



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPOFİZ MAKROADENOMLARININ MRG İLE İZLEMİNDE KONTRASTLI İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan HEPERENLER

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPOFİZ MAKROADENOMLARININ MRG İLE İZLEMİNDE KONTRASTLI İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan HEPERENLER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil KARAALİ

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, bana yol gösteren, desteğini ve rehberliğini hiçbir zaman benden esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Kamil KARAALİ'ye;

Tezime destek ve katkı sağlayan, uzmanlık eğitimimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, mesleki anlamda büyüğüm, değerli arkadaşım sevgili Uzm. Dr. Emel EMİR YETİM'e;

İyi bir hekim ve radyolog olarak yetişmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Can ÇEVİKOL'a, Prof. Dr. Hakkı Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. Can ÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. Ali APAYDIN'a, Prof. Dr. Abdullah Utku ŞENOL'a, Prof. Dr. Süleyman Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. Ahmet Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. Emel DURMAZ'a, Doç. Dr. Ebru ÖZAN SANHAL'a, Doç. Dr. Cemil OKTAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Kağan ÇEKEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Özhan ÖZGÜR'e, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KEVEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜNDÜZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Faruk GÜRBÜZ'e;

Birlikte çalışmaktan ve vaktimi paylaşmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, hemşirelerimize, sağlık personelimize, sekreterlerimize tüm sevgim ve saygımla teşekkür ederim.

Tıp fakültesindeki öğrencilik yıllarımdan bu yana hayatımda yer edinen, birlikte büyüdüğüm sevgili Merve'ye, bana kattıkları ve hayat yolculuğumdaki yeri için teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her koşulda beni destekleyip yanımda olan, üzerimdeki emeklerini ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve biricik kardeşime tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	i
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipofiz Bezi Embriyolojisi	3
2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi ve Komşuluğundaki Anatomik Yapılar	3
2.3. Hipofiz Bezi Fizyolojisi	8
2.4. Hipofiz Makroadenomlarının Patolojisi: DSÖ Sınıflamasındaki Yenilikler ...	9
2.5. Klinik Pratikte Hipofiz Adenomlarının Önemi ve Hipofiz Adenomlarına Yaklaşım	12
2.6. Hipofiz Adenomlarının Tanı ve Takibinde MRG'nin Rolü.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi.....	29
3.2. Görüntüleme Parametreleri	32
3.3. Lezyon Değerlendirme.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	35
4. BULGULAR	37
5. OLGULAR	61
6. TARTIŞMA	74
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
8. ÖZET.....	87
9. ABSTRACT	89
10. KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADH	Antidiüretik Hormon
AG	Ağırlıklı Görüntüleme
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRH	Kortikotropin Salınım Hormonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTI	Diffüzyon Tensör Görüntüleme
DWI	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GA	Güven Aralığı
GBKM	Gadolinyum Bazlı Kontrast Madde
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salınım Hormonu
GnRH	Gonadotropin Salınım Hormonu
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
İKA	İnternal Karotis Arter
LH	Luteinize Edici Hormon
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRE	Manyetik Rezonans Elastografi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSF	Nefrojenik Sistemik Fibrozis
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PIH	Prolaktin İnhibe Edici Hormon
PitNET	Pitüiter Nöroendokrin Tümör
PWI	Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
T	Tesla
TRH	Tirotropin Salınım Hormonu
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Karotis arterin kavernöz (C4) segment anatomisi	4
Şekil 2.2. Kavernöz sinüs ve içerisindeki önemli anatomik yapılar	5
Şekil 2.3. Transsfenoidal cerrahide anahtar anatomik bölgeler	7
Şekil 2.4. Knosp Sınıflaması.....	21
Şekil 2.5. Zürih hipofiz skoru	22
Şekil 4.1. Birinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri.....	39
Şekil 4.2. İkinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri.....	40
Şekil 4.3. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG'de en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri.....	41
Şekil 4.4. Gözlemciler arası koronal T2 AG'de en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri.....	42
Şekil 4.5. Birinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri.....	43
Şekil 4.6. İkinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri.....	44
Şekil 4.7. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG'de en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri.....	45
Şekil 4.8. Gözlemciler arası koronal T2 AG'de en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri.....	46
Şekil 4.9. Birinci gözlemcinin gözlemci içi İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri.....	47
Şekil 4.10. İkinci gözlemcinin gözlemci içi İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri.....	48
Şekil 4.11. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG'de İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri	49
Şekil 4.12. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T2 AG'de İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri	50

Şekil 5.1. Olgular 1	61
Şekil 5.2. Olgular 2	62
Şekil 5.3. Olgular 3	63
Şekil 5.4. Olgular 4	64
Şekil 5.5. Olgular 5	65
Şekil 5.6. Olgular 6	66
Şekil 5.7. Olgular 7	67
Şekil 5.8. Olgular 8	68
Şekil 5.9. Olgular 9	69
Şekil 5.10. Olgular 10	70
Şekil 5.11. Olgular 11	71
Şekil 5.12. Olgular 12	72
Şekil 5.13. Olgular 13	73

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. PitNET tipleri ve alt tipleri.....	11
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	30
Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	30
Tablo 3.3. Opere olmayan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	31
Tablo 3.4. Opere olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	31
Tablo 3.5. Opere olmayan hastaların ilk MRG’ den sonraki takip MRG’ lerine kadar geçen süreler (ay)	31
Tablo 3.6. Opere olan hastaların operasyondan sonraki 6.ay ve sonrasında çekilen MRG’ lerinin operasyon tarihine göre geçen süreleri (ay)	31
Tablo 3.7. Analiz grubu 1’ e ait MRG’ de cihazların manyetik alan gücü dağılımı (opere olan hastaların preoperatif görüntüleri ve opere olmayan hastaların ilk ve takip görüntüleri).....	32
Tablo 3.8. Analiz grubu 2’ ye ait postoperatif 6. ay ve sonrasındaki takip MRG’ lerin yapıldığı cihazların manyetik alan gücü dağılımı.....	32
Tablo 3.9. Koronal düzlemde MRG çekim protokolleri	32
Tablo 3.10. Sagittal düzlemde MRG çekim protokolleri	33
Tablo 4.1. Analiz grubu 1 ve 2’ye ait her iki gözlemci tarafından ölçülen sayısal değişkenlere ait ortalama, standart sapma, en az ve en fazla değer aralıkları.....	37
Tablo 4.2. İlk analiz grubunda ölçülen sayısal değişkenler için fark, uyum, tutarlılık analizleri.....	38
Tablo 4.3. Analiz grubu 1’e ait MRG’ lerde bakılan kategorik değişkenlere ait sayısal veriler	51
Tablo 4.4. Zürih hipofiz skoru değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri.....	53
Tablo 4.5. Knosp sınıflaması değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri	55
Tablo 4.6. Optik yol basısı değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri	57
Tablo 4.7. Analiz grubu 2’de bakılan kategorik değişkenlere ait sayısal veriler .	58

Tablo 4.8. Rezidü varlığı değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri	59
Tablo 4.9. Rezidü lezyon lokalizasyonu değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri.....	60



1. GİRİŞ

Hipofiz adenomları adenohipofizden kaynaklanan ve menenjiyomlardan sonra en sık görülen ikinci intrakraniyal tümördür (1). Son yıllarda hipofiz adenomlarının prevalansında artış gözlenmekte olup oran 100.000 kişide 115 kişiye kadar ulaşmıştır. Bu artışın adenomlara yönelik farkındalığın artması, görüntüleme yöntemlerinin ve hormon analiz tekniklerinin gelişmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (2).

Hipofiz adenomları boyuta ve hormonal aktivite durumuna göre sınıflandırılmaktadır. Boyuta göre yapılan sınıflandırmada: boyutu 10 mm'nin altındakiler mikroadenom, 10 mm'nin üstündekiler makroadenom olarak tanımlanır. Hormon aktivitesine göre ise: fonksiyonel ve non-fonksiyonel adenom olarak iki gruba ayrılır (1,2). Hipofiz adenomları içinde en sık görülen alt tip prolaktinomadır, ikinci en yaygın alt tip ise non-fonksiyonel hipofiz adenomudur (1,3). Genellikle 40-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülmektedir (3,4).

Tanı ve tedavi sonrasında hastaların izleminde en sık başvuru alan görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans Görüntülemesidir (MRG). Hastaların tedavi alıp almadığına bakılmaksızın takip MRG zamanlaması ve gadolinyum bazlı kontrast madde (GBKM) kullanımı kurumlar arasında farklılıklar göstermektedir (5). "The Pituitary Society Education Committee" tarafından endokrinologlara ve beyin cerrahlarına yönelik yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların önemli bir kısmının kendi merkezlerinde hangi tür GBKM kullanıldığını bilmediği ve bu ajanların özellikle beyinde bazal gangliyonlardaki birikimi konusundaki farkındalığın sınırlı olduğu bildirilmiştir (5).

GBKM dokular arası kontrast farkı yaratarak lezyonların daha belirgin hale gelmesini sağlar ve GBKM kullanımı ile tanılabilirliğin artırılması amaçlanır (6). Bu önemli avantajının yanında dezavantajları ve riskleri de mevcuttur. GBKM kullanımı çekim maliyetini arttırır, süresini uzatır (7). Bununla birlikte GBKM'ler hafif düzeyden ciddi etkilere kadar değişen yan etki spektrumuna sahiptir (8). Ayrıca GBKM kullanımı sonrası vücuttan atılan atıklarının çevre kirliliği oluşturabileceği bilinmektedir (9,10). Taşıdığı dezavantaj ve riskler nedeniyle literatürde son yıllarda makroadenomlu hastalarda takip MRG'lerde GBKM

kullanımının gerekliliği sorgulanmaktadır. Biz de bu çalışmamızda hem opere olan hem de olmayan makroadenomlu hastaların takip MRG'lerinde GBKM kullanımının katkısını ve gerekliliğini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezi Embriyolojisi

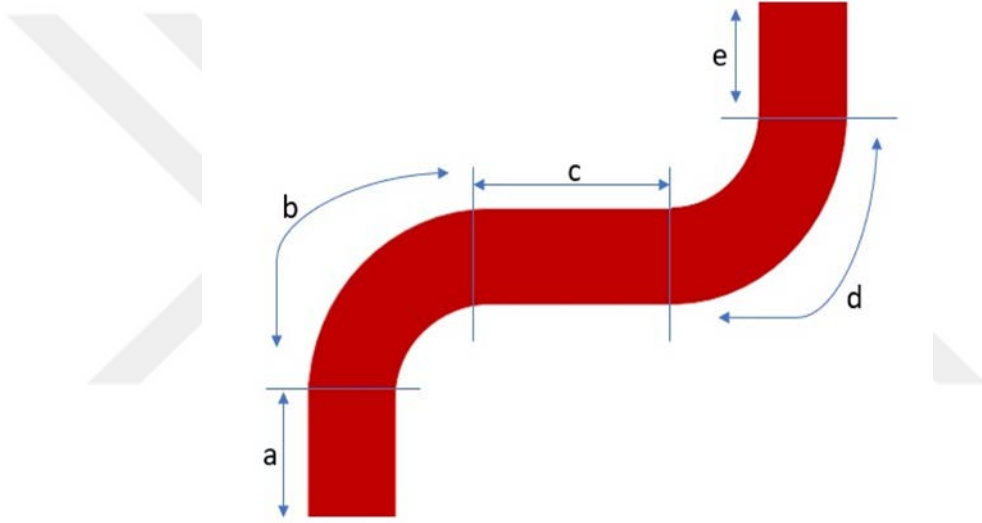
Hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere iki bölümden oluşur. Nörohipofiz, nöral ektodermden köken alırken; adenohipofiz, ağız ektoderminin içe doğru kıvrılmasıyla oluşan Rathke kesesinden gelişir. Hipofiz bezinin gelişimi fetal gelişimin 4. haftasında başlar. Ağızdaki bukkal ektodermin yukarıya doğru bir çıkıntısı olan Rathke kesesi adenohipofizi; ventral diensefalonun aşağı doğru uzantısı nörohipofizi oluşturur. Bu iki oluşum, hipofiz bezinin iki loblu yapısını oluşturmak üzere birleşir. Rathke kesesi 5. gebelik haftası sırasında ağız epitelinden tamamen ayrılır ve Rathke kesesinin ön duvarındaki hücreler adenohipofizi oluşturmak için çoğalmaya başlar. Adenohipofiz pars distalis, pars tüberalis ve pars intermedia; nörohipofiz ise pars nervosa, infundibular sap, median eminens olmak üzere 3 kısımdan oluşur (11,12).

Hipofiz bezinin gelişimi PROP1, PIT1 (POU1F1), HESX1, LHX3 ve LHX4 gibi birbirinden farklı fazla sayıdaki transkripsiyon faktörünün etkisiyle çok aşamalı ve karmaşık şekilde düzenlenen bir süreçtir. PIT1 somatotrof, laktotrof, tirotrof hücrelerinin gelişiminde, TPIT kortikotrof hücrelerinin gelişiminde, SF1 gonadotrof hücrelerinin gelişiminde önemli rol oynar. Bu transkripsiyon faktörlerinde görülen mutasyonlar sonucunda ise tekli ya da kombine hipofizer hormon eksikliği ile giden konjenital hipopitüitarizm, septo-optik displazi gibi çeşitli anomaliler ve gelişim bozuklukları görülebilir (12,13). Ayrıca hipofiz adenomlarının isimlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması ve DSÖ 2022 Endokrin ve Nöroendokrin Tümörleri Sınıflaması ile pitüiter nöroendokrin tümör (PitNET) olarak değiştirilmiş olup patolojik olarak hipofiz adenomları/PitNET artık sadece histolojik morfolojiye göre değil, yukarıda bazıları belirtilen transkripsiyon faktörlerine göre de sınıflandırılmaktadır (14).

2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi ve Komşuluğundaki Anatomik Yapılar

Hipofiz bezi, sfenoid kemiğin dura mater ile çevrili bir boşluğu olan hipofizer fossada yerleşmiştir. Sella tursika olarak da adlandırılan bu bölge

lateralinde iki kat dura ile ayrılmış kavernöz sinüslerle çevrilidir. Sella tursikanın üstünü örten dura tabakası (diyafragma sella), hipofizer fossayı intrakraniyal subdural ve subaraknoid boşluklardan ayırır (11). Kavernöz sinüsler içerisinde internal karotis arterin (İKA) kavernöz segmenti (Bouthillier sınıflamasına göre C4) seyreder. C4 segment İKA: posterior vertikal segment, posterior bükülme, horizontal segment (horizontal segment ileride daha detaylı bahsedilecek olan Zürih hipofiz skorunda kullanılan interkarotis mesafe ölçümünün yapıldığı C4 segmentidir), anterior bükülme, anterior vertikal segment olmak üzere 5 alt segmente (Şekil 2.1) ayrılır (15).



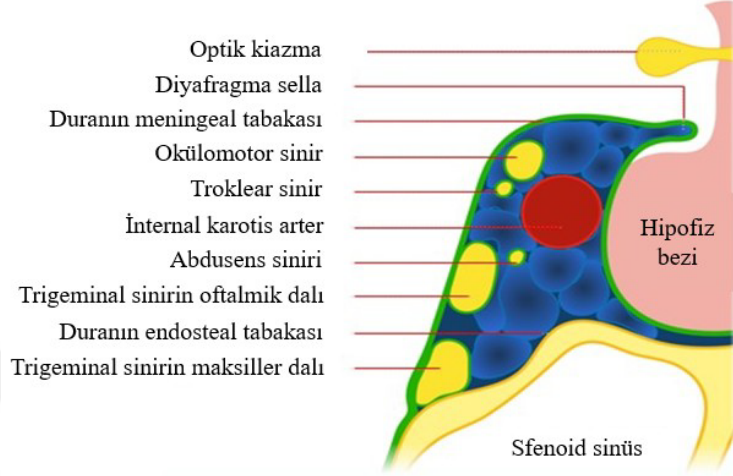
*Bu segmenti oluşturan 5 alt segment şematize edilmiştir. a: posterior vertikal segment, b: posterior bükülme, c: horizontal segment, d: anterior bükülme, e: anterior vertikal segment. Bu şekil (15) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Şekil 2.1. Karotis arterin kavernöz (C4) segment anatomisi

Karotis arterin hemen lateralinde abduşens siniri yer alır. Kavernöz sinüsün lateral duvarı boyunca ise yukarıdan aşağı okülomotor sinir, troklear sinir ve trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları seyreder (Şekil 2.2.). Sella tursikanın üstünde optik kiazma, onun hemen arkasında ise hipofiz sapı (infundibulum) yer alır. Hipofiz makroadenomlarında suprasellar yönde büyüme optik kiazma basısı yaparak görme bozukluklarına yol açabilir (11). Bu durumda en sık gözlenen klinik bulgu bilateral temporal hemianopsidir ancak tümörün büyüme paternine bağlı olarak farklı görsel defisitler de izlenebilir (16). Hipofiz adenomları, hipofizer fossa

ve çevresindeki var olan bu önemli anatomik yapıları etkileyerek çok çeşitli klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir.

KAVERNÖZ SİNÜS



Şekil 2.2. Kavernöz sinüs ve içerisindeki önemli anatomik yapılar (Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 54907)

Kavernöz sinüs invazyonu, hipofiz adenomlarının cerrahi sonucunu ve nüks riskini belirleyen en önemli prognostik faktörlerdendir (17). Hipofiz adenomlarının kavernöz sinüse invazyonu, süperior, lateral ve posterior olmak üzere üç ana anatomik kompartmandan biri üzerinden gerçekleşebilir. Bu anatomik kompartmanlar hipofiz makroadenomlarının cerrahi planlamasında önemlidir. Bu kompartmanlardaki Dolenc üçgeni, Parkinson üçgeni, Dorello kanalı vb. cerrahi yaklaşımı belirleyen anatomik yapılardır (18). Bununla birlikte cerrahi işlem öncesinde kavernöz sinüs invazyonu varlığını ve varsa invazyon derecesini değerlendirmede Knosp Sınıflaması gibi çeşitli sınıflandırmalar kullanılır.

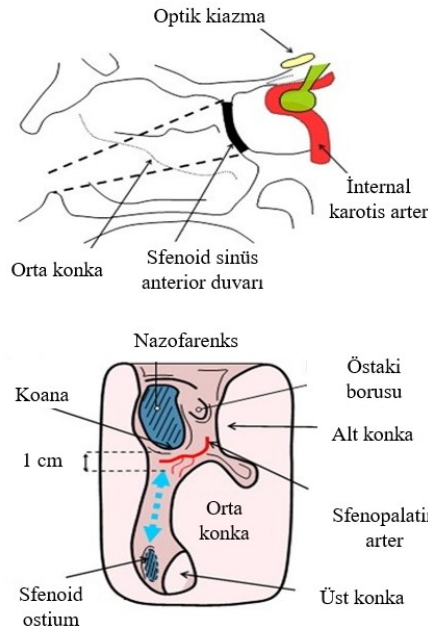
Hipofiz bezinin kanlanması, süperior ve inferior hipofizyal arter tarafından sağlanır. Süperior hipofizyal arter karotisin supraklinoid segmentinden köken alır, hipofiz infundibulumunu ve hipofiz portal sistemi aracılığıyla ön hipofiz bezini besler. İnferior hipofizyal arter, karotis arterin C4 segmentinin meningohipofizer trunkusundan köken alır ve hipofiz bezinin arka lobunu besler. Hipofizyal arterler hipotalamusun alt bölgesinde yer alan bir kapiller ağ ile birleşir; burada hipotalamik hormonlar bu kapiller yapıya salınır. Bu kapiller ağ, daha sonra hipotalamo-hipofizer portal venlere dönüşür. Bu portal venler, pars distalis içinde yeni bir

kapiller ağı oluşturacak şekilde dallanır. Adenohipofiz hormonları, bu ikinci kapiller ağı üzerinden dolaşıma salınır. Bu kan, sistemik dolaşıma katılır ve hormonlar hedef dokulara taşınır. Hipofiz bezinden çıkan venöz akım bilateral olarak kavernöz sinüslere drene olur. Kan, venöz kapakçıkları olmayan kavernöz sinüslerden inferior petrozal sinüs ile juguler vene, oradan da vena kava superior yoluyla kalbe döner (11,19).

Fonksiyonel hipofiz adenomu hastalarının çoğunda (prolaktinomalar hariç) transsfenoidal cerrahi ilk tedavi seçeneğidir. Transsfenoidal cerrahide sırasıyla nazal kavite ve sfenoid sinüs geçilerek hipofiz fossasına ulaşılır. Bununla birlikte transsfenoidal cerrahi: hipofiz yetmezliği, geçici veya kalıcı diabetes insipidus, hiponatremi, beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı, kanama, enfeksiyon, karotis arter yaralanması ve görme kaybı gibi komplikasyon risklerini taşır. Bundan dolayı transsfenoidal cerrahide önemli anatomik noktaların tanınması, hipofizer fossaya güvenli bir şekilde ulaşmak için önemlidir (1,20,21).

Nazal kavite, burun deliklerinden sfenoid sinüse kadar uzanan, hipofiz fossasına giderken kullanılan cerrahi bir yoldur. Nazal kavitenin transsfenoidal cerrahide en önemli anatomik yapısı ön tarafı septal kıkırdak ve arka tarafı etmoid ile vomer kemiğinden oluşan burun septumudur. Nazal kavite üst, orta ve alt konkalar tarafından segmentlere ayrılır ve her konkanın altında meatuslar bulunur. Sfenoid sinüsün ön duvarı orta konka ile hizalanır. Üst konkanın üzerinde sfenoid sinüsün sfenoid ostium aracılığıyla nazal kaviteye boşaldığı sfenoetmoidal reses yer alır. Hipofize ulaşmak için izlenen sfenoid ostiumu genellikle sfenoid sinüsün açıldığı üst sınırı işaret eder. Sfenoid sinüse açılan açıklığın alt sınırı ise genellikle koananın yaklaşık 1 cm yukarısında yer alır bu yüzden koana, sfenoid sinüs tabanının belirlenmesinde önemlidir (11,21).

Sfenopalatin arter nazal septumun ve burun mukozasının vasküler beslenmesini sağlar. Bu arter sfenopalatin foramen aracılığıyla bu bölgeye girer ve koananın süperolateraline doğru dallanır (Şekil 2.3.). Terminal dalları koananın süperolateralinde submukozal diseksiyon sırasında karşılaşılan yapılardır ve bu arteriyel dalların kanamasının kontrolü erken postoperatif epistaksisin önlenmesinde önemlidir (21).



*Orta konkanın sfenoid sinüsün ön duvarı ile ilişkisi ve sfenoid sinüsün ön duvarına yaklaşımda önemli anatomik bölgeler (21).

Şekil 2.3. Transsfenoidal cerrahide anahtar anatomik bölgeler.

Sfenoid sinüsün pnömotizasyonunun çeşitli anatomik varyasyonları vardır ve bunlar sellar, presellar ve konkal olarak adlandırılır. Bunlar arasında sellar varyant en sık görülendir, konkal ise en nadir görülen varyant olup genellikle çocuklarda daha sık gözlenir. Sellar tipte cerrahi erişim daha kolaydır, komplikasyon riski daha azdır ancak konkal tipte cerrahi erişim daha zor ve komplikasyon riski (örneğin Vidian sinir hasarına bağlı göz kuruluğu ve lakrimasyon azalması; hatta Horner Sendromu gibi) daha fazladır. Ayrıca sfenoid sinüsler genellikle bir veya daha fazla septaya sahip olup, bu septalar nadiren orta hatta yerleşir. Tariflenen bu ve bunun gibi anatomik varyasyonlar nedeniyle transsfenoidal cerrahi öncesi sfenoid sinüs anatomisinin radyolojik görüntülemeler ile dikkatlice incelenmesi önemlidir (11,21,22).

Sfenoid sinüsün ön duvarı cerrahi olarak diseke edildiğinde, hipofiz fossasının tabanını oluşturan sfenoid sinüs arka duvarı görünür hale gelir. İyi havalanmış sfenoid sinüste, karotis arterin petröz segmentinin dikey kısmı, hipofiz fossasının alt yanından yukarıya doğru uzanıp karotisin kavernöz segmentini ve daha sonra karotisin supraklinoid segmentini oluşturması görülebilir. Karotis arterin petröz ve kavernöz segmentleri üzerindeki kemik doku bazı hastalarda çok

ince olabilir veya hiç olmayabilir. Optiko-karotis reses genellikle optik siniri karotis arterlerinden ayırır ve sfenoid sinüsün süperolateral komşuluğunda izlenir (21).

2.3. Hipofiz Bezi Fizyolojisi

Hipofiz bezi vücuttaki birçok hedef organ üzerinde etkisi olan önemli bir hormonal bezdir. Adenohipofiz, hipotalamus tarafından kontrol edilen ve hormon sistemlerini düzenleyen portal venöz sisteme sahiptir. Nörohipofiz ise doğrudan hipotalamustaki nöronlar aracılığıyla yönetilir. Hipotalamo-hipofizer aks: adrenal aksı, tiroid aksı, gonadotropin aksı, büyüme hormonu aksı ve prolaktin aksı gibi çeşitli hormon sistemlerini (vücuttaki stres, metabolizma, üreme, büyüme ve laktasyon gibi önemli süreçleri) düzenler. Adenohipofiz 6 ana peptid hormonu salgılar; nörohipofiz ise 2 önemli peptid hormonu salgılar. Adenohipofizden: büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), prolaktin, follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salgılanır. GH protein sentezi, hücre çoğalması ve farklılaşması üzerindeki etkileriyle dokuların büyümesini düzenler. ACTH adrenal kortikal hormonların salgılanmasını düzenleyerek glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkiler. TSH tiroid bezinden tiroksin ve triiyodotironin salgılanmasını kontrol eder ve bu hormonlar, vücutta birçok biyokimyasal reaksiyonun hızını düzenler. Prolaktin, meme bezlerinin gelişiminde ve süt üretiminde etkilidir. FSH ve LH gonadların büyümesini ve üreme işlevlerini düzenler.

Nörohipofizden ise antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) ve oksitosin salgılanır. ADH idrarla su atılım hızını düzenleyerek, vücut sıvılarındaki su konsantrasyonunun kontrolüne yardımcı olur. Oksitosin, laktasyon ve doğumun gerçekleşmesinde önemli rol oynar (23).

Hipotalamus vücudun içsel durumu hakkında çeşitli bilgileri entegre eden bir merkezdir. Ağrı, duygusal durumlar, koku uyaranları ve kanın besin, elektrolit, su ve hormon düzeyleri gibi faktörler hipotalamusu uyarabilir veya inhibe edebilir. Vücuttan gelen bu bilgilere göre hipofiz bezinin hormon sentez ve salınım fonksiyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel kontrolü altındadır (23). Adenohipofizin salgısı, hipotalamus tarafından üretilen serbestleştirici ve inhibe edici hormonlar (faktörler) ile kontrol edilir. Bu hormonlar, hipotalamus içinde

sentezlenip median eminensdeki akson uçlarında depolanarak hipotalamo-hipofizer portal sistemiyle hipofiz ön lobuna iletilir. Hipotalamik hormonlar salgımlarını uyarıp inhibe ettikleri hipofiz hormonuna göre adlandırılır. Tirotropin salgınım hormonu (TRH) TSH salgılanmasını, kortikotropin salgınım hormonu (CRH) ACTH salgılanmasını, büyüme hormonu salgınım hormonu (GHRH) GH salgılanmasını, gonadotropin salgınım hormonu (GnRH) LH ve FSH gibi gonadotropin hormonlarının salgılanmasını tetikler. Büyüme hormonu inhibe edici hormonu (somatostatin) GH salgısını, prolaktin inhibe edici hormonu (PIH) diğer adıyla dopamin ise prolaktin salgısını inhibe eder.

Nörohipofiz çoğunlukla pituisit adı verilen glial hücrelere benzer hücrelerden oluşur. Pituisitler hormon salgılamazlar, hipotalamustan gelen sinirler hipofiz sapı aracılığıyla nörohipofize ulaşır ve ADH ile oksitosin salgılanır. Hipotalamusta ADH supraoptik çekirdeklerde sentezlenirken, oksitosin paraventriküler çekirdeklerde sentezlenir. Sentezlendikten sonra sinir aksonu boyunca nörofizin adı verilen taşıyıcı proteinlerle arka hipofiz bezine taşınır. Hipotalamustan gelen sinir uyarısı ile bu iki hormon nörohipofizden ekzositoz yoluyla salınır ve hızla kana geçer. Hormonlar nörofizin ile birlikte salgılanır ancak salgılandıktan hemen sonra nörofizinden ayrılır. Nörofizin ayrıldıktan sonra tek olarak bilinen bir fonksiyona sahip değildir (11,23).

2.4. Hipofiz Makroadenomlarının Patolojisi: DSÖ Sınıflamasındaki Yenilikler

İlk olarak 1932 yılında Harvey Cushing “hipofiz adenomu” ifadesini akromegalinin nedeni olarak tanımlayıp kullanmıştır (24). O dönemden bu zamana kadar yapılan araştırmalarda hipofiz adenomunun en sık görülen ikinci santral sinir sistemi tümörü olduğu kabul edilmektedir (25). Bu tümör uzun süre benign olarak kabul edilmiştir ancak klasik benign tümörlerden farklı olarak: hemoraji, nekroz, çevre anatomik yapılara invazyon, kötü prognoz ve nadiren de olsa metastaz gibi özellikler de gösterebilmektedir (14). Ayrıca sinaptofizin, kromogranin A, CD56 ve insülinoma-benzeri protein 1 gibi nöroendokrin proteinleri de eksprese etmektedirler (26). Tüm bu sebeplerden dolayı hipofiz adenomunun, nöroendokrin tümör olarak sınıflandırılması önerilmiştir ve DSÖ tarafından yayımlanan beşinci baskı 2021 DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması ile 2022 DSÖ

Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler Sınıflamasında “PitNET/hipofiz adenomu” olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) kodlamasında davranış kodu “0” (benign tümör) iken, bu kod “3” olarak değiştirilmiş ve diğer başka organlardaki nöroendokrin tümörler gibi primer malign tümör olarak tanımlanmıştır (14).

