

# BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİNDE KANITA DAYALI REHBERLER

Editör

**Prof. Dr. M. Recai TUNCER**

Editör Yardımcıları

**Prof. Dr. Selçuk PALAOĞLU**

**Prof. Dr. Deniz BELEN**

**Doç. Dr. Ali İhsan ÖKTEN**



Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları No: 23

# Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

Editör

Prof. Dr. M. Recai TUNCER

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Selçuk PALAOĞLU

Prof. Dr. Deniz BELEN

Doç. Dr. Ali İhsan ÖKTEN



Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları No: 23

## Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

### Editör

Prof. Dr. M. Recai TUNCER

### Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Selçuk PALAOĞLU

Prof. Dr. Deniz BELEN

Doç. Dr. Ali İhsan ÖKTEN



### Türk Nöroşirürji Derneği

Taşkent Caddesi 13/4

Bahçelievler-06500 ANKARA

Tel: + 90 312 212 64 08

Faks: + 90 312 215 46 26

E-Mail: info@turknorosirurji.org.tr

ISBN: 978-605-4149-22-3

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri  
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara  
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07  
www.bulustasarim.com.tr  
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

“Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler”in basım ve yayın hakları Türk Nöroşirürji Derneği’ne aittir. Bu kitabın içeriğinin tümü veya bir bölümü Türk Nöroşirürji Derneği’nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu kitap yayınlanmış rehberlerden alınan bilgileri içermektedir. Bu görüşlerden dolayı Türk Nöroşirürji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu kitapta verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Önsöz.....                                                          | V  |
| Giriş ve Kanıta Dayalı Tıp .....                                    | 1  |
| Beyin Cerrahisi İçin Yayınlanmış Rehberlerin İncelenme Yöntemi..... | 10 |

## SPİNAL ve PERİFERİK SİNİR REHBERLERİ

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Servikal Radikülopati İçin Öneriler .....                         | 13 |
| Servikal Spondilolitik Miyelopati (SSM) İçin Öneriler .....       | 18 |
| Lomber Disk Hernileri İçin Öneriler.....                          | 22 |
| Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz İçin Öneriler .....              | 29 |
| Dejeneratif Lomber Spondilolistezis İçin Öneriler .....           | 35 |
| Oksipital Kondil Kırıkları İçin Öneriler.....                     | 39 |
| Servikal Spinal Travma İçin Öneriler .....                        | 41 |
| Spinal Kord Yaralanması İçin Öneriler.....                        | 54 |
| Torakolomber Spinal Travma İçin Öneriler.....                     | 58 |
| Osteoporotik Vertebra Kompresyon Kırıkları İçin Öneriler .....    | 62 |
| Pediyatrik Spinal Travmalar İçin Öneriler .....                   | 63 |
| Vertebranın Metastatik Tümörleri İçin Radyoterapi Önerileri ..... | 65 |
| Vertebral Kordomalar İçin Öneriler .....                          | 67 |
| Miyelomlar İçin Öneriler .....                                    | 69 |
| Vertebra Osteomiyelitleri İçin Öneriler.....                      | 72 |
| Periferik Sinir Tuzak Sendromları İçin Öneriler.....              | 78 |

## BEYİN TÜMÖR REHBERLERİ

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| Diffüz Glial Tümörler İçin Öneriler.....                    | 85  |
| Kranial Meningiomalar İçin Öneriler.....                    | 93  |
| Hipofiz Adenomları İçin Öneriler .....                      | 99  |
| Metastatik Beyin Tümörleri İçin Öneriler .....              | 122 |
| Vestibüler Schwannomlar İçin Öneriler.....                  | 134 |
| Ependimomalar İçin Öneriler .....                           | 141 |
| Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları İçin Öneriler..... | 145 |

## NÖROVASKÜLER CERRAHİ REHBERLERİ

|                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anevrizmal Subaraknoid Kanama İçin Öneriler .....                                                                                                                                 | 151 |
| Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) İntrakranial Anevrizmalı (UIA) Hastalar İçin Öneriler.....                                                                                            | 184 |
| Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) Beyin Arteriyovenöz Malformasyonlarının (uBAVMs) Tedavisi Üzerine Avrupa Konsensus Konferansı Önerileri (EANS, ESMINT, EGKS ve SINCH Desteğiyle)..... | 218 |
| Serebral Kavernöz Malformasyonlar İçin Öneriler.....                                                                                                                              | 223 |
| İntraserebral/İntraserebellar Kanamalar İçin Öneriler .....                                                                                                                       | 233 |
| Akut İskemik İnme Hastaları İçin Öneriler .....                                                                                                                                   | 253 |



# İÇİNDEKİLER

## KAFA TRAVMASI REHBERLERİ

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Erişkin Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler.....         | 267 |
| Pediyatrik Ağır Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler..... | 281 |
| Eksternal Ventriküler Drenaj İçin Öneriler .....                    | 286 |

## PEDİATRİK BEYİN CERRAHİSİ REHBERLERİ

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| Çocukluk Çağı Hidrosefali İçin Öneriler.....                     | 299 |
| Miyelomeningosel İçin Öneriler .....                             | 324 |
| Kraniosinostoz Tanısı Olan Hastaların Bakımı İçin Öneriler ..... | 328 |
| Pozisyonel Plagiosefali Hastaları İçin Öneriler .....            | 334 |
| Çocukluk Çağı Beyin ve Spinal Kord Tümörleri.....                | 338 |

## FONKSİYONEL BEYİN CERRAHİSİ REHBERLERİ

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu İçin Öneriler ..... | 357 |
| Trigeminal Nevralji Hastaları İçin Öneriler.....                    | 362 |

# ÖNSÖZ

Günümüz beyin cerrahisinde bilgi ve uygulama çeşitliliğinde, önceki yıllarla kıyaslandığında büyük oranda değişiklik olduğu, cerrahların bu büyük veri artışını takipte zorlandıkları bir gerçektir. Bu hızlı değişimle birlikte ortaya çıkan veri tabanındaki genişleme, zaman kısıtlılığı ve yenilikten kopma endişesi ile bir araya geldiğinde, hastalar hakkında karar verme süreci güçleşmektedir. Dünya üzerinde tüm cerrahlar aynı zorluğu yaşadıkları için, özellikle batılı ülkelerden başlamak üzere, son 10 yılda bu duruma çözüm yollarından biri olarak, spesifik hastalık gruplarında rehberler (guideline) oluşturulması çabaları artmıştır.

Bir hastalık grubunda yeni rehber oluşturulması, çok sayıda konunun uzmanını bir araya getirme zorluğu dışında, yaklaşık 3 yılı alan ve bu uzmanların önemli zaman ayırmalarını gerektiren ve beraberinde yüklü maliyeti (ABD de yaklaşık 20-100.000 dolar arası) olan bir çalışmadır. Sonucunda ortaya çıkarılan rehberin ömrü 5-7 yıldır ve sonrasında yenilenmeyi gerektirir. Bu durum dikkate alınarak, tüm beyin cerrahisi alanında, 2019 yılına kadar yayınlanmış rehberleri, bir sistematik içinde değerlendirerek, ülkemizdeki uzman ve asistanların hizmetine sunmak istedik. Bu kitabın da belli süre sonra yenilenmesi zorunludur.

Bu amaçla 2018 haziran ayında, o tarihe kadar beyin cerrahisinde yayınlanmış guideline (rehber) ları tarayarak, belirlenen kriterler eşliğinde uygun bulunan rehberleri içeren bir kitap yazılmasına, TNDER başkan ve Yönetim Kurulu onayı ile karar verildi. Eylül 2018 de Ankara'da, TNDER merkezinde Editörler M. Recai Tuncer, Selçuk Palaoğlu, Deniz Belen, Ali İhsan Ökten ve katılabilen öğretim üyeleri ve uzmanlarla toplantı yapılarak kitap formatı tartışıldı. Aynı tarihte haberleşme amacı ile mail ve WhatsApp grubu oluşturuldu.

Rehber kitaptaki yazılarda, yazarların kişisel düşünceleri yer almadı. Tüm öneriler, temel alınan rehberden alıntılandı.

Önemle belirtmek gerekir ki, rehber önerileri değişmez değildir. Özellikle kanıt olmayan, kanıtı zayıf olan öneriler önemli çalışma konusu olmaya adaydır. Yeni yüksek kanıtlar, önerileri değiştirecektir.

Kitap hazırlanırken sahada çalışmakta olan Beyin Cerrahilerinin kendi bilgi ve deneyimlerini yer, zaman ve olanaklar ölçüsünde geliştirmeleri ve yeni hazırlanacak rehberlere yardımcı olabilecek bilgileri içermesi hedeflenmiştir. Burada verilen bilgiler kural oluşturmazlar.

Bu kitabın hazırlanması için birlikte çalışmayı kabul eden Prof. Dr. Selçuk Palaoğlu, Prof. Dr. Deniz Belen, Doç. Dr. Ali İhsan Ökten ve Prof. Dr. Mehmet Bülent Önal, Öğr. Üyesi Dr. Sinan Bahadır, Doç. Dr. Derya Burcu Hazer Rosberg, Uz. Dr. Uğur Kemal Gündüz, Uz. Dr. Denizhan Divanlıoğlu, Uz. Dr. Aydın Talat Baydar, Uz. Dr. Zeynep Dağlar, Uz. Dr. Vedat Açık, Uz. Dr. Gökhan Çavuş, Uz. Dr. İsmail İştmen, Uz. Dr. Semih Kıvanç Olguner, Uz. Dr. Mustafa Emre Saraç, Uz. Dr. Tolga Gediz, Uz. Dr. Emre Bilgin, Uz. Dr. Ahmet Özak'a, daha önce Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon alanında bazı rehberlerin hazırlanmasında görev alan ve bu konudaki deneyimlerini benimle paylaşan eşim Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e ve kitabın hazırlanması ve yayımı/basımı için destek veren Türk Nöroşirürji Derneği Başkanı Prof. Dr. Savaş Ceylan ve yönetim kuruluna çok teşekkür ederiz.

**Prof. Dr. Mehmet Recai TUNCER**



## Giriş ve Kanıta Dayalı Tıp

Dr. Mehmet Recai TUNCER

Tıbbi araştırmaların tarihi çok uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. En eski dokümanlar MÖ 1600 lü yıllarda Edwin Smith Papirusunda (1) ve MÖ 700 lü yıllarda Pers imparatorluğunda ortaya çıkmıştır. Papiruslarda travma tedavi rehberi, Pers dokümanlarında sebze-su ve et-şarap ile beslenmenin, nonrandomize, prospektif çalışması sonucu vejeteryan diyet konusu incelenmiştir.

Yüzyıllar boyunca laboratuvar ve klinik araştırmalar sonucu elde edilen kanıtlar, bazen hemen, bazen yıllar sonra uygulamaya konularak en iyi tedavi yolları bulunmaya çalışılmıştır. Örneğin lime suyu ile, C vitamini eksikliği sonucu oluşan iskorbüt hastalığı arasındaki ilişki İngiliz gemicilerce tespit edilmesine rağmen, ancak 70 yıl sonra 1795 de rutin kullanımı olmuştur. Benzer şekilde miyokart infarktüsde trombolitik tedavi yararı 1973 de 8 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) meta-analizi ile belirlenmesine karşılık, 1989'da rutin tedavi hâline gelmiştir. Buna karşılık güçlü delil olmadan yapılmış birçok uygulama da vardır.

Uygulamalar konusunda en önde gelen veri, klinik deneyim olmuş ve uygulamaların büyük kısmında klinik deneyimler belirleyici olmuştur. Bireysel klinik deneyim;

1. Etkin tanı koyabilme,
2. Hastaya uygun tedavi seçebilme,
3. Hasta tercihlerini anlayabilme yeteneğini kazandırmaktadır. Ancak bu deneyimlerin çoklu faktörlerce etkilendiği bir gerçektir.

Daha sonraları klinik deneyimlerin, klinik kanıtlarla birlikte kullanılmasının etkinlik ve güvenliği artırdığı görülmüş ve kanıta dayalı tıp gündeme gelmiştir.

Kanıta Dayalı Tıp (evidence-based medicine), bir konuda elde edilmiş en iyi kanıtların, kişisel deneyim ve hasta tercihleri ile kombine edilerek hastaların hizmetine sunulmasıdır (Şekil 1).

Kanıta dayalı tıp, 19. Yüzyıl Paris'ine kadar uzanmasına karşılık, bu terim ilk kez 1990 yılında kullanılmıştır. İlk kullanan McMaster Üniversitesinden bir grup epidemiyoloji uzmanıdır (2). Sonra bu grup ABD'den bir grup akademisyenle birlikte, uluslararası kanıta dayalı tıp (EBM Working) grubunu oluşturmuştur. Bu grup 1993-2000 arası JAMA da 'tıbbi literatür kullanım rehberi' adı ile 25 yayın yapmıştır (3).

Eddy, 1990 da pratik uygulamalardaki çatışmaların, sağlık problemlerinin sonuçlarında farklılıklar yarattığını, en azından bazı hastalarda yanlış tedavilere yol açtığını belirtmiş ve uygulamacıların standart olmayan, farklı önerilerde bulunabildiğini ve bu durumun sadece uygulamacıların değil, sağlık organizasyonlarının güvenirliliğinde de azalmaya yol açtığını ve bir standardizasyonun gerekliliğini savunmuştur (4).



Şekil 1: Kanıta dayalı tıp üçlüsü.

Rosenberg (5) kanıta dayalı tıp için, hasta problemini yansıtan açık sorunun oluşturulması, bu konuda literatür araştırması, kanıtların değerlendirilmesi ve sonrasında klinik pratikte faydalı sonuçların uygulanmasının, önemli 4 adım olduğunu belirtmiş ve bunun avantajlarını;

1. Hekimlerin rutin bilgilerini güncelleme,
2. Hekimlerin araştırma metotlarını, veri kullanımını daha iyi anlaması,
3. Tedavi kararlarında güvenlik artması,
4. Okuma alışkanlığı artması,
5. Problem çözümü için birlikte çalışmayı öğrenmesi,
6. Hastalar için daha etkili kaynak kullanılması,
7. Tedavi kararı için hastalar ile daha iyi ilişki kurulması olarak özetlemiştir.

Dezavantaj olarak, zaman alacağını, o dönem için özellikle tarama motorlarına para harcayacağını ve uzman hekimlerin bu durumu kendilerine tehdit olarak gördüğünü belirtmiştir.

Hekimler arasında kanıta dayalı tıp konusunda görüşler çok çeşitlidir. Bazı önyargılar vardır ve Poolmann (6) bunları sıralı olarak özetlemiştir:

1. Kanıta dayalı tıp, randomize kontrollü çalışma (RKÇ) olmadan mümkün değildir. Özellikle cerrahide RKÇ zordur. Gerçekte de cerrahi alanda RKÇ azdır, bu durum kaliteli kanıt çıkmasının önünde bir engeldir. İngilizce literatürde 2000-2014 yılları arası beyin cerrahisi alanında 61 RKÇ yayınlanmıştır (7). Ortalama olarak yılda 5 civarında yayın çıkmaktadır. Cerrahi RKÇ da temel zorluklar sıralanacak olursa (8,9);

- Randomizasyon yapılırken, cerrahi için uzmana gönderilmiş hastalar sorun olabilir,
- Randomizasyon yapılırken hasta tercihi,
- Çift kör mümkün olmayabilir,
- Cerrahin gelir kaybı,
- Cerrahin otonomi kaybı,
- Aynı girişimde farklı merkezlerde, farklı sonuçlar olması,
- Cerrahi RKÇ'nin maliyet sorunları,
- Yeterli sayıda hasta bulunamaması,

Ancak kaliteli kanıt üretilmesi için RKÇ şart değildir. Kaliteli kanıtı etkileyen faktörlerden ilerleyen bölümlerde söz edilecektir.

2. Kanıta dayalı tıp (KDT), klinik deneyimi ihmal eder. Bu düşünce KDT esasları ile temelde terstir. Aksine bilimsel kanıtlar ile klinik deneyimin iyileştirilmesi hedeflenir,
3. Pratik KDT için bir istatistikçi olmak gerekir,
4. Her hastaya KDT uygulamasının yararı kısıtlıdır,
5. Yoğun iş gücüne sahip cerrah için sürekli bilgi yenilemek, kanıt bulmak mümkün değildir,
6. KDT maliyet artıran bir uygulamadır,
7. KDT kanıta dayalı değildir.

KDT hakkında hekimlerin tereddütleri bunlarla da sınırlı değildir. Çok sayıda kişi 'KDT uygulamasında sonuçların değerlendirmesi olasılık gösterir, her bir olguda etkili olma garantisi yoktur' demiştir. Ancak KDT hazırlayıcıları belli durumlar için araştırma bul-

gularını kişiselleştirmeden, elde edilen bilimsel kanıtların, her bir hasta için en iyi kararı vermede, deneyim ve hasta değerleri üzerinde yansıtılacak önemli bir şans olduğunda birleşmektedir. İlâveten KDT, tek bir hekimin deneyimlerinin ötesinde, bilimsel titizlikle biriktirilmiş, kolektif aklın bir ürünü olarak belirtilmiştir (10, 11).

Diğer itirazlar 'Cerrahi bilim olduğu kadar, aynı zamanda daha fazla sanattır, KDT uymaz', 'KDT tıbbı zarar verir, çünkü hemen legal standart olarak kabul edilir' şeklindedir. İtirazların hepsinde, değişik ülkelerde sağlık sistemleri ve politika üretenler açısından, farklı hareketler doğurabileceği gerçeğinden yola çıkarak haklılık payları vardır. Ancak mevcut durumda uygulamaların da doğurduğu sakıncaları görmezden gelmek mümkün değildir.

KDT konusu son yıllarda popülaritesini artırmıştır (12). Medline taramalarında 1993 yılında 'evidence base medicine' adı ile alıntı sadece 6 iken, 2007 yılında bu rakam 24.692 olmuştur (13).

KDT farklı aşamalardan oluşur;

1. Uygun sorunun oluşturulması,
2. Soruların yanıtına yönelik uygun kanıt aranması,
3. Kanıtların değerlendirilmesi,
4. Sonuçların deneyim ve hasta özellikleri ile birleştirilerek uygulanması,
5. Sürecin izlenme ve değerlendirilmesi,

Fisher (13) bu 5 adımı:

1. Problem veya sorunun belirlenmesi,
2. Kanıt için tarama yapılması,
3. Literatürlerin kritik değerlendirmesi,
4. Sonuçların işlenmesi,
5. Nihai sonuçların duyurulması olarak belirtmiştir.

Uygun soru oluşturulmasında patient(hasta), intervention (girişim), comparison (karşılaştırma) ve outcome (sonuç) kelime baş harflerinin oluşturduğu PICO yöntemi sıklıkla kullanılır. Örneğin 'lomber disk hernisi olan hastalarda, açık ya da endoskopik diskektominin sonuçları üzerindeki etkisi' RKÇ için iyi bir soru örneğidir. Hasta çoktur, cerrahi teknikler standardize edilebilir, körlük sağlanabilir. Buna karşılık çok sayıda cerrahi opsiyonu olan, cerrahi teknik farklılıkların çok olduğu, hasta değişkenlikleri ve tercihlerinin farklı olacağı soru olduğunda, RKÇ zor ve bazen imkânsızdır. Bunlar prospektif kohort çalışmaya uygun olabilir.



Kanıta ulaşmada 4S yapısı (systems, synopses, synthesis, studies) kullanılır. En çok ve sık kullanılan makalelerdir.

Sistemler: Kanıta dayalı materyaller içeren online referans kaynaklarıdır. BMJ Clinical Evidence, UpToDate gibi,

Özetler (Synopses); Orijinal araştırmaların kanıta dayalı özetlerini içeren kaynaklar. ACP Journal Clup, BMJ evidence-based journal gibi,

Sentezler; Sistematik derlemeler için en güvenilir adres cochrane dir,

Makaleler(studies) kullanılır. Bunların bir bölümünün ücretli olması hatırlanmalıdır.

