

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİ TEDAVİSİNİN
OPTİK YOLAKLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASINDA MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE YAZOL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ALİ YUSUF ÖNER**

**ANKARA
ARALIK 2016**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİ TEDAVİSİNİN
OPTİK YOLAKLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASINDA MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME UYGULAMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE YAZOL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ALİ YUSUF ÖNER**

**ANKARA
ARALIK 2016**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Cem Yücel, Prof. Dr. Ahmet Baran Önal, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Prof. Dr. Ali Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Uzm. Dr. Hatice Tuna, Doç. Dr. Murat Uçar, Doç. Dr. Koray Kılıç' a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hasta tetkiklerini özveriyle gerçekleştiren teknisyen arkadaşlarımıza ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, destek ve yardımını hiç esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca da bilgi, deneyim ve manevi desteği ile büyük katkıda bulunan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ali Yusuf Öner'e en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bireysel ve bilimsel desteğinin daima hissettiğim değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Koray Akkan'a;

Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Şükrü Akyol, Prof. Dr. Gökhan Kurt ve Doç. Dr. Hakan Emmez ile Gamma Knife Ünitesi çalışanlarına;

Bu tezin her aşamasındaki emeklerini göz ardı edemeyeceğim çok değerli meslektaşlarım Dr. Halil Özer, Dr. Sevcihan Kesen, Dr. Berrak Barutçu'ya;

Ayrıca, tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

MERVE YAZOL

ANKARA-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	VI
RESİMLER	VII
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sellar Ve Parasellar Bölge Anatomisi	2
2.1.1 Sellar Bölge Anatomisi.....	2
2.1.2 Parasellar Bölge Anatomisi	3
2.2 Sellar Ve Parasellar Bölge Lezyonları.....	5
2.2.1 Hipofiz Adenomu	6
2.2.2 Menenjiyomlar.....	10
2.2.3 Diğer Hipofiz Tümörleri ve Parasellar Bölge Lezyonları	11
2.3 Tedavi Yaklaşımları.....	12
2.3.1 Cerrahi tedavi	13

2.3.2	Medikal tedavi	13
2.3.3	Radyocerrahi tedavisi	14
2.4	Görüntüleme	21
2.4.1	Difüzyon Tensör Görüntüleme	25
2.4.2	Veri ve Görüntü Elde Edilmesi	33
2.4.3	Veri Analizi	36
3	GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1	Görüntüleme Protokolü:	39
3.2	Değerlendirme:	40
4	BULGULAR.....	44
5	TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6	KAYNAKLAR	62
7	ÖZET	75
8	SUMMARY	77

KISALTMALAR

ADC: Apparent Diffusion Coefficient (Görünür difüzyon katsayısı)

ICA: İnternal karotid arter

Gy: Gray

GH: Growth hormon

PRL: Prolaktin

FSH-LH: Folikül stimüle edici- Luteinizan hormon

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

SRC: Stereotaktik Radyocerrahi

RON: Radyasyon optik nöropati

TSC: Transsfenoidal cerrahi

T1 A: T1 ağırlıklı

T2 A: T2 ağırlıklı

ROI: Region of Interest

TR: Time Repetation

TSE: Turbo Spin Echo

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

GE: Gradient Echo

FOV: Field of View

TSE- FSE: Turbo Spin Eko- Fast spin eko

AD: Aksiyal difüzivite

RD: Radial difüzivite

FA: Fraksiyonel anizotropi

MD: Mean difüzivite

EPI: Echo-planar Imaging

SENSE: SENSitivity Encoding

ASSET: Array coil Spatial Sensitivity Encoding

SMASH: Simultaneous acquisition

PROPELLER: periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction

SNR: Sinyal gürültü oranı

NEX: Number of excitations

TBSS: Tract-Based Spatial Statistic (Yolak tabanlı uzaysal istatistik)

TABLÖLAR

TABLO 1. SELLAR VE PARASELLAR BÖLGE LEZYONLARININ SINIFLAMASI	6
TABLO 2. VEZİNA SINIFLAMASI	9
TABLO 3. SAĞ OPTİK SİNİRDE DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ.....	45
TABLO 4.SOL OPTİK SİNİRDE DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	46
TABLO 5.SAĞ OPTİK RADYASYON PROKSİMAL KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	47
TABLO 6. SOL OPTİK RADYASYON PROKSİMAL KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	48
TABLO 7. SAĞ OPTİK RADYASYON ORTA KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	48
TABLO 8. SOL OPTİK RADYASYON DİSTAL KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ.....	49
TABLO 9. SAĞ OPTİK SİNİR DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	50
TABLO 10. SOL OPTİK SİNİRDE DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	51
TABLO 11. SAĞ OPTİK RADYASYON PROKSİMAL KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ	52
TABLO 12.SOL OPTİK RADYASYON PROKSİMAL KESİM DİFÜZYON PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ.....	52

RESİMLER

RESİM 1. KAVERNÖZ SİNÜS- PARASELLAR ALAN ANATOMİSİ	4
RESİM 2. SELLAR VE PARASELLAR ALAN ANATOMİSİ	5
RESİM 3. HARDY SINIFLAMASI	9
RESİM 4. DİFÜZYON ELİPSOİDLERİ; SIRASIYLA LİNEER ANİZOTROPİ, PLANAR ANİZOTROPİ, İZOTROPİK DİFÜZYON	28
RESİM 5. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME SIRASIYLA; B0, FA, RA, E1 HARİTALARI	31
RESİM 6. DİFÜZYON TENSÖRLERİNİN RENK KODU İLE GÖSTERİMİ	32
RESİM 7. TRAKTLARIN MR TRAKTOGRAFI İLE GÖRÜNTÜLENMESİ	33
RESİM 8. DİFÜZYON AĞIRLIKLI SPİN EKO STEJSKAL-TANNER GÖRÜNTÜLEME PULS SEKANSI	34
RESİM 9. YOLAK TABANLI UZAYSAL İSTATİSTİK (TBSS) ANALİZİ: YEŞİLLER ANALİZ SONUCU ELDE EDİLEN TRAKT İSKELETLERİ VE FA HARİTALARI, SARI- KIRMIZI ANLAMLI FA AZALMASI OLAN ALANLAR, $P<0,05$	37
RESİM 10. OPTİK SINIRLERDE <i>E2 DEĞERİ</i> ÖLÇÜMÜ İÇİN ROI SEÇİMİ	41
RESİM 12. EİGENVEKTÖR HARİTASINDA OPTİK RADYASYONUN BELİRLENMESİ (YEŞİL)	42
RESİM 13. SAĞ VE SOL OPTİK RADYASYON PROKSİMAL- ORTA VE DİSTAL KESİMDEN E1 ÖLÇÜMÜ İÇİN ROI SEÇİMİ	42
RESİM 14. KONTROL LOKALİZASYONU OLARAK İNTERNAL KAPSÜL POSTERİOR KESİMDEN E3 DEĞERLERİ ÖLÇÜMLERİ	43

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Radyocerrahi stereotaktik olarak belirlenen hedef tümör hacminin görüntü kılavuzluğunda tek fraksiyonda yüksek doz ile ışınlanmasına dayanan etkinliği kanıtlanmış önemli bir tedavi tekniğidir. Sellar ve parasellar bölge tümörlerinde önemli anatomik yapılara yakın komşuluk ve rezektabilite zorluğu sebebiyle radyocerrahi ile tedavi yaklaşımı son derece yaygınlaşmıştır. Stereotaktik radyocerrahide yüksek ve tek doz tedavi ışınlanan normal dokunun küçük olduğu ve hedeften uzaklaştıkça dozun hızla düştüğü durumlarda tolere edilebilir. Bunun yanında radyasyonun seçiciliği olmadığından küratif dozlarda normal- sağlıklı hücrelerin de etkilenmesine neden olur. Radyasyonun santral sinir sisteminde etkisi en çok beyaz cevher üzerinedir. Sellar bölge SRC uygulamalarında dikkat edilmesi gereken en önemli ve hassas anatomik nokta optik sinir ve kiazmadır. Optik aparatın radyosensitivitesi nedeni ile radyocerrahi sonrası nadir olsa da radyasyon optik nöropatisi (RON) gibi istenmeyen komplikasyonlar ile karşılaşılabilir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) beyaz cevher yolaklarının uzanımları, yapısal bütünlüğü, anatomik yapısını değerlendiren non- invazif görüntüleme yöntemidir. DTG beyaz cevherde tedaviye bağlı veya nörodejeneratif hastalıklarda oluşabilecek beyaz cevher değişikliklerini tanımlamada da kullanılmaktadır. Bu çalışmada sellar bölgeye radyocerrahi tedavisi alan hasta grubunda optik yolaklarda gamma knife radyocerrahiye bağlı değişiklikleri difüzyon tensör parametreleri ile incelemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Sellar Ve Parasellar Bölge Anatomisi

2.1.1 Sellar Bölge Anatomisi

Sella tursika, lezyonları sellar, suprasellar ve parasellar olarak sınıflandırılmasına yardım eden önemli bir anatomik yapıdır. Sella kemik yapısında önde tüberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella, arka klinoid süreçler, yanlarda ise karotid sulcuslar, ön ve yanlarda ise optik kanallar yer alır.

Sellar bölge sella tursika ve hipofiz bezini içerir. Sella içerisindeki ve çevresindeki meninksler önemli anatomik sınırları oluşturur. Dura sellanın kemik tabanını oluşturarak, onu hipofizden ayırır. Sella tavanını ise diyafragma sella kaplar. Lateral sınırında kavernoöz sinüsler ile komşuluk gösterir (1).

Hipofiz bezi sella tursika içerisinde yer alır. Ön (adenohipofiz) ve arka lobdan (nörohipofiz) oluşur. Ön ve arka hipofiz embriyolojik, köken, yapı ve işlev bakımından birbirinden farklıdır. Ön hipofiz, bez hacminin % 75-80' ini oluşturan aktif hormon salgılanmasının olduğu bölgedir. Ön hipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Ön hipofizde büyüme hormonu (BH veya GH), prolaktin (PRL), tiroid stimüle edici hormon (TSH), follikül stimüle edici hormon ve luteinize edici hormon (FSH- LH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) olmak üzere 5 farklı hormon üretilir.

Ön hipofiz bezi hormonları tüm vücudun metabolik fonksiyonlarının kontrolünde etkin rol oynar (2). Arka hipofiz veya nörohipofiz hipotalamusun inferiora uzanımı olarak embriyonik diensefalondan gelişir. Pars nervosa ve pars infundibulum bölümlerinden oluşur. Pars nervosa parankiminin çoğu gövdeleri

hipotalamusta bulunan nöronların aksonal sonlanmalarından oluşur. Arka hipofiz bezinde yapısal hormon üretilmezken; pars nervosada hipotalamusta üretilen antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salınır (3).

Büyüme hormonu (BH) sekrete eden hücreler genellikle bezin lateral kesimlerinde anteriorda yerleşir. BH salgılayan adenomlar en çok bezin bu lokalizasyonundan kaynaklanır. PRL salgılayan hücreler bezin her yerinde dağınık yerleşimli olmakla birlikte ağırlıklı olarak bezin lateral kesim posteriorunda bulunur. PRL salgılayan adenomlar da burayı tercih ederler. ACTH salgılayan hücreler adenohipofizin santral bölgesinde, TSH üretenler ise adenohipofiz hemen anteriorunda küçük bir bölgede bulunur. Adenomlar da genellikle hücrelerin ağırlıklı olarak bulunduğu yerlerden kaynaklanır. FSH-LH salgılayan hücreler anterior lobda dağınık yerleşim gösterir ve adenom lokalizasyonu için stereotipi yoktur (4).

Hipofiz adenomu sellar bölge lezyonlarının yaklaşık % 85' ini oluşturan en büyük gruptur. Geri kalanı kraniofarenjiom (% 3), Rathke kleft kisti (% 2) menenjiyom (% 1) daha az sıklıkta görülen diğer lezyonlarıdır (4).

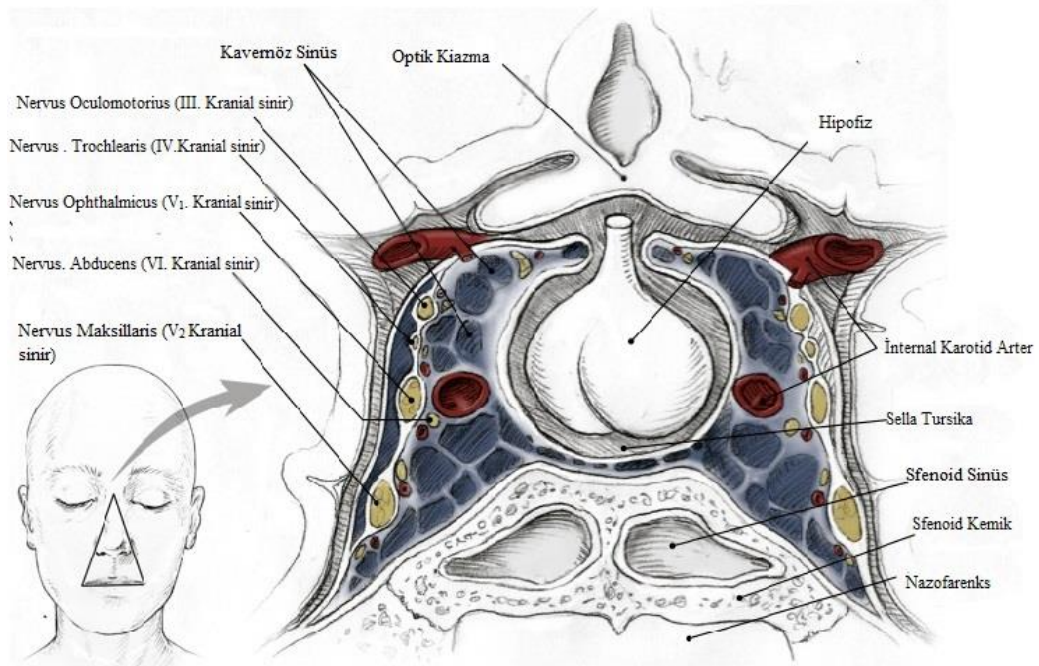
2.1.2 Parasellar Bölge Anatomisi

Parasellar alan kavernöz sinüsleri ve suprasellar sistern içerisindeki anatomik yapıları kapsayan genel bir anatomik ve cerrahi bir terimdir. Sfenoid sinüsler de bu tanımlamanın içerisine girer (5).

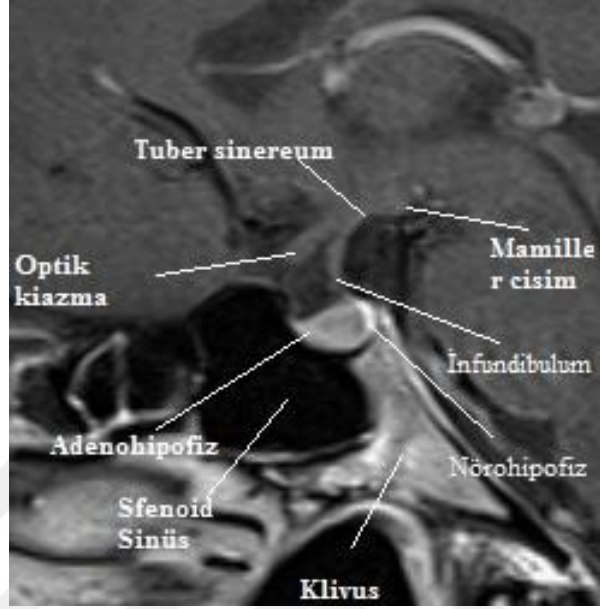
Kavernöz sinüs kafa tabanının ortasına; parasellar alana yerleşmiş düzensiz şekilli venöz bölmelerdir. Sınırlarını medialde sfenoid sinüs ve sella, posteriorunda petröz apeks, lateralde temporal lob mediali ve Meckel mağarası, superiorda

karotikooptik araknoidal sistern oluşturur. İçerisinde 3, 4, ve 6. kranial sinir, 5. kranial sinir oftalmik ve maksiller dalı, internal karotid arter (ICA) ile dalları yer alır (Resim 1). Trigeminal ganglion araknoid kılıf ile çevrili Meckel mağarası içerisinde (6). Kavernöz sinüsü invaze eden ve en sık görülen iki lezyon hipofiz adenomu ve menenjiyomlardır. Kavernöz sinüs menenjiyomları ise tüm lezyonların % 41' ini oluşturur (7), (8).

Suprasellar sistern hipotalamus, 3. ventrikül, optik kiazma/sinirler ve tuber sinereum içerir. Hipotalamus hipofiz bezi üzerinde yer alır. Tuber sinereum hipotalamusun mamiller cisim ile optik kiazma arasındaki parçasıdır. İfundibulum ise posterior hipofiz bezi ile devamlılık gösterir (Resim 2). Hipotalamus anterior sınırını optik kiazmayı gererek korpus kallozuma yapışan lamina terminalis oluşturur (9).



Resim 1. Kavernöz sinüs- Parasellar alan anatomisi



Resim 2. Sellar ve parasellar alan anatomisi

2.2 Sellar Ve Parasellar Bölge Lezyonları

Sellar ve parasellar bölge lezyonları sık olup; otopsi serilerinde % 27 oranında insidental hipofiz adenomuna rastlanmıştır (10). Bu alanın kitle lezyonları tüm intrakranial lezyonların % 15-20' sini oluşturur. Erişkinde en sık sellar-parasellar yerleşimli kitle hipofiz adenomu ve menenjiyom iken; çocukluk çağında kraniofarenjiom ve hipotalamik/ kiazmatik gliomlardır (11). Bir çalışmada lezyon dağılımları şu oranda bulunmuştur: adenom: %54,2, menenjiyom: % 10,7, kraniofarenjiom: % 9,6, kiazmatik- hipotalamik hamartom: % 4,6 (11). Diğer sellar- parasellar lezyonlar daha nadir olup tüm olguların %5-10' unu oluşturur (Tablo 1).

