-24.
 179. Selvamurthy W, Sridharan K, Ray U, Tiwary R, Hegde K, Radhakrishnan U, et al. A new physiological approach to control essential hypertension. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1998;42:205-13.
 180. Malhotra V, Singh S, Singh K, Sharma S, Madhu S, Gupta P, et al. Effects of yoga asanas and pranayama in non-insulin dependent diabetes mellitus. 2004.
 181. PA B. Effects of yoga-pranayama practices on metabolic parameters and anthropometry in type 2 diabetes. *International Multidisciplinary Research Journal*. 2011;1(10).
 182. Santaella DF, Devesa CR, Rojo MR, Amato MB, Drager LF, Casali KR, et al. Yoga respiratory training improves respiratory function and cardiac sympathovagal balance in elderly subjects: a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2011;1(1):e000085.

183. Cramer H, Lauche R. Yoga therapy: Efficacy, mechanisms and implementation. *Complementary therapies in medicine*. 2018.
184. Hofmann SG, Andreoli G, Carpenter JK, Curtiss J. Effect of Hatha yoga on anxiety: a meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2016;9(3):116-24.
185. Cramer H, Lauche R, Haller H, Dobos G. A systematic review and meta-analysis of yoga for low back pain. *The Clinical journal of pain*. 2013;29(5):450-60.
186. Ghasemi GA, Golkar A, Marandi SM. Effects of hata yoga on knee osteoarthritis. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(Suppl 1):S133.
187. Benson H. The relaxation response: its subjective and objective historical precedents and physiology. *Trends in Neurosciences*. 1983;6:281-4.
188. Bagchi B, Wenger M. Electrophysiological correlates of some yogi exercises. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1957;7:132-49.
189. Taneja DK. Yoga and health. *Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*. 2014;39(2):68.
190. Riley D. Hatha yoga and the treatment of illness. *Alternative therapies in health and medicine*. 2004;10(2):20.
191. Prabhu HA, Bhat P. Mind and consciousness in yoga–Vedanta: A comparative analysis with western psychological concepts. *Indian journal of psychiatry*. 2013;55(Suppl 2):S182.
192. Johnson MD, Woodburn C, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*. 2003;6(2):81-7.
193. MUJIKAI I, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001;33(8):1297-303.
194. Chen Y-T, Hsieh Y-Y, Ho J-Y, Lin T-Y, Lin J-C. Two weeks of detraining reduces cardiopulmonary function and muscular fitness in endurance athletes. *European Journal of Sport Science*. 2021:1-8.
195. Balci BD, Kara B, Çolakoglu BD, Çakmur R. Parkinson Hastalarında Ev Programı Egzersizlerinin Denge ve Fonksiyonel Kapasite Üzerine Etkisi/The Effects of Home Exercise Program on Balance and Functional Capacity in Parkinsonian Patients. *Noro-Psikiyatri Arsivi*. 2010;47(1):53.
196. Arli SK, Gurkan A. Validity and Reliability of Turkish Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Brain Questionnaire. *Cancer nursing*. 2017;40(3):224-9.
197. Ağargün M, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7(2):107-15.
198. Karamustafalıoğlu O, Bakım B, Ceylan YC, Yavuz BG, Güven T, Gönenli S. İntihar Öngörebilecek Bir Araç: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2010;23(3).

199. Oksuz E, Malhan S. Kadın cinsel fonksiyon indeksi. *Sendrom*. 2005;7:54-9.
200. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2007;30(1):81-5.
201. Selekler K, CANGÖZ B, Sait U. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13(3).
202. Sfeir JG, Drake MT, Sonawane VJ, Sinaki M. Vertebral compression fractures associated with yoga: a case series. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2018;54(6):947-51.
203. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23-30.
204. Van Der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*. 2008;69(5):775-84.
205. Petersen A, Pedersen B. The role of IL-6 in mediating the anti inflammatory. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl 10):43-51.
206. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2409-15.
207. Hotamisligil G. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 1999;107(02):119-25.
208. Montgomery SL, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *Journal of neuroimmune pharmacology*. 2012;7(1):42-59.
209. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(4):232-41.
210. Falkenberg R, Eising C, Peters M. Yoga and immune system functioning: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of behavioral medicine*. 2018;41(4):467-82.
211. Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:98.
212. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S, et al. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2014;63(3):431-40.

213. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Journal of sports sciences*. 2006;24(8):911-4.
214. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(10):1714.
215. Donges C, Duffield R, Drinkwater E. Effect of Resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):304-13.
216. Bower JE, Greendale G, Crosswell AD, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, et al. Yoga reduces inflammatory signaling in fatigued breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:20-9.
217. Harkess K, Ryan J, Delfabbro PH, Cohen-Woods S. Preliminary indications of the effect of a brief yoga intervention on markers of inflammation and DNA methylation in chronically stressed women. *Translational psychiatry*. 2016;6(11):e965-e.
218. Larsson P, Hallerstam S, Rosfors S, Wallen N. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *International Angiology*. 2005;24(1):43.
219. Barbieri M, Ferrucci L, Corsi AM, Macchi C, Lauretani F, Bonafè M, et al. Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly? *American journal of hypertension*. 2003;16(7):537-43.
220. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine reviews*. 2003;24(3):278-301.
221. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation*. 2008;2008.
222. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart failure reviews*. 2008;13(1):39-49.
223. Malekzadeh A, de Geer-Peeters V, De Groot V, Elisabeth Teunissen C, Beckerman H. Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro-and anti-inflammatory cytokines? *Disease markers*. 2015;2015.
224. Abd El-Kader S, Gari A, El-Den AS. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *African health sciences*. 2013;13(4):857-63.
225. Parma DL, Hughes DC, Ghosh S, Li R, Treviño-Whitaker RA, Ogden SM, et al. Effects of six months of Yoga on inflammatory serum markers prognostic of recurrence risk in breast cancer survivors. *SpringerPlus*. 2015;4(1):1-10.
226. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, Irwin MR, Olmstead R, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118(15):3766-75.
227. Cress ME, Schechtman KB, Mulrow CD, Fiatarone MA, Gerety MB, Buchner DM. Relationship between physical performance and self-perceived physical function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995;43(2):93-101.

228. Homem TS, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *Journal of aging and physical activity*. 2017;25(2):218-27.
229. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocrine reviews*. 2006;27(3):287-317.
230. Martel-Duguech L, Alonso-Jiménez A, Bascuñana H, Díaz-Manera J, Llauger J, Nuñez-Peralta C, et al. Thigh muscle fat infiltration is associated with impaired physical performance despite remission in Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(5):e2039-e49.
231. da Silva DPG, Guimarães FS, Dias CM, de Araujo Guimarães S, Kasuki L, Gadelha MR, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *Journal of physical therapy science*. 2013;25(11):1497-501.
232. Billinger SA, Mattlage AE, Ashenden AL, Lentz AA, Harter G, Rippee MA. Aerobic exercise in subacute stroke improves cardiovascular health and physical performance. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*. 2012;36(4):159.
233. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C, Pröpper F, Mathias M. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Supportive care in cancer*. 2004;12(11):774-9.
234. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, et al. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(12):1207-15.
235. D'souza C, Avadhany ST. Effects of yoga training and detraining on physical performance measures in prepubertal children--a randomized trial. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2014;58(1):61-8.
236. Wang M-Y, Greendale GA, Yu SS-Y, Salem GJ. Physical-Performance Outcomes and biomechanical correlates from the 32-week yoga empowers seniors study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
237. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: A 12-week follow-up study. *Endocrine*. 2019;66(2):301-9.
238. Webb SM. Coping with 'cured' pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(5):251-2.
239. Webb SM, Martínez-Momblán MA, Resmini E, Valassi E, Santos A. Quality of life in patients with pituitary tumors. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2018;1:67-73.
240. Webb SM, Badia X. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106-11.