2022 DSÖ sınıflamasında SF-1, TPIT ve PIT-1 olmak üzere üç önemli transkripsiyon faktörü temel alınarak PIT-1 kökenli, TPIT kökenli, SF-1 kökenli ve belirgin hücre kökenine sahip olmayan olmak üzere PitNET’ler 4 ana gruba ayrılmıştır (27). PIT1 grubu: somatotrof, laktotrof, mammosomatotrof, tirotrof; TPIT grubu: kortikotrof; SF1 grubu ise gonadotrof hücreleri içerir. PIT1 grubunda ayrıca “immatür PIT1 kökenli tümör”, “asidofilik kök hücreli tümör”, “matür plurihormonal PIT1 kökenli tümörler” ve “karışık somatotrof/laktotrof tümörler” de yer almaktadır. Somatotrof, laktotrof ve kortikotrof tümörler granül yoğunluğuna göre iki alt tipe ayrılır: yoğun granüllü ve seyrek granüllü. Kortikotrof tümörlerin ayrıca Crooke dejenerasyonu gösteren Crooke hücreli alt tipi de tanımlanmıştır (14). Belirgin bir hücre kökenine sahip olmayan grup ise “null cell” ve “double/triple” PitNET’leri kapsamaktadır (27).

Yoğun granüllü tipler daha yüksek hormonal aktivite gösterirken, seyrek granüllü tiplerde ise hormon aktivitesinin daha az olmasına bağlı olarak semptomlar daha silik olduğundan daha geç tanı alırlar. Bu nedenle seyrek granüllü tipler daha agresif ve ileri evrede saptanır. Kortikotrof tümörler arasında gösterilen ve nadir görülen alt tip olan Crooke hücreli tümör yüksek proliferasyon ve agresif davranış gösteren tümör tipidir (28).

Transkripsiyon faktörlerine ek olarak bazı yardımcı belirteçler olan GATA3, ER α (östrojen reseptörü alfa), α -subunit (α SU), sitokeratinin de immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi tümörlerin daha ayrıntılı karakterizasyonunda klinik-patolojik korelasyon açısından yararlıdır (28,29).

PIT-1 kökenli tümörler en karmaşık tümör grubudur. Bu grup tek hücre grubundan oluşup bir veya daha fazla hormonu (GH, prolaktin, TSH) salgılayabilen tümörlerden, iki farklı hücre tipinin bir arada bulunduğu bihormonal veya plurihormonal tümörlere kadar geniş bir spektrumu içerir. Akromegali veya gigantizme neden olan somatotrof tümörler yoğun granüllü veya seyrek granüllü

olarak sınıflandırılır. Bu ayırım klinik olarak önemlidir çünkü tedavi yanıtları farklıdır.

Tablo 2.1. PitNET tipleri ve alt tipleri

Ana grup	PitNET tipi	Alt tipi
PIT-1 kökenli	Somatotrof tümörler	Yoğun granüllü somatotrof tümör
		Seyrek granüllü somatotrof tümör
	Laktotrof tümörler	Seyrek granüllü laktotrof tümör
		Yoğun granüllü laktotrof tümör
	Mammosomatotrof tümör	
	Tirotrof tümör	
	Olgun plurihormonal PIT1 kökenli tümör	
	Olgunlaşmamış PIT1 kökenli tümör	
	Asidofilik kök hücreli tümör	
	Karışık somatotrof ve laktotrof tümör	
TPIT kökenli	Kortikotrof tümörler	Yoğun granüllü kortikotrof tümör
		Seyrek granüllü kortikotrof tümör
		Crooke hücreli tümör
SF1 kökenli	Gonadotrof tümör	
Belirgin bir hücre kökenine ait olmayanlar	Plurihormonal tümör	
	Null hücreli tümör	

Laktotrof adenomlar genellikle seyrek granüllüdür ve seyrek granüllü laktotrof tümörlerde hiperprolaktinemi sık görülür. Tirotrof adenomlar genellikle büyüktür ve monomorfik hücrelerden oluşur. Olgun plurihormonal PIT1 kökenli tümörler farklılaşmasını büyük ölçüde tamamlamış hücrelerden oluşur. Bu tümörler akromegali, santral hipertiroidizm ve/veya hiperprolaktinemi ile kliniğe başvurabilir. Hormonal ve immünohistokimyasal belirteçler için pozitif boyanma gösterirler. Klinik davranışı genellikle daha az agresiftir. Olgunlaşmamış PIT1 kökenli tümörler ise pleomorfik hücre morfolojisindeki tümörlerdir. Zayıf hormonal boyanma izlenir. Bu tümörler genellikle büyük boyutludur, invaziv özellik gösterir ve rekürrens oranı yüksektir. Klinik olarak akromegali, hipertiroidizm, hiperprolaktinemi ya da sessiz seyirli bir makroadenom olarak ortaya çıkabilir. Asidofilik kök hücreli tümörlerin hücre morfolojisi genellikle

onkositiktir. Karışık hipofiz nöroendokrin tümörleri ise, birden fazla hücre kökeninin eşzamanlı olarak yer aldığı PitNET'lerdir. Bu tümörler birbirinden farklı transkripsiyon faktörleri ve bunlara karşılık gelen hormon boyanması gösteren ayrı hücre gruplarından oluşur. Bu tümörlerde her bir hücre kökenine ait morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin gösterilmesi tanı için esastır (28,29).

TPIT kökenli kortikotrof adenomlarda yoğun granüllü olanlar genellikle küçük boyuttadırlar, Cushing hastalığı ile ilişkilidirler. Seyrek granüllü olanlar ise genellikle büyüktür ve Cushing hastalığının klinik bulguları daha sılıktır. Crooke hücreli adenomlarda tümör hücrelerinin en az %50'sinde Crooke hyalin değişikliği izlenir. Bu tümörler genellikle büyük, invaziv lezyonlardır ve Cushing hastalığı ile birlikte (28,29).

SF1-kökenli gonadotrof adenomların hormon ekspresyonu değişkendir; boyamalarda en sık odaksal tarzda FSH, daha az sıklıkla da LH pozitifliği görülür. Hormon negatif gonadotrof tümörler ise en az farklılaşmış olanlardır ve null hücreli tümörlerden ayırt edilmelidir (28,29).

Null hücreli tümörler hem hipofiz hormonlarının hem de transkripsiyon faktörlerinin tümü için negatif boyanma gösterir. Yani aslında bu bir dışlama tanısıdır. Tanı sadece kapsamlı hormonal ve immünohistokimyasal değerlendirme sonrası konulmalıdır (28,29).

Bu bölümde DSÖ sınıflamasındaki hipofiz adenomu ile ilgili önemli değişikliklerden bahsedilmiştir. Bununla birlikte literatürde DSÖ sınıflamasının klinik kullanışlılığını, PitNET alt gruplarının prognostik önemini vurgulayan çalışmalar olmakla birlikte (27,30) bu yeni sınıflamada hipofiz adenomunun PitNET olarak isimlendirilmesine yönelik ve ICD kodlamasında davranış kodunun "0" iken "3" olarak değiştirilmesine yönelik eleştirel yazılar bulunmaktadır (24,31). Ayrıca sınıflamanın klinik pratiğe yeterli katkı sağlamadığı yönünde görüşler de mevcuttur (32).

2.5. Klinik Pratikte Hipofiz Adenomlarının Önemi ve Hipofiz Adenomlarına Yaklaşım

Hipofiz adenomları adenohipofizden kaynaklanan ve menenjiyomlardan sonra en sık görülen ikinci intrakraniyal tümördür (1). Hipofiz adenomlarının

insidans ve prevalansını tam olarak belirlemek zordur; çünkü bu lezyonların bir kısmı klinik olarak sessiz seyretmektedir ve bu sessiz lezyonlara insidental olarak tanı konulmaktadır (33). Bununla birlikte son yıllarda hipofiz adenomlarının prevalansı 100.000 kişide 115 kişiye kadar ulaşmıştır. Bu artışın muhtemel nedenlerinin hipofiz adenomlarına yönelik farkındalığın artması, görüntüleme yöntemlerinin ve laboratuvarındaki hormon analiz tekniklerinin gelişmesi olduğu düşünülmektedir. Hipofiz adenomları klinik pratikte boyuta ve hormon salgılayıp salgılamamalarına göre sınıflandırılabilir. Boyuta göre yapılan sınıflandırmada: boyutu 10 mm'nin altındaki adenomlar mikroadenom, 10 mm'nin üstündeki adenomlar makroadenom olarak sınıflandırılır (2). Hormon salgılayıp salgılamamalarına göre ise: fonksiyonel ve non-fonksiyonel adenom olarak sınıflandırılabilir (1). Ayrıca hipofiz adenomları immünohistokimyasal boyanmalara ve hipofize özgü transkripsiyon faktörlerine göre de sınıflandırılabilir. Buna örnek vermek gerekirse non-fonksiyonel adenom, salgıladıkları hipofiz hormonlarına ve spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonuna göre sekiz alt tipe ayrılabilir: sessiz gonadotrof, kortikotrof, somatotrof, tirotof, laktotrof, plurihormonal PIT-1 pozitif, null hücreli ve çift/üçlü hormonal non-fonksiyonel adenomlar gibi (2,3). Bununla birlikte bu bölümde hipofiz adenomları, klinik pratikte de sık kullanıldığı şekilde fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak değerlendirilecek olup klinik olarak neden oldukları özel durumlar ele alınacaktır.

Hipofiz adenomları arasında en sık görülen alt tip prolaktinomadır, ikinci en yaygın alt tip ise non-fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır. Bunu sırasıyla GH ve ACTH salgılayan adenomlar takip eder (1,3). Hipofiz adenomları kadınlarda daha sık görülür (3). En sık 40–60 yaş aralığında görülür. Prolaktinomalar genellikle non-fonksiyonel hipofiz tümörlerinden daha erken yaşta ortaya çıkar; ancak yaş ilerledikçe prolaktinomaların görülme sıklığı azalmaktadır (4). Çocuklarda ise hipofiz adenomları daha nadir görülür (34).

Hipofiz adenomlarının tedavisinde cerrahi, medikal tedavi ve/veya radyoterapi kullanılmaktadır. Transsfenoidal cerrahi, prolaktinomalar hariç olmak üzere çoğu fonksiyonel hipofiz adenomunda tercih edilen ilk tedavi yöntemidir (1). Cerrahi olarak endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım, mikroskopik transsfenoidal yaklaşım yaygın olarak kullanılan tekniklerdir. Bununla birlikte bazı

durumlarda transkraniyal cerrahi de yapılabilir. Hipofiz adenomu ekstrasellar uzanım gösteriyorsa, ileri derecede fibrozis içeriyorsa, öncesinde başarısız olmuş transsfenoidal girişim ya da yetersiz dekompresyon öyküsü mevcutsa transkraniyal cerrahi tercih edilebilir. Bunlara ek olarak intrasellar kissing karotis arter, ektatik karotis arter, ciddi sinüzit varlığı veya anevrizma gibi diğer durumlar eşlik ediyorsa transkraniyal cerrahinin tercih edilmesi gerekebilir. Cerrahi öncesi adenomun ve çevresindeki anatomik yapıların değerlendirilmesi için mutlaka MRG yapılmalıdır, MRG yapılamayan hastalarda görüntüleme amacıyla BT kullanılabilir (33). Cerrahi işleme bağlı hipopitüitarizm, geçici ya da kalıcı diabetes insipidus, BOS kaçağı, kanama, enfeksiyon, karotis arter hasarı, görme kaybı, uygunsuz ADH sendromu, frontal lob ya da hipotalamus hasarı (transkraniyal cerrahi sonrasında), hiposmi-anosmi (transsfenoidal cerrahi sonrasında) gibi komplikasyonlar görülebilir (1,33). Cerrahi sonrası hastaların yaklaşık %10'unda 10 yıl içinde nüks görülür. İnvaziv büyüme ve nüks riski yüksek olan adenomlar arasında: seyrek granüllü somatotrof adenomlar, nonfonksiyonel adenomların bir alt tipi olan sessiz kortikotrof adenom, Crooke hücreli kortikotrof adenom ve orta yaş üzeri erkeklerde görülen laktotrof adenomlar yer alır (2).

Medikal tedavi genellikle prolaktinomada, transsfenoidal cerrahinin başarısız olduğu Cushing hastalığında ve akromegalide, cerrahi tedavi yapılamayan veya cerrahi tedavi sonrası nüks görülen hastalarda tercih edilmektedir. Medikal tedavi alan hastalarda hormon değerlerinin ve ilaçlara bağlı yan etki gelişip gelişmediğinin düzenli takibi yapılır (1).

Radyoterapide tedaviye yanıt yavaş gelişir (bazen birkaç yılı bulabilir). Non-fonksiyonel adenomlarda radyoterapi endikasyonları rezidü, nüks ve/veya progresyon gösteren lezyon varlığıdır ve tedavide amaç lezyon büyümesini, progresyonunu engellemektir. Fonksiyonel hipofiz adenomlarında ise amaç hem lezyonun lokal kontrolünü sağlamak hem de hormonların aşırı salınımını engellemektir. Bu tedavi amaçları etkilenen hormonal aksa ve daha önce uygulanan medikal tedaviye göre değişiklik gösterebilir (1,35). Radyoterapi, konvansiyonel fraksiyonel radyoterapi veya stereotaktik radyocerrahi olmak üzere iki farklı teknikte uygulanabilir. Konvansiyonel fraksiyonel radyoterapide düşük dozda günde bir, haftada beş fraksiyon olacak şekilde 5–6 hafta boyunca radyasyon

verilirken, stereotaktik radyocerrahide ise yüksek dozda tek bir fraksiyon şeklinde radyasyon verilir. Hipofiz adenomlarının tedavisinde radyoterapi kullanılmasına bağlı olarak hipopitüitarizm, bilişsel bozulma, optik nöropati, inme ve ikincil malign neoplaziler (meningeal tümörler ve gliomalar) gibi istenmeyen klinik tablolar gelişebilir (35).

Prolaktinomalar, tüm fonksiyonel hipofiz adenomlarının en sık görülen alt tipidir. Prolaktinomaların büyük çoğunluğu mikroadenom olup, erkeklerde daha çok makroadenom şeklinde kendini gösterir. Dev prolaktinomalar ise tüm prolaktinomaların çok az bir kısmını oluşturur (1). Prolaktinoma hastalarında klinik bulgular hiperprolaktinemiye ya da kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkar. Kitle etkisine bağlı klinik bulgular dura iritasyonuna bağlı baş ağrısı, optik kiyazmanın basısına bağlı görme bozuklukları, hipofiz sapının kompresyonuna bağlı hipopitüitarizm şeklinde kendini gösterebilir. Hiperprolaktinemide aşırı prolaktin salgılanması, hipotalamustan GnRH sekresyonunu inhibe eder. GnRH inhibisyonu, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı bozar. Bu aksın bozulması gonadal ve cinsel disfonksiyona neden olur. Hiperprolaktinemi erkeklerde infertilite, impotans, erektil disfonksiyon ve libido azalmasıyla; kadınlarda ise adet döngüsünün bozulması ve amenore ile kendini gösterebilir. Ayrıca hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadizm, hem erkek hem de kadın hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olarak vertebra fraktürü riskini artırır (2,3). Yüksek prolaktin düzeyleri: gebelik, ilaç kullanımı, primer hipotiroidi, böbrek hastalıkları gibi sekonder nedenlerde de görülebilir. Bundan dolayı prolaktinoma tanısı için kalıcı yüksek prolaktin düzeyinin ve MRG ile hipofiz adenomunun gösterilmesi gerekir. Prolaktinoma tedavisinde ilk tercih medikal tedavidir. Medikal tedavide dopamin agonistleri olan kabergolin, bromokriptin kullanılır (3). Dopamin agonistlerinin yan etkileri arasında bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi dürtü kontrol bozuklukları vb. bulunmaktadır (1). Kabergolinin prolaktinoma tedavisindeki kümülatif dozu çok yüksek değildir. Buna rağmen ilacın yüksek dozda kullanımlarında kalp kapak fibrozisi riskinin olması nedeniyle kabergolin kullanan prolaktinomalı hastaların 6-12 ay aralıkla ekokardiyografi ile izlemi önerilmektedir. Medikal tedavi ile en az 2 yıl normoprolaktinemi sağlanan ve lezyon hacminde %50'den fazla azalma görülen hastalarda ilaç dozları

azaltılarak tedavi sonlandırılabilir (3). İnvaziv ve dopamin agonistlerine dirençli prolaktinomalarda ise birden fazla cerrahi girişim, yüksek dozda kabergolin tedavisi ve radyoterapi gerekebilir (2).

Akromegali, GH salgılayan somatotrof adenomlara bağlı gelişir. Yıllık insidansı milyonda 10'dur. Epifizlerin kapanmasından önce yüksek GH salgılandığında gigantizm olarak isimlendirilen nadir bir klinik tablo görülür. Akromegali hastalarının çoğunda tanı anında invaziv makroadenom mevcuttur. Bu hastalarda klinik olarak yüz görünümünde kabalaşma, ellerde ve ayaklarda büyüme, seste kalınlaşma, karpal tünel sendromu, aşırı terleme, dişlerde ayrışma, maloklüzyon, obstrüktif uyku apnesi, şiddetli horlama, poliartiküler artrit, osteofit oluşumları, kifoz ve vertebra kırıkları, hipertansiyon, aritmiler ve sol ventrikül disfonksiyonu, aort kökünde çap artışı vb. görülebilir. Bu hastalarda klinik bulguların çeşitliliğinin fazla olmasından dolayı tanı koymak zordur ve hastalar semptomlarına göre ilk başta diş hekimi, romatoloji, kardiyoloji vb. diğer branşlara başvurabilirler. Bununla birlikte bu hastalarda kolorektal, böbrek, tiroid kanseri insidansı normal popülasyona göre yüksektir. Ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler, solunum, serebrovasküler hastalıklar ve kanser yer almaktadır (2). GH salgılayan hipofiz adenomlarının tanısı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin ölçülmesiyle başlar. Ardından oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GH değerinin baskılanıp baskılanmadığı değerlendirilir. OGTT ile GH düzeylerinin düşmemesi biyokimyasal olarak akromegali tanısını doğrular. Biyokimyasal olarak tanı doğrulandıktan sonra MRG ile tümörün yeri ve boyutu belirlenir. GH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde GH ve IGF-1 düzeylerinin normalleşmesi, tümör boyutunun küçülmesi ve eşlik eden komorbiditelerin azalması hedeflenir. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda ilk tedavi seçeneği transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi sonrasında tedavi yanıtı GH ve IGF-1 düzeyleri ile birlikte her 6–12 ayda bir OGTT yapılarak izlenir (3). Cerrahiye rağmen hastalığın devam ettiği durumlarda ise tedavi seçenekleri: yeniden cerrahi, medikal tedavi ve radyoterapidir. Cerrahi tedavi kontrendike olan veya cerrahi tedaviden sonra biyokimyasal remisyon sağlanamayan hastalarda medikal tedavi tercih edilir. Akromegali tedavisinde medikal olarak oktreotid, lanreotid gibi somatostatin analogları, büyüme hormonu reseptör antagonisti pegvisomant ve

kabergolin/bromokriptin gibi dopamin agonistleri kullanılabilir. Cerrahi sonrası persistan/rekürren hastalık varlığında ya da medikal tedavi başarısız olduğunda radyoterapi de tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (1,3).

Cushing hastalığı ACTH salgılayan adenoma bağlı gelişir ve yıllık insidansı milyonda 1.6'dır. Tanı konulduğunda lezyon genellikle küçük boyuttadır (2). Klinik bulguları arasında ay dede yüzü görünümü, mor strialar, ince deri, buffalo hörgücü görünümü, santral obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı, diyabet, hırşutizm, depresyon, psikotik epizodlar, libido azalması, menstrüel bozukluklar, osteoporoz vb. görülür (2,3). Bu hastalarda ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve intihar yer alır (2). Bu hastalara tanı koyma sürecine öncelikle hiperkortizolizme ait klinik bulguların saptanması ile başlanır. Cushing sendromunun en sık nedeni glukokortikoid kullanımına bağlı iyatrojenik nedenler olduğundan herhangi bir laboratuvar testine başlamadan önce iyatrojenik nedenler araştırılıp dışlanmalıdır. Ekzojen Cushing Sendromu dışlandıktan sonra endojen Cushing Sendromu sebepleri incelenir. Endojen Cushing sendromu kortikotropin bağımlı ve kortikotropin bağımsız olmak üzere ikiye ayrılır. Kortikotropin bağımlı Cushing sendromu nedenleri ACTH sekresyonu yapan hipofiz adenomu, ektopik ACTH üreten tümörler ve nadir diğer neoplazilerdir. Kortikotropin bağımsız Cushing sendromu ise adrenal tümörlere ya da bilateral adrenal hiperplaziye bağlı olarak görülebilir (3). Laboratuvar testlerinde patolojik hiperkortikolizm tanısı gece uygulanan deksametaznunun sabah serum kortizol seviyesini düşürmemesi, 24 saatlik idrarda kortizol seviyelerinin yüksek olması veya gece yarısı tükürükte kortizol seviyelerinin artması ile konulabilir (2). Kortikotropin bağımlı ve bağımsız nedenlerin ayrımı ise plazma ACTH düzeyinin ölçümüyle yapılır. Kortikotropin bağımlı durumların ayrımında ise yüksek doz deksametazon ile baskılama testi yapılabilir. Bu testte, hipofiz adenomlarından kaynaklı ACTH baskılanabilirken, ektopik kaynaklı ACTH salınımında ise bu baskılanma görülmez. Biyokimyasal olarak ACTH salgılayan hipofiz adenomu düşünülen hastalarda kesin tanı için MRG yapılır. MRG ile kesin tanı konulamayan durumlarda ise bilateral inferior petrozal sinüslerden kortikotropin örnekleme yapılabilir (2,3). Cushing hastalarının tedavisinde ilk seçenek transsfenoidal cerrahidir. Cerrahi sonrası persistan/rekürren hiperkortikolizm varlığında,

cerrahinin kontrendike olduğu veya cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda medikal tedavi düşünölebilir. Medikal tedavide kortikotrof tümörden ACTH üretiminin baskılanması (pasireotid, kabergolin ile), adrenal bezde steroidogenezin inhibisyonu (ketokonazol, metirapon, mitotan, etomidat ile) ve glukokortikoid reseptörlerinin blokajı (mifepriston ile) amaçlanır (1). Cerrahi ve medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda radyoterapi düşünölebilir (3). Cerrahi, medikal tedavi ve/veya radyoterapiye rağmen hiperkortizolimin kontrol altına alınamadığı hastalarda ise bilateral adrenalectomi bir diğer tedavi seçeneğidir (1,2).

TSH salgılayan adenomlar nadir olarak görölürler ve tanı anında genelde makroadenom boyutundadırlar. Klinik bulguları arasında kilo kaybı, taşikardi, tremor, ısı intoleransı, sinirlilik görölür. Ayrıca kitle etkisi nedeniyle baş ağrısı, görme bozukluğu görölebilir (1,2). Bu hastaların tanısı tiroid hormon testleri ve MRG ile konulur. Hastaların tedavisinde ilk tercih transsfenoidal cerrahidir; cerrahi sonrasında remisyon sağlanamayan veya cerrahiye dirençli hastalarda medikal tedavi (somatostatin reseptör ligandları veya dopamin agonistleri) veya radyoterapi uygulanabilir (3).

Fonksiyonel gonadotrof adenomlar son derece nadirdir. Bundan dolayı tedavi algoritmaları oldukça sınırlıdır. Temel tedavi yaklaşımı adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1).

Non-fonksiyonel adenomlarda semptomlar genellikle kitle etkisine bağlı olarak görölür. En sık rastlanan klinik bulgular arasında optik kiyazma basısına bağlı gelişen görme alanı defektleri, dura mater irritasyonuna bağlı baş ağrıları, normal hipofiz dokusu basısına bağlı olarak görölen hipopituitarizmdir. Non-fonksiyonel hipofiz adenomlarının tedavi seçenekleri arasında yakın klinik takip, transsfenoidal cerrahi ve radyoterapi yer alır (3).

2.6. Hipofiz Adenomlarının Tanı ve Takibinde MRG'nin Rolü

Hipofiz ve çevresindeki anatomik yapıların görüntölemesinde MRG yüksek yumuşak doku kontrastına sahip olması nedeniyle en çok tercih edilen görüntöleme yöntemidir. Standart hipofiz MRG: kontrastlı ve kontrastsız koronal ve sagittal T1 ağırlıklı spin eko sekansları ile koronal T2 ağırlıklı hızlı/turbo spin eko sekansını içerir (36,37). İncelemede kesit kalınlığı ≤ 3 mm, 256x256 veya üzeri matriks, ≤ 20

cm FOV (Field of view) tercih edilmesi gereken tetkik parametreleridir (14). İnceleme en az 1,5 Tesla (T) gücündeki cihazlarla yapılmalıdır (14,25,36). Bununla birlikte klinik olarak mikroadenom şüphesi olan ancak 1,5 T MRG’de mikroadenom görülemeyen hastalara 3 T inceleme yapılması önerilir (36). MRG’de intravenöz enjeksiyonla uygulanan GBKM tercih edilir (14,36). Çoğu GBKM için standart doz 0.1 mmol/kg’dır.

Adenohipofiz kontrastsız T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde (AG) gri cevhere göre izointens görünürken nörohipofiz kontrastsız T1 AG’de hiperintens görünür (36). Nörohipofizdeki bu yüksek sinyali görebilmek için sagittal T1 AG’de frekans kodlama yönü, çevre anatomik yapılardan dolayı meydana gelebilecek kimyasal kayma artefaktı sellaya süperpoze olmayacak şekilde ayarlanır (14). Koronal kesitlerde ise faz kodlama yönü inferior-süperior olacak şekilde ayarlanarak internal karotis arterden kaynaklanan akım artefaktlarının önüne geçilmeye çalışılır. Bununla birlikte hipofiz bezi çevresindeki anatomik yapılarda var olan kemik ve hava nedeniyle manyetik duyarlılık artefaktları belirgindir ve bu sebepten dolayı gradient eko sekanslar hipofiz MRG’de sık tercih edilmez (14).

Hipofiz adenomlarının değerlendirilmesinde hipofiz MRG: lezyonun boyutu ve şekli, lezyon içerisinde kist veya hemoraji varlığı, optik sinir yolları ve çevre anatomik yapılarla ilişkisi, kavernoöz sinüs invazyon durumu, sfenoid sinüs pnömatizasyon tipi gibi önemli bilgiler sağlar. Rutinde standart olarak kullanılan MRG protokolü bu bilgilerin değerlendirilmesinde yeterli olmakla birlikte bazen ileri görüntüleme teknikleri de tercih edilebilir. Makroadenomlar sıklıkla kardan adam ya da 8 rakamı şeklinde görünen solid kitlelerdir (37). Makroadenoma yönelik cerrahi işlem öncesinde normal hipofiz bezinin yerinin belirlenmesi önemlidir. Hipofiz MRG çekiminde kontrast enjeksiyonundan sonra infundibulum ve hipofiz bezi progresif olarak kontrast tutarken hipofiz adenomları ise geç kontrastlanır ve kontrastlanma sonrası yıkanma özelliği gösterir. Bununla birlikte bazen makroadenom tarafından komprese edilmiş normal hipofiz bezini görüntülemek için veya standart protokollerle adenom saptanamayan ancak klinik olarak mikroadenom şüphesi olan hastalarda standart hipofiz MRG protokolüne dinamik sekanslar ile geç fazlar eklenebilir (14,36). Dinamik sekanslarda kontrast madde verilmesi sonrası T1 AG’de 0, 30, 60, 90, 120 ve 180 saniyede görüntüler

elde edilir, geç fazda ise kontrast madde enjeksiyonundan 20-40 dakika sonra görüntü alınır (36,38). Eğer mikroadenom adenohipofizin ön veya arka ucunda yerleşimliyse dinamik sekanslarda da parsiyel volüm etkisi nedeniyle tanı konulamayabilir. Bu gibi durumlarda üç boyutlu dinamik MRG veya koronal-sagittal görüntülerin eş zamanlı elde edildiği dinamik MRG teknikleri kullanılabilir (14). Hipofiz adenomları kontrastsız T1 AG'de genellikle normal hipofize göre hafif hipointenstir, T2 AG'de adenomların görünümü içeriğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir, kontrastlı sekanslarda ise hafif hipointens veya izointens izlenebilir (14).

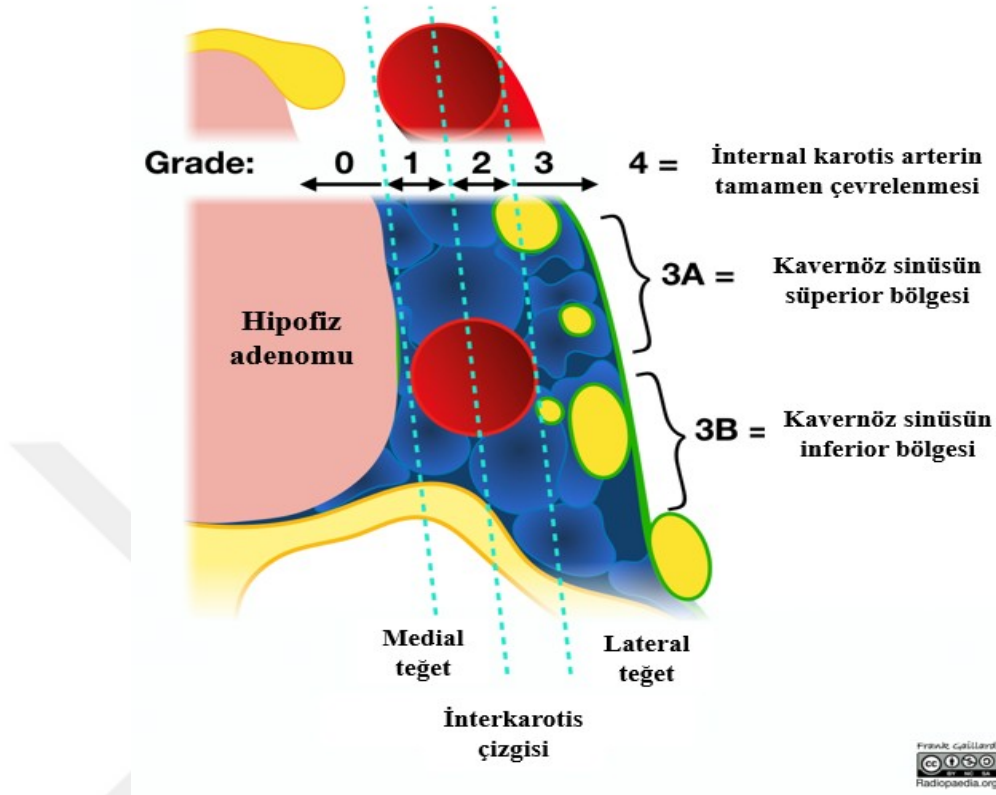
Adenomlarda kistik/nekrotik dejenerasyon kontrastsız-kontrastlı T1 AG'de hipointens, T2 AG'de ise hiperintens alanlar olarak izlenir. Ayrıca kontrastsız T1 AG'de adenom içerisinde hiperintens alanların görülmesi adenom içi hemorajiyi akla getirmelidir. Manyetik alanı bozan bileşiklere duyarlı, ileri görüntüleme tekniklerinden olan susceptibility weighted imaging (SWI) gibi sekanslar da adenom içerisindeki demir/kan ürünlerini göstermede kullanılabilir (37).