Makaleler farklı tiplerdedir. Kanıt piramidinde yerleri belirlenmiş olup, en tepede sistematik derleme ve meta-analizler yer alır (14) (Şekil 2).

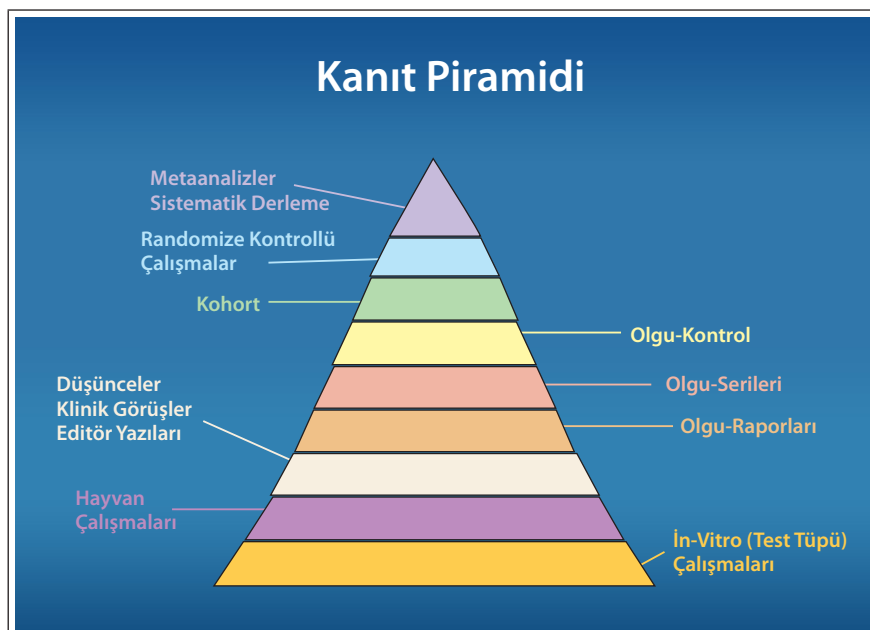
Sistematik derleme; kabul ve ret kriterleri konarak, bir konuda yapılmış çalışmaları kapsamlı tarama sonrası, sonuçlarını sentezlemek ve özetlemek için geliştirilmiş araştırma yöntemleridir. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi en değerli olmak üzere, olgu kontrol, kohort çalışmaların veya bunların karışımı şeklinde de olmaktadır (15). Buna karşılık uzman kişiler tarafından yazılmış, formüle edilmemiş bilgileri içeren geleneksel ya da literatür derlemesi, yetersiz literatür tarama, literatür seçim kriterlerinin belirsizliği, kullanılan metot olmaması, kanıtların daha çok deneyime göre belirlenmesi gibi zayıflıklar içerir.

Meta-analizler ise aynı konuda, farklı yer ve zamanlarda yapılmış araştırma sonuçlarının, uygun istatistiksel yöntemlerle birleştirilmesi ve büyük örnek gücünün yorumlanmasıdır.

Sistematik derleme ve meta-analizlerin kalite değerlendirilmesinde ve dolayısıyla hazırlanmasında AMSTAR (assessment of multiple systematic review), PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses), QUORUM (quality of reporting of meta-analyses), MOOSE (metaanalysis of observational studies in epidemiology) gibi rehberler kullanılmaktadır (16-20).

Değerlendirmede genel hatları ile;

1. Tarama yöntemleri belirtilmiş midir?
2. Detaylı tarama yapılmış mıdır?
3. Dâhil etme kriterleri belirtilmiş midir?
4. Seçmelerde yanlılıktan kaçınılmış mıdır?
5. Geçerlilik kriterleri belirtilmiş midir?
6. Geçerlilik uygun şekilde araştırılmış mıdır?
7. Çalışmaları bir araya getirme yöntemleri belirtilmiş midir?
8. Bulgular uygun şekilde bir araya getirilmiş midir?
9. Sonuçlar makalelerle desteklenmekte midir?
10. Tümüyle bilimsel kalite nasıldır, dikkate alınmalıdır (21).



Şekil 2: Kanıt piramidi.

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ); kanıt piramidi bir alt sırasındaki RKÇ lar; hazırlanan bir protokol eşliğinde amacı, kimlerin çalışmaya dâhil edileceği, randomizasyonu, ölçme, değerlendirme, veri toplama, istatistik ve etik değerleri belirlenmiş, kimlerin kör bırakıldığı belirtilmiş, yanlılığın kontrol edilebildiği çalışma grubudur. Dezavantajları ise maliyeti, uzun zaman alması, teknik standardizasyon, randomizasyon ve körlük zorlukları sayılabilir. RKÇ ların değerlendirilmesinde ve dolayısıyla hazırlanmasında CONSORT (consolidated Standarts of Reporting Trials) rehberi sık kullanılır (22).

Olgu kontrol çalışmaları; çoğu kez retrospektiftir, belirli sonuçları olan veya hastalık olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılır. Bu çalışmalar temel olarak bir sonuç için prognostik faktörleri belirlemeye yardımcı olur. Örneğin lomber disk rekürrensi için risk faktörleri, çalışma hazırlığı açısından uygun soru örneği olabilir (14). Ya da iki tekniği karşılaştırmada kullanılabilir.

Kohort çalışmaları; retrospektif ya da prospektif olabilir. Prospektif kohort çalışmalarında sıklıkla bir kontrol grubu kullanılır. Bunlarda hastaların dâhil edilme ve reddedilme kriterleri, standardize edilmiş takip süreleri vardır. Hastalıklar için risk faktörlerinin belirlenmesi, bir girişimin sonuçlarının belirlenmesi ve hastalığın doğal seyrinin saptanması için ideal çalışma şekli olabilir (14). Bu çalışmaların değerlendirilmesinde ve dolayısıyla hazırlanmasında STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) rehberi kullanılabilir (23).

Makalelerin değerlendirmesinde genel olarak;

1. Çalışmanın amacı, hedefi açıkça tanımlanmış mıdır?
2. Yöntem kısmında ölçülecek ana değerlendirme noktaları tanımlanmış mıdır?
3. Hasta dâhil etme ve hâric tutma kriterleri özetlenmiş midir?
4. Girişimler açıkça tarif edilmiş midir?
5. Çalışmaya dâhil edilen hastaların özellikleri tanımlanmış mıdır?
6. Çalışmanın ana bulguları sonuç verileri şeklinde midir?
7. Random değişkenlik saptaması var mıdır?
8. Uygulamanın sonucu olabilecek tüm yan etkiler araştırılmış mıdır?
9. İzlemde kaybedilen hastaların özellikleri tanımlanmış mıdır?

10. Ana sonuçlar ile ilgili değer 0.001'den az olması haricinde, olasılık değerleri tam belirtilmiş midir?
11. Çalışmaya alınan hastaların nereden alındıkları kaydedilmiş midir?
12. Katılan hastaların oranı belirtilmiş mi?
13. Hasta grubunun tedavi aldığı yer, kişiler ve olanaklar, kaynak toplum ile benzer mi?
14. Hastalar tedavi konusunda kör mü?
15. Sonuçları irdeleyenler kör mü?
16. Sonuçlar bölümünde belirtilen tüm bulgular, yöntem bölümünde ifade edilmiş mi?
17. Araştırmada tedavi süreleri benzer mi (case control), ya da benzer olmayan hastalarda (cohort) gerekli uyarlamalar yapılmış mı?
18. Ana sonuçları irdeleyen istatistiki testler uygun mu?
19. Tedavi uygulamalarına uyum kaydedilmiş mi?
20. Kullanılan ana sonuç ölçümleri geçerli ve güvenilir mi?
21. Gruplar arasında hasta özellikleri benzer mi?
22. Farklı tedavi grupları ya da hasta/kontrol grupları aynı zaman periyodunda mı?
23. Hastalar tedavi için randomize edilmiş mi?
24. Hasta toplama bitinceye kadar randomizasyon bilgileri gizlenmiş mi?
25. Gruplar arasında hastaların yaş, cins, hastalık özellikleri açısından farklılıkları ayarlama girişi var mı?
26. İzlemde kaybedilen hastalar da değerlendirmeye alınmış mı?
27. Çalışma yeterli güç için gerekli sayıda hasta içermekte midir?

Bu özelliklerin ne kadar fazlasını taşıyorsa, kanıt düzeyi o kadar artacaktır (24).

## ■ KANIT DEĞERLENDİRME ve DERECELENDİRME

Kanıt değerlendirmesinde kullanılan kanıt piramidi, daha önce belirtildiği üzere uygun planlanmış meta-analizler ve sistematik derlemeler en üst sırada yer alır. Kanıtların derecelendirilmesi için birbirinden farklı harf veya rakam içeren, değişik gösterge tabloları kullanılır. Örneğin Oxford kanıt düzeyinde (25);

I. seviye; kaliteli RKÇ, RKÇ'ların sistematik derlemesi,

II. seviye; düşük kaliteli RKÇ, prospektif karşılaştırma çalışmaları, II. Seviye sistematik derleme,

III. seviye; olgu kontrol, prospektif karşılaştırma ve III. Seviye sistematik derlemeler,

IV. seviye; olgu serileri,

V. seviye; uzman görüşü, istatistik içermeyen olgu serileri,

King's College kanıt skoru (26);

I. seviye; RKÇ'lar,

IIa; iyi kalitede nonrandomize kontrollü çalışmalar,

IIb; kalitesiz nonrandomize kontrollü çalışmalar,

III; kontrolü olmayan çalışmalar,

AHA/ASA (American Heart Association), AMA (American Medical Association) kanıt düzeyinde ise;

A (AHA) veya class I (AMA): veriler birçok RKÇ veya meta-analizlerin sonucunda çıkmış,

B (AHA) veya class II (AMA) veriler tek RKÇ veya nonrandomize çalışmalar sonucunda çıkmış,

C (AHA) veya class III (AMA): veriler olgu çalışmaları veya uzman düşünceleri sonucunda çıkmış kanıtları ifade eder (27).

Farklı derecelendirmelere karşılık, delil seviyelerinin anlamı:

1. Yüksek kalite delil: tahmini etkiler, gerçek etkiye çok yakın, gerçek ve tahmini etki arası ilişki, yüksek güvenlidir,
2. Orta kalite delil: tahmini etkiler, gerçek etkiye yakın, ancak farklar olabilir,
3. Zayıf delil: gerçek etki, tahmini etkiden çok farklı olabilir, zayıf güvenlidir,
4. Çok zayıf delil: gerçek etki çok büyük ihtimalle tahmini etkiden çok farklıdır (28).

#### ■ ÖNERİ YAPMA ve DERECELENDİRME

İyi bir öneri, düşük yan etki ve maliyet ile hastaya en yüksek yararı sağlayabilecek, kanıta dayalı beyanlardır.

Klinik öneri yapılırken;

1. Konunun önceliği,
2. İstenen etkilerin büyüklüğü (yaşamı uzatma, mortaliteyi azaltma, semptomları giderme, hayat kalitesini artırma),

3. İstenmeyen etkilerin büyüklüğü,

4. Etkiler için kanıt kesinliği,

5. Ana sonuçlarla ilgili hasta değerlerinde değişkenlik,

6. İstenen/istenmeyen etkilerin dengesi,

7. Kaynak gerekliliği büyüklüğü ve kanıtı,

8. Maliyet,

9. Sağlık hakkına etkisi,

10. Paydaşların kabul edebilirliği,

11. Uygulamanın yapılabilirliği düşünülmelidir (29). Yapılacak her bir öneri için bu maddeler kontrol edilmelidir.

Önerilerin derecelendirilmesi de kanıtta olduğu gibi birçok farklılıklar göstermektedir. Örneğin AHA/ASA) 1, 2, 3. Sınıf öneriler şeklinde sınıflamıştır.

Class 1 öneri; işlem yararlı ve etkili,

Class 2a; deliller yarar ağırlıklı,

Class 2b; deliller zayıf,

Class 3; işlem yararlı değil anlamı taşımaktadır.

Ortopedik cerrahi çalışmalarda ise;

Grade A önerilen girişim için (veya karşı) iyi deliller var,

Grade B deliller orta derecede,

Grade C girişim için (veya karşı) deliller zayıf,

Grade I deliller öneriye izin vermez, anlamında kullanılmıştır (27).

Daha basit öneri derecelendirmesi ise güçlü/zayıf öneri kullanılmasıdır (30,31).

Güçlü öneri; hastaların çoğunun uygulamayı kabul ettiği, az kısmının etmediği önerilerdir, Grade bu öneriyi yaparken 'öneriyoruz' anlamında,

Zayıf öneri ise hastaların bir kısmının uyguladığı, çoğunun uygulamadığı önerilerdir. Burada klinisyen hastalara uygun farklı seçenekler sunmalı, hastaların tercih ve değerlerine göre karar vermelidir. Grade bu öneriyi yaparken 'tavsiye, telkin' anlamında kullanılmaktadır.

Öneri yapılırken risk/yarar dengesi, kanıt kalitesi, hasta tercihleri ve maliyet gözetilmelidir. Örneğin bir girişimin alternatifine göre yararı aynı, maliyeti düşük ise kanıt kalitesi yüksek olmasa da güçlü öneri yapılabilir.

Düşük kalite kanıt ile güçlü öneri;

1. Hayat kurtarıcı durumlar için,
2. Yararı belirgin girişimler için,
3. Alternatifine göre daha az zararlı olduğu bilinen girişimler için,
4. Belirgin zararı bilinen durumlar için yapılabilir.

**REHBERLER (GÜDELİNE);** WHO nun tanımı ile rehberler, sistematik olarak geliştirilmiş, kanıta dayalı raporlardır.

Diğer bir tanımla, sistematik kanıt taraması ve alternatif seçeneklerin fayda ve zararlarının değerlendirilmesi ile elde edilmiş bilgilerle, en uygun hasta tedavisine yönelik önerileri içeren raporlardır (32, 33, 34).

Rehber olarak hazırlanmış raporların birçoğu meta-analiz ya da konsensus dokümanlarıdır (35). Meta-analizler metodolojik olarak uygun olduğu zaman bile, kanıta dayalı öneriler sağlamaz. Konsensus dokümanları ise primer olarak alanlarında uzman kişilerin düşüncelerini belirtir, gerçek rehberlere oranla daha az bilimsel kanıt içerir. Konsensüsler da formal olmayan ve olan tipte olabilir. Formal olmayan konsensus rehberleri, sistematik tarama olmaksızın oluşturulmuş tedavi algoritmalarıdır. Formal konsensus rehberleri ise kanıt temelli olabilir, sistematik literatür taraması uygulanmıştır, kanıt derecesi olabilir ya da olmayabilir. Öneri gücü sınırlıdır. Bunlara karşılık gerçek rehberlerde yüksek kalitede oluşturulmuş metodoloji vardır (36,37). Ancak unutulmamalıdır ki günümüzde rehber hazırlayanlarla, endüstri arasındaki bağ çok yakındır. Bu nedenle hazırlanmış rehberlerde yaklaşık %35-70 arası çıkar ilişkisi mevcudiyeti bildirilmiştir (38,39).

Rehber geliştirme prosesi belirli sistematığı izler, multidisipliner bir ekip tarafından hazırlanır, kapsamlı taslak klinik uzmanlar, epidemiyoloji uzmanı ve istatistikçi gibi dış gözden geçirme ekibine sunulur ve sonra bir organizasyon tarafından basım için gönderilir ve yayımlanır.

Genel olarak rehber geliştirme kriterleri;

1. Rehber amacı ve öneminin belirlenmesi,
2. Çalışma grubunun oluşturulması, çıkar ilişkilerinin deklarasyonu, grup sürecinin belirlenmesi,
3. Hedef problemin ve popülasyonun ve kullanıcıların belirlenmesi,
4. Soruların belirlenmesi ve uygunluk kriterleri,
5. Sonuçların ve bunlarla ilgili kanıtların belirlenmesi,

6. Kanıtların derecelendirilmesi,
7. Spesifik uygulamanın yarar ve zararları, hasta tercihlerinin rolü ve maliyet,
8. Önerilerin tartışılması ve belirlenmesi,
9. Öneri gücünün belirlenmesi,
10. Önerilerin yazımı,
11. Rehberin uygulanması ve takibini kapsar (40, 41).

Rehber geliştirmek için Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM), İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE), aralarında Amerikan Nöroloji Akademisinin de bulunduğu birçok Tıp Derneği, rehber geliştiriciler için standartlar önermiş (42, 43,44), ancak günümüze kadar AGREE (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) ve GRADE (guideline, recommendation, assesment, development and evaluation) yöntemleri ve bunların adapte versiyonları daha sıklıkla kullanılmıştır (45-52).

AGREE 6 başlıkta toplanır;

1. Kapsam ve amaç (3 madde); amaç açık olmalı, klinik sorular ve hastalar tanımlanmalı,
2. Paydaşlar (3 madde); profesyonel hazırlayıcılar, hedef popülasyon ve kullanıcılar,
3. Titiz hazırlık (6 madde); kanıtlar için sistematik tarama, kanıtların güç ve limitasyonu, öneri formülasyonu, önerilerde yarar/zarar dengesi, yayınlanmadan dış uzman görüşü, güncelleme uygulaması,
4. Sunuş netliği (4 madde); anahtar öneriler kolay tanınmalı, öneriler net olmalı,
5. Uygulanabilirlik (5 madde); Pratikte uygulama tavsiyesi, uygulamada kolaylaştırıcı etkiler ve bariyerler, uygulamada maliyet, uygulama ve izleme şartları,
6. Editöryal bağımsızlık (2 madde); editörler kaynak sağlayıcılardan bağımsız olmalı, guideline üyelerinin çıkar ilişkileri kayıtlanmalı,

GRADE rehber geliştirme ilk 2004 yılında bildirilmiş, sonra sırası ile 2008, 2011-13 ve 2016 yılında revize edilmiştir (29, 31, 50, 53-58). Watine (59) gibi, dürüst ve prensip sahibi olmak, en iyi rehberi geliştirmekte yardımcı olmaz diyerek GRADE'i eleştirenler de vardır.

GRADE yöntemi çerçevesi özet olarak;

1. Konunun belirlenmesi,
2. Sürecin oluşturulması: Guideline yürütücülerinin seçimi, çıkar ilişkilerinin deklarasyonu, süreç anlaşılması,

3. Uygun soruların oluşturulması,
4. Oluşturulan sorulara yönelik sistematik literatür tarama,
5. Sonuçların sınıflandırılması, kritik, önemli sonuçların belirlenmesi,
6. Her bir sonuç için kanıt düzeyinin saptanması; kanıt düzeyini azaltan (çalışma limitasyonları, kanıt belirsizliği, kanıt tutarsızlığı; yaygın çapraz, uygun-suz istatistik, kanıt dolaylılığı; popülasyon, girişim, ölçüm farklılığı, indirek karşılaştırma gibi) ve artıran faktörler (etki büyüklüğü; örneğin mortaliteyi önleyen sonuç, sonucun geldiği hastane ve hasta profili gibi) dikkate alınmalı,
7. Önerilerin formülasyonu: öneri yönü ve gücünü etkileyen faktörler (öneri yarar/zarar dengesi; yaşamı uzatma, mortaliteyi engelleme, belirti ve bulguları giderme, hayat kalitesini artırma veya tersi, öneri kanıt kalitesi, hasta değer ve tercihleri, öneri maliyeti) dikkate alınarak,
8. Dış uzman incelemesi,
9. Guideline yazıları,
10. Uygulama, değerlendirme ve güncelleme zamanı saptanmalıdır.

Uluslararası rehber ağının (Guidelines International Network) rehber geliştiriciler için önerileri de benzer şekildedir ve çoğu GRADE adaptasyonudur (60).

### ■ KANITA DAYALI BEYİN CERRAHİSİ

Cerrahların yoğun iş temposu altında bilgi edinme gereksinimlerini karşılamalarında her zaman sorunlar olmuştur. Beyin cerrahları da bu konuda aynı sıkıntıları yaşamaktadır.