Tablo 1. Sellar ve parasellar bölge lezyonlarının sınıflaması

Hipofiz kaynaklı tümörler	Adenohipofiz kaynaklı	Hipofiz adenomu Hipofiz karsinomu
	Nörohipofiz kaynaklı	Pituisitom Granüler hücreli tümör
Parasellar tümörler	Benign	Menenjiyom Kraniofarenjiom Schwannoma Gangliositom
	Malign potansiyel (düşük grade)	Kordoma Kondrosarkom Langerhans hücreli histiositoz Hemanjioperisitom
	Malign	Hipotalamik/kiazmatik gliom Lenfoma Germ hücreli tümör Pituiter metastaz Primitif nöroektodermal tümör Ependimoblastom
Malformasyon	Rathke kleft kisti	Epidermoid/ dermoid
	Empty sella	Araknoid kist
Vasküler lezyon	Anevrizma Karotiko-kavernöz fistül	
Granülatöz, enfeksiyöz ve enflamatuvar lezyon	Hipofizit	Pituiter abse
	Tüberküloz	Psödötümör
	Wegener granülomatozu	

2.2.1 Hipofiz Adenomu

Dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre pituiter tümörler hipofiz adenom ve karsinomaları olarak ikiye ayrılır. Hipofiz adenomları (HA), primer intrakranial tümörlerin %10-15' ini oluşturur ve üçüncü en sık görülen primer beyin tümörüdür. Hipofiz adenomları adenohipofizden kaynaklanan benign epitelyal

neoplazilerdir. Hipofiz adenomları sellar bölgenin en sık görülen patolojisidir (%90-95) (12). Sıklıkla benign ve yavaş büyüyen tümörlerdir, histopatolojik olarak olguların yaklaşık % 50' sinde kapsül invazyonuna rastlanır. Pituitar karsinom adenohipofiz lezyonların yaklaşık % 0,2' sinden azını oluşturur. Hipofiz adenomları en sık 3-6. dekadlarda görülür ve kadınlarda daha sıktır (13). Lezyonların yaklaşık 2/3' ü hormonal (%48 prolaktin, % 10 büyüme hormonu, % 6 kortikotropin, % 1 tirotropin)olarak aktiftir. Geri kalan 1/3' ü hormon üretmez ve “ non-fonksiyonel adenom” olarak adlandırılır. Cerrahiye giden olguların yaklaşık % 60' ı makroadenoma, %40' ı ise mikroadenoma sahiptir. Hipofiz adenomları yavaş büyüyen benign tümörler olmakla birlikte, bir kısmı sellayı aşp optik kiazmaya, kavernoöz sinüse, sfenoid sinüse ve komşu bölgelere invazyon yapma eğilimi taşırlar.

Çoğu hipofiz adenomu sporadik tümörlerdir, adenomların yaklaşık %5' i aileseldir. Multipl endokrin neoplazi tip 1, Carney kompleksi, McCune- Albright sendromu ve ailesel izole hipofiz adenom sendromu olmak üzere 4 kalıtsal ailesel tümör sendromu hipofiz adenomu ile ilişkilidir.

2.2.1.1 .Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırması

Hipofiz adenomları klinik, radyolojik olarak sınıflandırılabilir (13). Klinikte hormonal aktivite söz konusu olduğunda adenomlar fonksiyonel- non-fonksiyonel olmalarına göre ikiye ayrılır (14). Fonksiyonel sınıflama adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilip sınıflanması temeline dayanmaktadır. Adenomlar immunohistokimyasal olarak

adrenokortikotrop, tirotrop, laktotrop, gonadotrop ve hücre boyanması gösterebildikleri gibi multipl hormonal hücre varlığı da gösterebilirler. Non-fonksiyonel hipofiz adenomu tanımında 'klinik olarak hormon üretmeyen adenomlar' ifadesi geçse de bu adenomların immunohistokimyasal çalışması yapıldığında hormon üreten hücreler tespit edildiğinden bu tür adenomlar da 'sessiz hipofiz adenomları' olarak adlandırılmaktadır. Gonadotrop adenomlar en sık sessiz hipofiz adenomlardır (15). İmmunohistokimyasal olarak sınıflandırılmayan adenomlar ise 'null cell adenomlar' olarak adlandırılırlar. Prolaktin salınımı amenore- galaktore sendromu, hipogonadizm ve empotans, BH salınımı gigantizm, akromegali, kortikotrop salınımı Cushing hastalığı, TSH salınımı ise hipertiroidizm semptomları ile presente olur. Non- fonksiyonel adenomlar ise daha çok bası ve kitle etkisi ile bulgu verir.

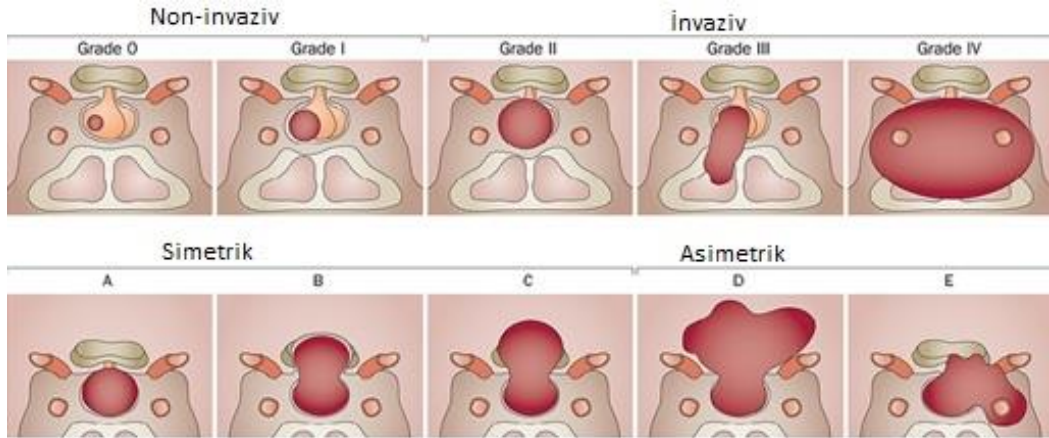
Radyolojik olarak Hipofiz adenomları boyutlarına göre mikroadenom (<1 cm) ve makroadenom (>1 cm) olarak adlandırılır. Bu sınıflama klinik olarak oldukça anlamlıdır, çünkü mikroadenomların aksine makroadenomlar görme alanı defekti, hipofiz yetmezliği ve kitle etkisine sebep olabilir (15).

Hipofiz adenomlarının sellar görünümüne göre sınıflandırması Vezina sınıflandırmasıdır (Tablo 2). Grade 1 ve 2' de sella duvarına invazyon bulunmazken, Grade 3 ve 4' te adenom invazyonunu düşündürür kortikal destruksiyon bulunur (Şekil 3), (16).

Tablo 2. Vezina sınıflaması

Grade 0	İntrapituiter adenom, $\text{çap} < 1\text{cm}$, normal sella
Grade 1	İntrapituiter adenom, $\text{çap} < 1\text{cm}$, fokal taşma veya sellada minör değişiklik
Grade 2	İntrasellar adenom, $\text{çap} > 1\text{cm}$, genişlemiş sella, erozyon yok
Grade 3 (invazif)	Diffüz adenom, $\text{çap} > 1\text{cm}$, genişlemiş sella, lokalize erozyon – destrüksiyon
Grade 4 (invazif)	İnvazif adenom, $\text{çap} > 1\text{cm}$, kemik yapılarda ekstansif destrüksiyon

Sıklıkla kullanılan diğer bir radyolojik sınıflama ise Hardy ve modifiye Wilson sınıflamasıdır (Şekil 3). Bu sınıflamanın temeli de tümör çapı, büyüme karakteri ve lokal invazyon derecesi (I-IV), ve suprasellar/ parasellar uzanımına (A-E) dayanmaktadır. Mikroadenomlar sellar görünüme göre Grade 0-I, sellada genişleme, kortikal destrüksiyon ve erozyon yaratanlar ise Grade 2-3-4 kabul edilir (17).



Resim 3. Hardy sınıflaması

2.2.2 Menenjiyomlar

Menenjiyomlar, araknoid meningotelyal ("kep) hücrelerinden köken alır. Tüm primer intrakranial neoplazilerin 1/3' ünü oluşturur. Benign ve yavaş büyüyen ekstraaksiyel lezyonlardır. % 90'ından fazlası supratentoriyaldir. Olguların yarısından çoğu parasagittal yerleşimli iken, % 20' si sfenoid çıkıntı, kalanı ise sellar/ parasellar ve daha da nadir ventrikülde yerleşir. Klasik olarak orta yaş ve üzeri erişkin tümörüdür. Kadınlarda daha sık görülür (18).

Sellar ve parasellar yerleşimli menenjiyomlar tüm olguların % 15-25' ini oluştururken, tüberkulum sella, planum sfenoidale, medial sfenoid kanat, kavernöz sinüs, anterior ve posterior klinoid proçesler, petroklival bölge, diyafragma sella ve klivus boyunca herhangi bir yerde dural yapraklardan gelişebilmektedir. Genellikle lokal bası bulguları ile presente olurlar. Tüberkulum sella (suprasellar) menenjiyomları; anterior klinoid ve tüberkulum sella meninksinden kaynaklanır. Optik kiazma ve optik sinirlerde yer değiştirmeye- itilmeye neden olur. Görme alanında santral görme defekti, asimetrik bitemporal hemianopsi gelişir. Optik atrofi oluşabileceği gibi, hipotalamo- hipofizer aks bozuklukları yaratabilir. Kavernöz sinüs (parasellar) menenjiyomları sinüsün içinden çıkabilirler ya da medial sfenoid kanadı, orbitayı, klivusu ve petroz kemiği invaze etmiş büyük bir tümörün sinüs içine büyümesi ile de ortaya çıkabilirler. Kavernöz sinüs menenjiyomları 6. kranial sinir palsisi ve retroorbital ağrı ile gelebilir. Üç ve 4. kranial sinirler de etkilenebilir. Cerrahinin belirgin kranial sinir morbiditesi riski olması nedeniyle radyocerrahi tercih edilir (19).Anterior klinoid ve medial sfenoid

kanat menenjiyomları (parasellar) ilerleyici tek taraflı optik atrofi ve görme kaybı oluştururlar.

2.2.3 Diğer Hipofiz Tümörleri ve Parasellar Bölge Lezyonları

Kraniofarenjiom (KF) Rathke kesesinin epitelyal kalıntılarından kaynaklanan benign, yavaş büyüyen kısmen kistik sellar- suprasellar kitledir. % 75' i suprasellar yerleşimlidir. Tüm intrakranial lezyonların % 3' ünü oluşturur. Çocuklarda en sık glial olmayan tümördür. Bimodal yaş dağılımına sahip olup çocuk ve erişkinlerde eşit görülür. Geniş lezyonlar(>5 cm) siktir. Bunlar hem anterior hem orta kranial fossaya uzanabilir. Adamantinomatöz (%90) ve papiller (%10) olmak üzere 2 histolojik tipi mevcuttur (20).

Kavernöz sinüs yerleşimli anevrizmalar; ICA kavernozal, supraklinoid segment veya Willis poligonu kaynaklıdır. Anevrizma boyutları değişken olsa da; parasellar alan dev intrakranial anevrizmalar için tipik lokalizasyondur.

Kiazmatik/ hipotalamik gliomlar; çocukluk çağında ikinci sıklıkta optik kiazma, hipotalamus ve 3. ventrikül çevresinde yerleşim gösterir. Histopatolojileri genelde düşük gradeli pilositik astrositomdur (21). Kiazmatik/ optik sinir gliomları sıklıkla Nörofibromatozis tip 1 ile birliktelik gösterir. Görme kaybı, hidrosefali ve hipotalamik disfonksiyon oluşturabilir.

Rathke kleft kisti sellar bölgenin benign endodermal kisti olup, sellar ve parasellar bölge tümörlerinin % 1,5' ini oluşturur. KF gibi Rathke poşunun kalıntılarından kaynaklanır. KF' den farklı olarak daha küçük, hipofiz anterior lob-

pars intermedia arasında ve suprasellar (%60) yerleşimli lezyonlardır. Çoğu asemptomatik olup, incelemelerde insidental rastlanır.

Sellar bölgenin diğer non-neoplastik lezyonları dermoid, epidermoid kistler, araknoid kistler ve inflamatuvar kistlerdir. Dermoid tümörler orta hat yerleşimli ve iyi sınırlıdır. Parasellar ve sellar bölgenin daha nadir görülen neoplazileri arasında melanom, germinom, gliom ve metastazlar sayılabilir. Meme ve akciğer kanseri sellar ve parasellar bölgeye en sık metastaz yapan iki tümördür. İnflamatuvar ve enfeksiyöz lezyonları ise abse, sarkoidoz, nörosistiserkoz, Langerhans hücreli histiositoz, Tolosa Hunt sendromu, Wegener granülomatozu, hipofizit, tüberkülozistir (20, 22). Kordoma, kondrosarkom ve kondromlar primitif notokord kaynaklı, kıkırdak kökenli tümörlerdir (23). Tüm parasellar lezyonların % 10' unu oluşturur. Lezyonların % 40' ı klival yerleşimlidir.

2.3 Tedavi Yaklaşımları

Sellar ve parasellar bölgedeki tümörlerin endokrinolojik, semptomatik, anatomik özellikleri ve çeşitlilikleri sebebiyle tedavilerinde de farklı tedavi yöntemlerinin kullanılması gereksinimi doğurur. Bu alanın en sık tümörü olan hipofiz adenomu tedavisinde amaç endokrinopatinin düzeltilmesi, kitle etkisinin yok edilmesi, tümörün nüks etme olasılığını ortadan kaldırmak, minimize etmek ve kesin histolojik tanı konması olmalıdır (24). Tedavide medikal tedavi, cerrahi eksizyon ve stereotaktik radyocerrahi (SRC) modalitelerinden biri veya birkaçı uygulanmalıdır.

2.3.1 Cerrahi tedavi

Parasellar tümörler genellikle düzensiz sınır özelliğinde olup önemli anatomik yapıları sarar ya da yakın komşuluk gösterir. Kritik anatomik yapıların zarar görme riski lezyonların tüme takın rezeksiyonuna engeldir. Rezeksiyon için kraniotomi veya daha küçük tümörler için transsfenoidal yaklaşım (TSC) tedavi seçenekleri arasındadır (25). Büyük lezyonlarda TSC takiben kraniotomi yani iki basamaklı debulking cerrahisi denenebilir (26). TSC belirgin lateral uzanımı olmayan orta hat lezyonlarının tedavisinde başarılıdır (27). Özellikle hormon aktif adenomlarda cerrahi mümkün olan en radikal biçimde uygulanmalıdır. Non-fonksiyonel hipofiz adenomu olan hastalarda da primer tedavi cerrahidir. Bası bulgusu oluşturan adenomlar cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Cushing hastalığı, akromegali ve ikincil hipertiroidizm olgularında TSC cerrahi en hızlı ve uzun süreli tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür. Menenjiyomun yerleşimi tedavi yaklaşımında belirleyicidir. Hedef ilk seferde daima dural uzanımı ile birlikte tam çıkarım olmalıdır. Ancak medial sfenoid kanat, kavernöz sinüs ve klivus yerleşimlerinde zorunlu parsiyel eksizyon uygulanabilir. Kraniofarenjiom gibi kistik komponenti olan olgularda kist dekompresyonuna yönelik kist aspirasyonu uygulanabileceği gibi, genellikle cerrahide ilk seferde en iyi ve en radikal tercih edilir. Kıkırdak kökenli klival tümörlerde de tedavi cerrahi eksizyondur.

2.3.2 Medikal tedavi

Prolaktin düzeyi yüksek ve görüntülemelerde adenom saptanan olgularda diğer adenomlardan farklı olarak itibaren primer tedavi seçeneği dopamin agonistleri ile

medikal tedavidir. Akromegalili olgularda ilk seçenek TSC olsa da depo somatostatin analogları ve dopamin antagonistleri kullanılmaktadır. Sellar ve parasellar bölgenin nadir görülen inflamatuvar lezyonlarında tedavide kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır.

2.3.3 Radyocerrahi tedavisi

2.3.3.1 *Radyocerrahi tarihçesi*

1951 yılında İsveçli Nöroşirurji uzmanı Prof. Lars Leksell, ortovoltaj X ışını tüpü ile kendi imal ettiği ilk nesil stereotaktik cihazı kombine ederek ilk odaklanmış radyasyon tedavisini kullanmıştır. Leksell bu işleme radyocerrahi ismini vermiştir. Leksell ve fizikçi Borje Larsson 1968’ de İsveç’ te Kobalt (Co) 60 kaynaklı ilk Gamma knife cihazını kurmuştur. Bu cihaz 179 adet Co⁶⁰ kaynağını dairesel olarak yerleştirilerek, bunlardan yayılan gamma ışınlarının odaklanması sağlanmıştır (28). Başlangıçta trigeminal nevralji, Parkinson gibi fonksiyonel hastalıklar, ilerleyen yıllarda ise vestibüler schwannoma, hipofiz adenomu, arteriovenöz malformasyon gibi benign kitleler stereotaktik radyocerrahi (SRC) ile tedavi edilmiştir. 1989’ da ilk kez metastazlı olgularda kullanılmıştır. SRC’ de ilk olarak, hastanın başı invaziv olarak immobilizasyon ve koordinatların belirlenmesi amacıyla bir çerçeve ile sabitlenmekteydi. Başlangıçta yalnızca intrakranial lezyonların tedavisinde kullanılması, invaziv çerçeve gerektirmesi ve kaynakların yarılanma ömrü sonunda değiştirilmesinin gerekliliği gibi dezavantajlar sebebiyle daha sonra “çerçevesiz stereotaktik teknikler” olarak adlandırılan daha az invaziv, mekanik, optik ve radyografik metotlar geliştirilmiştir. Bu gereksinimle lineer akseleratör tabanlı SRC

cihazı (LINAC) 1983 yılında, Cyberknife teknolojisi ise 1994 yılında tıbbın kullanım alanına girmiştir (29). 1996' da ise BT ve MR füzyon yapılarak lezyonun 3 boyutlu olarak görüntülenmekte ve yüksek doğrulukla planlanma yapılarak, önemli anatomik yapıların korunmasının yolu açılmıştır.

SRC' de stereotaktik olarak belirlenmiş ana hedef tümör hacminin kendisi olup, hedef doku görüntü kılavuzluğunda tek fraksiyonda yüksek doz ile ışınlanır ve komşu yapılarda ise minimal etkiye neden olur.

2.3.3.2 Radyocerrahi Radyobiolojisi

Radyocerrahi tedavisinde amaç; hücreleri destrükte ederek benign ya da malign tümörlerin hacmini küçültmek ya da büyümelerini durdurmaktır (30). Radyasyonun seçiciliği olmadığından, tümör dokusunun sağlıklı bir doku ile çevrili olması küratif dozlarda ister istemez normal- sağlıklı hücrelerin de etkilenmesine neden olur. Radyasyon ile tedavinin ana amacı; çevre dokuyu koruyarak tümör dokusunda yüksek oranda hücre ölümü gerçekleştirmektir. Bunun için total dozu değiştirmeden, çevre dokunun radyasyon toleransını arttırmak amacıyla bir takım uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Toplam dozu günlük dozlara bölerek uygulanan fraksiyone stereotaktik radyocerrahi (SFRT)' de aynı sistem ile, daha düşük fraksiyon dozları birden fazla seansta uygulanarak, radyoterapinin yüksek doz etkisinden komşu organ veya parankim korunmuş olur. Fraksiyone tedavi ile ışınlamanın yapıldığı takip eden günlerde tümör hücrelerinin değişik hücre fazlarında yakalanarak farklı miktarda etkilenmesi sağlanır (31).