241. Andela CD, Van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, et al. Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional MRI studies. *European Journal of Endocrinology*. 2017;173:R1-R14.
242. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(5):587-94.
243. Hatipoglu E, Topsakal N, Atilgan OE, Alcalar N, Camliguney AF, Niyazoglu M, et al. Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(1):38-43.
244. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: a case study. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2019;23(3):634-42.
245. SHENG G, WANG W, ZHANG Z, SHEN M, ZHANG Y, WU C, et al. Effects of exercise prescription on quality of life in patients with pituitary adenomas after surgery. *Chinese Journal of Practical Nursing*. 2020:566-72.
246. Miulescu RD, Margină D, Sfetea RC, Păun D, Poiană C, Avramescu ET. Cognitive benefits of aerobic exercise in patients with Cushing's syndrome. *Sports Medicine Journal/Medicina Sportivă*. 2013;9(4).
247. Marcos de Souza Moura A, Khede Lamego M, Paes F, Ferreira Rocha NB, Simoes-Silva V, Almeida Rocha S, et al. Effects of aerobic exercise on anxiety disorders: a systematic review. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2015;14(9):1184-93.
248. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. *British journal of sports medicine*. 2014;48(3):187-96.
249. Dülger E, Bilgin S, Bulut E, İnal İnce D, Köse N, Türkmen C, et al. The effect of stabilization exercises on diaphragm muscle thickness and movement in women with low back pain. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2018;31(2):323-9.
250. Dülger E, Bilgin S, Karakaya J, Soylu AR. Comparison of two different feedback techniques for activating the transversus abdominis: An observational study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2021(Preprint):1-5.
251. McGovern CE, Cheung C. Yoga and quality of life in women with primary dysmenorrhea: a systematic review. *Journal of midwifery & women's health*. 2018;63(4):470-82.
252. Lin K-Y, Hu Y-T, Chang K-J, Lin H-F, Tsauo J-Y. Effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health of patients with cancer: a meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
253. Gothe NP, McAuley E. Yoga and cognition: a meta-analysis of chronic and acute effects. *Psychosomatic medicine*. 2015;77(7):784-97.

254. Ezati M, Keshavarz M, Barandouzi ZA, Montazeri A. The effect of regular aerobic exercise on sleep quality and fatigue among female student dormitory residents. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2020;12(1):1-8.
255. Courneya KS, Sellar CM, Trinh L, Forbes CC, Stevinson C, McNeely ML, et al. A randomized trial of aerobic exercise and sleep quality in lymphoma patients receiving chemotherapy or no treatments. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012;21(6):887-94.
256. Takemura N, Cheung DST, Smith R, Deng W, Ho KY, Lin J, et al. Effectiveness of aerobic exercise and mind-body exercise in cancer patients with poor sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*. 2020;53:101334.
257. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3233.
258. Halpern J, Cohen M, Kennedy G, Reece J, Cahan C, Baharav A. Yoga for improving sleep quality and quality of life for older adults. *Altern Ther Health Med*. 2014;20(3):37-46.
259. Wang W-L, Chen K-H, Pan Y-C, Yang S-N, Chan Y-Y. The effect of yoga on sleep quality and insomnia in women with sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):1-19.
260. Tian L, Lu HJ, Lin L, Hu Y. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(2):969-83.
261. Boehm K, Ostermann T, Milazzo S, Büssing A. Effects of yoga interventions on fatigue: a meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
262. Armer JS, Lutgendorf SK. The impact of yoga on fatigue in cancer survivorship: a meta-analysis. *JNCI cancer spectrum*. 2020;4(2):pkz098.
263. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, Van Hall G, Saltin B, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *The Journal of physiology*. 2001;537(2):633-9.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipofiz Adenomlu Bireylerde Aerobik Eğitim ile Birlikte Yapılan Kuvvetlendirme Eğitimi ve Yoganın Biyokimyasal Faktörler, Fiziksel Performans ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-180156

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	0312 305 3498
	FAKS	0312 310 0580
	E-POSTA	klinetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Melike MUT AŞKUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beyin ve Sinir Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.01.2019	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18.01.2019	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	26.02.2019	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hipofiz Adenomlu Bireylerde Aerobik Eğitim ile Birlikte Yapılan Kuvvetlendirme Eğitimi ve Yoganın Biyokimyasal Faktörler, Fiziksel Performans ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-180156

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		<input type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>		10.11.2020 imza devrildi
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/19-08 (KA-180156)		Toplantı Tarihi: 15.12.2020
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Melike MUT AŞKUN'un sorumlu araştırmacısı ve koordinatörü olduğu, Doç. Dr. Sevil BİLGİN'in danışmanlığını üstlendiği Uzm. Fzt. Esra DÜLGER'in doktora tezi olan (KA-180156) kayıt numaralı ve "Hipofiz Adenomlu Bireylerde Aerobik Eğitim ile Birlikte Yapılan Kuvvetlendirme Eğitimi ve Yoganın Biyokimyasal Faktörler, Fiziksel Performans ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.</p>		

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyili Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mutlu HAYRAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Türkan ELDEN Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyostatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatalogi)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyo fizik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ali DÜZOVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Nuket ÖRNEK BÜKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Anestezi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Değerli Katılımcı,

Hipofiz adenomlu bireylerde aerobik egzersiz ile birlikte uygulanan kuvvetlendirme eğitimi ve yoganın etkinliği ile ilgili bir araştırma yapmaktayız. Bu çalışmanın adı “Hipofiz Adenomlu Bireylerde Aerobik Eğitim ile Birlikte Yapılan Kuvvetlendirme Eğitimi ve Yoganın Biyokimyasal Faktörler, Fiziksel Performans Ve Yaşam Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi”dir.

