



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPOFİZ MAKROADENOMLARINDA  
CERRAHİ ÖNCESİ TÜMÖR SERTLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE MR HİSTOGRAMIN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. AMALYA ZEYNALOVA**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. CİVAN İŞLAK**

**İSTANBUL-2018**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim sürecinde eğitim ve öğrenimime katkıları bulunan tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma gönülden bir teşekkürü borç bilirim.*

*Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde değerli vaktini ayırıp deneyimlerini ve bilgisini benimle paylaşan, eğitimim için gereken çaba ve hoşgörüyü fazlasıyla gösteren ve her zaman desteğini hissettiğim değerli tez danışmanı Prof. Dr. Civan İşlak'a ayrıca teşekkür ederim.*

*Çalışkanlığı ve işini iyi yapmayı bana her yönüyle aşıl原因an, her anlamda yıllardır hem abim hem hocam olan Prof. Dr. Osman Kızılkılıç'a,*

*Tezimle ilgili destek ve önerilerini esirgemeyen, asistanlık süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarımdan Uzm. Dr. Burak Koçak ve Uzm. Dr. Emine Şebnem Durmaz'a,*

*Eğitim döneminde yardımlarından her zaman faydalandığım Anabilim Dalımızda görevli teknisyen, sekreter, hemşire ve diğer tüm personelimize,*

*Tüm yaşamım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve her zaman yanımda olan çok sevdiğim eşime teşekkür ederim.*

**Dr. Amalya ZEYNALOVA**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
ÖZET .....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ANATOMİ.....	2
2.1.1. Nazal Kavite .....	2
2.1.2. Sfenoid Kemik .....	3
2.1.3. SellaTursika .....	4
2.1.4. Diyafragma Sella .....	5
2.1.5. Pitüiter Gland.....	5
2.1.6. Hipofiz gland ve Karotis arter .....	6
2.1.7. Kavernöz Sinüs .....	7
2.1.8. Sellar Bölgenin Önemli Arterleri.....	7
2.1.9. Hipofiz Gland Arterleri ve Portal Sistemi .....	8
2.1.10. Optik Sinirler ve Optik Kiazma .....	8
2.2. EMBRİYOLOJİ .....	9
2.3. PİTÜİTER GLAND FİZYOLOJİSİ .....	10
2.4. HİPOFİZ ADENOMLARI EPİDEMİYOLOJİSİ.....	13
2.5. HİPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLAMASI .....	13

2.6.	KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	16
2.7.	HİPOFİZ BEZİ ADENOMLARINDA TANI VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME.....	18
2.7.1.	Yapay Sinir Ağları Tanımlaması .....	19
2.8.	HİPOFİZ ADENOMLARINDA TEDAVİ.....	21
2.8.1.	Sella tümörlerinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri .....	21
2.8.2.	Transsfenoidal Yaklaşımlar .....	22
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>26</b>
3.1.	HASTA SEÇİMİ.....	26
3.2.	MRG İLE DEĞERLENDİRME .....	27
3.3.	TEKNİK DETAYLAR .....	27
3.3.1.	Görüntü işlenmesi.....	27
3.3.2.	Doku özelliğinin ekstraksiyonu .....	29
3.3.3.	Boyutsal Geriletme İşlemi .....	30
3.3.4.	Göreceli sinyal intensite ölçümü.....	31
3.3.5.	Histopatolojik değerlendirme .....	32
3.3.6.	Cerrahi değerlendirme .....	32
3.4.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	33
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
4.1.	HASTA DEMOGRAFİSİ VE ÖZELLİKLERİ.....	34
4.2.	TEKRARLANABİLİRLİK.....	35
4.3.	KOLLINEER ANALİZ .....	41
4.4.	SARICI-BAZLI SINIFLANDIRICIYA-ÖZGÜ ÖZELLİK SEÇİMİ .....	41
4.5.	SINIFLANDIRMA .....	42
4.6.	SIO DEĞERLERİNİN AİK ANALİZİ.....	43
4.7.	HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	44

4.8. KARŞILAŞTIRMA .....	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Hipofiz adenomunun klinikopatolojik sınıflaması .....	14
<b>Tablo 2.</b>	Sellar görünümüne göre radyolojik sınıflama (Vezina sınıflaması).....	15
<b>Tablo 3.</b>	Suprasellar büyümeye göre radyolojik sınıflama (Hardy sınıflaması).....	15
<b>Tablo 4.</b>	Kavernöz Sinüs Tutulumu (Knosp E) .....	16
<b>Tablo 5.</b>	Teknik detayların akım şeması .....	28
<b>Tablo 6.</b>	Hasta demografisi ve özellikleri .....	34
<b>Tablo 7.</b>	Doku özellikleri .....	35
<b>Tablo 8.</b>	Seçilmiş doku özellikleri .....	42
<b>Tablo 9.</b>	Sınıflandırmanın performans ölçütleri .....	43
<b>Tablo 10.</b>	Sert adenomları tespit etmek için SIO değerini kullanarak AIK analizi .....	44
<b>Tablo 11.</b>	Konvansiyonel T2 ağırlıklı MR görüntülerde hipofiz adenomlarının sertliğinin öngörülmesine ilişkin literatürün taranması .....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Sfenoid sinüs tipleri.....	4
<b>Şekil 2.</b>	Sella tursika.....	5
<b>Şekil 3.</b>	Hipofiz gland anatomisi .....	6
<b>Şekil 4.</b>	Hipofiz gland-Karotid arter ilişkisi .....	7
<b>Şekil 5.</b>	Optik kiazma tipleri.....	9
<b>Şekil 6.</b>	Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı.....	12
<b>Şekil 7.</b>	Vezina ve Hardy sınıflaması .....	15
<b>Şekil 8.</b>	Endoskopik endonazal tekniğin şematik gösterilmesi .....	23
<b>Şekil 9.</b>	Hipofiz makroadenomu segmentasyon örneği .....	30
<b>Şekil 10.</b>	T2A koronal kesitte ROI ölçümü örnek vaka .....	31
<b>Şekil 11.</b>	Seçilmiş doku özelliklerinin sıcaklık haritası.....	41
<b>Şekil 12.</b>	Seçilmiş doku özelliklerinin deviasyon haritası.....	42
<b>Şekil 13.</b>	Seçilen 6 özelliğin 2 boyutlu projeksiyon ile sınıflandırma şeklinin gösterilmesi .....	43
<b>Şekil 14.</b>	Sert adenomları tespit etmek için SIO değerini kullanarak AİK analiz eğrisi	44

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin
<b>ACA</b>	: Anterior Karotid Arter
<b>AİK</b>	: Alıcı işleme karakteristikleri
<b>AİK-EAKA</b>	: Alıcı işleme karakteristikleri-Eğri altında kalan alan
<b>AUC-PRC</b>	: Area under the precision-recall curve
<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>BH-RH</b>	: Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormonu
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
<b>DK-MRG</b>	: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>EAKA</b>	: Eğri Altında Kalan Alan
<b>FOV</b>	: Field of View
<b>ÇD</b>	: Çapraz Doğrulama
<b>ÇKA</b>	: Çok Katmanlı Algılayıcı
<b>GNRH</b>	: Gonodotropin Serbestleştirici Hormon
<b>H&amp;E</b>	: Hemotoksilen&Eozin
<b>ICA</b>	: İnternal Karotid Arter
<b>ICC</b>	: Grup İçi Korelasyon
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>kDA</b>	: kantitatif Doku Analizi
<b>LoG</b>	: Laplacian of Gaussian
<b>MCA</b>	: Medial Karotid Arter
<b>MEN-1</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi Tip-1



<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MT</b>	: Masson Trikrom
<b>NÖD</b>	: Negatif Öngörü Değeri
<b>rSİ</b>	: rölatif Sinyal İntensitesi
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>ÖZG</b>	: Özgüllük
<b>PÖD</b>	: Pozitif Öngörü Değeri
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>ROI</b>	: Region of Interest
<b>SİO</b>	: Sinyal İntensite Oranı
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>TE</b>	: Echo Time
<b>TR</b>	: Repetition Time
<b>TRH</b>	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>T2A</b>	: T2 Ağırlıklı
<b>YSA</b>	: Yapay Sinir Ağı
<b>WEKA</b>	: Waikato environment for knowledge analysis

## Hipofiz makroadenomlarında cerrahi öncesi tümör sertliğinin değerlendirilmesinde MR Histogramın rolü

### ÖZET

**AMAÇ:** Preoperatif hipofiz makroadenomunda tümör sertliğinin değerlendirilmesinde T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerinde makine öğrenme (MÖ) temelli kantitatif doku analizinin (kDA) potansiyel değerini araştırmak ve kDA'nin performansını kantitatif T2 ağırlıklı sinyal intensite oranıyla (SIO) karşılaştırmak.

**METOD:** Elli beş hasta (40 non-fonksiyone; 15 fonksiyone hipofiz adenomu) retrospektif çalışmaya dahil edildi. Patoloji ve beyin cerrahisi değerlendirmesi sonucu sert yapıda adenomların sayısı yumuşak yapıdaki adenomlara göre oldukça az saptandı. Yumuşak ve sert adenomlardan eşit sayıda örnek almak için yumuşak yapıda adenomlardan tek kesit segmente edilirken, sert yapıdaki adenomlardan birden fazla kesit segmente edildi. Doku özellikleri manuel olarak koronal T2 ağırlıklı görüntülerden segmente edilerek çıkarıldı. Sinyal intensite oranı (SIO) değerlendirmesi için de manuel olarak adenomda ve temporal lob ak maddede “region of interests” (ROI) çizildi. Boyutsal geriletme işleminde ilk olarak iki radyolog tarafından tekrarlanabilirlik analizi ile ve daha sonra iç içe çapraz doğrulama yöntemini kullanarak sarıcı-tabanlı bir algoritma ile yapıldı. Yapay Sinir Ağı (YSA) oluşturmak için, “derin öğrenme ağının” en basit şekli olarak da bilinen Çok Katmanlı Algılayıcı (ÇKA) sınıflandırıcı kullandık. Sınıflandırma için referans standart patolojik pattern kabul edildi. Kantitatif Doku Analiz'nin (kDA) performansı ile T2 ağırlıklı görüntülerde ROI tabanlı SIO karşılaştırıldı. Başlıca performans değerlendirme metriği “ alıcı işlem karakteristikleri eğrisinin altında kalan alan” (AİK-EAKA) idi.

**BULGULAR:** 162 doku özelliklerinden 137'si “Mükemmel” tekrarlanabilirliğe sahipti. Ko-lineer analiz sonrası bu sayı 20'ye düştü. Ardından doku özellik seçimi ekstraksiyonu yapıldı ve son olarak özellik sayısı 6'ya indi. kDA için YSA algoritması tümöral dokunun yapısı ile ilgili makroadenomların%72.5'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. Sert grubu saptamak için duyarlılık, özgüllük ve kesinlik sırasıyla %65.8, %78.6 ve %73.5'tir. ROI tabanlı kantitatif SIO'a göre sert grup adenomlar için

duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 46.1 ve % 83.3 idi. kDA'nin performansı SIO ölçümü ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha üstün çıktı ( $z=2.312$ ;  $p=0.021$ ).

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonuçları, T2A MR'da MÖ bazlı kDA'nin Hipofiz adenom sertliğinin preoperativ olarak tahmin edilmesinde non-invaziv yöntem olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, MÖ tabanlı kDA'nin, T2A SIO değerlerinden daha yüksek tahmin performansına ulaştığını göstermiştir.



## ABSTRACT

**PURPOSE:** To evaluate use of machine learning (ML)-based quantitative texture analysis (qTA) on T2-weighted magnetic resonance (MRI) for determination of pituitary macroadenomas consistency preoperatively and to compare the performance of the qTA with those of quantitative T2-weighted signal intensity ratio (SIR).

**Methods:** Fifty-five patients (40 non-functional; 15 functional pituitary adenomas) were examined retrospectively. In our study, according to the results of the pathologic and surgical evaluation, the number of adenomas with a firm structure was less than the number of adenomas with a soft structure. So to equalize the number of hard and soft sections, more samples were segmented from hard tumors and only one sample was segmented from the soft adenomas. Texture features were extracted from coronal T2-weighted images by manual segmentation. Regions of interest (ROIs) were drawn in the macroadenomas and in normal white matter on T2-weighted images. Dimension reduction was firstly done with a reproducibility analysis by two radiologists and then with a wrapper-based algorithm using nested cross-validation. To form the ANN, Multilayer perceptron (MLP) classifier, the simplest form of “deep Learning network” was used. Reference standard for the classifications was pathologic patterns. Predictive performance of the qTA was compared with those of the ROI-based SIR on T2-weighted images. Main performance metric for comparisons was the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

**Results:** Only 137 out of 162 texture features had excellent reproducibility. After the collinearity analysis it was 20. From these, the wrapper-based algorithm yielded six texture features. For the qTA, ANN algorithm correctly classified 72.5% of the macroadenomas regarding tumor consistency. Sensitivity, specificity and precision were 65.8%, 78.6% and 73.5%, respectively, for the firm group adenomas. For the ROI-based quantitative SIR accuracy sensitivity, specificity for firm group adenomas were 74.5%, 46.1% and 83.3%, respectively. There were statistically significant differences between the predictive performance of the qTA-based classification and the quantitative SIR ( $z=2.312$ ;  $p=0.021$ ).

**Conclusions:** Findings in this study suggest that ML-based qTA of T2weighted MRI can provide information about the consistency of macroadenomas. The method performed better than the quantitative SIR.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endoskopik transsfenoidal cerrahi minimal invaziv olması ve düşük morbiditesi nedeniyle son zamanlarda hipofiz makroadenom rezeksiyonu için en yaygın kullanılan cerrahi yöntemdir (1-4). Hipofiz makroadenomunun rezektabilitesini etkileyen faktörler; tümör boyutu, çevre dokuya invazyonu, vaskülaritesi, tümörün sertliği gibi parametrelerdir (5). Hipofiz adenomları ağırlıklı olarak yumuşak tümörler olup ameliyat sırasında aspirasyon veya küretajla çoğunlukla tam olarak çıkarılırken (6-9), %5-13 i sert tümörler olup bu özellik adenomun transsfenoidal yolla total rezeksiyonunu zorlaştırmaktadır. (6-10). Tedavi sürecini doğru yönetmek, ameliyat planlanması ve gelişebilecek komplikasyonları (hipofiz gland hasarı, BOS kaçağı, nazal meningosel) minimuma indirmek için ameliyat öncesi tümör sertlik durumunu bilmek cerrah için önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz makroadenomu tanısında en sık tercih edilen yöntem olup (11) ameliyat öncesi tümörün sertliğini değerlendirmedeki rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda adenomların T2 ağırlıklı (T2A) ve diffüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) sinyal intensiteleri, dinamik kontrastlı serilerde kontrastlanma paterni ile tümör sertliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak MR Histogram bulguları ile tümör sertliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda klinik bulgular ve biyokimyasal değerlere göre akromegali ve nonsekretuar adenom tanısı almış ve hiçbir tedavi almayan hastaların ameliyat öncesi görüntüleme MR Histogram bulgularını değerlendirmek ve ameliyat sonrası tümör sertliğinin cerrahi olarak değerlendirilmesi ve adenomun histopatolojik özellikleri ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Olası korelasyonun saptanması halinde MR Histogramın ameliyat öncesi tümör sertliğini öngörmeye ek katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

Transsfenoidal hipofiz cerrahisini uygulamak operasyon sahasının cerrahi anatomisinin iyi bilinmesini gerektirir. Transsfenoidal cerrahi uygulaması esnasında, suprasellar bölge veya parasellar kranial sinir ve karotid arter yaralanmaları, arteriyel kanama, görme kaybı ve ekstraoküler felçlerin oluşması nadir de olsa görülebilir (12). Transsfenoidal cerrahide mikroskobun yanısıra endoskopunda gittikçe artan kullanımı bölgenin daha detaylı anatomik incelemelerini gerekli kılmaktadır. Transkranial ve transsfenoidal cerrahi yaklaşımlarda anatomik varyasyonların bilinmesi çok önemlidir. Literatürde bu konuda yapılmış birçok araştırma mevcuttur (13,14,15). Renn ve Rhoton 1975 yılında elli yetişkin sella ve çevre yapısını dikkatlice incelemişler ve transsfenoidal cerrahi yaklaşım için önemli anatomik varyasyonları araştırmışlar ve transsfenoidal yaklaşımda dezavantaj yaratabilecek anatomik varyasyonları tariflemişlerdir (16). Cerrah ameliyat öncesi radyolojik incelemelerle sıklıkla bu varyasyonları tanımlayabilir; ek olarak optik sinirlerin ve karotid arterlerin sfenoid sinüse ekspoze olması gibi potansiyel varyasyonların saptanması halinde, tekniğini, operatif yaklaşımını ve enstruman seçimini değiştirebilir.