Radyocerrahide en çekinilen konulardan biri 6. ay ve sonrasında gelişebilen yan etkilerdir. Santral sinir sisteminde etkisi en çok beyaz cevher üzerinedir. Tek fraksiyonda 8 ila 10 Gy üzeri dozlarda geç yan etkiden sorumlu endotel hücre hasarı ve apopitozisi indükler. Fraksiyone tedavilerde radyasyon etkisi başlangıç gününden itibaren ilk 90 günde hipoplazi, inflamasyon, takip eden dönemde ise dokuda atrofi ve fibrözis olarak görülür. Fare beynine uygulanan tek doz 20 Gy 12 ay sonra fibrinoid nekroz, ödem, telenjiyektazi gibi vasküler değişiklikler yaparken, doz 25 Gy' e çıktığı zaman 12 aydan önce ensefalomalazi ve demyelinizasyon görülebilmektedir (32).

2.3.3.3 Güncel Radyocerrahi Teknikleri

Radyocerrahi uygulamaları X, gamma veya proton ışınları kullanılarak Gamma knife, Doğrusal hızlandırıcı (Lineer Akseleratör- LINAC) ve Proton Hızlandırıcıları ile intrakranial radyocerrahi uygulanabilir. Dünyada ve ülkemizde en çok radyocerrahi deneyimi Gamma knife cihazı üzerinedir.

Gamma knife radyocerrahisinde; lezyon merkeze alınarak stereotaktik çerçeve takılması sonrasında hastanın patolojisine spesifik MR tetkiki elde edilir. İnce kesit kalınlığında (1-1,5 mm) aksiyel pre- postkontrast ve gereklilik halinde T2 kesitler alınır. Özel bilgisayar programlarına elde edilen görüntüler yüklenir, hedef doku keskin hassaslıkta sınırlanarak lezyonun boyut, yer, cinsi, radyocerrahi geçmişine göre verilecek doz hesaplanır. İşlem sırasında hedef doku üç boyut olarak çeşitli çapta kolimatörler yardımıyla izodoz eğrisi (genellikle %50'lik izodoz eğrisi) ile sardırılır. Radyasyona duyarlı dokular özellikle korunur. Planlama

sonrası tedavi ünitesinde yaklaşık 30 dk ila 3-4 saat arası değişen sürede, hedeflenen bölgeye odaklanmış birbiri ile kesişen 201 adet Co⁶⁰ kaynaklı gamma ışını uygulaması ile tedavi tamamlanır (29).

Lezyon büyüklüğü, nöroanatomik uygunluk, histopatolojik tanı ve tedavi sonrası latent dönem bir lezyonun Gamma knife için uygunluğunu belirleyen parametrelerdir. Lezyon hacmi büyüdükçe gerekli doz miktarının artışı radyasyon nekrozu riskini de yanında getirir. Bu yüzden radyocerrahi için lezyon boyutu 3,5-4 cm' den küçük olmalıdır (29). Beyin sapı, optik traktus ve bazal ganglia gibi hassas anatomik noktalar radyocerrahi kararı ve planlanmasını değiştirebilir. Nöroradyolojik tekniklerle lezyon natürü hakkında fikir edinilip, doza ve tedavi uygunluğuna karar verilebilir. Her lezyon için radyocerrahi sonrası yanıt dönemi farklı ve tahmin edilebilir olduğundan süreç (cerrahi gerekliliği ve survey) daha iyi yönetilebilir.

Gamma knife radyocerrahinin klinik uygulamaları arasında benign tümörler (menenjiyom, hipofiz adenomu, schwannoma), beyin damarsal hastalıkları (AVM, kavernom), malign tümörler (metastaz, gliom) ve fonksiyonel hastalıklar (Parkinson, epilepsi, trigeminal nevralji) yer alır.

2.3.3.4 Sellar Bölge Tümörlerine Stereotaktik Radyocerrahi

Sellar bölge tümörleri, kafa tabanı cerrahisinin en çok uygulandığı patolojilerdendir. Bu bölge önemli anatomik yapılara yakın komşuluk ve rezektabilite zorluğu sebebiyle radyocerrahinin tek başına veya kombine tedavinin parçası olarak kullanıldığı bir alandır. Fonksiyonel ve non- fonksiyonel hipofiz

adenomlarında SRC ile yüksek kontrol oranları elde edilebilir (33). SRC uygulanabilmesi için 2 önemli ölçüt mevcuttur; tümör hacmi ve optik sinir ve kiazmaya uzaklık. Optik aparata uzaklığın en az 3 mm olması ve tümör hacminin küçük olması etkili marjinal doz için istenen temel kriterlerdir (34). Fonksiyonel adenomlarda en yüksek dozu uygulamak hedeflenmektedir. Bu sebeple cerrahi planı varsa olabildiğince ve mümkünse optik aparata yakın yerden tümör çıkarılması istenir. Tümör yanıtını etkileyen bir diğer durum ise tümör tipidir. Sheehan ve ark. hipofiz adenomlarında SRC tümör kontrol oranını % 90' ın üzerinde bulmuştur (33). BH ve ACTH salgılayan adenomlarda 5 yıllık izlemde hormonal kontrol oranları %75' lerdedir (35). Prolaktinomalar fonksiyonel adenomlar arasında radyasyona en az yanıt verendir (36). Ganz ve ark. fonksiyonel adenomlarda etkili marjinal dozu 25 Gy ve üzeri saptamıştır (37). Non- fonksiyonel adenomlarda SRC ile tümör kontrolü % 92- 100 aralığında olduğu görülmüştür (38). Ana hedef parasellar uzanımın azaltılması, tümör progresyonu durdurmak ve anatomik yapı basısını engellemektir. Tümör kontrolü için marjinal doz 12 Gy üzerinde ise başarı oranı %97,3 olup 20 Gy üzerinde dozun katkısı saptanmamıştır. Tedaviye yanıt oranları 3 yıl ve üzeri izlem süresinde daha da artmaktadır.

Petroklival, medial sfenoid kanat ya da kavernoöz sinüs gibi kafa tabanı bölgelerinden kaynaklanan menenjiyomlarda yalnızca subtotal ya da parsiyel rezeksiyon yapılabilir. Bu gibi lezyonlarda, 3 cm'nin altındaki ve radyosensitif yapılardan (optik aparat ya da beyin sapı) 3-5 mm uzaktaki tümörler, anatomik zorluk sebebiyle cerrahi sonrası rezidü tümörler için SRC etkin bir tedavi yöntemidir (39). Tümör periferine 12-15 Gy doz alacak olgularda 5 yıllık tümör

kontrol oranları % 90-95' lerdedir (40). Optik aparat ve beyin sapı uzaklığı önemli olup, kavernöz sinüs menenjiyomu, optik sinir komşuluğundaki sellar- parasellar menenjiyomlarında maksimum dozu azaltmak için cerrahi sonrası SRC tercih edilir.

Kraniofarenjiomlarda ilk seçenek cerrahi olup; cerrahi sonrası veya birlikteliğinde fraksiyone RT veya SRC uygulanabilir. Kordoma ve kondrosarkomlarda tedavi algoritması KF' ler ile benzerdir.

2.3.3.5 *Komplikasyonlar*

Sellar- parasellar alan SRC uygulamasında karşılaşılan komplikasyonlar; kranial nöropatiler, hipopituitarizm, vizüel fonksiyonlarda bozulma, vasküler hasar ve radyasyona bağlı gelişen neoplazilerdir. Radyoterapiye bağlı erken aşamada somnolans sendromu ve akut kognitif bozukluklar olabilir. Erken etkiler ödem ve demyelinizasyona bağlıdır. SRC sonrası 4-5 yıl içi en sık görülen geç komplikasyon olan hipopituitarizm çeşitli serilerde % 30' lara varan oranlarda görülebilmektedir (41). Stalk radyasyon maruziyeti ve adenomun suprasellar uzanım göstermesi riski arttıran durumlardır (41).

SRS sırasında 15-18 Gy üzeri doz radyasyon nekrozu ve kranial defisit riskini arttırmaktadır (42). Kavernöz sinüste yer alan 3,4 ve 6. kranial sinirlerin 40 Gy' e kadar dozu tolere edebildiği düşünülmekle birlikte; kavernöz sinüs lezyonlarında verilen dozda azalma genellikle gerekmez. 1621 olguluk bir seride yalnızca 21 olguda 3,4 ve 6. kranial sinirlerde geçici nöropati, 16 olguda ise optik hasar izlenmiştir (33). Kortikosteroidler gelişebilecek kranial sinir yaralanmalarında genellikle iyi sonuç verir.

Radyasyon optik nöropatisi: Beyaz cevher, hipotalamus ve vizüel yollar radyasyona diğer anatomik alanlardan daha duyarlıdır. Optik aparat beyinde radyasyona en hassas yapı olup; genel görüş optik sinir ve kiazmaya 8 Gy’ den daha fazla dozun hasara neden olduğudur (43). Bu doz miktarında optik hasar riski neredeyse sıfırdır. Optik sinirin sadece küçük bir noktada 10 Gy doz almasına izin verilebilir (34).

SRC yaygın olarak kullanılsa da tek seans iyonize gamma radyasyonun uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri mevcut değildir. Gamma knife radyocerrahi (GKRC) ile sellar ve parasellar bölgeye 10 Gy üzeri doz verilen olgularda vizüel komplikasyon riskinin arttığı saptanmıştır. Radyoterapinin en sık görülen oküler komplikasyonları arasında radyasyon retinopatisi ve optik nöropati bulunmaktadır. Optik nöropati nadir komplikasyonlarından olup; Tishler ve ark. kavernöz sinüs ve komşuluğuna SRC uygulanan 62 olgulu bir seride 4 olguda optik sinir ve kiazmada komplikasyonla karşılaşmıştır (44). Radyasyon optik nöropatisi (RON) geri dönüşü olmayan görme kaybıyla karakterizedir. Radyasyon optik nöropatisi tanısını koyabilmek için tümör progresyonu ve nörooftalmolojik bulgu oluşturan diğer nedenlerin dışlanması gerekir (45). Nadir bir komplikasyon olup sellar- parasellar alana SRC uygulanan bir seride RON gelişme oranı % 1,9 bulunmuştur (46). RON’ un etyopatogenezi tam aydınlatılmamış olsa da radyasyon nekrozu, vasküler endotelyal hasar ve oligodendrosit hasarı sonucu demyelinizasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (47). Görme alanı defisiti ile radyasyona maruz kalan vizüel yolak genellikle koreledir. Bir çalışmada görsel uyarlı potansiyel (VEP) latans uzaması ortaya çıktıktan aylar sonra görme

keskinlik ve görme alanı defisitinde değişim olduğu savunulmuştur (45). RON' un gecikmiş tip radyasyon nekrozunun bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Latent süre 6-50 ay olup; olguların % 90' ında ilk bulgu tedavi sonrası ilk 3 yılda ortaya çıkar. Yaş, daha önceki SRC öyküsü, lezyonların sinir ve kiazmaya bası derecesi, diabetes mellitus ve akromegali risk faktörleri arasında yer alsa da en önemli risk faktörü SRC' de verilen total doz ve doz volümüdür (48). Tedavi yöntemleri arasında sistemik kortikosteroidler ve hiperbarik oksijen tedavisi yer alsa da etkinlikleri düşüktür.

Diğer nadir komplikasyonlar arasında yer alan ICA kavernozaal segmentinde hasar son derece nadir olup literatürde günümüze dek yaklaşık 4 adet bildirilmiştir. Karotid artere verilen dozun 30 Gy' in altında olması önerilmiştir. Radyasyon kaynaklı neoplazi de son derece nadir olmakla birlikte, gerçek oranlar bilinmemektedir. Literatürde SRC sonrası gelişen 3 Glioblastom multiforme, 1 anaplastik astrositom vakası tanımlanmıştır (49).

2.4 Görüntüleme

Sellar ve parasellar alanın görüntülenmesinin hedefi, kitlenin yerini ve natürünü tanımlamak, çevreleyen yapılarla ilişkisini tarif etmek, ayırıcı tanı listesini oluşturmaktır. Bu alanın görüntülenmesinde tercih edilecek ilk tanı yöntemi küçük görüntü alanında (FOV), multiplanar kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MR) olup; MR' nin kontrendike olduğu olgularda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) uygulanmalıdır.

Sellar ve parasellar alanın görüntülemesinde direkt radyografi eskiden kullanılıyor olsa da günümüzde primer tanı aracı olmayıp yardımcı bulgular verir. Lateral kafa grafilerinde sella tursikanın çapı ve konfigürasyonu, lezyonun paranasal sinüslere yayılım ve lezyonun kalsifikasyon içeriği hakkında bilgi edinilebilir. İntrasellar kitle lezyonlarında ve empty sella sendromunda sella anterior- posterior (AP) çapı artabilir. Parasellar menenjiyom, kordoma, ICA anevrizmaları ve suprasellar kitle lezyonları dorsum sellada kortikal erozyona neden olabilir (50),(51). Bilgisayarlı tomografi (BT) sellar ve parasellar lezyon tayini ve transsfenoidal cerrahi (TSC) öncesinde sfenoid sinüs anatomisinin belirlenmesi, planlama, erozyon, lezyon kalsifikasyonu, sfenoid sinüs pnömotizasyonu, sellar çatının kalınlığı hakkında MR' den daha üstün bilgiler verir (52). MR görüntüleme yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, iyonize radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme imkânı sağlaması nedeni ile sella ve parasellar bölge için günümüzde en iyi görüntüleme yöntemidir (53). Multiplanar MR pre-operatif değerlendirmede lezyonu karakterize etmek ve yaygınlığı saptamak, cerrahi sonrası tedavi takibinde de tekrarlayan kontroller için güvenilir bir yöntemdir. Rutin hipofiz bezi incelemelerinde, koronal ve sagittal planda, kiazmayı içine alan, küçük görüntü alanında (FOV:16-18 cm) ve ince kesit kalınlığında (2-3 mm) T1 A spin eko sekansı (SE) ve turbo spin eko/fast spin eko (TSE-FSE) kullanılır (54). 0.05 mM/kg- 0.1 mM/kg gadolinyumlu kontrast madde verilmesi öncesi ve sonrasında koronal ve sagittal düzlemlerde inceleme yapılır. Dinamik incelemede hipofiz bezine yönelik 3-5 kesit en az 5 faz olarak sagittal ve koronal plan TSE-FSE T1 A kesitler alınır (0, 30, 60, 90,120. saniyelerde).

Kucharczyk ve ark. hipofiz bezindeki lezyonların en iyi 40 ve 60. saniyeler arasında görülebilir hale geldiğini savunmuştur (55).

Hipofiz bezi kontrast madde enjeksiyonu sonrası hızlı ve yoğun kontrastlanma gösterir. Mikroadenomlar (<1cm) kontrastsız T1 ve T2 A serilerde görünmeyebilir. Çoğu mikroadenomun normal bez parankimine göre daha yavaş kontrastlanması dinamik kontrastlı serilerde hipointens sinyal özelliğinde ayırt edilmesine olanak sağlar. Mikroadenomların %80-90 kadarı T1A incelemelerde anterior hipofiz parankimine göre hipointens gösterilebilir. Diğer mikroadenom olguları ise prekontrast serilerde izlenemez. Bu gibi olgularda infüzyon sonrası 30-40. dakikalarda mikroadenomlar geç kontrastlanma ile ayırt edilebilir hale gelmektedir (56). Makroadenomlar (>1 cm) genelde korteks ile eş sinyal özelliğinde olup post-kontrast görüntülemelerde güçlü ancak heterojen kontrastlanma paternleri gösterir. Sıklıkla kistik dejenerasyon alanları, nekrotik alanlara sekonder T2 A' da heterojen sinyal özelliği gösterirler. Lezyonların yaklaşık % 20' si hemorajik odaklar barındırır. Makroadenomlar sella dışına uzanım göstererek optik kiazma basısı ya da 3. ventrikül tavanına indentasyon oluşturabilirler Sfenoid sinüs içerisine veya kavernoöz sinüse uzanım gösterebilirler. Kavernoöz sinüs tutulumu prognozu değiştireceğinden bası ile tutulumu ayırt edebilmek son derece önemlidir. İnternal karotid arter kavernoöz segmentinin çepeçevre sarılması kavernoöz sinüs tutulumunu gösteren en önemli bulgudur (54).

Menenjiyomlar BT' de sıklıkla rölatif hiperdens olarak izlenip, kalsifikasyon içerebilirler. Vasküler invazyon, optik trakt anatomisi ve tümör ile

anatomik yapı ilişkisi MR ile değerlendirilir. MR' de T1A ve T2A serilerde gri cevher ile benzer intensitede görülürler ve yoğun kontrast tutulumu gösteren geniş tabanla duraya oturan kitleler şeklinde izlenirler. Dural kuyruk şeklinde kontrastlanma, menenjiyomlarda sıklıkla izlenir. Kavernöz sinüs menenjiyomları kavernöz karotid arteri çevreleme ve daraltma eğilimi gösterirler. Sfenoid kemik gövdesi ve klivus içerisine doğru intradiploik büyüme nadir değildir (57).

Adamantinomatöz tip KF BT' de kalsifiye (%90) ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası yoğun kontrastlanır (%90). Papiller tip ise düzgün yüzeyli, ağırlıklı solid komponentli ve nadiren kalsifiye kapsüllü bir kitledir. Adamantinomatöz tipte kistler kolesterolden zengin ve yoğun içerikli iken, papiller tipte kistler daha küçük ve pür içeriklidir. Bu nedenle Adamantinomatöz tipte T1 A'da yüksek ve heterojen sinyalde kistik komponent ve heterojen nodüller izlenir. Papiller tipte isointens solid nodüler komponent görülür. Kontrast madde sonrası kist duvarı ve nodüller tipik güçlü kontrastlanır (54). MR spektroskopide kolesterol ve lipid içeriği nedeniyle karakteristik lipid-laktat piki izlenir. Perfüzyon MR' de ise düşük rCBV değerleri görülür. Patent anevrizmaların çoğunda T1 ve T2 A' da "flow void" görülür. Kalan grupta yavaş akım, saturasyon etkisine sekonder heterojen sinyal gözlenir. Anevrizma kısmen veya tümüyle tromboze ise T1 A' da tabakalı pıhtı mevcuttur. Misregistration artefaktı ve lümen içi pulsatil akım tipiktir. Eksantrik yerleşimli sellar kitlelerde anevrizma şüphesi akılda bulundurulmalıdır. Şüphe halinde BT anjiyografi veya MRA yapılarak anevrizma tanısına gidilmeli, anevrizma tespit edilen olgularda ise endovasküler tedavi öncesi planlama amacıyla konvansiyonel DSA yapılmalıdır. Kiazmatik/ hipotalamik gliomlar tanı anında

genelde büyük ve kistik dejenerasyonlar barındıran lezyonlardır. Optik yolağı izleyerek anteriorda optik sinir, posteriorda optik radyasyon boyunca yayılım nadir değildir. Periferel kontrastlanma tipik olup, hem T1 hem T2A' da BOS' a göre hiperintensdir. Rathke kleft kisti kontrastsız BT tetkikinde sella tursika içerisinde iyi sınırlı, yuvarlak, ovoid, hipodens(%80) kitle olarak görülür. Kalsifikasyon nadirdir. MR' de sinyal özelliğı kistin içeriğıne göre değışir. Seröz içerikli olanlar tipik T1 A' da hipointens, T2 A' da hiperintens iken, mukoid içerikliler T1 A' da hiperintens, T2 A' da belirgin hipointens görülür. FLAIR' da her zaman hiperintensdir. Rathke kleft kistinde ADC değıeri kistik KF' lere göre önemli derecede artmıştır(54). Dermoid tümörler difüzyon ağırlıklı kesitlerde difüzyon kısıtlılığı göstermektedirler. Epidermoid kistler genellikle orta hat yerleşimli olup içerik ve sinyal özelliğı BOS ile benzerdir. Araknoid kistlerde BOS ile benzer içerikte olmakla birlikte boyut olarak daha büyüktür ve intrakistik nodüler komponent içermez.