Makroadenomlar kistik kitleler şeklinde görülebilirler. Ancak sellar bölge yerleşimli kistik lezyonların ayırıcı tanısında Rathke kleft kisti, kraniyofarenjioma vb. patolojiler de yer alır (14). Sellar bölge yerleşimli bir lezyon değerlendirilirken içerisinde sıvı-sıvı düzeyinin görülmesi, çevresel hipointens halka, septasyon ve orta hat dışında görülen yerleşim gibi T2 AG bulgularının varlığı değerlendirilen kistik lezyonun hipofiz adenomu olma olasılığını güçlendirir (25).

Makroadenomlarda genişlemiş hipofiz konturu, infundibulumun yer değiştirmesi, suprasellar uzanım gibi bulgular sıktır. Özellikle büyük lezyonlarda optik kiazma ve/veya optik sinir basısı, kavernöz sinüs invazyonu görülebilir.

Cerrahi öncesinde kritik öneme sahip olan kavernöz sinüs invazyonunun değerlendirilmesi genellikle kontrastlı koronal T1 AG'de Knosp sınıflaması ile yapılır (Şekil 2.4.). Bu değerlendirmede volümetrik T2 AG'lerin kullanımını öneren çalışmalar da mevcuttur (25,39). Knosp sınıflaması cerrahi tedavide kür şansını öngörmek açısından önemlidir (37).

KNOSP SINIFLAMASI



*Değerlendirme yapılırken koronal MRG’de supraklinoid İKA ile intrakavernöz İKA arasında medial teğet, interkarotis çizgi, lateral teğet olmak üzere üç çizgi çizilir. Hipofiz adenomu medial teğetin medialinde kalıyorsa Grade 0; medial teğet ile interkarotis çizgi arasına kadar uzanıyorsa Grade 1; interkarotis çizgi ile lateral teğet arasına kadar uzanıyorsa Grade 2; lateral teğetin lateraline uzanıyorsa Grade 3; kavernöz segment İKA’nın tamamını çevrelediye Grade 4 olarak invazyon durumu sınıflandırılır (Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 71524).

Şekil 2.4. Knosp Sınıflaması

Bununla birlikte literatürde niteliksel değerlendirmeye dayanan Knosp sınıflamasının gözlemciler arası uyumunun zayıf olduğu yönündeki görüşlerden dolayı nicel değerlendirmeye imkân sunan, kontrastlı volümetrik T1 AG kullanılarak, cerrahi rezeksiyon başarısını ve cerrahi sonrası rezidü lezyon varlığını öngörmek için yeni bir skrolama sistemi olan Zürih hipofiz skoru (Şekil 2.5.) geliştirilmiştir (40). Zürih hipofiz skorunun belirlenmesinde adenomun en geniş horizontal çapı ile internal karotis arterlerin horizontal kavernöz segmentleri arasındaki en kısa mesafe kullanılır. İnternal karotis arterler arasındaki mesafe, hipofiz cerrahisi öncesinde sella tabanında yapılacak eksizyon genişliğini ve dural insizyon boyutunu belirlemede önemlidir (41).

ZÜRİH HIPOFİZ SKORU



Frank Gaillard
Radiopaedia.org

* Hipofiz adenomunun en büyük horizontal çapı, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafeye oranlanır. Elde edilen değer 0,75'ten küçük ise Grade 1; 0,75 ile 1,25 arasında ise Grade 2; 1,25'ten büyük ise Grade 3; kavernöz segment İKA'nın tamamını çevreliyorsa Grade 4 olarak sınıflandırılır (Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 185782).

Şekil 2.5. Zürih hipofiz skoru

Cerrahi tedavi öncesinde kavernöz sinüs invazyonunun değerlendirilmesinde, infundibulum kalınlığının ölçümünde, optik kiazma veya sinirlerin durumunun belirlenmesinde constructive interference in steady state (CISS) ve fast imaging employing steady state acquisition cycled phases (FIESTA-C) gibi isimlere sahip üç boyutlu yüksek çözünürlüklü T2 AG'lerin faydalı olduğu gösterilmiştir (36,37).

Sfenoid sinüs pnömatizasyon tipi kontrastlı ya da kontrastsız sagittal T1 AG ile tanımlanabilir ve sellar tip en sık görülen tiptir (37).

Kontrastsız T1 AG'lerde, makroadenomun kenarlarında infundibulum basısına bağlı olarak ektopik nörohipofize ait hiperintensiteler görülebilir. Ektopik nörohipofiz ADH ürettiğinden bu alanların cerrahi tedavi öncesi tespit edilmesi postoperatif komplikasyonların önlenmesi açısından faydalıdır (14).

Prolaktinomalar kadınlarda T2 AG'de genellikle hafif hiperintensitir ve kabergolin tedavisinden sonra bu sinyal daha da belirginleşebilir (25). Ancak

medikal tedavi sonrası prolaktinoma boyutu küçülebilir, adenom tamamen kaybolabilir veya adenom ile normal hipofiz arasındaki kontrast farkı azalabilir. Bundan dolayı tedavi öncesi MRG çekilerek lezyonun özellikleri netleştirilmelidir. Prolaktinomalarda amiloid birikimi görülebilir ve amiloid birikimi T2 AG'de hipointens alanlar olarak görülür. Dopamin agonistleri ile medikal tedavi amiloid birikimi izlenen prolaktinomalarda yetersiz kalabilir (14).

Sessiz kortikotropinomalar genellikle makroadenom şeklinde görülürler, T2 sekansında karakteristik mikrokistik bir desen görünümü sergileyebilirler. Bu adenomlar cerrahi öncesi hipopitüitarizm oranının yüksek olması, kavernoöz sinüs invazyonunun daha sık görülmesi, nüksün daha erken ortaya çıkması ile karakterizedir (14,25).

Akromegali hastalarında görülen somatotrof adenomlarda gri cevhere göre daha hipointens olan görünüm genellikle yoğun granüllü tümör tipine ait özelliktir. Yoğun granüllü adenomlar seyrek granüllü adenomlara göre daha zayıf kontrastlanırlar. Bununla birlikte yoğun granüllü adenomlar medikal tedavide kullanılan somatostatin analoglarına daha iyi yanıt verirler; seyrek granüllü tümörler ise daha büyük ve invaziv olma eğilimindedir (14,25,37).

Cushing hastalığına neden olan ACTH üreten tümörlerin yaklaşık yarısını mikroadenomlar oluşturmaktadır. Bu hastaların görüntülemesinde mikroadenom tespiti açısından daha duyarlı olduğundan 3 T MRG tercih edilmelidir (14). Ayrıca bu hastalarda ince kesitli kontrastlı dinamik sekansların alınması önerilmektedir. 3 T MRG'nin artmış sinyal yoğunluğu, dinamik kontrastlanma ve üç boyutlu bir teknik olan T1 ağırlıklı spoiled gradient eko veya hızlı gradient recalled eko sekanslarıyla birlikte kullanıldığında çok küçük mikroadenomların tespitinde fayda sağlar (25,36,37). Manyetik alan gücü arttıkça artefaktlara olan duyarlılığın artacağı ve bunun yanıltıcı bulgularla birlikte görüntülerin yanlış yorumlanması riskini getirebileceği unutulmamalıdır (37). Ayrıca kontrast sonrası yapılan fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) görüntülemesinde kontrastın geç yıkanmasına bağlı mikroadenomda görülen hiperintensite ile de tanı konulabilir (25,36).

Hipofiz adenomlarının görüntülemesinde ileri görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Örneğin: diffusion weighted imaging (DWI) akut hipofiz apopleksinin/infarktının saptanmasında, apparent diffusion coefficient (ADC)

tümör sertliğini öngörmede, diffusion tensor imaging (DTI) cerrahi planlamasında optik sinirin anatomik haritalandırmasında ve transsfenoidal cerrahi sonrası optik iyileşme olasılığını öngörmede, perfusion weighted imaging (PWI) hipofiz adenomlarının vasküleritesinin değerlendirilmesinde, magnetic resonance angiography (MRA) arteriyel sistemin detaylı görüntülemesinde, magnetic resonance elastography (MRE) adenomun sertliğini öngörmede kullanılabilir (14,36,37). Ayrıca son yıllarda giderek artan radyomiks analizlerinde, radyomiks özellikleri ile hipofiz adenomlarının invazivliğini, histopatolojik özelliklerini, tedavi yanıtı tahminini vb. değerlendiren çalışmalar mevcuttur ve gelecekte radyomiks analizler de lezyon sınıflandırılmasında, kişiselleştirilmiş tedavi ve hasta yönetimi konusunda katkı sağlayabilir (42).

Cerrahi sonrası yapılan görüntüleme rezidü varlığını, bası etkisinin kalkıp kalkmadığını ve kanama olup olmadığını değerlendirmek için yapılır. Hipofiz adenomlarının cerrahisinde çıkarılan lezyon sonrası oluşan boşluk içerisine subkutan yağ dokusu, kas, jelatin sünger, insan trombini içeren jelatin, absorbe edilebilir lokal hemostatik ajanlar vb. dolgu materyalleri yerleştirilir. Kontrastlı MRG bu dolgu materyallerini, rezidü adenomu, normal hipofizi ayırt etmede yararlıdır (14). Operasyon sonrası sellar bölge değerlendirilmesinde kullanılan dolgu materyalinin türünü, MRG'deki görünümünü ve rezorpsiyon süresini bilmek önemlidir. Hemostatik ajanlar 1 ay gibi çok kısa sürede rezorbe olabilirken, yağ greftlerinin rezorpsiyonu 9-12 aydan yaklaşık 10 yıla kadar uzayabilen daha geniş bir zaman aralığına sahiptir, kas-fasya greftleri ise kendine has T2 AG özellikleri sayesinde uzun süreli takiplerde ayırt edilebilir (43,44). Cerrahi sonrasında erken dönemde kan ürünleri, BOS sızıntısı, cerrahi materyaller nedeniyle değerlendirme güç olduğundan bu dönemde MRG'de rezidü değerlendirmesinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca cerrahi sonrası MRG değerlendirmesinde lezyonun cerrahi öncesi MRG özellikleri bilinmelidir ve her iki görüntü karşılaştırılarak değerlendirme yapılmalıdır (45). Cerrahi sonrası bu bölgedeki kanın ve kullanılan operasyon materyalinin rezorpsiyonu için belli bir sürenin geçmesi gerekir. Literatürde cerrahi sonrası normal hipofiz dokusunun ve rezidü adenom değerlendirmesi için en uygun zaman aralığının kanın ve kullanılan operasyon materyalinin rezorpsiyon süresi gözetilerek ameliyattan sonraki 4.-6. aylar

arasındaki dönem olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (46). Hemostatik ajanlar arasında en sık kullanılan spongostanın rezorpsiyonu sırasında kontrast tutan granülasyon dokusu oluşur. Bu granülasyon dokusu ameliyattan 3 ay sonra daha belirgin hale gelir ve rezidü tümörle karıştırılabilir. Bundan dolayı ameliyat sonrası ilk 48 saat içerisinde erken dönem MRG yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda, cerrahi sonrası erken dönem MRG’de granülasyon dokusu ve inflamatuvar değişiklikler henüz gelişmediği için preoperatif görüntülemeyle karşılaştırma yapıp rezidü tümör saptamanın daha güvenli olduğu ve bunun yeniden rezeksiyon yapılması kararının alınmasında yardımcı olabileceği savunulmaktadır (47).

Rezidü adenomun başlıca nedenleri cerrahi öncesi lezyonun kavernoöz sinüs invazyonu ve/veya belirgin suprasellar uzanım göstermesidir. Bununla birlikte cerrahi sonrası MRG rezidü veya nüks adenom varlığının araştırılmasının yansıra normal hipofiz dokusunun iyileşmesinin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır. Cerrahi öncesi bası altındaki infundibulum cerrahi sonrası 4.-6. aylar içerisinde giderek uzamakta ve zamanla orta hatta normal pozisyonunda yer alma eğilimi göstermektedir. Cerrahi sonrası normal hipofiz dokusunun iyileşme süreci cerrahi öncesindeki adenom boyutuyla ilişkilidir. Cerrahi öncesi lezyon ne kadar büyükse, hipofiz dokusunun cerrahi sonrası iyileşme süreci o kadar kötüdür (48).

Basit izlem ile takip edilen mikroprolaktinomalar nadiren boyut artışı gösterir bundan dolayı tanıdan sonra 1. ve 5. yıllarda takip MRG önerilmekte olup klinik ve/veya biyokimyasal progresyon olmadıkça sonraki yıllarda MRG önerilmemektedir. Dopamin agonisti ile tedavi edilen mikroprolaktinomada tanı konulmasından sonra 1. yılda takip MRG yapılır, tedaviye iyi yanıt alınmışsa sonraki yıllarda rutin MRG izlemine gerek yoktur. Dopamin agonisti ile tedavi edilen makroprolaktinomada lezyonun optik kiazmaya uzaklığı 5 mm’den azsa 3 ay sonra, 5 mm’den fazlaysa 6 ay sonra ilk takip MRG yapılabilir. Tedaviye yanıt iyiye ilk yıldan sonra rutin MRG gerekli değildir. Ancak tümör optik kiazma veya sinirle temas hâlindeyse ya da tedaviye direnç varsa ilk 3 yıl boyunca yıllık, ardından iki yılda bir MRG ile izlem önerilir. Cerrahi olarak tedavi edilen prolaktinomada ise cerrahi sonrası ilk MRG 3–6 ay içinde yapılmalıdır. Cerrahi sonrası yapılan bu MRG’de eğer rezidü tümör varsa, 6–12 ay aralıklarla takip

edilmelidir. Ancak rezidü yoksa ve prolaktin normalleştiyse, yeni semptom ya da hormonal nüks gelişmedikçe MRG ile izleme gerek yoktur (49).

Opere edilmemiş nonfonksiyonel makroadenomlarda lezyonun optik kiazmaya uzaklığına göre (örneğin <5 mm veya >5 mm) 6–12 ayda bir MRG ile izlem önerilir; takiplerde lezyon stabilse takip aralıkları sırasıyla 1, 2 ve 3 yıla çıkarılabilir ancak hastaların yaşam boyu radyolojik takibi devam etmelidir. Opere edilmemiş nonfonksiyonel mikroadenomlarda tanı sonrası ilk MRG 3. yılda yapılabilir ve bu hastalarda devam eden takip MRG’lerinin izlem sıklıkları daha seyrek yapılabilir. Opere edilmiş nonfonksiyonel makroadenomlarda komplikasyon yoksa cerrahi sonrası ilk MRG’nin 3-6 ay sonra yapılması önerilir. Cerrahi sonrası ilk MRG’de rezidü adenom yoksa ilk 4 yıl boyunca 2 yılda bir MRG ile izlem, sonraki yıllarda ise daha seyrek aralıklarla izlem önerilir. Ancak cerrahi sonrası yapılan ilk MRG’de rezidü varsa tümörün invazyon derecesine göre ilk 2 yıl 6-12 ayda bir MRG ile izlem önerilir ve lezyon bu süreçte stabil seyrediyorsa takip sıklığı düşürülebilir (49).

GH, ACTH ve TSH salgılayan adenomlar genellikle cerrahi yolla tedavi edilir cerrahiden sonra ilk MRG 3.-6. ayda yapılır. İlk görüntüleme 3. ayda yapıldığında bu görüntülemelerde operasyona bağlı değişiklikler halen belirginse 6. ayda MRG’nin tekrarlanması önerilir. Bu görüntülemelerden sonra MRG sadece biyokimyasal olarak nüks şüphesi olduğunda yapılmalıdır (49).

RT sonrası ilk 3 ayda inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak lezyon boyutunda artış görülebilir, bu durum psödoprogresyon olarak adlandırılır. Rutin klinik pratiğinde RT sonrası 1. yılda takip MRG önerilir. Sonrasında lezyon alt tipine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak 2 ile 5 yıllık aralıklarla izlem önerilir. RT’ye sekonder beyin tümörü gelişebileceğinden hastalar ömür boyu takip edilmeli ve hipofiz MRG incelemesine tüm beyni görüntüleyen sekanslar da eklenmelidir (49).

Hipofiz adenomlarının tanısında ve tedavi sonrası hastaların izleminde en sık başvuru görüntüleme yöntemi MRG’dir. Hipofiz MRG’de GBKM kullanılmaktadır. GBKM içeriğinde bulunan gadolinyum, lantanit ailesinden büyük spin manyetik momentine sahip bir elementtir (6) ve yüksek derecedeki paramanyetik özelliği sayesinde T1 relaksasyon süresini belirgin kısaltır, T1

AG’lerde sinyal yoğunluğunun artmasına neden olur. T1 AG üzerindeki bu etkileri sayesinde dokular arası kontrast farkı artırılarak lezyonların daha belirgin hale gelmesi ve tanısallı duyarlılığın artırılması amaçlanır. T2 relaksasyon süresini de kısaltıcı etkisi olmakla birlikte bu etki görüntülere yansımamakta ancak relaksasyon ölçümlerine dayanan perfüzyon MRG gibi tetkiklerde kullanılabilir. Gadolinyumun serbest formu toksiktir. Gd 3+, Ca 2+ ile benzer iyonik yarıçapına sahip olduğundan voltaj kapılı kalsiyum kanallarının tıkanmasına ve bazı enzimlerin inhibisyonuna yol açabilir. Bu toksik etkiden kaçınmak için Gd 3+ iyonları şelat oluşturmak üzere bazı ligandlara bağlanır (6,50). Şelatın kimyasal yapısına göre GBKM’ler üç gruba ayrılabilir: basit lineer, substitüe lineer ve makrosiklik. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan on adet GBKM mevcuttur. Basit lineer kontrast maddeler: Gadopentetat dimeglumin, gadodiamid, gadoversetamid; substitüe lineer kontrast maddeler: Gadobenat dimeglumin, gadoksetik asit; makrosiklik kontrast maddeler: Gadoterik asit, gadoteridol, gadobutrol, gadopiklenoldür (50). Makrosiklik olanlar basit lineer olanlara göre daha karardır ve daha düşük ayrışma oranına sahiptir (51). GBKM’lerin bu özelliklerinin ve avantajlarının yanında dezavantajları ile riskleri de mevcuttur. GBKM kullanımı çekim maliyetini artırır, süresini uzatır, çekim öncesinde intravenöz enjeksiyon yapılmasını gerektirir (7). GBKM’lerin enjeksiyon bölgesinde ısı değışikliğı veya ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı, parestezi ve baş dönmesi gibi çoğı hafif olan yan etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte alerjik reaksiyonlar, nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) gibi daha ciddi olan yan etkileri de mevcuttur (8). NSF ile ileri derecede kronik böbrek yetmezliğı ve makrosikliklere göre daha az kararlı olan basit lineer GBKM kullanımı ile ilişkilidir. Bu nedenle birçok merkezde yüksek riskli basit lineer GBKM olan gadodiamid ve gadoversetamid kullanımı sonlandırılmış, gadopentetat kullanımı ise sınırlandırılmıştır. Bu tedbirler sayesinde NSF’nin insidansı belirgin azaltılmış hatta ortadan kaldırılmıştır (6,51). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda GBKM’ye tekrarlayan maruziyetlerin beyinde dentat nükleusta ve globus pallidusta, kemikte klinik önemi henüz tam olarak bilinmeyen gadolinyum birikimine neden olabileceğı belirtilmektedir (52–54).

GBKM kullanılmaya başlandığı ilk günden beri tüm dünyada 800 milyondan fazla kontrastlı MRG gerçekleştirilmiş olup dünya genelinde halen yıllık yaklaşık 60 milyon kontrastlı MRG yapılmaktadır (55). Bu görüntülemelerde yıllık toplamda 8 milyon litreden fazla kontrast madde kullanılmaktadır (54). GBKM ile yapılan görüntülemelerden birkaç saat sonra kontrast bileşenlerinin metabolize edilmeden vücuttan atıldığı düşünüldüğünde dünya genelinde bu kadar yüksek hacimde GBKM kullanımının ardından bu atıkların kanalizasyon sistemleri aracılığıyla doğal ekosisteme karışarak çevre kirliliği oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (9,10).

Hipofiz adenomlu hastalarda görüntüleme takiplerinin uzun yıllar devam etmesi ve hatta ömür boyu sürebilmesi göz önüne alındığında takip görüntülemelerde GBKM kullanımının tüm bu dezavantajları ve riskleri taşıdığı bilinmelidir. Bundan dolayı da son yıllarda literatürde özellikle hipofiz makroadenomlu hastalarda, hasta tedavi olsun ya da olmasın yapılan takip MRG'lerde GBKM kullanımının gerekliliği sorgulanmaktadır. Biz de bu çalışmamızda hem opere olan hem de opere olmayan makroadenomlu hastaların takip MRG'lerinde GBKM kullanımının katkısını ve gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.11.2024 tarihli KAEK-767 no' lu karar ile onay verilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Kliniğinde 1 Ocak 2012-1 Eylül 2024 tarihleri arasında hipofiz MRG yapılan hastalar, görüntü arşiv sisteminden (Sectra Workstation IDS7; Sectra AB, Linköping, SWEDEN) retrospektif olarak taranmıştır. Hipofiz MRG'de makroadenom saptanan hastalar çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Hastaların demografik bilgilerine, klinik anamnez notlarına, cerrahi notlarına ve patoloji sonuçlarına hastane bilgi yönetim sistemi (MIA-MED, 1.0.1.4904) üzerinden ulaşılmıştır.

Hipofiz MRG'de makroadenom saptanan, sonrasında opere olan veya opere olmadan takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre incelenmiştir (Tablo 3.1). Toplamda 139 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar iki ayrı analiz grubunda değerlendirilmiştir: Grup 1 ve grup 2. Grup 1 herhangi bir cerrahi müdahale geçirmemiş olgulardan oluşmaktadır. Bu grupta opere olmamış 64 hastaya ait ilk ve sonrasındaki iki adet takip MRG olmak üzere 192 MRG mevcuttur. Ayrıca cerrahi olarak tedavi edilmiş 75 hastanın preoperatif 75 MRG'si dahil edilmiş ve toplamda 267 MRG değerlendirilmiştir. Grup 2' ye ise cerrahi olarak tedavi edilen 75 hastanın postoperatif 6. ay ve sonrasına ait toplamda iki takip MRG'si olmak üzere 150 inceleme dahil edilmiştir. Postoperatif 6. ayın öncesindeki MRG tetkiklerinde cerrahiye bağlı erken dönem değişikliklerin değerlendirmeyi güçleştirici etkisi nedeniyle bu görüntüler incelemeye alınmamıştır.

Grup 1'e ait 267 radyolojik görüntülemelerde lezyon varlığı, lezyonun en büyük kraniokaudal ve horizontal uzunlukları, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe, Zürih hipofiz skoru, Knosp sınıflaması, optik yol basısı durumu değerlendirildi. Grup 2'ye ait 150 radyolojik incelemede ise rezidü varlığı ve rezidü lokalizasyonu değerlendirildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Opere olan hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri	
Hastanemizde opere edilmiş olması	
Cerrahi öncesi ve sonrası hipofiz MRG'lerin hastanemizde yapılması	
Cerrahi sonrası patoloji sonucunun adenom olarak raporlanması	
Cerrahi sonrası 6.ay ve sonrasına ait iki takip hipofiz MRG' sinin olması	
Opere olan hastalar için dışlanma kriterleri	
Cerrahi öncesindeki veya sonrasındaki hipofiz MRG' sinin hastanemizde yapılmaması	
Başka bir merkezde opere olması	
Takip hipofiz MRG'lerden önce tekrar hipofiz cerrahi öyküsünün olması,	
Patoloji sonucunun adenom dışı lezyon, yetersiz materyal, koagülasyon nekrozu olarak raporlanması olması	
Patoloji sonucuna ulaşılamaması	
Radyoterapi tedavisi almış olması	
Daha öncesinde başka bir sebepten kraniyal cerrahi öyküsünün olması	
Yapılan hipofiz MRG'de kontrastlı kesitlerin olmaması	
Hipofiz MRG'de teknik yetersizlik olması	
Postoperatif 6. ay ve sonrasında hastanemizde yapılmış en az iki hipofiz MRG'nin olmaması	
Opere olmayan hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri	
Klinik ve radyolojik bulguların hipofiz makroadenomu ile uyumlu olması	
Hastanemizde yapılmış en az iki takip hipofiz MRG'nin olması	
Opere olmayan hastalar için dışlanma kriterleri	
Yapılan hipofiz MRG'de kontrastlı kesitlerin olmaması	
Hipofiz MRG'de teknik yetersizlik olması	
Hastanemizde yapılmış en az iki takip hipofiz MRG' nin olmaması	
Radyoterapi tedavisi almış olması	
Daha öncesinde başka bir sebepten kraniyal cerrahi öyküsünün olması	
Klinik ve/veya radyolojik bulguların adenom ile uyumlu olmaması.	

Çalışmaya dahil edilen 139 hastadan cerrahi tedavi olan 75 hasta preoperatif MRG'den sonra 1 ay içerisinde transsfenoidal yolla opere olmuşken; 64 hasta ise ilk MRG'den sonra opere olmadan takip edilmiştir. Tüm hastaların 75'i kadın (%53,96), 64'ü erkekti (%46,04). Tüm hastaların ortalama yaşı $48,47 \pm 14,45$ (minimum 17 yaş, maksimum 80 yaş) idi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Tüm hastalar için		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	75	53,96
Erkek	64	46,04
Yaş (yıl)	Ort. $\pm$ SS: $48,47 \pm 14,45$ (en küçük 17 yaş, en büyük 80 yaş)	

Opere olmayan 64 hastanın 38' i kadın, 26'sı erkekti. Opere olmayan hastaların yaş ortalaması $49,78 \pm 15,30$ (minimum 20 yaş, maksimum 80 yaş) idi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Opere olmayan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Opere olmayan 64 hasta için		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	38	59,38
Erkek	26	40,62
Yaş (yıl)	Ort. $\pm$ SS: 49,78 $\pm$ 15,30 (en küçük 20 yaş, en büyük 80 yaş)	

Cerrahi tedavi olan 75 hastanın 37' si kadın, 38' i erkekti. Cerrahi tedavi olan hastaların yaş ortalaması 47,36 $\pm$ 13,70 (minimum 17 yaş, maksimum 76 yaş) idi (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Opere olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Opere olan 75 hasta için		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	37	49,33
Erkek	38	50,67
Yaş (yıl)	Ort. $\pm$ SS: 47,36 $\pm$ 13,70 (en küçük 17 yaş, en büyük 76 yaş)	

Opere olmayan hastaların klinik ve radyolojik olarak makroadenom tanısı aldıktan sonra ilk takip MRG çekimine kadar geçen süre 10,34 $\pm$ 7,39 (minimum 3 ay, maksimum 48 ay); ikinci takip MRG çekimine kadar geçen süre 22,83 $\pm$ 10,53 (minimum 7 ay, maksimum 54 ay) idi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Opere olmayan hastaların ilk MRG' den sonraki takip MRG' lerine kadar geçen süreler (ay)

	Opere olmayan hastalarda tanıdan sonra geçen süre
İlk takip MRG için (ay)	Ort. $\pm$ SS: 10,34 $\pm$ 7,39 (en az 3 ay, en fazla 48 ay)
İkinci takip MRG için (ay)	Ort. $\pm$ SS: 22,83 $\pm$ 10,53 (en az 7 ay, en fazla 54 ay)

Cerrahi tedavi olan hastaların postoperatif 6.ay ve sonrasında çekilmiş olan ilk takip MRG çekimine kadar geçen süre 13,27 $\pm$ 8,53 (minimum 6 ay, maksimum 49 ay); ikinci takip MRG çekimine kadar geçen süre 26,73 $\pm$ 15,34 (minimum 9 ay, maksimum 87 ay) idi (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Opere olan hastaların operasyondan sonraki 6.ay ve sonrasında çekilen MRG' lerinin operasyon tarihine göre geçen süreleri (ay)

	Opere olan hastalarda operasyondan sonraki 6. ay ve sonrasında çekilen MRG için geçen süre
İlk takip MRG için (ay)	Ort. $\pm$ SS: 13,27 $\pm$ 8,53 (en az 6 ay, en fazla 49 ay)
İkinci takip MRG için (ay)	Ort. $\pm$ SS: 26,73 $\pm$ 15,34 (en az 9 ay, en fazla 87 ay)

İki analiz grubundaki hastaların görüntülemesinin yapıldığı cihazların manyetik alan gücü dağılımı Tablo 3.7 ve Tablo 3.8’ de belirtilmiştir.