#### 2.1.1. Nazal Kavite

Transsfenoidal girişimde hipofize ulaşmak için ilk anatomik bölge nazal kavitedir. Nazal kavite inferiorde maxilla, lateralde superior, orta ve inferior nazal konkalar, superiorde etmoidin kribriiform plağı, posteriorde koanalar, sfenoidin rostrumu ve korpusu tarafından oluşturulur. Transsfenoidal yolla hipofize ulaşmak için geçilmesi gereken ilk anatomik mesafe olan nazal kavitenin cerrahi açısından en önemli duvarı kıkırdak ve kemik yapılardan ulaşan septumdur. Kemik septum; ön tarafta nazal kemiklerin vertikal çıkıntılarında, arkada sfenoid krest ve vomerle eklem yapan etmoid kemiğin perpendiküler kısmından oluşur. Çift sfenoetmoidal resesler, superior nazal konkanın üst arkasında ve sfenoid kemiğin anterior açısının üst önünde yer alır, bu bölge çift sfenoid ostea alanıdır ve nazal kavite ile sfenoid sinus arasındaki bağlantıdır. Nazal kavitenin içi nazal konkaya doğru kalınlaşan ve vaskülaritesi artan mukoz membranla döşelidir. Mukoz membran septuma doğru da kalındır; bunun tersine nazal kavite tabanındaki meatuslarda ve sinüslerde ise oldukça incedir. Nazal kavite oftalmik arterin

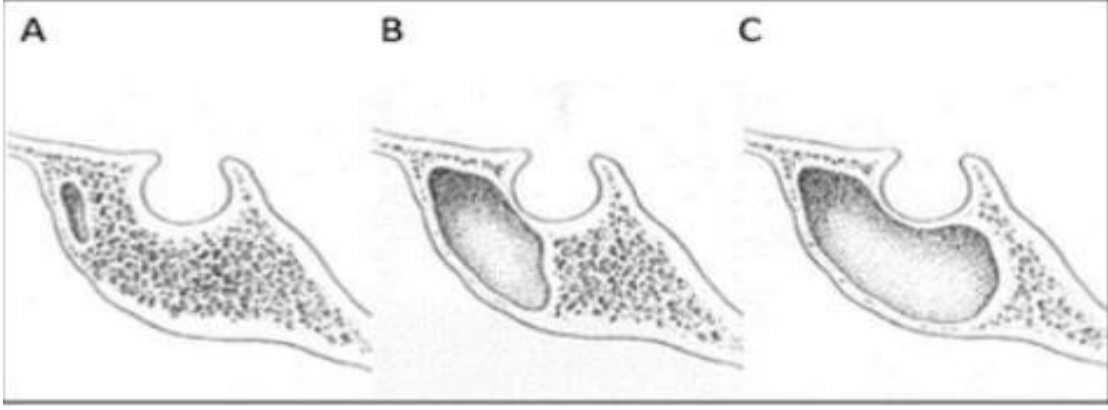
anterior, posterior ve etmoidal dallarından beslenir. Sadece nazal septumun antero-inferior parçası superior labial arterden anterior inferior septal dalı alır. Nazal kavitenin venöz drenajı sfenopalatin ven ve facial ven ile sağlanarak oftalmik venlerde sonlanır. Nazal kavite oftalmik sinirin nazosilier dalı, maxiller sinirin anterior alveoler dalı, nazopalatin, anterior palatin ve sfenopalatin ganglionun nazal dalları ile innerve olur. Septumun ön kısmını oftalmik sinirin nazosiliar dalı, orta kısmını nazopalatin sinir ve arka üst kısmını etmoidal sinir dalları inerve eder.

### **2.1.2. Sfenoid Kemik**

Vücuttaki en kompleks kemiklerden bir tanesidir. Korpus, büyük ve küçük kanatlar ve pterigoid süreçlerden oluşur. Üst yüzeyi planum sfenoidale ve küçük kanatları içerir. Planum sfenoidalenin arasında tüberkulum sella bulunur. Bu arkaya doğru uzanan yuvarlak bir süreçtir. Tüberkulum sellanın lateralinde, anterior klinoidler, optik sinir ve karotisler bulunur. Sella tursika posterior klinoid süreçlerle dorsum sella daha da arkada bulunur. Sfenoid kemiğin ön tarafından kranial sinir foramenleri görülebilir. Bunlar arasında optik kanal, süperior orbital fissür, Vidian kanal, foramen rotundum, foramen ovale ve foramen spinosum bulunur. Orta hatta sfenoidin rostrumu, sfenoidin orta hattını gösterir. Rostrumun hemen lateralinde ve üstünde, sinüslerin delikleri nasal kaviteye açılır. Sfenoid sinüsün pnömatizasyonunu derecesi bireyden bireye değişir ve üç gruba ayrılır. Sellar Tip; sfenoid sinüs iyi pnömatize olmuştur. Sellar taban sinüsün içine çıkıntı yapar, sella tursikanın ön duvarı bir mm veya daha incedir. Presellar Tip; sfenoid sinüs tüberkulum sella hizasında sfenoid kemiğe dik olan bir planı aşmaz, sellanın ön duvarı sfenoid sinüse çıkıntı yapmaz. Konkal Tip; sfenoid sinüs sfenoid kemiğin gövdesinin içine kadar ilerlemez, küçüktür ve sella tursikanın ön duvarı 10 mm'li bir süngersi kemikle ayrılır. Konkal tip sfenoid sinüs genellikle genç çocuklarda görülür. Erişkinlerde %86 sellar tip, %11 presellar tip, %3 Konkal tip sfenoid sinüs görülür (Şekil 1).

**Sinüsün Sınırları:** sfenoid sinüs içinde, önemli miktarda septasyon ve değişik sinüs hacimleri mevcuttur. Bu değişiklik cerrahın her hastanın anatomisini anlaması için önemli olan noktalar. Sinüs içindeki en önemli anatomik işaret, posterosüperiordeki sella tabanı, lateraldeki karotis ve kavernoöz sinüs oluşu ve anterosüperiordeki tüberkulum sella ve süperolateraldeki optik kanallardır.



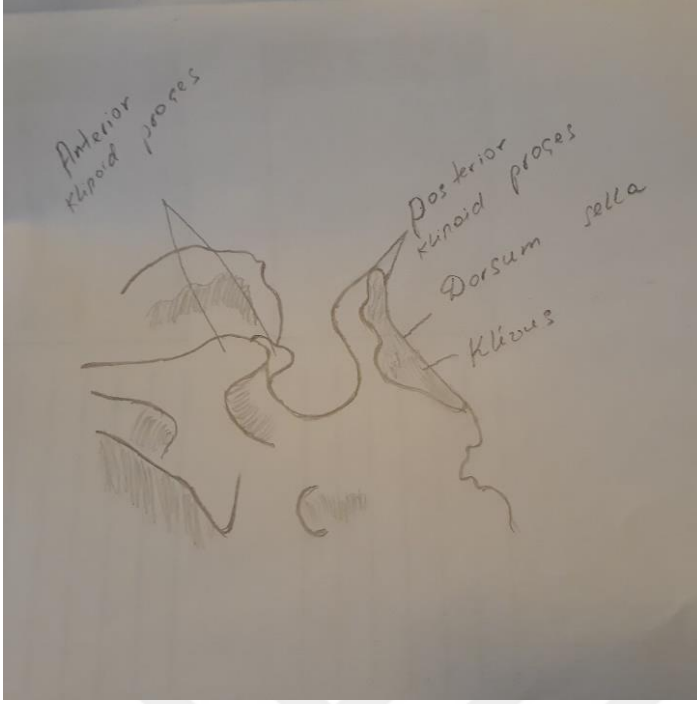


**Şekil 1.** Sfenoid sinüs tipleri; konkal (A), presellar (B), sellar (C)

### 2.1.3. SellaTursika

Sella tursika sfenoid kemik korpusunun üzerinde bulunan U şeklinde çukurdur. Sınırları önde tuberkulum sella ve anterior klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve posterior klinoid süreçler'dir. Sella tursika hipofiz bezini bulundurduğu için "pituitary fossa" adını alır. Tabanı ince bir kemik tarafından oluşmaktadır ve %72-82 oranda 1 mm veya daha incedir. Sıklıkla düz veya hafifçe konveks olan sella tabanının ince olması belirgin bir şekilde hipofize transsfenoidal yaklaşımı kolaylaştırır. Tabanı geriye doğru kalınlaşarak spongiyöz yapı kazanır. Sella tursika, plastisitesi olan bir yapıdır ve içinde bulunan yapıların büyümesine genişleme ile cevap vermektedir. Normal boyutları ön-arka uzunluğu 7-17 mm (ortalama 10 mm), genişliği 10-16 mm (ortalama 14 mm), derinliği 5-13 mm (ortalama 8 mm) arasında değişir (17). Mevcut değerler cinsiyete göre farklılık göstermemektedir.

Renn ve Rhoton sella tabanının kemik kalınlığını %18 vakada 1mm'den daha kalın (en kalın 4mm), %82 vakada 1mm veya daha az, %40 vakada 0.5mm veya daha az, bazı vakalarda sadece birkaç mikron kalınlıkta olduğunu tesbit etmişler (17). Sella tabanının horizontal genişliği sella genişliği olarak kabul edilir ve 10-16 mm arasındadır. Sellanın derinliği tuberkulum sella ile dorsum sellayı birleştiren hatla, sella tabanını bu hatta dik olarak birleştiren en uzun çizgidir ve bu uzunluk 5-13 mm arasında değişir (Şekil 2).



**Şekil 2.** Sella tursika

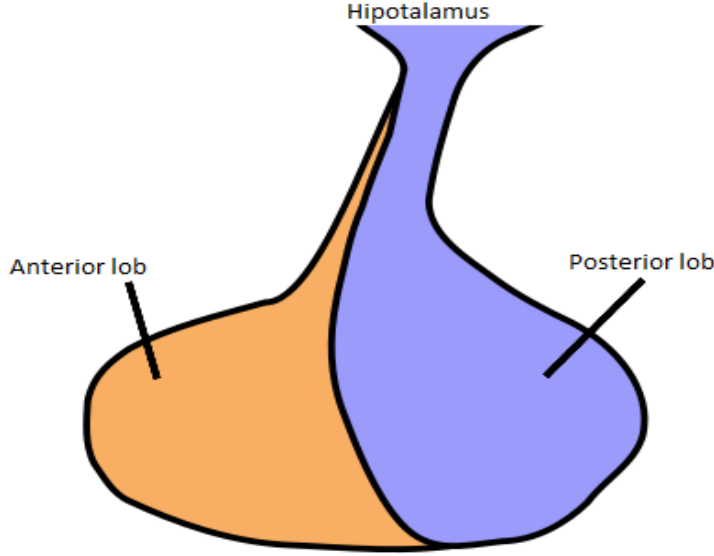
#### **2.1.4. Diyafragma Sella**

Sella Tursika'nın tavanını oluşturur ve hipofiz bezini çevreler, ortasındaki açıklıktan pitüiter hipofiz sapı geçer. Diafragma sella, infundibulum etrafında daha ince olup, periferde doğru biraz daha kalındır. Renn ve Rhoton, anatomik çalışmalarda, olguların % 38'inde diafragmanın kalınlığının duranın bir yaprağının kalınlığına eşit olduğunu izlemişler fakat diğer % 62'sinde diafragmanın oldukça ince olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, diafragma açıklığı olguların % 56'sında 5 mm veya daha fazla olarak ölçülmüştür. Ayrıca belirtildiği üzere, araknoid membran, hastaların yaklaşık yarısında diafragmanın açıklığından Sella Tursika'ya protrüde olur ve cerrahi girişim sırasında açılacak olursa rinore görülebilir.

#### **2.1.5. Pitüiter Gland**

Sella içerisinde hipofiz bezi bulunur. Hipofiz bezi kırmızımsı-gri veya portakal renkte 0,5 cm yüksekliğinde, 1 cm uzunluğunda ve 1,2-1,5 cm genişliğinde oval şekilli bir yapı olup, 0,6 g ağırlığındadır. Bez anterior (pars distalis) posterior (pars nervosa) ve pars intermedia'dan oluşur (şekil 3). Posterior lob, stalkın terminal uzantısıdır. Anterior lob pitüiter stalk'ın alt parçasını çevreleyerek pars tuberalis'i oluşturur. Posterior lob yumuşak, neredeyse jelatinöz yapıdadır ve sellar duvara yapışıktır. Anterior lob sıkıdır ve

sellar duvardan kolaylıkla ayrılır. Anterior lob posterior lob'dan ayrılırken, pars tuberalis posterior lob ile kalma eğilimindedir.

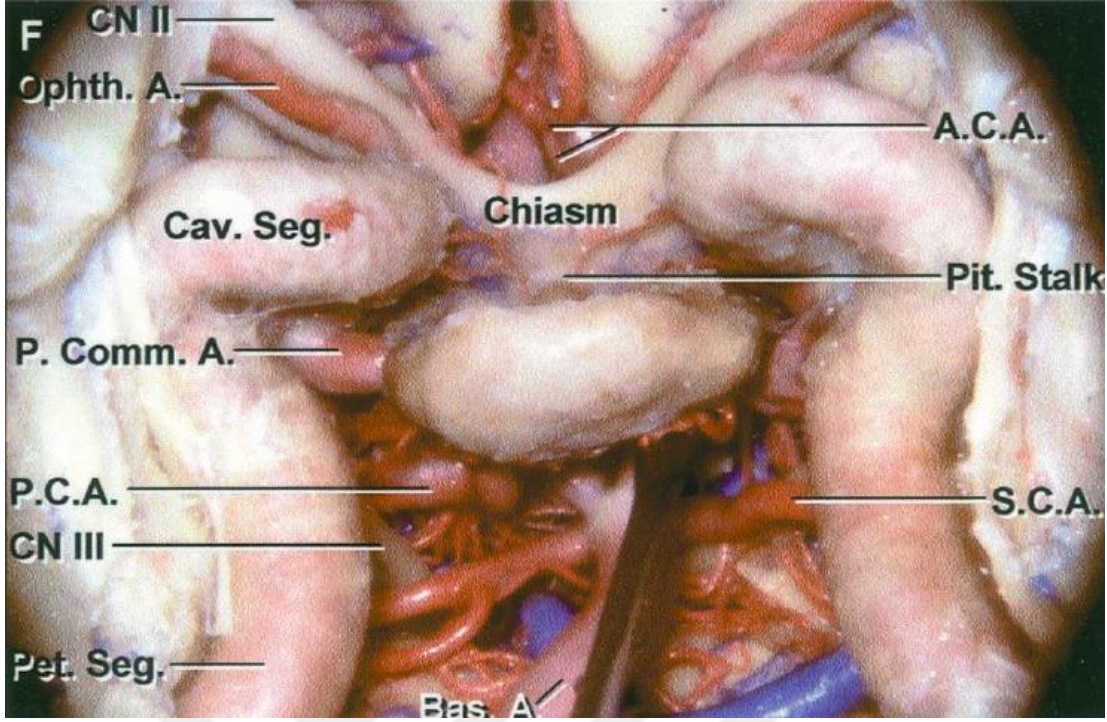


Şekil 3. Hipofiz gland anatomisi

### 2.1.6. Hipofiz gland ve Karotis arter

İnternal Karotis Arter (İKA) karotid kanaldan çıktıktan sonra superior, anterior ve mediale uzanarak sella tursikanın posterolateral bölümüne ulaşır ve kavernöz sinüs içerisine girer (şekil 4). İKA'nın medial sınırı ve hipofizin lateral yüzeyi arasındaki mesafe transsfenoidal cerrahi için önemlidir. Genellikle hipofiz bezi ile İKA temas etmez. Yapılan çalışmada arter bezin içine girmemişse bu mesafe 1-7mm (ortalama 2,3mm) olarak ölçülmüştür (18).

İKA'nın intrakavernöz kısmı kavernöz sinüs içindeki en medial yapıdır. İKA kavernöz sinüsten çıkarak anterior klinoid çıkıntılarının medial yüzeyi boyunca anterior insisural boşluğa ulaşır. İKA'nın orta hatta yakınlığı transsfenoidal cerrahide oldukça önemlidir. Hipofiz lateralinde iki İKA arası uzaklık ortalama 12-14 mm'dir (17).



**Şekil 4.** Hipofiz gland-Karotid arter ilişkisi(86) Rhoton AL: The Sellar Region.

Neurosurgery 51 (Suppl 1), 2002;S1-360

### 2.1.7. Kavernoöz Sinüs

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venöz yapıların oluşturduğu bir pleksusdur. Kavernoöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernoöz sinüsün lateral duvarı da iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur, iç tabaka ince konnektif dokudan ve kranial sinirler 3, 4 ve 5'in kılıfları tarafından oluşturulur. V. sinirin ikinci dalı kavernoöz sinüsün bu dura tabakasının arasından geçer, daha sonra foramen rotundumdan geçerek orta fossadan çıkar. V'in 3. dalı alttan durayı delerek çıkar ve foramen ovaleden kemikten çıkar. Karotis arteri ve 6. kranial sinir kavernoöz sinüs içinde bulunurlar.

### 2.1.8. Sellar Bölgenin Önemli Arterleri

Sellar bölgenin önemli arterleri arasında İCA'nın supraklinoid segmenti ve bundan çıkan oftalmik, süperior hipofizyal, posterior komünikan ve anterior koroidal arterler, ACA'nın A1 ve A2 segmentleri, Heubner arteri ve orta serebral arter (MCA) sayılabilir. İCA, anterior klinoid çıkıntının yaklaşık 5 mm medialinde ve inferiorunda falsiform ligamentin altından geçerek durayı deler ve optik sinirin lateralinde ilerleyerek "anterior perforated substance" altında ACA ve MCA terminal dallarına ayrılır.

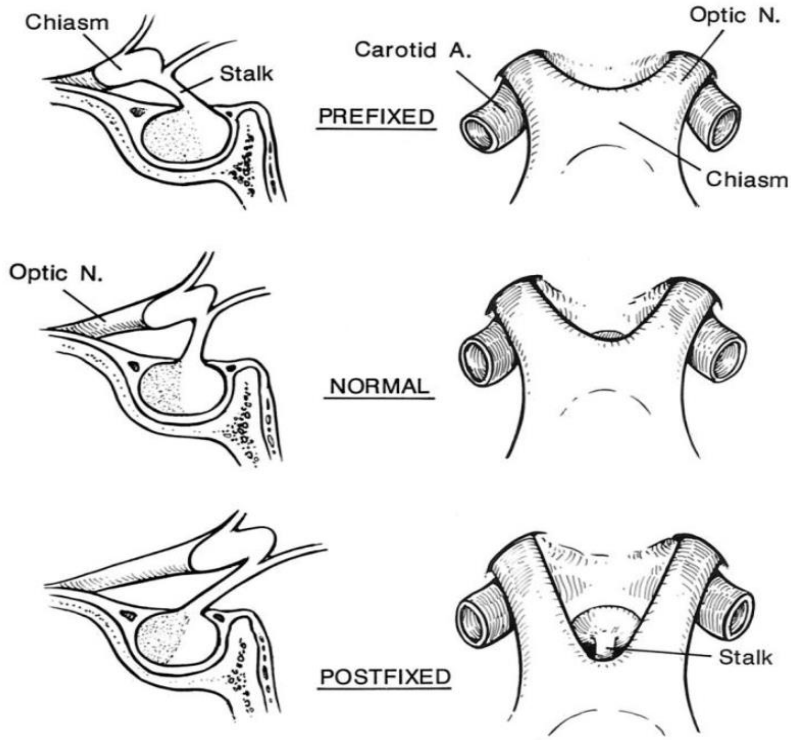
İCA'nın supraklinoid segmenti 14-25 mm uzunluğunda (ortalama 19 mm) ve 4-5 mm çapında olur. Supraklinoid İCA oftalmik, komünikan ve koroidal olmak üzere 3 ana segmente ayrılır.