2.4.1 Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon sıvı moleküllerinin kinetik enerjilerine bağılı gradient boyunca yapmaya zorlandıkları harekettir. Özellikle sıvılarda moleküller sürekli ve rastgele hareket halindedir ve bu şekilde moleküler difüzyon gerçekleşebilir. Moleküllerin üç boyutlu ortamda farklı rastgele yön -hızlarda ve sürekli serbest devinimi "Brown hareketi" olarak isimlendirilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bu serbest devinimin ölçümüne dayanan manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir (58). Dokularda intraselüler ve ekstraselüler kompartımanlar arasındaki moleköl

difüzyonu mikroskopik düzeyde iken, DAG ile ölçülen difüzyon makroskopik düzeydedir. Bu yüzden ‘‘görünür difüzyon’’ ismini alır ve birbirine dik 3 yöndeki difüzyon gradient uygulamasından hesaplanan görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) ile ölçülür (59). DAG’ de elde edilen sinyal ADC ve difüzyon duyarlılık faktörüne (b) bağlıdır. Bu değer, uygulanan difüzyon gradientlerinin süresine (Δ), şiddetine(G), puls genişliği (δ) ile protonun giromanyetik oranına (γ) bağlıdır ve aşağıdaki formül ile ifade edilir (60)Hücre sel düzeyde sıvı hareketi izotropik veya anizotropik olabilir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da difüzyon kısıtlanmasına neden olan yapıların bulunmadığı, moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir (örn: gri cevher). Mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş dokularda difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir, buna anizotropik difüzyon denir (örn: beyaz cevher) (61). Difüzyon anizotropisine sıklıkla beyaz cevher yolaklarının yönelimi neden olur ve mikromakroyapısal özelliklerinden etkilenir. Gri cevher gibi izotropik dokuların difüzyon özellikleri tek bir ADC ölçümü ile gösterilebilir. Beyaz cevher gibi myelin ve aksonlardan oluştuğu için difüzyonun anizotropik olduğu dokularda difüzyon ADC ile tüm özellikleri ile gösterilemez. Bu yüzden ADC yerine suyun görünür difüzyon tensörü ‘‘D’’ hesaplanır (62, 63).

Tensör bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel bir işlemdir. Tensör en az 3 elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Temelde istenilen yöndeki bir difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon

ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matristir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) difüzyon gradientinin en az altı ve daha çok yönde uygulanması ile her bir voksel içindeki difüzyon hareketinin yön ve boyutunu ölçen bir görüntüleme tekniğidir. Temel olarak suyun görünür difüzyon tensörü “D” alınan bir seri DAG’ den her bir vokselde ölçülen sinyal kaybı ile uygulanan manyetik gradient gücü arasındaki ilişki kullanılarak aşağıdaki şekilde hesaplanır (64).

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

DAG’ de tek yönlü b değerinin DTG’ de karşılığı “simetrik bir b matrisidir”. “b matrisi” x, y, z yönlerinde uygulanan tüm gradient dalgalarının sinyal üzerindeki azaltıcı etkisini tanımlar. Tensör formunda “D” 3 temel değere (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir (65). Uygulanan farklı yönlerdeki difüzyon gradientleri boyunca yaptıkları difüzyon miktarı (aldıkları yol) ölçülür ve matris uygulanarak üç temel eigen vektör (λ) ve eigen değer (ϵ) hesaplanır (62). Diyagonalizasyon elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere (λ_1 , λ_2 , λ_3) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir. Birbirine dik yöndeki 3 eigen vektör (λ_1 , λ_2 , λ_3) boyutlarına göre her bir voksel için küre ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ile elipsoid ($\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$) arasında değişen bir tensör şekli ile tanımlanır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerden en büyük olana paralel olup; bu tensör en büyük eigen

vektörünün yönü boyunca dizilim gösterir (59). En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler (64, 66). İzotropik difüzyon matematiksel olarak küre ile; anizotropik difüzyon ise elipsoid ile modellenenebilir (Resim 4). Myelinli beyaz cevher yolakları suyun hareketini engelleyen bariyer görevi gördüğü için bu yollara dik difüzyon az (iki kısa eigen vektör, λ_2 , λ_3) olurken paralel yöndeki difüzyon ise çok (bir uzun eigen vektör, λ_1) olacağından elipsoid yapıda tensör oluşur. Beyin omurilik sıvısı gibi su moleküllerinin her yönde rahatça hareket ettikleri ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ortamlarda ise küre şeklinde tensör yapısı oluşur. Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun 3 eigen değer ile buna karşılık gelen üç eigen vektör seçilir. Sonuçta her bir voksel içindeki serbest su moleküllerinin difüzyon hareketleri ile içinde bulundukları mikroçevrenin boyutları ölçülerek bu alanın 2 ve 3 boyutlu haritası oluşturulur. Ayrıca birbirine komşu voksellerdeki tensörlerin en uzun olan eigen vektörleri çizgi- izlem algoritması denen teknik kullanılarak özgün beyaz cevher yolaklarının 3 boyutlu gösterilmesinde olanak sağlayan "traktografi" olarak adlandırılan görüntüler elde edilir (67).



Resim 4. Difüzyon elipsoidleri; sırasıyla lineer anizotropi, planar anizotropi, izotropik difüzyon

Difüzyon tensör görüntüleme ile beynin mikro-makroyapısının gösterilmesinin temeli sinir dokusunun yapısal özellikleri ve yönelim farkından kaynaklanan “difüzyonel anizotropi” dir. Difüzyon tensör ölçümleri ile elde edilen verilerin matematiksel ölçümleri ile ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi gibi değerler elde edilir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan görünür difüzyon katsayısıdır (D).

$$D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Anizotropik ortamda D katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalır. Bu amaçla farklı difüzivite ölçekleri tanımlanmıştır. Bunlar Fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve volüm oranı (ratio) (VR) gibi değerlerdir. Fraksiyonel anizotropi anizotropik difüzyonun toplam difüzyona oranıdır. FA difüzyonun hangi yönde ve miktarda olduğunu gösterir (Denklem 1). Rölatif anizotropi (RA) toplam difüzyondaki anizotropik kısmın izotropik kısım ile ilişkisini (Denklem 2) ve “volüm oranı (ratio)” (VR) elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını gösterir (Denklem3). İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1’ e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değer 1’e, RA değeri 2’ ye, VR değeri ise 0’a yaklaşır (68, 69).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\sum \lambda_i^2}}$$

Denklem 1

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{MD}$$

Denklem 2

$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^{-3}}$$

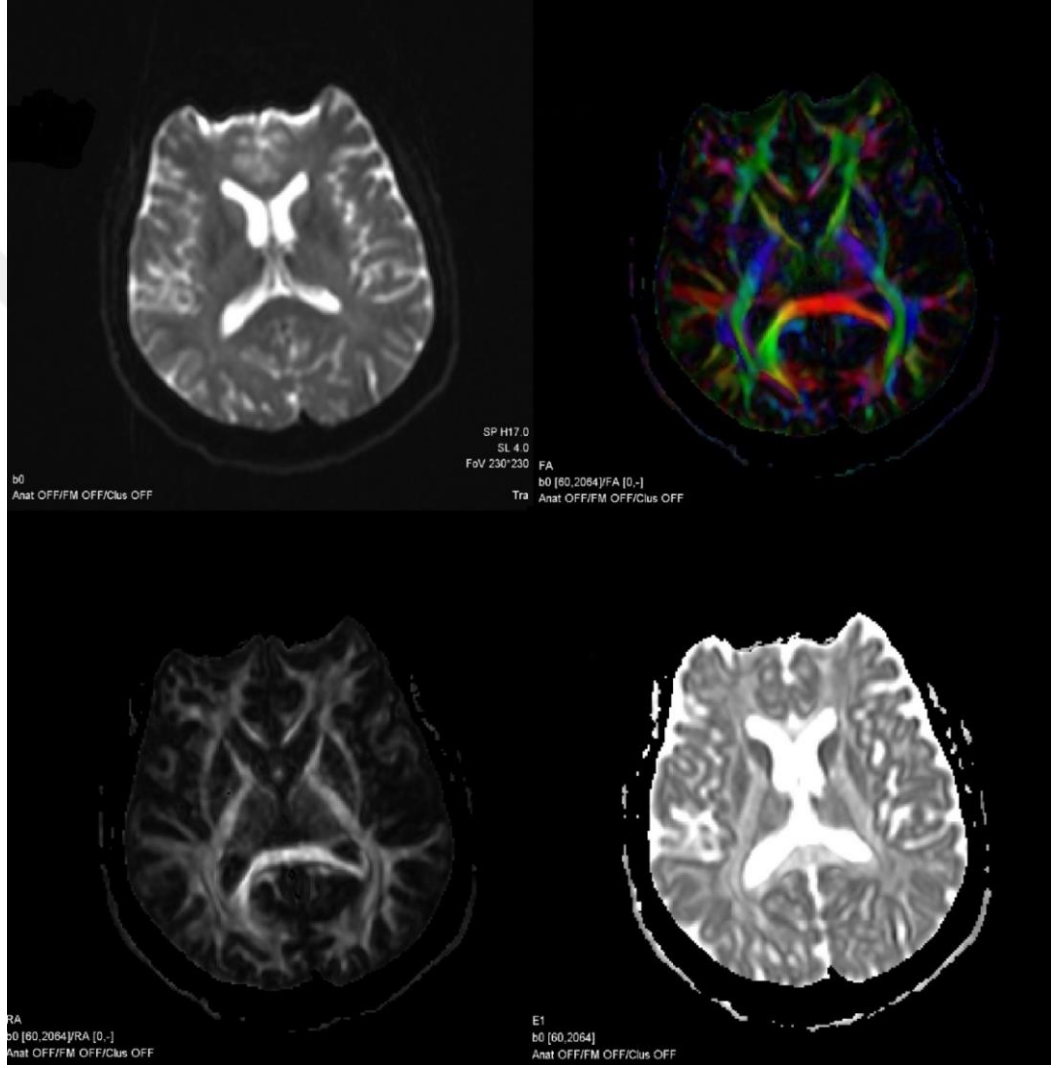
Denklem 3

$$MD = \frac{1}{3} \sum \lambda_i$$

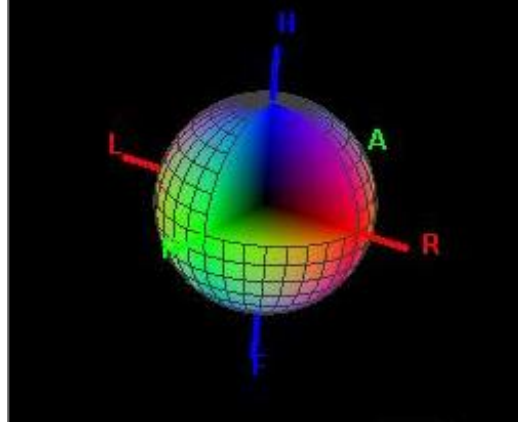
FA düşük anizotrop değerlerine, VR yüksek anizotropi değerlerinde duyarlı iken, RA' nın duyarlılık skalası geniştir (70). Beyaz cevherdeki anizotropi düzeyleri için FA değeri RA' dan daha güvenilirdir. Bunlardan beyin beyaz cevher incelemelerinde en yaygın olarak kullanılan FA haritalarıdır (Resim 5). Anizotropi tiplerini belirlemek için lineer, planar ve küresel anizotropi terimleri kullanılır.

DTG verilerinin görüntülenmesinde 2 yöntem kullanılır. Renk kodlu görüntülemelerde elde edilen her bir difüzyon değeri için farklı haritalar oluşturulur (Resim 6). Bu haritalarda renk ile difüzyon yönü (kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile

önden arkaya, mavi ile yukardan aşağı olan anizotropi) kodlanırken; difüzyon miktarı parlaklık olarak ifade edilir (71).



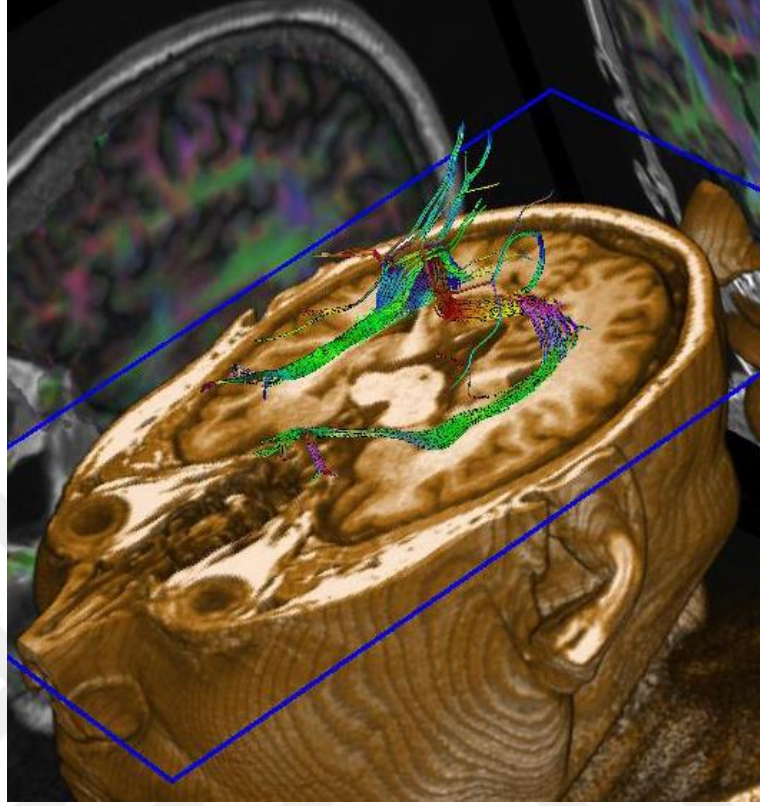
Resim 5. Difüzyon Tensör Görüntüleme Sırasıyla; b0, FA, RA, E1 haritaları



Resim 6. Difüzyon tensörlerinin renk kodu ile gösterimi

Diğer yöntemde her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir. Bu biçim ok, ellipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renkler ile kombine edilebilir (64).

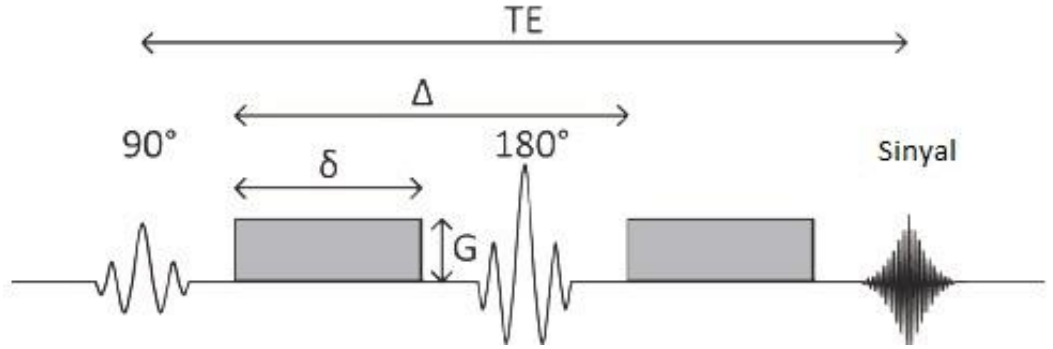
Difüzyon tensör verileri, traktusların dağılımını gösterecek biçimde, üç boyutlu traktografi tekniği ile de gösterilebilir (Resim 7). Bu yöntemde, her vokseldeki difüzyon tensörünün o vokseldeki traktus yönü ile paralel olduğu varsayılarak traktusun üç boyutlu uzanımı tahmin edilir. İzlenmek istenen beyaz cevher traktusu için önce bir başlangıç noktası belirlenir. Bu noktada ana eigen vektör yönü göz önüne alınarak, vektörün vokselde çıkış noktası, izleyen vokseli belirleyecek biçimde komşu sekiz vokselde birine doğru ilerlenip başlangıç noktasından geçen traktus her iki yönde izlenir. Bu işlem, istenen traktus uzunluğuna erişildiğinde ya da işlemin bitirilmesi için gerekli bir koşulla karşılaşıldıkça sürer. Traktografi işlemi, ulaşılan pikseldeki FA değeri 0,2 den az ise veya birbirini izleyen iki vektör arasındaki açı 45 dereceyi aştığında da sona erer (72).



Resim 7. Traktların MR traktografi ile görüntülenmesi

2.4.2 Veri ve Görüntü Elde Edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye elde edilen ham bilgiler tensör görüntülemeye veri için kullanılır. Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur (73) (Resim 8). Bu yöntemde T2 ağırlıklı standart spin eko sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla 180° radyofrekans dalgasından önce ve sonra iki adet güçlü gradient eklenerek uygulanmıştır (73).



Resim 8. Difüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı

Oluşan sinyaller aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\ln\left(\frac{S_{G,\Delta,\delta}}{S_0}\right) = -\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D$$

Formülde S difüzyon ağırlıklı sinyali, S^0 ise aynı parametrelerle gradiyent kullanılmadan elde edilen sinyali gösterir. G difüzyon hassaslaştırıcı gradientin amplitüdünü, Δ gradientler arasındaki süreyi, δ uygulanan gradientin süresini, b gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreleri, D difüzyon katsayısını, γ^2 giromanyetik oranı gösterir. Difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen b faktörüdür. Gradient amplitüdünü, süresini arttırıp; 2 gradient arasındaki interval genişletilip yüksek b değerleri elde edilebilir. b değeri 0 ile 1000'i aşan geniş bir aralıkta kullanılabilir. b değeri ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. DAG elde edebilmek için, gradiyent amplitüdü yüksek, uygulama süresi kısa olmalıdır (74)

DAG nin temel sekansı olarak hızlı ve çok kesitli single shot ekoplanar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılır. Tüm k uzayı 1 kesit için 1 sn gibi sürelerde hızlı taranabilir. Tek atım EPI sekanslarında tek bir RF pulsu ile görüntüleme yapılır, bu yüzden en hızlı sekanstır. Tek-atım spin-eko (SE) ekoplanar görüntüleme (EPI), büyük makroskobik hareketleri dondurarak hızlı görüntüleme sağlayan ve böylece su difüzyonunun mikroskobik spatial bir skalada görüntülenmesine imkan veren bir yöntemdir. Sekansın hızlı özelliği sayesinde kalp atımı ve solunum nedenli fizyolojik artefaktlar azaltılsa da, en önemli dezavantajı SNR'nin düşük olması ve hareket artefaktlarıdır. Bu sekans duyarlılık artefaktına hassastır bu da görüntü distorsiyonuna neden olur. SENSE, ASSET, İPAT, SMASH gibi paralel görüntüleme ve navigatör eko teknikleri ile birlikte uygulandığında çekim süreleri kısaltılıp ; manyetik duyarlılık ve Eddy akım artefaktları azaltılarak , görüntü çözünürlüğünün bulanıklığını azaltılır ve daha kaliteli görüntüler elde edilir. Line scan , hızlı spin-eko ve PROPELLER gibi diğer hızlı görüntüleme sekansları ile de, tek-atım EPI ye bağlı gözlenen artefaktları önlenabilir (68). Bu sekansların tümü belirli bir zaman diliminde, daha az daha yüksek sinyal/ gürültü oranına (SNR) maruz kalırlar.