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda yapılacak bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma kararı ardından çalışma sürerken istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Amacımız hipofiz adenomunun kişide neden olabileceği yaşam kalitesi, uyku, yorgunluk, cinsel fonksiyonlar, ruhsal durum ve zihinsel fonksiyonlar ve egzersiz performansı gibi durumlardaki olumsuz etkilerin üzerine iki farklı egzersiz yönteminin etkinliğini araştırmaktır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz rastgele bir şekilde aerobik egzersiz ve kuvvetlendirme egzersizlerinin yapılacağı bir gruba ya da yoganın yapılacağı diğer gruba veya sadece rutin medikal tedavinizin devam ettirileceği kontrol grubuna dahil edileceksiniz. Herhangi bir egzersiz grubuna dahil edilmeniz durumunda da medikal tedaviniz devam edecektir. Aerobik egzersizler, kalp hızını ve solunum sayısını arttıran özellikle vücuttaki büyük kasları çalıştıran bir egzersiz çeşididir. Bu gruba dahil edilirsenez aerobik egzersizlerin yanısıra vücudunuzdaki çeşitli kas grupları için kuvvetlendirme egzersizleri de yapacağız. Aerobik eğitim fizyoterapist gözetiminde ortalama 40 dakika (10 dakika ısınma-20 dakika egzersiz ve 10 dakika soğuma olmak üzere) sizin bireysel olarak belirlenen maksimal kalp hızınızın %50-70 ini geçmeyecek şekilde (yani orta şiddetli olacak şekilde) yürüyüş bandı üzerinde yürümeniz ile gerçekleştirilecektir. Ardından 20 dakika boyunca; 2.5 dakika göğüs kaslarına ve uyluk-kalça kaslarına germe uygulanacak, 15 dakika boyunca, sırt kasları, karın kasları, kalça çevresi kaslar ve bacak kaslarına yönelik 10 tekrarlı 3 set olmak üzere size uygun olarak düzenlenmiş kuvvetlendirme egzersizleri uygulanacak ve 2.5 dakika göğüs kaslarına ve uyluk-kalça kaslarına germe uygulanarak soğuma periyodu ile egzersiz sonlandırılacaktır.

Aerobik egzersizler kalp hızınızı orta seviye olacak şekilde arttıracaktır. Kalp hızınızın artması korkulacak bir şey değildir. Aerobik egzersiz sırasında sizlere verilecek göğüs bandı ile her 5dk bir hemodinamik yanıtlar (kalp hızı ve tansiyonlarınız) kaydedilecektir. Kalp hızınızın maksimal kalp hızının % 70’inin üzerine çıkması, 50 atım/dk’nın altına düşmesi, sistolik kan basıncının (büyük tansiyon) 180 mmHg’nin üzerine çıkması, ortalama kan basıncının 60 mmHg’nin altına düşmesi veya 130 mmHg’nin üstüne çıkması durumunda egzersiz eğitimi sonlandırılacaktır ve etik kurulda belirtilen ilgili hekimle iletişime geçilecektir. Kuvvetlendirme egzersizleri yapılırken sizi bireysel olarak zorlamadan ve yaralanma riski oluşturmadan sizden gelen geri bildirimle birlikte en güvenli pozisyonları tercih edeceğiz. Egzersizlerden sonra özellikle ilk haftalarda hissedebileceğiniz kas ağrıları tamamen normaldir ve kaslarınızda zamanla gelişecek ola kuvvet artışının habercisidir.

Diğer gruba dahil edilirsanız temeli nefes kontrolü, duruş kontrolü ve meditasyona dayanan yoga egzersizleri yapacağız. Yoga, sertifikalı yoga eğitmeni ve fizyoterapist gözetiminde 60 dakikalık seanslar şeklinde uygulanacaktır. Her bir seans meditasyon ve solunum farkındalığı ile başlayacak olup, bireylerin kapasitesi ve bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak başlangıç ve orta seviye modifikasyonları katılımcılara gösterilerek farklı pozlar uygulanacak ve meditasyon ile her bir seans sonlandırılacaktır.