### **2.1.9. Hipofiz Gland Arterleri ve Portal Sistemi**

Hipofiz bezi süperior hipofizer arter ve inferior hipofizer arter tarafından beslenir. Superior hipofizear arter İCA'nın supraklinoid segmentinden birkaç dal şeklinde ayrılmaktadır. İnférieur hipofizer arter hipofizin en önemli arteriyal beslenmesini sağlayan damar olup, internal karotis arterin kavernöz parçasından çıkan meningohipofizyal trunkusun dalıdır. Çapı bölgeye akan diğer arteriyal yapılardan daha geniştir (15). Her iki tarafta karotis internadan çıkan inferior hipofizer arter sağ ve sol tarafta birer adet bulunur (14). Süperior hipofizer arter pars tuberalis, median eminens ve infundibulumu besler. Bu damarlar çok zengin bir kapiller ağ olan primer kapiller pleksusu oluştururlar. İnférieur hipofizer arter esas olarak pars tuberalisi besler. Pars distalis de birkaç dal verir. Primer kapiller pleksusun fenestre kapillerleri hipofizer portal venleri olarak adlandırılan venlere drene olur. Bu venler pars tuberalis boyunca devam ederek pars distalisde bir 2. fenestre kapiller ağ olan sekonder kapiller pleksusu oluşturur. Hipofizer portal sistem venleri hipotalamusta yapılan ve median eminensde biriken nörosekretuar hormonları median eminensin primer kapiller pleksusundan pars distalisin sekonder kapiller pleksusuna taşır.

### **2.1.10. Optik Sinirler ve Optik Kiazma**

Hipofiz bezinin hemen üzerinde görme yolları (optik sinirler ve optik kiazma) yer alır. Optik kiazmanın superiorunda ACA, anterior komünikan arter (ACoA) ve 3 ventrikülün tabanı, lateralinde İCA, posteriorunda tuber cinereum ve infundibulum, inferiorunda diafragma sella ve hipofiz bezi mevcuttur. Sfenoid kemiğin üst yüzeyinin gelişme farklılıkları hipofiz bezi, pituiter stalk, diafragma sella, kiazmatik sulkus ve görme yolları arasında anatomik ilişkileri belirler. Görme yolları diafragma sella, stalk ve hipofize göre üç farklı konumda yerleşir ve bu da gerek transsfenoidal gerekse transkraniyal cerrahide ameliyat öncesinde belirlenmesi gerekir. Normal kiazma diafragma sella ve hipofiz glandı üzerindedir. Prefikse kiazma tüberkülüm sella üzerinde, postfikse kiazma dorsum sella üzerinde yerleşir. Normal kiazma % 70 oranında görülür, % 30'unda ise yaklaşık yarı yarıya postfikse ve prefikse kiazma görülür.



**Şekil 5.** Optik kiazma tipleri(86) Rhoton AL: The Sellar Region. Neurosurgery 51 (Suppl 1), 2002; S1-360

## 2.2. EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezi intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulumdan (nörohipofizeal divertikulum) gelişir. İki farklı kaynaktan köken alarak geliştiği için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Hipofizin glandüler bölümü olan adenohipofiz orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinden meydana gelir. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur (19,20). Pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri ile lokal büyüme faktörlerinin etkileşimiyle adenohipofize farklılaşır. Transkripsiyon faktörü Pit-1, somatotroplarda, laktotroplarda ve tirotroplarda BH, PRL ve TSH'nin hücreye özgü ekspresyonunu belirler. Transkripsiyon faktör Prop-1, Pit-1 spesifik soylarının olduğu kadar gonadotroplarında gelişimini indükler. Gonadotrop hücre gelişimi, nükleer reseptörlerin, steroidogenik faktörün ve DAX-1'in ekspresyonları ile de ayrıca tanımlanır (20,21). Nörohipofiz ise, 3. ventrikülden dışa doğru çıkan diensefalona ait bir keseden oluşur. Diensefalunun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulum

nörohipofize farklılaşır (22). Ön hipofiz hormonlarının yapımı büyük ölçüde intrauterin 9. haftadadır. 17. Haftada hipotalamo-hipofizer sistem aktif hale geçer (23).

### **2.3. PİTUİTER GLAND FİZYOLOJİSİ**

Hipofizin hemen hemen tüm salgısı hipotalamustan gelen ya hormonal ya da sinirsel uyarılarla kontrol edilir. Arka hipofizin salgısı hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinir uyarıları ile kontrol edilir. Buna karşılık ön hipofizin salgısı, hipotalamusun bizzat hipotalamustan salgılanan ve daha sonra hipotalamik-hipofizer portal damarlar denen çok ince kan damarlarıyla ön hipofize iletilen ve hipotalamusun serbestleştirici ve inhibe edici hormonları (veya faktörleri) olarak adlandırılan hormonlar tarafından kontrol edilir. Bu serbestleştirici ve inhibe edici hormonlar, ön hipofiz bezde hücrelerinin salgısını kontrol ederler (24).

Hipotalamustaki özel nöronlar, ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını kontrol eden hipotalamusun serbestleştirici ve inhibe edici hormonlarını sentezler ve salgırlar. Bu nöronlar hipotalamusun çeşitli bölümlerinden kaynaklanır ve bunların lifleri median eminense ve hipotalamus dokusunun hipofiz sapına doğru inen bir uzantısı olan tuber sineryuma doğru uzanır. Bu liflerin sonlanmaları, merkezi sinir sistemindeki sonlanmaların çoğundan farklıdır, çünkü onların işlevi bir nörondan diğerine sinyallerin iletilmesi değil, sadece doku sıvılarına hipotalamusun serbestleştirici ve inhibe edici hormonlarının salgılanmasıdır. Bu hormonlar hemen hipotalamik-hipofizer portal sisteme alınır ve direk olarak ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır (24).

Ön hipofiz hormonlarının çoğu için önemli olan serbestleştirici hormonlardır, ancak prolaktin için, olasılıkla kontrolün büyük kısmı inhibitör bir hormon sağlar. Hipotalamusun önemli serbestleştirici ve inhibe edici hormonları şunlardır:

1. Tiroid uyarıcı hormonun serbestleşmesine neden olan, tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH)

2. ACTHnin serbestleşmesine neden olan, kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)

3. BH'nun serbestleşmesini sağlayan, BH serbestleştirici hormon (BHRH) ve BH'nun serbestleşmesini inhibe eden, somatostatin hormonu ile aynı olan, BH inhibe edici hormon (BHİH)

4. İki gonadotropik hormon, lüteinleştirici hormon ve follikül uyarıcı hormonun serbestleşmesini sağlayan gonodotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)

5. Prolaktin salgısını inhibe eden, prolaktin inhibe edici hormon (PIH)

Hipofizden salgılanan hormonların bir kısmı periferik yapılara direk olarak etki ederken, bir kısmı ise tropik hormonlar olup, endokrin organlarda hormon yapımını kontrol eder.

Hipofiz ön lobunda 5 tane hücre tipinden 6 tane önemli hormon, arka hipofizden iki önemli hormon salgılanır.

Ön hipofiz hormonları vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde çok önemli rol oynarlar.

1. BH, protein yapımı, hücre çoğalması ve farklılaşmasını etkileyerek tüm vücudun büyümesini sağlar.

2. Adrenokortikotropin (ACTH), glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bazı adrenokortikal hormonların salgılanmasını kontrol eder.

3. Tiroid stimüle edici hormon (TSH), tiroksin ve triiyodotironinin tiroid bezinden salgılanma hızını kontrol eder. Bu hormonlar ise tüm vücutta hücre içindeki kimyasal reaksiyonlarının çoğunun hızını düzenlerler.

4. Prolaktin (PRL), meme bezlerinin gelişmesini ve süt yapımını sağlar.

5. Follikül stimüle edici hormon ve Lüteinleştirici hormon, gonadların hormonal ve üremeye işlevlerinin yanında büyümelerini kontrol ederler.

Arka hipofizden salgılanan iki hormon farklı etkiler gösterirler.

1. Antidiüretik hormon (vazopressin), idrarla suyun atılma hızını kontrol eder ve böylece vücut sıvılarının su konsantrasyonunun ayarlanmasına yardımcı olur.

2. Oksitosin emme sırasında sütün meme bezlerinden meme ucuna atılmasına yardım eder ve gebeliğin sonunda olasılıkla bebeğin doğumuna yardımcı olur.

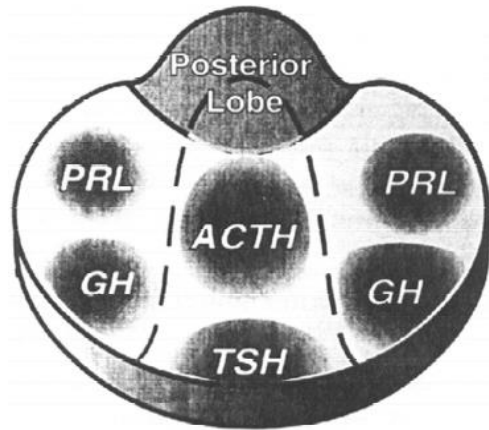
Adenohipofizin hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulumda sentezlenir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestleştirici hormonların uyarısıyla perisinüzoidal alana ekzositoz ile salgılanırlar. Hormon içeren veziküller interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz



sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamustan sentezlenip gelen hormonlar nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar arasındaki negatif feedback ile denetlenir. Diğer hormonların aksine, BH hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (25-28).

Hipofiz bezi bölgesel olarak ele alınır, bezin belli bir topografik düzeni vardır. Burada her hücre tipi, intrasellar olarak belli bir lokalizasyonda bulunur. Mikroadenomların radyolojik olarak aşikar olmadıkları durumlarda, hipofiz bezinin topografik anatomisinin, mikroadenom şüphesi ile araştırma yapmak için disseke eden cerrah tarafından bilinmesi önemlidir.

Horizontal olarak hipofiz bezi görüldüğü zaman, burada iki lateral kanat ve dörtgen şeklinde santral bir kenar görülür. BH yapan hücreler lateralde genellikle glandın ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. Somatotrop adenomalar genel olarak bu bölgeden çıkar. PRL yapan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. PRL yapan mikroadenomlarda bu bölgeyi tercih ederler. Kortikotroplar, santral dörtgen bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. ACTH yapan tümörlerin çoğu bu bölgede bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak santral dörtgenin ön kısmında çok küçük bir alanda yer alır ve bu bölge muhtemel olarak TSH adenomalarının kaynaklandığı bölgedir. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır. Bu şekilde gonadotrop hücrelerin stereotipik olarak kaynaklandığı bir bölge yoktur (Şekil 6).



**Şekil 6.** Hipofiz bezinde hücre tiplerinin topografik dağılımı

## **2.4. HIPOFİZ ADENOMLARI EPİDEMİYOLOJİSİ**

Hipofiz adenomları tüm primer beyin tümörlerinin %10-15'ni oluşturmaktadırlar, gliomalar ve menengiomlardan sonra 3. sırada yer almaktadırlar (29). Fakat rastlantısal hipofiz mikroadenomları daha yaygınlar ve otopsi serilerinde %20-25 civarında görülmektedirler. Her yaş grubunda görülebilirler, fakat 3-5. dekadlar arasında pik yaparlar (29). Daha genç yaşlarda fonksiyonel, yaş ilerledikçe ise non-fonksiyonel makroadenomlar olarak karşımıza çıkarlar (29). Klinik olarak prezante olan adenomlar reproduktif yaştaki kadınlarda daha sık görülürken otopsi serilerinde kadın-erkek oranı hemen hemen aynıdır. Çocuklarda pediatrik yaş tümörlerinin %2'sini oluşturmaktadırlar (30).

## **2.5. HIPOFİZ ADENOMLARININ SINIFLAMASI**

Hipofiz adenomları endokrin fonksiyonlarına, morfoloji ve sitogenezine, büyüklüklerine, radyolojik görünümüne göre sınıflandırılabilirler. Sınıflamaya göre adenomlar salgı aktivitelerine göre fonksiyonel ve nonfonksiyonel olmak üzere ayrılırlar. Fonksiyonel adenomlar, gigantizm, sekonder hipertiroidizm, Cushing hastalığı, amenore-galaktore sendromu, akromegali veya Nelson sendromu gibi farklı klinik tablolar yapan, PRL, GH, TSH veya ACTH salgılayan adenomlardır. Sessiz adenomlar, null cell adenomlar, onkositomalar ve klinik bir hipersekretuar durumla ilgisiz gonadotrop adenomlar ise nonfonksiyonel tümörlere örnek olabilir (tablo 1) (31).

**Tablo 1.** Hipofiz adenomunun klinikopatolojik sınıflaması

<b>Hipofiz Adenomlarının Klinikopatolojik Sınıflaması</b>		
<b>TSH-PRL-GH ailesi</b>	<b>TSH adenomları</b>	<i>Sessiz tirotrop adenomları ( * )</i>
		<i>Tirotrop adenomları</i>
	<b>PRL adenomları</b>	<i>Azidofil kök hücreli adenomlar</i>
		<i>Sessiz laktotrop adenomlar ( * )</i>
		<i>Laktotrop adenomlar</i>
	<b>GH adenomları</b>	<i>Mammosomatotrop adenomlar</i>
		<i>Granülden fakir somatotrop adenomlar</i>
		<i>Granülden zengin somatotrop adenomlar</i>
		<i>Sessiz somatotrop adenomlar ( * )</i>
	<b>ACTH ailesi</b>	<b>ACTH adenomları</b>
<i>Granülden fakir kortikotrop adenomlar</i>		
<i>Sessiz kortikotrop adenomlar</i>		
<b>Gonadotrop ailesi</b>	<b>Gonadotrop adenomlar</b>	<i>Gonadotrop adenomlar</i>
		<i>Sessiz gonadotrop adenomlar ( Null cell adenomları-onkositomlar) ( * )</i>
<b>Klasifiye olmayan adenomlar</b>		<i>Atipik plurihormonal adenomlar</i>
		<i>İmmünonegatif adenomlar</i>
<i>Non sekreuar adenomlar ( * ) işareti ile gösterilmiştir.</i>		

Radyolojik açıdan hipofiz adenomları hacimleri, invazyon durumları ve büyüme karakterlerine bakılarak da sınıflandırılabilirler. Tümörler öncelikle hacimlerine göre ayrılır; 10 mm.'den daha az olan tümörler mikroadenom olarak, daha büyük olan tümörler ise makroadenom olarak adlandırılır. Adenomlar sella tabanının radyolojik özelliğine göre Grade 0-IV (Tablo 2), sella dışı uzanımına göre de Evre A-E (Tablo3) arasında sınıflandırılırlar (Şekil 7).

Sella tursika radyolojik sınıflaması		Sella dışı uzanımlar					
		Supra			Para		
sellada sınırlı	Gr 0 (Normal)		A	B	C	D	E
	Gr I						
	Gr II						
İnvaziv	Gr III						
	Gr IV		Simetrik			Asimetrik	

Şekil 7. Vezina ve Hardy sınıflaması

Tablo 2. Sellar görünüme göre radyolojik sınıflama (Vezina sınıflaması)

Grade 0	İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, normal sella
Grade I	İntrapitüiter adenom, çap < 1cm, fokal bir taşma veya sellada minör değişikliklerin görülmesi
Grade II	İntrasellar adenom, çap >1cm, genişlemiş sella fakat erozyon yok
Grade III(İnvazif)	Diffüz adenom, çap >1cm, genişlemiş sella, lokalize erozyon veya destrüksiyon
Grade IV(İnvazif)	İnvaziv adenom, çap >1cm, kemik yapılarda ekstansif destrüksiyon (Fantom sella)

Tablo 3. Suprasellar büyüme göre radyolojik sınıflama (Hardy sınıflaması)

A(Simetrik)	Sadece suprasellar sisterne büyümüş
B(Simetrik)	3. ventrikül reseslerine uzanmış
C(Simetrik)	3. ventrikül anteriorunun tamamını doldurmuş
D(Asimetrik)	İntrakranial intradural, anterior,medial,posterior
E(Asimetrik)	Ekstrakranial, ekstradural (lateral kavernöz)

Adenomlar kavernöz sinüse uzanmasına ve kavernöz sinüsün invazyon derecesine-tutulumuna göre de sınıflandırılmıştır (32).

**Tablo 4.** Kavernöz Sinüs Tutulumu (Knosp E) (32)

Derece	Açıklama
0	Adenom kavernöz sinüs içine girmemiş ve supra- ve intrakavernöz internal karotid arterlerin (İCA) mediyalinden geçen doğruyu aşmamış
1	Adenom karotid arterlerin ortasından geçen hattı (interkarotid hat) aşmamış
2	Adenom interkarotid hattı aşmış, ancak supra- ve intrakavernöz İCA'ların lateralinden geçen doğruyu aşmamış
3	Adenom supra- ve intrakavernöz İCA'ların lateralinden geçen doğrunun latereline geçmiştir
4	İntrakavernöz karotid arterin total tutulumu. Kavernöz sinüsün tüm kompartmanları adenom tarafından tutulmuş

## 2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hipofizer adenomlar fazla hormon salgılamasına bağlı ve/veya oluşturdukları kitle etkisine bağlı semptomlar yaparak hastalarda klinik oluştururlar. Genelde üç tip klinik prezentasyon ile ortaya çıkarlar. Adenomun aşırı PRL, GH, ACTH, TSH (çok nadir) salgılaması sonucu gelişen semptomlar; amenore-galaktore sendromu, akromegali, Cushig hastalığı ve sekonder hipertiroidizm klinik tablolarını içerir. Hipofiz adenomlarının % 70'i endokrin olarak aktiftirler, hipersekretuar endokrin durum varlığı en sık görülen klinik prezentasyondur. Diğer belirtiler ise pitüiter yetmezliğe bağlı semptomlar olup, hipofiz bezine ve hipofiz stalkına bası yapan büyük tümörlere bağlı olarak gelişir. Hipofiz bezi, kronik kompresyona ve distorsiyona olağan üstü fonksiyonel direnç göstermesine rağmen uzun süreli basılarda olarak anterior hipofizer yetmezlik gelişir. Hipofizer aksın bası etkisine gösterdiği tolerans farklıdır. İlk etkilenenler ve etkiye en hassas olanlar gonadotrop hormonlardır. Ondan sonra sırasıyla tirotrop, somatotrop ve kortikotrop hücreler etkilenir (33). Pitüiter adenomlar sonucu gelişen hipopitüitarizm genellikle kronik bir süreçtir, fakat hipofizer apopleksi mevcut olduğunda akut ve hayatı tehdit edici olabilmektedir. Tümörün büyüklüğü veya basının derecesi ne olursa olsun hipofiz adenomları nadiren posterior hipofizer yetmezlik kliniği oluştururlar. Endokrinopati ile birlikte olsun ya da olmasın kitle etkisine bağlı semptomlar görülür.