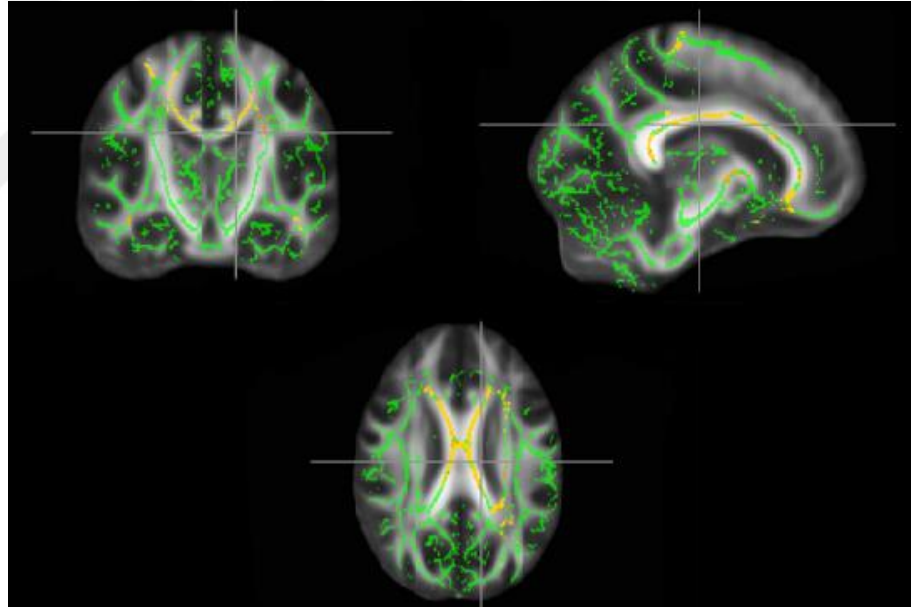
DTG' de daha yüksek sinyal/ gürültü oranına (SNR) ihtiyaç duyulur. Difüzyon anizotropinin doğru bir değerlendirmesi için tercihen 20' nin çok üstünde bir SNR değeri gerekir (75). FA değerinin doğru olarak hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir. Yüksek manyetik güçlü sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/ gürültü oranı sağlar.

DTG için çok kanallı sargı sistemleri (8-20) tercih edilir. Aralıksız, aksiyal < 2 mm kesit kalınlığı kullanılarak tarama yapılır, elde edilen ham veriye 0,9 mm interpolasyon uygulanarak küçük voksel boyutları oluşturulur. Genellikle 240 mm FOV, 4-10 NEX, 128x128 matris kullanılır. 256x256 matrise yükseltilebilir. Klasik olarak her bir yönde $b=0-50$ ve $b= 700-1000$ değerinde iki seri DAG elde edilir. Kaliteli bir görüntü elde etmek için 16-256 farklı yönde gradient uygulanmalıdır. En son anatomik temel görüntü amacıyla 3D GRE T1 ağırlıklı görüntüler alınır (59).

2.4.3 Veri Analizi

DTG verilerinin istatistiksel analizinde ilgi alanı analizi (ROI-region of interest) , Voksel Tabanlı analiz (Voxel Based Analysis) ya da Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik (Tract based spatial statistics) yöntemleri kullanılabilir (76). ROI bazlı incelemede ilgi alanındaki yer veya anatomik yapıdaki değişiklikler incelenir. Her olgunun T1 görüntüleri üzerinden araştırmacılar elleri ile her kesitte ilgi alanını çizerler. Bu yöntemin kısıtlılıkları araştırmacılar arasında, araştırmacının ardıl görüntüler arasında doğabilecek farklılıklar ile uzun zaman gerektirmesidir. Bu yöntem geniş anatomik çalışma alanları (tüm beyin) veya geniş sayılı olgu gruplarının analizinde dezavantajlı görünmektedir. Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik (TBSS) FSL yazılımı kütüphanesinde yer alan bir modül olup; kullanıcıdan bağımsız çoklu olgularda FA ve dışındaki diğer parametrelerin iskeletleri hesaplanıp kortikospinal traktlar gösterimi ile gruplar arası farklılıklar analiz edilebilir (Resim 9). Bu yöntem normal yaşlanma, psikiyatrik hastalıklar, multipl

skleroz ve nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmaktadır (69). Voksel tabanlı analiz ilk önceleri yapısal beyin görüntülemeye grup analizi amacıyla kullanılsa da son zamanlarda fonksiyonel MR görüntüleme analizinde uygulanmaktadır. Hareket ve anatomik değişiklikleri ortadan kaldırmak amacıyla yazılımsal olarak beyin görüntülerinde normalizasyon elde edildikten sonrasında deneklerin aynı anatomik koordinatlardaki vokseller arasında karşılaştırılır. Dezavantajları arasında çeşitli anatomik yapı komşuluklarında (ör; paranasal sinüs) suseptibilite artefaktı nedeniyle görüntü distorsiyonu yer alır (77).



Resim 9. Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik (TBSS) analizi: yeşiller analiz sonucu elde edilen trakt iskeletleri ve FA haritaları, sarı- kırmızı anlamlı FA azalması olan alanlar, $p < 0,05$

DTG temel olarak myelinli beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesinde kullanılan non-invaziv doku karakterizasyonu sağlayan MR görüntüleme tekniğidir (78). Doğumdan itibaren yaş ile birlikte beyinde beyaz cevher yolaklarında su

miktarı azalırken; myelinizasyon ve organiasyon artar. Çocuklukta yaş ile birlikte ADC azalırken; FA artar (79). İleriki yaşlarda myelin kaybı, aksonal dejenerasyon sonucu ekstraselüler sıvı artışı sonucu ADC artış ve FA' da azalma gözlenir (79). Metabolik beyaz cevher hastalıklarında da myelin kaybı ve aksonal hasar sonucu ADC' de artış, FA' da azalma konvansiyonel MR' dan daha erken aşamada görülür. Demyelinize hastalıklarda da plak lokalizasyonunda MD' de artma ve FA' da azalma izlenir (80).

Radyoterapi ve kemoterapi alan beyin dokusunda yapılan çalışmalarda aynı dozda frontal lobun FA değerinde parietal loba göre daha fazla azalma gözlenmiştir (81). Tedavi sonrası FA değerinde izlenen düşüşün, alınan radyasyon dozu, yaş (<5 ve >65 yaş), tedavi sonrası geçen süre uzunluğu (>5 yıl), vasküler risk faktörü (hipertansiyon,diyabet, sigara) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81). Tedaviyi takip eden ilk 3 ayda doz bağımlı aksonal hasar görülürken, 3 aydan sonra doz bağımsız demyelinizasyon izlenir (82). DTG' de görülen erken dönem değişikliklerinin geç dönem bilişsel değişiklikler korelasyon gösterdiğinden DTG parametrelerinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur (83).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır (09.05.2016 tarih, 268 nolu etik kurul kararı). Çalışmada Mayıs 2016- Kasım 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Kliniğine sellar ve parasellar kitle tanısı ile radyocerrahi tedavisi amacıyla yönlendirilen tedavi öncesi planlama amacıyla MR incelemesi yapılmış ve yaşları

30-74 arasında değişen 25 hasta yer almaktadır Daha önce stereotaktik radyocerrahi tedavisi alan hastalar çalışmadan dışlanmış, cerrahi öyküsü olanlar ise dahil edilmiştir. (16 Kadın, 9 Erkek). Çalışmaya dahil hastalar araştırma öncesinde araştırma ile ilgili bilgilerindirilip yazılı onam formları alındı. Hastaların klinik bilgileri ve sosyodemografik verileri kaydedildikten sonra tedavi öncesi görüntüleme gerçekleştirildi. Görüntüleme ardından tüm hastalara Leksell Gamma Knife Perfexiontm cihazında tek seansta ortalama 14 Gy marjinal doz verilerek tedavi uygulandı. Tedavi sonrası 25 hastanın 3. Ay.15' inin ise 6. ay kontrol amaçlı MR incelemeleri elde edildi.

Tedavi öncesi planlama ile 3-6. ay rutin kontrol amaçlı konvansiyonel incelemelerine ek olarak DTG sekansları elde edilmiştir.

3.1 Görüntüleme Protokolü:

Tüm hastaların görüntüleri 3T (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Germany) MR sisteminde, 8 kanallı kafa koilleri kullanılarak elde olunmuştur. Görüntüleme gamma knife radyocerrahi tedavisi öncesinde ve sonrasında 3. ile 6. aylarda gerçekleştirilmiştir. Aksiyal, sagittal ve koronal ortogonal planda öncül görüntüleri takiben tüm beyni içerecek şekilde, aşağıda ayrıntılı görüntüleme parametrieleri verilen, 3 boyutlu yüksek özünürlüklü T1 ağırlıklı ve spin eko EPI tekniğiyle 64 yönde difüzyon tensör görüntüler elde edildi.

3B T1 GRE: TR/ TE/ NEX/ FOV/ Kesit Kalınlığı/ Gap/ Matriks-

570/ 12/ 1/ 250 mm/ 1mm/ 0/ 256x246, flip angle: 30-60, acquisition time: 4 dk.

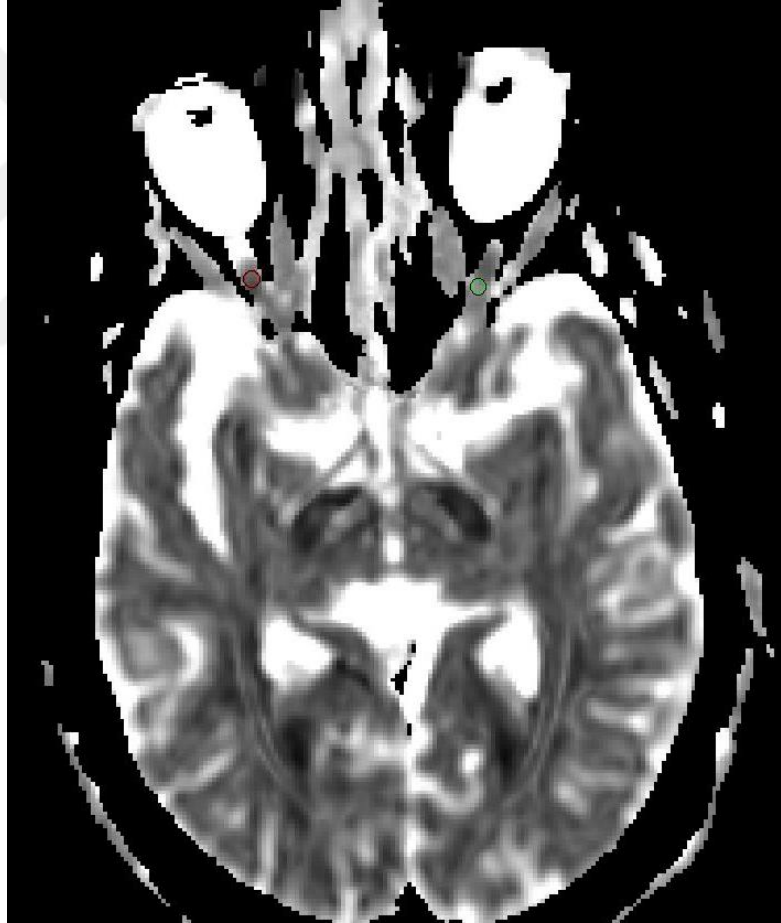
DTG: TR/ TE/ NEX/ FOV/ Kesit Kalınlığı/ Gap/ Matriks- 3700/95/1/ 230/ 4/ 1,5/ 128x128, EPI faktör: 128, b-faktör 0 ve 1000 s/mm², flip angle: 90, acquisition time: 8 dk.

3. ve 6.ay kontrol incelemede ek olarak aksiyal planda T2 (TR/ TE/ NEX/ FOV/ Kesit Kalınlığı/ Gap/ Matriks -3500/ 104/ 1/ 230mm/ 5 mm/ 0 /256x256, acquisition time: 2 dk) ve kontrastsız T1 görüntüleme ile aynı parametreleri içeren post- kontrast 3B T1 GRE sekansı elde edilmiştir.

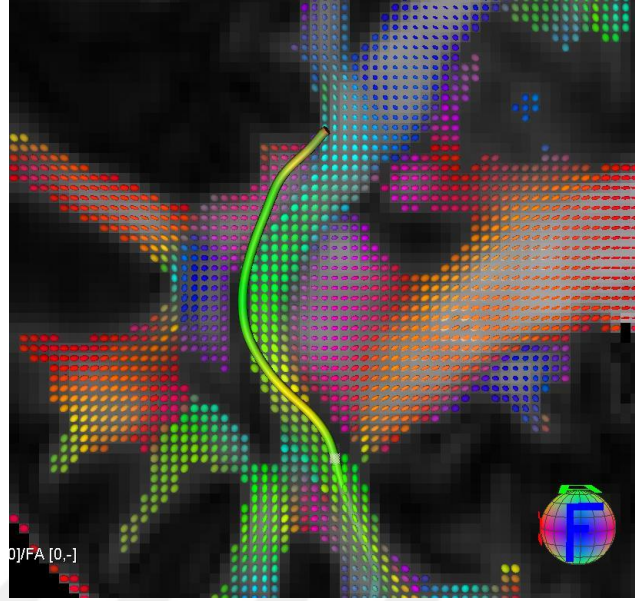
3.2 Değerlendirme:

Her bir hasta için elde olunan ham difüzyon görüntü setleri, iş istasyonuna (Siemens Satellite Consol, Syngo MR B17 Version, Siemens, Germany) aktarılarak 2 radyolog tarafında tek oturumda değerlendirilmiştir. Aynı iş istasyonunda Neuro 3D (Siemens Healthcare AG) yazılımı kullanılarak ham difüzyon tensör görüntülerinden FA, ADC, E1, E2, E3 haritaları oluşturuldu ve bunlar görsel olarak karşılaştırmalı değerlendirildi. 3B T1 GRE ve b:0 görüntüler kılavuzluğunda, aynı haritalar üzerinden 3 planda doğrulanan optik sinir, optik radiata proksimal –orta ve distali lokalizasyonlarında ipsilateral ve kontralateral dairesel ROI’(ilgi alanı) ler çizilerek difüzyon haritaları üzerinden FA, ADC, E1, E2, E3 değerleri ölçüldü (Resim 10, -13). ROI alanı boyutları ortalama piksel boyutu 9 mm² (6-12) idi. İnternal kapsül posterior bacakları lokalizasyonunda kortikospinal traktlara ROI yeleştirerek kontrol FA, ADC, E1, E2, E3 (eigendeğer. λ_1 , λ_2 , λ_3) değerleri ölçüldü

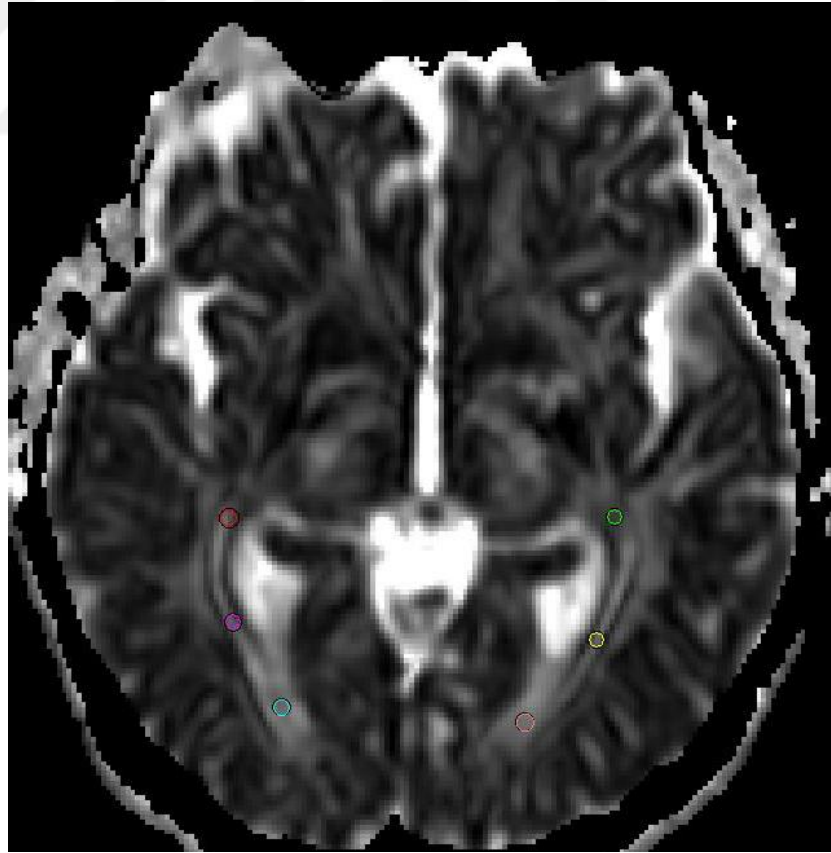
(Resim 14). E1, E2, E3 değerleri üzerinden de radyal difüzivite (RD) ve aksiyel difüzivite (AD) değerleri elde edildi. Bu hesaplama için AD ($\lambda_{||}$) en büyük eigen değer λ_1 e eşıt iken, RD ($\lambda_{\perp}$) diğer iki eigen değer ortalamasından elde edilmiştir $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ (84).