Tablo 3.7. Analiz grubu 1’ e ait MRG’ de cihazların manyetik alan gücü dağılımı (opere olan hastaların preoperatif görüntüleri ve opere olmayan hastaların ilk ve takip görüntüleri)

Cihazın Manyetik Alan Gücü	Hasta Sayısı
1.5 Tesla	188
3 Tesla	79

Tablo 3.8. Analiz grubu 2’ ye ait postoperatif 6. ay ve sonrasındaki takip MRG’ lerin yapıldığı cihazların manyetik alan gücü dağılımı

Cihazın Manyetik Alan Gücü	Hasta Sayısı
1.5 Tesla	101
3 Tesla	49

3.2. Görüntüleme Parametreleri

Tüm MRG’ler 3 Tesla (MAGNETOM Spectra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) veya 1,5 Tesla MRG cihazları (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Germany; MAGNETOM Area, Siemens Healthcare, Germany ve MAGNETOM Sola, Siemens Healthcare, Germany) ile 8 kanallı kafa koili kullanılarak elde edilmiştir. Hipofiz MRG için görüntüleme protokolü koronal-sagittal kontrastsız T1 AG’yi, koronal kontrastsız T2 AG’yi, kontrast enjeksiyonu sonrası koronal-sagittal T1 AG’yi içermektedir. Hipofiz MRG çekim protokolleri Tablo 3.9 ve Tablo 3.10’da belirtilmiştir. Kontrast madde olarak intravenöz gadolinyum bazlı ajanlar, 0,05 mmol/kg dozunda kullanılmıştır.

Tablo 3.9. Koronal düzlemde MRG çekim protokolleri

Cihaz	Koronal Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Flip Açısı	FOV (mm)	Kesit kalınlığı (mm)	Görüntü matriksi	Süre (dk)
3 T Siemens Spectra	T1 AG	370	12	129	170	2	256x205	03:26
	T2 AG	3000	101	150	170	2	320x240	02:29
1,5 T Siemens Avanto	T1 AG	606	16	180	159	2,5	384x384	02:31
	T2 AG	3630	92	150	160	2,5	224x320	02:44
1,5 T Siemens Area	T1 AG	550	11	150	170	2	256x230	03:10
	T2 AG	3500	99	150	170	2	272x320	03:12
1,5 T Siemens Sola	T1 AG	619	14	160	170	2	224x224	01:16
	T2 AG	3110	81	150	170	2	224x224	01:49

Tablo 3.10. Sagittal düzlemde MRG çekim protokolleri

Cihaz	Sagittal Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Flip Açısı	FOV (mm)	Kesit kalınlığı (mm)	Görüntü matrisi	Süre (dk)
3 T Siemens Spectra	T1AG	491	11	150	170	2	256x205	03:35
1,5 T Siemens Avanto	T1AG	644	16	180	159	2,5	384x384	02:41
1,5 T Siemens Area	T1AG	570	13	150	170	2	256x218	03:06
1,5 T Siemens Sola	T1AG	524	14	160	169	2	192x192	02:10

3.3. Lezyon Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hipofiz MRG'leri 5 yıllık (birinci gözlemci) ve 11 yıllık (ikinci gözlemci) tecrübesi olan iki radyolog tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. İlk analiz grubunda 267 MRG' de: Lezyon varlığı, lezyonun en büyük kraniokaudal ile horizontal uzunluğu, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe, Zürih hipofiz skoru, Knosp sınıflaması, optik yol basısı durumu değerlendirildi.

Gözlemciler lezyon varlığını şu kriterlere göre değerlendirdi: 0= lezyon seçilemiyor, 1= lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil, 2= lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor. Lezyonun en büyük kraniokaudal ve horizontal uzunluğu, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümleri koronal sekanslarda yapıldı ve kusurlar en yakın tam sayıya yuvarlandı. Lezyon boyut ölçümlerinin tek kesitte yapılamaması halinde lezyonun diğer kesitlere taşan kısımlarını ölçüme dahil etmek için PACS (Picture Archiving Communication Systems) yazılımının işaretleme özelliklerinden faydalanıldı. Zürih hipofiz skoru değerlendirmesinde İKA'yı tamamen çevreleyen lezyonlar grade 4 olarak kaydedilirken diğer evrelerde skor, lezyonun en büyük horizontal uzunluğunun İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafeye oranlanmasıyla belirlenip kaydedildi. Lezyonun her iki taraf kavernöz sinüs invazyon durumu Knosp sınıflamasına göre değerlendirildi. Her iki İKA için Knosp sınıflamasına göre ayrı ayrı evreleme yapıldıktan sonra sadece en büyük grade dikkate alındı. Optik yol (prekiazmatik optik sinirler, optik kiazma, optik traktlar) basısının değerlendirmesi üç kategoriye ayrılarak yapıldı. 0: Temas yok, 1: Lezyon optik yola bitişik ama bası yok; 2: Lezyon optik yola bası yapıyor.

İkinci analiz grubunda 150 MRG’de rezidü varlığı ve rezidü lokalizasyonu değerlendirildi. Rezidü varlığı üç kategoride değerlendirildi. 0: Rezidü seçilemiyor, 1: Rezidü seçilebiliyor ama net değil, 2: Rezidü lezyon net seçilebiliyor. Rezidü lokalizasyonu ise 0: Rezidü seçilemiyor, 1: Sella sağ kesimde, 2: Sella sol kesimde, 3: Bilateral, 4: Sella santralinde, 5: Gros lezyon olarak kategorize edilip değerlendirildi.

Gözlemciler değerlendirmeleri iki farklı oturumda yaptı. İlk oturumda, 2 aylık bir süreçte yukarıda belirtilen ölçümler ve değerlendirmeler koronal T2 AG’de yapıldı. T2 AG değerlendirilirken lezyonun komşu anatomik yapılarla sınırlarını daha net ayırt edebilmek için kontrastsız koronal T1 AG’den de faydalanıldı. İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçülürken damar duvarları ayırt edilebiliyorsa damar duvarları arasındaki en kısa mesafe; damar duvarları net ayırt edilemiyorsa T2 AG’de İKA’ya ait flow voidler arasındaki en kısa mesafe ölçüldü. Opere olmayan hastalarda takip hipofiz MRG’leri değerlendirilirken hastaların ilk MRG’deki koronal T2 AG ile karşılaştırmalı olarak değerlendirme yapıldı. Cerrahi tedavi olan hastalarda rezidü lezyon varlığı ve rezidü lokalizasyonu değerlendirmesi preoperatif hipofiz MRG’ ye ait koronal T2 AG ile birlikte yapıldı.

İlk oturum ölçümleri bittikten sonra ikinci oturuma başlandı. İkinci 2 aylık süreçte yukarıda belirtilen ölçümler ve değerlendirmeler kontrastlı koronal T1 AG’den yapıldı. Kontrastlı koronal T1 AG değerlendirilirken lezyonun kontrastlanma özelliğini anlamak, komşu anatomik yapılarla sınırlarını daha net ayırt edebilmek için kontrastsız koronal T1 AG’den de faydalanıldı. İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçülürken damar duvarları arası en kısa mesafe ölçüldü. Opere olmayan hastalarda takip hipofiz MRG’leri değerlendirilirken hastaların ilk MRG’deki kontrastlı koronal T1 AG ile karşılaştırmalı olarak değerlendirme yapıldı. Cerrahi tedavi olan hastalarda rezidü lezyon varlığı ve rezidü lokalizasyonu değerlendirmesi preoperatif hipofiz MRG’ ye ait kontrastlı koronal T1 AG ile birlikte yapıldı.

Her iki oturumda yapılan tüm ölçüm ve değerlendirmeler, birbirinden bağımsız olarak iki radyolog tarafından gerçekleştirildi ve ölçümler tamamlandıktan sonra elde edilen veri seti ile istatistiksel analiz yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İki gözlemcinin birbirinden bağımsız olarak farklı zamanlardaki ölçümleriyle elde edilen sonuçların güvenilirliği ve tutarlılığı değerlendirilmiştir. Her gözlemci aynı hastaları farklı zamanlarda değerlendirmiş olup bu sayede hem gözlemci içi (intrarater) hem de gözlemciler arası (interrater) tutarlılık analiz edilmiştir.

Çok kategorili değişkenler (ör. Zürih hipofiz skoru, Knosp sınıflaması, Optik yol basısı) için gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumu belirlemek amacıyla ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı kullanılmıştır. Kappa katsayısı, tesadüfi uyumu düzelterek gerçek uyumu yansıtan bir ölçüdür. Katsayı yorumlamasında şu sınıflamalar dikkate alınmıştır: $< 0,40$ düşük, $0,41-0,60$ orta, $0,61-0,80$ iyi, $> 0,80$ çok iyi uyum.

Gözlemciler ya da ölçümler arasında sistematik farkların olup olmadığını incelemek amacıyla sıralı kategorik veriler için Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi kullanılmıştır. Bu test, sıralama farklarını dikkate alarak ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirir.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ölçümler arasındaki ortalama fark (bias) ve bu farkın güven aralıklarını değerlendirmek amacıyla Bland-Altman analizi gerçekleştirilmiştir. Bland-Altman yöntemi, iki ölçüm arasındaki ortalama farkı (mean bias) ve ± 1.96 standart sapma içindeki Uyum Sınırlarını (Limits of Agreement, LoA) raporlamaktadır. Ek olarak, bias' ın sıfırdan anlamlı olarak farklı olup olmadığını değerlendirmek üzere hipotez testi uygulanmıştır (H_0 : bias = 0).

Ölçümlerin sürekli tutarlılığını değerlendirmek için Intraclass Correlation Coefficient (ICC) hesaplanmıştır. Gözlemci içi uyumda sayısal verilerde iki yönlü karma etki modeli (two-way mixed effects model), tek ölçüm (single measures) ve gözlemciler arası uyumda iki yönlü rassal etki modeli (two-way random effects model) kategorik verilerde tutarlılık (consistency) tipi ICC kullanılmıştır. ICC değerlerinin yorumlamasında $< 0,5$ zayıf, $0,5-0,75$ arasında orta, $0,75-0,90$ arasında iyi, $> 0,90$ mükemmel uyum olarak kabul edilmiştir.

Postoperatif ölçümlerde ikiden fazla kategorili nominal değişkenlerin uyumunu değerlendirirken Unweighed Kappa, iki değişkenin gruplarına ait oransal farklılıkları göstermek için McNemar Bowker Testi kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı ile yapılmıştır. Bland-Altman analizleri ayrıca Excel tabanlı şablonlar aracılığıyla manuel olarak doğrulanmıştır.



4. BULGULAR

Herhangi bir cerrahi müdahale geçirmemiş olgulardan oluşan ilk analiz grubunda en büyük kraniokaudal ve horizontal uzunluk ile İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe sayısal değişkenlerine ait ortalama, standart sapma, en az ve en fazla değer aralıkları Tablo 4.1’de sunulmuştur. Ayrıca bu sayısal değişkenlere ait gözlemci ve gözlemciler arası fark, uyum, tutarlılık analiz sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

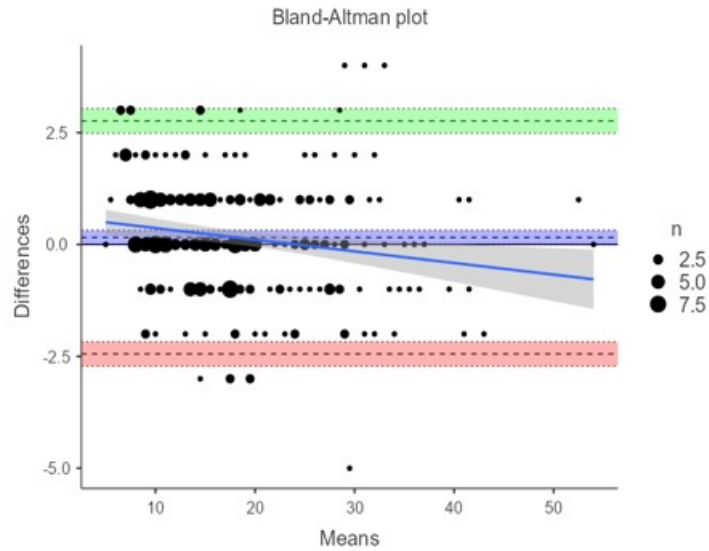
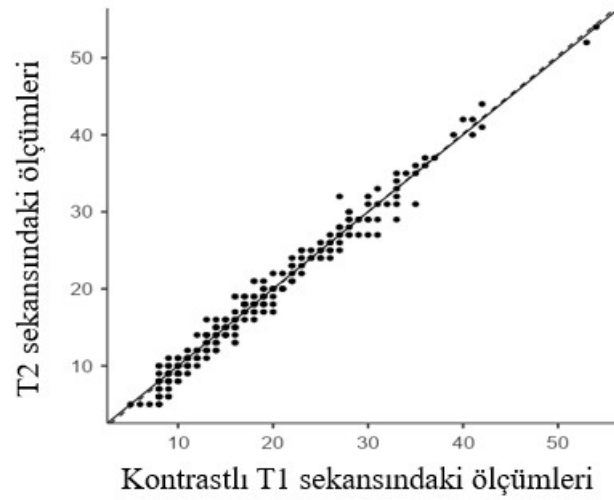
Tablo 4.1. Analiz grubu 1 ve 2’ye ait her iki gözlemci tarafından ölçülen sayısal değişkenlere ait ortalama, standart sapma, en az ve en fazla değer aralıkları

		Birinci Gözlemci T2	Birinci Gözlemci T1 K+	İkinci Gözlemci T2	İkinci Gözlemci T1 K+
En büyük kraniokaudal uzunluk (mm)	Ortalama	17,96 (SS: 8,97)	18,11 (SS: 8,74)	17,89 (SS: 9,11)	18,2 (SS: 9,22)
	Aralık (En az-en fazla)	5-54	5-54	3-54	4-57
En büyük horizontal çap (mm)	Ortalama	20,1 (SS: 7,97)	19,99 (SS: 7,92)	20,42 (SS: 8,13)	20,57 (SS: 8,27)
	Aralık (En az-en fazla)	5-45	6-45	5-45	6-48
İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe (mm)	Ortalama	18,67 (SS: 4,37)	17,61 (SS: 4,39)	20,39 (SS: 4,09)	19,9 (SS: 4,1)
	Aralık (En az-en fazla)	4-31	4-31	6-32	5-32

Tablo 4.2. İlk analiz grubunda ölçülen sayısal değişkenler için fark, uyum, tutarlılık analizleri

Karşılaştırmalar	Wilcoxon Eş Testi		Bland Altman			Concordance		
	z	p	Mean Bias H0: Bias= 0	Lower Limit of Agreement	Upper Limit of Agreement	ICC	%95 Lower Limit	%95 Upper Limit
Birinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinin analizi	-1,879	0,06	0.157 p=0,05	-2.446	2.761	0.989	0.986	0.991
İkinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinin analizi	-2,692	0,007	0.315 p=0,004	-3.147	3.776	0.981	0.976	0.985
Her iki gözlemcinin T1 K+ en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinin analizi	-1,057	0,291	-0.0899 p=0,3	-3.0332	2.8534	0.986	0.982	0.989
Her iki gözlemcinin T2 en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinin analizi	-0,085	0,933	0.0674 p =0,5	-3.3418	3.4766	0.981	0.976	0.985
Birinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ en büyük horizontal çap ölçümlerinin analizi	-1,703	0,089	-0.105 p =0,4	-3.803	3.593	0.972	0.964	0.978
İkinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ en büyük horizontal çap ölçümlerinin analizi	-0,467	0,641	0.142 p =0,4	-5.252	5.536	0.944	0.929	0.955
Her iki gözlemcinin T1 K+ en büyük horizontal çap ölçümlerinin analizi	-4,651	<0,001	-0.573 p <0,001	-4.945	3.799	0.960	0.949	0.968
Her iki gözlemcinin T2 en büyük horizontal çap ölçümlerinin analizi	-3,823	<0,001	-0.326 p =0,04	-5.314	4.662	0.949	0.936	0.960
Birinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinin analizi	-11,706	<0,001	-1.060 p <0,001	-3.016	0.897	0.946	0.933	0.957
İkinci gözlemcinin T2 ve T1 K+ İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinin analizi	-5,686	<0,001	-0.494 p <0,001	-3.512	2.524	0.923	0.903	0.939
Her iki gözlemcinin T1 K+ İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinin analizi	-12,016	<0,001	-2.29 p <0,001	-7.52	2.94	0.700	0.643	0.750
Her iki gözlemcinin T2 İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinin analizi	-10,218	<0,001	-1.73 P <0,001	-6.99	3.54	0.737	0.682	0.784

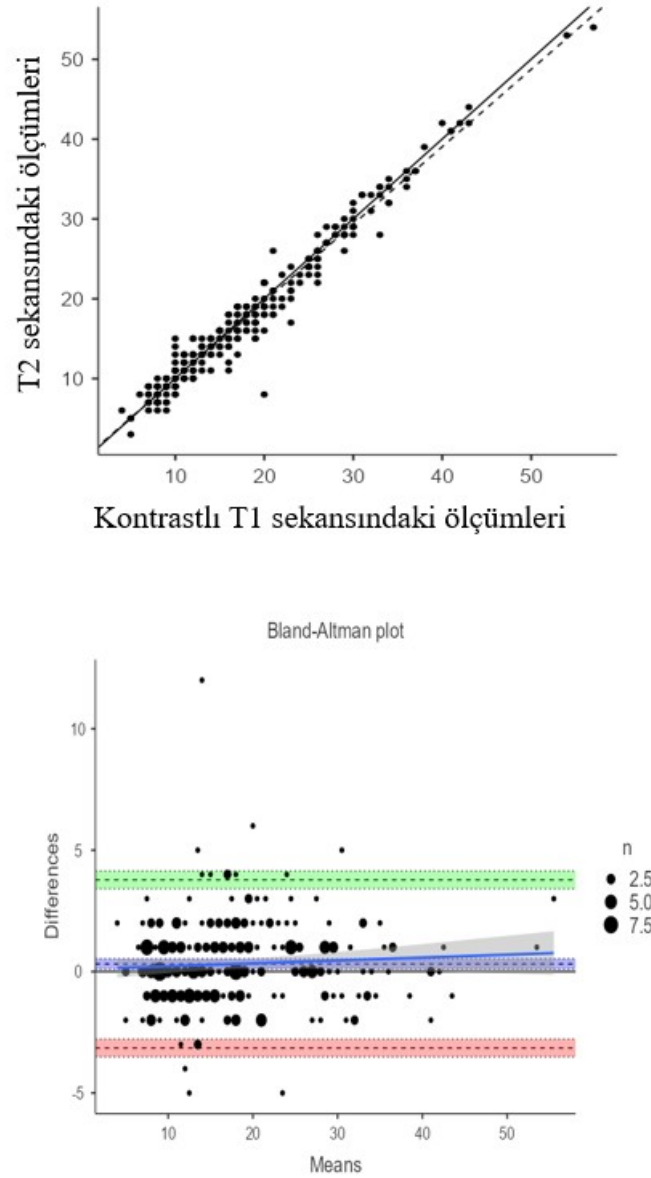
En büyük kraniokaudal uzunluk ölçümünde birinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'de yaptığı ölçümler arasında Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonuçlarına göre anlamlı bir fark saptanmadı ($Z = -1,879$, $p = 0,060$). Ortalama bias (fark) 0,157 olup, sıfır hipotezi (H_0 : bias = 0) reddedilemedi. Bland-Altman analizinde uyum sınırları -2,446 ile 2,761 arasında bulundu ve ölçümler arası uyum düzeyi mükemmel olup ICC = 0,989, %95 güven aralığı (GA) [0,986-0,991] şeklindedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Birinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri

İkinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'de yaptığı en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark

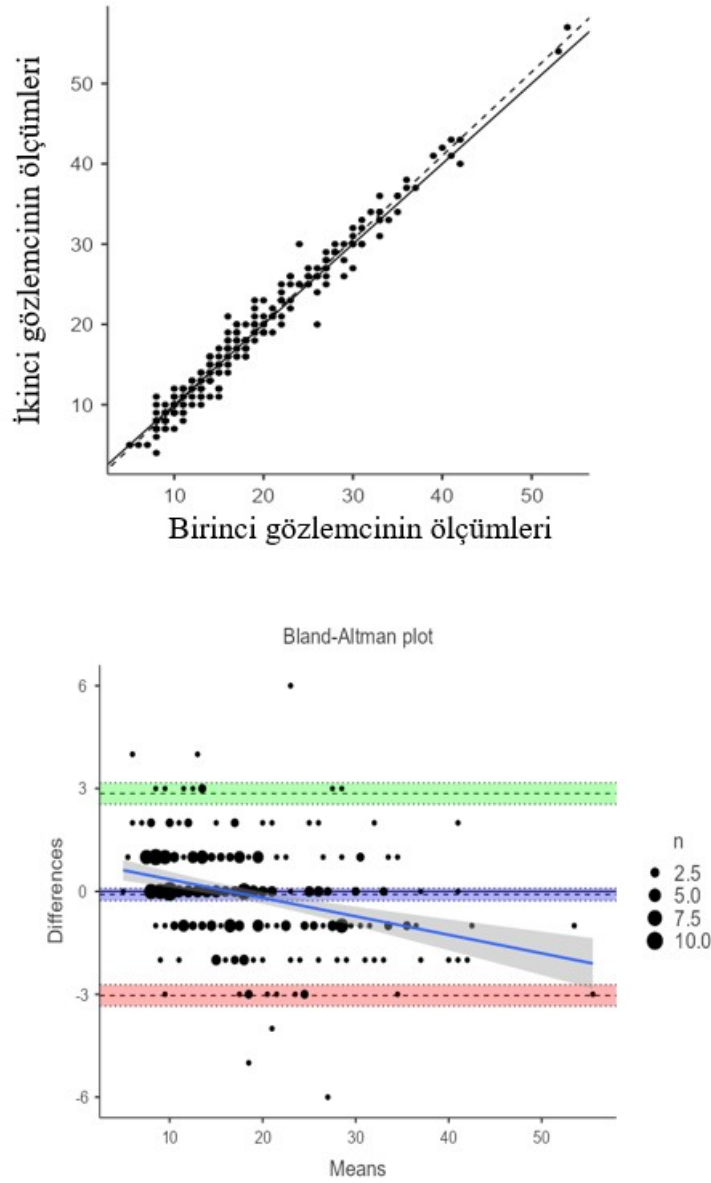
bulundu ($Z = -2,692$, $p = 0,007$). Ortalama bias 0,315 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,004$). Bland-Altman uyum sınırları -3,147 ile 3,776 arasında yer almaktadır. ICC değeri 0,981 olup %95 güven aralığı (GA) [0,976 ile 0,985] ile mükemmel uyuma işaret etmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İkinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri

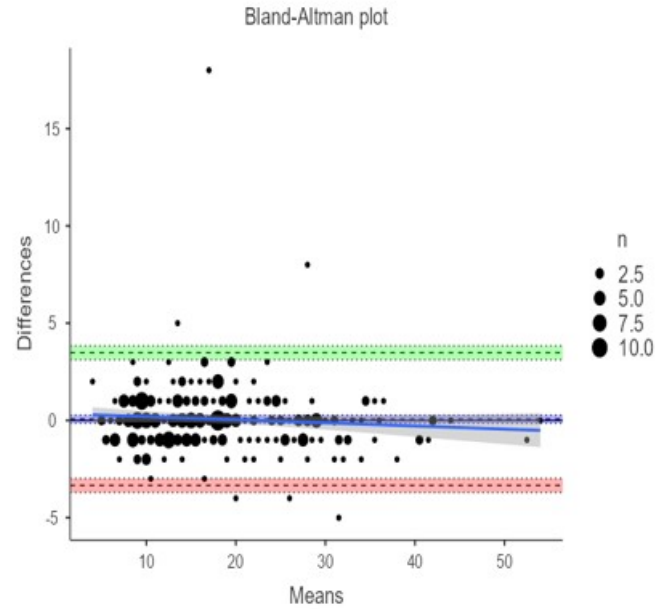
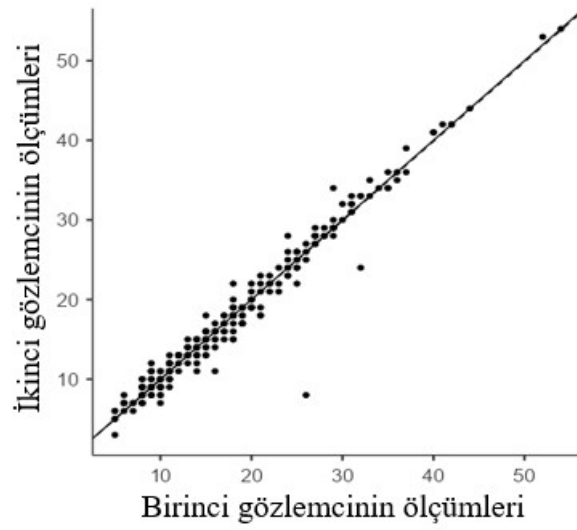
İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinde Wilcoxon testine göre fark anlamlı değildir ($Z = -1,057$, $p = 0,291$). Ortalama bias -0,0899 olup sıfıra yakındır ($p = 0,3$). Bland-Altman sınırları -3,0332 ile 2,8534 arasında değişmektedir. ICC =

0,986 olup %95 GA [0,982 ile 0,989] ile mükemmel bir uyum sergilenmiştir (Şekil 4.3).



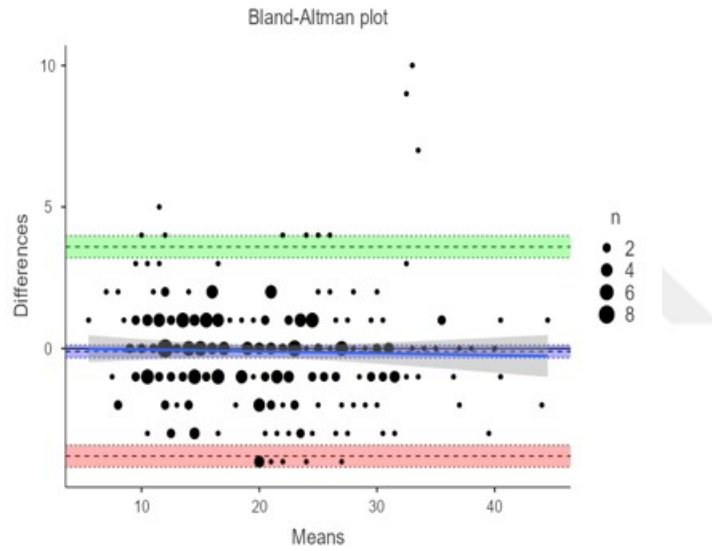
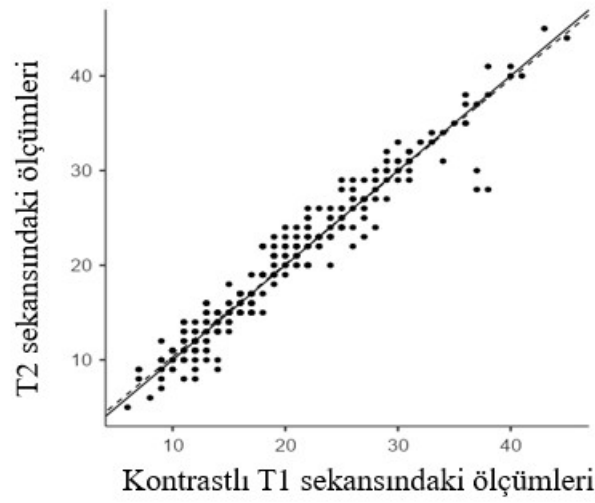
Şekil 4.3. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG’de en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri

İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin koronal T2 AG’de yaptığı en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümleri arasında anlamlı fark yoktur ($Z = -0,085$, $p = 0,933$). Bias değeri 0,0674 ile küçüktür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,5$). Bland-Altman sınırları -3,3418 ile 3,4766 arasında yer alırken, ICC = 0,981 olup %95 GA [0,976 ile 0,985] ile yüksek uyumu göstermektedir (Şekil 4.4).



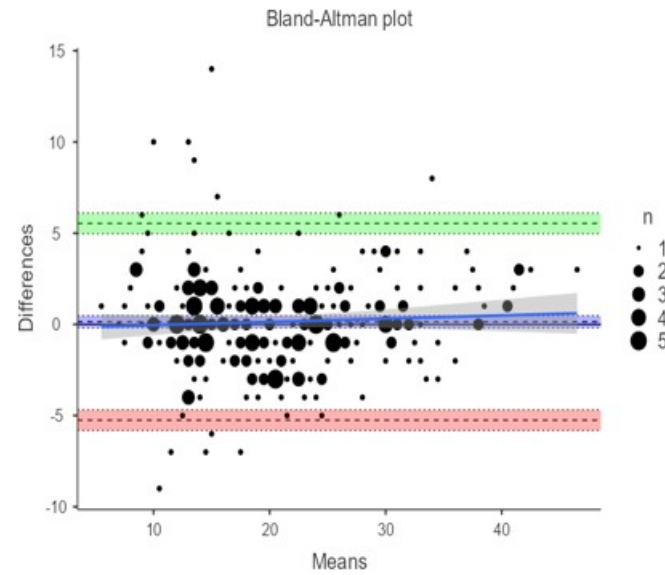
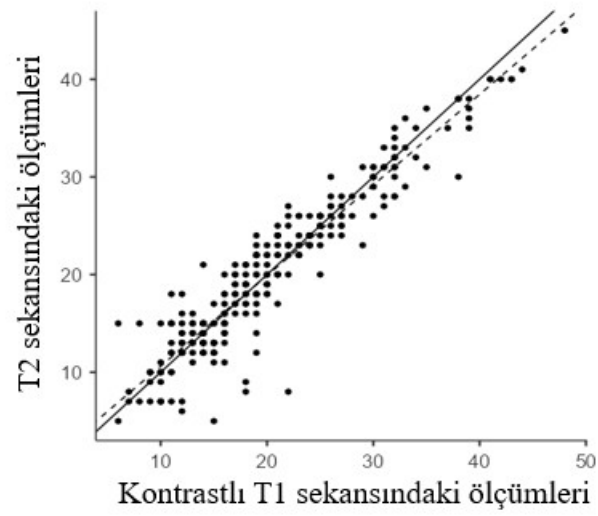
Şekil 4.4. Gözlemciler arası koronal T2 AG’de en büyük kraniokaudal uzunluk ölçüm analizleri

En büyük horizontal çap ölçümünde birinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($Z = -1,703$, $p = 0,089$). Ortalama bias $-0,105$ olup, anlamlı değildir ($p = 0,4$). Uyum sınırları $-3,803$ ile $3,593$ arasında ve $ICC = 0,972$ olup %95 GA $[0,964$ ile $0,978]$ ile yüksek uyum düzeyindedir (Şekil 4.5).