Belirli bir konuda gerekli ve güvenli bilgi için yollar;

1. Çok sayıda literatür taramak,
2. Bu konudaki sistematik derleme ya da meta-analizlere başvurmak,
3. Bu konuda düzenlenmiş rehberlere ulaşmak olabilir.

Cerrah bilimsel metodoloji kullanılarak yapılmış rehberlere ulaştığında, gerekli literatürlerin tarandığından emin olabileceği için, birçok bilgiyi elde etmek adına en kolay yoldur.

Beyin cerrahisinde bilimsel metodoloji ile rehber oluşturma çabaları, 1993 yılında Amerikan Nöroloji Akademisinin belirlediği çerçeveye kullanılarak başlatıl-

mıştır (61). Beyin cerrahlarının doğal hallerinde tutucu oldukları ve yeni kanıta dayalı değişikliklere uyumun yavaş olabileceği öngörülmüş, ancak güçlü kanıtlar olmadan da yeni tip spinal malzemeleri kullanmakta hızlı olabilmeleri bu düşünce ile tezat oluşturmıştır (62). Bunun doğal karşılanması gerektiği, her yeni teknoloji için güçlü kanıt istemenin, teknolojik gelişmeyi engelleyebileceği de farklı bir görüş açısidir (63).

Beyin cerrahisi medikal ve medigolegal riskleri en çok bulunduran alanlardandır. Jena (64) nın 2011 raporu, beyin cerrahlarının %19,1 inin malpraktis suçlaması ile karşılaştığını belirtmektedir. Rehberler gerekli olmasına rağmen, oluşturulan standartlar bazı tehlikeler taşıyabilir ki, bunlar içinde yasal olanlar önde gelir (65). Teknik ve teknolojik gelişmelere rağmen, çok sayıda hasta tedavi edilen yerlerde bile, yüksek kalitede kanıt oluşturma gücünü yaşanabilir.

Beyin cerrahisinde başlayan kanıta dayalı tıp çalışmaları da yıllar içinde önemli gelişme göstermiştir. 1970-2010 arası başlıca beyin cerrahi dergilerinde yayınlanmış rehber raporları sayısı yıllık 3.79 iken, 2010'dan sonraki 5 yılda 10 kat artmıştır (66). Bu artışta birkaç temel faktör vardır;

1. Mark Hadley'in CNS başkanlığı (2002-2003) döneminde beyin cerrahlarını bu konuda yüreklendirici tavırları,
2. Beverly C. Walters'ın 1993-2005 arası rehber geliştirme çabaları,
3. AANS/CNS içinde rehber geliştirme eğitimleri,
4. AANS/CNS dergilerinin rehber çalışmalarını özgün akademik çalışmalar olarak görmesi,
5. Rehber geliştiricilere finansal destek sağlanmasının temin edilmesi (67,68).

Rehberlerin geliştirilmesi ve uygulamaların izlenmesini takiben, örneğin travma konusunda beyin cerrahlarının %88 i rehberlere daima veya çoğunlukla uyduklarını belirtmişlerdir (69). Ancak raporların bir kısmında, intrakranial basınç monitörlemesinde rehber uyumunun %10-50 arasında değiştiği, bu konuda rehber uyumun kötü olduğu bildirilmiştir (70, 71). Rehber uyumun hayatta kalmayı önemli derecede etkilediği belirtilmektedir (71). Ayrıca pediatrik hasta grubunda tekrarlayan beyin tomografi çekimlerini azaltarak, radyasyon maruziyetini de önemli ölçüde azaltmıştır (72).

Spinal kord yaralanması konusunda da rehberlerin çoğunlukla izlendiği ifade edilmiştir (73).



## ■ KAYNAKLAR

- Kamp MA, Tahsim-Oglou Y, Steiger HJ, Hanggi D. Traumatic brain injuries in the Ancient Egypt: Insights from the Edwin Smith Papyrus. *J Neurological Surg* 2012; 73: 230-237.
- Saccett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS; Evidence based medicine: What it is and What it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72,
- Guyatt GH, Drummond R: Users Guides to the Medical literature. A manuel for evidence based clinical practise. EBM working group. AMA Press 2002; 3-12,
- Eddy DM: Resolving conflicts in practise policies. *JAMA* 1990; 264(3): 389-391,
- Rosenberg W, Donald A: Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310(1887): 1122-26.
- Poolmann RW, Petrisor BA, Marti RK, Kerkhoffs GM, Zlowodzki M, Bhandari M. Misconception about fractising evidence based orthopedic surgery. *Acta Orthop* 2007; 78: 2-11.
- Mansouri A, Cooper B, Shin SM, Kondziolka D. Randomised controlled Trials and Neurosurgery: the ideal fit or should alternative methodologies be considered? *J Neurosurg.* 2016; 124(2): 558-568.
- Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 992-996.
- Abraham NS. Will the dilemma of evidence-based surgery ever be resolved? *ANZ J. Surg.* 2006;76: 855-860.
- Haines SJ. Evidence-based neurosurgery. *Neurosurgery* 2003; 52: 36-47,
- Haines SJ, Walters BC. Evidence based neurosurgery. New York: Thime Medical Publication, 2006.
- Anderson GBJ, Bridwell KH, Danielson A, et al. Evidence-Based Medicine Summary Statement. *Spine* 2007; 32(195): S64-S65.
- Fisher CG, Wood KB. Introduction to and techniques of evidence-based medicine. *Spine* 2007(32); 195: 566-572.
- Prato GP, Pagliaro U, Buti J, et al. Evaluation of the Literature: Evidence Assessment Tools for Clinicians. *J Evid Base Dent Pract* 2013; 13: 130-141.
- Thompson SG. The merits of matching of community intervention trial: a cautionary tale. *Stat Med* 1998; 17(18): 2149-2152.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013-1020.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA steatment for reporting systematic review and meta-analyses of studies that evaluated healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM Steatment. *Lancet* 1999; 354: 1896-1909.
- Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 2016; 352: i157.
- Manchikanti L, Benyamin R, Helm S, Hirsch JA. Evidence-based medicine, Systematic reviews and guidelines in International Pain Management. Part3: Systematic reviews and Meta-Analyses of Randomised Trials. *Pain Physician* 2009; 12: 35-72.
- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review article. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
- Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials. The CONSORT Steatment. *JAMA* 1996; 276: 637- 639.
- Fung AE, Palanki R, Bakri SJ, et al. Applying the CONSORT and STROBE Statement to Evaluate the Reporting Quality of Neovascular Age-related Macular Degeneration Studies. *Ophthalmology* 2009; 116(2): 286-296.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist fort he assesment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Helath* 1998; 52: 377-384.
- Center for Evidence Based Medicine. Oxfort Centre for Evidence Based Medicine; Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Accessed july 16, 2010.
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, at al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia: a randomized, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403-11.
- Hemphill JC, 3rd Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines fort he management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke* 2015; 46(7): 2032-2060.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emergies consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(26): 924-926.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices2: Clinical practise guidelines. *Br Med J* 2016; 353: 1-9.
- Wright JG, Einhorn TA, Heckman JD. Grades of recommendations. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(9): 1909-1910.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendation: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336(7652). 1049-1051.
- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Grade System: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp* 2014; 92(2): 82-88.
- Committe on Clinical Practise Guidelines. Graham RM, Mancher M, et al. Editors. İnstitute of Medicine: Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academic Press; 2011.
- Fehlings MG, Nater A. Development and Implementation of Guidelines in Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2015; 26: 271-282.
- Shank CD, Lepard JR, Walters BC, Hadley MK. Towards Evidence-Based Guidelines in Neurological Surgery. *Neurosurgery online*, 2018.
- Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of deveploing guidelines. *Arch Intern med* 1992; 152(5): 946-952.
- Linskey ME, Kalkanis SN. Evidence- linked, clinical practice guidelines-getting serious; getting Professional. *J Neurooncol* 2010; 96: 1-5,
- Manchikanti L. Evidence Based Medicine, Systematic Reviews and Guidelines in Interventional Pain Manegement, Part I: Introduction and General Considerations. *Pain Physician* 2008; 11: 161-186.



39. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: two more decades of little, if any, progress. *Ann Intern Med.* 2012; 172: 1628- 1633.
40. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are Guidelines following guidelines. The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer reviewed medical literature. *JAMA.* 1999; 281: 1900-1905.
41. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD, WHO Advisory Committee on Health Research improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 13.
42. The National Institute for Health and Clinical Excellence. The Guidelines Manual. London; 2009.
43. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Methodology Manual and Policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2010.
44. The Intensive Care Society. SSQ Committee Guideline Policy. 2010.
45. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE Project. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12:18-23.
46. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al.; AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assesment of validity of items and tools to support application. *CMAJ.* 2010; 182: E472-478.
47. Atkins D, Best D, Briss PA, et all; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommandations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336:924-926.
49. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE Guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings table. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 383-394.
50. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Guidelines; 2. Framing the question and deciding on important outcome. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400.
51. Balslem H, Henfald M, Schünemann HJ, et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406.
52. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, et al; GRADE Working Group. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011; 66(5): 588-595.
53. Grades of recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J.* 2004; 328: 1490-1494.
54. Balsem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4): 401-406.
55. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(7): 719-725.
56. Alanso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *Br Med J.* 2016; i2016: 353.
57. Zang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods* 2018; 14:
58. Mercuri M, Gafni A. The evolution of GRADE (part 2): Still searching for a theoretical and/or empirical basis fort he GRADE framework. *J Eval Clin Pract* 2018; 1-12. <http://doi.org/10.1111/jep.12998>.
59. Quaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156(7): 525-531.
60. Watine J, Wils J, Augereau C. Clinical practice guidelines: Potential misconceptions of the GRADE approach. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67: 7-9.
61. Rosenberg J, Greenberg MK. Practice parameters: strategies for survival into the nineties. *Neurology* 1992; 42(5): 1110.
62. Haines SJ, Walters BC. Evidence-Based Neurosurgery. New York; Thime Medical Publishers, 2006.
63. Bandoopadhyay P, Goldschlager T, Rosenfeld JV. The role of evidence-based medicine in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2008; 15: 373-378,
64. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty. *N Eng J Med.* 2011; 365: 629-636.
65. Pannullo SC, Ramakrishna R. Neurosurgical Guidelines in a Medicolegal Minefields. *World Neurosurg.* 2016; 96: 602-603. [http:// dx.doi.org/ 10.1016.05.026](http://dx.doi.org/10.1016.05.026).
66. Ducis K, Florman JE, Rughani AI. Appraisal of the Quality of Neurosurgery Clinical Practice Guidelines. *World Neurosurgery* 2016; 90: 322-339.
67. Linskey M. Defining excellence in evidence-based medicine clinical practice guidelines. *Clin Neurosurg* 2010; 57: 28-37.
68. Bean JR. Neurosurgical Clinical Guidelines: Better Late than Never. *World Neurosurgery* 2016; 90: 665-667.
69. Hirschi R, Rommel C, Nirula R, Hawryluk GWJ. Brain Trauma Fondation Guideline Compliance: Results of a multi-disciplinary, International Survey. *World Neurosurg* 2018; 116: e399-e405. Doi. 10.1016/J.wnev. 2018.04.215: Epub 2018 May9.
70. Aiolfi A, Benjamin E, Khor D, et. al. Brain Trauma Fondation Guidelines for Intracranial Pressure Monitoring: Compliance and Effect on Outcome. *World J Neurosurg.* 2017; 41(6): 1543-1549. Doi. 10.1007/ s00268-017-3898-6.
71. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et. al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Fondation guidelines and effects on outcome: a prospective study. *J Neurosurg.* 2013; 119(5): 1248-54. Doi. 10.3171/ 2013.7. JNS 122255. Epub. 1013 Aug23.
72. Azim A, Jehan FS, Rhee P, et.al. Big for small: Validating brain injury guidelines in pediatric traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(6): 1200-1204. Doi. 10. 1097/ TA. 0000000000001611.
73. Kreinest M, Ludes L, Türk A, et al. Analysis of prehospital care and emergency room treatment of patients with acute traumatic spinal cord injury: a retrospective cohort study on the implementation of current guidelines. *Spinal Cord.* 2017; 55: 16-19.

# Beyin Cerrahisi İçin Hazırlanmış Rehberlerin İncelenme Yöntemi

**Dr. Mehmet Recai TUNCER**

2018 haziran ayında kitap yazımı kararı sonrası Spinal, Tümör, Vasküler ve Travma, Pediatrik ve Fonksiyonel Nöroşirürji olarak 4 temel grup belirlendi. Her temel grup için belirlenmiş sorumlu öğretim üyesi, yanında kendi seçimiyle 2-4 arası öğretim üyesi ve uzman beyin cerrahı, birlikte çalışmak üzere saptandı. 2018 eylül ayında TNDER merkezinde yapılan toplantıda kitap formatı tartışıldı. Sonrasında tarama, temel rehber belirleme, öneri yazım kuralları yazılı hâle getirilerek e-posta ile kullanıcılara gönderildi.

Temel grup altında, taranması gereken hastalıkları her grup kendisi belirledi. Bunu takiben belirlenen hastalık gruplarında Medline, Cochrane, Embase arama motorlarında taramalar yapılarak rehber(guideline) ve dernek ve kuruluşların hazırladığı konsensus metinleri saptandı. Bir konuda birden fazla rehber saptanması durumunda, bu metinler yayınlanma yılı, hangi yöntem kullanılarak hazırlandığı (GRADE, AGREE), içinde bulundurduğu metaanaliz, RKÇ kalite ve sayısı, içerdiği önerilerin kanıt düzeyi, güncellenme geçirip geçirmediği kriterleri göz önüne alınarak sınıflandı ve kullanılacak temel rehber karar verildi. Ancak tüm konularda birden fazla rehber bulunamadı, çok sayıda konuda tek rehber bulundu. Bazı konularda konsensus metinleri temel alındı. Rehber bulunmayan konulara yer verilmedi.

Sonrasında temel rehber tarihi dikkate alınarak, son 3 yıl içinde rehber önerilerini etkileyebilecek kalitede metaanaliz, RCT çalışması varlığının taranması planlandı.

Rehber önerileri yazılırken hangi rehberin temel alındığı, niçin tercih edildiği belirtilmeye çalışıldı. Verilen önerinin orijinal rehberdeki kanıt ve öneri düzeyi karşılığı, adapte edilerek yanında belirtildi. Öneri altında, orijinal rehberde belirtilmiş kanıtların tartışmasının verilmesine dikkat edildi.

Kanıtlar ve öneriler orijinal rehberlerde, rehberi hazırlayan organizasyonlara bağlı olarak ya I, II, III, IV gibi rakamlarla ya da A, B, C gibi harflerle belirlenmişti. Yüksek kanıt/güçlü öneriler bazılarında I, diğerlerinde A, düşük kanıt/zayıf öneriler ise bir kısmında III, IV, diğerlerinde C, D ile belirtiliyordu. Bunlara sadık kalınarak ve adapte edilerek, kitapta öneriler için güçlü, orta, kabul edilebilir, zayıf, konsensus terimleri kullanıldı. Kanıt olmadığı durumlarda ancak çoğunluk tarafından olumlu bulunmuş öneriler için, İyi Klinik Uygulama (GCP, GPP) terimleri, orijinal şekillerine uygun olarak belirtildi.

Bazen kanıt düzeyi düşük, güçlü öneri şeklinde tereddüt oluşturabilecek öneriler, önerilerin pratikte kullanımı ve yararı dikkate alınarak orijinal rehberi hazırlayan uzmanlar tarafından kullanıldığı şekli ile kullanıldı.

Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# SPİNAL ve PERİFERİK SİNİR REHBERLERİ

Dr. M. Bülent ÖNAL, Dr. Sinan BAHADIR,  
Dr. Derya Burcu Hazer ROSBERG, Dr. Selçuk PALAOĞLU

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Servikal Radikülopati İçin Öneriler .....                         | 13 |
| Servikal Spondilotik Miyelopati (SSM) İçin Öneriler .....         | 18 |
| Lomber Disk Hernileri İçin Öneriler .....                         | 22 |
| Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz İçin Öneriler .....              | 29 |
| Dejeneratif Lomber Spondilolistezis İçin Öneriler .....           | 35 |
| Oksipital Kondil Kırıkları İçin Öneriler .....                    | 39 |
| Servikal Spinal Travma İçin Öneriler .....                        | 41 |
| Spinal Kord Yaralanması İçin Öneriler .....                       | 54 |
| Torakolomber Spinal Travma İçin Öneriler .....                    | 58 |
| Osteoporotik Vertebra Kompresyon Kırıkları İçin Öneriler .....    | 62 |
| Pediyatrik Spinal Travmalar İçin Öneriler .....                   | 63 |
| Vertebranın Metastatik Tümörleri İçin Radyoterapi Önerileri ..... | 65 |
| Vertebral Kordomalar İçin Öneriler .....                          | 67 |
| Miyelomlar İçin Öneriler .....                                    | 69 |
| Vertebra Osteomiyelitleri İçin Öneriler .....                     | 72 |
| Periferik Sinir Tuzak Sendromları İçin Öneriler .....             | 78 |



# Servikal Radikülopati İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'cervical', 'spine', 'radiculopathy' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu servikal radikülopatiler için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelere uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. North American Spine Society (NASS) (2011) (1)
2. The Polish Society of Spinal Surgery (TPSOSS) (2016) (2)

Bu rehberler arasından daha eski olmasına rağmen daha geniş kapsamlı olması, sonraki rehber ile arasında belirgin fark olmaması ve uygun metodolojisi nedeniyle NASS rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir.

İlgili alt başlıklarda hem seçilen rehberin önerileri hem de varsa diğer rehberlerin önerileri belirtilmiş, kanıt bölümünde ilgili önerileri destekleyen yayınlara yer verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANIM ve DOĞAL SEYİR

### Öneriler

1. Dejeneratif bozukluklara bağlı servikal radikülopati, bir veya daha fazla servikal sinir kökünün basısı ve/veya irritasyonuna bağlı bir veya her iki üst ekstremitede radiküler tarzda ağrı olarak tanımlanabilir. Sık görülen belirti ve bulgular spinal kord disfonksiyonu (miyelopati) olmaksızın sinir kökleriyle ilişkili duyu, motor ve refleks değişiklikleri ve dizestezi ve parestezilerdir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).
2. Dejeneratif bozukluklara bağlı servikal radikülopati hastalarının çoğunda semptom ve bulgular belirli bir süre devam eder ve herhangi bir tedavi gerekmeden kendiliğinden düzelir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

TPSOSS (2016) (2)

1. Radikülopatinin eşlik ettiği dejeneratif servikal spondilopati vakalarının çoğunda ağrıdaki artış hiçbir tedavi almadan 4-6 ay içinde belirgin derecede azalır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

## ■ TANI

### Öneriler

1. Kol, boyun, skapula veya periskapular ağrısı olan, kolunda parestezi, hissizlik ve duyu değişiklikleri, kuvvetsizlik veya anormal derin tendon refleksleri olan hastalarda servikal radikülopati düşünülmelidir. Bunlar servikal radikülopatili hastalarda en sık gözlenen semptomlardır (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
2. Deltoid kuvvetsizliği, kanat skapula, elin intrinsik kaslarında kuvvetsizlik, göğüs veya derin meme ağrısı ve başağrısı gibi atipik bulguları olan hastalarda servikal radikülopati düşünülmelidir. Atipik semptom ve bulgular servikal radikülopatili hastalarda sıkça görülür ve tedavi ile düzelebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
3. Servikal radikülopati ile uyumlu klinik semptom ve bulguları olan hastaların değerlendirilmesinde omuz abduksiyon ve Spurling testi gibi provokatif testler kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
4. Servikal radikülopatili hastalarda tek başına dermatomal kol ağrısı patoloji seviyesini ayırtetme konusunda spesifik olmadığı için, cerrahi dekompresyon öncesinde BT, BT miyelografi veya MR ile ileri değerlendirme önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
5. Konservatif tedavi başarısız olup girişimsel veya cerrahi müdahale için aday olan servikal patolojili hastalarda, basıya sebep olabilecek patolojilerin (disk herniasyonu veya spondiloz) doğrulanması için MR önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).