Bas ağrısı kitle etkisine bağlı en önemli ve ilk semptomdur. Bu durum, trigeminal sinirin ilk divizyonunun inerve ettiği diafragma sellanın gerilmesine bağlanmaktadır. Hipofiz adenomlu hastalarda kitle etkisi sonucu gelişen diğer bir semptom değişik tipte görme bozukluklarıdır. Adenomun yukarıya doğru büyümesi ve optik kiazmaya bası yapması ile sık olarak asimetrik bitemporal hemianopsi meydana gelir. Bu hastaların yaklaşık % 55-75' inde görülür. Superior temporal kadranlar ilk olarak etkilenir, bunu sırasıyla inferior temporal kadranlar ve daha sonra da inferior nazal kadranlar takip ederler. Tümörün büyüklüğüne ve büyüme yönüne, sürecin kronikliğine, kiazmanın anatomik durumuna (prefiks, normal veya postfiks) bağlı olarak skotomlar, çeşitli monoküler alan bozuklukları, görme keskinliğinin azalması, afferent pupiller defektler, papil ödemi, optik atrofi ve total körlük gözlenebilir (34). Suprasellar uzanım gösteren adenomlar hipotalamusa yayılabilirler, bunun sonucunda uyku, dikkat, yeme, davranış ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli istem dışı rahatsızlıklara neden olabilirler. Üçüncü ventrikül içine ilerleyen bazı adenomlar foraminal obstruksiyonla nonkommunikant hidrosefaliye yol açabilirler. Kavernoöz sinüsün penetrasyonu ile laterale doğru büyüme hipofizer adenomlar için nadir değildir. Adenom laterale doğru büyürse okulomotor sinir basısı olur ve 3. sinir felci gelişebilir. Genellikle asemptomatik olmakla beraber pitüizis, 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 (35). Hipofiz sapı veya hipotalamusu içeren kompresif ya da destrüktif sellar kitlelerde sıklıkla ılımlı hiperprolaktinemi (< 150 ng/mL) görülebilir. İlimli PRL yüksekliği ile birlikte sellar kitle varlığında hemen bir prolaktinoma tanısı konulmamalıdır. Prolaktinomalarda PRL düzeyi genelde 150 ng/mL'nin üzerindedir; bu değer altında PRL yüksekliği küçük bir prolaktinomaya bağlı olabileceği gibi sellada yer kaplayan ve bası oluşturan bir lezyona bağlı da olabilir (36). Pitüiter tümörler zaman zaman tesadüfi olarak bulunabilirler (insidentaloma). Tipik olarak hastaya baş ağrısı ya da diğer nonspesifik semptomlarla yapılan rutin beyin görüntülemelerinde büyüklük, şekil veya sella içeriğinde anormalliğin gözlenmesiyle tanımlanabilir (37).

## 2.7. HIPOFİZ BEZİ ADENOMLARINDA TANI VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Hipofiz adenomu düşünülen hastalarda tanısal yaklaşım, endokrinolojik tetkikler ve radyolojik incelemelerin koordinasyonu sonucunda konulur. İlk aşamada endokrinolojik olarak hipofiz adenomu düşünülüp radyolojik olarak da tanı desteklenir. Hormon fazla salınımı veya hormonal yetmezlik durumu biyokimyasal testlerle saptanır. Hastanın öyküsü ve fizik muayane bulguları ile genel olarak hormon profili hakkında kabaca fikir sahibi olunur. Endokrin incelemeye PRL, BH, IGF-1, ACTH, LH, FSH, TSH,  $\alpha$ -subunit, tiroksin, kortizol, testosteron ve östradiol bazal değerleri ölçülerek başlanır. Bu bazal hormon değerlerindeki fazlalık veya eksiklik durumları sayesinde hormonal sistemdeki patoloji hakkında kabaca fikir sahibi olunur. Bundan sonra spesifik endokrinopatiden şüphelenilen hormonal patolojiye yönelik ek spesifik testler ve dinamik tetkikler yapılır. Endokrin teşhis ile hedef saptandıktan sonra radyolojik tetkiklerle anatomik olarak lezyon ortaya konulmalıdır.

Günümüzde sellar bölge tümörleri için en seçkin ve yaygın görüntüleme yöntemi MRG'dir (38,39). Yumuşak dokuları görüntülemedeki üstünlüğü, görüntülerde kemik artefaktlarının olmaması, multiplanar görüntüleme özelliği ve hastalar için iyonize radyasyon zararı içermemesi önemli avantajlarıdır. Anterior hipofiz bezi MR incelemesinde T1 ve T2 kesitlerde normal beyine göre izointens görülür. BOS'un uzun T1 relaksasyon zamanına ve bundan dolayı düşük intensiteye sahip olduğu için BOS-hipofiz sınırı MR'da kesin olarak görülür.

Kontrastsız ve kontrastlı çalışmalar rutin olarak uygulanmaktadır. Kontrast verilmesi sonrası (gadolinium 0.05-0.1 mmol/ kg) normal pitüiter gland, kavernöz sinüs ve pitüiter stalk kontrast tutarlar (38,39). MRG'de kontrast madde kullanımı ile mikroadenomların saptanmasında duyarlılık artar. İntravenöz kontrast madde verilmesi sonrası 0-10 dk. aralığında görüntüler elde edilir. Erken dönemde mikroadenom hipointens, hipofiz bezi hiperintens görülürken geç dönemdeki görüntülerde adenomun kontrast tuttuğu izlenir. Kontrastlı veya kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler üç boyutlu flip angle görüntülerle kombine edildiğinde mikroadenomları saptamada %90 başarıya ulaşılmaktadır, yanlış pozitiflik oranı ise çok düşüktür (40). Tipik olarak mikroadenomlar hipofiz bezinden daha az kontrast tutmaktadırlar. Erken arteryel fazda durum böyle iken geç venöz fazda hipofiz bezinde kontrasttan temizlenme gözlenir ve kontrastı daha geç

tutan ve geç salıveren adenom, hipofiz bezine göre hiperintens izlenebilir. Ancak lezyon boyutunun oldukça küçük olması, kontrast miktarının yüksek olması veya görüntüleme penceresinin çok büyük tutulması kontrast sonrası görüntülemelerde mikroadenom açısından yalancı negatiflik sebebi olabilir. Dinamik inceleme ile rutin tetkikte görülemeyen mikroadenomlar ortaya konmaktadır. Gadolinium uygulanmasının mikro adenom saptama olasılığını yaklaşık % 10, dinamik incelemenin ise % 5-20 oranında artırdığı bildirilmektedir. Mikroadenomlarda en sık rastlanılan görüntüleme bulgusu dinamik incelemede daha az ve gecikerek kontrast tutan bir alan biçimindedir. Mikroadenomların kontrast tutulumlarının 1-4 dakikada zirveye ulaştığı ve bu sırada normal hipofiz bezinin sinyal intensitesinin azalmaya başladığı bilinmektedir. Bu nedenle dinamik inceleme yapılmayan olgularda direkt kontrastlı inceleme sırasında mikroadenomla hipofiz bezi izointens olabilir ve bu durum yalancı negatif sonuca yol açabilir (41,42).

Makroadenomlar MRG'de iyi görüldüğü gibi bilgisayarlı tomografi (BT)'de de görülmekle beraber MRG'nin BT'ye göre avantajı ayırıcı tanıyı yapabilmek ve komşu anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlamaktır. Makroadenom ile ilgili nadir kalsifikasyonların ve adenoma komşu kemik yapıların değerlendirilmesinde BT, MRG'den daha iyi değerlendirme sağlar. MRG; karotid arterler, optik kiazma ve adenom ile parasellar yapılar arasındaki sınırı daha iyi gösterdiği için BT'den üstündür. MRG'de kan ve kan damarları kolaylıkla ayrılır.

### **2.7.1. Yapay Sinir Ağları Tanımlaması**

Örneklerle ilgili veri toplayıp, genellemeler yapıp ve sonra da hiç görmediği örnekler ile karşılaştırıp öğrendiği bilgileri kullanarak o örnekler hakkında karar veriyor. Hem öğrenebilme hemde genelleme özellikleri nedeniyle birçok bilim alanında geniş uygulama olanağı bulmakta ve karmaşık problemleri başarı ile çözebilme yeteneğini ortaya koymaktadır. Başka bir tanım ise; insan beynine benzer şekilde geliştirilmiş, ağırlıklı bağlantılar aracılığıyla birbirine bağlanan ve her biri kendi belleğine sahip işlem elemanlarından oluşan paralel ve dağıtılmış bilgi işleme yapıları; yani, biyolojik sinir ağlarını taklit eden bilgisayar programlarıdır.

Yapay sinir ağlarının kullanım alanları: Kontrol ve sistem tanımlama, tıp, haberleşme, trak, görüntü ve ses tanıma, tahmin ve kestirim, arıza analizi olarak sayılabilir. Yapay Sinir Ağlarında çıkışlar öğrenme esnasında giriş çıkış bilgileri



verilerek, kurallar koyulur ve deneyimden yararlanır. Hesaplama; toplu, eş zamansız ve öğrenmeden sonra paraleldir. Bellek ayrılmış ve ağa yayılmıştır. Hata toleransı vardır ve yavaş olup donanımına bağımlıdır.

Yapay Sinir Yapısı Biyolojik sinir ağlarında olduğu gibi yapay sinir ağlarının da yapay sinir hücreleri vardır.

Girdiler: Bir yapay hücre sine dış dünyadan gelen bilgiler olup, bunlar ağı öğrenmesini istenen örnekler tarafından belirlenir. Ağırlıklar: Bir yapay hücreye gelen bilginin önemini ve hücre üzerindeki etkisini gösterir. Ağırlıkların büyük ve ya küçüklüğü önemli veya önemsiz olduğu anlamına gelmez. Bir ağırlığın sıfır olması o ağı için en önemli olay olabilir.

Birleştirme Fonksiyonu: Bu fonksiyon, bir hücreye gelen net girdiyi hesaplar. Bunun için kullanılan fonksiyonlardan en yaygın olanı ağırlıklı toplamıdır. Burada her gelen bilgi kendi ağırlığı ile çarpılarak toplanır. Böylece ağa gelen net girdi bulunmuş olur.

Aktivasyon Fonksiyonu: Bu fonksiyon hücreye gelen net girdiyi işleyerek hücrenin bu girdiye karşılık üreteceği çıktıyı belirler. Aktivasyon fonksiyonu genellikle doğrusal olmayan bir fonksiyon seçilir. Yapay sinir ağlarının bir özelliği olan “doğrusal olmama” aktivasyon fonksiyonlarının doğrusal olmama özelliğinden gelmektedir. Aktivasyon fonksiyonu seçilirken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise fonksiyonun türevinin kolay hesaplanabilir olmasıdır. Geri beslemeli ağlarda aktivasyon fonksiyonunun türevi de kullanıldığı için hesaplamaların yavaşlamaması için türevi kolay hesaplanır bir fonksiyon seçilir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan “Çok katmanlı algılayıcı” modelinde genel olarak aktivasyon fonksiyonu olarak “Sigmoid fonksiyonu” kullanılır.

Hücrenin Çıktısı: Aktivasyon fonksiyonu tarafından belirlenen çıktı değeridir. Üretilen çıktı dış dünyaya veya başka bir hücreye gönderilir. Hücre kendi çıktısını kendisine girdi olarak da gönderebilir. Bir proses elemanının birden fazla çıktısı olmasına rağmen sadece bir çıktısı olabilir.

Yapay sinir ağları ile ilgili farklı modeller geliştirilmiştir; tek katmanlı algılayıcılar (TKA), perceptron ve ADALINE/MADALINE. Biz çalışmamızda perceptron kullandık.

Çok Katlı Algılayıcılar (ÇKA) Algılayıcı ve Adaline yöntemleri doğrusal olmayan çözümler üretmediği için hem mimari hem de eğitim algoritması açısından iyileştirilmiş Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) ağı önerilmiştir. Mimari açıdan doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonuna sahip birçok nöronun birbirine hiyerarşik olarak bağlandığı bir yapıya sahip olan MLP, Algılayıcı ve Adaline yöntemlerinin avantajları yanı sıra geriyayılım adındaki öğrenme sistemini kullanmaktadır ve genel olarak yapay sinir ağları ileri beslemeli ve geri beslemeli ağlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

## **2.8. HIPOFİZ ADENOMLARINDA TEDAVİ**

Hipofiz adenomlarının tedavisinde hormonal dengenin düzenlenmesi, hipofiz fonksiyonlarının normal seviyeye getirilmesi, bası bulguları ve nörolojik bulgularının ortadan kaldırılması, tümörün yeniden oluşmasına engel olmak için mümkünse tümörün tamamen ortadan kaldırılması ve histopatolojik olarak kesin tanı konulması amaçlanır. Hipofiz adenomlarının tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisini içerir. Bu tedavi yaklaşımlarının her biri çeşitli durumlarda belirli bir dereceye kadar etkin iseler de bunların avantajları ve sınırlamaları dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalı ve her hastaya spesifik tedavi planlaması yapılmalıdır (37).

### **2.8.1. Sella tümörlerinde Cerrahi Tedavi Yöntemleri**

Sellar bölge için cerrahi yaklaşımlar genellikle transsfenoidal ve transkranyal yolla gerçekleştirilmektedir.

#### **1. Transsfenoidal yaklaşımlar**

- a) Mikroskobik sublabial transsfenoidal yaklaşım
- b) Mikroskobik endonazal transsfenoidal yaklaşım
- c) Mikroskobik transseptal transsfenoidal yaklaşım
- d) Endoskop yardımcı mikroskobik endonazal transsfenoidal yaklaşım
- e) Endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım

#### **2. Transkranyal yaklaşımlar**

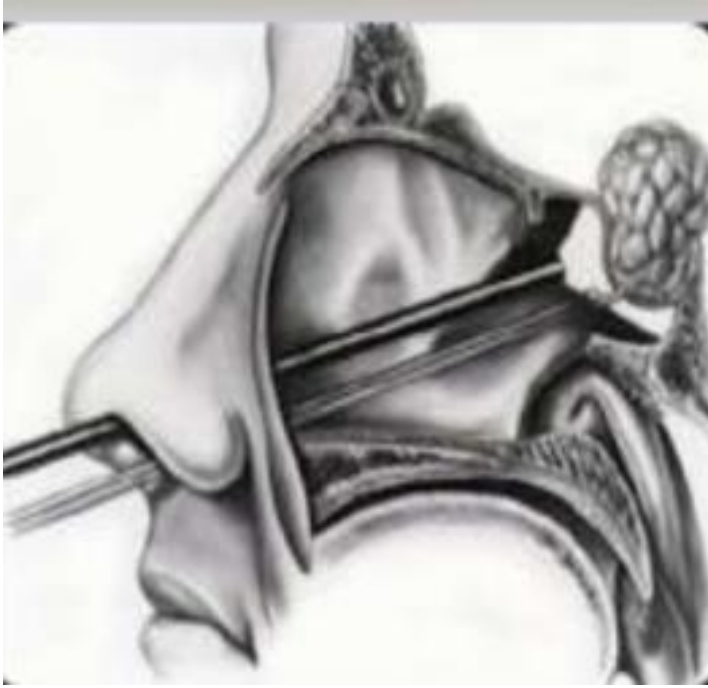
- a) Pterional kraniotomi
- b) Subfrontal kraniotomi
- c) Subtemporal kraniotomi

Cerrahi tedavinin amacı hem hormonal dengenin düzeltilmesi, hem de önemli yapılarla mevcut olan basıyı ortadan kaldırmaktır. Prolaktinomalar dışında diğer hormon hipersekresyonu ile kendisini gösteren adenomlara her ne kadar medikal tedavi mevcutsa da pek başarılı değildir. Bu tür tümörlerde medikal tedaviye, genelde tekrarlanan cerrahi tedaviye yanıt alınamayan hastalarda veya hastanın durumu cerrahi tedavi için uygun değil ise başvurulmaktadır. Tümörün türüne bakılmaksızın semptomatik apoplekside cerrahi tedavi mutlakdır. Oysa başarılı bir cerrahi sonucu hem hormonal denge hem de adenomun kitle etkisi hızla düzelmektedir. Günümüzde hipofiz cerrahisi, nadir istisnalar dışında, genel olarak (%95 civarı) transsfenoidal yol ile yapılmaktadır. Cerrahi yaklaşımın seçimi bazı faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri sellanın büyüklüğü, sfenoid sinüsün büyüklüğü ve pnömatizasyonu, karotid arterlerin pozisyonu ve tortiozitesi, herhangi bir diğer intrakranial tümörün varlığı ve yönü, lezyonun patolojisi hakkında herhangi bir tereddüt varlığı ve öncesinde tedavi yapıp yapılmadığıdır. Transsfenoidal yaklaşım bazı durumlar dışında hepsinde tercih edilir. Transsfenoidal yolla rezeksiyon yapılamayacak suprasellar uzanım gösteren adenomlarda, diafragma seviyesinde kum saati şeklinde daralma gösteren adenomlarda, adenom komşuluğunda anevrizmanın olması, İCA'lerin sella içinde orta hatta çok yakın olması, kavernoöz sinüslerin ve İCA'lerin adenom tarafınca sarılması, adenomun anterior fossaya, orta fossaya, temporal loba veya interpedinküler sisterne uzanması, ağır pansinüzit durumunda transkranyal yaklaşım daha güvenli olur (45). Endoskopik transsfenoidal teknik kullanımının sınırlı olduğu asıl durum tümör kıvamıdır. Makroadenomların çoğu yumuşaktır ve kolayca rezeke edilebilir. Makroadenomların yaklaşık %10'u fibröz yapıdadır ve serttir. Fibröz komponenti olan makroadenomların tamamı transsfenoidal yaklaşımla çıkarılamamakta olup, transkranyal yaklaşım gerektirmektedir (9,10,46). Ayrıca tümörün suprasellar uzanımının yoğunluğunun fibröz olduğuna inanılıyorsa kollaps ve sella içine çökmeyi engeller. Bazı durumlarda transsfenoidal ya da transkranyal tek bir yaklaşımla tümörün komplet rezeksiyonu yetersiz olabilir. Bu durum nadirdir ve tipik olarak halter şeklindeki tümörlerle ilişkilidir.