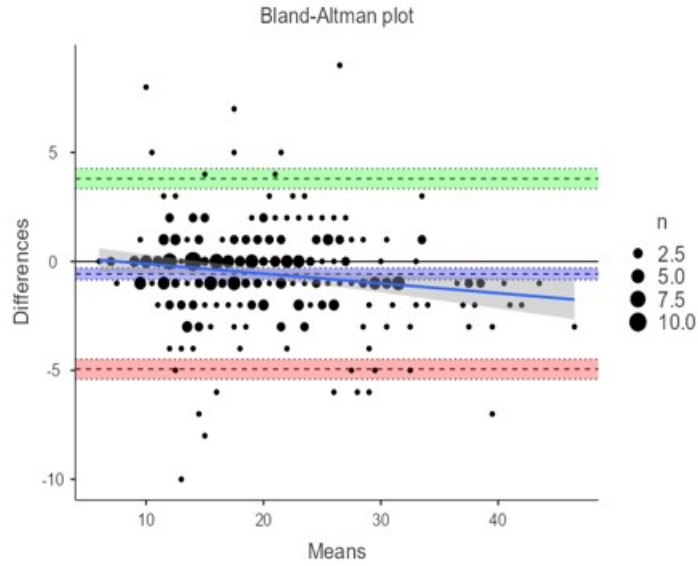
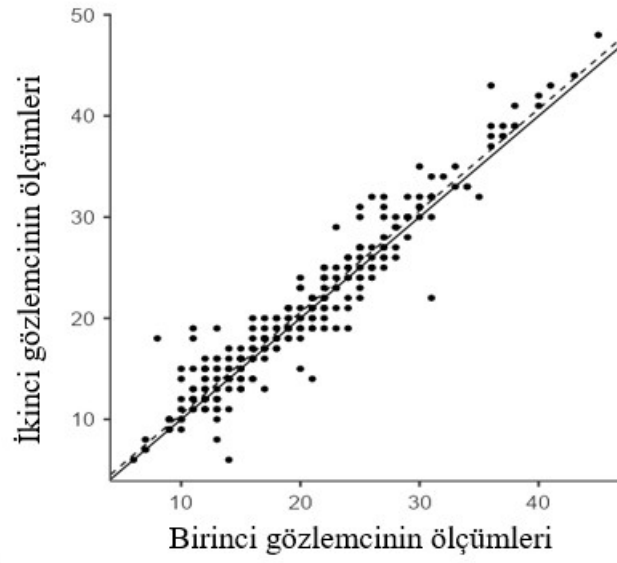
Şekil 4.5. Birinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri

İkinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı en büyük horizontal çap ölçümlerinde fark anlamlı değildir ($Z = -0,467$, $p = 0,641$). Ortalama bias 0,142 olup, $p = 0,4$ ile istatistiksel anlam ifade etmemektedir. Uyum sınırları -5,252 ile 5,536 arasındadır. $ICC = 0,944$, %95 GA [0,929 ile 0,955] ile iyi düzeyde uyuma işaret eder (Şekil 4.6).



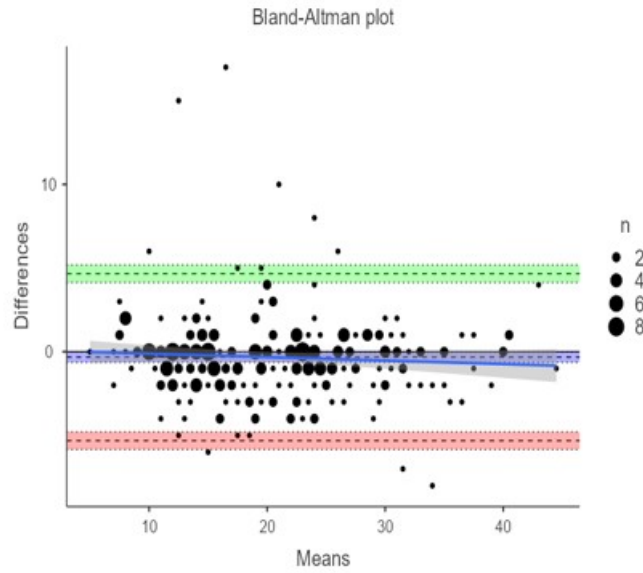
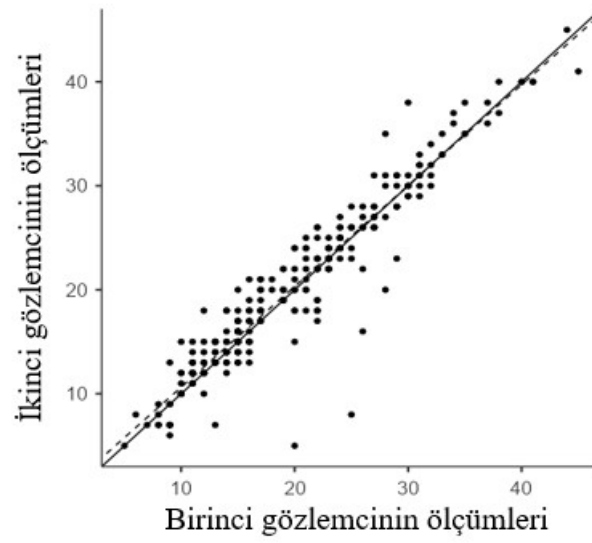
Şekil 4.6. İkinci gözlemcinin gözlemci içi en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri

İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı en büyük horizontal çap ölçümünde anlamlı fark gözlenmiştir ($Z = -4,651$, $p < 0,001$). Ortalama bias $-0,573$ ’tür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Uyum sınırları $-4,945$ ile $3,799$ arasındadır. ICC = $0,960$ olup %95 GA [$0,949$ ile $0,968$] ile yüksek düzeyde uyum saptanmıştır (Şekil 4.7).



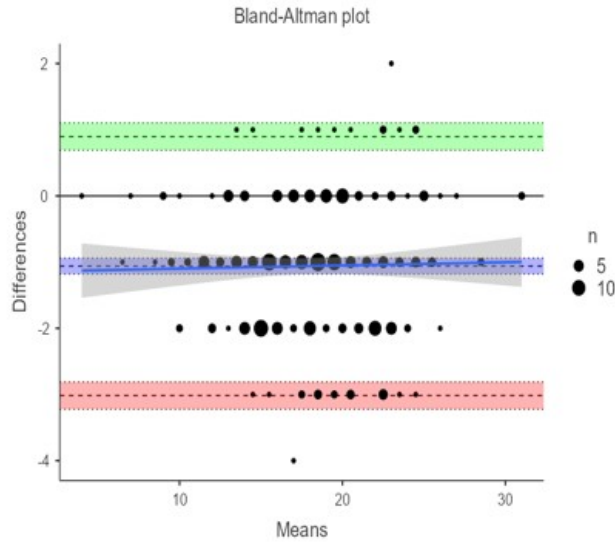
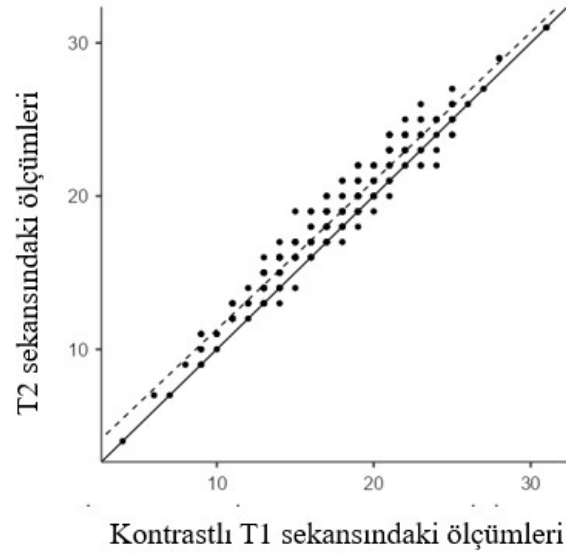
Şekil 4.7. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG’de en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri

İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin koronal T2 AG’de yaptığı en büyük horizontal çap ölçümünde, ölçümler arasında anlamlı fark vardır ($Z = -3,823$, $p < 0,001$). Ortalama bias $-0,326$ olup, $p = 0,04$ ile anlamlıdır. Bland-Altman sınırları $-5,314$ ile $4,662$ arasında yer almakta ve $ICC = 0,949$, %95 GA $[0,936$ ile $0,960]$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.8).



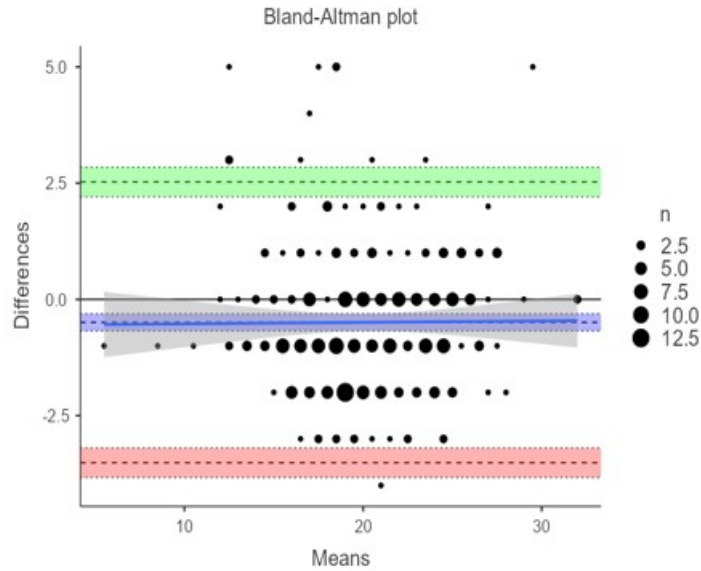
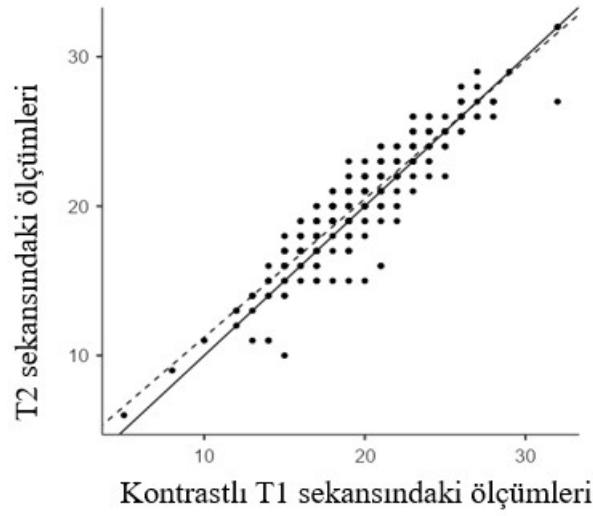
Şekil 4.8. Gözlemciler arası koronal T2 AG’de en büyük horizontal uzunluk ölçüm analizleri

İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümünde birinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı ölçümlerde istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark mevcuttur ($Z = -11,706$, $p < 0,001$). Ortalama bias $-1,060$ ’tır ve bu fark anlamlıdır. Uyum sınırları $-3,016$ ile $0,897$ arasında dar bir aralıkta yer almaktadır. ICC = $0,946$ olup, %95 GA [$0,933$ ile $0,957$] ile yüksek düzeyde uyumu ifade eder (Şekil 4.9).



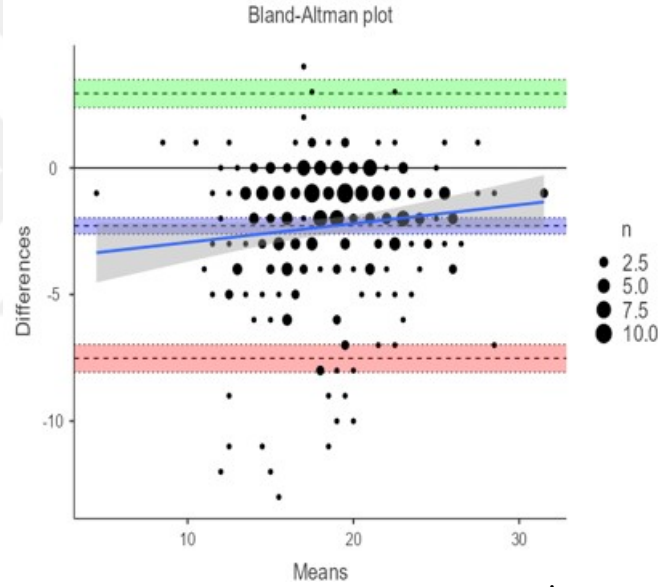
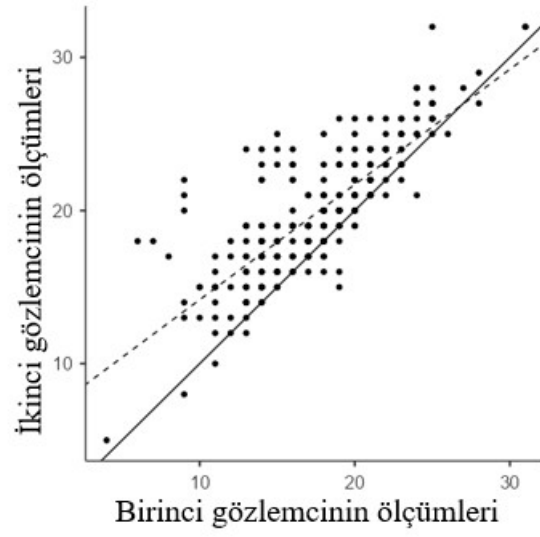
Şekil 4.9. Birinci gözlemcinin gözlemci içi İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri

İkinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde de anlamlı bir fark saptanmıştır ($Z = -5,686$, $p < 0,001$). Ortalama bias $-0,494$ ’tür ve anlamlıdır. Bland-Altman uyum sınırları $-3,512$ ile $2,524$ arasındadır. ICC = $0,923$ olup %95 GA [$0,903$ ile $0,939$] ile uyum seviyesi oldukça iyidir (Şekil 4.10).



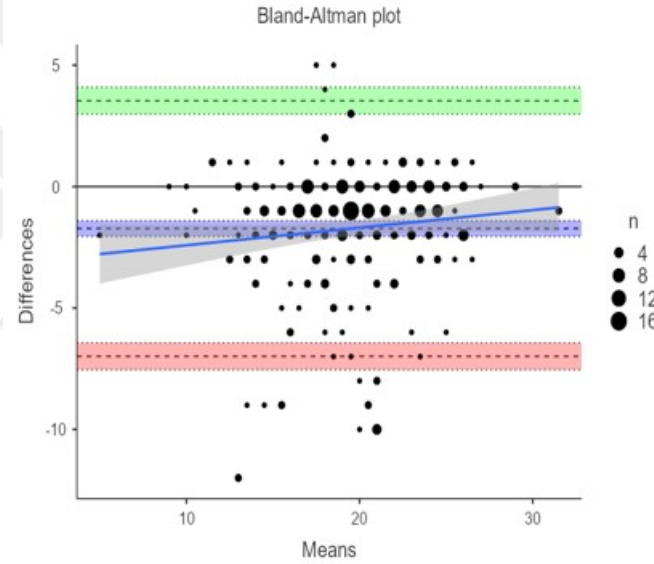
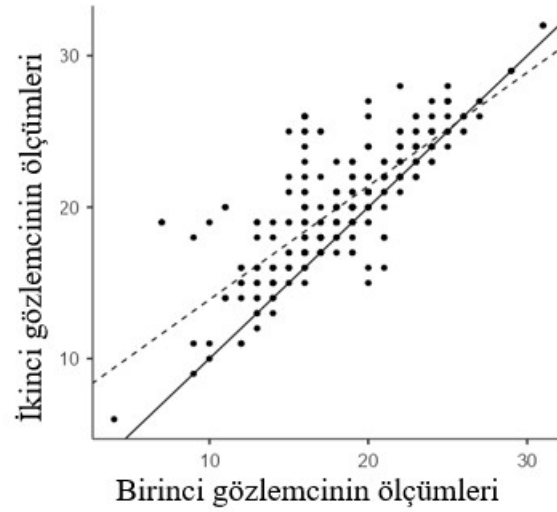
Şekil 4.10. İkinci gözlemcinin gözlemci içi İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri

İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin kontrastlı koronal T1 AG’de yaptığı İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinin arasında ise istatistiksel olarak yüksek düzeyde fark gözlenmiştir ($Z = -12,016$, $p < 0,001$). Ortalama bias -2,29’dur ve bu fark anlamlıdır. Uyum sınırları geniş olup -7,52 ile 2.94 arasındadır. ICC = 0,700 ve %95 GA [0,643 ile 0,750] olup orta düzeyde uyuma işaret etmektedir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG’de İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri

İkinci gözlemci ile birinci gözlemcinin koronal T2 AG’de yaptığı İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde ise anlamlı fark tespit edilmiştir ($Z = -10,218$, $p < 0,001$). Ortalama bias $-1,73$ ’tür. Bland-Altman sınırları $-6,99$ ile $3,54$ arasında bulunmuştur. $ICC = 0,737$, %95 GA $[0,682$ ile $0,784]$ olup uyum düzeyinin orta düzeyde olduğu söylenebilir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T2 AG’de İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçüm analizleri

En büyük kraniokaudal uzunluk, en büyük horizontal çap, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testine göre gözlemci içi ölçümler arasında çoğunlukla anlamlı fark bulunmazken, gözlemciler arası ölçümlerde (özellikle İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafede) anlamlı farklar saptanmıştır. Bland-Altman analizlerinde çoğu durumda bias küçük ve kabul edilebilir düzeydedir. ICC sonuçlarına göre çoğu ölçümde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum yüksek düzeyde olup, yalnızca İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde gözlemciler

arası uyum orta düzeydedir. Bu durum, bu parametrenin ölçümünde standartlaşmanın güç olduğunu göstermektedir.

Herhangi bir cerrahi müdahale geçirmemiş olgulardan oluşan ilk analiz grubunda bakılan lezyon varlığı, Zürih hipofiz skoru, Knosp sınıflaması, optik yol basısı kategorik değişkenlerine ait sayısal veriler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Analiz grubu 1'e ait MRG' lerde bakılan kategorik değişkenlere ait sayısal veriler

		DEĞERLENDİRDİĞİ TETKİK SAYISI			
		Birinci Gözlemcinin T2'de	Birinci Gözlemcinin T1 K+ da	İkinci Gözlemcinin T2'de	İkinci Gözlemcinin T1 K+ da
Lezyon varlığı	0	0	0	0	0
	1	6	0	1	0
	2	261	267	266	267
Zürih Hipofiz Skoru	Grade 1	56	46	68	54
	Grade 2	125	131	131	145
	Grade 3	61	63	52	52
	Grade 4	25	27	16	16
Knosp Sınıflaması	Grade 0	65	66	54	50
	Grade 1	76	79	66	73
	Grade 2	75	75	52	57
	Grade 3	26	20	79	71
	Grade 4	25	27	16	16
Optik yol basısı	0	164	160	167	169
	1	42	43	34	18
	2	61	64	66	80

*(Lezyon varlığı: 0= lezyon seçilemiyor, 1= lezyon seçilebiliyor ama sınırları net değil, 2= lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor. Optik yol basısı: 0= temas yok, 1= lezyon optik yola bitişik ama bası yok, 2= lezyon optik yolda yer değişikliğine neden olacak şekilde basıyor)

Kategorik değişkenlerden lezyon varlığı: lezyon seçilemiyor, lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil, lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor olarak sınıflandırılıp değerlendirilmiştir.

Birinci gözlemci kontrastlı koronal T1 AG'de tüm vakaları "lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor" olarak sınıflamıştır. Koronal T2 AG'de ise 6 hastaya ait görüntüyü "lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil" olarak sınıflamıştır ve geriye kalan 261 hastayı "lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor" olarak değerlendirmiştir. İkinci gözlemci kontrastlı koronal T1 AG'de tüm vakaları "lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor" olarak sınıflamıştır. Koronal T2 AG'de ise sadece 1 hastaya ait görüntüyü lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil olarak sınıflamış ve geriye kalan 266 hastayı "lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor" olarak değerlendirmiştir.

Birinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki değerlendirmeleri ile ilgili Cohen's Kappa ve McNemar testi hesaplamaları yapılamamıştır, çünkü tüm gözlemler tek bir hücrede toplanmıştır; bu durum istatistiksel analiz için varyansın yetersizliğini gösterir (kappa ve McNemar testi: uygulanamaz).

İkinci gözlemcinin koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla için Cohen's Kappa ve McNemar testi hesaplanamamıştır (kappa ve McNemar testi: uygulanamaz).

Her iki gözlemcinin kontrastlı koronal T1 AG'deki tüm ölçümleri "Lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor" kategorisinde yer almaktadır ve bu nedenle Cohen's Kappa ve McNemar testi hesaplanamamıştır (kappa ve McNemar testi: uygulanamaz).

Her iki gözlemcinin koronal T2 AG'deki değerlendirmeleri ile ilgili Cohen's Kappa değeri hesaplandığında uyumun anlamlı olmadığı görülmüştür ($\kappa = -0,006$, $p = 0,879$). Kappa katsayısının sıfıra yakın olması, gözlemciler arası tutarlılığın tesadüfe yakın düzeyde olduğunu göstermektedir. McNemar testi ise gözlemciler arası farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymuştur [$\chi^2(1) = 2,40$, $p = 0,125$].

Birinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki Zürih hipofiz skorları karşılaştırıldığında ölçümlerin büyük oranda uyumlu olduğu görülmektedir. Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,886$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, ölçümler arasında çok yüksek düzeyde kategorik uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonuçlarına göre iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z = -2,359$, $p = 0,018$). Bu durum, bazı bireylerde skorlamada sistematik bir kayma olabileceğini göstermektedir. Tutarlılık yönünden hesaplanan ICC (Intraclass Correlation Coefficient) değeri 0,888 olup, bu farklara rağmen ölçümler arasında yüksek düzeyde tutarlılık olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$, %95 GA sunulmamış).

İkinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki Zürih hipofiz skorları karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,789$ olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemci içi ölçümler arasında iyi düzeyde bir uyuma işaret etmektedir. Wilcoxon

eşleştirilmiş sıra testi sonuçlarına göre gözlemci içinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -1,565$, $p = 0,118$). ICC değeri 0,790 olup ölçümler arası tutarlılığın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$).

Her iki gözlemciye ait koronal T2 AG'deki Zürih hipofiz skorları karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,774$ olarak hesaplanmış ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu değer, iki gözlemcinin ölçümleri arasında iyi düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucunda gözlemciler arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($Z = -4,147$, $p < 0,001$). Bu bulgu, ölçümler arasında sistematik bir fark olabileceğini düşündürmektedir. ICC değeri 0,786 olup, gözlemciler arası ölçümlerin iyi düzeyde tutarlı olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$).

Her iki gözlemciye ait kontrastlı koronal T1 AG'deki Zürih hipofiz skorları karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,798$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonuçları, gözlemciler arasında anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur ($Z = -4,734$, $p < 0,001$). Tutarlılık analizi sonucunda elde edilen ICC değeri 0,766 olup bu değer, ölçümler arasında iyi düzeyde bir tutarlılık olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$).

Tablo 4.4. Zürih hipofiz skoru değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri

	Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı	Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi	ICC (Intraclass Correlation Coefficient)
Birinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,886$ $p < 0,001$	$Z = -2,359$ $p = 0,018$	$ICC = 0,888$ $p < 0,001$
İkinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,789$ $p < 0,001$	$Z = -1,565$ $p = 0,118$	$ICC = 0,79$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T2 ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,774$ $p < 0,001$	$Z = -4,147$ $p < 0,001$	$ICC = 0,786$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T1 K+ ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,798$ $p < 0,001$	$Z = -4,734$ $p < 0,001$	$ICC = 0,766$ $p < 0,001$

Zürih hipofiz skoru değerlendirmelerinde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası uyum genellikle yüksek düzeyde bulunmuştur. Birinci gözlemcinin ölçümleri arasında tutarlılık diğerine kıyasla daha yüksek olup, ikinci gözlemcinin ölçümleri arasında daha belirgin farklar gözlenmiştir. Gözlemciler arası kıyaslamalarda uyum genellikle iyi düzeydedir, ancak bazı karşılaştırmalarda

Wilcoxon testi anlamlı farklara işaret etmektedir. Bu durum, eğitim, deneyim ya da yorum farklarından kaynaklanabilecek sistematik farklılıkları düşündürmektedir. ICC değerlerinin tüm karşılaştırmalarda 0,75'in üzerinde olması, Zürih skorlamasının genel olarak güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Birinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki Knosp sınıflamasındaki evrelemeler karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,921$ olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemcinin kendi ölçümleri arasında çok yüksek düzeyde kategorik bir uyuma işaret etmektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucunda ölçümler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($Z = -1,110$, $p = 0,267$). Bu bulgu, skorlamada sistematik bir kaymanın olmadığını göstermektedir. Tutarlılık açısından elde edilen ICC değeri 0,931 olup ($p < 0,001$), ölçümler arasında mükemmele yakın bir tutarlılık olduğunu ortaya koymaktadır.

İkinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki Knosp sınıflamasındaki evrelemeler karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,937$ olup oldukça yüksek düzeyde bir uyumu ifade etmektedir ($p < 0,001$). Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı değildir ($Z = -1,025$, $p = 0,305$). Bu da gözlemci içinde Knosp sınıflamasının değerlendirmesinde sistematik bir fark olmadığını göstermektedir. ICC değeri 0,937 olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$) ve gözlemci içi mükemmele yakın düzeyde bir ölçüm tutarlılığına işaret etmektedir.

Her iki gözlemciye ait koronal T2 AG'deki Knosp sınıflamasındaki evrelemeler karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,839$ olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemciler arasında iyi düzeyde bir kategorik uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı bir farka işaret etmektedir ($Z = -5,748$, $p < 0,001$). Bu fark, gözlemcilerin bazı olguları sistematik olarak farklı şekilde değerlendirebildiğini göstermektedir. ICC değeri 0,856 olup ($p < 0,001$), gözlemciler arası koronal T2 AG'deki ölçümlerde yüksek düzeyde tutarlılık olduğunu göstermektedir.

Her iki gözlemciye ait kontrastlı koronal T1 AG'deki Knosp sınıflamasındaki evrelemeler karşılaştırıldığında, ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,848$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer,

gözlemciler arasında yüksek düzeyde uyum olduğunu göstermektedir, Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucunda anlamlı bir fark saptanmıştır ($Z = -6,036$, $p < 0,001$). Bu durum, ölçümler arasında sistematik bir farklılık olduğunu düşündürmektedir. ICC değeri 0,866 olup ($p < 0,001$), ölçümler arasında oldukça yüksek düzeyde tutarlılık bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 4.5. Knosp sınıflaması değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri

	Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı	Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi	ICC (Intraclass Correlation Coefficient)
Birinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,921$ $p < 0,001$	$Z = -1,11$ $p = 0,267$	ICC= 0,931 $p < 0,001$
İkinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,937$ $p < 0,001$	$Z = -1,025$ $p = 0,305$	ICC= 0,937 $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T2 ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,839$ $p < 0,001$	$Z = -5,748$ $p < 0,001$	ICC= 0,856 $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T1 K+ ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,848$ $p < 0,001$	$Z = -6,036$ $p < 0,001$	ICC= 0,866 $p < 0,001$

Knosp sınıflamasına göre yapılan değerlendirmelerinde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası uyum oldukça yüksektir. Gözlemciler arasında T2 ve kontrastlı T1 AG'deki ölçümlerin karşılaştırmasında anlamlı farklar tespit edilmiştir, bu da skorlamada subjektif farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ICC değerlerinin tüm karşılaştırmalarda 0,85'in üzerinde olması, Knosp sınıflamasına göre yapılan değerlendirmenin güvenilir ve tekrar edilebilir olduğunu ortaya koymaktadır.

Kategorik değişkenlerden optik yol basısı: temas yok, lezyon optik yola bitişik ama bası yok, lezyon optik yolda yer değişikliğine neden olacak şekilde basıyor olarak sınıflandırılıp değerlendirilmiştir.

Birinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı T1 AG'deki optik yol basısı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,924$ olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu durum, ölçümler arasında çok yüksek düzeyde kategorik uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucunda ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($Z = -1,698$, $p = 0,090$). Bu, skorlamada sistematik bir fark olmadığını düşündürmektedir. Tutarlılık yönünden hesaplanan ICC değeri

0,955 olup ($p < 0,001$), gözlemcinin ölçümleri arasında mükemmele yakın bir tutarlılık sergilendiğini göstermektedir.

İkinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki optik yol basısı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,815$ olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemci içi yüksek düzeyde kategorik uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı bulunmuştur ($Z = -2,353$, $p = 0,019$). Bu bulgu, gözlemci içinde sistematik bir fark olabileceğini düşündürmektedir. ICC değeri 0,939 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$), bu da gözlemci içi ölçümler arasında çok yüksek düzeyde tutarlılık olduğunu göstermektedir.

Her iki gözlemcinin koronal T2 AG'de yaptığı optik yol basısı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,877$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemciler arasında çok yüksek düzeyde bir uyum olduğunu göstermektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı bir fark göstermemiştir ($Z = -0,447$, $p = 0,655$). Bu, iki gözlemcinin skorlamaları arasında sistematik bir fark olmadığını göstermektedir. ICC değeri 0,947 olup ($p < 0,001$), gözlemciler arasında T2 AG'lerde çok yüksek düzeyde tutarlılık olduğunu göstermektedir.