6. Konservatif tedavi başarısız olup girişimsel veya cerrahi müdahale için aday olan ve MR'ın kontrendike olduğu servikal patolojili hastalarda basıya sebep olabilecek patolojilerin (disk herniasyonu veya spondiloz) doğrulanması için BT ilk tetkik olarak kullanılabilir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).
7. MR bulguları ile uyumsuz klinik semptom ve bulgu varlığında (MR'da görüntülenemeyen foraminal bası gibi) BT miyelografi önerilir. MR için kontrendikasyonu olan hastalarda da BT miyelografi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
8. Klinik muayene ve MR sonrasında servikal radikülopati teşhisi hâlen şüpheli olan hastalarda EMG lehine veya aleyhine tavsiye öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
9. MR veya BT miyelografi ile saptanan çok seviyeli servikal radikülopati ve kompresif lezyon varlığında, semptomatik seviyeleri ayırt etmek için, tanımlanmış doz ve teknikler ile selektif kök bloğu önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

#### Kanıt

Servikal radikülopatili hastalarda en sık saptanan semptom ve bulgular kol ağrısı (%99,4), boyun ağrısı (%79,7), skapular/periskapular ağrı (%52,5), duyu bozuklukları (%85,2), motor defisit (%68), azalmış DTR (%71,2)'dir (3,4). Daha az oranda göğüs ağrısı (%17,8), başağrısı (%9,7), parmak fleksiyonunda, ekstansiyonunda ve intrinsik kaslarda kuvvetsizlik görülebilir (3,5,6). Gözlemsel çalışmalarda omuz abduksiyon testi ile çoğu hastada ağrıda rahatlama olduğu bildirilmiştir (7). Başka bir gözlemsel çalışmada ise Spurling testinin yumuşak servikal diskler için sensitivite ve spesifitesi %92 ve %95 olarak saptanmıştır (8).

Tanısal tetkikler içinde MR sensitif olmakla beraber spesifik değildir. Cerrahi olarak disk hernisi doğrulanmış hastaların retrospektif değerlendirilmesinde MR, BT miyelografi ve miyelografinin tanısal doğruluk oranları sırasıyla %74, %85 ve %67 olarak saptanmıştır (9). MR ile foraminal herniasyon ve spurlar saptanamayabilir (10). Tanısal doğruluk MR ve BT miyelografi birlikte kullanıldığında %90, MR ve miyelografi birlikte kullanıldığında %92'ye çıkmaktadır (9).

Çok seviyeli lezyonlarda kliniğe sebep olan lezyonun yerinin saptanması için selektif kök blokajı kullanılabilir (11). 0,6ml ve 1,1ml enjeksiyonlar selektif olarak değerlendirilirken, 1,7ml enjeksiyonun selektif olmadığı görülmüştür. Selektif kök bloğu için sadece 0,6ml enjeksiyon yapılması önerilmiştir (12).

## ■ TIBBİ/GİRİŞİMSSEL ve CERRAHİ TEDAVİ İÇİN SONLANIM ÖLÇEKLERİ

### Öneriler

1. Boyun Disabilite İndeksi (Neck Disability Index: NDI), Kısa Form-36 (Short Form-36: SF-36), Kısa Form-12 (Short Form-12: SF-12) ve görsel analog skala (Visual analogue scale: VAS) dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinin değerlendirilmesi için önerilen ölçeklerdir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
2. Modifiye Prolo, Patient-Specific Functional Scale, Health Status Questionnaire, Sickness Impact Profile, Modifiye Million Index, McGill Ağrı Skoru ve modifiye Oswestry Disabilite İndeksi dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinin değerlendirilmesi için düşünülebilecek ölçeklerdir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

### Kanıt

Servikal radikülopatili hastalarda selektif kök bloğu, cerrahi sonrası adjuvan tedaviler, dekompresyon ve füzyon, artroplasti tedavilerinin değerlendirmesinde VAS (kol) ve kısmen VAS (boyun) etkili bulunmuştur (13-16). NDI, selektif kök bloğu, dekompresyon ve füzyon, artroplasti, cerrahi sonrası adjuvan tedavilerin değerlendirilmesinde etkindir (13-16). Selektif kök bloğu, dekompresyon ve füzyon, artroplasti tedavilerin değerlendirilmesinde SF-36 da diğer bir etkili ölçek iken SF-12 cerrahi sonrası adjuvan tedavilerin değerlendirilmesinde etkili bulunmuştur (13,15-17).

## ■ TIBBİ/GİRİŞİMSSEL TEDAVİ

### Öneriler

1. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinde farmakolojik tedavi konusunda öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur.
2. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinde fizik tedavi/egzersiz konusunda öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur.
3. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopatinin cerrahi veya tıbbi/girişimsel tedavi seçiminde, emosyonel ve kognitif faktörler (Mesleki memnuniyetsizlik gibi) gözönünde bulundurulmalıdır (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
4. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinde manüplasyonun etkinliği bilinmediğinden, bu tedaviye başlamadan önce manüplasyonun

semptomlarda kötüleşmeye veya önemli komplikasyonlara sebep olduğuna dair kanıtlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Manüplasyon öncesi görüntüleme tetkikleri komplikasyon riskini azaltabilir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).

5. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopati tedavisinde tıbbi/girişimsel tedavi planında floroskopi veya BT eşliğinde transforaminal epidural steroid enjeksiyonları düşünülebilir. Olası komplikasyonlar gözönünde bulundurulmalıdır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
6. Kontrolsüz vaka serilerinde ozon enjeksiyonu, servikal halter traksiyon ve ilaç kombinasyonları, fizik tedavi, enjeksiyonlar ve traksiyon, ağrı şiddetinde azalma ile ilişkilidir. Ancak servikal radikülopati doğal seyrinden daha iyi sonuçlandığına dair kanıt bulunmadığı bilinmelidir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).

#### Kanıt

Servikal radikülopatide kronik semptomlar hem fiziksel hem de ruhsal durumu etkilemektedir (Duygusal stres, anksiyete derecesi, depresyon, uyku ve bilişsel fonksiyonlar gibi). Şiddetli ağrı ve fonksiyon kaybı olanlarda anksiyete daha yüksektir. Cerrahi tedavi olanlarda ağrı devam ediyorsa stres ve anksiyete daha da artmaktadır. Tedavi öncesinde sorunla aktif şekilde baş eden hastalar, tedavi sonrasında pasif şekilde baş etme yöntemi seçmektedir (Kaçınmak gibi). Hastaların multidisipliner tedavisine bilişsel ve davranışsal tedavinin de eklenmesi önerilmektedir (18).

Transforaminal epidural steroid enjeksiyon hastaların %60-65'inde işlem sonrasında ağrıda belirgin derecede azalmaya sebep olmaktadır (18,19). Cerrahiye aday olan hastaların bazıları ise işlem sonrasında cerrahiden vazgeçmiştir (19).

### ■ CERRAHİ TEDAVİ

#### Öneriler

1. Dejeneratif hastalıklara bağlı servikal radikülopatide, belirtilerde daha hızlı rahatlama için tıbbi/girişimsel tedaviye kıyasla, cerrahi müdahale düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
2. Tek seviyeli dejeneratif hastalığa bağlı servikal radikülopatide, anterior servikal dekompresyon (ASD) ile anterior servikal dekompresyon + füzyon (ASDF) benzer klinik sonuçlara sahip olduğundan her iki tedavi de düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

3. Sagittal dizilimi düzeltmek amacıyla, ASD sonrasında füzyon için interbody greft eklenmesi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
4. Tek seviyeli dejeneratif hastalığa bağlı servikal radikülopatide, plaklı ve plaksız ASDF benzer klinik sonuçlar ve füzyon oranına sahip olduğundan her iki tedavi de düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
5. Sagittal dizilimi düzeltmek amacıyla ASDF sonrasında plak eklenmesi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
6. Bazı çok seviyeli ASDF vakalarında plak endike olsa da, dejeneratif servikal radikülopati klinik sonuçlarında belirgin ek iyileşme göstermemektedir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).
7. Foraminal yumuşak disk herniasyonuna bağlı tek seviyeli dejeneratif servikal radikülopati tedavisinde hem ASDF hem posterior foraminotomi benzer şekilde başarılıdır (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
8. Santral ve parasantral sinir kökü basısı ve spondilolitik hastalığa bağlı tek seviyeli dejeneratif servikal radikülopati tedavisinde, posterior laminoforaminotomiden ziyade ASDF önerilir (**Kanıt yok, Grup konsensusu**).
9. Tek seviyeli dejeneratif hastalığa bağlı servikal radikülopatide ASDF ve ASD ile birlikte total disk protezi, kısa dönem başarı oranları benzer olduğundan her iki tedavi de düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
10. Tek seviyeli dejeneratif hastalığa bağlı servikal radikülopatide, uzun dönemli (>4 yıl) kabul edilebilir başarı sağlamak ve devam ettirmek açısından cerrahi tedavi bir seçenektir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

#### Kanıt

Servikal radikülopatide ağrı açısından cerrahi ve konservatif tedavi arasında uzun dönemde (1 yıl) fark olmamakla birlikte, kısa dönemde (4 ay) cerrahi tedavi daha etkilidir (20).

Servikal radikülopatide ASD ve ASDF klinik sonuçları birbirine benzerdir. Bazı çalışmalarda ASDF'de daha hızlı füzyon ve daha az kifotik deformite geliştiği saptanmakla beraber, bazılarında ise fark saptanmamıştır (21,22). Benzer şekilde ASDF yapılan hastalarda ek olarak plak konulması klinik ve radyolojik açıdan fark

yaratmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda, plak kullanılmayan hastalarda 1 yıl içinde postoperatif kifoza belirgin artış olduğu bildirilmiş, ancak klinik skorlarda değişiklik saptanmamıştır (22-24).

Servikal radikülopati cerrahisinde ASDF ve posterior foraminotomi sonuçları benzer şekilde etkilidir. Kimi yazarlar median ve paramedian disklerde anterior, posterolateral disklerde posterior yaklaşımı önerirken, bir bölümü de cerrahin tercihinin bırakmaktadır (25,26).

Total disk artroplastisi kısa dönemde daha iyi nörolojik iyileşme ile ilişkili olmasına rağmen, uzun dönemde ASDF ile benzer sonuçlara sahiptir. Uzun dönemde artroplastisi ile disk hareketi daha fazla olmasına rağmen klinik sonuçlar benzerdir (16,27).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### TPSOSS (2016) (2);

1. Radikülopatinin eşlik ettiği dejeneratif servikal spondilopati vakalarının çoğunda, radiküler ağrı için cerrahi tedavi etkili bir yöntemdir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. İkinci yıl sonu itibarıyla cerrahi tedavinin konservatif tedaviye üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur. Cerrahi tedavi büyük olasılıkla daha hızlı iyileşme ve ağrı süresinde azalmaya sebep olmaktadır (**Kanıt yeterli, Öneri yok/X**).
3. Radikülopatinin eşlik ettiği dejeneratif servikal spondilopatide, cerrahi tedavi hem orta hem uzun dönemde etkilidir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
4. Radikülopatinin eşlik ettiği dejeneratif servikal spondilopatide hem anterior diskektomi hem posterior foraminotomi etkili birer tedavi yöntemidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
5. Radikülopatinin eşlik ettiği tek seviyeli dejeneratif servikal spondilopatide hem ASD hem de ASDF etkili tedavi yöntemleridir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
6. Tek seviye ASDF'ye plak eklenmesi, kifoza gidişi azaltır ama sonlanımı değiştirmez (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
7. ASD'nin ASDF'ye üstünlüğü kanıtlanamamıştır (**Kanıt yok, Öneri yok/X**).
8. Artroplastinin kısa, orta ve uzun dönem sonuçları ASDF'ye göre biraz daha iyidir. Fark istatistiksel ola-

rak anlamlı olsa da büyük ihtimalle klinik olarak anlamlı değildir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).

9. Atroplastide, komşu segmentlerde bozulmanın ASDF'ye göre daha az olduğunu gösteren kanıt yoktur (**Kanıt yok, Öneri yok/X**).

### ■ KAYNAKLAR

1. Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. *Spine J*. 2011;11(1):64-72.
2. Latka D, Miekisiak G, Jarmuzek P, Lachowski M, Kaczmarczyk J. Treatment of degenerative cervical spondylosis with radiculopathy. Clinical practice guidelines endorsed by The Polish Society of Spinal Surgery. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(2):109-113.
3. Henderson CM, Hennessy RG, Shuey HM, Jr., Shackelford EG. Posterior-lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: a review of 846 consecutively operated cases. *Neurosurgery*. 1983;13(5):504-512.
4. Tanaka Y, Kokubun S, Sato T, Ozawa H. Cervical roots as origin of pain in the neck or scapular regions. *Spine*. 2006;31(17):E568-573.
5. Post NH, Cooper PR, Frempong-Boadu AK, Costa ME. Unique features of herniated discs at the cervicothoracic junction: clinical presentation, imaging, operative management, and outcome after anterior decompressive operation in 10 patients. *Neurosurgery*. 2006;58(3):497-501; discussion 497-501.
6. Chang H, Park JB, Hwang JY, Song KJ. Clinical analysis of cervical radiculopathy causing deltoid paralysis. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2003;12(5):517-521.
7. Davidson RI, Dunn EJ, Metzmaker JN. The shoulder abduction test in the diagnosis of radicular pain in cervical extradural compressive monoradiculopathies. *Spine*. 1981;6(5):441-446.
8. Shah KC, Rajshekhar V. Reliability of diagnosis of soft cervical disc prolapse using Spurling's test. *British journal of neurosurgery*. 2004;18(5):480-483.
9. Modic MT, Masaryk TJ, Mulopulos GP, Bundschuh C, Han JS, Bohlman H. Cervical radiculopathy: prospective evaluation with surface coil MR imaging, CT with metrizamide, and metrizamide myelography. *Radiology*. 1986;161(3):753-759.
10. Van de Kelft E, van Vyve M. Diagnostic imaging algorithm for cervical soft disc herniation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(6):724-728.
11. Anderberg L, Annertz M, Rydholm U, Brandt L, Saveland H. Selective diagnostic nerve root block for the evaluation of radicular pain in the multilevel degenerated cervical spine. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2006;15(6):794-801.

12. Anderberg L, Saveland H, Annertz M. Distribution patterns of transforaminal injections in the cervical spine evaluated by multi-slice computed tomography. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2006;15(10):1465-1471.
13. Kumar N, Gowda V. Cervical foraminal selective nerve root block: a 'two-needle technique' with results. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2008;17(4):576-584.
14. Fernandez-Fairen M, Sala P, Dufoo M, Jr., Ballester J, Murcia A, Merzthal L. Anterior cervical fusion with tantalum implant: a prospective randomized controlled study. *Spine*. 2008;33(5):465-472.
15. Foley KT, Mroz TE, Arnold PM, et al. Randomized, prospective, and controlled clinical trial of pulsed electromagnetic field stimulation for cervical fusion. *Spine J*. 2008;8(3):436-442.
16. Murrey D, Janssen M, Delamarter R, et al. Results of the prospective, randomized, controlled multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-C total disc replacement versus anterior discectomy and fusion for the treatment of 1-level symptomatic cervical disc disease. *Spine J*. 2009;9(4):275-286.
17. Hacker RJ, Cauthen JC, Gilbert TJ, Griffith SL. A prospective randomized multicenter clinical evaluation of an anterior cervical fusion cage. *Spine*. 2000;25(20):2646-2654; discussion 2655.
18. Persson LC, Lilja A. Pain, coping, emotional state and physical function in patients with chronic radicular neck pain. A comparison between patients treated with surgery, physiotherapy or neck collar a blinded, prospective randomized study. *Disability and rehabilitation*. 2001;23(8):325-335.
19. Lin EL, Lieu V, Halevi L, Shamie AN, Wang JC. Cervical epidural steroid injections for symptomatic disc herniations. *Journal of spinal disorders & techniques*. 2006;19(3):183-186.
20. Persson LC, Moritz U, Brandt L, Carlsson CA. Cervical radiculopathy: pain, muscle weakness and sensory loss in patients with cervical radiculopathy treated with surgery, physiotherapy or cervical collar. A prospective, controlled study. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 1997;6(4):256-266.
21. Barlocher CB, Barth A, Krauss JK, Binggeli R, Seiler RW. Comparative evaluation of microdiscectomy only, autograft fusion, polymethylmethacrylate interposition, and threaded titanium cage fusion for treatment of single-level cervical disc disease: a prospective randomized study in 125 patients. *Neurosurg Focus*. 2002;12(1):E4.
22. Hauerberg J, Kosteljanetz M, Boge-Rasmussen T, et al. Anterior cervical discectomy with or without fusion with ray titanium cage: a prospective randomized clinical study. *Spine*. 2008;33(5):458-464.
23. Mobbs RJ, Rao P, Chandran NK. Anterior cervical discectomy and fusion: analysis of surgical outcome with and without plating. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2007;14(7):639-642.
24. Zoega B, Karrholm J, Lind B. One-level cervical spine fusion. A randomized study, with or without plate fixation, using radiostereometry in 27 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1998;69(4):363-368.
25. Korinath MC, Kruger A, Oertel ME, Gilsbach JM. Posterior foraminotomy or anterior discectomy with polymethyl methacrylate interbody stabilization for cervical soft disc disease: results in 292 patients with monoradiculopathy. *Spine*. 2006;31(11):1207-1214; discussion 1215-1206.
26. Wirth FP, Dowd GC, Sanders HF, Wirth C. Cervical discectomy. A prospective analysis of three operative techniques. *Surg Neurol*. 2000;53(4):340-346; discussion 346-348.
27. Nabhan A, Ahlhelm F, Shariat K, et al. The ProDisc-C prosthesis: clinical and radiological experience 1 year after surgery. *Spine*. 2007;32(18):1935-1941.



# Servikal Spondilotik Miyelopati (SSM) İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleriyle birlikte 'cervical', 'spine', 'spondylopathy', 'stenosis', 'spondylosis', 'myelopathy', 'ossification' ve 'posterior longitudinal ligament' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu servikal spondilopatiler için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

3. American Association of Neurological Surgeons/ Congress of Neurological Surgeons (AANS/CNS) (2009) (1-3)
4. AOSpine (2013) (4-7)
5. AOSpine (2017) (8,9)

Bu rehberler arasından en güncel, en geniş kapsamlı olanları, birbirini tamamlamaları ve diğer rehberlerin önerilerini de paylaşması ve uygun metodolojisi nedeniyle AOSpine 2013 ve 2017 önerileri rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir.

İlgili alt başlıklarda hem seçilen rehberin önerileri hem de varsa diğer rehberlerin önerileri belirtilmiş, kanıt bölümünde ilgili önerileri destekleyen yayınlara yer verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ CERRAHİ / KONSERVATİF TEDAVİ

### Öneriler

1. Şiddetli servikal spondilotik miyelopatide cerrahi müdahale önerilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Güçlü öneri/A**).
2. Orta derecede SSM'de cerrahi müdahale önerilir (**Kanıt düzeyi II/orta, Güçlü öneri/A**).