### **2.8.2. Transsfenoidal Yaklaşımlar**

Pitüiter tümörlerin birçoğu için transsfenoidal yaklaşımın biri veya başka bir varyasyonu en uygun yöntemdir (47-50). Endoskopik transsfenoidal hipofizektomi, düşük morbidite oranı ve minimal invazif olması nedeniyle genellikle hipofiz

makroadenomlarının tedavisinde ilk olarak kullanılan yöntemdir (5-9). Endoskopik transsfenoidal hipofizektomi, daha az postop rinolojik komplikasyonlara ve morbiditeye yol açtığı için daha önce kullanılan direkt sublabial ve transseptal transsfenoidal tekniklerin yerini almıştır (51). Hastaya pozisyon verdikten sonra endonazal ya da sublabial prosedürle sfenoid sinüse giriş rotası belirlenir (Şekil 8).



**Şekil 8.** Endoskopik endonazal tekniğin şematik gösterilmesi

### **2.8.2.1. Transsfenoidal Cerrahinin Komplikasyonları**

Endoskopik cerrahide tüm nöroşirurjide olduğu gibi komplikasyonlar geniş ve çeşitlidir. Daha sık görülen komplikasyonlar iyi yönetildiği takdirde cerrah tarafından karşılanabilir düzeydedir. Ancak nadir komplikasyonlar daha yıkıcıdır ve her girişimde sonuçlarından korunulmalıdır. Endoskopik teknikte sfenoetmoid resese hızlı ulaşıldığından nazal faza ait komplikasyonlar az görülür. Nazal faza ait komplikasyonlar hemorajik, enfeksiyöz veya koku alma ile ilgili olabilir, daha nadir olarak da septal perforasyon, sineşi ve mukosel ile karşılaşılabilir. Kanama postoperatif dönemdeki vaskülarize nazal mukozadan kaynaklanabileceği gibi sfenopalatin arterden abondan kanamalar da olabilir. Bunun dışında posterior etmoidal arterde sık kanamaya sebep olabilecek arterlerdendir. Epistaksis tedavisinde öncelikle nazal tampon, gerilemeyen vakalarda cerrahi uygulanabilir. Postoperatif sinüzit kulak burun boğaz uzmanlarının değerlendirmelerinde nöroşirurjiyenlerin yayınlarına göre daha sık karşılaşılmaktadır

(52,53,54). Sinüzitten tamamen kaçınmak mümkün olmasa da bu riski azaltmak mümkündür. Mukozanın tamamen sıyrılması bu riski azaltabilir. Nazal mukozanın süperior yönde agresif diseksiyonu da olfaktor sinir hasarına ve postoperatif anosmiye neden olabilir. Endoskopik cerrahide doğal deliklerin genişletilerek doğal kaviterin kullanılması sfenoid mukosel gelişme olasılığını azaltır.

BOS kaçağı ve menenjit transsfenoidal cerrahi de görülen ana komplikasyonlardır. Peroperatif BOS kaçağı birçok vakada görülmesine karşılık iyi kapatma teknikleri ile bu oran postoperatif olarak çok azalmaktadır. BOS kaçakları daha çok kribriform plate, fovea etmoidalis, posterior etmoidal çatı, sfenoid sinüs tavanı ve sfenoid sinüs üzerindeki anterior kafa tabanından kaynaklanır. Özellikle ekstended girişimler ve suprasellar bölgeye ulaşılan ve uygulanan endoskopik girişimler BOS kaçağı açısından risklidir.

Diğer önemli komplikasyon olan menenjit özellikle nazal mukozanın florasından kaynaklanabilir. BOS kaçağı, Cushing hastalığı ve preoperatif sinüzit varlığı menenjit riskini artırır (54). Menenjit görülen hastalar medikal tedavi ile nörolojik defisit gelişmeden tedavi edilebilirler. Sellar abseler daha ağır seyreden ve daha nadir görülen komplikasyonlardır. Ayrıca hemorajik komplikasyonlar görülebilir. İCA'in direkt yaralanması, cerrahi alanda basınçlı hematoma, ekstrasellar hemoraji ve rezidü tümörün kanamasına bağlı hematoma mümkündür. Kavernoöz sinüsten tümör temizlenirken karotis yaralanması olabilir. Bu tip komplikasyonu önlemek için doğru radyolojik değerlendirmeler yapılmalı, körlemesine manüplasyon yapılmamalıdır. Ayrıca kavernoöz sinüslerin kanamaya yatkın ve kolay zedelenebilir venöz kanallar olması nedeniyle postoperatif dönemde de kanamanın devamına sebep olabilir ve hematoma ortaya çıkabilir. Bu vakalarda mümkünse perop navigasyon, doppler ve intraoperatif mr kullanılmalıdır. Cerrahi alanda hemoraji semptomatik vakalar hariç tedavi gerektirmez. Özellikle intradural uzantısı olan adenom vakalarında tümörün inkomplet boşaltılmasından ötürü rezidüel kitleden kanama tümör içi kanama için yüksek risk oluşturur. Özellikle ekstended yaklaşımlar da kanamadan ötürü BOS emilimi ve BOS dolaşımının bozulmasıyla hidrosefali gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Karotid arter boyunca okülomotor, troklear, abduzens ve trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarının kavernoöz sinüs komşuluğunda seyreden dallarında potansiyel yaralanma riski de vardır. Anatomik yerleşiminden dolayı optik sinir ve kiazmatik yaralanma da hipotalamik yaralanma ile birlikte görülebilir. Ayrıca görme

kaybı direkt travma, kompresyon veya optik kiazmatik yapıların iskemik hasarına bağlı oluşabilir.

Endokrinolojik komplikasyonlar pituiter yetmezlik, Dİ, ve uygunsuz ADH'tır. Bu komplikasyonlar cerrahi sırasında glandın çekiltilmesine bağlıdır. İlk 2 komplikasyon tümörün disseksiyonu sırasında dikkatli manevra ile önlenabilir. Deneyimli cerrah tarafından normal pituiter doku tanınarak pituiter fonksiyonlar korunabilir. Diğer taraftan uygunsuz ADH tahmin edilerek önlenabilir komplikasyon değildir. Cerrahiden 3 ila 10 gün sonra gelişir. Çok tehlikeli bir komplikasyondur ve erken tanı ve tedavi önem taşır.

Endoskopik transsfenoidal cerrahiden sonra serebral iskemik komplikasyonlar pek fazla yayınlanmamıştır. Bu vasküler komplikasyonlar; damar duvarına direkt travma, İCA'ya ve diğer damarlara direkt bası, subaraknoid kanamaya veya tümör içeriğine bağlı gelişen vazospazm veya hipotalamik yaralanma ile ortaya çıkabilir.

Endoskopik transsfenoidal girişimler sonrasında morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli komplikasyonlar vasküler olaylar ve menenjit gibi infeksiyöz komplikasyonlardır (55,56).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

2009-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hipofiz makroadenomu sebebiyle opere olmuş, pre-operatif ve post-operatif hipofiz MR'larına ulaşılabilen 93 adet hasta çalışmaya alındı. Çalışma için üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Onay belgesi alındı.

Patoloji Anabilim Dalı arşivinden ilgili hastalara ait hazır lam ve parafin bloklar, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden ilgili hastaların ameliyat notları ve görüntüleri temin edildi. Tümör dokusu yeterli olmayan, histopatolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek ezilme çekelenme artefaktı gösteren 25 olgu, MR görüntüleri dış merkezde çekilen 3 olgu, radyolojik olarak pür kistik olan 4 olgu, radyolojik olarak adenomda makrohemoraji alanları içeren 3 olgu ve ameliyat öncesi medikal tedavi alan 3 olgu çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen 55 olgunun %72.72'sine klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde non-fonksiyonel hipofiz adenomu (n= 40), %27.28'sine akromegali (n= 15) tanısı konmuştu. Biyokimyasal olarak akromegali tanısı yaşa göre yüksek ölçülen IGF-1 değerleri ve oral glukoz yüklemesine BH baskılanmasının olmaması ile konuldu.

Çalışmamızda makroadenom (herhangi bir boyutu 10 milimetrenin üzerinde olan hipofiz adenomu) tanılı 55 hastanın pre-operatif Hipofiz MR görüntüleri PACS sistemimizden taranarak tanı anında yaşı, tümör boyutu, radyolojik olarak tümörün Knosp ve Hardy sınıflamasına göre suprasellar alana, sfenoid sinüse ve parasellar alana uzanımı, 3-6. ay post-operatif Hipofiz MR görüntüleri rezidü tümör açısından değerlendirildi. Ayrıca ameliyatı yapan iki beyin cerrahı tarafından ameliyat notları ve görüntüleri taranarak tümör yapısı ve iki patolog tarafından MT boyası ile tümör içi ve tümör stromasındaki kollajen varlığı ve oranı değerlendirildi. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1.Tanı anında merkezimizde çekilmiş Hipofiz MRG olmaması
- 2.Radyolojik olarak mikroadenom tanısı konmuş olması
- 3.Radyolojik veya klinik olarak hipofizer apopleksi veya hipofizer kanama tanısı konmuş olması

4.Radyolojik olarak saf kistik adenom olması

5.Tümör dokusu yeterli olmayan, histopatolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek ezilme çekelenme artefaktı gösteren adenomlar

6. Operasyon öncesi medikal tedavi ve radyoterapi öyküsü olan hastalar

### 3.2. MRG İLE DEĞERLENDİRME

Tüm MR görüntüleri 1.5 Tesla (1.5 T Magnetom Avanto), 12 kanallı kafa koil ile elde edildi. Tüm hastalara konvansiyonel sekanslar ile kontrast madde sonrası dinamik hipofiz MR sekansları yapıldı. Bir çok çalışmada tümör yapısının değerlendirilmesi koronal T2A kesitler kullanılarak yapıldığı için (5,57) bizim çalışmamızda da sadece kontrastsız Turbo Spin Eko koronal T2A kesitler (Hipofiz MR protokolünde elde olunan) üzerinden değerlendirme yapıldı. Koronal T2A kesit parametreleri: TR: 2090 ms, TE: 104 ms, 2.5 mm kesit kalınlığı, 2.8 mm kesit aralığı, FOV: 180x180 mm, nex: 4, matriks: 224x320, piksel boyutu (0.5 mm'den 0.8 mm'e kadar aralıkta)

### 3.3. TEKNİK DETAYLAR

Teknik detaylar ayrıntılı olarak **Tablo 5** deki akım şeması içinde belirtilmiştir.

#### 3.3.1. Görüntü işlenmesi

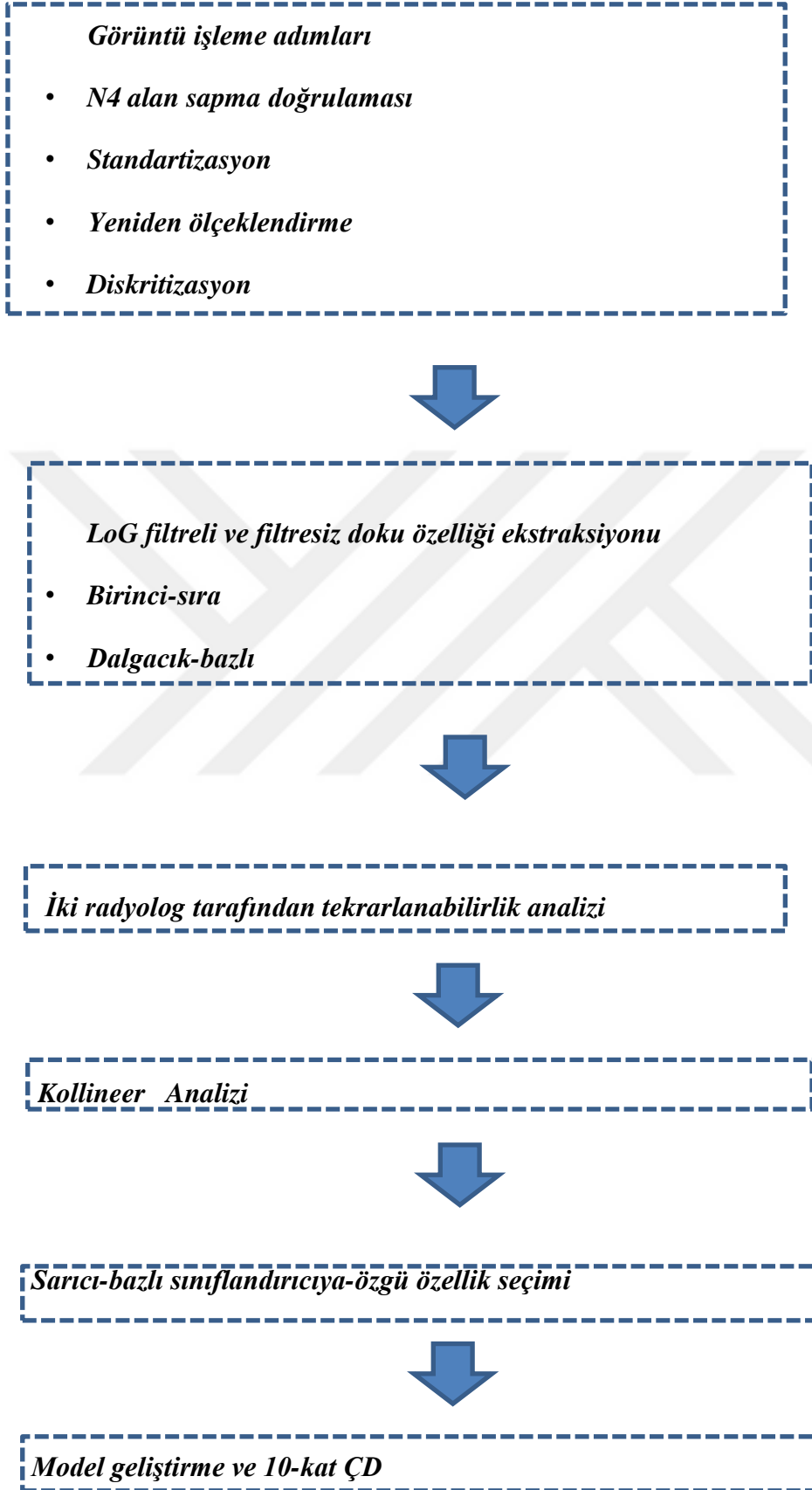
Her bir analiz fazında Tıpta Dijital Görüntüleme ve Kominikasyon (DICOM) görüntüleme formatı kullanıldı. Tüm koronal T2A görüntülerde düşük frekanslı düzensiz intensiteleri gidermek için N4 alan sapma doğrulaması yapıldı (58). Protokol tüm hastalar için aynı olmasına rağmen, daha iyi görüntü elde etmek için teknisyenler tarafından protokolde küçük değişiklikler sıklıkla yapılmaktadır. Bu olası tarama farklılıklarını minimuma indirmek için, tüm verilerde,  $\pm 3$  sigma tekniği olarak da bilinen standart sapma (SS) ile voksel görüntü intensite değerlerinin ortalaması alındı. Standartizasyon aşağıdaki matematiksel formül ile yapılmıştır:

$$f(x) = \frac{x - \mu(x)}{\sigma(x)}$$

x orijinal görüntü intensitesi, f(x) standartize görüntü intensitesi,  $\mu(x)$  ortalama görüntü intensite değeri,  $\sigma(x)$  görüntü intensite değerinin standart sapma değeri. Her veri setinde tüm görüntü için sinyal intensite aralığı standartizasyon sonrası yaklaşık altıydı.



**Tablo 5.** Teknik detayların akım şeması



Tüm kesitlerdeki piksel boşlukları yeniden örnekleterek  $1 \times 1 \text{ mm}^2$ lik bir düzlemsel çözünürlükte yeniden ölçeklendirildi, çünkü bir çok doku özelliğinin karşılaştırılabilir olması aynı uzaysal çözünürlüğün ve piksel boyutunun olmasını gerektirir (59). Voksellerin üçüncü boyutu, tüm T2A veri setlerinde aynı olduğu için yeniden ölçeklendirme yapılmadı.

Segmentasyon içi gri-düzey matris örneklemede segmentasyon dışındaki vokseller ekarte edilerek gri-düzey diskritizasyon yapıldı. Diskritizasyon aşağıdaki matematiksel formül ile hesaplandı:

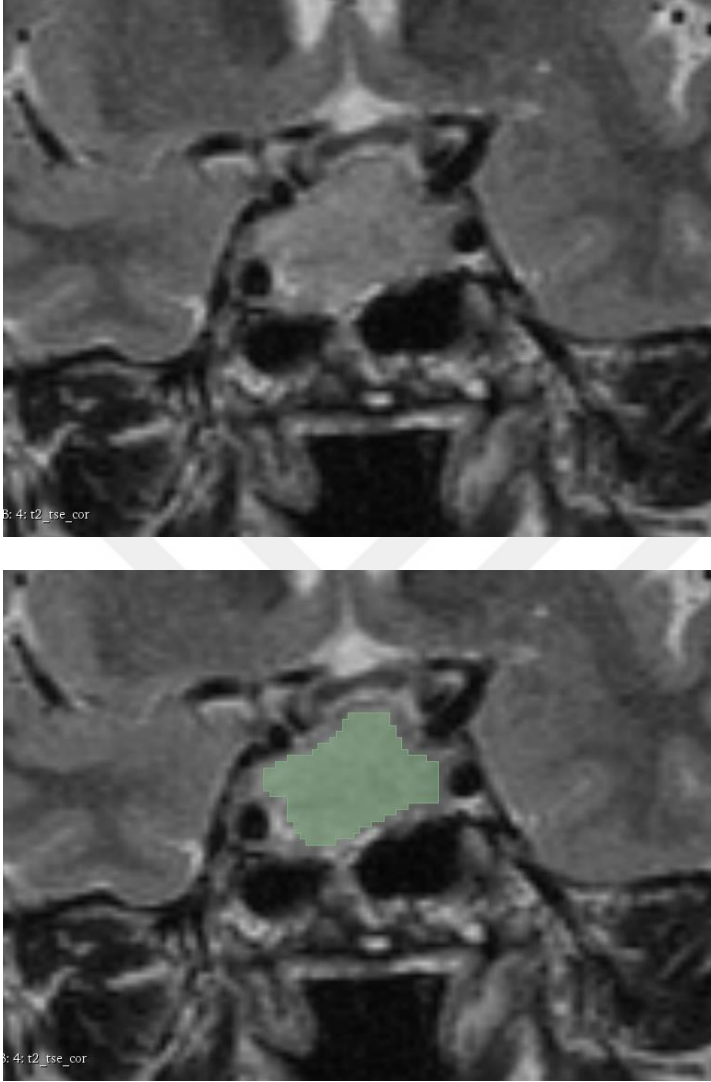
$$X_{b,i} = \lfloor \frac{X_{gl,i}}{W} \rfloor - \lfloor \frac{\min(X_{gl,i})}{W} \rfloor + 1$$

$X_{gl,i}$  diskritizasyon öncesi gri-düzey intensite;  $X_{b,i}$  diskritizasyon sonrası gri-düzey intensite;  $W$  100 farklı gri-seviyeye karşılık gelen bin-genişlik değeri olup, bizim çalışmada 0.06'dır.