Her iki gözlemcinin kontrastlı koronal T1 AG'de yaptığı optik yol basısı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,790$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemcilerin ölçümleri arasında yüksek düzeyde uyuma işaret etmektedir, ancak gözlemcilerin T2 AG'deki ölçümleri arasındaki uyuma kıyasla daha düşüktür. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı fark göstermemektedir ($Z = -1,219$, $p = 0,223$). Bu bulgu, ölçümler arasında belirgin bir sistematik fark bulunmadığını göstermektedir. ICC değeri 0,920 olup ($p < 0,001$), gözlemciler arasında oldukça yüksek düzeyde tutarlılık bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.6. Optik yol basısı değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri

	Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı	Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi	ICC (Intraclass Correlation Coefficient)
Birinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,924$ $p < 0,001$	$Z = -1,698$ $p = 0,09$	$ICC = 0,955$ $p < 0,001$
İkinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,815$ $p < 0,001$	$Z = -2,353$ $p = 0,019$	$ICC = 0,939$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T2 lm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,877$ $p < 0,001$	$Z = -0,447$ $p = 0,655$	$ICC = 0,947$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T1 K+ lm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,79$ $p < 0,001$	$Z = -1,219$ $p = 0,223$	$ICC = 0,92$ $p < 0,001$

Optik yol basısı değerlendirmelerinde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası uyum oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur. Birinci gözlemcinin ölçümleri arasında tutarlılık ($\kappa = 0,924$, $ICC = 0,955$) zellikle dikkate değerdir. İkinci gözlemcinin iç tutarlılığı da yüksek olmakla birlikte birinci gözlemciye göre biraz daha düşüktür. İkinci gözlemcinin, gözlemci içi yaptığı karşılaştırmalarda Wilcoxon testine göre bazı ölçümlerde anlamlı fark gözlenmiş, bu da değerlendirmede sınırlı düzeyde öznel farklar olabileceğini düşündürmektedir. Tüm ICC değerlerinin 0.90'ın üzerinde olması, bu parametrenin değerlendirildiği skorlamaların oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir.

İkinci analiz grubunda, operasyondan sonraki 6. ay ve sonrasına ait MRG'lerde rezidü varlığı ile rezidü lokalizasyonu kategorik değişkenlerine bakılmıştır. Tablo 4.7'de bu kategorik değişkenlere ait sayısal veriler mevcuttur.

Birinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki rezidü varlığına yönelik değerlendirmeler arasında orta düzeyde kategorik uyum saptanmıştır. Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,513$ olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucuna göre, iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($Z = -0,421$, $p = 0,674$). Tutarlılık analizi sonucunda elde edilen ICC değeri 0,852 olup ($p < 0,001$) gözlemcinin iki ölçümünün sürekli değişkenler açısından oldukça tutarlı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, kategorik tutarlılığın orta düzeyde olmasına rağmen ölçümlerin büyüklük açısından yüksek düzeyde paralel olduğunu göstermektedir.

İkinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki rezidü varlığına yönelik değerlendirmeler arasında çok yüksek düzeyde uyum gözlenmiştir. Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,950$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur ($Z = -1,414$, $p = 0,157$). ICC değeri 0,951 olup ($p < 0,001$), bu ölçümlerin sürekli değerler açısından mükemmel düzeyde uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, gözlemcinin kendi içinde yüksek düzeyde tutarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.7. Analiz grubu 2'de bakılan kategorik değişkenlere ait sayısal veriler

		Değerlendirdiği Tetkik Sayısı			
		Birinci Gözlemcinin T2	Birinci Gözlemcinin T1 K+	İkinci Gözlemcinin T2	İkinci Gözlemcinin T1 K+
Rezidü Varlığı	Rezidü lezyon seçilemiyor	34	36	25	23
	Rezidü lezyon seçilebiliyor ama net değil	8	0	0	0
	Rezidü lezyon net seçilebiliyor	108	114	125	127
Rezidü Lokalizasyonu	Rezidü seçilemiyor	34	36	25	23
	Sella sağ kesimde	24	24	24	26
	Sella sol kesimde	30	28	38	38
	Sellada bilateral	5	2	6	5
	Sella santralinde	3	3	4	4
	Gros lezyon	54	57	53	54

Her iki gözlemciye ait koronal T2 AG'deki rezidü varlığı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,422$ olarak bulunmuş ve anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, kategorik olarak düşük-orta düzeyde bir uyuma işaret etmektedir. Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi sonucu istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir ($Z = -3,365$, $p = 0,001$). Bu fark, gözlemcilerin aynı olguları farklı şekilde sınıflandırma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. ICC değeri 0,748 olup ($p < 0,001$), ölçümlerin büyüklük düzeyinde iyi sınırında tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

Her iki gözlemciye ait kontrastlı koronal T1 AG'deki rezidü varlığı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında gözlemciler arasında daha yüksek düzeyde uyum gözlenmiştir. Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,687$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi

sonuçlarına göre ölçümler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($Z = -3,357$, $p = 0,001$). Bu durum, bazı vakalarda sistematik bir kaymanın veya yorum değişikliğinin olduğunu düşündürmektedir. ICC değeri 0,704 olup ($p < 0,001$), gözlemciler arasındaki ölçümlerde sürekli değişken düzeyinde kabul edilebilir ancak sınıra yakın bir tutarlılık olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Rezidü varlığı değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri

	Ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı	Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi	ICC (Intraclass Correlation Coefficient)
Birinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,513$ $p < 0,001$	$Z = -0,421$ $p = 0,674$	$ICC = 0,852$ $p < 0,001$
İkinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,95$ $p < 0,001$	$Z = -1,414$ $p = 0,157$	$ICC = 0,951$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T2 ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,422$ $p < 0,001$	$Z = -3,365$ $p = 0,001$	$ICC = 0,748$ $p < 0,001$
Her iki gözlemcinin T1 K+ ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,687$ $p < 0,001$	$Z = -3,357$ $p = 0,001$	$ICC = 0,704$ $p < 0,001$

Rezidü lezyon lokalizasyonu: rezidü seçilemiyor, sella sağ kesimde, sella sol kesimde, sellada bilateral, sella santralinde, gross lezyon olarak sınıflandırılıp değerlendirilmiştir.

Birinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki rezidü lezyon lokalizasyonuna yönelik yapılan değerlendirmeler arasında çok yüksek düzeyde kategorik uyum gözlenmiştir. Unweighted Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,902$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, sınıflar arasında ağırlıklandırma yapılmadan dahi iki ölçüm arasındaki güçlü tutarlılığı ortaya koymaktadır. McNemar-Bowker simetriklik testi sonucu anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2(10) = 7,000$, $p = 0,221$), bu da ölçümler arasında istatistiksel olarak belirgin bir sistematik fark olmadığını göstermektedir. Bu bulgular, birinci gözlemcinin rezidü lokalizasyonuna yönelik değerlendirmelerinde yüksek iç tutarlılığa sahip olduğunu göstermektedir.

İkinci gözlemciye ait koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'deki rezidü lezyon lokalizasyonuna yönelik yapılan değerlendirmeler karşılaştırıldığında Fleiss' Kappa değeri $\kappa = 0,973$ olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu çok yüksek kappa değeri, gözlemci içinde neredeyse tam uyum olduğunu

göstermektedir. McNemar-Bowker testi sonucu anlamlı bulunmamıştır [$\chi^2(10) = 3,000$, $p = 0,223$], bu da sistematik bir fark olmadığını göstermektedir.

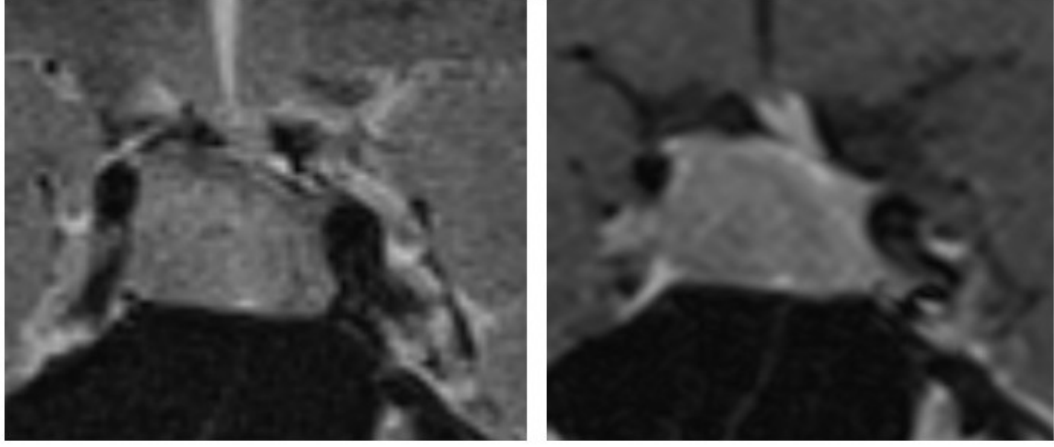
Her iki gözlemciye ait koronal T2 AG'de rezidü lezyon lokalizasyonuna yönelik değerlendirmeler karşılaştırıldığında Fleiss' Kappa değeri $\kappa = 0,797$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu değer, çok kategorili ve çoklu gözlemci değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir uyum katsayısıdır ve bu bağlamda iyi düzeyde uyumu göstermektedir. McNemar-Bowker testi sonucunda simetriklik açısından anlamlı bir fark saptanmıştır [$\chi^2(10) = 14,619$, $p = 0,041$]. Bu sonuç, gözlemcilerin bazı lokalizasyon sınıflarında tutarsızlık yaşadığını göstermektedir. Özellikle gros lezyon ve bilateral yerleşimli rezidülerde değerlendirme farklılıkları dikkate değerdir.

Her iki gözlemciye ait kontrastlı koronal T1 AG'de rezidü lezyon lokalizasyonuna yönelik değerlendirmeler karşılaştırıldığında Fleiss' Kappa değeri $\kappa = 0,725$ olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) ve yüksek düzeyde kategorik uyumu göstermektedir. Ancak, McNemar-Bowker testi anlamlı çıkmıştır [$\chi^2(10) = 25,667$, $p = 0,002$], bu da gözlemciler arasında simetrik olmayan dağılımlar olduğunu ve bazı lokalizasyonlarda sistematik farklılık bulunduğunu göstermektedir. Bu sonuç, ikinci gözlemcinin kontrastlı T1 AG'deki ölçümleri arasında genel olarak yüksek uyum olsa da özellikle bazı lokalizasyonlarda değerlendirme farklılığı oluştuğunu göstermektedir.

Tablo 4.9. Rezidü lezyon lokalizasyonu değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ve tutarlılık analizleri

	Unweighted Cohen's Kappa katsayısı	McNemar Bowker testi
Birinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,902$ $p < 0,001$	$\chi^2(10) = 7,000$ $p = 0,221$
İkinci gözlemcinin T2 ile T1 K+ uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,973$ $p < 0,001$	$\chi^2(10) = 3,000$ $p = 0,223$
Her iki gözlemcinin T2 ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,797$ $p < 0,001$	$\chi^2(10) = 14,619$ $p = 0,041$
Her iki gözlemcinin T1 K+ ölçüm uyum ve tutarlılığı	$\kappa = 0,725$ $p < 0,001$	$\chi^2(10) = 25,667$ $p = 0,002$

5. OLGULAR

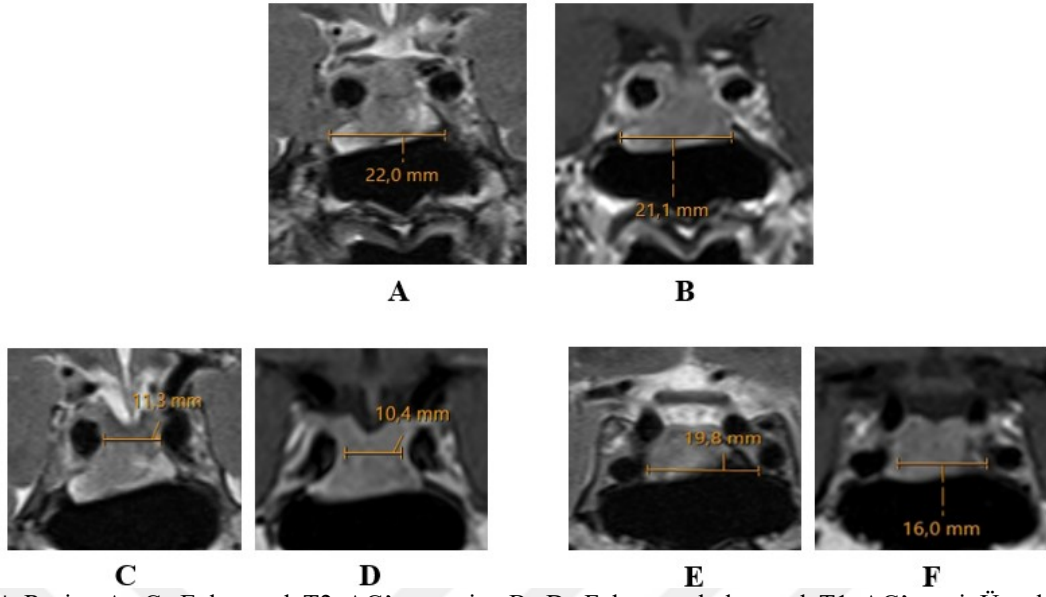


A

B

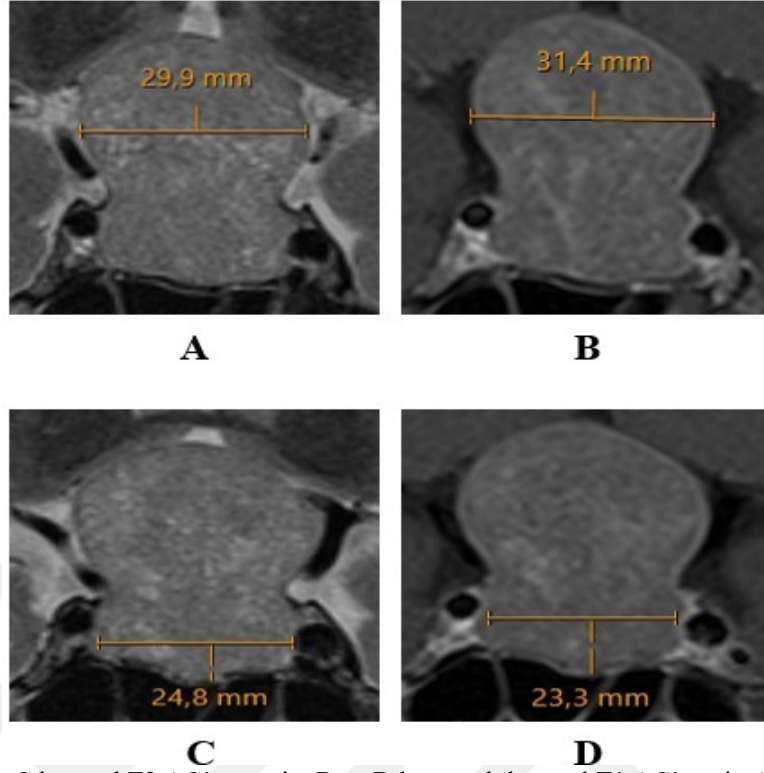
* Şekil A koronal T2 AG'ye, şekil B kontrastlı koronal T1 AG'ye ait. Birinci gözlemci T2 AG'de lezyon seçilebiliyor ama net değil; kontrastlı T1 AG' de ise lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor olarak değerlendirme yapmış. İkinci gözlemci ise her iki görüntüyü de lezyon var ve sınırları net seçilebiliyor olarak değerlendirmiş.

Şekil 5.1. Olgular 1



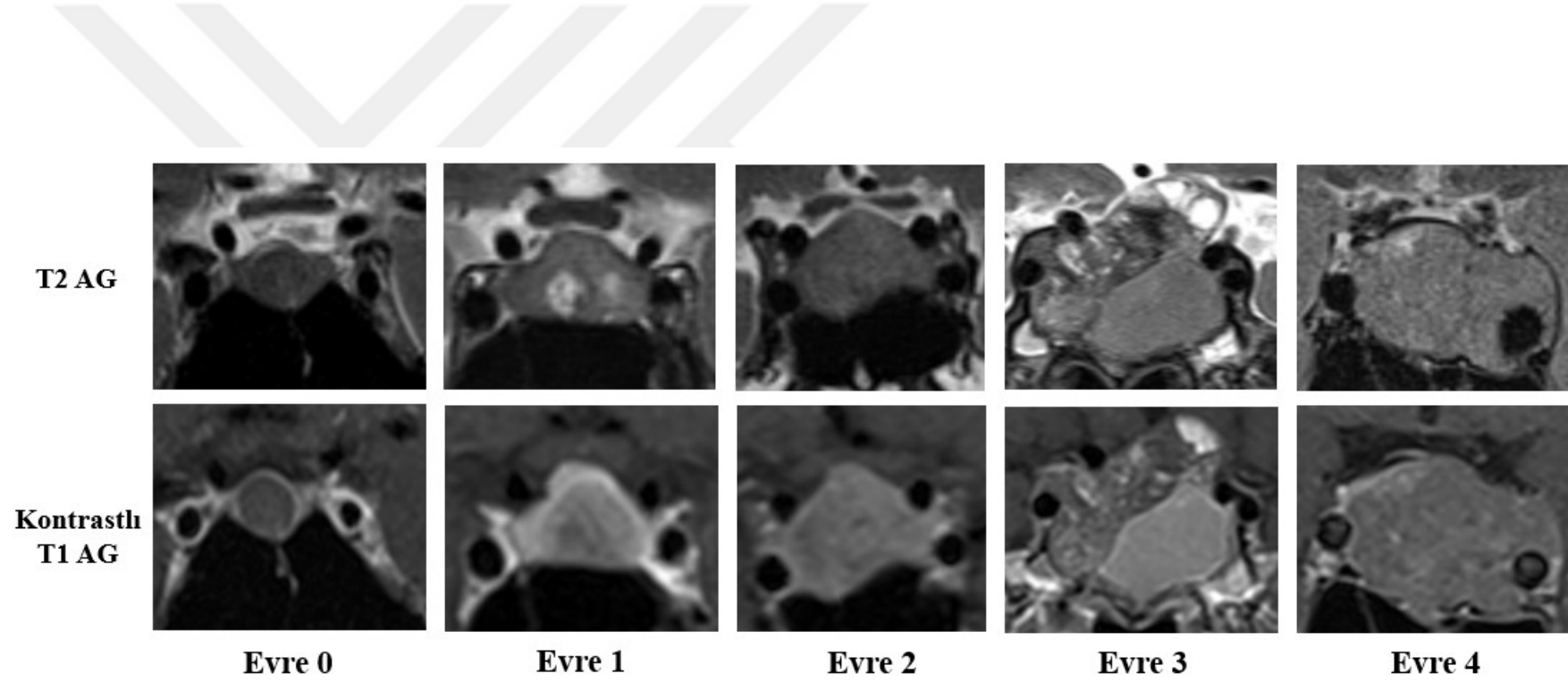
* Resim A, C, E koronal T2 AG'ye, resim B, D, F kontrastlı koronal T1 AG'ye ait.Üstteki görüntülerde makroadenomun en büyük horizontal uzunluk ölçümleri hem T2 hem de kontrastlı T1 AG'de her iki gözlemci tarafından benzer şekilde yapılmıştır. Alttaki görüntülerde İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümleri yapılırken gözlemcilerin horizontal alt segment belirlemede birbirinden farklı yaklaşımlar benimsemiş olduğu görülmektedir. Bundan dolayı da her iki gözlemci T2 AG'de farklı Zürih skoru evrelemesi yapmıştır.

Şekil 5.2. Olgular 2



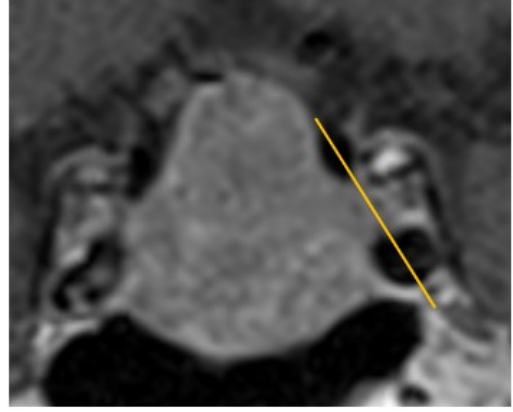
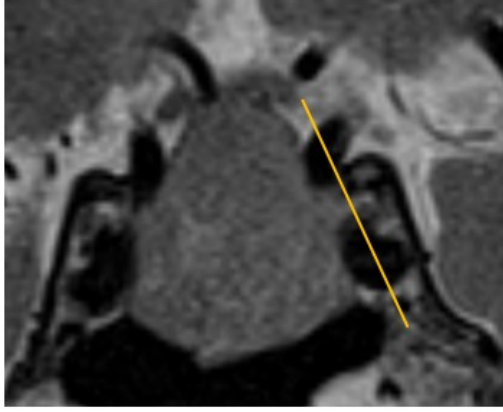
* Resim A ve C koronal T2 AG'ye, resim B ve D kontrastlı koronal T1 AG'ye ait. Aynı olguya ait üstteki görüntülerde en büyük horizontal uzunluk T2 AG'de 30 mm; kontrastlı T1 AG'de 31 mm ölçüldü. Altındaki görüntülerde ise İKA horizontal kavernoöz segmentler arası en kısa mesafe T2 AG'de 25 mm; kontrastlı T1 AG'de ise 23 mm ölçüldü. Bu ölçümler sonrası Zürih hipofiz skoru T2 AG'de grade 2; kontrastlı T1 AG'de ise grade 3 olarak tanımlandı.

Şekil 5.3. Olgular 3



*Her iki gözlemcinin Knosp sınıflamasına göre gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum gösterdiği hastalara ait T2 ve kontrastlı T1 AG'ler

Şekil 5.4. Olgular 4

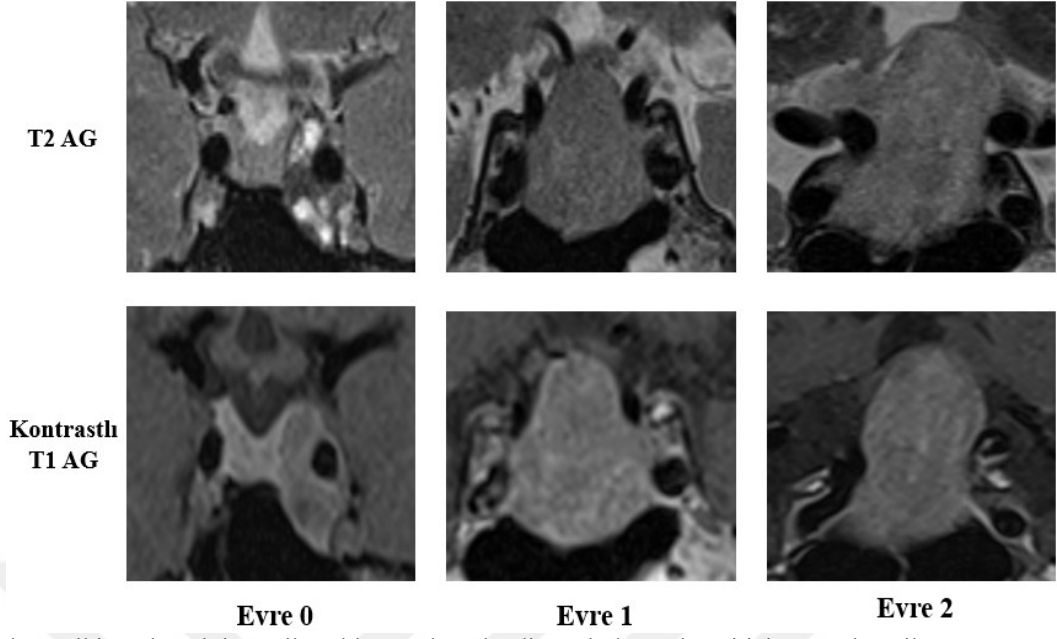


A

B

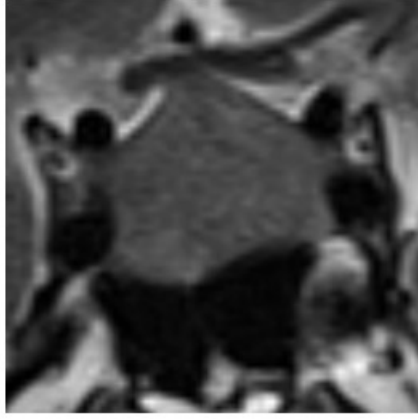
* Resim A koronal T2 AG'ye, resim B kontrastlı koronal T1 AG'ye ait. Aynı hastanın Knosp sınıflamasına göre incelemesinde: Birinci gözlemci T2 AG'de evre 1, kontrastlı T1 AG'de evre 2 olarak değerlendirirken; ikinci gözlemci her iki görüntülemeye de hastayı evre 2 olarak yorumlamış.

Şekil 5.5. Olgular 5

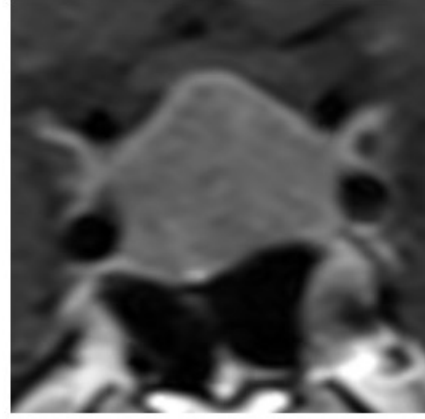


* Her iki gözlemcinin optik yol basısı değerlendirmesinde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum gösterdiği hastalara ait T2 ve kontrastlı T1 AG'ler

Şekil 5.6. Olgular 6



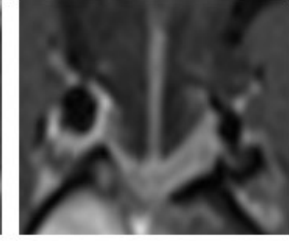
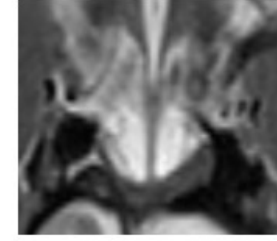
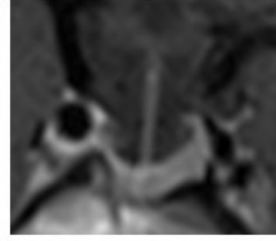
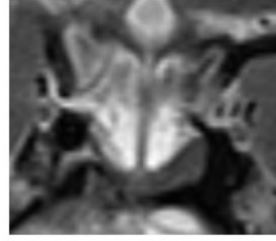
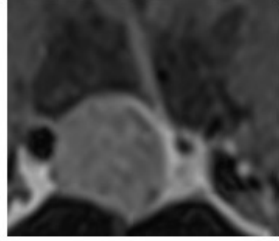
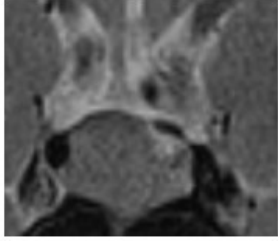
A



B

* Resim A koronal T2 AG'ye, resim B kontrastlı koronal T1 AG'ye ait. Aynı hastaya ait optik yol basısı değerlendirmesinde birinci gözlemci her iki görüntüde de evre 1 değerlendirmesi yaparken; ikinci gözlemci T2 AG'de evre 1, kontrastlı T1 AG'de evre 2 olarak yorumlamış.

Şekil 5.7. Olgular 7



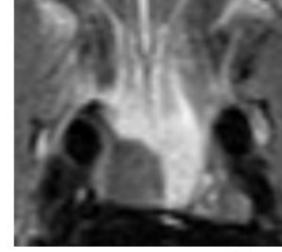
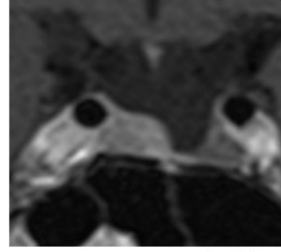
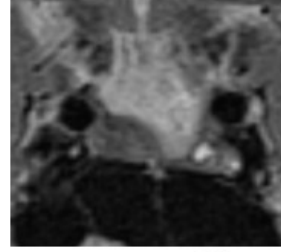
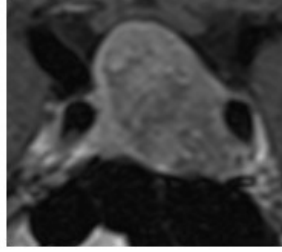
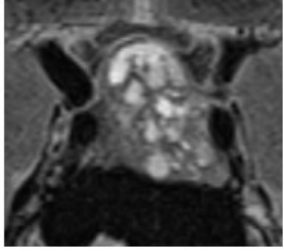
Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk
MRG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait
ikinci MRG

* Aynı hastaya ait görüntülerde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum mevcut. Her iki gözlemci de postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk ve ikinci MRG'de hem T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de rezidü lezyon seçilemiyor değerlendirmesini yapmış

Şekil 5.8. Olgular 8



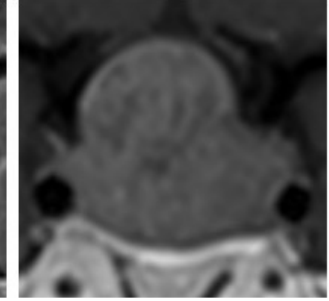
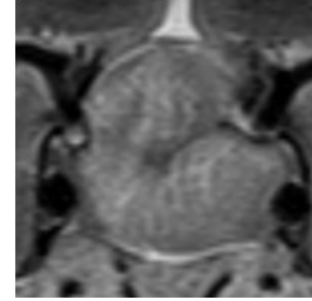
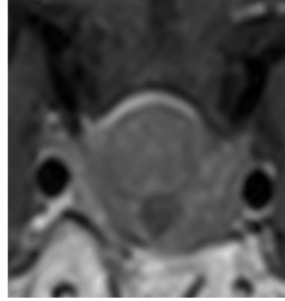
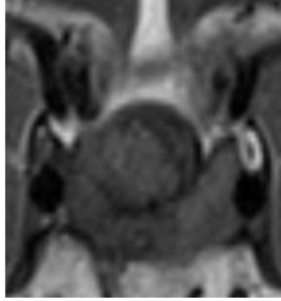
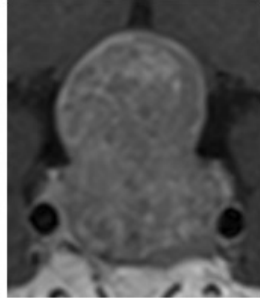
Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk
MRG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait
ikinci MRG

* Aynı hastaya ait görüntülerde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum mevcut. Her iki gözlemci de postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk ve ikinci MRG’de hem T2 AG’de hem de kontrastlı T1 AG’de rezidü lezyon net seçilebiliyor ve sella sol kesiminde yerleşimli yorumunda bulunmuş.