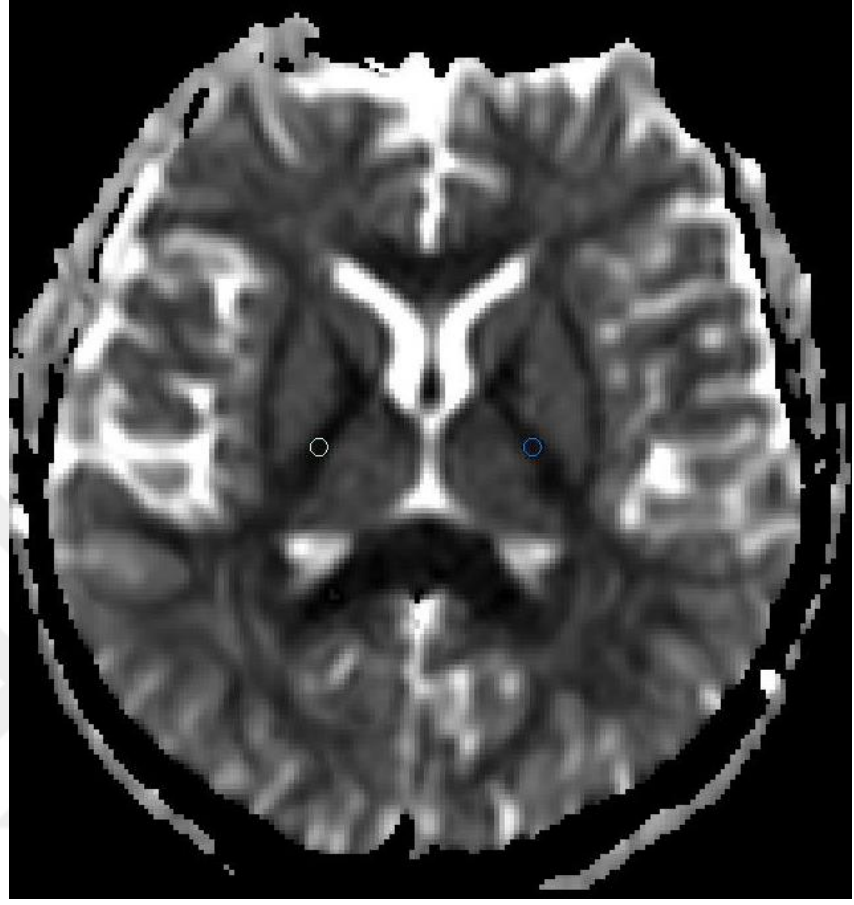
Resim 10. Optik sinirlerde E2 değeri ölçümü için ROI seçimi



Resim 11. Eigenvektör haritasında optik radyasyonun belirlenmesi (yeşil)



Resim 12. Sağ ve sol optik radyasyon proksimal- orta ve distal kesimden E1 ölçümü için ROİ seçimi



Resim 13. Kontrol lokalizasyonu olarak internal kapsül posterior kesimden E3 değerleri ölçümleri

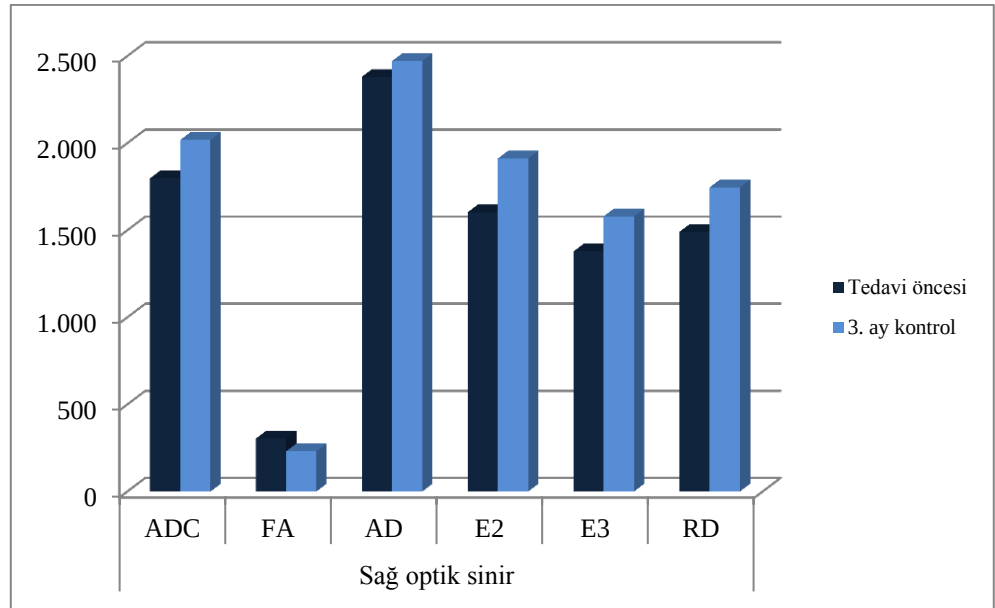
İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20.0 for Windows) programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ortalamalar; bağımlı gruplarda t testi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. DTG parametrelerinin farklı lokalizasyonlardaki değişim ortalamaları tek yönlü varyans analizi, farklılıkların en çok görüldüğü lokalizasyonlar TUKEY testi sonuçlarına ile değerlendirildi. DTG parametreleri ve kitleye verilen total doz arasındaki bağlantı da korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

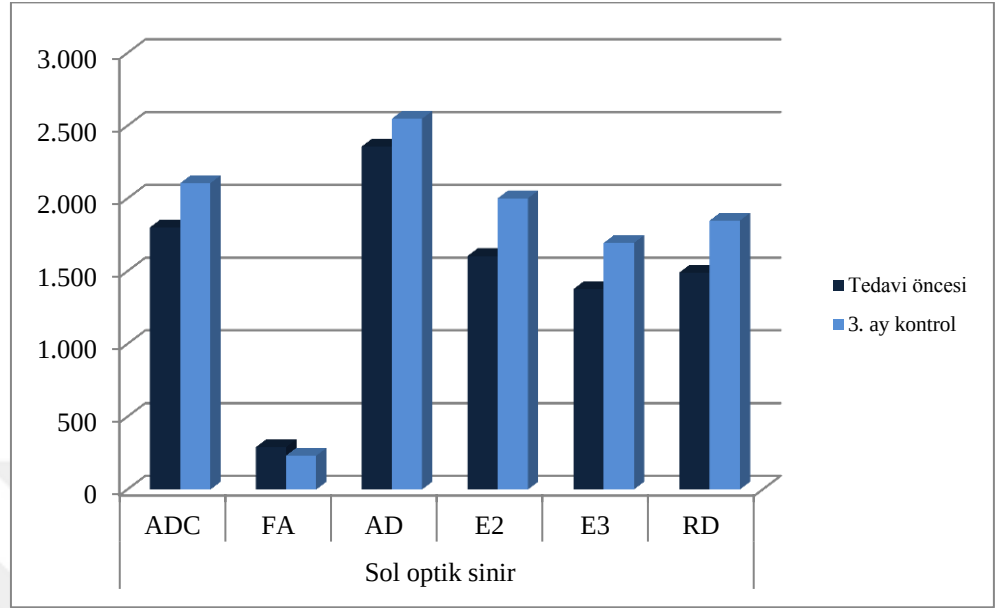
On üç hastada hipofiz adenomu, 12 hastada ise menenjiyom (sfenoid kanat, kavernoöz sinüs, petroz apeks yerleşimli) ile uyumlu kitle lezyonlu tespit edildi. 3 hastada ise lezyonlara eşlik eden vazojenik ödem alanı izlendi. Hastaların optik sinir ve optik radyasyon lokalizasyonlarında patolojik morfolojik bulgu saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası kontrol görüntülerde b:0 ve ADC haritalarında herhangi bir difüzyon patolojisi izlenmedi.

Optik sinir, optik radyasyondaki difüzyon parametrelerinin ilk 3 ay ortalamaları

25 hastanın tedavi öncesi ve sonrası 3. ayda sağ ve sol optik sinir lokalizasyonlarında elde edilen FA, ADC, AD, RD, E2, E3 değerlerinin ortalamaları grafik 1, 2' de görsel olarak sunulmuştur.



Grafik 1. Sağ optik sinirde difüzyon parametre değişimleri



Grafik 2. Sol optik sinirde difüzyon parametre değişimleri

Her iki optik sinirde ADC, FA, E2, E3 ve RD ve solda ise AD anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Sağ optik sinirde AD parametresi anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Anlamlı farklılık gösteren parametrelerden FA ortalaması 3. ayda başlangıç zamanına göre daha düşük iken, diğer parametrelerin 3. ay ortalamaları, başlangıç düzeyinden anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 3-4).

Tablo 3. Sağ optik sinirde difüzyon parametre ölçümleri

		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		p
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sağ optik sinir	ADC	25	1798,0	428,7	2018,2	333,6	0,012*
	FA	25	0,3041	0,102	0,2308	0,0724	0,000*
	AD	25	2380,0	379,0	2471,1	300,8	0,308
	E2	25	1603,0	474,4	1912,0	407,8	0,002*
	E3	25	1378,1	408,1	1580,1	454,4	0,047*
	RD	25	1490,6	439,2	1746,1	400,8	0,007*

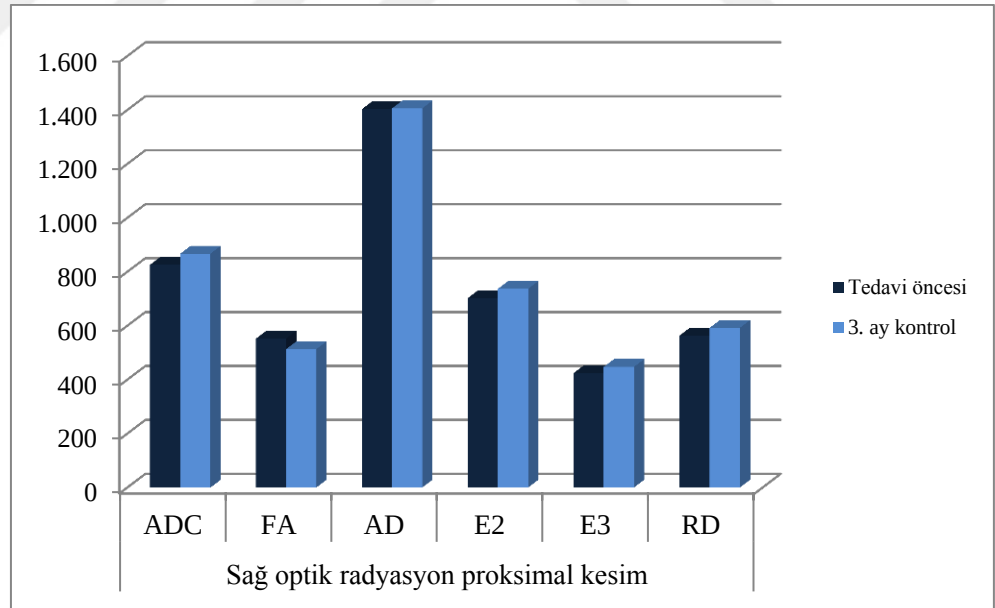
N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC, AD, RD, E2 ve E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Tablo 4.Sol optik sinirde difüzyon parametre ölçümleri

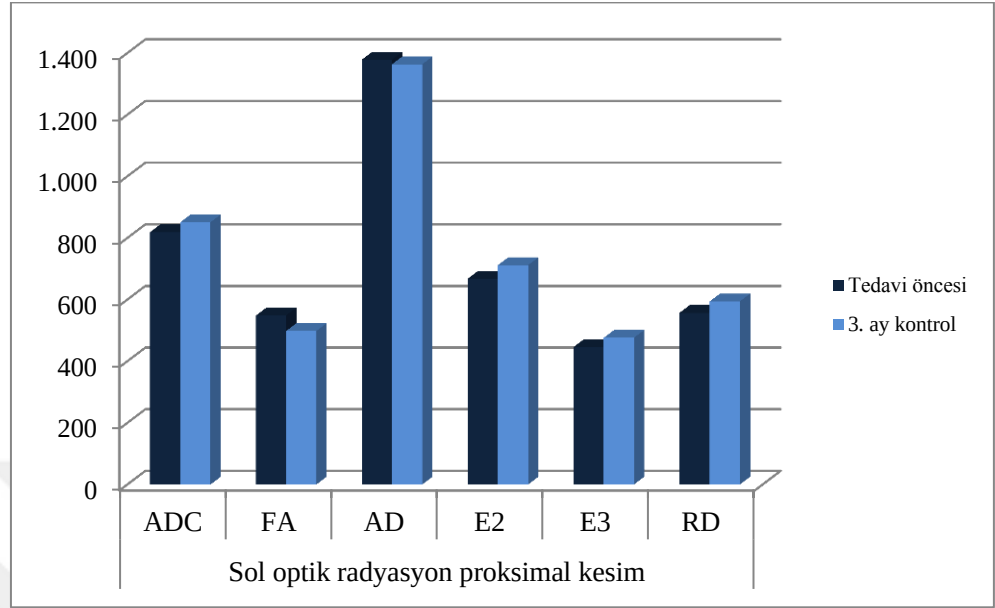
		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		p
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sol optik sinir	ADC	25	1802	429,6	2105,8	406,6	0,000*
	FA	25	0,2909	0,102	0,2326	0,0721	0,001*
	AD	25	2357,3	380,5	2549,1	455,1	0,033*
	E2	25	1605,0	450,4	2002,0	466,8	0,000*
	E3	25	1377,6	417,4	1694,9	415,9	0,000*
	RD	25	1491,3	430,7	1848,4	436,9	0,000*

N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC,AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Sağ ve sol optik radyasyon proksimal kesim lokalizasyonlarında elde edilen FA, ADC, AD, RD, E2, E3 değerlerinin ortalamaları grafik 3, 4' de görsel olarak sunulmuştur.



Grafik 3. Sağ optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri



Grafik 4. Sol optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri

Her iki optik radyasyon proksimal kesimlerinde yapılan ölçümlerde 3. ayda ADC, FA parametreleri ve solda ise ek olarak E2, RD parametreleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde bir farklılık göstermekte olup ($p < 0,05$), diğer parametrelerde anlamlı düzeyde bir değişim gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Anlamlı düzeyde farklılık gösteren ADC, E2 ve RD parametresi 3. ay ölçümünde anlamlı düzeyde artmışken, FA parametresi 3. ayda anlamlı derecede azalmıştır (Tablo 5-6).

Tablo 5. Sağ optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri

		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		p
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sağ optik radyasyon proksimal kesim	ADC	25	826,1	142,5	867,2	144,8	0,019*
	FA	25	0,552	0,072	0,5133	0,0833	0,002*
	AD	25	1402,8	160,2	1406,0	151,0	0,895
	E2	25	702,1	139,8	736,7	163,7	0,085
	E3	25	424,1	148,7	447,4	180,3	0,341
	RD	25	563,2	140,0	592,1	164,6	0,174

N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC, AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Tablo 6. Sol optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri

		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		p
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sol optik radyasyon proksimal kesim	ADC	25	818,8	77,9	850,9	82	0,038*
	FA	25	0,5483	0,0718	0,4981	0,0604	0,000*
	AD	25	1378,3	93,2	1363,6	120,3	0,603
	E2	25	667,6	99,9	711,8	101,2	0,034*
	E3	25	446,0	75,0	476,1	89,1	0,060
	RD	25	556,8	81,9	594,1	86,9	0,016*

N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC,AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Optik yolağın daha distalinde yer alan optik radyasyon orta, distal kesimler ile kortikospinal traktlarda, 3. ayda yapılan kontrol ölçümlerinde parametrelerin hiçbirinde anlamlı düzeyde bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 7-8).

Tablo 7. Sağ optik radyasyon orta kesim difüzyon parametre ölçümleri

		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		p
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sol optik radyasyon orta kesim	ADC	25	867,2	115,5	883,1	89,7	0,540
	FA	25	0,55775	0,0638	0,8086	1,2691	0,372
	AD	25	1506,9	150,8	1504,6	149,8	0,957
	E2	25	657,0	111,5	672,7	86,1	0,391
	E3	25	456,3	114,5	474,9	119,1	0,527
	RD	25	556,7	108,8	573,9	92,4	0,428

N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC,AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

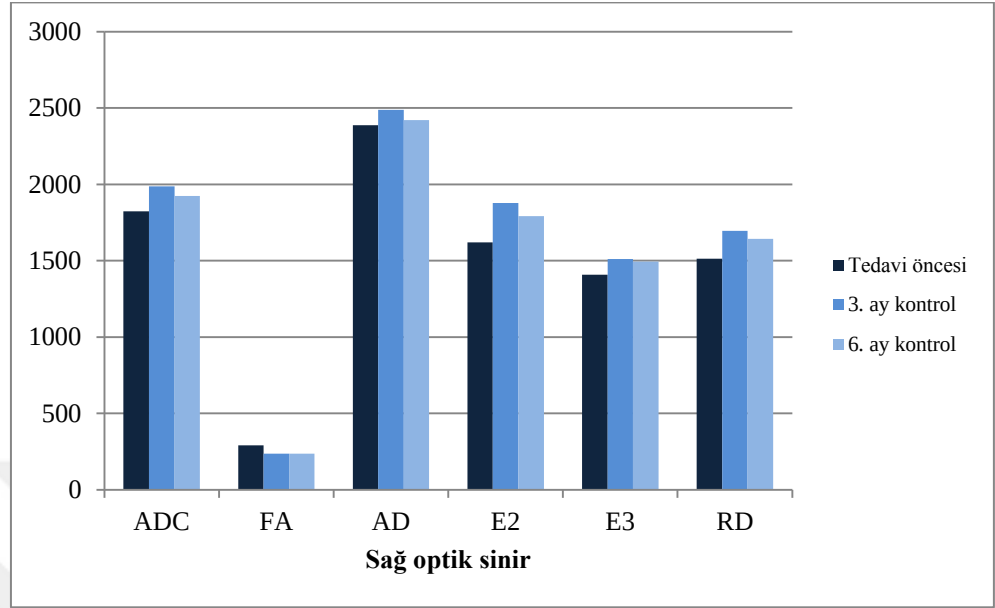
Tablo 8. Sol optik radyasyon distal kesim difüzyon parametre ölçümleri

		N	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		P
			Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sol optik radyasyon distal kesim	ADC	25	847,5	172,5	841,2	64,1	0,875
	FA	25	0,5273	0,1183	0,5224	0,821	0,833
	AD	25	1400,0	240,6	1352,9	298,2	0,620
	E2	25	682,7	206,7	677,7	90,9	0,908
	E3	25	461,2	178,0	451,4	75,8	0,776
	RD	25	572,0	186,9	564,5	72,7	0,843

N: Hasta sayısı, SD: Standart deviasyon, ADC,AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Optik sinir, optik radyasyon difüzyon parametrelerinin ilk 0-3-6 ay ortalamaları

15 hastada sağ optik sinirden ölçülen parametrelerin tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamalarının değerlendirilmesi için bağımlı gruplarda t testi sonuçlarına göre; FA parametresi tedavi öncesi ve 6. ay arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). Diğer parametrelerin ise başlangıç ve 3. ay ile tedavi öncesi ile 6. ay değişimleri anlamlı değildir (Grafik 5, Tablo 9).