Yoga genel olarak en güvenli ve yaralanma riski en az olan egzersizlerden biridir. Çünkü yoga temel olarak kişinin kendini dinlemesi ve vücudu izin verdiği ahenkli ve keskin olmayan hareketlerle egzersiz yapmasıdır. Yine de biz seanslarımız sırasında sırtüstü, yüzüstü, oturma ve iki ayak üzerinde durmayı içeren pozisyonları sıklıkla tercih edeceğiz, denge ve koordinasyona yönelik pozisyonlarda ise size uygun olarak modifiye edeceğiz.

Bu yöntemler ile yukarıda saydığımız maddelerde olumlu etkiler elde etmeyi planlıyoruz. Bunun için sizleri haftada 3 gün olmak üzere 6 haftalık bir tedavi programına dahil etmek istiyoruz. Ardından bir süre ara verip diğer egzersiz programına 6 hafta boyunca dahil edileceksiniz. Çalışma başlangıcında ve 6. ve 12. haftada aşağıda bahsedeceğimiz değerlendirmeler size uygulanacaktır. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde çalışmaya devam etmeniz öngörülen süre 14 haftadır.

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uz. Fzt. Esra DÜLGER tarafından değerlendirileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Değerlendirme sonucunuz uygun ise bu çalışmaya alınacaksınız. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Çalışmaya başlamadan size çalışma hakkında bilgi verilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için yaş, boy, kilo, kullandığınız ilaçlar gibi bilgileriniz alınacaktır. 6 haftalık tedavi öncesinde ve sonrasında olmak üzere 2 kez değerlendirileceksiniz. Daha sonra tedavimize ara vereceğiz. Ardından hangi egzersiz grubuna dahil olduysanız 6 hafta boyunca diğer gruba dahil olarak egzersiz yapacağız. Daha sonra tekrar değerlendirme yaparak tedavimize son vereceğiz. Her değerlendirme yaklaşık 45-60 dakika sürecektir. Size uygulanacak olan değerlendirmeler aşağıda belirtilmiştir:

- Çalışmaya başlamadan önce bir Kardiyoloji uzmanı egzersizin sizin için risk oluşturup oluşturmadığına dair onay vermek için değerlendirmeler yapacaktır.
- Kan tetkikleri: Rutin olarak verdiğiniz kan yoluyla egzersizin kanınızda ne gibi değişikliklere neden olduğunu anlayabilmemiz için önem taşımakta ve çalışmanın temelini oluşturmaktadır.
- Yaşam Kalitesi: Bu hastalıktan dolayı yaşam kalitenizin ne ölçüde etkilendiğini ölçen sorulardan oluşan bir anket size uygulanacaktır.
- Fiziksel Performans değerlendirmesi: Bunun için bir sandalye, kronometre ve 3m'lik yürüme alanı kullanılacaktır. Test bir sandalyede otururken başlar. Daha sonra talimatım ile kalkmanızı, normal yürüme hızıyla 3m yürüyüp geri dönerek ve sandalyeye oturma isteyeceğim. Bu arada testi tamamlama süresini kaydedeceğiz.
- Zihinsel fonksiyonların değerlendirilmesi: Dikkat ve dikkati yoğunlaştırma, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim gibi zihinsel fonksiyonlar değerlendirilecektir. Uygulama süresi ortalama 10 dakika olan bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir değerlendirme.

- Cinsel fonksiyon değerlendirilmesi; Kadın ve erkek hastalarımız için cinsel fonksiyonları değerlendiren iki ayrı anket kullanılacaktır.
- Anksiyete ve Depresyon Değerlendirmesi; Anksiyete ve Depresyon durumunuz ile ilgili bilgi veren bir anket kullanılacaktır.
- Yorgunluk: Bu hastalıktan dolayı sizde oluşan yorgunluk durumunuz 9 soruluk bir anketle değerlendirilecektir.
- Uyku kalitesinin değerlendirilmesi: Uyku kalitesinin değerlendirilmesi için uygulaması kısa süren bir anket kullanılacaktır.

Tedaviler Uz. Fzt. Esra DÜLGER tarafından uygulanacaktır.