Şekil 5.9. Olgular 9



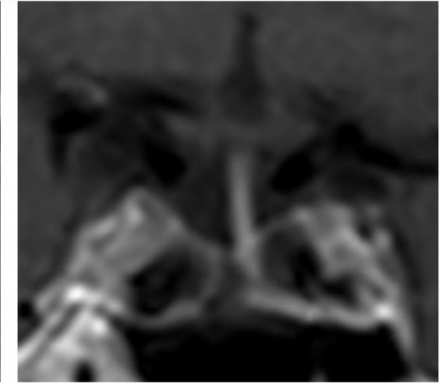
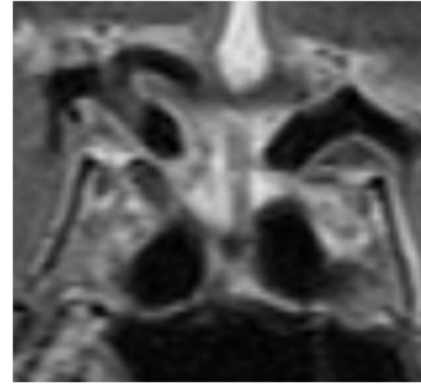
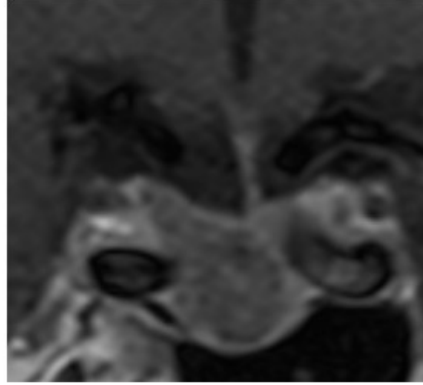
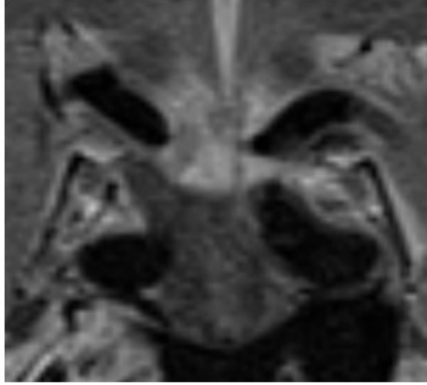
Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk
MRG

Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait
ikinci MRG

* Aynı hastaya ait görüntülerde gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum mevcut. Her iki gözlemci de postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk ve ikinci MRG'de hem T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de rezidü lezyon net seçilebiliyor gros lezyon yorumunda bulunmuş.

Şekil 5.10. Olgular 10

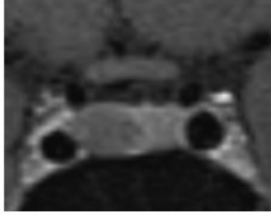
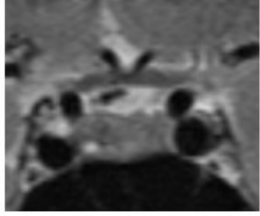


Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG

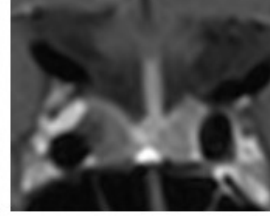
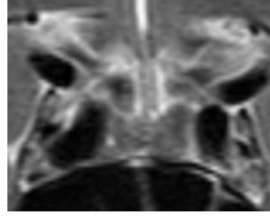
Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk MRG

* Aynı olguya ait görüntülerde birinci gözlemci postoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG'lerde rezidü lezyon seçilemiyor yorumunda bulunurken ikinci gözlemci T2 ve kontrastlı T1 AG'de lezyon net seçilebiliyor ve sella sağ kesiminde yerleşimli yorumunda bulunmuş.

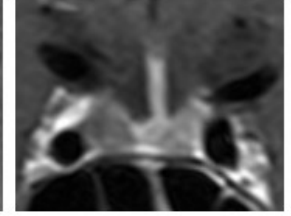
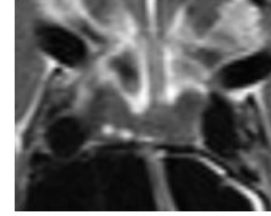
Şekil 5.11. Olgular 11



Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG



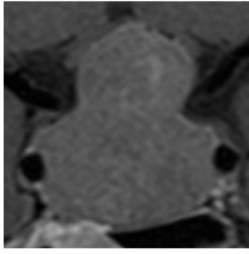
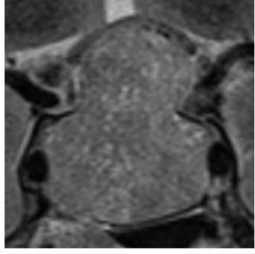
Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk
MRG



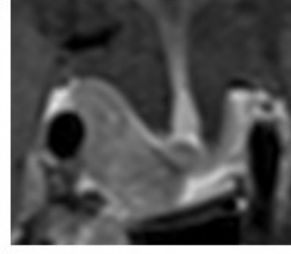
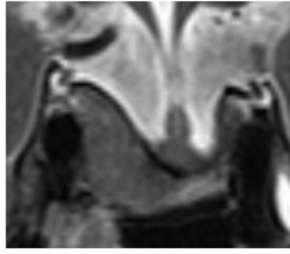
Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait
ikinci MRG

* Birinci gözlemci postoperatif ilk ve ikinci MRG'ye ait T2 AG'lerde rezidü seçilebiliyor ama net değil, kontrastlı T1 AG'de ise rezidü lezyon net seçilebiliyor yorumunda bulunmuş. İkinci gözlemci ise hem T2 hem de kontrastlı T1 AG'de rezidü lezyon net seçilebiliyor demiş. Her iki gözlemci de rezidü lokalizasyonunu sella sağ kesimi olarak tariflemiş.

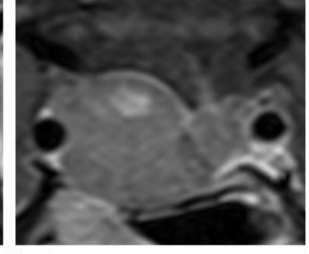
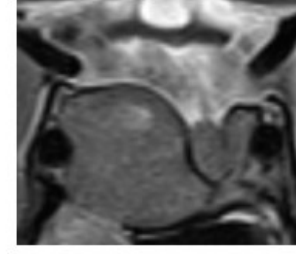
Şekil 5.12. Olgular 12



Preoperatif T2 ve kontrastlı T1 AG



Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait ilk
MRG



Postoperatif 6. ay ve sonrasına ait
ikinci MRG

* Birinci gözlemci postoperatif ilk MRG'de rezidü lokalizasyonunu T2 AG'de bilateral sella yerleşimli, kontrastlı T1'de gros lezyon olarak tariflemiş. Aynı MRG'de ikinci gözlemci her iki sekansta da lokalizasyonu bilateral sella yerleşimli olarak değerlendirmiştir. Postoperatif ikinci MRG'de birinci gözlemci her iki sekansta da lokalizasyonu gros lezyon olarak tanımlarken, ikinci gözlemci T2 AG'de bilateral sella yerleşimli, kontrastlı T1 AG'de ise gros lezyon olarak belirtmiştir.

Şekil 5.13. Olgular 13

6. TARTIŞMA

Hipofiz MRG, hipofiz adenomlarının tanı ve takibinde klinik pratikte en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Genellikle kontrastlı olarak gerçekleştirilen bu görüntülemede kontrast madde olarak GBKM kullanılmaktadır. Görüntülemede GBKM kullanımının avantajları olduğu gibi bazı riskleri ve dezavantajları da mevcuttur. GBKM kullanımı maliyeti artırır, görüntüleme süresini uzatır, hastalara intravenöz enjeksiyon yapılmasını gerektirir. Enjeksiyon sonrası lokal ısı değişikliği veya ağrı, bulantı-kusma, baş ağrısı, parestezi ve baş dönmesi gibi çoğu hafif olan yan etkilerinin yanı sıra alerjik reaksiyonlar, nefrojenik sistemik fibrozis gibi daha ciddi yan etkileri mevcuttur (8). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda GBKM'ye tekrarlayan maruziyetlerin beyinde dentat nükleusta ve globus pallidusta, kemikte klinik önemi henüz tam olarak bilinmeyen gadolinyum birikimine neden olabileceği belirtilmektedir (52–54). GBKM kullanılmaya başlandığı ilk günden beri tüm dünyada 800 milyondan fazla kontrastlı MRG gerçekleştirilmiş olup dünya genelinde halen yıllık yaklaşık 60 milyon kontrastlı MRG yapılmaktadır (55). Bu görüntülemelerde yıllık toplamda 8 milyon litreden fazla kontrast madde kullanılmaktadır (54). GBKM ile yapılan görüntülemeden birkaç saat sonra kontrast bileşenlerinin metabolize edilmeden vücuttan atıldığı düşünüldüğünde dünya genelinde bu kadar yüksek hacimde GBKM kullanımının ardından bu atıkların kanalizasyon sistemleri aracılığıyla doğal ekosisteme karışarak çevre kirliliği oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (9,10).

Hipofiz adenomlu hastalarda görüntüleme takiplerinin uzun yıllar devam etmesi ve hatta ömür boyu sürebilmesi göz önüne alındığında takip görüntülemelerde GBKM kullanımının tüm bu dezavantajları ve riskleri taşıdığı bilinmelidir. Bundan dolayı da son yıllarda literatürde özellikle hipofiz makroadenomlu hastalarda, hasta tedavi olsun ya da olmasın yapılan takip MRG'lerde GBKM kullanımının gerekliliği sorgulanmaktadır. Biz de bu çalışmamızda hem opere olan hem de opere olmayan makroadenomlu hastaların takip MRG'lerinde GBKM kullanımının katkısını ve gerekliliğini araştırmayı amaçladık.

Literatürde hipofiz makroadenomlu hastalarda izlemde kontrast madde gerekliliğini sorgulayan birkaç adet çalışma vardır. Alali ve ark. çalışmalarında hipofiz MRG ile takipli opere olmayan makroadenomlu hastaların görüntülerini incelemişlerdir. Birinci gözlemci lezyonların kraniokaudal boyutunu, Knosp sınıflaması ile kavernoöz sinüs invazyonunu, optik yol basısını birbirinden ayrı olarak hem koronal T2 AG ile hem de kontrastlı T1 AG ile değerlendirmiş olup daha sonrasında bu değerlendirmeye ek olarak gözlemciler arası uyumu analiz etmek için daha sınırlı sayıda hastadan oluşan bir alt grupta aynı parametreler sadece T2 AG'ler ile daha deneyimli olan ikinci bir gözlemci tarafından ölçülmüştür. Çalışma sonucunda opere olmayan makroadenomların izleminde kontrastsız MRG'nin yeterli olabileceğini öne sürmüşlerdir (7).

Bladowska ve ark. hipofiz adenomu nedeniyle opere olan hastaların postoperatif hipofiz MRG'lerinde hipofiz bezinin ve konturlarının seçilebilirliğini, infundibulum, optik kiazma, rezidü lezyon varlığını ve konturlarını hem koronal T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de iki bağımsız gözlemci aracılığıyla analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda postoperatif görüntülemelerde T2 ve kontrastlı T1 AG'nin birbirini tamamlayıcı bilgiler sunduğuna; ancak nefrojenik sistemik fibrozis açısından yüksek risk taşıyan hastalarda T2 AG'nin yeterli bir alternatif oluşturabileceğine kanaat getirmişlerdir (43).

Villemaire ve ark. hem opere hem de opere olmayan nonfonksiyonel makroadenomların takip hipofiz MRG'lerini incelemişler. Çalışmalarında birinci gözlemci opere olan-olmayan tüm hastalarda adenomun en büyük çapını, bu çapa dik olan ikinci aksın uzunluğunu hem koronal T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de ayrı ayrı ölçmüş ve sonrasında gözlemciler arası değişkenliği değerlendirmek amacıyla daha sınırlı sayıda hastadan oluşan bir alt grup iki bağımsız nöroradyolog tarafından incelenmiştir. İzlem sürecinde lezyonların stabil kalıp kalmadığı, progresyon veya regresyon varlığı her iki sekansta ayrı ayrı değerlendirilmiş ve sekanslar arasındaki uyum istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak ise GBKM'nin nonfonksiyonel makroadenomlarda yalnızca ilk postoperatif MRG'de ve agresif seyreden ya da nüks eden lezyonların takibinde kullanılmasını önermişlerdir (56).

Nakasu ve ark. prospektif olarak yaptığı çalışmada hipofiz adenomu nedeniyle opere olan hastalarda, koronal spin eko T1 ve hızlı spin eko (FSE) T2 AG'lerle postoperatif normal anatomik yapıların konturlarını, sıvı koleksiyonlarını, implante materyalleri, kitle lezyonlarını, granülasyon dokusunu ve adenomu değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak kontrastsız T1 ağırlıklı ve FSE T2 AG'lerin kombinasyonu hipofiz cerrahisinden sonra kontrast madde kullanımını azaltabilir demişlerdir (57).

Bizim çalışmamızda opere olan ve opere olmayan makroadenomlu olguların hipofiz MRG'leri incelendi. Opere olmayan olgularda lezyon varlığı, en büyük kraniokaudal ve horizontal uzunluklar, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe, Zürih hipofiz skoru, Knosp sınıflaması, optik yol basısı; opere olan hastalarda rezidü varlığı ve rezidü lokalizasyonu biri daha deneyimli olmak üzere iki gözlemci tarafından hem koronal T2 hem de kontrastlı T1 AG'de birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Opere olmadan izlem yapılan hastaların değerlendirildiği önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda hastaların tümü her iki gözlemci tarafından değerlendirilmiş ve tüm hastaların değerlendirmesinde koronal T2 ve koronal kontrastlı T1 AG'deki ölçümlerde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası istatistiksel analiz yapılmıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak opere olmayan hastalarda İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe, Zürih hipofiz skorunun ölçümünde kontrast madde gerekliliği ilk defa araştırılmıştır. Ayrıca opere olan hastalarda özellikle 6. ay ve sonrasındaki geç dönem MRG izleminde rezidü varlığı ve lokalizasyonunu değerlendirmesinde kontrast madde gerekliliği bildiğimiz kadarıyla ilk defa sorgulanmaktadır.

Opere olmayan hastalarda lezyon varlığı değerlendirmesinde her iki gözlemci de koronal T2 ağırlıklı görüntülerde 267 MRG'nin tamamında lezyonu saptamıştır. Birinci gözlemci 6 olguda "lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil" şeklinde değerlendirme yaparken, ikinci gözlemci sadece 1 olguda "lezyon seçilebiliyor ancak sınırları net değil" şeklinde değerlendirme yapmıştır. Bunun dışında tüm vakalarda T2 AG'de lezyon görülmüş ve hiçbir vakada lezyonun kontrastlı T1 AG'de görülüp T2 AG'de görülemediği olmamıştır. Bu sonuç, opere olmayan makroadenomların takibinde kontrast kullanmaksızın da kitle varlığının güvenle tespit edilebileceğini göstermektedir.

En büyük kraniokaudal ve horizontal uzunluklarının T2 ve kontrastlı T1 AG'de yapılan ölçümlerinde gözlemci içi ve gözlemciler arası yapılan istatistiki analizler mükemmel düzeyde uyumludur. Kraniokaudal uzunluk ölçümlerinde T2 ve kontrastlı T1 AG arasındaki birinci gözlemcinin uyumu ICC=0,989 iken ikinci gözlemcinin uyumu ICC=0,981'dir. Bu bulgular Alali ve ark. (7) çalışmasındaki birinci gözlemcinin gözlemci içi uyum değeri olan ICC=0,96 ile örtüşmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda ikinci gözlemcinin kraniokaudal uzunlukta gözlemci içi ölçümlerinde istatistiki olarak küçük farklar mevcuttur. Çalışmamızda gözlemciler arasında T2 AG'de yapılan kraniokaudal uzunluk ölçümlerinde uyum ICC=0,981 olup mükemmeldir. Bu değer Alali ve ark. (7) ile Villemaire ve ark. (56) yaptığı çalışmalarda T2 AG'deki gözlemciler arası uyum değerleri olan ICC=0,95 ve ICC=0,98 ile benzerdir. Ancak Alali ve ark. (7) ile Villemaire ve ark. (56) yaptığı çalışmalarda seçilmiş daha sınırlı sayıda bir hasta grubunda T2 AG'de gözlemciler arası uyumu değerlendirmişken, bunlardan farklı olarak bizim çalışmamızda tüm hastalarda gözlemciler arası uyum değerlendirilmiştir. Çalışmamızda gözlemciler arasında kontrastlı T1 AG'de yapılan en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümleri arasındaki uyum ICC=0,986 olup mükemmeldir. Bu değer Villemaire ve ark. (56) seçilmiş daha sınırlı sayıda hasta alt grubunda yaptığı gözlemciler arası uyum değerlendirmesi ile benzerdir. Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda Bland Altman analizi yapılmıştır. Bu analizde en büyük kraniokaudal uzunluk ölçümlerinin ortalamalarına göre nispeten geniş uyum sınırları mevcuttu.

Çalışmamızda ölçülen en büyük horizontal uzunluk, makroadenomun boyutunu yansıtan önemli parametrelerden biridir. Ayrıca bu ölçüm Serra ve ark. tarafından geliştirilen Zürih hipofiz skorlamasında, İKA horizontal kavernöz segmentleri arasındaki en kısa mesafe ile birlikte değerlendirilmekte ve skoru belirleyen başlıca bileşenlerdendir (40). Horizontal uzunluk ölçümlerimizde T2 AG ve kontrastlı T1 AG arasındaki birinci gözlemcinin gözlemci içi uyumu ICC=0,972 iken ikinci gözlemcinin gözlemci içi uyumu ICC=0,944 olup mükemmeldir. Çalışmamızda gözlemciler arasında T2 AG'de yapılan horizontal uzunluk ölçümlerinde uyum ICC=0,949 olup mükemmeldir. Bu değer Villemaire ve ark. (56) yaptığı çalışmadaki T2 sekansındaki gözlemciler arası uyum değeri olan

ICC=0,90 ile benzerdir. Kontrastlı T1 AG'de yapılan horizontal uzunluk ölçümlerimizin gözlemciler arası uyumu ICC=0,96 olup mükemmeldir. Bu değer Villemare ve ark. (56) yaptığı çalışmalardaki kontrastlı T1 AG'deki gözlemciler arası uyum değeri olan ICC=0,67'den yüksektir. Staartjes ve ark. Zürih hipofiz skorunu doğrulamak amacıyla yaptığı çok merkezli çalışmadaki gözlemciler arası uyum değeri olan ICC=0,964 ile benzerdir (58).

İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerimizde birinci gözlemcinin T2 ve kontrastlı T1 AG'deki gözlemci içi uyum değeri ICC=0,946 mükemmeldir. İkinci gözlemcinin T2 ve kontrastlı T1 AG'deki gözlemci içi uyum değeri ICC=0,923 mükemmeldir. Bland Altman analizlerinde her iki gözlemci gözlemci içi ölçümlerinde T2 AG'de, kontrastlı T1 AG'ye göre İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafeyi ortalama olarak daha fazla ölçmüştür (birinci gözlemcide ort. bias -1,060 iken ikinci gözlemcide -0,494'tü). Her iki gözlemcinin hem T2 hem de kontrastlı T1 AG'deki İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde gözlemciler arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir. Her iki sekansta da gözlemciler arası ICC uyum değerleri orta düzeydedir. Ve bunlara ek olarak çalışmamızda Bland Altman analizlerinde hem T2 hem kontrastlı T1 AG'deki İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa ölçüm ortalamasına göre çok geniş olan uyum sınırları mevcuttu. Kontrastlı T1 AG'de gözlemciler arası uyum değerimiz ICC=0,700 olup Serra ve ark. (40) tarafından yapılan çalışmada dört gözlemci arasında ICC=0,79, Staartjes ve ark. (58) tarafından yapılan çalışmada ise ICC=0,837 ölçülmüştür. Serra ve ark. (40) Zürih hipofiz skorunu kontrastlı T1-ağırlıklı volümetrik görüntüler kullanarak geliştirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 2-2,5 mm kesit kalınlığında kontrastlı koronal T1 sekansları kullanılmıştır. İKA'nın kavernöz segmentinde horizontal alt segmentin belirlenmesinde damar seyrinin sık varyasyon göstermesi ve kesit kalınlığımızın Serra ve ark.nın (40) çalışmasına göre daha fazla olması, ölçüme dahil edilen horizontal segment sınırının gözlemciler arası farklı olmasına ve gözlemciler arasında ortak bir görüş birliğinin sağlanamamasına neden olmuş olabilir.

Mooney ve ark. kavernöz sinüs invazyonunu öngörmede kullanılan, niteliksel değerlendirmeye dayanan Knosp sınıflamasında gözlemciler arası ve

gözlemci içi güvenilirliği araştırmışlardır. Altı bağımsız gözlemcinin katıldığı çalışmada kontrastlı MRG ile sınıflamanın güvenilirliğini test etmişlerdir. Sonuç olarak gözlemciler arası tutarlılığın görece zayıf olduğunu belirtmiş olup değerlendirmenin 0,1,2 skorları için ayrı 3 ve 4 skorları için ayrı olmak üzere toplamda iki grupta yapılmasını önermişlerdir (59).

Niteliksel olarak değerlendirilen Knosp sınıflamasında gözlemciler arası uyumun görece zayıf olması nedeniyle Serra ve ark. kantitatif olarak yapılacak bir değerlendirmenin gözlemciler arası güvenilirliği arttıracaklarını düşünerek Zürih hipofiz skorunu tasarlamışlardır (40).

Biz çalışmamızda opere olmayan hastalarda MRG izleminde kontrast madde gerekliliğini sorgularken ayrıca Knosp sınıflaması ve Zürih hipofiz skoru ölçümünde gözlemciler arası uyumu da değerlendirdik.

Çalışmamızda gözlemciler en büyük horizontal uzunluğu, İKA horizontal kavernoöz segmentler arası en kısa mesafeye oranlamış ve buna karşılık gelen evreyi kaydetmiştir. İKA'yı tamamen çevreleyen lezyonlar ise grade 4 olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle veri tipi kategorik olup gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde Cohen's Kappa katsayısı tercih edilmiştir.

Zürih hipofiz skoru değerlendirmesinde 2-2,5 mm kesit kalınlığındaki standart MRG sekanslarından koronal T2 AG ile koronal kontrastlı T1 AG ölçümleri daha önce literatürde karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda her iki gözlemciye ait kontrastlı koronal T1 AG'deki Zürih hipofiz skorları karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,798$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Tutarlılık analizi sonucunda elde edilen ICC değeri 0,766 olup bu değer, ölçümler arasında iyi düzeyde bir tutarlılık olduğunu göstermektedir ($p < 0,001$). Staartjes ve ark. (58) Zürih hipofiz skorunu çok merkezli teyit etme amacıyla yaptıkları çalışmada kontrastlı T1 AG'de gözlemciler arası Zürih hipofiz skor evrelemesi karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,972$ olarak bulmuştur ve bu mükemmele yakın kategorik uyuma işaret etmektedir. Yine bu çalışmada Zürih hipofiz skoruna ait sayısal oranlar ICC değerlendirilmiş ve ICC= 0,909 olarak bulunmuştur. Bu da gözlemciler arası mükemmel uyum olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda kontrastlı T1 AG ölçümünde gözlemciler arası uyum Staartjes ve ark.(58)

çalışmasına göre düşüktür. Orijinal Zürih hipofiz skoru değerlendirilmesinde kontrastlı volümetrik T1 AG'ler kullanılarak ölçümler yapılmışken bizim çalışmamız retrospektif olduğu için rutinde alınan 2-2,5 mm kesit kalınlığına sahip kontrastlı koronal T1 AG'de ölçüm yapılmıştır. Özellikle İKA'nın çok sayıda anatomik varyasyon göstermesi nedeniyle gözlemciler, kavernöz segmentin horizontal alt segmentinin belirlenmesinde birbirinden farklı yaklaşımlar benimsemiş olabilir. Çalışmamızda gözlemciler arasında her iki sekansta da en büyük horizontal uzunluk ölçüm uyumu mükemmeldi. Ancak İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafe ölçümlerinde orta düzeyde bir uyum vardı. Zürih hipofiz skorlamasında da horizontal  ap, İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafeye oranlandığı için mesafe ölçümlerindeki k  k farklar, oranlarda daha büyük değişikliğe yol a abilmekteydi. Bu nedenle hem gözlemci içi hem de gözlemciler arasında aynı hastalar farklı evrelendirilmiş olabilir. Özellikle bu skurun değerlendirileceği çalışmalarda ölçümlerde volümetrik görüntüler kullanılırsa gözlemciler arası uyum ve tutarlılığın artacağı g r ş ndeeyiz. Bizim çalışmamız orijinal Zürih hipofiz skorunun tasarlandığı çalışmadan farklı olarak daha büyük kesit kalınlığına sahip MRG parametreleri ile yapılmış olmasına rağmen gözlemci içi ve gözlemciler arası kategorik uyum tüm sekanslarda iyi-çok iyi düzeydedir. Bu yüzden Zürih hipofiz skorunun rutin hipofiz MRG'lerde de kullanılmasının yanlış olmayacağı kanaatindeyiz. Yine de 2-2,5 mm kesit kalınlığına sahip MRG parametreleri ile çekim yapılan merkezler için Zürih hipofiz skorundaki İKA horizontal kavernöz segmentler arası en kısa mesafeyi, koronal kesitte arterler arası en kısa mesafe olarak revize etmek faydalı olabilir. Takipleri sırasında cerrahi tedavi gerekliliği doğan hastalarda volümetrik T2 veya volümetrik kontrastlı T1 AG tercih edilebilir. Volümetrik sekanslar ayrıca kavernöz sinüsü de değerlendirmede etkili olabilir. Nitekim Chen ve ark. kavernöz sinüsün invazyonunun değerlendirilmesinde 3D SPACE T2 ağırlıklı sekansın kavernöz sinüs medial duvarını görüntülemede diğer standart sekanslara göre daha güvenilir olduğunu göstermişlerdir (39). Tsuneoka ve ark. yaptığı çalışmada cerrahi teknik açısından ince kesit T2 AG ya da TOF kullanarak İKA mesafesini  l  mişlerdir (41). Bu nedenle kontrast kullanımının sınırlı olduğu ya da kontrast enjeksiyonunun

yapılamadığı olgularda ince kesit T2 AG, TOF MRG, 3D SPACE T2 gibi tekniklerin Zürih hipofiz skorunu değerlendirmede kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Knosp sınıflaması değerlendirmemizde gözlemci içi kategorik uyumlar ve tutarlılık analizleri her iki gözlemci için de çok iyidir. Birinci gözlemcinin gözlemci içi uyumunda Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,921$ ($p < 0,001$) olup bu değer gözlemcinin kendi içinde çok iyi düzeyde kategorik uyumuna işaret etmektedir ayrıca tutarlılık açısından elde edilen ICC değeri 0,931 ($p < 0,001$) ölçümler arasında mükemmele yakın tutarlılığı ortaya koymaktadır. İkinci gözlemcinin gözlemci içi uyumunda Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,937$ ($p < 0,001$) olup bu değer gözlemcinin kendi içinde çok iyi düzeyde kategorik uyumuna işaret etmektedir ayrıca tutarlılık açısından elde edilen ICC değeri 0,937 ($p < 0,001$) ölçümler arasında mükemmele yakın tutarlılığı ortaya koymaktadır. Her iki gözlemciye ait Cohen's Kappa katsayıları Alali ve ark. (7) çalışmasındaki birinci gözlemcinin gözlemci içi uyumunu değerlendiren kappa katsayısı ($\kappa = 0,95$) ile benzerdir. Çalışmamızda gözlemciler arası T2 AG'deki Knosp sınıfı değerlendirmemizde Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,839$ ($p < 0,001$) olarak bulunmuş olup çok iyi düzeyde kategorik uyuma karşılık gelmektedir. Alali ve ark. (7) çalışmalarında seçilmiş daha sınırlı sayıda bir hasta grubunda T2 AG'de gözlemciler arası Knosp sınıflamasının değerlendirmesini analiz etmiş ve kategorik uyumu $\kappa = 0,76$ ($p < 0,001$) olarak ölçmüştür. Bu iyi düzeyde kategorik uyum olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda Cohen's Kappa katsayısı bu değerden daha yüksek bulunmuştur. Tutarlılık açısından elde edilen ICC değerimiz 0,856 ($p < 0,001$) olup bu da gözlemciler arası koronal T2 AG'deki ölçümlerde yüksek düzeyde tutarlılık olduğunu göstermektedir. Gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG'deki Knosp sınıflamasındaki değerlendirmelerimiz karşılaştırıldığında, ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,848$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemciler arasında çok iyi düzeyde kategorik uyum olduğunu göstermektedir. ICC değeri 0,866 olup ($p < 0,001$), ölçümler arasında oldukça yüksek düzeyde tutarlılık/güvenirlik bulunduğunu göstermektedir. Mooney ve ark. (59) 6 bağımsız gözlemcinin katıldığı çalışmada kontrastlı MRG ile Knosp sınıflamasının genel tutarlılığını test etmişler ve ICC değerini 0,73 ölçmüşlerdir. Başka bir çalışmada ise Lee ve ark. üç bağımsız

gözlemci arasında, hastaların preoperatif koronal T2 ve kontrastlı koronal T1 AG'leri birlikte değerlendirerek sınıflama yapmış ve ICC değerini 0,862; kategorik uyumda κ değerlerini 0,759-0,831 aralığında bulmuşlardır (60). Çalışmamızda gözlemci içi ve gözlemciler arasında yapılan istatistiksel analizler, Knosp sınıflamasının incelemesinde opere olmayan hastalarda T2 AG'nin başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda koronal düzlemde 2-2,5 mm kesit kalınlığındaki standart MRG protokolü ile yapılan hipofiz incelemelerinde literatürden farklı olarak Knosp Sınıflaması, Zürih hipofiz skoruna göre gözlemciler arası hem T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de daha iyi bir uyum ve tutarlılığa sahiptir.