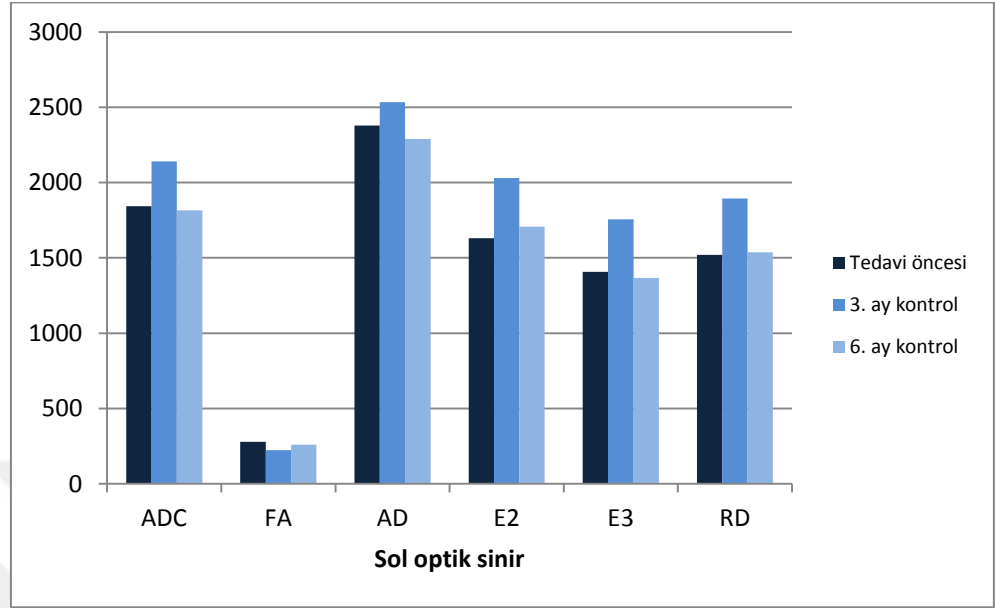
Grafik 5. Sağ optik sinir difüzyon parametre değişimleri

Tablo 9. Sağ optik sinir difüzyon parametre ölçümleri

Sağ optik sinir	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		6. ay kontrol		p (0-3)	p (0-6)	p (3-6)
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
ADC	1823,5	423,4	1986,3	335	1924,9	305,7	0,185	0,379	0,493
FA	0,2905	0,0994	0,237	0,0721	0,236	0,0593	0,051	0,049*	0,966
AD	2387,8	363,1	2488,8	294,7	2419,8	311,9	0,343	0,778	0,371
E2	1619,8	447,6	1878,4	425,7	1792,9	333,7	0,059	0,181	0,438
E3	1408,3	396,6	1512,0	532,0	1495,1	462,3	0,499	0,571	0,913
RD	1514,0	419,5	1695,2	438,3	1644,0	382,5	0,177	0,345	0,668

SD: Standart deviasyon, ADC, AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Sol optik sinirden yapılan ölçümlerde; ADC, FA, E2, E3 ve RD parametrelerinin 3. ay değişimleri anlamlı iken ($p < 0,05$), AD parametresi anlamlı düzeyde değişim göstermemiştir ($p > 0,05$). E2, E3 ve RD parametrelerinin 3 ve 6. ay değişimleri de anlamlı olarak görülmüştür (Grafik 6, Tablo 10).



Grafik 6. Sol optik sinir difüzyon parametre değişimleri

Tablo 10. Sol optik sinirde difüzyon parametre ölçümleri

Sol optik sinir	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		6. ay kontrol		p (0-3)	p (0-6)	p (3-6)
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
ADC	1842,4	452	2140,2	414	1815,8	439	0,004*	0,804	0,015
FA	0,278	0,1042	0,224	0,078	0,2586	0,0778	0,029*	0,457	0,141
AD	2377,9	371,6	2533,7	505,2	2288,5	441,9	0,166	0,362	0,142
E2	1631,3	459,1	2029,9	490,9	1707,1	486,0	0,001*	0,590	0,037*
E3	1407,6	440,3	1755,7	417,0	1367,0	538,9	0,002*	0,788	0,018*
RD	1519,5	446,8	1892,8	450,5	1537,1	493,4	0,001*	0,900	0,022*

SD: Standart deviasyon, ADC,AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Her iki optik radyasyon proksimal kesimlerinde yapılan ölçümlerde; tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında FA parametresinin 3. ay değişimi, ADC, FA, E2, E3 ve RD parametrelerinin ise 6. ay değişimi anlamlı görülmüştür ($p < 0,05$). Ek olarak sağda ADC ve RD, solda ise E2 ve RD parametrelerinin 3 ve 6. ay arasındaki değişiminin de anlamlı olduğu görülmüştür.

Tablo 11. Sağ optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri

Sağ optik radyasyon proksimal kesim	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		6. ay kontrol		p (0-3)	p (0-6)	p (3-6)
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
ADC	854,4	170,5	871,4	184,2	935,1	184,1	0,410	0,010*	0,018*
FA	0,5617	0,847	0,5218	0,5104	0,4832	0,826	0,036*	0,000*	0,093
AD	1441,8	185,1	1421,3	183,1	1477,3	176,6	0,571	0,494	0,181
E2	707,5	168,3	746,1	206,8	790,1	198,7	0,140	0,002*	0,071
E3	438,7	189,5	458,4	202,5	605,2	287,1	0,506	0,043*	0,068
RD	573,1	176,7	602,3	201,0	697,6	201,8	0,272	0,007*	0,034*

SD: Standart deviasyon, ADC, AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Tablo 12. Sol optik radyasyon proksimal kesim difüzyon parametre ölçümleri

Sol optik radyasyon proksimal kesim	Tedavi öncesi		3. ay kontrol		6. ay kontrol		p (0-3)	p (0-6)	p (3-6)
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
ADC	817,6	95,5	839,7	88,4	898,1	100,5	0,281	0,006*	0,061
FA	0,5584	0,0812	0,499	0,0666	0,4622	0,0414	0,002*	0,000*	0,084
AD	1389,3	97,7	1345,3	131,0	1387,2	147,5	0,253	0,948	0,405
E2	669,7	121,2	705,1	112,7	781,8	84,1	0,275	0,004*	0,037*
E3	452,8	89,5	466,0	94,8	525,5	95,5	0,516	0,043*	0,061
RD	561,3	98,4	585,6	95,1	653,6	86,6	0,268	0,011*	0,030*

SD: Standart deviasyon, ADC, AD, RD, E2, E3 birimleri ($\times 10^{-6} \times \text{mm}^2/\text{sn}$)

Bunun dışında bilateral optik radyasyon orta, distal ve bilateral kortikospinal trakt lokalizasyonlarında parametrelerin hiçbirisi tedavi öncesine göre 3 ve 6. aylarda anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ayrıca 3 ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p>0,05$).

DTG parametrelerinin farklı lokalizasyonlardaki değişim ortalamaları

Farklı bölgelerden ölçülen DTG Parametrelerin tedavi öncesi ve 3. ay değişim ortalamalarının değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre; ADC, E2, E3 ve RD parametreleri 3. ay kontrol değişimleri bölgelere göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Farklılığın hangi bölgeden kaynaklandığının tespiti için yapılan TUKEY testi sonuçlarına göre; ADC, E2, E3 ve RD parametreleri için; sağ ve sol optik sinirdeki değişim diğer bölgelerden anlamlı derecede farklı ve yüksektir ($p<0,05$). Sağ ve sol optik sinir değişimleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamaktadır ($p> 0,05$).

Kitleye verilen total doz miktarının DTG parametreleri değişimleri ile ilişkisi

Kitleye verilen total doz miktarı ile parametrelerin tedavi öncesi ve 3. ay ölçümleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için korelasyon analizi yapılarak korelasyon katsayısı (r) belirlenmiştir. Buna göre; doz maruziyeti olan ilk 4 bölge için sadece; sol optik radyasyon proksimal kesimde toplam doz ile 3. ay kontrol E2 ölçümü arasından anlamlı düzeyde ilişki olup, ilişki negatif yönlü ve %40,2 düzeyindedir .

Bu tez yazım aşamasına gelindiğinde 25 hastanın 15 kadarının 6. ay kontrolü tamamlanmış olup 10 hastanın kontrolü de planlanmıştır.

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

Vizüel yollar retinadan başlayıp, oksipital lob vizüel kortekste sonlanırlar. Vizüel yollar sırasıyla optik sinir, optik kiazma, lateral genikulat nükleus, optik radyasyon ve vizüel korteksten oluşmaktadır. Vizüel yolların anatomik temeli nöronlar ve miyelinli beyaz cevher aksonlarıdır. Difüzyon tensör görüntüleme beyaz cevher yollarının uzanımı, bu yollarda yapısal ve işlevsel konnektivite değişikliklerini in vivo non- invaziv değerlendiren son yıllarda önemi giderek artan görüntüleme tekniğidir. Difüzyon görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in- vivo difüzyon hızının ve yönünün saptanarak dokunun yapısının saptanmasına dayanır (85).

Difüzyon tensör görüntülemeden elde edilen ana parametreler FA, ADC, AD ve RD' dir. FA dokudaki anizotropik difüzyonun tüm difüzyona oranını olup; fiber traktlarında zayıflama, aksonal çap ve beyaz cevher miyelinizasyonunu yansıttığı düşünülmektedir (86). Difüzyon tensör görüntülemeden elde edilen difüzyon parametrelerinin; aksonal ve miyelin hasarı gösteren biyomarkeri olabileceği gösterilmiştir (87). AD' de azalma ile aksonal hasar, RD' de artış ile miyelin hasarı arasında ilişkili bulunmuş olup, bu durum hayvan çalışmalarında immunohistokimyasal analiz ile teyit edilmiştir (88). FA mikroyapıyı ve nöropatolojileri yansıtan oldukça sensitif olmakla birlikte nonspesifik bir biyomarkerdir. FA ve ADC sensitif olmalarına rağmen, nöropatolojilerin ayrımında

spesifik parametreler değildir (89). Bununla birlikte NF ilişkili gliomlu olgularda optik radyasyonda FA değerinde azalmanın görme alanı ve ileride gelişebilecek görme defisiti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). λ_1 en büyük eigen değeri olup aksonal fiberlere paralel difüzyonu temsil eder ve aksiyal (longitudinal) difüzyon hızı (AD, $\lambda_{||}$) olarak gösterilir. AD ($\lambda_{||}$) aksonal hasara sensitif olsa da demyelinizasyona değildir (84). λ_2 ve λ_3 ’ den elde edilen ortalama değeri RD ($\lambda_{\perp}$) ise demyelinizasyona sensitiftir. Beyaz cevherde erken dönemde RD artışı demyelinizasyona bağlı RT cevabıdır.

Radyasyon, hedef tümör volümü dışında kalan beyaz cevher ve nöroanatomik yapılar üzerinde direkt- indirekt etkiler yaratmaktadır (91). Radyasyon bağımlı değişiklikler hakkında hayvan çalışmaları kısıtlı olsa da bu çalışmalar erken dönem etkisinin radyasyon bağımlı demyelinizasyona, geç dönem etkisinin ise radyasyon nekrozu, vasküler hasar, beyaz cevher hasarına bağlı olduğunu göstermiştir (92).

Optik aparat radyasyona en duyarlı lokalizasyondur. Stereotaktik radyocerrahi tedavisinde optik aparatın radyasyon toleransı ve radyasyonun etkileri hakkında kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (93). Sellar ve parasellar kitlelere uygulanan stereotaktik radyocerrahide lezyonun optik aparata yakın olması, tek seansta uygulanan yüksek radyasyon dozu nadir de olsa RON riskini arttırabilmektedir. RON klinik belirtileri tedavi sonrası ortalama 3 yıl içerisinde geç dönemde ortaya çıkmaktadır. DTG ile radyasyon sonrası erken dönemde klinik

bulgular ortaya çıkmadan aksonal ve myelin hasar hakkında fikir edinilip potansiyel risk altındaki hastalar saptanabilir.

Literatürde radyasyonun erken dönemde beyaz cevher üzerinde temel etkisini yapılan histolojik değerlendirmeler sonucunda iki nedene bağlanmıştır; birincisi oligodendroglial hücre hasarı sonucu myelinizasyonda bozulma, ikincisi vasküler endotel hasarı sonucu kan- beyin bariyerinde bozulma (94). Çalışmamızda tedavi sonrası erken dönemde optik sinirlerde tedavi öncesi kontrol grubuna göre FA değerinde azalma, ADC ve RD değerlerinde artma saptanmıştır. İlk 3 ayda isotropik ADC’ de artış endotel hasarına bağlı ödeme sonuçlanan kapiller geçirgenliğin artışı ile FA’ da azalma ise demyelinizasyon ve aksonal bütünlüğün bozulması sonucu anisotropik difüzyonda azalma ile açıklanabilir. Aksiyel difüzivite (AD)’ de artışın aksonal dejenerasyonun işareti gibi kullanılabileceği savunulmaktadır. Aksonal hasar ile karakterize Amyotrofik Lateral Skleroz, MS ve myelin hasarı oluşturulan hayvan modellerinde de aksiyel difüzivitede artış gösterilmiştir (95, 96). Chapman ve ark’ nın çalışmasında radyasyon sonrası AD’ de azalma bildirilmiş olup literatürde azalma veya artmanın gösterildiği farklı yayınlar mevcuttur (82, 83). Bu konuda genel kabul edilen görüş aksonal hasar sonucu oluşan nöropatolojilerde AD’ de değişiklik olduğudur. Bizim çalışmamızda da erken dönemde AD sol optik sinirde anlamlı, sağ optik sinirde ise anlamlı olmayan artış yönünde değişiklik saptanmıştır. Bu eğilim radyasyon sonrası erken dönemde aksonal hasarı desteklemektedir. Song ve ark’ nın dismyelinizasyon oluşturduğu prelinik çalışmasında ve MS’ li olgularda DTG parametre değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda radial difüzivite (RD) artışı myelin

hasarının işareti olarak gösterilmiştir (89, 97). RT sonrası beyaz cevher değişikliklerini inceleyen bir çalışmada ise RT tedavisi sonrası RD’ de artış bildirilmiştir (82). Çalışmamızda da RD değerinde artış saptanmış olup, ilk 3 ayda RD artışı AD artışından daha anlamlı bulunmuştur. Bu durum radyoterapi hasarının erken dönemde etyopatogenezinde dismyelinizasyonun daha baskın olduğu şeklinde yorumlanabilir. Her iki optik sinirde yaptığımız ölçümlerde AD’ de artışı sağda anlamlı iken solda anlamlı değildi. Bu farklılığın sebebinin kullanıcı bağımlı seçilen ROI, karşı tarafta seçilen alan farklılığı, seçilen ROI piksel sayısına bağlı olabileceğini düşündük. Buna çözüm olarak matris tabanlı yazılımlar yardımıyla ROI standardizasyonu yapılabilir ya da Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik denilen şekil, boyut, artefaktan daha az etkilenen ve kullanıcı bağımsız voksel tabanlı yöntem kullanılarak farklı noktalar arası farklılıklar analiz edilebilir. Optik sinirlerin BOS ve yağ doku ile çevrili olması ve çekim süresince göz hareketleri sebebiyle oluşabilecek artefaktlar tanısal zorluk ve ölçüm farklılıkları doğurmaktadır. Optik radyasyon proksimal kesimlerindeki ölçümlerde her iki tarafta da FA azalırken, ADC artmış, solda ise ek olarak RD artmıştır. Bu lokalizasyonun almış olduğu doz kitle ile kıyaslandığında ihmal edilebilecek düzeyde düşük iken difüzyon parametrelerinde değişim optik sinir etkilenmesine sekonder trans- sinaptik (Wallerian) dejenerasyon ile açıklanabilir. Bu mekanizma literatürdeki optik nöritli MS hastalarındaki optik radyasyon etkilenimleri ile benzerdir (98).

Tievsky ve ark. MS’ li olgularda aktif lezyonlarda izlenen demyelinizasyonu atak dönemi bittikten sonraki dönemde oluşan remyelinizasyon ile FA değerinde

normale yaklaşma saptamıştır (99). RT alan gliomlu olgularda değerlendirildiği bir çalışmada 45-50 Gy alan grupta FA azalması 3. ayda belirgin olurken, 55 Gy üzeri dozlarda FA azalması 3- 8. aylara dek, FA düzelmesi ise 14. Aya dek devam etmiştir (100). Çalışmamızda FA değerinde 3-6. aylar arasında anlamlı değişim izlenmemiştir. FA değeri 6 aylık sürede ilk 3 ayda belirgin azalıp, sonrasında tedavi öncesi değerinin altında bir değere yaklaşma artma eğilimdedir. FA düzelme paterni literatürle benzer olsa da normalleşmenin erken başlaması verdiğimiz görece düşük total doz miktarı (14 Gy) ile ilişkili olabilir. 6. ayda ölçtüğümüz ADC değerinde tedavi öncesi ile anlamlı fark olmaması geç dönemde KBB normalizasyonu ve ödemin gerilemesi ile açıklanabilir. RD' nin radyasyonun erken dönemde baskın difüzyon parametresi olduğu, radyasyon maruziyeti sonrası 1. ayda RD pikinin oluştuğu ve bunun parsiyel remiyelinizasyonu yansıttığı savunan çalışmalar mevcuttur (101). Çalışmamızda anlamlı RD artışının geç döneme kıyasla ilk 3 aylık periodda olması erken dönem etki göstergesi olmasını karşılamaktadır.