3. Hafif SSM'de cerrahi müdahale veya gözetim altında yapılandırılmış rehabilitasyon önerilir. Konservatif tedavi seçilmesi durumunda, nörolojik kötüleşme başlar veya hastada iyileşme görülmezse cerrahi müdahale önerilir (**Kanıt düzeyi çok düşük/Düşük/III,IV, Zayıf öneri D**).
4. Miyelopati olmadan kord basısı olan, ancak radikülopati semptom ve bulguları olmayan hastalarda, profilaktik cerrahi önerilmez. Bu hastalara potansiyel ilerleme riski hakkında danışmanlık yapılması, miyelopati semptom ve bulguları ile ilgili eğitim verilmesi ve klinik olarak takip edilmesi önerilir (**Kanıt yok-uzman görüşü, Zayıf öneri/D**).
5. Miyelopati olmadan kord basısı olan, ancak klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak radikülopatisi olan hastalarda, miyelopati gelişme riski yüksektir ve bu risk hakkında bilgilendirilmelidirler. Cerrahi müdahale veya yakın takipler veya gözetim altında yapılandırılmış rehabilitasyon şeklinde konservatif tedavi önerilir. Miyelopati gelişmesi durumunda yukarıdaki önerilere göre hareket edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

### Kanıt

Cerrahi müdahale ile SSM hastalarında kısa, orta ve uzun süreli takiplerde mJOA ve JOA skorlarında belirgin iyileşme olmaktadır (9). Orta şiddettekilerde daha az olmak üzere orta ve ağır şiddette SSM ler cerrahi sonrasında mJOA skorlarında iyileşme görülürken, konservatif tedavi yapılanlarda iyileşme minimum düzeydedir (9-11). Öte yandan konservatif tedavi alan hafif derecede SSM hastalarında 1, 2, 3 ve 10 yıllık takiplerde mJOA skorlarında belirgin değişiklik gözlenmemiştir (12).

Asemptomatik posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu (PLLO) hastalarında, miyelopati gelişme ihtimali %0-61,5 arasında değişmektedir (4). Radikülopati bulgusu ve miyelopatisi olmayan kord basısında, spesifik olarak hangi yöntemin izlenmesi gerektiğini araştırarak çalışma yapılmamıştır. Öte yandan semptomatik radikülopati varlığı, uzamış somatosensoryel ve motor uyarılmış potansiyeller miyelopati gelişimi açısından önemli prediktif faktörleridir (4).



### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AANS/CNS (2009) (1-3)

1. Hafif derecede SSM'li genç hastalarda (75y altı ve mJOA 12 üzeri) hem cerrahi hem konservatif tedavi seçenekleri hastaya sunulmalıdır, zira objektif şekilde ölçülebilen, akut kötüleşme nadiren görülür (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**).
2. Hafif derecede SSM'li genç hastalarda konservatif tedavi seçenekleri hastaya sunulmalıdır, zira klinik kanıtlar konservatif tedavi ile kazanılan iyileşmenin, vakaların %70'inde 3 yıldan fazla devam ettiğini göstermektedir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
3. Şiddetli ve/veya uzun süreli semptomları olan hastalara, konservatif tedavi ile iyileşme ihtimalleri az olduğundan dolayı cerrahi tedavi önerilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
4. Miyelopatisi olmayan, anormal EMG bulgusu veya klinik radikülopatisi olan servikal stenozlu hastalarda dekompresyon düşünülmelidir. Çünkü anormal EMG bulguları ve klinik radikülopati, bu hasta popülasyonunda semptomatik spondilotik miyelopati gelişimi ile ilişkilidir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**).
5. SSM veya PLLO'ya bağlı miyelopati için servikal laminoplasti önerilir. JOA ölçeğinde %55-60 iyileşme oranı beklentisi mevcuttur (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
6. SSM ve PLLO'ya bağlı miyelopati için servikal laminektomi ve artrodez önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).

### ■ TEKNİK

#### Öneriler

1. SSM için laminoplasti ve laminektomi-füzyon uygulamaları benzer oranda etkilidir. Her vakanın kendine has değerlendirilmesi ve cerrahın aşına olduğu tekniği göz önünde bulundurması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

#### Kanıt

Çok seviyeli PLLO'da laminektomiyle birlikte füzyon ve laminoplasti karşılaştırıldığında, çoğu çalışmada değerlendirme ölçekleri ve ağrı açısından iki teknik arasında anlamlı fark saptanmamıştır (13-15).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AANS/CNS (2009) (1-3);

1. SSM veya PLLO olan miyelopatili hasta için, servikal laminoplasti önerilir. Ancak, laminoplasti sonuçları, anterior servikal füzyon-laminektomi-atrodez ile benzerdir. Bu teknikler arasındaki komplikasyon oranları açısından kanıtlar belirsizdir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
2. SSM ve PLLO olan hastaların tedavisinde, servikal laminektomi ve artrodez, laminektomi veya laminoplastiye denk bir tedavi stratejisi olarak önerilir. Füzyonun fonksiyonel sonuca etkisi tartışmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).

### ■ RİSK FAKTÖRLERİ ve PROGNOZ

#### Öneriler

1. Asemptomatik spondilotik kord basısı olan, ancak klinik miyelopatisi olmayan hastalarda, minör travmanın nörolojik gerileme açısından risk faktörü olduğu veya olmadığı konusunda literatür desteği yoktur. Hastaların bu belirsizlik açısından bilgilendirilmeleri önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
2. SSM klinik tanısı olan ancak PLLO olmayan hastalarda minör travmaya sekonder nörolojik kötüleşme konusu mevcut çalışmalarda spesifik olarak araştırılmamıştır. Ancak, altta PLLO olan hastalarda, travma mevcut miyelopatide kötüleşmeye veya asemptomatik hastalarda semptomların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Hastaların bu olasılıklar açısından bilgilendirilmeleri önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
7. SSM'li hastalarda yaş, laminoplasti sonrası klinik nörolojik sonlanım açısından kuvvetli bir prediktör değildir. Bu nedenle, bu hastalarda ileri yaş servikal laminoplastiye engel olmamalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Güçlü öneri**).
8. SSM'li hastalarda, hastalık şiddetinin fazla ve semptom süresinin uzun olması, laminoplasti sonrasında daha kötü klinik nörolojik sonuç ile ilişkili olabilir. Hastaların bu konuda bilgilendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** Spor faaliyetlerinin miyelopati progresyonuna etkisi üzerinde çalışma yokken, minör travmanın asemptomatik stenozlu hastalarda miyelopati riskini arttırmadığı belirtilmiştir (16). PLLO'lu hastalarda ise minör travma ile miyelopati ortaya çıktığı bildirilmiştir (17).

Laminoplasti yapılmış SSM li hastalarda yaş ile iyileşme arasında bağlantı saptanmamıştır (18). PLLO'lu hastalarda ise yaşın sonuca etkisi olduğuna dair çelişen kanıtlar mevcuttur (19,20).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AANS/CNS (2009) (1-3);

1. Bilgilendirme ile hastalara SSM seyrinin değişken olduğu, çoğu hastanın yavaş ve kademeli bir şekilde kötüleştiği anlatılmalıdır. Bilgilendirme, uzun süre kötüleşme olmamasının nadir bir olgu olmadığı, bir kısım hastada geçici düzelmeler olabildiği gerçeğini de içermelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
2. Bilgilendirme ile hastalara, yıllar boyunca devam eden uzun süreli şiddetli stenozun, beyaz cevher demiyelinizasyonu ile ilişkili olduğu ve hem gri hem de beyaz cevherde nekroza sebep olarak geri dönüşümsüz defisite sebep olabileceği anlatılmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/D**).
3. Laminoplasti sonrasındaki fonksiyonel iyileşme, semptomların süresi, stenozun şiddeti, miyelopatinin şiddeti ve regüle edilmemiş diyabet gibi risk faktörleri tarafından kısıtlanabilir. Yaş konusunda fikir ayrılığı vardır (**Kanıt düzeyi orta**).

Editör notu: 2019 yılında Zileli ve ark. tarafından WFNS Spinal Komite SSM önerileri yayınlanmıştır (SSM-WFNS1). Burada özellikle tedavi konusunda Fehlings ve ark hazırladığı 2017 önerileri onaylanmış, klinik, tanı ve prognoz açısından yeni ya da adaptif öneriler sunulmuştur. Bazıları aşağıda sıralanmıştır;

1. Miyelopati bulguları klinik tanının komponenti olmakla birlikte, bazı hastalarda bulunmaması nedeni ile çok sensitif değildir. Miyelopatili hastalarda, klinik semptomlar ve görüntüleme yöntemleri tedavi kararının temelini oluşturur. Miyelopati bulguları olmaması, SSM tanısını ve cerrahi tedaviyi engellemez.
2. SSM doğal seyri değişiktir. Bazı hastalar stabil kalırken, diğerleri ciddi bozulma gösterebilir. Ciddi stenozlu asemptomatik hastalarda, miyelopati gelişme riski her yıl için yaklaşık %3 civarındadır.
3. Motor, spinal kord, somatosensorial uyarılmış potansiyeller (MEP, SCEP, SEP) yararlı elektrofizyolojik çalışmalarlardır. Özellikle erken evrede ALS, polinöropati gibi hastalıklar ile ayırıcı tanıda önem taşır. Elektrofizyolojik bozukluklar, MR değişikliklerinden daha fazla sonuç tahmini sağlayabilir. İntraoperatif SEP/MEP değişiklikleri spesifik değildir. Nörolojik yara-

lanmayı önlemeyi sağlamaz, cerrahi sonuçlar üzerinde etkinliği tam belirlenmemiştir.

4. Tartışmalı kanıtlara rağmen, MR morfometrik analizi değerlendirme ve prognoz üzerinde önemli role sahiptir. Spinal kordta T2 hiperintensite ve T1 azalmış sinyaller daha ilerlemiş hastalık bulgusu olabilir ve olumsuz sonuçla birlikte. Bu konuda diffüzyon, spektroskop ve dinamik MR ile birlikte daha çok çalışmaya gerek vardır.
5. SSM li hastada yaklaşım şekli seçilirken, servikal kurvatür, kompressif patolojinin lokasyonu, patolojinin kaç seviye olduğu ve hasta komorbiditeleri dikkate alınmalıdır.
6. Anterior ve posterior yaklaşımlar uygulanabilir. Çeşitli anterior yaklaşımlarda başarı oranları arasında önemli fark bulunamamıştır. Laminoplastiyi de içeren çeşitli posterior yaklaşımlar daha çok 3 ve üzeri seviye patolojilerde önerilmiştir.
7. Tedavi sonuçları mJOA, Nurick, Miyelopati Disabilite İndeks kullanılarak ölçülebilir. Yaş, semptomların süresi ve ciddiyeti ile ellerde atrofi, bacak rijiditesi, klonus ve babinski varlığı sonuçları etkileyen faktörlerdir. Preoperatif düşük JOA ile birlikte servikal kifoz, instabilite, spinal kord T2 hiperintensite sonuçları kötü yönde etkileyebilir. Spinal kord kompresyon oranı kritik olmakla birlikte, spinal kanal A-P çapı ve spinal kord atrofisinin sonuçlar üzerinde etkileri bulunamamıştır.

SSM-WFNS1: WFNS Spine Committee Recommendations. Neurospine Journal sep 2019.

### ■ KAYNAKLAR

1. Matz PG, Anderson PA, Holly LT, et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. J Neurosurg Spine. 2009; 11(2):104-111.
2. Matz PG, Anderson PA, Groff MW, et al. Cervical laminoplasty for the treatment of cervical degenerative myelopathy. J Neurosurg Spine. 2009; 11(2):157-169.
3. Anderson PA, Matz PG, Groff MW, et al. Laminectomy and fusion for the treatment of cervical degenerative myelopathy. J Neurosurg Spine. 2009; 11(2):150-156.
4. Wilson JR, Barry S, Fischer DJ, et al. Frequency, timing, and predictors of neurological dysfunction in the nonmyelopathic patient with cervical spinal cord compression, canal stenosis, and/or ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine. 2013; 38(22 Suppl 1): S37-54.
5. Yoon ST, Hashimoto RE, Raich A, Shaffrey CI, Rhee JM, Riew KD. Outcomes after laminoplasty compared with laminectomy and fusion in patients with cervical myelopathy: a systematic review. Spine. 2013; 38(22 Suppl 1): S183-194.

6. Rhee JM, Shamji MF, Erwin WM, et al. Nonoperative management of cervical myelopathy: a systematic review. *Spine*. 2013; 38(22 Suppl 1): S55-67.
7. Yoon ST, Raich A, Hashimoto RE, et al. Predictive factors affecting outcome after cervical laminoplasty. *Spine*. 2013; 38(22 Suppl 1): S232-252.
8. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, Middleton JW, Wang JC. A Clinical Practice Guideline for the Management of Degenerative Cervical Myelopathy: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017; 7(3 Suppl): 21S-27S.
9. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Degenerative Cervical Myelopathy: Recommendations for Patients With Mild, Moderate, and Severe Disease and Nonmyelopathic Patients With Evidence of Cord Compression. *Global Spine J*. 2017; 7(3 Suppl): 70S-83S.
10. Fehlings MG, Wilson JR, Kopjar B, et al. Efficacy and safety of surgical decompression in patients with cervical spondylotic myelopathy: results of the AOSpine North America prospective multi-center study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013; 95(18): 1651-1658.
11. Tetreault LA, Kopjar B, Vaccaro A, et al. A clinical prediction model to determine outcomes in patients with cervical spondylotic myelopathy undergoing surgical treatment: data from the prospective, multi-center AOSpine North America study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013; 95(18): 1659-1666.
12. Kadanka Z, Bednarik J, Novotny O, Urbanek I, Dusek L. Cervical spondylotic myelopathy: conservative versus surgical treatment after 10 years. *Eur Spine J*. 2011; 20(9): 1533-1538.
13. Chen Y, Guo Y, Lu X, et al. Surgical strategy for multilevel severe ossification of posterior longitudinal ligament in the cervical spine. *J Spinal Disord Tech*. 2011; 24(1): 24-30.
14. Heller JG, Edwards CC, 2nd, Murakami H, Rodts GE. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: an independent matched cohort analysis. *Spine*. 2001; 26(12):1330-1336.
15. Highsmith JM, Dhall SS, Haid RW, Jr., Rodts GE, Jr., Mummaneni PV. Treatment of cervical stenotic myelopathy: a cost and outcome comparison of laminoplasty versus laminectomy and lateral mass fusion. *J Neurosurg Spine*. 2011; 14(5): 619-625.
16. Bednarik J, Sladkova D, Kadanka Z, et al. Are subjects with spondylotic cervical cord encroachment at increased risk of cervical spinal cord injury after minor trauma? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011; 82(7): 779-781.
17. Katoh S, Ikata T, Hirai N, Okada Y, Nakauchi K. Influence of minor trauma to the neck on the neurological outcome in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) of the cervical spine. *Paraplegia*. 1995; 33(6): 330-333.
18. Naruse T, Yanase M, Takahashi H, et al. Prediction of clinical results of laminoplasty for cervical myelopathy focusing on spinal cord motion in intraoperative ultrasonography and postoperative magnetic resonance imaging. *Spine*. 2009; 34(24): 2634-2641.
19. Iwasaki M, Okuda S, Miyauchi A, et al. Surgical strategy for cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: Part 1: Clinical results and limitations of laminoplasty. *Spine*. 2007; 32(6): 647-653.
20. Fujimura Y, Nishi Y, Chiba K, Nakamura M, Hirabayashi K. Multiple regression analysis of the factors influencing the results of expansive open-door laminoplasty for cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 1998; 117(8): 471-474.

# Lomber Disk Hernileri İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "herniated lomber intervertebral disc", "lomber intervertebral disc degeneration" ve "lomber radiculopathy" anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehber seçilmiştir:

1. North American Spine Society (NASS) (2014) (1)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANIM ve DOĞAL SEYİR

### Öneriler

1. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati, disk materyalinin intervertebral aralığın normal sınırlarının ötesine yer değiştirmesi ve myotom veya dermatom dağılım boyunca ağrı, kuvvetsizlik ve hissizliğe sebep olmasıdır (**Grup konsensusu**).
2. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatinin doğal seyriyle alakalı güvenilir kanıtların yokluğunda, çalışma grubu çoğu hastanın tedaviden bağımsız olarak iyileşeceğini düşünmektedir. Disk herniasyonları zaman içinde sıklıkla küçülür. Hepsisi değil ama pek çok yayın, herniye disk boyutunda küçölmeyle birlikte klinik düzelme olduğunu göstermiştir (**Grup konsensusu**).

## ■ TANI

### Öneriler

1. Manuel kas testi, duyu testi, sırtüstü düz veya yüzüstü ters bacak kaldırma bulgusunun lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisinde kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
2. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisinde, oturur pozisyonda düz bacak kaldırma testine nazar, sırtüstü yatar pozisyonda düz bacak kaldırma

testi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

3. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisinde, öksürük tepki testi (cough impulse test), Bell testi, hiperekstansiyon testi, femoral sinir germe testi, yığılma testi (slump test), lomber hareket açıklığı veya refleks kaybının etkili veya etkisiz olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
4. Lomber disk hernili hastalarda ileri görüntüleme ile ilgili çalışmalarda boşluk mevcuttur. Çalışma grubunun görüşüne göre, lomber disk hernisine bağlı radikülopati ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda MR, lomber disk hernisi varlığını doğrulamak için en uygun noninvaziv testtir. MR'ın kontrendike veya yetersiz olduğu hastalarda, BT veya BT miyelografi ikinci en uygun testlerdir (**Grup konsensusu**).
5. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda MR, lomber disk hernisi varlığını doğrulamak için uygun bir noninvazif test olarak önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
6. MR kontrendikasyonu olan, lomber disk hernisine bağlı radikülopati ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda, BT, miyelografi ve/veya BT miyelografi lomber disk hernisi varlığını doğrulamak için önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
7. Elektrodiagnostik testler, lomber disk hernisi ve diğer kök basısı nedenleri arasında ayırım yapamasa da sinir kökü basısını teşhis etmekte yeri vardır. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati şüphesi varsa, çalışma grubunun görüşüne göre tanısall test için kesitsel görüntüleme yöntemleri seçilmeli, elektrodiagnostik testler sadece komorbid durumların varlığını doğrulamak için kullanılmalıdır (**Grup konsensusu**).
8. SEP, sinir kökü basısını doğrulamak için kesitsel görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilir, ancak sinir kökü basısının seviyesi veya lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisi için spesifik değildir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
9. Elektromyografi, sinir iletim çalışmaları ve F dalgalarının, lomber disk hernisine bağlı radikülopati



teşhisinde sınırlı yeri olduğu düşünülmektedir. H refleksleri S1 radikülopati teşhisi için faydalı olabilir, ancak lomber disk hernisi tanısı için spesifik değildir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

10. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisinde, MEP veya ekstensör digitorum brevis refleksi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Zayıf öneri**).
11. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati teşhisinde termal ölçekli duyu testi veya likid kristal termografi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Lomber disk hernisine bağlı radikülopati olan hastalarda çeşitli motor ve duyu defisitleri görülebilmektedir. L5 dermatomundaki his kaybının L4-5 disk hernisi için, S1 dermatomundaki his kaybının ise L5-S1 disk hernisi için pozitif prediktif değeri (PPD) sırasıyla %76 ve %50'dir. Ayak dorsifleksiyonundaki ve lateral dört parmak ekstansiyonundaki L4-5 disk hernisi için PPD'si sırasıyla %69 ve %76'dır (2). Düz bacak kaldırma bulgusu disk hernisi olan hastaların %94'ünde pozitif olmakla birlikte spesifik değildir. Pozitif düz bacak kaldırma testi yüksek seviyeli disk hernilerinde daha seyrek görülürken alt seviyeli hernilerde genellikle 30 derece altında pozitifdir (3). Yatar ve oturur pozisyonundaki düz bacak kaldırma testini karşılaştıran bir çalışmada, yatar pozisyonunda yapılan testin daha sensitif olduğu saptanmıştır (4).

Görüntüleme yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmalarda MR'ın doğruluk oranı %76,5-96, BT miyelografi %57-76, BT %73,6 ve miyelografi %71,4-81 olarak saptanmıştır (5,6).

Elektrodiagnostik çalışmalardan SEP sinir kökü basısında yüksek geçerliliğe sahipken lomber disk hernisi için spesifitesi düşüktür (7). Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında ise segmental ve dermatomal SEP spesifitesi %93 ve yukarısında saptanmış olup sensitivitesi düşük olarak değerlendirilmiştir (8). Öte yandan H refleksinin S1 radikülopati açısından görece yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması dışında diğer elektrodiagnostik testlerin (EMG, sinir iletim çalışmaları, F dalgaları) tanisal değeri kısıtlı bulunmuştur (9,10).