Optik yol basısı değerlendirmelerimizde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası kategorik uyum oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur. Birinci gözlemcinin ölçümleri arasında uyum ve tutarlılık ($\kappa = 0,924$, $p < 0,001$; ICC = 0,955) özellikle dikkate değerdir. İkinci gözlemcinin iç uyum ve tutarlılığı da yüksek olmakla birlikte birinci gözlemciye göre biraz daha düşüktür ($\kappa = 0,815$, $p < 0,001$; ICC = 0,939). Bununla birlikte her iki gözlemcinin iç uyumu Alali ve ark. (7) çalışmasındaki birinci gözlemcinin kategorik uyumu ($\kappa = 0,84$) ile benzer şekilde çok iyidir. Gözlemciler arasında yapılan T2 AG'deki değerlendirmelerimiz karşılaştırıldığında $\kappa = 0,877$ ($p < 0,001$) ölçülmüş olup kategorik uyumun çok iyi olduğunu göstermektedir. Alali ve ark. (7) çalışmasındaki seçilmiş daha sınırlı sayıda bir hasta grubunda T2 AG'deki gözlemciler arası optik yol basısının kategorik uyumu $\kappa = 0,77$ ($p < 0,001$) olarak ölçmüştür ve bizim çalışmamızda uyum değeri daha yüksektir. Çalışmamızda gözlemciler arası kontrastlı koronal T1 AG'de yapılan optik yol basısı değerlendirmeleri karşılaştırıldığında ağırlıklı Cohen's Kappa katsayısı $\kappa = 0,790$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu değer, gözlemcilerin ölçümleri arasında iyi düzeyde uyuma işaret etmektedir, ancak gözlemcilerin T2 AG'deki ölçümleri arasındaki uyuma kıyasla daha düşüktür. Sonuç olarak optik yol basısı değerlendirmesinde koronal T2 AG'nin tek başına kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Opere olan hastalarda cerrahi sonrası erken dönemde kan ürünleri, BOS sızıntısı, cerrahi materyaller nedeniyle değerlendirme güç olabilir. Bu nedenle çalışmamızda postoperatif 6. ay ve sonrasına ait görüntüleri incelememizin amacı

operasyon materyallerinin ve postoperatif değişikliklerin etkisinin kalkması için yeterli süre tanıyarak incelemeyi kolaylaştırmaktı. Literatürde Maio ve ark. da cerrahi sonrası normal hipofiz dokusunun ve rezidü adenom değerlendirmesi için en uygun zaman aralığının, kanın ve kullanılan operasyon materyalinin rezorpsiyon süresi gözetilerek ameliyattan sonraki 4.-6. aylar arasındaki dönem olduğunu belirtmektedirler (46). Ancak postoperatif ilk görüntülemenin daha erken dönemlerde yapılmasını öneren çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmamızda opere olan hastalarda rezidü varlığı değerlendirmesinde birinci gözlemcinin gözlemci içi kategorik uyumu ($\kappa = 0,513$) orta düzeyde olup sürekli değişkenler açısından ise ICC değeri 0,852'dir ve bu değer gözlemcinin tutarlılığının iyi olduğuna işaret etmektedir. İkinci gözlemcinin gözlemci içi kategorik uyumu ($\kappa = 0,950$) çok iyi düzeyde olmakla birlikte ICC değeri 0,951'dir ve bu gözlemci içi mükemmel tutarlılığa işaret etmektedir. Oluşan bu farklılığın nedeni postoperatif görüntüleme incelemesinin daha zor olması, daha fazla bilgi ve tecrübe gerektirmesi olabilir. Nitekim çalışmamızda ikinci gözlemcinin bilgi ve deneyimi birinciye göre daha fazladır. T2 AG'de gözlemciler arası kategorik uyum ($\kappa = 0,422$) orta düzeydedir. Kontrastlı T1 ağırlıklı sekansta ise gözlemciler arası kategorik uyum ($\kappa = 0,687$) iyi düzeydedir ve bu değer T2 AG'deki gözlemciler arası uyuma göre çok daha yüksektir. Bu durum kontrastlı görüntülemenin gözlemciler arası uyumu belirgin arttırdığını göstermektedir. Hem T2 AG'de hem de kontrastlı T1 AG'de gözlemciler arası sürekli değişken düzeyinde tutarlılık analizlerinde ICC değerleri birbirine yakındır (T2' de ICC=0,748 ve kontrastlı T1'de ICC=0,704). Sürekli değişkenler açısından iki sekans da benzer tutarlılık göstermektedir. Literatürde Bladowska ve ark. yaptığı çalışmada (43) rezidü varlığını sadece Wilcoxon işaretli sıra testi ile analiz etmiş ve sonuç olarak rezidü varlığının gözlemci içi değerlendirmesinde T2 AG ile kontrastlı T1 AG arasında fark bulmamıştır ($p=0,204$ ve $p=0,169$). Bizim çalışmamızda ise bilgi ve deneyimi daha az olan birinci gözlemcinin gözlemci içi değerlendirmesinde kategorik uyum ve tutarlılık ikinci gözlemciye göre belirgin bir şekilde daha düşüktü. Ayrıca Bladowska ve ark. (43) çalışmasında gözlemciler arası uyumu değerlendirmemiştir. Buna karşılık bizim çalışmamızda gözlemciler arası uyum da değerlendirilmiş olup kontrastlı T1 AG'de uyumun T2 AG'ye göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür.

Alhilali ve ark. erken postoperatif (ilk 48 saat) MRG'nin önemini araştırdıkları çalışmada, kontrastlı hipofiz MRG'de rezidü lezyon tespiti gözlemciler arası uyumu erken postoperatif dönemde $\kappa = 0,88$; geç postoperatif dönemde (3.ay ve sonrası) $\kappa = 0,687$ bulmuştur (47). Bizim çalışmamızda gözlemciler arasındaki kontrastlı T1 AG'deki uyum değeri Alhilali ve ark. çalışmasındaki geç dönem uyum değerleri ile benzerdir. Stofko ve ark. postoperatif ilk gün yapılan görüntülemenin önemini araştırdıkları çalışmada kontrastlı hipofiz MRG'de rezidü tümör tanımlanmasında gözlemciler arası uyuma bakmışlardır. Bu çalışmada gözlemciler arası uyum postoperatif ilk gün $\kappa = 0,83$ iken postoperatif üçüncü ayda $\kappa = 0,87$ idi (61). Bu iki değer de bizim çalışmamızdakinden yüksektir. Nakasu ve ark. hızlı spin eko (FSE) T2 ağırlıklı görüntülerin postoperatif sella değerlendirmesindeki yararlarını araştırdıkları çalışmada kitlesel lezyon tespit edilmesinde gözlemciler arası uyum FSE T2 ağırlık görüntülemesinde $\kappa = 0,80$ iken, kontrastlı spin eko T1 ağırlıklı görüntülerde $\kappa = 0,52$ idi (57). Onların çalışmasında bizimkinden farklı olarak T2 AG'de gözlemciler arası uyum daha yüksekti. Bütün bu çalışmalardaki değerlendirmelerin belirgin heterojenite göstermesi postoperatif hipofiz MRG incelemesinin zorluğuna işaret etmektedir.

Opere olan hastalarda rezidü lokalizasyonuna yönelik değerlendirmelerde gözlemcilerin gözlemci içi uyum ve tutarlılığı oldukça yüksek bulundu. Buna karşılık, gözlemciler arası uyum her iki görüntüleme sekansında da iyi düzeyde olmakla birlikte gözlemci içi değerlerle kıyaslandığında daha düşüktü. Bu farkın olası nedenlerinden biri metodolojik olarak rezidü lokalizasyon değerlendirmesine “rezidü seçilemeyen” olguların da dahil edilmiş olması olabilir. Nitekim rezidü varlığına ilişkin değerlendirmelerde bir gözlemcinin “rezidü lezyon seçilemiyor” olarak sınıflandırdığı bazı olguların diğer gözlemci tarafından “rezidü lezyon net seçilebiliyor” olarak tanımlanması ve sonrasında da spesifik lokalizasyon belirtmesi dikkat çekicidir. Bu genel olarak postoperatif değerlendirmenin güç olmasından ve gözlemcilerin bilgi-deneyim düzeyleri arasında fark bulmasından kaynaklanmış olabilir. Sonuçta bu durumlar gözlemcilerin rezidü varlığına ilişkin yaklaşımlarında farklılık gelişmesine ve bunun sonucunda lokalizasyon değerlendirmelerinde gözlemciler arası uyumun gözlemciler içine kıyasla daha sınırlı kalmasına yol açmış olabilir. Ayrıca, bazı olgularda rezidü lezyonların sellar

bölge içindeki yerleşim paterninin anatomik olarak belirsiz ya da muğlak olması gibi durumlar da öznel yorum farklılıklarına neden olarak uyum değerlerini etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak opere olan hastalarda postoperatif 6. ay ve sonrasına ait görüntülerin analizinde, kontrast enjeksiyonunun rezidü varlığı değerlendirmesinde gözlemciler arası uyumu ciddi düzeyde arttırdığı görülmektedir. Bununla birlikte, rezidü lokalizasyonuna yönelik değerlendirmelerde T2 AG ve kontrastlı T1 AG arasında benzer düzeyde gözlemciler arası uyum elde edilmesi, bu iki sekansın birlikte kullanımının anatomik yerleşimin daha güvenilir biçimde tanımlanmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, kontrast madde uygulanmaksızın yalnızca T2 AG ile yapılan değerlendirmelerin, özellikle deneyimli gözlemciler tarafından gerçekleştirildiğinde kabul edilebilir doğruluk oranlarında olacağını öngörmekteyiz.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif tasarımlı, tek merkezli olup bu durum örneklem seçiminde ve olguların değerlendirilmesinde potansiyel yanlılık (bias) oluşturmuş olabilir. İncelenen makroadenomların fonksiyonel durumları değerlendirilmemiş, hastaların klinik semptomları, hormon profilleri ve medikal tedavi süreçleri çalışma dışı bırakılmıştır. Bazı hastaların ilk ve takip MRG'leri farklı cihazlarla yapılmış olup bu durum görüntü kalitesi ve parametrelerinde standardizasyonun sağlanmasını engellemiştir. Ayrıca rutin görüntüleme protokollerinde volümetrik üç boyutlu sekanslar mevcut değildi. Bu nedenle hacimsel hesaplama yapılamamıştır. Opere olan hastalarda postoperatif 6.ay ve öncesine ait MRG'ler dahil edilmemiş, dolayısıyla operasyon materyali varlığı ve postoperatif değişiklikler incelenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda rezidü varlığı değerlendirmesi, altın standart kabul edilen yeniden cerrahi müdahale ya da biyopsi ile patolojik doğrulama ile korele edilmemiştir. Bu nedenle, rezidü varlığına ve lokalizasyonuna ilişkin değerlendirmeler yalnızca görüntüleme bulgularına dayanmaktadır ve tanısal doğruluk açısından sınırlı yorumlara izin vermektedir. Son olarak her iki analiz grubunda da çok fazla sayıda parametre incelenmiş olduğundan ayrıca normal hipofiz dokusu ve infundibulum değerlendirilmemiştir, bu da lezyonların çevre anatomik yapılarla ilişkisinin bütüncül olarak ele alınmasını kısıtlamış olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, hipofiz makroadenomu olan ve opere edilmeden izlenen hastalarda kontrastsız MRG ile yapılan incelemelerin; lezyon varlığı, boyutları, kavernoöz sinüs invazyonu, Zürih hipofiz skoru ve optik yol basısı değerlendirmesinde kontrastlı görüntülerle benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir. Opere olmadan takip edilecek makroadenom olgularının MRG'leri kontrastsız yapılabilir.

Opere edilen hastaların geç dönem izlem MRG'lerinde kontrast madde kullanımı, bilgi ve deneyim düzeyi farklı gözlemciler arasındaki uyumu anlamlı düzeyde artırmaktadır. Bununla birlikte gözlemci deneyiminin kontrastsız sekanslarda rezidüel lezyon varlığını saptama doğruluğunu arttırabileceği sonucuna varılmıştır. Opere olan olgularda geç dönem izlem MRG'lerinin kontrendikasyon yoksa kontrastlı olarak yapılması, kontrast verilemeyen durumlarda ise değerlendirmenin deneyimli radyologlarca yapılması uygun olacaktır.

8. ÖZET

HIPOFİZ MAKROADENOMLARININ MRG İLE İZLEMİNDE KONTRASTLI İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ

Amaç: Hipofiz makroadenomlarının MRG ile izleminde gözlemci içi/gözlemciler arası uyumu, kontrastlı ve kontrastsız görüntülerde karşılaştırmalı olarak analiz etmek; kontrast madde kullanımının gerekliliğini, incelenen parametreler ışığında yeniden değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 1 Ocak 2012 – 1 Eylül 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde hipofiz MRG çekilmiş ve hipofiz makroadenomu tanısı almış toplam 139 hasta değerlendirildi. Opere edilmemiş 64 hastaya ait tanısal ve iki adet takip MRG ile opere edilmiş 75 hastaya ait preoperatif ve iki adet geç dönem postoperatif MRG olmak üzere toplamda 417 hipofiz MRG çalışmaya dahil edildi. Değerlendirmeler, biri daha deneyimli olmak üzere iki gözlemci tarafından ayrı oturumlarda koronal T2 ağırlıklı ve kontrastlı koronal T1 ağırlıklı sekanslar üzerinde gerçekleştirildi. Opere olmayan olgularda; lezyon varlığı, maksimum kraniokaudal ve horizontal uzunluk, internal karotis arterlerin horizontal kavernöz segmentleri arasındaki en kısa mesafe, Knosp sınıflaması, Zürih Hipofiz Skoru ve optik yol basısı değerlendirildi. Opere olgularda ise rezidüel lezyon varlığı ve lokalizasyonu analiz edildi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum, Intraclass Correlation Coefficient (ICC), Cohen's Kappa, Wilcoxon eşleştirilmiş sıra testi ve Bland-Altman analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Opere edilmemiş hastalarda tüm lezyonlar kontrastsız T2 sekanslarında net şekilde saptanabildi. Kraniokaudal ve horizontal uzunluk ölçümleri her iki sekansta da yüksek gözlemci içi ve arası uyum gösterdi. Knosp sınıflamasında kategorik uyum, Zürih Hipofiz Skoru'na göre daha yüksekti. Zürih Skoru'nda horizontal çap, internal karotis arterler arası mesafeye oranlandığı için, mesafe ölçümlerindeki küçük farklar oranlarda belirgin değişikliğe yol açabilmekteydi. Optik yol basısı değerlendirmesinde gözlemciler arası uyum kontrastsız görüntülerde daha yüksekti. Opere hastaların geç dönem izlem MRG'lerinde kontrastlı görüntüler ile rezidüel lezyon varlığı değerlendirmesi bilgi ve deneyim

düzeyi farklı gözlemciler arasında değerlendirme uyumunu anlamlı ölçüde artırmıştı. Opere hastalarda kontrastsız görüntülerle değerlendirme deneyimli gözlemci tarafından sınırlı doğrulukla yapılabiliyordu.

Sonuç: Opere olmadan takip edilecek makroadenom olgularının izlem MRG'leri kontrastsız olarak yapılabilir. Opere olan olgularda ise geç dönemde izlemin kontrendikasyon yoksa kontrastlı olarak yapılması, kontrast verilemeyen durumlarda değerlendirmenin deneyimli radyologlarca yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz makroadenomu, gadolinyum bazlı kontrast maddeler, kontrastlı MRG, kontrastsız MRG, gözlemci uyumu, MRG ile takip, Zürih Hipofiz Skoru, Knosp sınıflaması, optik yol basısı



9. ABSTRACT

THE NECESSITY OF CONTRAST-ENHANCED IMAGING IN MRI FOLLOW-UP OF PITUITARY MACROADENOMAS

Objective: This study aimed to evaluate and compare the diagnostic accuracy and intra-/inter-observer agreement of contrast-enhanced versus non-contrast MRI sequences in the follow-up of pituitary macroadenomas, and to reassess the necessity of gadolinium-based contrast agents based on key imaging parameters.

Materials and Methods: In this retrospective study, a total of 139 patients who underwent pituitary MRI and were diagnosed with pituitary macroadenoma at Akdeniz University Hospital between January 1, 2012, and September 1, 2024, were evaluated. The dataset included 417 pituitary MRIs: diagnostic and two follow-up MRIs from 64 non-operated patients, and preoperative plus two late postoperative MRIs from 75 operated patients. Evaluations were performed independently by two observers—one more experienced—using coronal T2-weighted and contrast-enhanced coronal T1-weighted sequences in separate sessions. In non-operated patients, lesion presence, maximum craniocaudal and horizontal dimensions, the shortest intercarotid distance at the horizontal cavernous segment of the internal carotid arteries, Knosp classification, Zurich Pituitary Score, and optic pathway compression were assessed. In operated patients, the presence and localization of residual lesions were analyzed. Intra- and inter-observer agreement was assessed using Intraclass Correlation Coefficient (ICC), Cohen's Kappa, Wilcoxon signed-rank test, and Bland-Altman analysis.

Results: In non-operated patients, all lesions were clearly identified on non-contrast T2-weighted sequences. Craniocaudal and horizontal measurements demonstrated high intra- and inter-observer agreement across both sequences. Categorical agreement of the Knosp classification was higher than that of the Zurich Pituitary Score. Because the Zurich Score is calculated using the ratio of horizontal tumor diameter to intercarotid distance, minor differences in distance measurements could cause significant changes in the ratio. Inter-observer agreement in optic pathway

compression evaluation was higher on non-contrast sequences. In postoperative follow-up MRIs of operated patients, contrast-enhanced imaging significantly improved inter-observer agreement in evaluating residual lesions, especially in the presence of observers with differing levels of experience. Residual lesion assessment using non-contrast images showed limited but acceptable accuracy when performed by the experienced observer.

Discussion&Conclusion: Follow-up MRI examinations of non-operated pituitary macroadenoma cases can be performed without contrast. In operated cases, contrast-enhanced imaging is recommended for late postoperative follow-up in the absence of contraindications; however, when contrast administration is not possible, image interpretation should be performed by experienced radiologists.

Keywords: Pituitary macroadenoma, gadolinium-based contrast agents, contrast-enhanced MRI, non-contrast MRI, observer agreement, MRI follow-up, Zurich Pituitary Score, Knosp classification, optic pathway compression

10. KAYNAKLAR

1. Varlamov E V., McCartney S, Flesteriu M. Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *European Endocrinology*, 2019; 15(1), 30–40.
2. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5; 382(10): 937–50.
3. Banskota S, Adamson DC. Pituitary adenomas: From diagnosis to therapeutics. *Biomedicines*. 2021; 9(5), 494.
4. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. Vol. 19, *Hormones*. Springer; 2020; 145–55.
5. Nachtigall LB, Karavitaki N, Kiseljck-Vassiliades K, Ghalib L, Fukuoka H, Syro L V., et al. Physicians' awareness of gadolinium retention and MRI timing practices in the longitudinal management of pituitary tumors: a "Pituitary Society" survey. *Pituitary*. 2019 Feb 19; 22(1): 37–45.
6. van der Molen AJ, Quattrocchi CC, Mallio CA, Dekkers IA. Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward. *Eur Radiol*. 2023 Oct 7; 34(1): 600–11.
7. Alali AA, Hanagandi PB, Maralani PJ. Do We Need Gadolinium-Based Contrast Agents for Routine MRI Surveillance of Unoperated Pituitary Macroadenoma? *American Journal of Neuroradiology*. 2022 Jul 1; 43(7): 1024–8.
8. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. 2024: American College of Radiology 2024. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Contrast-Manual>. ACR Manual on Contrast Media 2024 ACR Committee on Drugs and Contrast Media [Online]. 2024 [cited 2025 May 7]; <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Contrast-Manual>

9. Schmidt K, Bau M, Merschel G, Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Science of The Total Environment* [Online]. 2019 Oct 15 [cited 2025 May 30]; 687: 1401–8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719331882>
10. Trapasso G, Chiesa S, Freitas R, Pereira E. What do we know about the ecotoxicological implications of the rare earth element gadolinium in aquatic ecosystems? *Science of The Total Environment* [Online]. 2021 Aug 10 [cited 2025 May 30]; 781: 146273. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721013413>
11. Barkhoudarian G, Kelly DF. The Pituitary Gland: Anatomy, Physiology, and its Function as the Master Gland. *Cushing's Disease: An Often Misdiagnosed and Not So Rare Disorder*. 2017 Jan 1; 1–41.
12. Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the Pituitary Gland. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2020; 389–413.
13. de Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: A complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. Vol. 215, *Journal of Endocrinology*. 2012; 239–45.
14. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications—part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. Vol. 41, *Japanese Journal of Radiology*. Springer; 2023; 789–806.
15. Jittapiromsak P, Sabuncuoglu H, Deshmukh P, McDougall CG, Spetzler RF, Preul MC. Anatomical relationships of intracavernous internal carotid artery to intracavernous neural structures. *Skull Base*. 2010; 20(5):327–36.
16. Fredes F, Undurraga G, Rojas P, Constanzo F, Lazcano C, Pinto J, et al. Visual Outcomes after Endoscopic Pituitary Surgery in Patients Presenting with Preoperative Visual Deficits. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017 Dec 1; 78(6): 461–5.
17. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015 Apr 1; 122(4): 803–11.

18. Yang FM, Bi YK, Zhou QY, Li HC, Xue YJ, Zhu QW, et al. Pituitary adenoma with cavernous sinus compartment penetration and intracranial extension: surgical anatomy, approach, and outcomes. *Front Oncol.* 2023; 13.
19. Dorton A. The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology. *Neonatal Network* [Online]. 2000 Mar; 19(2): 9–17. <http://connect.springerpub.com/lookup/doi/10.1891/0730-0832.19.2.9>
20. Agam MS, Wedemeyer MA, Wrobel B, Weiss MH, Carmichael JD, Zada G. Complications associated with microscopic and endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: experience of 1153 consecutive cases treated at a single tertiary care pituitary center. *J Neurosurg.* 2019 May; 130(5): 1576–83.
21. Zador Z, Gnanalingham K. Endoscopic transnasal approach to the pituitary- Operative technique and nuances. Vol. 27, *British Journal of Neurosurgery.* 2013; 718–26.
22. Vaezi A, Cardenas E, Pinheiro-Neto C, Paluzzi A, Branstetter BF, Gardner PA, et al. Classification of sphenoid sinus pneumatization: Relevance for endoscopic skull base surgery. *Laryngoscope.* 2015 Mar 1; 125(3): 577–81.
23. Hall, J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
24. Liu X, Wang R, Li M, Chen G. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: A narrative review of controversy and perspective. Vol. 10, *Translational Cancer Research.* AME Publishing Company, 2021; 1916–20.
25. Shih RY, Schroeder JW, Koeller KK. Primary tumors of the pituitary gland: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2021 Nov 1; 41(7): 2029–46.
26. Maleki Z, Nadella A, Nadella M, Patel G, Patel S, Kholová I. INSM1, a novel biomarker for detection of neuroendocrine neoplasms: Cytopathologists' view. Vol. 11, *Diagnostics.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021.
27. Woo CSL, Ho RSL, Ho G, Lau HT, Fong CHY, Chang JYC, et al. A clinicopathological study of non-functioning pituitary neuroendocrine tumours using the World Health Organization 2022 classification. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15.
28. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. Vol. 33, *Endocrine Pathology.* Springer. 2022; 6–26.

29. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Online]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2021. [cited 2022 Nov 1]; (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.
30. Kim H, Kim EE, Kim YH, Park JW, Jung KC, Kim H, et al. Comprehensive Classification of Surgically Resected Pituitary Neuroendocrine Tumors: Updates From a Single-Institution Experience Based on the WHO 5th Edition. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2025; 40.
Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2025.40.e56>
31. Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is It Benign or Malignant? *Brain Tumor Res Treat*. 2023; 11(3): 173.
32. Srivastava A, Singh M, Yadav A, Srivastava C, Chandra A, Srivastava AD. Does New WHO 2022 Nomenclature of Pituitary Neuroendocrine Tumors Offer an Extra Edge to the Neurosurgeons for Its Management? A Narrative Review. *Asian J Neurosurg*. 2024 Jun; 19(2): 107–11.
33. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS Oncol*. 2015; 4(6): 411–29.
34. Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, Ayuk J, Davies JH, Druce MR, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 1, general recommendations. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 May 1; 20(5): 278–89.
35. Gupta T, Gupta T, Chatterjee A, Chatterjee A. Modern Radiation Therapy for Pituitary Adenoma: Review of Techniques and Outcomes. Vol. 68, *Neurology India*. Wolters Kluwer Medknow Publications. 2020; 113–22.
36. Bashari WA, Senanayake R, Fernández-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson AS, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
37. Gadelha MR, Barbosa MA, Lamback EB, Wildemberg LE, Kasuki L, Ventura N. Pituitary MRI Standard and Advanced Sequences: Role in the Diagnosis and Characterization of Pituitary Adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022 May 1; 107(5): 1431–40.

38. Bonneville F, Roques M, Carletti F. Tumors of the Sellar and Parasellar Region. In: *Clinical Neuroradiology*. Springer International Publishing. 2019; 1151–81.
39. Chen Y, Cai S, Li X, Zhang J, Wei L, Wang S. MRI 3D SPACE T2WI for Pituitary Adenoma Cavernous Sinus Invasion Diagnosis. *World Neurosurg*. 2024 May 1; 185: 1257–67.
40. Serra C, Staartjes V.E., Maldaner N, Muscas G, Akeret K, Holzmann D, et al. Predicting extent of resection in transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Nov 1; 160(11): 2255–62.
41. Tsuneoka H, Tosaka M, Yamaguchi R, Tanaka Y, Mukada N, Shimauchi-Ohtaki H, et al. The Significance of the Intercarotid Distances for Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Magnetic Resonance Imaging Study. *World Neurosurg*. 2023 Jul 1; 175: 704–12.
42. Bioletto F, Prencipe N, Berton AM, Aversa LS, Cuboni D, Varaldo E, et al. Radiomic Analysis in Pituitary Tumors: Current Knowledge and Future Perspectives. Vol. 13, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
43. Bladowska J, Biel A, Zimny A, Lubkowska K, Bednarek-Tupikowska G, Sozanski T, et al. Are T2-weighted images more useful than T1-weighted contrast-enhanced images in assessment of postoperative sella and parasellar region? *Medical Science Monitor* [Online]. 2011; 17(10): 83–90. <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/881966>
44. Bladowska J, Bednarek-Tupikowska G, Sokolska V, Badowski R, Moroń K, Bonicki W, et al. MRI image characteristics of materials implanted at sellar region after transsphenoidal resection of pituitary tumours. *Pol J Radiol* [Online]. 2010 Apr; 75(2): 46–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802776>
45. Karaali K. Medikal ve Cerrahi Tedavi Sonrasi Goruntuleme. *Türk Radyoloji Seminerleri* [Online]. 2022 Sep 7; 10(2): 198–207. <https://turkradyolojiseminerleri.org/articles/doi/trs.2022.221562>
46. Maio S Di, Biswas A, Vézina JL, Hardy J, Mohr G. Pre-and postoperative magnetic resonance imaging appearance of the normal residual pituitary gland following macroadenoma resection: Clinical implications. *Surg Neurol Int*. 2012 Jan 1; 3(1).

47. Alhilali LM, Little AS, Yuen KCJ, Lee J, Ho TK, Fakhran S, et al. Early postoperative MRI and detection of residual adenoma after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2021 Mar 1; 134(3): 761–70.
48. Xiao D, Zhang S, Lin K, Zhao L, Wei L, Wang S. Pre- and Postoperative Magnetic Resonance Imaging Comparative Studies of Pituitary Tissues Following Transsphenoidal Resection of Pituitary Macroadenomas. *J Integr Neurosci.* 2023 Sep 1; 22(5).
49. Constantinescu SM, Duprez T, Bonneville JF, Maiter D. How often should we perform magnetic resonance imaging (MRI) for the follow-up of pituitary adenoma? Vol. 85, *Annales d'Endocrinologie.* Elsevier Masson s.r.l.; 2024. 300–7.
50. Vymazal J, Rulseh AM. MRI contrast agents and retention in the brain: review of contemporary knowledge and recommendations to the future. *Insights Imaging.* 2024 Jul 25; 15(1): 179.
51. Cheong BYC, Wilson JM, Preventza OA, Muthupillai R. Gadolinium-Based Contrast Agents: Updates and Answers to Typical Questions Regarding Gadolinium Use. *Tex Heart Inst J.* 2022; 49(3).
52. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. Vol. 16, *The Lancet Neurology.* Lancet Publishing Group. 2017; 564–70.
53. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015 Jun 1; 275(3): 772–82.
54. Iyad N, S.Ahmad M, Alkhatib SG, Hjouj M. Gadolinium contrast agents-challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. *Eur J Radiol Open* [Online]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 31]; 11: 100503. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352047723000291#bib46>
55. Quattrocchi CC, Rovira À, van der Molen AJ, Mallio CA. ESR Essentials: gadolinium-wise MRI—practice recommendations by the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology. *Eur Radiol.* 2024 Dec 19; 35(6): 3347–53.

56. Villemaire A, Adam G, Fayolle H, Roques M, Darcourt J, Caron P, et al. Is systematic Gadolinium injection relevant during MRI follow-up for non-functioning pituitary macroadenomas? *Journal of Neuroradiology*. 2023 Feb 1; 50(1): 3–8.
57. Nakasu Y, Itoh R, Nakasu S, Nioka H, Kidooka M, Handa J. Postoperative Sella: Evaluation with Fast Spin Echo T2-weighted High-resolution Imaging. *Neurosurgery*. 1998 Sep; 43(3): 440–6.
58. Staartjes V. E., Serra C, Zoli M, Mazzatenta D, Pozzi F, Locatelli D, et al. Multicenter external validation of the Zurich Pituitary Score. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Jun 1; 162(6): 1287–95.
59. Mooney M.A., Hardesty D.A., Sheehy J.P., Bird R, Chapple K, White W.L., et al. Interrater and intrarater reliability of the Knosp scale for pituitary adenoma grading. *J Neurosurg*. 2017 May 1; 126(5): 1714–9.
60. Lee SH, Park JS, Lee S, Kim SW, Hong YK. Parasellar extension grades and surgical extent in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: A single surgeon's consecutive series with the aspects of reliability and clinical validity. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016; 59(6): 577–83.
61. Stofko DL, Nickles T, Sun H, Dehdashti AR. The value of immediate postoperative MR imaging following endoscopic endonasal pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Jan 28; 156(1): 133–40.