Total veya fraksiyonize doz miktarı, radyasyonun beyaz cevher üzerinde hasarı oluşumu ve şiddetini etkileyen faktörlerden biridir. Qiu ve ark.' nın medullablastomlu olgularda doz dağılımı ve beyinde duyarlı alanları araştırdığı çalışmada 45 Gy' e kadar anlamlı FA azalması saptamıştır (81). Zaman ve doz bağımlı etkiyi araştıran bir diğer çalışmada ise AD ve RD' de > 10 Gy üzeri dozlarda 9-11. aylarda, > 30 Gy 4-6. aylarda, > 50 Gy ise 1. ayda lineer progresif artış dikkati çekmiştir. Çalışmamızda verilen total doz ile difüzyon parametre değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır. Bu durum stereotaktik radyocerrahi sırasında olgularımıza verilen, literatür ile karşılaştırıldığında görece

düşük doz (14 Gy), değer aralığının düşük (10-22 Gy) ve değişken değerlerin az olması ile açıklanabilir. Bir diğer neden de literatürde difüzivite değerlerinin düşük doz değerlerinde değişimin geç dönemde anlamlı hale gelirken bizim çalışmamızda takip süresinin kısalığı (0-6 ay) olabilir. Doz bağımlı ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için radyasyon cevabı farklı tümörlere farklı doz değerlerinin verildiği, geniş olgu sayılı uzun dönem çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Beyaz cevher ve spinal kordda anatomik yapıların radyosensitivitelerinin birbirinden farklı olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Pediatrik gliom nedeni ile RT alan olgularda aynı dozda frontal lobda, temporal loba göre FA değerlerinde anlamlı düşüş izlenirken, korpus kallosum ve beyin sapı diğer lokalizasyonlara kıyasla radyorezistant bulunmuştur (81). DTG' nin beyaz cevher haritalandırmasındaki üstünlüğü, RT' nin toksik etkisine karşı bölgesel duyarlılık-farklılıkları belirlemede kullanılabilir. Stereotaktik radyocerrahide optik sinir için önerilen maksimum dozun (8 Gy) beynin diğer lokalizasyonlarına göre oldukça düşük olmasının nedeni RON' dan kaçınmaktır (46). Wang ve ark.' nın yaptığı prelinik çalışmaya göre % 50-60 daha az doz aldığı halde, beyaz cevher traktları arasında en duyarlı yapı optik sinirlerdir (102). Bizim çalışmamızda da difüzyon parametrelerinde diğer bölgelere göre anlamlı değişiklik gösteren lokalizasyon optik sinirlerdi. Anlamlı değişikliği gösteren RD 'nin ise radyoterapi sonrası olası beyaz cevher toksisitesini öngörmede marker olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemlisi ölçümlerin elle çizilen ROI yöntemi ile yapılmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik ile karşılıklı lokalizasyon seçilen alan farklılığıdır. Özel yazılımlar kullanılarak Voksel Tabanlı analiz veya optik traktlara yönelik Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik yöntemleri ile parsiyel volüm etkisi ve kullanıcı bağımlı değişiklikler minimum seviyeye indiregenebilir. DTG’ de kullandığımız EPI yönteminde oluşabilecek optik siniri çevreleyen BOS ve yağ doku kaynaklı artefaktlar ve oküler hareket bir diğer kısıtlayıcı unsurdur. Bu sorunlar ZOOM- EPI denilen distorsiyon, artefakt ve düşük çözünürlük gibi sorunları azaltan ve optik sinir kaynaklı anatomik detay -farklılıkların görünürlüğünü arttıran yeni nesil yüksek çözünürlüklü difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansı kullanılarak aşılabılır. Olgu sayısının azlığı ve kısa takip süresi çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak ifade edilebilir. Daha geniş olgu sayılı ve uzun dönem takip süreli çalışmalar difüzyon tensör görüntüleme etkinliğinin netleşmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda stereotaktik radyocerrahi sonrası erken dönemde optik sinirlerde FA’ da azalma, ADC, AD ve RD’ de artış saptadık. FA azalması aksonal bütünlük kaybı, ADC artışı KBB bozulması, AD artışı aksonal hasar, RD artışı ise myelin hasarını ile ilişkilidir. Radyoterapi sonrası optik sinir hasarında etkin mekanizmasının öncelikle aksonal bütünlük kaybı ve demyelinizasyon olduğunu düşünmekteyiz. Erken dönemde RD artışının AD’ den daha anlamlı olması demyelinizasyonun baskın olduğu şeklinde açıklanabilir. Optik radyasyon proksimal kesimlerinde değişikliklerin sekonder trans- sinaptik dejenerasyona bağlı

olduğu ve distal kesimin korunduğu izlenmiştir. Lokalizasyonlara göre anlamlı ölçüm farkı gösteren optik sinirin en radyosensitif yapı olduğu saptanmıştır.

Stereotaktik radyocerrahinin optik yolak ve beyaz cevherdeki etki mekanizmasının aydınlatılmasında, DTG bulgularını hastaların klinik bulgularıyla birlikte değerlendirip karşılaştırılan geniş serili, uzun dönemli çalışmalar faydalı olacaktır.



6 KAYNAKLAR

1. Rohrer TR, Langer T, Grabenbauer GG, Buchfelder M, Glowatzki M, Dorr HG. Growth hormone therapy and the risk of tumor recurrence after brain tumor treatment in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(9):935-42.
2. Scheithauer B. The pituitary and sellar region. *Diagnostic surgical pathology.* 1994;1:493-522.
3. Amar AP, Weiss MH. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14(1):11-23, v.
4. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lopes MB, Prayson RA. An algorithmic approach to sellar region masses. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(3):356-72.
5. Chin BM, Orlandi RR, Wiggins RH, 3rd. Evaluation of the sellar and parasellar regions. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20(3):515-43.
6. Marinkovic S, Gibo H, Vucevic R, Petrovic P. Anatomy of the cavernous sinus region. *J Clin Neurosci.* 2001;8 Suppl 1:78-81.
7. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol.* 1995;37(1):67-73.
8. Tümtürk A, Kurtsoy A. *Surgical Approaches to the Cavernous Sinus Tumors.*
9. Rusalleda J. Parasellar lesions. *European radiology.* 2005;15(3):549-59.
10. Hennessey JV, Jackson IM. Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumours with emphasis on acromegaly. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9(2):271-314.

11. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, Cera PJ, Funkhouser GR, Coleman LL. MR imaging of the sellar and juxtasellar regions. *Radiographics*. 1991;11(5):727-58.
12. Söylemezoğlu F, Aydın Ç. Sellar Lezyonların Patolojisi.
13. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):543-54.
14. Mindermann T. Letter to the editor: classification of pituitary adenomas. *Acta neurochirurgica*. 1997;139(3):267-70.
15. Berker M, Hazer DB. Hipofiz Makroadenomları.
16. Ortiz-Plata A, Fernández A, Rembao-Bojórquez D, Pérez-Neri I, Tena-Suck ML. Pituitary Adenomas-Clinico-Pathological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study: Intech Open Access Publisher; 2012.
17. Osborn A, Rauschnig W. Brain tumors and tumorlike masses: classification and differential diagnosis. *Diagnostic neuroradiology* Mosby, St Louis. 1994:401-528.
18. Zada G, Lopes MBS, Mukundan Jr S, Laws Jr ER. Atlas of Sellar and Parasellar Lesions: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations: Springer; 2015.
19. Arslantaş A. İntrakraniyal Meningiomlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2004;2(2):40-8.
20. Doerfler A, Richter G. Lesions within and around the pituitary. *Clinical Neuroradiology*. 2008;18(1):5-18.

21. Janss A, Grundy R, Cnaan A, Savino P, Packer R, Zackai E, et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer*. 1995;75(4):1051-9.
22. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology*. 1993;187(1):1-14.
23. Kaltsas GA, Evanson J, Chrisoulidou A, Grossman AB. The diagnosis and management of parasellar tumours of the pituitary. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):885-903.
24. Aykol Ş, Emmez ÖH, Gökhan K, Töngel M, Paşaoğlu A. Sellar Bölge Tümörlerinin Tedavisinde Stereotaktik Radyocerrahinin Etkinliği. *Türkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics*. 2009;2(1):20-30.
25. Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas: a review of 74 cases. *Journal of neurosurgery*. 1986;65(1):22-7.
26. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery*. 2004;55(3):539-50.
27. Day JD. Surgical approaches to suprasellar and parasellar tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2003;14(1):109-22.
28. Ammar A. Opening Lecture: Lars Leksell's Vision-Radiosurgery. *Acta Neurochirurgica-Supplements only*. 1994(62):1-4.
29. Peker S, Pamir MN. Radyocerrahinin Tarihçesi ve Uygulaması. *Türkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics*. 2009;2(1):1-6.
30. Gültekin M, Cengiz M. stereotaktik radyocerrahi ve radyoterapi.

31. Abacioğlu U, Atasoy BM. Radyocerrahinin Radyobiyojisi. Türkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics. 2009;2(1):7-12.
32. Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery: Springer Science & Business Media; 2010.
33. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane Jr JA, Laws ER, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. Journal of neurosurgery. 2005;102(4):678-91.
34. PeKer S. Sellar ve Parasellar Tümörlerde Gamma Knife radyocerrahisi.
35. Sun DQ, Cheng JJ, Frazier JL, Batra S, Wand G, Kleinberg LR, et al. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: a single center experience and review of literature. Neurosurgical review. 2011;34(2):181-9.
36. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws Jr ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. Neurosurgery. 2006;59(2):255-66.
37. Ganz J. Gamma Knife Applications in and around the Pituitary Fossa. Gamma Knife Surgery A Guide for Referring Physicians Edited by: Ganz JC. Wicn. Springer; 1993.
38. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. Neurosurgical focus. 2003;14(5):1-12.
39. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. Radiation Oncology. 2009;4(1):1.

40. Kollova A, Liscak R, Novotny J, Jr., Vladyka V, Simonova G, Janouskova L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg.* 2007;107(2):325-36.
41. Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, Sheehan JP. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2013;72(4):630-7.
42. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark HB. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1999;45(5):1133-41.
43. Chen JC, Giannotta SL, Yu C, Petrovich Z, Levy ML, Apuzzo ML. Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumors: dose profiles and acute complications. *Neurosurgery.* 2001;48(5):1022-32.
44. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E, Kooy HM, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1993;27(2):215-21.
45. Leber KA, Berglöff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *Journal of neurosurgery.* 1998;88(1):43-50.
46. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2003;55(5):1177-81.

47. Omary RA, Berr SS, Kamiryo T, Lanzino G, Kassell NF, Lee KS, et al. Gamma knife irradiation—Induced changes in the normal rat brain studied with 1 H magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Academic radiology*. 1995;2(12):1043-51.
48. Leber K, Berglöff J, Langmann G, Mokry M, Schröttner O, Pendl G. Radiation sensitivity of visual and oculomotor pathways. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1995;64(Suppl. 1):233-8.
49. McIver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *Journal of neuro-oncology*. 2004;66(3):301-5.
50. Wolfsberger S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Mlynárik V, Czech T, Knosp E, et al. Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(2):278-86.
51. Laws Jr ER, Lanzino G. *Transsphenoidal surgery*: Elsevier Health Sciences; 2010.
52. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(7):216.
53. Boxerman JL, Rogg JM, Donahue JE, Machan JT, Goldman MA, Doberstein CE. Preoperative MRI evaluation of pituitary macroadenoma: imaging features predictive of successful transsphenoidal surgery. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(3):720-8.

54. Bladowska J, Sokolska V, Czapiga E, Badowski R, Kozminska U, Moron K. Advances in diagnostic imaging of the pituitary and the parasellar region. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2004;13(4):709-18.
55. Kucharczyk W, Davis D, Kelly W, Sze G, Norman D, Newton T. Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1986;161(3):761-5.
56. Bonneville J, Bonneville F, Cattin F. MRI of the pituitary gland: indications and results in gynaecology and in obstetrics. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. 2005;33(3):147.
57. Akgöz A, Özgen B. Kafa Kaidesi Tümörleri. 2016.
58. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
59. Bulakbaşı N, Yılmaz ŞG. Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Klinik Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Radiology Special Topics*. 2014;7(2):57-65.
60. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond 1. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):S205-S23.
61. Gelal F, Karaali K. Beyin Difüzyon Mr İncelemesi.
62. Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*. 1994;103(3):247-54.

63. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):456-67.
64. Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Otomo K. MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *European journal of radiology*. 2003;46(1):53-66.
65. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magnetic resonance in medicine*. 1998;39(6):928-34.
66. Melhem ER, Mori S, Mukundan G, Kraut MA, Pomper MG, van Zijl PC. Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *American Journal of Roentgenology*. 2002;178(1):3-16.
67. Mori S, van Zijl P. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002;15(7-8):468-80.
68. Sundgren P, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji S, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*. 2004;46(5):339-50.
69. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.
70. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):169-84.
71. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics,

- fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *American Journal of Neuroradiology*. 2004;25(3):356-69.
72. Watts R, Liston C, Niogi S, Uluğ AM. Fiber tracking using magnetic resonance diffusion tensor imaging and its applications to human brain development. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2003;9(3):168-77.
73. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*. 1965;42(1):288-92.
74. Le Bihan D, Basser PJ. Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. 1995:5-17.
75. Bastin ME, Armitage PA, Marshall I. A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging. *Magnetic resonance imaging*. 1998;16(7):773-85.
76. Yang E, Nucifora PG, Melhem ER. Diffusion MR imaging: basic principles. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2011;21(1):1-25.
77. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6):805-21.
78. Huston JM, Field AS. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2013;21(2):279-98.
79. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundgren P, Gomez-Hassan DM, et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004;19(1):6-18.

80. Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield M, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;56(3):304-11.
81. Qiu D, Leung LH, Kwong DL, Chan GC, Khong P-L. Mapping radiation dose distribution on the fractional anisotropy map: applications in the assessment of treatment-induced white matter injury. *Neuroimage*. 2006;31(1):109-15.
82. Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, Ross BD, Lawrence TS, Junick L, et al. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1002-10.
83. Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, Buchtel H, Chenevert TL, Junck L, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter as biomarker for radiation-induced late delayed cognitive decline. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;82(5):2033-40.
84. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003;20(3):1714-22.
85. Lin C-P, Tseng W-YI, Cheng H-C, Chen J-H. Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts. *Neuroimage*. 2001;14(5):1035-47.
86. Zhang Q-J, Wang D, Bai Z-L, Ren B-C, Li X-H. Diffusion tensor imaging of optic nerve and optic radiation in primary chronic angle-closure glaucoma using 3T magnetic resonance imaging. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(5):975.

87. Budde MD, Kim JH, Liang HF, Schmidt RE, Russell JH, Cross AH, et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 2007;57(4):688-95.
88. Xie M, Wang Q, Wu T-H, Song S-K, Sun S-W. Delayed axonal degeneration in slow Wallerian degeneration mutant mice detected using diffusion tensor imaging. *Neuroscience*. 2011;197:339-47.
89. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-36.
90. de Blank PMK, Berman JI, Liu GT, Roberts TPL, Fisher MJ. Fractional anisotropy of the optic radiations is associated with visual acuity loss in optic pathway gliomas of neurofibromatosis type 1. *Neuro-oncology*. 2013;not068.
91. Schultheiss T, Kun L, Ang K, Stephens L. Radiation response of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1995;31(5):1093-112.
92. Reinhold H, Calvo W, Hopewell J, Van den Berg A. Development of blood vessel-related radiation damage in the fimbria of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1990;18(1):37-42.
93. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *Journal of neurosurgery*. 1999;90(1):42-9.
94. Lessell S. Friendly fire: neurogenic visual loss from radiation therapy. *Journal of neuro-ophthalmology*. 2004;24(3):243-50.

95. Metwalli NS, Benatar M, Nair G, Usher S, Hu X, Carew JD. Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain research*. 2010;1348:156-64.
96. Gulani V, Webb A, Duncan I, Lauterbur P. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(2):191-5.
97. Roosendaal S, Geurts J, Vrenken H, Hulst H, Cover KS, Castelijns J, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. 2009;44(4):1397-403.
98. Chen J, Zhu L, Li H, Lu Z, Chen X, Fang S. Diffusion tensor imaging of occult injury of optic radiation following optic neuritis in multiple sclerosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(4):2505-10.
99. Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *American Journal of Neuroradiology*. 1999;20(8):1491-9.
100. Haris M, Kumar S, Raj MK, Das KJM, Sapru S, Behari S, et al. Serial diffusion tensor imaging to characterize radiation-induced changes in normal-appearing white matter following radiotherapy in patients with adult low-grade gliomas. *Radiation medicine*. 2008;26(3):140-50.
101. Chapman CH, Nazem-Zadeh M, Lee OE, Schipper MJ, Tsien CI, Lawrence TS, et al. Regional variation in brain white matter diffusion index changes following chemoradiotherapy: a prospective study using tract-based spatial statistics. *PLoS One*. 2013;8(3):e57768.

102. Wang S, Qiu D, So K-F, Wu EX, Leung LH, Gu J, et al. Radiation induced brain injury: assessment of white matter tracts in a pre-clinical animal model using diffusion tensor MR imaging. *Journal of neuro-oncology*. 2013;112(1):9-15.



7 ÖZET

AMAÇ:

Sellar- parasellar bölgeye radyocerrahi tedavisi alan hasta grubunda optik yolaklarda gamma knife radyocerrahiye bağlı değişiklikleri difüzyon tensör parametreleri ile incelenmesi.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Sellar ve parasellar kitle tanısı ile gamma knife radyocerrahi amacıyla yönlendirilen 25 hasta tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.-6. aylarda difüzyon tensör görüntüleme ile değerlendirildi. FA, ADC, E1, E2, E3 haritaları görsel olarak karşılaştırmalı değerlendirildi. 3B T1 GRE ve b:0 görüntüler kılavuzluğunda optik sinir, optik radyasyon proksimal –orta ve distali ile kontrol lokalizasyonlarında ADC, E1, E2, E3, AD, RD değerleri ölçüldü. Ölçülen değerler bağımlı gruplarda t testi ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

BULGULAR:

Tedavi sonrası erken dönemde optik sinirlerde tedavi öncesi kontrol grubuna göre FA değerinde azalma, ADC, AD ve RD değerlerinde artma saptandı. Optik radyasyon proksimal kesimlerindeki ölçümlerde her iki tarafta da FA azalırken, ADC artmış, solda ise ek olarak RD de artmıştır. Bilateral optik radyasyon orta, distal kesim lokalizasyonlarında difüzyon parametrelerinde tedavi öncesi ile karşılaşıldığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Difüzyon parametrelerinde diğer bölgelere göre anlamlı değişiklik gösteren lokalizasyon optik sinirler olarak tespit edildi. Kitleye verilen total doz ile difüzyon parametre değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ:

Difüzyon tensör görüntüleme stereotaktik radyocerrahiye bağlı optik yolak ve beyaz cevherdeki değişiklikleri erken dönemde tespit edebilen iyi bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Gamma Knife radyocerrahi, Optik yolaklar, Difüzyon tensör görüntüleme, Sellar- parasellar alan



8 SUMMARY

PURPOSE:

The aim of study is to investigate radiosurgery induced effects on optic pathway by using DTI parameters in patients with underwent stereotactic radiosurgery to the sellar and parasellar region.

MATERIAL AND METHOD:

Twenty five patients referred to Gamma Knife stereotactic radiosurgery for sellar- parasellar tumors, were evaluated by DTI before and at 3 and 6 months following radiosurgery. FA, ADC, E1, E2, E3 maps were visually evaluated. With the reference of 3D T1 GRE and b = 0 images, ADC, E1, E2, E3, AD, RD were calculated over each optic nerve, proximal- middle and distal optic radiations and control localization. Differences values statistically compared by using paired t-test.

RESULTS:

At early stage of radiosurgery mean FA values of optic nerves were significantly lower, ADC, AD, RD values of optic nerve significantly higher than pre-radiosurgery values. FA values were significantly reduced, ADC significantly increased in bilateral proximal optic radiations, RD increased only in left proxial optic radiations. No significant differences were observed in the DTI parameters of bilateral optic nerves, proximal- middle and distal optic radiations within pre and post radiosurgery group. Changes in DTI parameters on optic nerves were significantly different than other localizations. No significant correlation were found between the mean tumor dose and changes in DTI parameters.

CONCLUSION:

Diffusion tensor imaging is a valuable method in evaluating stereotactic radiosurgery induced effects on optic nerve and white matter at early stage.

Keywords: Gamma knife radiosurgery, Optic pathways, Diffusion tensor imaging, Sellar- parasellar region