## ■ TIBBİ/GİRİŞİMSSEL TEDAVİ

### Öneriler

1. TNF-alfa inhibitörleri, lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde fayda sağlamadığı için önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

2. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, tek doz iv glukokortikoid kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
3. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, 5-hidroksitriptamin reseptör inhibitörlerinin kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Zayıf öneri**).
4. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, gabapentin kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
5. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, agmatin sülfat kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
6. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, amitriptilin kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
7. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde fizik tedavi/yapılandırılmış egzersiz programının tek başına tedavi olarak kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
8. Güvenilir kanıtın yokluğunda, çalışma grubunun görüşü, lomber disk hernisine bağlı radikülopati nedeniyle hafif-orta şiddette semptomları olan hastalar için sınırlı yapılandırılmış egzersizin bir seçenek olduğu yönündedir (**Grup konsensusu**).
9. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, spinal manüplasyon semptomatik rahatlama için bir seçenektir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
10. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, kemonükleozise kıyasla spinal manüplasyon kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
11. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, traksiyon kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
12. İlacın hedefe daha iyi ulaşması amacıyla epidural steroid enjeksiyonların (ESE), kontrastlı floroskopi rehberliğinde yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).



13. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların bir kısmında, kısa dönem (2-4 hafta) ağrı kontrolü için transforaminal ESE önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
  14. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, interlaminar ESE düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
  15. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, ESE'nun 12 ay etkinliği lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  16. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalar için, epidural steroidlerin verilmesi bakımından bir enjeksiyon yönteminin diğer enjeksiyon yöntemlerine göre lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  17. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, intradiskal ozon kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  18. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, endoskopik perkütan diskektomi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
  19. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, açık diskektomiye nazaran, erken postoperatif disabilitayı ve opioid kullanımını azaltmak için dikkatle seçilmiş hastalarda endoskopik perkütan diskektomi önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  20. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde otomatize perkütan diskektomi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
  21. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde açık diskektomiye nazaran, otomatize perkütan diskektomi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  22. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, plazma disk dekompresyonu/nükleoplasti kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  23. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde transforaminal ESE'ye kıyasla, plazma disk dekompresyonu kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  24. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, intradiskal yüksek basınçlı salin enjeksiyonu kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  25. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, perkütan elektrotermal disk dekompresyonu kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  26. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati tedavisinde, ses dalgaları veya düşük güç lazer kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  27. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların çoğunda, fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için tıbbi/girişimsel tedavi önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  28. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların bir kısmında, fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için transforaminal ESE önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  29. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için spinal manüplasyon kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  30. Perkütan endoskopik lomber diskektomi yapılan hastalarda, yaş (40 yaş altı) ve kısa semptom süresi (3 aydan az) daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  31. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, lomber disk hernisinin tipi, transforaminal ESE ile ilgili sonuçları etkilemediği düşünülmektedir (**Kanıt düzeyi orta/zayıf, Konsensus**).
  32. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda sinir kökü basısı şiddetinin, transforaminal ESE ile ilgili sonuçları negatif etkilediği düşünülmektedir (**Kanıt düzeyi orta/zayıf, Konsensus**).
  33. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların tedavisinde hasta yaşının, tıbbi/girişimsel tedavi sonuçları ile ilişkisi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
- Kanıt:** Prospektif randomize bir çalışmada TNF-alfa inhibitörlerinin 12 hafta ve 1 yılda VAS bacak, VAS bel ağrısı ve ODI üzerinde plaseboya göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (11).

Yapılan çeşitli çalışmalarda lomber disk hernisine bağlı radikülopatiye bağlı akut (<10 gün) bel ve bacak ağrısının kontrolü için spinal manipülasyon, sham kontrollerine göre daha etkili, kemonükleozis ve mikrodiskotomiye benzer etkinlikte bulunmuştur (12-14).

Floroskopi rehberliğinde yapılmayan kaudal epidural enjeksiyonlarda hedefe ulaşamama oranı %25-53, lomber enjeksiyonlarda ise %17-30 arasındadır (15,16). Floroskopi kullanılmadığında tecrübeli ellerde bile enjeksiyonun epidural bölgeye ulaşma oranı ancak %47'den %62'ye çıkabilmektedir (17).

Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada transforaminal epidural steroid enjeksiyonunun hem intramusküler steroid enjeksiyonu hem de salin (transforaminal ve intramusküler) enjeksiyonuna kıyasla kısa dönemde ağrı kontrolü açısından daha etkili olduğu saptanmıştır (18). Başka bir çalışma, aynı bulguyu doğrulamakla beraber ekstrüde disk hernilerinde epidural steroidin ters etkisi olduğunu saptanmıştır (19). İnterlaminar, transforaminal ve kaudal yolla epidural steroid enjeksiyonunu değerlendiren bir çalışmada tüm yöntemlerin etkili olduğu saptanmış olmakla beraber en etkili yöntem transforaminal yöntem olarak tespit edilmiştir (20).

Endoskopik perkütan diskektomi hem yüksek seviyeli disk hernilerinde hem rekürren disk hernilerinde hem de far-lateral disk hernilerin tedavisinde etkilidir. Ancak endoskopik diskektomi yapılan hastaların yaklaşık 1/5'inde postoperatif disestezi ve yaklaşık 1/10'unda açık diskektomi gereksinimi olmuştur (21-23). Seçili hastalarda ise endoskopik perkütan diskektomi ile açık diskektomiye kıyasla daha az opioid kullanımı ve daha hızlı normal aktiviteye dönüş sağlanmaktadır (24).

Vaka sayısı sınırlı olan randomize kontrollü bir çalışmada, otomatize perkütan diskektomi, endoskopik perkütan diskektomi ve açık diskektomi arasında belirgin fark olmadığı saptanmıştır (25).

Lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların çoğunda medikal/tıbbi girişimlerin etkinliği retrospektif ve prospektif kohort çalışmaları ile gösterilmiştir (26-28). Benzer şekilde transforaminal epidural steroid enjeksiyonunun etkinliğini gösteren prospektif kohort çalışmaları da mevcuttur (29,30).

Retrospektif yapılan değerlendirmelerde hasta yaşı ve semptom süresinin perkütan endoskopik diskektomi yapılan hastalarda sonuçlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuçlar çalışmaya göre değişmekle birlikte <40-45 yaş ve semptom süresi <3-6 ay olanlarda sonuçların daha iyi olduğu saptanmıştır (21,22).

Transforaminal epidural steroid enjeksiyonları açısından klinik ve disk morfolojisinin sonuca etkisi olmadığı, ancak MR'daki sinir kökü basısı derecesinin sonuç üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir (31).

## ■ CERRAHİ TEDAVİ

### Öneriler

1. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati cerrahisi öncesinde, hastaların somatizasyon ve/veya depresyon gibi psikolojik gerginlikler açısından preoperatif değerlendirilmesi önerilir. Psikolojik gerginlik bulguları olan hastaların sonuçları, olmayanlara göre daha kötüdür (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
2. Lomber disk hernisine bağlı kauda equina sendromu olan hastalarda, cerrahi öncesi belirti süresinin prognoza etkisi olduğu veya olmadığı yönünde öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
3. Hastaların cerrahi öncesinde düz bacak kaldırma testi ile değerlendirilmesi önerilir, çünkü pozitif düz bacak kaldırma testi pozitifliği, lomber disk hernisine bağlı radikülopati cerrahisinde iyi sonuçlar ile ilişkilidir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
4. Şikayetleri cerrahi gerektirecek şiddette olan semptomatik lomber disk hernisi hastalarında, 6 aydan önce cerrahi önerilir. Erken cerrahi (İlk 6 ay-1 yıl içinde) daha hızlı iyileşme ve daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
5. Lomber disk hernisine bağlı radikülopatiye sekonder motor defisiti olan hastalarda, acil cerrahi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
6. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, diskektominin, tıbbi/girişimsel işlemlere göre semptomlarda daha fazla rahatlama sağladığı düşünülmektedir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
7. Seçilmiş bir hasta grubunda, otomatize perkütan lomber diskektomi, açık diskektomiye benzer sonuçlar verebilir, ancak bu durum, semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların tümüne genellenemez (**Kanıt düzeyi orta/zayıf, Konsensus**).
8. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, diskektomiye alternatif olarak spinal manüplasyon kullanılması le-

- hine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
9. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, belirli bir hasta popülasyonu için füzyon lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  10. Lomber disk hernisine bağlı radikülopati hastalarında cerrahi endikasyon varlığında, dekompresyon için sekestrektomi veya agresif diskektomi önerilebilir, çünkü nüks oranları arasında fark yoktur (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  12. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, kronik bel ağrısından kaçınmak için ağırsif diskektomi veya sekestrektomi yapılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  13. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, açık diskektomi ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek için cerrahi mikroskop kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, orta derece öneri/B**).
  14. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, sonuçları iyileştirmek için medial fasetektomi yapılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  15. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, far lateral disk hernileri için herhangi bir cerrahi yöntem lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  16. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, sonuçları iyileştirmek için açık diskektomiye kıyasla tübüler diskektomi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  17. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, dekompresyon sonrasında kısa süreli perioperatif ağrı kontrolü için glukokortikoid (fentanil ile veya tek başına) uygulanması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  18. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, uzun süreli belirti kontrolü için glukokortikoid (fentanil ile veya tek başına) uygulanması önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
  19. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, açık diskektomi sonrasında yağ grefti konulması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  20. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, diskektomiye Oxiplex/SP jel veya ADCON-L eklenmesi konulması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
  21. Semptomları cerrahi gerektirecek şiddette olan lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastaların yönetiminde, tıbbi/girişimsel işlemlere göre, orta vadede (1-4 yıl) semptomlarda daha fazla rahatlama sağladığı için cerrahi dekompresyon önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
  22. Semptomları cerrahi gerektiren lomber disk hernisine bağlı radikülopatisi olan hastalarda, cerrahi dekompresyon uzun dönem (4 yıl üzeri) semptomlarda rahatlama sağlar. Ancak hatırı sayılır bir oranda (%23-28), hastaların kronik bel veya bacak ağrısı çekeceği unutulmamalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- Kanıt:** Yapılan çeşitli çalışmalarda cerrahi tedavi sonucunu etkileyen çeşitli faktörler saptanmıştır. Depresyon ve somatizasyon gibi psikososyal değişkenler cerrahi sonrası sonuçları etkilemektedir (32). Muayene bulgularından düz bacak germe testi pozitifliği cerrahi için iyi bir prognostik faktördür (33). Preoperatif semptomların uzunluğu prognozu kötü etkilemektedir. Semptomları takiben 6 ay içinde ameliyat olanlarda ağrı ve disabilite skorlarında daha fazla düzelme olmaktadır (34).
- Klinik durumu cerrahi gerektirecek şiddetteki hastalarda cerrahi tedavi, zaman içinde fark azalmakla birlikte, 4 yıla kadar tıbbi/girişimsel işlemlerden daha etkilidir (35,36). Cerrahi gerektiren hastalarda sekestrektomi ve agresif diskektomi yapılan hastalarda 2 yıllık nüks oranlarında fark yoktur. Bazı çalışmalarda uzun dönem fonksiyonel sonuçlar arasında fark saptanmazken bazı çalışmalarda sekestrektomi sonuçları daha iyidir (37,38). Mikrodiskektomi ve standart diskektomi arasında ağrı skorları açısından fark olmamakla birlikte mikrodiskektomi daha fazla aktivite ve daha az narkotik kullanımı ile sonuçlanmaktadır (39,40). Cerrahi sonrasında postoperatif ağrıyı azaltmak için uygulanan topikal steroid, kısa dönemde etkili olabilse de uzun dönem ağrı skorları ve işe dönüş açısından fark yaratmamaktadır. Öte yandan topikal steroid uygulananlarda epidural fibrozis daha fazla olmaktadır (41,42).

Cerrahi tedavi, 4 yıl ve sonrasında da konservatif tedavilere kıyasla daha etkili olmaktadır. Ancak uzun dönemde hastaların yaklaşık %25'i bel ve bacak ağrısı çekmeye devam etmektedir (36,43).

Editör notu: 2016 yılında yayınlanmış Polonya Spinal Cerrahi Derneği LDH önerilerinden bazıları aşağıda belirtilmiştir (LDH1);

1. 40 yaş altı, ciddi bacak ağrısı olan ve semptomların başlangıcından itibaren 3 ay içinde cerrahi yapılan hastalarda sonuçlar daha iyidir (**orta derece öneri/II**). Gecikmiş cerrahi daha olumsuz sonuçlarla birliktedir.
2. Açık, mikrocerrahi ya da tübüler teknolojiler kullanılarak yapılan cerrahilerin hepsi etkili yöntemlerdir (**güçlü öneri/I**). Teknikler arasında üstünlük saptanamamıştır.
3. Epidural yapışıklıkları engelleyecek bir bariyer yöntemi destekleyecek bilimsel kanıt yoktur.
4. Radikülopatili LDH'lerinde primer yöntem olarak füzyon yapılmasını destekleyecek bilimsel kanıt yoktur. Rekürren LDH'lerinde füzyon yapılabilir (**Zayıf öneri/III**).
5. Orta/uzun dönem değerlendirmelerde, cerrahinin konservatif tedaviye üstünlüğünü destekleyecek bilimsel kanıt yoktur.

LDH1. Latka D, Miekisiak G, Jarmuzek P, et al. Treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. Clinical Practice Guidelines endorsed by The Polish Society of Spinal Surgery. Neurologia Neurochirurgia Polska 2016; (50): 101-108.

## ■ KAYNAKLAR

1. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. Spine J. 2014;14(1):180-191.
2. Jensen OH. The level-diagnosis of a lower lumbar disc herniation: the value of sensibility and motor testing. Clin Rheumatol. 1987;6(4):564-569.
3. Kortelainen P, Puranen J, Koivisto E, Lahde S. Symptoms and signs of sciatica and their relation to the localization of the lumbar disc herniation. Spine. 1985;10(1):88-92.
4. Rabin A, Gerszten PC, Karausky P, Bunker CH, Potter DM, Welch WC. The sensitivity of the seated straight-leg raise test compared with the supine straight-leg raise test in patients presenting with magnetic resonance imaging evidence of lumbar nerve root compression. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88(7):840-843.
5. Jackson RP, Cain JE, Jr., Jacobs RR, Cooper BR, McManus GE. The neuroradiographic diagnosis of lumbar herniated nucleus pulposus: II. A comparison of computed tomography (CT), myelography, CT-myelography, and magnetic resonance imaging. Spine. 1989;14(12):1362-1367.
6. Janssen ME, Bertrand SL, Joe C, Levine MI. Lumbar herniated disk disease: comparison of MRI, myelography, and post-myelographic CT scan with surgical findings. Orthopedics. 1994;17(2):121-127.
7. Pape E, Eldevik P, Vandvik B. Diagnostic validity of somatosensory evoked potentials in subgroups of patients with sciatica. Eur Spine J. 2002;11(1):38-46.
8. Dumitru D, Dreyfuss P. Dermatome/segmental somatosensory evoked potential evaluation of L5/S1 unilateral/unilevel radiculopathies. Muscle Nerve. 1996;19(4):442-449.
9. Beyaz EA, Akyuz G, Us O. The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of lumbosacral radiculopathies. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2009;49(4):131-142.
10. Albeck MJ, Taher G, Lauritzen M, Trojaborg W. Diagnostic value of electrophysiological tests in patients with sciatica. Acta Neurol Scand. 2000;101(4):249-254.
11. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. Spine. 2005;30(24):2724-2728.
12. Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. Spine J. 2006;6(2):131-137.
13. Burton AK, Tillotson KM, Cleary J. Single-blind randomised controlled trial of chemonucleolysis and manipulation in the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. Eur Spine J. 2000;9(3):202-207.
14. McMorland G, Suter E, Casha S, du Plessis SJ, Hurlbert RJ. Manipulation or microdiscectomy for sciatica? A prospective randomized clinical study. J Manipulative Physiol Ther. 2010;33(8):576-584.
15. White AH, Derby R, Wynne G. Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. Spine. 1980;5(1):78-86.
16. Mehta M, Salmon N. Extradural block. Confirmation of the injection site by X-ray monitoring. Anaesthesia. 1985;40(10):1009-1012.
17. Renfrew DL, Moore TE, Kathol MH, el-Khoury GY, Lemke JH, Walker CW. Correct placement of epidural steroid injections: fluoroscopic guidance and contrast administration. AJNR. 1991;12(5):1003-1007.
18. Ghahreman A, Ferch R, Bogduk N. The efficacy of transforaminal injection of steroids for the treatment of lumbar radicular pain. Pain medicine (Malden, Mass). 2010;11(8):1149-1168.
19. Karppinen J, Ohinmaa A, Malmivaara A, et al. Cost effectiveness of periradicular infiltration for sciatica: subgroup analysis of a randomized controlled trial. Spine. 2001;26(23):2587-2595.
20. Ackerman WE, 3rd, Ahmad M. The efficacy of lumbar epidural steroid injections in patients with lumbar disc herniations. Anesthesia and analgesia. 2007;104(5):1217-1222, tables of contents.



21. Ahn Y, Lee SH, Lee JH, Kim JU, Liu WC. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy for upper lumbar disc herniation: clinical outcome, prognostic factors, and technical consideration. *Acta neurochirurgica*. 2009;151(3):199-206.
22. Ahn Y, Lee SH, Park WM, Lee HY, Shin SW, Kang HY. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent disc herniation: surgical technique, outcome, and prognostic factors of 43 consecutive cases. *Spine*. 2004;29(16):E326-332.
23. Jang JS, An SH, Lee SH. Transforaminal percutaneous endoscopic discectomy in the treatment of foraminal and extraforaminal lumbar disc herniations. *Journal of spinal disorders & techniques*. 2006;19(5):338-343.
24. Hermantin FU, Peters T, Quartararo L, Kambin P. A prospective, randomized study comparing the results of open discectomy with those of video-assisted arthroscopic microdiscectomy. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1999;81(7):958-965.
25. Haines SJ, Jordan N, Boen JR, Nyman JA, Oldridge NB, Lindgren BR. Discectomy strategies for lumbar disc herniation: results of the LAPDOG trial. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2002;9(4):411-417.
26. Saal JA, Saal JS. Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy. An outcome study. *Spine*. 1989;14(4):431-437.
27. Suri P, Hunter DJ, Jouve C, et al. Nonsurgical treatment of lumbar disc herniation: are outcomes different in older adults? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):423-429.
28. Thomas KC, Fisher CG, Boyd M, Bishop P, Wing P, Dvorak MF. Outcome evaluation of surgical and nonsurgical management of lumbar disc protrusion causing radiculopathy. *Spine*. 2007;32(13):1414-1422.
29. Ng L, Chaudhary N, Sell P. The efficacy of corticosteroids in periradicular infiltration for chronic radicular pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Spine*. 2005;30(8):857-862.
30. Lutz GE, Vad VB, Wisneski RJ. Fluoroscopic transforaminal lumbar epidural steroids: an outcome study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(11):1362-1366.
31. Ghahreman A, Bogduk N. Predictors of a favorable response to transforaminal injection of steroids in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2011;12(6):871-879.
32. Chaichana KL, Mukherjee D, Adogwa O, Cheng JS, McGirt MJ. Correlation of preoperative depression and somatic perception scales with postoperative disability and quality of life after lumbar discectomy. *Journal of neurosurgery Spine*. 2011;14(2):261-267.
33. Kohlboeck G, Greimel KV, Piotrowski WP, et al. Prognosis of multifactorial outcome in lumbar discectomy: a prospective longitudinal study investigating patients with disc prolapse. *The Clinical journal of pain*. 2004;20(6):455-461.
34. Fisher C, Noonan V, Bishop P, et al. Outcome evaluation of the operative management of lumbar disc herniation causing sciatica. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(4 Suppl Spine):317-324.
35. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine*. 2008;33(25):2789-2800.
36. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *Jama*. 2006;296(20):2441-2450.
37. Barth M, Weiss C, Thome C. Two-year outcome after lumbar microdiscectomy versus microscopic sequestrectomy: part 1: evaluation of clinical outcome. *Spine*. 2008;33(3):265-272.
38. Schick U, Elhabony R. Prospective comparative study of lumbar sequestrectomy and microdiscectomy. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2009;52(4):180-185.
39. Henriksen L, Schmidt K, Eskesen V, Jantzen E. A controlled study of microsurgical versus standard lumbar discectomy. *British journal of neurosurgery*. 1996;10(3):289-293.
40. Tureyen K. One-level one-sided lumbar disc surgery with and without microscopic assistance: 1-year outcome in 114 consecutive patients. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3 Suppl):247-250.
41. Debi R, Halperin N, Mirovsky Y. Local application of steroids following lumbar discectomy. *Journal of spinal disorders & techniques*. 2002;15(4):273-276.
42. Masopust V, Hackel M, Netuka D, Bradac O, Rokyta R, Vrabec M. Postoperative epidural fibrosis. *The Clinical journal of pain*. 2009;25(7):600-606.
43. Loupasis GA, Stamos K, Katonis PG, Sapkas G, Korres DS, Hartofilakidis G. Seven- to 20-year outcome of lumbar discectomy. *Spine*. 1999;24(22):2313-2317.