Tedavi ile oluşabilecek riskler: Tedavi size zarar verecek herhangi bir risk içermemektedir.

Tedavi sonucu olası yararlar: Araştırmanın sonucunda elde edilecek bulgular hipofiz adenomlu bireylerde yaşam kalitesinin artırılması açısından yol gösterecektir.

Çalışma her bir gönüllü için 14 hafta boyunca devam edecektir. Çalışmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 10 kişidir.

Araştırma konumuzla ilgili ve araştırmaya devam etmenizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde zamanında bilgilendirileceksiniz. Gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında araştırmacı tarafından bilgilendirileceksiniz.

Çalışmaya çeşitli nedenlerle son verilirse araştırmacılar tarafından bilgilendirileceksiniz.

Çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarımıza doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacak, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla sizin veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Kimlik ve sağlık verilerinizle ilgili bilgiler, sadece çalışmaya katılacak araştırmacıların erişebileceği şekilde muhafaza edilerek kapalı bir dolapta saklanacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili araştırmaya katılımınızı devam ettirmenizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz ve yasal temsilciniz bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahibsiniz.

Egzersiz seanslarına gelmediğiniz takdirde çalışmaya katılımınız sona erdirilecek ve bu konuda bilgilendirileceksiniz.

Sizden bu çalışma kapsamında rutin olarak verdiğiniz kandan Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda egzersizin kanınızda yaptığı değişikliklerle ilgili bir takım değerlendirmeler yapılacak olup 3. kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır ve yurtdışına çıkarılmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof. Dr. Melike MUT AŞKUN tarafından Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu

araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ve fizyoterapist ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim)

Araştırma sırasında bir problemle karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Melike MUT AŞKUN’a [REDACTED] (iş), Doç. Dr. Sevil BİLGİN’e [REDACTED]’den, Uz. Fzt. Esra DÜLGER’e [REDACTED] no’lu telefondan, 24 saat ve Hacettepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına, hekim ve fizyoterapist ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla, büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen kişi

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel :

İmza :

EK-3. Olgu Rapor Formu**OLGU RAPOR FORMU**

TARİH:		1. DEĞERLENDİRME	2. DEĞERLENDİRME	3. DEĞERLENDİRME	4. DEĞERLENDİRME
HASTA KODU:					
YAŞ:					
CİNSİYET:					
BOY/KİLO:	Vki:				
ÖZGEÇMİŞ:					
SOY GEÇMİŞ:					
MESLEK:					
KULLANDIĞI İLAÇLAR:					
CERRAHI DURUMU:					
TANI YILI:					
BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER:					
IL1beta					
IL6					
TNFalfa					
FİZİKSEL PERFORMANS					
-Süreli Kalk Yürütü Testi Skoru:					
UYKU					
-Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi Skoru					
YAŞAM KALİTESİ					
-Beyin Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi (BKTFD)					
SEKSÜEL DİSFONKSİYON:					
-Kadın Cinsel İşlev Ölçeği SKORU:					
-Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi-5 Skoru:					
YORGUNLUK					
-Yorgunluk Şiddet Ölçeği Skoru:					
KOGNİTİF FONKSİYON:					
-MOCA Skoru					
ANKİSİYETE VE DEPRESYON:					
-Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Skoru					

EK-4. Orjinallik Raporu

HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE BİRLİKTE YAPILAN KUVVETLENDİRME EĞİTİMİ VE YOGANIN BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER, FİZİKSEL PERFORMANS VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	% 8	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
5	abis-files.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

EK-5. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Esra Dülger
Ödev başlığı: HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE BİRLİK...
Gönderi Başlığı: HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE BİRLİK...
Dosya adı: turnitin_31.05.22.docx
Dosya boyutu: 201.29K
Sayfa sayısı: 49
Kelime sayısı: 14,070
Karakter sayısı: 102,885
Gönderim Tarihi: 31-May-2022 11:20ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1847689371

T.C.
BAĞCIÖZÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOFİZ ADENOMLU BİREYLERDE AEROBİK EĞİTİM İLE
BİRLİKTE YAPILAN KUUVETLENDİRME EĞİTİMİ VE
VOGANIN FİZYOLOJİK FAKTÖRLER, FİZİKSEL
PERFORMANS VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

Doç. Dr. Esra DÜLGER

Nispetiye Fizyoterapi Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2022

9. ÖZGEÇMİŞ