### 3.3.2. Doku özelliğinin ekstraksiyonu

Doku özelliğinin ekstraksiyonu, medikal görüntülerden radyometrik özelliklerin çıkarılması için "PyRadiomics" adlı açık-kaynaklı bir Python paketine dayanan 3D-Slicer yazılımının (Revision 8e5f1e8) eklentisi "SlicerRadiomics" (Revizyon 8e5f1e8) kullanılmasıyla yapıldı (60). Çalışmamızdaki patoloji ve cerrahi değerlendirmesi sonucuna göre sert yapıda olan adenom sayısı yumuşak yapıda adenom sayısından az olduğundan sert ve yumuşak kesit sayısı arasındaki dengeyi sağlamak için sert adenomlardan çevre dokuların parsiyel volüm etkisinden minimum etkilenecek sayıda kesit sayısı, yumuşak yapıda adenomlardan ise sadece bir kesit iki radyolog tarafından birbirinden bağımsız olarak segmente edildi. Çevre dokulardan parsiyel volüm etkisini azaltmak için, segmentasyon lezyonun görünür konturundan 1 mm'lik periferik tümör dokusu dışlanarak gerçekleştirildi. (Şekil 9). Segmentasyon sonrası analiz Koronal T2A görüntülerin (voksel boyutu =  $1 \times 1 \times 2.5 \text{ mm}^3$ ; kesit aralığı = 2.8 mm) anizotropisi nedeniyle sadece koronal planda yapıldı. İki boyutlu doku özellikleri, orijinal, filtrelenmiş ve dalgacık-transforme görüntülerden ekstrakte edildi. Görüntü filtrasyonu için 2 mm, 4 mm ve 6 mm'lik değerler ile Laplacian of Gaussian (LoG) filtresi kullanıldı; Burada 2 mm, 4 mm ve 6 mm sırasıyla ince, orta ve kaba desenleri temsil etmektedir. Çıkarılan özelliklerin toplam sayısı, lezyon başına 162 idi. 18'i orijinal imajdan; 90'ı dalgacık transformasyonundan; 54'ü filtreli imajlardan idi. Bu özellikler için ayrıntılı açıklamalar

ve matematiksel formüller <https://pyradiomics.readthedocs.io> ve <https://github.com/Radiomics/pyradiomics> te bulunmaktadır.



**Şekil 9.** Hipofiz makroadenomu segmentasyon örneği

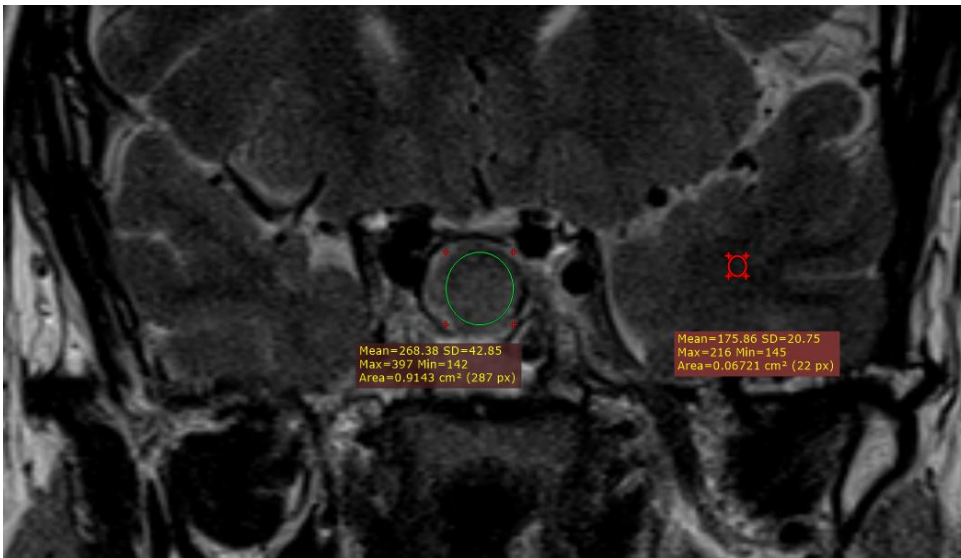
### 3.3.3. Boyutsal Geriletme İşlemi

Boyutsal Geriletme İşlemi üç aşamada gerçekleştirildi: (i) tekrarlanabilirlik analizi ve (ii) kollinear analiz (iii) sarıcı-bazlı sınıflandırıcıya-özgü özellik seçimi. Doku özelliklerinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek için, iki radyolog birbirinden bağımsız olarak tüm tümörlerin seçilmiş kesitlerini segmente etti. SPSS 20 (SPSS Inc.) versiyonu kullanılarak her doku özelliği için sınıf içi korelasyon katsayısı (Intra-class correlation coefficient: ICC) hesaplandı. “Mükemmel” tekrarlanabilirliği gösteren ICC değeri  $\geq 0.9$  olan özellikler, diğer boyutsal geriletme işlemine dahil edildi.

Sarıcı-bazlı sınıflandırıcıya-özgü özellik seçimi ve model optimizasyonu Waikato Bilgi Analiz Sistemi (WEKA) 3.8.2 sürümü (The University of Waikato) kullanılarak yapıldı (61,62). 10-kat iç döngü ve 10-kat dış döngü ile iç içe çapraz-doğrulama yöntemi yapıldı (63,64). Öte yandan, iç döngüdeki 10-kat gerçek özellik seçme işlemine karşılık geldi. Bu nedenle, bu işlem deneme sonucu doğrulama için on farklı kombinasyon oluşturdu. Arama metodunun sıralama ölçütü özelliklerin iki taraflı olasılıksal değerini saptayan bir özellik değerlendirme algoritması idi. (65). İki veya daha fazla iç çapraz-doğrulama uygulanan özellikler dış çapraz-doğrulamaya dahil edildi. Daha sonra bazal model oluşturmak için iki veya daha fazla dış çapraz-doğrulama uygulanmış olan özellikler seçildi. En son tüm algoritma, model en yüksek doğruluk oranına ulaşana kadar en az çapraz-doğrulanmış özellikler tek-tek dışlanarak tekrarlandı. Özellik seçim sürecinde özellik kombinasyonlarının performansını değerlendirmek için kullanılan ölçü farklı sınıf için doğruluk ve sayısal sınıf için kök ortalama karesi hatasıdır.

### 3.3.4. Göreceli sinyal intensite ölçümü

T2A koronal kesitte adenomun solid komponentinin en büyük görüldüğü kesitte adenom ve komşu temporal lob ak maddeye ROI yerleştirilerek maksimum ve ortalama sinyal intensite değerleri ve ROI alanları ölçüldü (Şekil 10). Ayrıca, heterojen görünümde lezyonlar için çok sayıda ROI yerleştirilerek lezyon için ortalama intensite değeri hesaplandı. T2A sekanslarda adenom ve komşu temporal lob ak madde sinyal intensite ölçümleri ve sinyal intensite oranı (SIO) hesaplandı.



Şekil 10. T2A koronal kesitte ROI ölçümü örnek vaka

### **3.3.5. Histopatolojik değerlendirme**

Hastaların tamamının demografik özellikleri ve rutin histopatolojik inceleme sonucu tanı almış hormon sekresyon durumları kaydedildi. Parafin bloklar üzerinden 4µm kalınlığında hazırlanan kesitlerden Hematoksilen-Eozin (H-E) boyandı ve bu materyalin histopatolojik değerlendirmesinin yanı sıra, kollajen miktarının sağlıklı değerlendirilebilmesi için histokimyasal olarak Masson Trikrom (MT) da çalışıldı. H-E kesitlerden tümör sellülaritesi, mevcutsa mikro veya makro hemoraji varlığı; MT boyası ile tümör içi ve tümör stromasındaki kollajen varlığı ve oranı değerlendirildi. Olan vakalarda perivasküler kollajen varlığı da kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme, 22 sene deneyimi olan, nöropatoloji alanında uzmanlaşmış bir patolog ve 4 yıl deneyimi olan bir diğer patolog olmak üzere 2 patolog tarafından klinik ve radyolojik veriler bilinmeksizin yapıldı. Tümör içi kollajen oranı 100x ve 200x'lük büyütmede 10 rastgele seçilmiş alanda vizüel değerlendirmede %0-1 arasında ise skor 1, %1-5 arasında ise skor 2, %5'in üzerindeyse skor 3 olarak değerlendirilirken; stromal kollajen için %0-5 arasına skor 1, %5-50 arasına skor 2, %50'nin üzerine skor 3 verildi. Sellülarite değerlendirmesi de kollajen oranına benzer şekilde vizüel değerlendirmeyele subjektif olarak yapıldı. 2 patolog arasında skorlamada uyumsuzluk görülen vakalar, klinik ve radyolojik verileri ve ilk 2 patoloğun değerlendirme sonuçlarını bilmeyen 3. bir patoloğa danışıldı ve çoğunluk değerlendirmesi baz alındı. Puanlanan tümör içi kollajen ve stromal kollajenin toplamı skor 4 ve altındaysa yumuşak, üzerindeyse sert grupta değerlendirildi.

### **3.3.6. Cerrahi değerlendirme**

Transsfenoidal ameliyatı gerçekleştiren beyin ve sinir cerrahisinde 26 yıllık tecrübesi olan bir beyin cerrahı ve 7 yıllık tecrübesi olan bir diğer beyin cerrahı ile birlikte cerrahi notları ve görüntü kayıtları kullanarak tümör yapısı (sertliği) değerlendirildi. Tümörler 2 gruba ayrıldı: yumuşak kıvamlı tümörler (aspirasyon veya küretaj ile kolayca çıkarılabilir) ve sert tümörler (aspirasyon veya küretaj ile çıkarılamayan, mikrodisektör veya tümör forsepsi kullanılarak parçalı rezeksiyon yapılanlar). Ameliyat sonrası 3-6 aylarda kurumumuzda ameliyat öncesi incelemeyle aynı protokolde Hipofiz MR görüntüleme yapılarak rezidü doku açısından değerlendirme yapıldı. Ayrıca fonksiyone adenomlarda klinik remisyon açısından 3. ay hormon profili değerlendirildi.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Makine öğrenmeye-dayalı sınıflandırmalar, Waikato Bilgi Analiz Sistemi (WEKA) araç kiti 3.8.2 sürümü kullanılarak yapıldı. Analizler 10-kat çapraz-doğrulama protokolü ile yapıldı. Sınıflandırma için YSA sınıflandırıcıdan (WEKA araç kitinde ÇKA) yararlanıldı. YSA oluşturmak için, “derin öğrenme ağının” en basit şekli olarak da bilinen Çok Katmanlı Algılayıcı (ÇKA) sınıflandırıcıyı kullandık. ÇKA örnekleri sınıflandırmak için geri yayılım yöntemini kullanır. Bizim YSA-daki düğümlerin hepsi sigmoid idi. Başlıca performans değerlendirme metriği “alıcı işlem karakteristikleri eğrisinin altında kalan alan” (AİK-EAKA) idi (66). AİK eğrisini çizerken, karar eşikleri, doğru pozitif ve yanlış pozitif vakaların olasılığına ilişkin bir dizi değer vermek için çeşitli yanlış sınıflandırma maliyetleri ile çeşitlendirilir. Yanlış sınıflandırma maliyetleri değiştikçe, AİK eğrisindeki her bir ardışık nokta, AİK-EAKA hesaplamak için trapezoidal entegrasyonda kullanılmıştır. Ek olarak duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, geri alma, F ölçüsü, Matthews korelasyon katsayısı ve “area under the precision-recall curve” (AUC-PRC)da hesaplanmıştır. kDA'den türetilen AİK-EAKA'ların (10 kat çapraz doğrulanmış; diğer bir deyişle on farklı AİK-EAKA değeri), kantitatif rSI değerlendirmeleri karşılaştırması (tek AİK-EAKA değeri) tek örnekli Wilcoxon işaretli-testi kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTA DEMOGRAFİSİ VE ÖZELLİKLERİ

Hipofiz makroadenomu nedeniyle ameliyat edilen 55 hasta analize dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 6’da ayrıntılı olarak sunuldu.

Hipofiz makroadenomlarının klinik ve operatif özelliklerine ilişkin sert ve yumuşak adenomlar arasında sadece rezidü tümör dokusu açısından anlamlı fark saptandı. Sert yapıda adenomların %84.61’inde post-op rezidü tümör tespit edilirken, yumuşak yapıda adenomlarda bu rakam %30.95 olarak saptandı.

**Tablo 6.** Hasta demografisi ve özellikleri

Özellik	Demografik özellikler		
	Total(55)	Yumuşak(42)	Sert(13)
Ortalama yaş	50.12	47.4	50.9
Ortalama çap (mm)	26	24.7	22.4
Hardy sınıflaması			
EvreA	37	27	10
EvreB	11	8	3
EvreC	5	5	
EvreE	2	2	
Knosp Sınıflaması(3,4)	19	14	5
Cinsiyet			
Erkek	31	24	7
Kadin	24	18	6
Non-fonksiyone adenoma	40	32	8
Fonksiyone adenom			
Akromegali	15	10	5
Fonksiyone adenomlarda hormonal rezidü	10	6	4
3-6 ay kontrol MR da rezidü	24	13	11

## 4.2. TEKRARLANABİLİRLİK

Çalışmamızda toplam 162 özellik sayısı vardı. Bu özellikler ayrıntılı olarak Tablo 7’de gösterildi. Tekrarlanabilirlik analizinde doku özellik sayısı 162’den 137’ye düştü.

**Tablo 7.** Doku özellikleri

Kod	Görüntü Türü	Özellik sınıfı	Özellik ismi
1	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
2	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Çarpıklık
3	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Monotonluk
4	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Medyan
5	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Enerji
6	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
7	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
8	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Total Enerji
9	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Maksimum
10	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
11	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	90 Yüzdellik
12	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Minimum
13	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Entropi
14	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Aralık
15	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Varyans
16	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	10 Yüzdellik
17	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Basıklık
18	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Ortalama
19	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
20	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Çarpıklık
21	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Monotonluk



22	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Medyan
23	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Enerji
24	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
25	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
26	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Total Enerji
27	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Maksimum
28	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
29	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	90 Yüzdilik
30	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Minimum
31	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Entropi
32	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Aralık
33	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Varyans
34	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	10 Yüzdilik
35	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Basıklık
36	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Ortalama
37	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
38	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Çarpıklık
39	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Monotonluk
40	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Medyan
41	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Enerji
42	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
43	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
44	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Total Enerji
45	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Maksimum
46	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
47	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	90 Yüzdilik

48	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Minimum
49	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Entropi
50	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Aralık
51	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Varyans
52	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	10 Yüzdellik
53	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Basıklık
54	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Ortalama
55	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
56	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Çarpıklık
57	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Monotonluk
58	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Ortalama
59	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Enerji
60	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
61	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
62	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Total enerji
63	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Maksimum
64	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
65	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	90 Yüzdellik
66	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Minimum
67	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Entropi
68	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Aralık
69	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Varyans
70	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	10 Yüzdellik
71	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Basıklık
72	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Ortalama
73	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık

74	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Çarpıklık
75	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Monotonluk
76	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Median
77	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Enerji
78	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
79	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
80	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Total Enerji
81	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Maksimum
82	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
83	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	90 Yüzdilik
84	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Minimum
85	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Entropi
86	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Aralık
87	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Varyans
88	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	10 Yüzdilik
89	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Baskılama
90	Dalgacık-HL	Birinci-sıra	Ortalama
91	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
92	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Çarpıklık
93	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Monotonluk
94	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Median
95	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Enerji
96	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
97	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
98	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Total Enerji
99	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Maksimum

100	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
101	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	90 Yüzdilik
102	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Minimum
103	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Entropi
104	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Aralık
105	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Varyans
106	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	10 Yüzdilik
107	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Baskılama
108	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Ortalama
109	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
110	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Çarpıklık
111	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Monotonluk
112	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Median
113	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Enerji
114	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
115	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
116	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Total Enerji
117	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Maksimum
118	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
119	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	90 Yüzdilik
120	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Minimum
121	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Entropi
122	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Aralık
123	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Varyans
124	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	10 Yüzdilik
125	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Baskılama

126	Dalgacık-LH	Birinci-sıra	Ortalama
127	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
128	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Çarpıklık
129	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Monotonluk
130	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Median
131	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Enerji
132	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
133	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma
134	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Total Enerji
135	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Maksimum
136	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
137	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	90 Yüzdilik
138	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Minimum
139	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Entropi
140	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Aralık
141	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Varyans
142	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	10 Yüzdilik
143	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Baskılama
144	Dalgacık-LLL	Birinci-sıra	Ortalama
145	Orijinal	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık
146	Orijinal	Birinci-sıra	Çarpıklık
147	Orijinal	Birinci-sıra	Monotonluk
148	Orijinal	Birinci-sıra	Median
149	Orijinal	Birinci-sıra	Enerji
150	Orijinal	Birinci-sıra	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma
151	Orijinal	Birinci-sıra	Ortalama Mutlak Sapma

152	Orijinal	Birinci-sıra	Total Enerji
153	Orijinal	Birinci-sıra	Maksimum
154	Orijinal	Birinci-sıra	Kök ortalama karesi
155	Orijinal	Birinci-sıra	90 Yüzdelik
156	Orijinal	Birinci-sıra	Minimum
157	Orijinal	Birinci-sıra	Entropi
158	Orijinal	Birinci-sıra	Aralık
159	Orijinal	Birinci-sıra	Varyans
160	Orijinal	Birinci-sıra	10 Yüzdelik
161	Orijinal	Birinci-sıra	Baskılama
162	Orijinal	Birinci-sıra	Ortalama

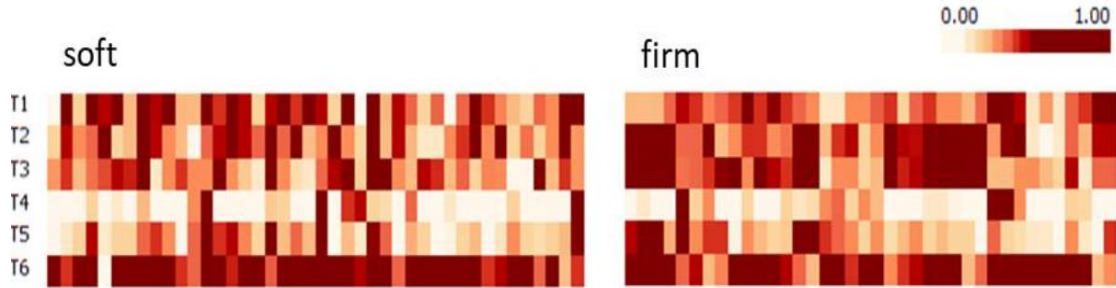
### 4.3. KOLLINEER ANALİZ

Kollineer analizde doku özellik sayısı 137'den 20'ye düştü.