# Dejeneratif Lomber Spinal Stenoz İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "lomber", "spine" ve "stenosis" anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. North American Spine Society (NASS) (2013) (1)
2. West Virginia Society of Interventional Pain Physicians (WVSIPP) (2019) (2)

Bu rehberler arasından en geniş kapsamlı olanı ve uygun metodolojisi nedeniyle NASS önerileri rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir. Diğer rehber önerileri eklenmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANIM ve DOĞAL SEYİR

### Öneriler

1. Dejeneratif lomber spinal stenoz, spinal kanaldaki dejeneratif değişikliklere sekonder olarak, lomber omurgada nöral ve vasküler elemanlar için azalmış alan durumunu tanımlar. Semptomatik olduğunda, bel ağrısının da eşlik edebildiği gluteal ve/veya alt ekstremité ağrısı ve/veya yorgunluk, halsizlik şeklinde klinik semptomlarla kendini gösterir. Semptomatik lomber spinal stenoz, karakteristik provokatif ve palyatif özelliklere sahiptir. Provokatif özellikler dik yapılan faaliyetlerle (Yürüme gibi) veya pozisyonla tetiklenen nörojenik klaudikasyonu kapsar. Palyatif özellikler ise öne eğilme, oturma ve/veya yan yatmayla semptomatik rahatlamayı içerir (**Grup konsensusu**).
2. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre, klinik durumu hafif ve orta derecede olan semptomatik dejeneratif lomber stenozlu hastaların 1/3 ila 1/2'sinde klinik seyir iyi gidişlidir (**Grup konsensusu**).

3. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre, hafif ve orta dereceli semptomatik dejeneratif lomber stenozlu hastalarda, hızlı veya katastrofik nörolojik gerileme nadirdir (**Grup konsensusu**).
4. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre, klinik veya radyolojik olarak ağır dejeneratif lomber stenozda, doğal seyri tanımlamaya yeterli kanıt yoktur (**Grup konsensusu**).

## ■ TANI

### Öneriler

1. Ayakta durma ve yürümeyle artan, oturma veya öne eğilme ile azalan gluteal veya alt ekstremité ağrısı ile gelen yaşlı hastalarda, lomber spinal stenoz tanısı düşünülmelidir. Yürümeyle ağrısı artmayan hastalarda stenoz olma ihtimali düşüktür (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
2. Spinal stenoz tanısının doğruluğunu artırmak için, hastanın doldurduğu anketlerin kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
3. Spinal stenoz tanısı için, anormal Romberg testi, ekstansiyonla artan bacak ağrısı, sensorimotor defisit, bacak krampları ve anormal Aşil tendon refleksleri de olmak üzere, herhangi bir fizik bulgu lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
4. Hasta tarafından bildirilen alt ekstremité ve bel ağrısı dominansının tanısal güvenilirliği lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
5. Dejeneratif lomber spinal stenoz ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olan hastalarda, spinal kanaldaki anatomik darlığı veya sinir kökü sıkışmasını doğrulamak için en uygun noninvaziv test olarak MR önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
6. Dejeneratif lomber spinal stenoz ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olup, MR'ın kontrendike veya yetersiz olduğu hastalarda, spinal kanaldaki anatomik darlığı veya sinir kökü sıkışmasını doğrulamak için en uygun test olarak BT miyelografi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

7. Dejeneratif lomber spinal stenoz ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olup, MR ve BT miyelografinin kontrendike veya yetersiz olduğu hastalarda, spinal kanaldaki anatomik darlığı veya sinir kökü sıkışmasını doğrulamak için en uygun test olarak BT önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
8. Lomber spinal stenoz ile uyumlu klinik bulgu ve belirtileri olan, dural kese alanı bir veya daha çok seviyede 110mm<sup>2</sup>'den küçük olan ve şüphelenilmesine rağmen, rutin MR veya BT'de santral veya lateral stenozu doğrulanamayan hastalarda, aksiyal yüklem ile MR veya BT önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
9. Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği artırmak için okuyucuların, MR, BT miyelografi ve BT'de anatomik kanal darlığı için iyi tanımlanmış, ifade edilmiş kriterleri kullanması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
10. MR, BT miyelografi veya BT'de spinal kanalın anatomik darlığı ile klinik belirti veya fonksiyonlar arasında paralellik lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
11. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre dejeneratif lomber spinal stenoz tanısında ilk aşamada yapılacak testler, görüntüleme çalışmalarıdır (**Grup konsensusu**).
12. Hafif veya orta şiddette semptomları ve radyolojik olarak doğrulanmış stenozu olan hastalarda, dejeneratif lomber spinal stenoz tanısını doğrulamak için elektromiyografik paraspinal haritalama önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
13. Lomber spinal stenozu teyit etmek amacıyla F dalgası, H refleksi, MEP, motor sinir ileti çalışmaları, SEP, dermatomal SEP ve alt ekstremité EMG kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Bu çalışmalar diğer hastalıkları saptamak için kullanılabilir (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

**Kanıt:** Lomber spinal stenoz, 50 yaş üzeri, alt ekstremitéde ağrı veya hissizlik, yürümekle artan ağrı, ayakta durmakla artan ağrı, öne eğilmekle semptomlarda rahatlatma ile ilişkilidir. Radiküler ağrı sıklıkla tek, bazen iki taraflı olup, belirli bir dermatomu veya dermatomları takip eder (3,4).

Tanısal görüntüleme yöntemleri üzerine yapılan çalışmalarda MR, BT ve BT miyelografi spinal stenoz tanısında yüksek doğruluk oranına sahip bulunmuştur. Çalışmaların çoğunluğunda her üç tetkikin sensitiveleri benzerken, bazı çalışmalarda miyelografinin spesifitesi diğerlerinden daha yüksek bulunmuştur (5-7).

Kliniği lomber stenoz ile uyumlu hastalarda aksiyal yüklem ile yapılan MR tetkiklerinde dural kese alanında belirgin azalma olmaktadır (8). Bu azalma, nörojenik kaudikasyon olan hastalarda en çok, izole bel ağrısı olan hastalarda ise hiç görülmemektedir. Lomber stenoz tanısı sadece aksiyal yüklem eşliğinde çekilen BT veya MR ile saptanan hastaların cerrahi tedavi sonrasında belirgin düzelme gösterdiği saptanmıştır (9,10).

BT ve MR üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda gerek gözlemci içi gerek gözlemciler arası güvenilirlik lomber stenoz açısından zayıf bulunmuştur (11-13). Stenoz kriterleri önceden net bir şekilde tanımlandığında her iki güvenilirlik de orta veya yüksek olmaktadır (14).

Elektrodiagnostik çalışmalardan paraspinal haritalama semptomatik ve asemptomatik lomber spinal stenozu ayırt etmede etkilidir ve belirsiz klinik ve MR bulguları olan hastaların preoperatif değerlendirmesinde kullanılabilir (15).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### WVSIPP (2019) (2);

1. Radyolojik spinal stenoz şiddeti ile hasta kliniği arasında zayıf ilişki vardır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
2. Semptomatik lomber spinal stenoz hem radyolojik kanıt hem de nörojenik kaudikasyon belirtilerinin varlığını gerektiren bir tanıdır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**).
3. Nörojenik kaudikasyon, diğer kaudikasyon nedenlerinden ayırt edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/II, Güçlü öneri/A**).

### ■ TIBBİ/GİRİŞİMSSEL TEDAVİ

#### Öneriler

1. Spinal stenoz yönetiminde, farmakolojik tedavi kullanımı lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
2. Dejeneratif lomber spinal stenoz için, tek başına fizik tedavi veya egzersiz kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
3. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre, lomber spinal stenoz hastalarında sınırlı miktarda aktif fizik tedavi kullanılabilir bir seçenektir (**Grup konsensusu**).

4. Lomber spinal stenoz tedavisi için spinal manüplasyon lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
5. Epidural steroid enjeksiyonlarda, ilacın hedefe daha iyi ulaşmasını sağlamak için kontrastlı floroskopi kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
6. Nörojenik klaudikasyon veya radikülopatisi olan hastalarda kısa dönem (2 hafta-6 ay) semptomatik rahatlama için, interlaminar epidural steroid enjeksiyonu önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
7. Lomber spinal stenozla bağlı radikülopati veya nörojenik intermitan klaudikasyonu olan hastalarda, orta vade (3-36 ay) ağrı kontrolü için görüntüleme rehberliğinde transforaminal epidural steroid enjeksiyonu ile multiple enjeksiyon protokolü önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
8. Lomber spinal stenozlu hastalarda lumbosakral korsetin, yürüme mesafesini artırdığı ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Korse çıkarıldığında kazanılan faydanın sürdüğüne dair kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
9. Lomber spinal stenozlu hastalarda traksiyon, elektrik stimülasyon, transkutanöz elektrik stimülasyonu lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
10. Lomber spinal stenozlu hastalarda, akupunktur lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
11. Tıbbi/girişimsel tedavilerin, dejeneratif lomber spinal stenozlu hastalarda uzun dönem (2-10 yıl) fayda göstereceği düşünülebilir ve hastaların önemli bir kısmında sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

**Kanıt:** Floroskopi rehberliğinde yapılmayan kaudal epidural enjeksiyonlarda iğnenin hedefte olmama oranı %25-53 arasındadır. Aynı oran interlaminar enjeksiyon için %17-30'dur (16-18).

Tek seans interlaminar epidural steroid enjeksiyonları çalışmaya göre farklılık göstermekle birlikte 1-6 ay arasında etkin olabilmektedir. Daha uzun süreli takiplerde plaseboya göre fark saptanmamıştır. Ancak stenozla bağlı radiküler ağrısı olanlarda uzun dönemli düzelme gözlemlenmektedir (19-22).

Multiple enjeksiyon protokolü, hastanın semptomlarından bağımsız olarak 24 saat veya 1 hafta ara ile tipik olarak 3 kez yapılan seri enjeksiyonlardan farklı bir

uygulamadır. Multiple enjeksiyon protokolünde yeni enjeksiyon, hastanın ağrısı tekrarladığında veya şiddeti arttığında planlanır (1). Konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastaların 2/3'ünde multiple enjeksiyon protokolü (transforaminal veya kaudal) ile 12 aya kadar, 1/3'ünde ise 24 aya kadar ağrı kontrolü sağlanabilmektedir (23,24).

Lumbosakral korse, lomber stenozlu hastalarda yürüme mesafesi artmakta ve ağrı azalmaktadır. Ancak korse kullanımı bırakıldığında bu düzelmenin devam ettiğine dair kanıt yoktur (25).

Lomber stenoz hastaları tıbbi/girişimsel tedavilerle izlendiğinde 2 ila 10 yıl arasında yaklaşık %70'inde semptomlar aynı kalmakta veya düzelme eğilimi göstermektedir. Semptomları kötüleşenlerin de bir kısmı cerrahi tedavi almaktadır (26,27).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### WVSIPP (2019) (2)

1. Lomber spinal stenozda tedavi seçimi, stenozun derecesine, seviyesine, yapısına, semptomların şiddetine, başarısız, denenmiş, daha az invaziv tedavilere ve hasta komorbiditelerine bağlıdır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
2. Spinal stenoz tedavisinde NSAID, nöropatik ağrı ilaçları ve opioidlerin monoterapi olarak kullanılması yönünde düşük derecede kanıt vardır. Bu tedaviler dikkatle düşünerek kullanılmalı ve hastaya ait risk ve faydalar dengelenmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Zayıf öneri/D**).
3. Nörojenik klaudikasyon ve spinal stenoz tedavisi için, aksiyal korse kullanımını destekleyen çok az kanıt vardır. İnstabilite şüphesi varsa, spinal segment hareketine bağlı nörojenik klaudikasyon tedavisinde korse faydalı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Zayıf öneri/C**).
4. Semptomatik lomber spinal stenoz yönetiminde, minimal invazif tedavi stratejileri açısından çok sayıda kanıt vardır. Rahatlamanın şiddeti ve süresine bağlı olarak, bu tedavi seçenekleri tekrarlanabilir veya cerrahi tedavi yöntemlerine geçilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).
5. Spinal girişimsel tedavilerin uygulanması sırasında, belirli antikoagülan önerilerine uyulması ve olası hasarı tespit etmek için hastanın tepki verebilecek durumda tutulması veya uygun nörolojik monitörizasyon kullanılması çok önemlidir (**Kanıt düzeyi orta/II, Güçlü öneri/A**).

## ■ CERRAHİ TEDAVİ

## Öneriler

1. Orta ila ağır derecede semptomları olan lomber spinal stenoz hastalarında, dekompresif cerrahinin sonucu iyileştireceği öne sürülmektedir (**Kanıt düzeyi orta, orta derece öneri/B**).
2. Orta şiddette lomber spinal stenoz semptomları olan hastalarda, tıbbi/girişimsel tedaviler düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
3. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubunun görüşüne göre hafif şiddette lomber spinal stenoz semptomları olan hastalarda, tıbbi/girişimsel tedaviler düşünülebilir (**Grup konsensusu**).
4. Lomber spinal stenozlu hastalarda, interspinöz proçes ayrıştırıcı konulması lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
5. İnstabilite olmadan bacak ağırlıklı semptomları olan hastalarda, tek başına dekompresyon önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).
6. Dejeneratif lomber spinal stenozda cerrahi tedavinin, uzun dönem (4 yıl üzeri) fayda göstereceği öne sürülebilir ve hastaların büyük çoğunluğunda sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
7. 75 yaşından büyük lomber spinal stenozlu hastalarda, cerrahi dekompresyon düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

**Kanıt:** Yapılan birçok çalışmada dekompresif cerrahi ile cerrahi gerektirecek şiddette lomber stenozu olan hastaların semptomlarında rahatlama olduğu, ancak rezidü semptomların kalabildiği bulunmuştur (28,29). Ancak bazı çalışmalarda bu düzelmenin tıbbi/girişimsel tedavilerle elde edilene benzer olduğu saptanmıştır (30).

Lomber spinal stenozlu hastalarda instabilite yoksa dekompresyon ve füzyon ile sadece dekompresyon cerrahisinin sonuçları arasında anlamlı fark yoktur (31,32).

Lomber spinal stenoz hastalarında cerrahi ile 4 yılda %62-84 arasında iyi-mükemmel sonuçlar alınmaktadır (26,33). Bu oranlar 10-12 yıllık süre için %30-72 arasında değişmektedir (34-36).

Cerrahi tedavi için ileri yaş bir kontrendikasyon değildir. Cerrahi tedavi ile >74 yaş hastalarda 65-74 yaşındaki hastalarla benzer sonuçlar elde edilmiş ve benzer komplikasyon oranları saptanmıştır (37,38).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

## WVSIPP (2019) (2)

1. Başarı oranını ve güvenliği artırmak, başarısızlığı azaltmak için, mümkünse MR görüntülerinin direkt veya indirekt cerrahi dekompresyonu gerçekleştirecek hekim tarafından değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir (**Kanıt düzeyi orta/II, Zayıf öneri/C**).
2. Perkütan görüntü-rehberliğinde lomber dekompresyon (Percutaneous image-guided lumbar decompression: PLID) için mevcut literatürün sistemik gözden geçirilmesi sonucunda, çalışma grubu United States Preventative Services Task Force (USPSTF) kriterlerine göre, birinci derece kanıt için yeterli destek bulunduğunu belirlemiştir. Centers for Medicare and Medicaid Services'den geri ödeme onayının alınmasını sağlayan her iki karşılaştırılabilir prospektif çalışma da birinci seviyedir (USPSTF kriterleri). Tüm randomize kontrollü çalışmalar PLID'yi açık dekompresyon ile değil, lomber epidural steroid enjeksiyon ile karşılaştırmaktadır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
3. Girişimsel ağrı uzmanları veya girişimsel radyologlar tarafından yerleştirilen Speysırlar (aralayıcı) için mevcut literatürün sistemik gözden geçirilmesi sonucunda, çalışma grubu USPSTF kriterlerine göre birinci derece kanıt için yeterli destek bulunduğunu belirlemiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**).

Editör notu: 2020 yılında WFNS spinal komitenin yaptığı toplantıda, lomber spinal stenoz (LSS) için vardığı konservatif ve girişimsel yöntemlerdeki bazı konsensüsler;

1. En az 3 hafta konservatif ve fizik tedavi uygulamaları yapılması,
2. Konservatif tedaviden yaklaşık 3 ay yanıt alınamayan hastalarda cerrahi düşünülmesi,
3. Epidural enjeksiyonların kısa/orta sürelerle faydalı olabileceği konusunda konsensusa varmış,
4. Faset enjeksiyonları konusunda konsensus olmamıştır (LSS1).

LSS1.Fornari M, Robertson SC, Pereira P, Zileli M, et al. Conservative treatment and percutaneous pain relief techniques in patients with lumbar spinal stenosis: WFNS Spine Committee Recommendations.

World Neurosurgery 2020; 7: 100079.