### 4.4. SARICI-BAZLI SINIFLANDIRICIYA-ÖZGÜ ÖZELLİK SEÇİMİ

20 doku özelliklerinden 6'sı seçildi. Seçilen özellikler Tablo 8'de gösterildi.

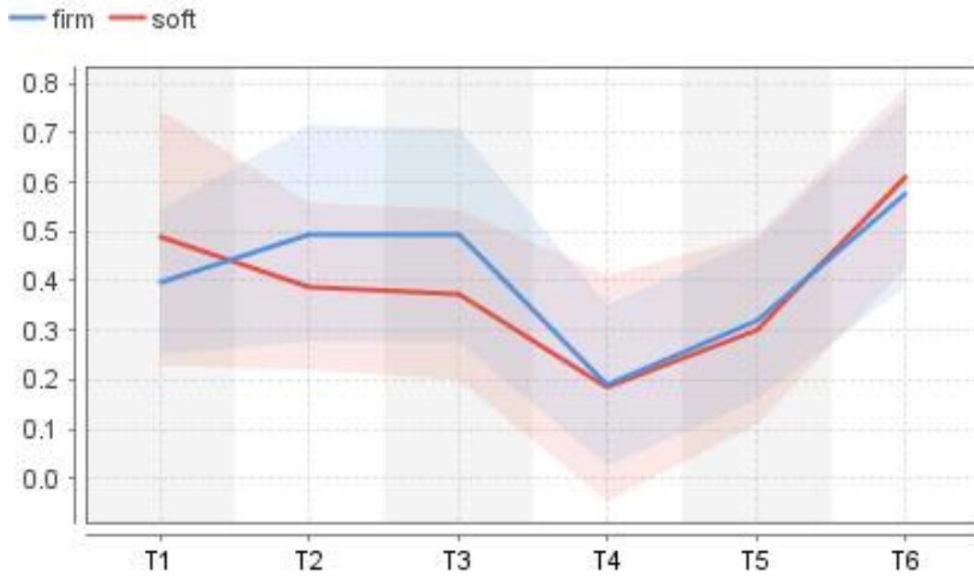
Şekil 11 ve 12'de seçilmiş 6 özelliğin sıcaklık haritası ve deviasyon haritası gösterildi.



Şekil 11. Seçilmiş doku özelliklerinin sıcaklık haritası

**Tablo 8.** Seçilmiş doku özellikleri

Kod	Seçilmiş doku özellikleri			İCC
	Görüntü Türü	Özellik sınıfı	Özellik ismi	
T1	Dalgacık-HH	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık	0.978
T2	LoG (2 mm)	Birinci-sıra	Çarpıklık	0.945
T3	LoG (4 mm)	Birinci-sıra	Maksimum	0.901
T4	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Enerji	0.990
T5	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Çeyrek arası aralık	0.954
T6	LoG (6 mm)	Birinci-sıra	Çarpıklık	0.940

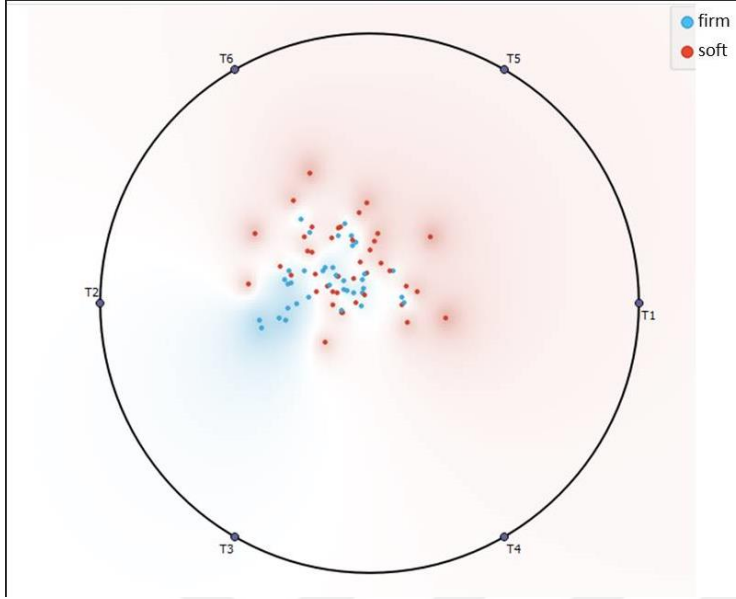


**Şekil 12.** Seçilmiş doku özelliklerinin deviasyon haritası

#### 4.5. SINIFLANDIRMA

Seçilen özellikleri kullanarak YSA algoritması ile hastaların tümör yapısı ile ilgili olarak %72,5 oranında doğru şekilde sınıflandırıldı (Tablo9). Sert grubu saptamak için duyarlılık, özgüllük ve kesinlik (veya pozitif öngörü değeri) sırasıyla %65,8, %78,6 ve %73,5 olarak bulundu. Yumuşak grubu saptamak için duyarlılık, özgüllük ve kesinlik sırasıyla %78,6, %65,8 ve %71,7'di. Kappa istatistik değeri 0.4458, ortalama mutlak hata değeri 0.3291, kök ortalama karesi hatası 0.4851, göreceli mutlak hata %65.905, Kök

nispi karesi hatası %97.0244'tür. Sekil13 te seçilen 6 özelliğin sınırlandırma hali 2 boyutlu projeksiyon ile gösterilmiştir.



**Şekil 13.** Seçilen 6 özelliğin 2 boyutlu projeksiyon ile sınıflandırma şeklinin gösterilmesi

**Tablo 9.** Sınıflandırmanın performans ölçütleri

Sınıflandırıcı	Doğruluk	Duyarlılık	Özgünlük	Kesinlik	F-Ölçümü	MCC	AU	Karışıklık matrisi		
								S	Y	R
YSA	72.5%	65.8%	78.6%	73.5%	0.694	0.448	0.710	25	13	<b>Sert</b>
		78.6%	65.8%	71.7%	0.750			9	33	<b>Yumuşak</b>

#### 4.6. SIO DEĞERLERİNİN AİK ANALİZİ

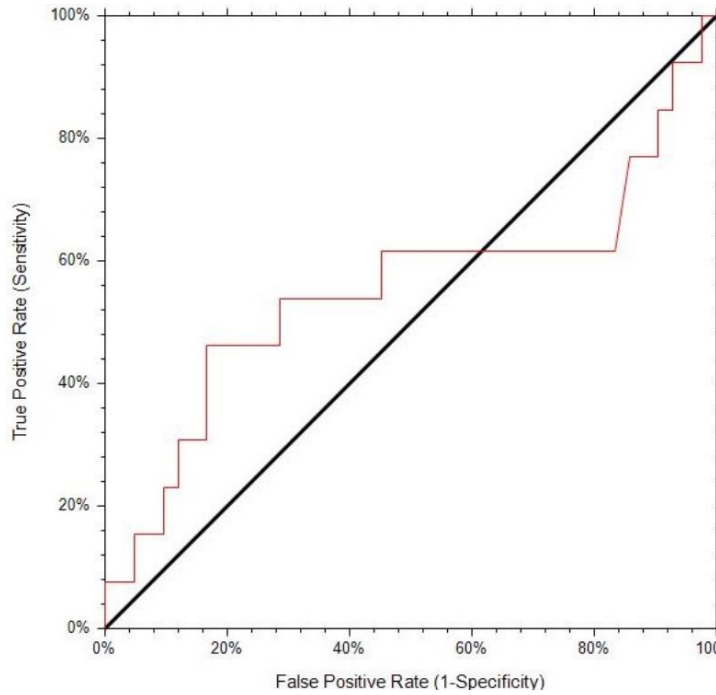
Tüm adenom-temporal lob ak madde SIO 1,5'dan 2,4-e kadardı. Genel ortalama oran 2,18 idi. Ham veriler patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak AİK analizi yapıldı (Tablo10) (Şekil14). Sert grup adenomlar için doğruluk duyarlılık, özgüllük sırasıyla %74.5, %46.1 ve % 83.3'tir.



**Tablo 10.** Sert adenomları tespit etmek için SIO değerini kullanarak AİK analizi

Ayrıcı*	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	EAKA
$\geq 2.18$	74.5%	46.1%	83.3%	0.551

\* Youden İndeksi tarafından belirlenen



**Şekil 14.** Sert adenomları tespit etmek için SIO değerini kullanarak AİK analiz eğrisi

## 4.7. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Histopatolojik değerlendirme sonucu 55 olgunun 42'si yumuşak (%76.4), 13'ü sert (%23.6) kategoride değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların 25'inde tümör sellüaritesi yüksek bulundu. Bu olguların 1'i hariç tümünde tümör içi ve stromal kollajen oranı minimal (skor1) olarak değerlendirildi. Kalan olguda ise tümör içi kollajen %1'in hafifçe üzerine çıkmışken stromal kollajen oranı %30 civarındaydı. Bu olgudaki belirgin tümör sellüaritesi ve yoğun makro hemoraji alanlarının varlığı dikkate alınarak bu gruptaki 25 olgunun tamamı yumuşak kategoride değerlendirildi. 23 olguda hemoraji alanları dikkati çekerken bunlar arasında makrohemoraji alanları ağırlıktaydı. Stromal veya tümör içi damar görülmemesi

sebebiyle değerlendirme yapılamayan 1 olgu hariç perivasküler kollajen varlığı 12 olguda pozitif, diğer 12'sinde negatifti.

Orta sellülarite grubunda değerlendirilen 20 olgunun 6'sında tümör içi kollajen orta (Skor 2) veya orta-belirgin (Skor2-3) kategorideydi. Bunların tümünde stromal kollajen oranı belirgindi (Skor3) ve perivasküler kollajen varlığı da dikkati çekti. Tamamında mikrohemoraji alanları daha belirgin olmak üzere 2 olguda makrohemorajinin varlığı da kaydedildi. Grubun çoğunluğunu oluşturan 14 olguda ise tümör içi kollajen genellikle belli belirsizdi (Skor1). Stromal kollajen ise 8 olguda hafif (Skor1) veya hafif-orta (Skor 1-2) düzeydeydi. Sellülaritenin azalmasıyla birlikte damarlanmanın ve perivasküler kollajenin artması bir diğer bulgu olarak göze çarptı.

Sellülaritesi düşük olarak değerlendirilen 10 olgunun 7'si sert olarak değerlendirildi (Toplam Skor>4). Tümünde stromal kollajen oranı belirgin (Skor 3), tümör içi kollajen oranı 2'sinde orta (Skor 2), 5'inde belirgin (Skor 3) olarak puanlandı. Perivasküler kollajen 1 olgu hariç tümünde mevcuttu. Genelde hemoraji alanı görülmemekle birlikte 2'sinde mikrohemoraji, 1'inde makro ve mikrohemoraji alanları mevcuttu. Sellülaritesi düşük olup yumuşak olarak değerlendirilen 3 olguda tümör içi kollajen miktarı çok azdı, stromal kollajen oranı da 2'sinde hafif-orta düzeyde, 1'inde belirgindi. Bu olguların 2'sinde perivasküler kollajen varlığı da dikkati çekti. Her 3 olguda da mikrohemoraji alanları mevcuttu.

#### **4.8. KARŞILAŞTIRMA**

Sonuç olarak çalışmamızda dokuyu değerlendiren yapısal analiz sinyal intensite oranı ölçümüne göre istatistiksel olarak daha üstün çıktı ( $z=2.312$ ;  $p=0.021$ ).

## 5. TARTIŞMA

Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisi hipofiz makroadenomlarının çıkarılmasında minimal invaziv ameliyat olması nedeniyle hipofiz adenomlarının tedavisinde en sık uygulanan yöntemdir (9,49). Bu yaklaşımın başarısını etkileyen en önemli parametrelerden biri tümöral dokunun yapısı özellikle de sertlik oranıdır (9,10). Hipofiz adenomlarının çoğu yumuşak yapıda olduklarından dolayı transsfenoidal aspirasyon ve küretaj ile rahatlıkla çıkarılmasına rağmen adenomların %5-15'i sert yapıdadır (67). Literatürde transsfenoidal yöntemle sert adenomların yumuşak adenomlara göre daha zorlukla çıkarıldığı (68,69) ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada ameliyet sonrası yumuşak adenomlara göre sert adenomlarda rezidü tümöral doku kalma oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (9,70) Bu nedenle sert yapıda adenomlar çoğu zaman transsfenoidal yolla tam çıkarılamaz ve yeniden operasyon, stereotaktik radyocerrahi veya transkraniyal yaklaşımlar gerektirir (71,72). Operasyon öncesi adenom dokusunun sert olup olmaması ile ilgili bilgiye sahip olmak gelişebilecek komplikasyonları (gland ve vasküler yapıların hasarı, araknoid membran tamlığının bozulmasına sekonder BOS fistülü vs) öngörmeye ve buna bağlı uygun cerrahi strateji ve tedavi disiplininin seçilmesinde nörocerraha yardımcı olabilir.

Bazı çalışmalar sert adenomların transsfenoidal cerrahisinde yardımcı olabilecek çeşitli cerrahi cihazların kullanımını savunmaktadır (73,74). Birçok yazar sert hipofiz adenomlarında anormal kollajen sentez ve birikiminin fibrozisin önemli bir patolojik temeli olduğunu savunmuştur. Naganuma ve arkadaşları ise %5'ten fazla kollajen içeren adenomları fibröz adenomlar diye tanımlamış ve fibrozis genellikle non-fonksiyone adenomlarda gözlenmiştir (10). Fonksiyonel adenomlarda ise fibrozis ağırlıklı olarak pre-operatif bromokriptin veya radyasyon tedavisi alan prolaktinoma tanılı hastalarda bildirilmiştir. Esiri ve arkadaşları prolaktinomalarda fibröz doku gelişiminin bromokriptin tedavi süresi ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır (75). Landolta göre bromokriptinle tedaviye sekonder prolaktinoma hücrelerinde küçülme, ekstraselüler-perivasküler alanların genişlemesi ve kollajen birikimi sonucu olmaktadır (76). Sanno ve arkadaşları ise özellikle ameliyat öncesi tiroid ablasyonu veya uzun süreli antitiroid tedavisi alan hastalarda tirotropin salgılayan tümörlerin sert yapıda olduğunu raporlamıştır (77).

Literatürde radyolojik olarak operasyon öncesi tümör yapısının değerlendirilmesinde önerilen yöntem hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar T2 ağırlıklı MR görüntülerin tümör yapısını öngörmeye değerli olduğunu savunurken, yapılan bazı çalışmalar tam tersini savunmaktadır. Bununla ilgili ayrıntılı literatür taraması Tablo 11’de sunulmuştur.

Literatürde DAG lerle yapılan çalışmalarda da belirgin fikir ayrılığı mevcuttur. Hipofiz makroadenomlu 19 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Suzuki ve arkadaşları tümörleri sert, yumuşak ve ara grup altında sınıflandırmış ve tümör sertliği ile ADC değerleri arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır (71).

Buna karşın Mohamed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (79) adenom sertliği ve ADC değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). ADC  $0.6 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup> / s sınır değeri ile yumuşak ve ara sertlikte tümörleri sert tümörlerden yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırabilmiştir (sırasıyla %100 ve %88). Yapılan bir diğer çalışmada hipofiz adenom tanılı 22 hasta değerlendirilerek cerrahi olarak zor çıkarılan sert adenomların ADC değerleri yüksek bulunmuştur (9). PROPELLER DAG’de 24 hipofiz makroadenomuyla yapılan retrospektif çalışmada ADC değerleri ile tümör sertliği, hormonal değerler ve MIB-1 işaretleme arasında korelasyon olmadığı sonucuna varmıştır (72).

**Tablo 11.** Konvansiyonel T2 ağırlıklı MR görüntülerde hipofiz adenomlarının sertliğinin öngörülmesine ilişkin literatürün taranması

Çalışmanın Yazarları	Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı	Sert adenom sayısı	Yorum
Tahmin edilebilir			
Smith K.A.(57)	36	6	Adenom- serebellar ak madde SIO <1.5 olanlarda sert yapı için yüksek öngörü değeri var
Snow R.B(46)	42	7	Tümör ile çevre ak madde SI'i mukayeseli değerlendirilmiştir
Naganuma H.(10)	66	8	Tümör SI çevre beyin parankimi ile karşılaştırıldı
Tahmin edilemez			
Chakraborty (78)	12	3	BH üreten hipofiz adenomlarının MR özelliklerinin incelenmesi
Thotakura A.K(5)	100	6	Tümör ile çevre ak madde SI'i mukayeseli değerlendirilmiştir
Bahuleyan B.(6)	80	12	Tümör ile çevre gri madde SI'i mukayeseli değerlendirilmiştir

Son zamanlarda bazı çalışmalarda hipofiz adenomlarının sertliğini değerlendirmek için yeni MRG tekniklerini kullanılmaya başlanmıştır. Yamamoto ve arkadaşları Kontrastlı 3D FIESTA ile görüntüleme kontrastlanma özelliğine dayanarak adenomları homojen ve mozaik paterne ayırmışlar (67). Yumuşak tümörler homojen, sert tümörler ise mozaik kontrastlanma gösterirken, bu paternler histopatolojik olarak da kollajen oranı ile korelasyon göstermiştir. Romano ve arkadaşlarının prospektif olarak T1A dinamik kontrastlı serilerde yaptığı çalışmada makroadenomların solid komponentlerine ve ak maddeye ROI yerleştirilerek elde edilen SİO'larından zaman-intensite eğrisi ve zaman-SIO eğrisi çizilmiş ve sonuç olarak MR verileri ile patoloji ve cerrahi sonuçları arasında korelasyon bulunmuştur. SIO>1,92 olan makroadenomlar daha vasküler, mikrohemorajik olmaları ve düşük oranda fibrosis içermeleri nedeniyle yumuşak adenom lehine değerlendirilmiş (80).

Preoperatif hipofiz makroadenomu olan 10 olguda Manyetik Rezonans Elastografi incelenmiş ve tümör sertliğinin saptanabileceği belirtilmiştir (81). Bizim çalışmada temel olarak, doku sertliğinin ameliyat öncesi tahmininde T2A MR'da MÖ tabanlı kDA'nin potansiyel değerini belirlemek hedeflenmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla, bu literatürde doku analiz özelliklerini kullanarak hipofiz makroadenomlarında tümör sertliğinin değerlendirilmesinde yapılan ilk çalışmadır. kDA'nin performansı ayrıca, kantitatif ve kalitatif T2A SIO ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda MÖ tabanlı kDA'nin tümör sertliğini öngörmeye performansı kantitatif ve kalitatif SIO değerlerinden istatistiksel olarak daha üstün çıkmıştır ( $z=2.312$ ;  $p=0.021$ ).

Çalışmamızın bazı önemli pratik sonuçları olabilir. Ameliyat öncesi nörocerraha tümör sertliğini öngördürerek ameliyat komplikasyonlarını minimuma indirmeyi ve post-op tedaviyi planlamada yardımcı olabilir. Bu amaçla, T2A MR non-invazif MÖ tabanlı kDA'zi potansiyel ve rahatlıkla uygulanabilir bir yöntem olabilir. Daha fazla veri ve diğer MÖ ve özellik seçimi algoritmalarının kullanılmasıyla, gelecekteki araştırmalar yeni doku özellikleri veya görüntüleme biyobelirteçleri ile daha iyi MÖ tabanlı modeller geliştirme konusunda da yüksek potansiyele sahip olabilirler.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar vardır. Birincisi hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle özellikle hipofiz adenomlarının sadece % 5-15'i sert yapıda olduğunu göz önünde bulundurursak bizim çalışmamızda da patoloji ve cerrahi korelasyon sonuçlarına göre sert yapıda olan adenom sayısı yumuşak yapıda adenom sayısından az olduğu için aradaki dengesizliği eşitlemek için sert yapıda adenomlardan çevre dokuların parsiyel volüm etkisinden minimum etkilenecek sayıda kesit sayısı, yumuşak yapıda adenomlardan ise sadece bir kesit segmente edilmiştir. Sert adenomlardan 2-5, yumuşak adenomlardan ise sadece bir kesit segmente edildiği için tüm lezyonu kapsamamıştır. İlerde daha fazla hasta sayısı ile tüm tümör segmentasyonu yapılarak bu limitasyonun üstesinden gelinebilir.

İkinci olarak, kurumumuzda hipofiz adenom görüntülemeye tek protokole sahip olsak da görüntü alma sırasında görüntü kalitesini iyileştirmek için protokollerde küçük farklılıklar yapılmıştır. Bu nedenle, tüm veri setinde, bu olası tarama ile ilgili farklılıkları minimuma indirmek için N4 alan sapma doğrulaması (58), standartizasyon (82), diskritizasyon (59) ve piksel yeniden ölçeklendirmesi (59) uygulandı.

Üçüncü olarak, sert yapıda tümörlerin nadirliği nedeniyle ayrı bir doğrulama setine sahip değildik. Özellik seçimi ve model geliştirme için aynı veri setinin, doğrulama ile birlikte kullanılması bazı yanılgılara yol açabileceğinden, bunu minimuma indirmek için daha önce birçok çalışma tarafından kullanılan oldukça karmaşık ve iyi bilinen bir yöntem olan iç içe çapraz doğrulama (10 kat iç döngü ve 10 kat dış döngü) yöntemi kullandık (83,84).

Dördüncüsü, bizim çalışmamızdaki kDA, eksternal olarak değil, sadece internal olarak doğrulanmıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın bir kavram kanıtı olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bazı yapı parametrelerini etkileyen farklı kurumlardaki görüntüleme parametrelerinde önemli bir değişkenlik olabileceğinden, bu çalışmada elde edilen sonuçlar da gelecekte daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Öte yandan, tekrarlanabilirlik artık tüm radyomik alanın temel ilgisi olduğundan (85), iki radyolog bağımsız olarak tüm makroadenomları segmente etti ve daha sonra doku özellikleri mükemmel tekrarlanabilirlik olmayanları dışlamak için bir güvenilirlik analizine tabi tutuldu.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçları, T2A MR'da MÖ bazlı kDA'nin Hipofiz adenom sertliğinin tahmin edilmesinde non-invaziv yöntem olarak önemli bir potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, MÖ tabanlı kDA'nin, T2A SIO değerlerinden daha yüksek tahmin performansına ulaştığını göstermiştir.





## 7. KAYNAKLAR

1. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *J Neurosurg* 1997; 87:44–51
2. de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach: adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 2002; 51:699–705;
3. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45:193–200
4. Cho DY, Liao WR. Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for prolactinomas. *Surg Neurol* 2002; 58:371–375
5. Thotakura AK1, Patibandla MR2, Panigrahi MK3, Mahadevan A4. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? *Neurochirurgie*. 2017; 63:453-457
6. Bahuleyan B, Raghuram L, Rajshekhar V, Chacko AG. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg* 2006; 20:324–326
7. Iuchi T, Saeki N, Tanaka M, Sunami K, Yamaura A. MRI prediction of fibrous pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140:779–786
8. Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, et al. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol* 2011; 80:412–417
9. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion weighted MR imaging—initial experience. *Radiology* 2006; 239:223–231
10. Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42:202–212;

11. Rennert J1, Doerfler A Imaging of sellar and parasellar lesions. Clin Neurol Neurosurg. 2007; 109:111-124
12. Fujji K, Chambers MS, Rhotan AL Jr. Neurovascular relations of the sphenoid sinus. J. Neurosurg, 1979; 50: 31-39
13. Kaplan AH, Browden J, Kriegen JA: Intracavernous connections of the cavernous sinuses. J. Neurosurg Vol:45, 1976; 45:166-168.
14. Krisht FA, Barrow DL, Bornett WD et al.: The microsurgical Anatomy of the Superior Hypophyseal Artery. Neurosurgery Vol 35, No:5, 1994; 35:899-903
15. Leclercq AT, Grisolli F: Arterial blood supply of the normal human pituitary gland. J. Neurosurg, 1983; 58:678-681
16. Renn HW, Rhotan AC: Microsurgical anatomy of the sellar region. J. Neurosurg Vol:43,1975; 43:288-298
17. Rhotan AL Jr, Hardy DG, Chambers SM: Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region. Surg. Neurol, 1979; 12: 63-104,
18. Harris FS, Rhotan AL Anatomy of the cavernous sinus: a microsurgical study J Neurosurg 1976; 45: 169-180
19. Moore KL, Persaud TVN: The developing human, clinically oriented embryology; VII.Edition 2003, Ch. 18, The nervous system, Saunders pp.445-448
20. Mullis PE: Transcription factors in pituitary development. Molecular and Cellular Endocrinology, 2001; 185:1-16.
21. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed, New York: McGraw-Hill;2004, Section 1; Part 15; Ch:333. p.2196
22. Sadler TW: Langman's Medical Embryology. X. Edition, 2006, Ch.17, Central nervous system, Lippincott Williams & Wilkins. pp. 301
23. Çorapçıoğlu D. Nöroendokrinoloji. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İçHastalıkları, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2012; 2:1923-1925

24. Guyton, Arthur C., and E. John. "Hall, Textbook of medical physiology." Elsevier Inc 1600 1996:19103-2899.
25. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD. Functioning pituitary tumors in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchory (eds). Principles of neurosurgery pp 1991:34. 2-34.
26. Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in Diagnostic Neuroradiology, Anne 6. OSBORN painted in USA pp 1994:461-485
27. Taner D, AtaseverA, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomi. ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık ve İletişim De.1998. 105
28. Baxter, J.D., and MacLeod, K. M. Molecular basis for hormone action. In Bondy, P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): Metabolic Control and Disease, 8th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co 1980:104.
29. Yamada S, Aiba T, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, Takada K. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and 63 morphology. Neurosurgery 1993; 33:20-27.
30. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21:579-614.
31. Thapar K, Kovacs K, Hirvath E, et al.: Classification and pathology of pituitary tumors in editors Robert H Wilkins settins Rengachary Second edition, 1996,Vol:1, p 1273-1289
32. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. A magnetic resonance imaging classification compered with surgical findings. Neurosurgery,1993; 33:610-661
33. Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Wilson JD, Foster DW, (eds): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 221-310.
34. Özalp H. Hipofiz Adenomlarında Endoskopik Yolla Transnazal – Trans Sfenoidal Cerrahi Etkinliğin Klasik Yöntemlerle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, 2010

35. Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75:47-52.
36. Mc Kinley M.J., Allen A.M., Mathai M.L., May C., MacAllen R.M., Oldfield B.J., and Weisinger R.S. Brain angiotensin and body fluid homeostasis. *Jpn. J.physiol.* 2001; 51:281-289
37. Uğras S. Hipofiz Adenomlarında Transsfenoidal Mikrocerrahi (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Arastırma Hastanesi Nörosirürji Kliniği, İstanbul, 2005.
38. Tindall GT, Borrow LD. Tumors of the sellar and parasellar area in adulty in Youmans Jr (ed): *Neurological surgery USA: WB Sanders S Company* 1997:3347-3504.
39. Montanera W, Kucharczyk W: *Imaging of sellar and parasellar lesions Neurosurg (Eds) Robert H Wilkins settings Rengachary second edition USA Vol:1* 1996:1253-1272.
40. Obenchain TG, Becker DP. Abscess formation in a Rathke's cleft cyst: Case report *J Neurosurg* 1972; 36:359-62.
41. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier Puel F, Lescene R. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1998; 49:293-300.
42. Zee CS, Go JL, Kim PE, Mitchell D, Ahmadi J. Imaging of the pituitary and parasellar region *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14:55-80.
43. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 521(7553):436-444.
44. Chen H, Wang XH, Ma DQ, Ma BR. Neural network-based computer-aided diagnosis in distinguishing malignant from benign solitary pulmonary nodules by computed tomography. *Chinese medical journal.* 120:1211-1215.
45. Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR: Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 57, 2005; 168-175
46. Snow RB, Lavyne MH, Lee BC, Morgello S, Patterson RH Jr. Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: the usefulness of magnetic

- resonance imaging in guiding the operative approach. *Neurosurgery* 1986; 19:59-64.
47. Sankhla SK, Jayashankar N, Khan GM, Surgical management of selected pituitary macroadenomas using extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Early experience, *Neurol India*. 2013; 61:122-130
  48. Yadav YR, S Sachdev, Parihar V, Namdev H, Bhatele PR, Endoscopic endonasal trans-sphenoid surgery of pituitary adenoma, *J Neurosci Rural Pract*. 2012; 3:328–337.
  49. Boxerman JL, Rogg JM, Donahue JE, Machan JT, Goldman MA, Doberstein CE Preoperative MRI Evaluation of Pituitary Macroadenoma: Imaging Features Predictive of Successful Transsphenoidal Surgery *AJR* 2010; 195:720–728
  50. Ka Kit Leung G, Law HY, Hung KN, Fan YW, Lui WM, Combined simultaneous transcranial and transsphenoidal resection of large-to-giant pituitary adenomas, *Acta Neurochir*,2011; 153:1401–1408
  51. Ciric I, Rosenblatt S, Zhao JC. Transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 2002; 51:161–169
  52. Black PM, Zervas NT, Candia GL Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas *Neurosurgery* 1987; 20:920-924
  53. Faria MA, Tindall GT Transsphenoidal microsurgery for prolactin secreting pituitary adenomas *J Neurosurg* 1982; 56:33-43
  54. Kennedy DW, Cohn ES, Papel ID ve ark. Transsphenoidal approach to the sella: the Johns Hopkins experience *Laryngoscope* 1984; 94:1066-74
  55. Van Aken MO, de Marie S, van der Lely AJ ve ark. Risk factors for meningitis after transsphenoidal surgery *Clin Infect Dis* 1997; 25:852-856
  56. Feiz-Erfan I, Han PP, Spetzler RF ve ark. The radical transbasal approach for resection of anterior and midline skull base lesions *J Neurosurg* 2005; 103:485-490

57. Smith KA<sup>1</sup>, Leever JD<sup>2</sup>, ChamouRB<sup>1</sup>, Prediction of Consistency of Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015; 76:340-343
58. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*,2010; 29: 1310–1320
59. Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al, Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys*,2017; 44: 1050–1062
60. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al, Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*, 2017; 77: e104–e107
61. Kohavi R, John GH Wrappers for feature subset selection. *Artif Intell*, 1997; 97:273–324
62. Bermejo P, Gamez JA, Puerta JM, Improving incremental wrapper-based subset selection via replacement and early stopping. *Int J Pattern Recognit Artif Intell*,2011; 25:605–625
63. Mwangi B, Tian TS, Soares JC, A Review of Feature Reduction Techniques in Neuroimaging. *Neuroinformatics*,2014; 12:229–244
64. Cawley GC, Talbot NLC, On Over-fitting in Model Selection and Subsequent Selection Bias in Performance Evaluation. *J Mach Learn Res*,2010; 11:2079–2107
65. Ahmad A, Dey L, A feature selection technique for classificatory analysis. *Pattern Recognit Lett*,2005; 26:43–56
66. Bradley AP, The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern Recognit*,1997; 30:1145–1159
67. Yamamoto J, Kakeda S, Shimajiri S, et al. Tumor consistency of pituitary macroadenomas: predictive analysis on the basis of imaging features with contrast-enhanced 3D Fiesta at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*,2014; 35:297–303
68. Snow RB, Johnson CE, Morgello S, et al. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumours? *Neurosurgery* 1990; 26:801–803

69. Saito K, Kuwayama A, Yamamoto N, et al. The transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions: the opensella method and intentionally staged operation. *Neurosurgery* 1995; 36:668–676
70. Alimohamadi M, Sanjari R, Mortazavi A, Shirani M, Moradi Tabriz H, Hadizadeh Kharazi H, Amirjamshidi A, Predictive value of diffusion-weighted MRI for tumor consistency and resection rate of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Acta Neurochir*,2004; 156:2245–2252
71. Suzuki C, Maeda M, Hori K, Kozuka Y, Sakuma H, TakiW, TakedaK Apparent diffusion coefficient of pituitary macroadenomaevaluated with line-scan diffusion-weighted imaging. *J Neuroradiol*,2007; 34:228–235
72. Mahmoud OM, Tominaga A, Amatya VJ, Ohtaki M, Sugiyama K, Sakoguchi T, Kinoshita Y, Takeshima Y, Abe N, Akiyama Y, El-Ghoriany AI, Abd Alla AK, El-Sharkawy MA, Arita K, Kurisu K, Yamasaki F,Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas. *Eur J Radiol*,2011; 80:412–417
73. Abe T. New devices for direct transnasal surgery on pituitary adenomas. *BiomedPharmacother* 2002; 56:171–177
74. Abe T, Tanioka D, Sugiyama K, et al. Electromagnetic field system for transsphenoidal surgery on recurrent pituitary lesions - technical note. *Surg Neurol*2007; 67: 40–44
75. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, et al. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:383–388.
76. Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinoma s: is it increased by bromocriptine? *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:1179–1183.
77. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2000; 93:194–200.
78. Chakraborty S, Oi S, Yamaguchi M, Tamaki N, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas: MR characteristics and pre and postoperative evaluation. *Neurol Med Chir*, 1993; 33:81–85

79. Mohamed F, Abouhashem S, Diagnostic value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessment of pituitary macroadenoma consistency. *Egypt J Radiol Nucl Med*,2013; 44:617–662
80. Romano A, Andrea, et al. Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in pre-surgical evaluation of macroadenomas consistency. *Pituitary* 2017; 20.2:201-209
81. Hughes JD, Fattahi N, Van Gompel J, et al. Magnetic resonance elastography detects tumoral consistency in pituitary macroadenomas. *Pituitary*2016; 19: 286–292.
82. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F, Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification, *Magn Reson Imaging*,2004; 22:81–91
83. Suh HB, Choi YS, Bae S, et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: Differentiation using radiomics approach. *Eur Radiol*, 2018; 28:3832–3839
84. Ortiz-Ramón R, Larroza A, Ruiz-España S, et al, Classifying brain metastases by their primary site of origin using a radiomics approach based on texture analysis: a feasibility study. *Eur Radiol*, 2018;1-10
85. Berenguer R, Pastor-Juan M del R, Canales-Vázquez J, et al Radiomics of CT Features May Be Nonreproducible and Redundant: Influence of CT Acquisition Parameters. *Radiology*,2018; 288:407-415
86. Rhoton AL: The Sellar Region. *Neurosurgery* 51 (Suppl 1), 2002;S1-360