## ■ KAYNAKLAR

1. Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *Spine J*. 2013;13(7):734-743.
2. Deer TR, Grider JS, Pope JE, et al. The MIST Guidelines: The Lumbar Spinal Stenosis Consensus Group Guidelines for Minimally Invasive Spine Treatment. *Pain Pract*. 2019;19(3):250-274.
3. Konno S, Kikuchi S, Tanaka Y, et al. A diagnostic support tool for lumbar spinal stenosis: a self-administered, self-reported history questionnaire. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:102.
4. Katz JN, Dalgas M, Stucki G, et al. Degenerative lumbar spinal stenosis. Diagnostic value of the history and physical examination. *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1236-1241.
5. Kent DL, Haynor DR, Larson EB, Deyo RA. Diagnosis of lumbar spinal stenosis in adults: a metaanalysis of the accuracy of CT, MR, and myelography. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(5):1135-1144.
6. Bischoff RJ, Rodriguez RP, Gupta K, Righi A, Dalton JE, Whitecloud TS. A comparison of computed tomography-myelography, magnetic resonance imaging, and myelography in the diagnosis of herniated nucleus pulposus and spinal stenosis. *J Spinal Disord*. 1993;6(4):289-295.
7. Postacchini F, Amatruda A, Morace GB, Perugia D. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of lumbar spinal canal stenosis. *Ital J Orthop Traumatol*. 1991;17(3):327-337.
8. Wang YC, Jeng CM, Wu CY, et al. Dynamic effects of axial loading on the lumbar spine during magnetic resonance imaging in patients with suspected spinal stenosis. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(4):334-339.
9. Willen J, Danielson B. The diagnostic effect from axial loading of the lumbar spine during computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with degenerative disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(23):2607-2614.
10. Willen J, Wessberg PJ, Danielsson B. Surgical results in hidden lumbar spinal stenosis detected by axial loaded computed tomography and magnetic resonance imaging: an outcome study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4):E109-115.
11. Song KS, Jang EC, Jung HJ, Kim KW, Yu H. Observer variability in the evaluation of multiple lumbar stenosis by routine MR-myelography and MRI. *J Spinal Disord Tech*. 2008;21(8):569-574.
12. Speciale AC, Pietrobon R, Urban CW, et al. Observer variability in assessing lumbar spinal stenosis severity on magnetic resonance imaging and its relation to cross-sectional spinal canal area. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(10):1082-1086.
13. Drew R, Bhandari M, Kulkarni AV, Louw D, Reddy K, Dunlop B. Reliability in grading the severity of lumbar spinal stenosis. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):253-258.
14. Lurie JD, Tosteson AN, Tosteson TD, et al. Reliability of readings of magnetic resonance imaging features of lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(14):1605-1610.
15. Yagci I, Gunduz OH, Ekinci G, Diracoglu D, Us O, Akyuz G. The utility of lumbar paraspinal mapping in the diagnosis of lumbar spinal stenosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(10):843-851.
16. Mehta M, Salmon N. Extradural block. Confirmation of the injection site by X-ray monitoring. *Anaesthesia*. 1985;40(10):1009-1012.
17. Renfrew DL, Moore TE, Kathol MH, el-Khoury GY, Lemke JH, Walker CW. Correct placement of epidural steroid injections: fluoroscopic guidance and contrast administration. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1991;12(5):1003-1007.
18. White AH, Derby R, Wynne G. Epidural injections for the diagnosis and treatment of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1980;5(1):78-86.
19. Fukusaki M, Kobayashi I, Hara T, Sumikawa K. Symptoms of spinal stenosis do not improve after epidural steroid injection. *The Clinical journal of pain*. 1998;14(2):148-151.
20. Koc Z, Ozcakir S, Sivrioglu K, Gurbet A, Kucukoglu S. Effectiveness of physical therapy and epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(10):985-989.
21. Cuckler JM, Bernini PA, Wiesel SW, Booth RE, Jr., Rothman RH, Pickens GT. The use of epidural steroids in the treatment of lumbar radicular pain. A prospective, randomized, double-blind study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1985;67(1):63-66.
22. Papagelopoulos PJ, Petrou HG, Triantafyllidis PG, et al. Treatment of lumbosacral radicular pain with epidural steroid injections. *Orthopedics*. 2001;24(2):145-149.
23. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, Pampati V, Abdi S. Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 4--Spinal stenosis. *Pain physician*. 2008;11(6):833-848.
24. Hoogmartens M, Morelle P. Epidural injection in the treatment of spinal stenosis. *Acta Orthop Belg*. 1987;53(3):409-411.
25. Prateepavanich P, Thanapipatsiri S, Santisakul P, Somsheva P, Charoensak T. The effectiveness of lumbosacral corset in symptomatic degenerative lumbar spinal stenosis. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(4):572-576.
26. Amundsen T, Weber H, Nordal HJ, Magnaes B, Abdelnoor M, Lilleas F. Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management?: A prospective 10-year study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(11):1424-1435; discussion 1435-1426.
27. Simotas AC. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(384):153-161.
28. Malmivaara A, Slati P, Heliovaara M, et al. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(1):1-8.
29. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis four-year results of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(14):1329-1338.
30. Park DK, An HS, Lurie JD, et al. Does multilevel lumbar stenosis lead to poorer outcomes?: a subanalysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) lumbar stenosis study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(4):439-446.
31. Grob D, Humke T, Dvorak J. Degenerative lumbar spinal stenosis. Decompression with and without arthrodesis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1995;77(7):1036-1041.



32. Yone K, Sakou T. Usefulness of Posner's definition of spinal instability for selection of surgical treatment for lomber spinal stenosis. *J Spinal Disord.* 1999;12(1):40-44.
33. Airaksinen O, Herno A, Turunen V, Saari T, Suomlainen O. Surgical outcome of 438 patients treated surgically for lomber spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(19):2278-2282.
34. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, Deyo RA, Singer DE. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lomber spinal stenosis: 8 to 10 year results from the maine lomber spine study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(8):936-943.
35. Herno A, Airaksinen O, Saari T. Long-term results of surgical treatment of lomber spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18(11):1471-1474.
36. Gelalis ID, Stafilas KS, Korompilias AV, Zacharis KC, Beris AE, Xenakis TA. Decompressive surgery for degenerative lomber spinal stenosis: long-term results. *Int Orthop.* 2006;30(1):59-63.
37. Arinzon ZH, Fredman B, Zohar E, et al. Surgical management of spinal stenosis: a comparison of immediate and long term outcome in two geriatric patient populations. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003;36(3):273-279.
38. Kim HJ, Lee HM, Kim HS, et al. Life expectancy after lomber spine surgery: one- to eleven-year follow-up of 1015 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(19):2116-2121; discussion 2122-2113.

# Dejeneratif Lomber Spondilolistezis İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, ‘evidence-based recommendation’, ‘guidelines’ kelimelerine ek olarak “lomber”, “spine”, “spondylolysis” ve “spondylolysis” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. North American Spine Society (NASS) (2015) (1)
2. American Association of Neurological Surgeons (AANS) (2014) (2)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANIM

### Öneriler

1. Spondilolistezis, vertebra halkasında bozulma veya defekt olmadan, dejeneratif değişikliklere bağlı olarak bir vertebranın komşu vertebra üzerinde edinsel olarak anteriora yer değiştirmesi olarak tanımlanabilir (**Grup konsensusu**).

## ■ TANI

### Öneriler

1. Doğru öykü alınması ve fizik muayene, dejeneratif lomber spondilolistezis tanı ve tedavisi için önemlidir (**Grup konsensusu**).
2. Dejeneratif lomber spondilolistezisi saptamak için en uygun, noninvazif test lateral direkt grafidir (**Kanıt düzeyi orta, Orta dereceli öneri**).
3. Güvenilir kanıt yokluğunda, çalışma grubuna göre mümkünse ayakta lateral direkt grafi çekilmelidir (**Grup konsensusu**).
4. Dejeneratif lomber spondilolistezise eşlik eden stenozu saptamak için, en uygun noninvazif test MR'dır (**Grup konsensusu**).

5. MR'da 1,5 mm'den fazla faset eklem efüzyonu, dejeneratif lomber spondilolistezis olabileceğine işaret eder. Ayakta lateral direkt grafiler de dâhil olmak üzere, dejeneratif lomber spondilolistezis için ek değerlendirmeler önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
6. Dejeneratif lomber spondilolistezis tanısı için, oturur pozisyonda MR lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
7. Dejeneratif lomber spondilolistezis ve stenozlu hastalarda, dural kese kesitsel alanını değerlendirmek için aksiyal yüklenmeli MR kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
8. Özellikle MR için kontrendikasyonu olan dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında, spinal stenozu değerlendirmek için düz miyelografi veya BT miyelografi yararlı tetkiklerdir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
9. Dejeneratif lomber spondilolistezis ve bununla ilişkili spinal stenozu olup, MR'ın kontrendike olduğu veya yeterli bilgi sağlayamadığı hastalarda spinal kanalın anatomik darlığını veya sinir kökü basısını tespit etmek için en uygun test olarak BT miyelografi önerilir (**Grup konsensusu**).
10. İnstabiliteyi tanımlayan uniform referans standartlar olmadığından, dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında statik veya dinamik deformite ile tutarlı, en uygun tanısal veya fizik muayene testi yönünde öneride bulunmaya yetecek kadar kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
11. Statik ve dinamik spondilolistezisi ayırt etmek için, evrensel olarak kabul görmüş bir yöntem yoktur. İnstabiliteyi değerlendirmek için, birçok çalışma -ayakta veya yan yatar pozisyonda-lateral fleksiyon ekstansiyon grafilerini kullanmaktadır, fakat instabilite tanımı çok fazla değişkenlik göstermektedir (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
12. Dejeneratif lomber spondilolistezis tanısında dinamik MR ve dinamik BT miyelografi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

**Kanıt:** Anteroinferior disk yüksekliği ve lomber indeksi, dejeneratif lomber spondilolistezis açısından predispozan risk faktörleridir (3). Spinal stenoz hastalarına kıyasla dejeneratif spondilolistezis kadınlarda, yaşlılarda daha fazladır, daha depresiftirler, disabilite seviyeleri benzerdir, kalp ve bağırsak problemleri daha azdır<sup>4</sup>. Dejeneratif lomber spondilolisteziste nonspesifik bel ağrısı, radiküler semptomun eşlik etmediği kronik bel ağrısı, bel ağrısıyla birlikte veya tek başına radiküler semptomlar, radiküler semptomlar ve nörolojik defisit birlikteliği ve intermitan kladikasyon olabilir (5,6).

Dejeneratif spondilolistezis tanısı için direkt grafi, dinamik grafi, miyelografi, BT miyelografi ve MR etkinliği gösterilmiş yöntemlerdir (5-7). Ayakta ve yan yatar pozisyonda alınan direkt grafiler, sagittal translasyonu fleksiyon ekstansiyon grafilerinden daha iyi göstermektedir, ancak ayakta fleksiyon ekstansiyon grafileri sagittal rotasyonu göstermede ve instabiliteyi hakkında fikir verme konusunda daha başarılıdır (8,9). Retrospektif bir çalışmada MR'da 1,5 mm üzeri faset eklem efüzyonu varlığının, ayakta direkt lateral grafide spondilolistezis ile körele olduğu ve efüzyon miktar arttıkça dejeneratif spondilolistezis olasılığının arttığı saptanmıştır (10,11).

## ■ TIBBİ/GİRİŞİMSSEL TEDAVİ

### Öneriler

1. Dejeneratif lomber spondilolisteziste, stenoza bağlı radiküler semptomlar ön plana çıktığında, tıbbi/girişimsel tedaviler mantıksal olarak semptomatik dejeneratif lomber stenoz tedavisi ile benzer olmalıdır (**Grup konsensusu**).
2. Dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde enjeksiyonların kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

## ■ CERRAHİ TEDAVİ

### Öneriler

1. Düşük dereceli dejeneratif lomber spondilolistezisi ve bununla ilişkili semptomatik spinal stenozu olan, tıbbi/girişimsel tedavilere dirençli hastaların tedavisinde direkt cerrahi dekompresyon değerlendirilebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. Düşük dereceli dejeneratif lomber spondilolistezisi ve bununla ilişkili semptomatik spinal stenozu olan, tıbbi/girişimsel tedavilere dirençli hastaların tedavisinde indirekt cerrahi dekompresyon lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

3. Semptomatik dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında klinik sonuçları iyileştirmek için, tek başına dekompresyona kıyasla, cerrahi dekompresyon ve füzyon önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
4. Semptomatik, tek seviyeli, düşük dereceli (<%20) ve lateral foraminal stenozun eşlik etmediği dejeneratif spondilolisteziste, orta hat yapıları korunarak yapılan dekompresyon, dekompresyon ve füzyonla benzer sonuçlara sahiptir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
5. Tek seviye dejeneratif lomber spondilolisteziste, fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için tıbbi/girişimsel tedavilere kıyasla, cerrahi dekompresyon ve füzyon (enstrümantasyon ile veya tek başına) önerilir (**Kanıt düzeyi orta, orta derece öneri**).
6. Çok seviyeli dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde, tıbbi/girişimsel tedavilere kıyasla cerrahi dekompresyon ve füzyon (enstrümantasyon ile veya tek başına) lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
7. Semptomatik spinal stenoz ve dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında, füzyon oranını artırmak için enstrümantasyon eklenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
8. Semptomatik spinal stenoz ve dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında klinik sonuçları iyileştirmek için enstrümantasyon eklenmesi önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
9. Dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde, dekompresyon ve posterolateral füzyon veya 360° füzyon lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
10. Dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde, tıbbi/girişimsel tedavilere kıyasla interspinöz speysır(ayırıcı) etkinliği lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yetersiz ve çelişkili kanıtlar mevcuttur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
11. Dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde, füzyonla birlikte redüksiyon yapılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
12. Dejeneratif lomber spondilolistezis olan ve posterolateral füzyon yapılan hastalarda, otojen kemik grefti veya kemik grefti analogları kullanılması lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

13. Gerek minimal invazif teknikler gerekse açık dekompresyon ve füzyon (enstrümantasyon ile veya tek başına) anlamlı derecede iyi klinik sonuçlara sahiptir, ancak hangi tekniğin daha iyi olduğuna dair çelişkili kanıtlar mevcuttur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
14. Dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarının tedavisinde, uzun dönem tatmin edici sonuçlar için dekompresyon ve füzyon kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
15. Dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında, non-organik ağrı şemalarının tedavi sonucu/prognoz üzerine etkisi lehine veya aleyhine öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
16. Dejeneratif lomber spondilolistezis nedeniyle tedavi alan hastalarda yaş ve komorbiditenin, hasta sonuçlarına etkisi açısından öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
17. Dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında semptom süresinin, tedavi sonuçlarına etkisi açısından öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
18. Dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında obezitenin (BMI 30 üzeri) tedavi sonuçlarına etkisi açısından öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).
19. Dejeneratif lomber spondilolistezis tedavisinde, minimal invazif cerrahi girişimlerin geleneksel açık cerrahi yöntemlere kıyasla kost efektif olduğu yönünde veya aleyhinde açısından öneride bulunmaya yetecek kanıt yoktur (**Kanıt yetersiz, Öneri yok**).

**Kanıt:** Tıbbi/girişimsel tedavilere yanıt vermeyen dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında unilateral yaklaşımla bilateral dekompresyon ve dekompresif laminoplasti güvenli ve etkili birer cerrahi tedavi yöntemidir (12,13). %20'den az miktardaki spondilolistezislerde dekompresyon ve füzyon ile tek başına dekompresyon sonuçları benzerdir. Ancak kayma miktarı %20'yi aştığında posterior dekompresyon ve pedikül vidaları ile füzyon tercih edilebilir (14,15). Tek seviye dejeneratif lomber spondilolistezis hastalarında gerek füzyonla birlikte gerekse tek başına dekompresyon yapılan hastalar konservatif takip edilenlere göre daha fazla iyileşme göstermektedir (12,16). Dekompresyona füzyon eklenmesinin daha yüksek oranda füzyon oranları ile sonuçlanmaktadır (17,18). Ancak her iki yöntem arasında yürüme mesafesinde subjektif artma dışında anlamlı klinik farklılık saptanmamıştır (17,19,20).

Dinamik stabilizasyon, unilateral yaklaşımla bilateral dekompresyon, posterolateral füzyon gibi çeşitli cerrahi yöntemler uzun dönemde (4-10 yıl) tatmin edici sonuçlara sahiptir (21-23).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AANS (2014) (2);

1. Cerrahi tedavi isteyen dejeneratif spondilolistezis hastalarında, cerrahi dekompresyon ve füzyon semptomatik stenoz için etkili bir tedavi alternatiftir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).
2. Standart bir füzyon tekniğini önermek için yeterli kanıt olmamakla birlikte, komplikasyon riskini minimumda tutarken füzyon potansiyelini maksimumda tutmak için optimal stratejiyi belirlerken, hastanın anatomisi, beklentileri, endişeleri ve cerrahın tecrübesi karar verme sürecinde göz önüne alınmalıdır (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).

#### ■ KAYNAKLAR

1. Matz PG, Meagher RJ, Lamer T, et al. Guideline summary review: An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine J*. 2016;16(3):439-448.
2. Resnick DK, Watters WC, 3rd, Sharan A, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: lumbar fusion for stenosis with spondylolisthesis. *Journal of neurosurgery Spine*. 2014;21(1):54-61.
3. Chen IR, Wei TS. Disc height and lumbar index as independent predictors of degenerative spondylolisthesis in middle-aged women with low back pain. *Spine*. 2009;34(13):1402-1409.
4. Pearson A, Blood E, Lurie J, et al. Degenerative spondylolisthesis versus spinal stenosis: does a slip matter? Comparison of baseline characteristics and outcomes (SPORT). *Spine*. 2010;35(3):298-305.
5. Fitzgerald JA, Newman PH. Degenerative spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br*. 1976;58(2):184-192.
6. Postacchini F, Perugia D. Degenerative lumbar spondylolisthesis. Part I: Etiology, pathogenesis, pathomorphology, and clinical features. *Ital J Orthop Traumatol*. 1991 Jun;17(2):165-73.
7. Satomi K, Hirabayashi K, Toyama Y, Fujimura Y. A clinical study of degenerative spondylolisthesis. Radiographic analysis and choice of treatment. *Spine*. 1992;17(11):1329-1336.
8. Cabraja M, Mohamed E, Koeppen D, Kroppenstedt S. The analysis of segmental mobility with different lumbar radiographs in symptomatic patients with a spondylolisthesis. *Eur Spine J*. 2012;21(2):256-261.
9. Kanayama M, Hashimoto T, Shigenobu K, Oha F, Ishida T, Yamane S. Intraoperative biomechanical assessment of lumbar spinal instability: validation of radiographic parameters indicating anterior column support in lumbar spinal fusion. *Spine*. 2003;28(20):2368-2372.



10. Chaput C, Padon D, Rush J, Lenehan E, Rahm M. The significance of increased fluid signal on magnetic resonance imaging in lumbar facets in relationship to degenerative spondylolisthesis. *Spine*. 2007;32(17):1883-1887.
11. Caterini R, Mancini F, Bisicchia S, Maglione P, Farsetti P. The correlation between exaggerated fluid in lumbar facet joints and degenerative spondylolisthesis: prospective study of 52 patients. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*. 2011;12(2):87-91.
12. Matsudaira K, Yamazaki T, Seichi A, et al. Spinal stenosis in grade I degenerative lumbar spondylolisthesis: a comparative study of outcomes following laminoplasty and laminectomy with instrumented spinal fusion. *J Orthop Sci*. 2005;10(3):270-276.
13. Musluman AM, Cansever T, Yilmaz A, Cavusoglu H, Yuce I, Aydin Y. Midterm outcome after a microsurgical unilateral approach for bilateral decompression of lumbar degenerative spondylolisthesis. *Journal of neurosurgery Spine*. 2012;16(1):68-76.
14. Aihara T, Toyone T, Aoki Y, et al. Surgical Management Of Degenerative Lumbar Spondylolisthesis: A Comparative Study Of Outcomes Following Decompression With Fusion And Microendoscopic Decompression. *Journal of Musculoskeletal Res*. 2012;15(4):1250020.
15. Park JH, Hyun SJ, Roh SW, Rhim SC. A comparison of unilateral laminectomy with bilateral decompression and fusion surgery in the treatment of grade I lumbar degenerative spondylolisthesis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(7):1205-1212.
16. Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical compared with nonoperative treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. four-year results in the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) randomized and observational cohorts. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1295-1304.
17. Bridwell KH, Sedgewick TA, O'Brien MF, Lenke LG, Baldus C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J Spinal Disord*. 1993;6(6):461-472.
18. Fischgrund JS, Mackay M, Herkowitz HN, Brower R, Montgomery DM, Kurz LT. 1997 Volvo Award winner in clinical studies. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective, randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. *Spine*. 1997;22(24):2807-2812.
19. Kimura I, Shingu H, Murata M, Hashiguchi H. Lumbar posterolateral fusion alone or with transpedicular instrumentation in L4-L5 degenerative spondylolisthesis. *J Spinal Disord*. 2001;14(4):301-310.
20. Martin CR, Gruszczynski AT, Braunsfurth HA, Fallatah SM, O'Neil J, Wai EK. The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review. *Spine*. 2007;32(16):1791-1798.
21. Schaeren S, Broger I, Jeanneret B. Minimum four-year follow-up of spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis treated with decompression and dynamic stabilization. *Spine*. 2008;33(18):E636-642.
22. Toyoda H, Nakamura H, Konishi S, Dohzono S, Kato M, Matsuda H. Clinical outcome of microsurgical bilateral decompression via unilateral approach for lumbar canal stenosis: minimum five-year follow-up. *Spine*. 2011;36(5):410-415.
23. Turunen V, Nyyssonen T, Miettinen H, et al. Lumbar instrumented posterolateral fusion in spondylolisthetic and failed back patients: a long-term follow-up study spanning 11-13 years. *Eur Spine J*. 2012;21(11):2140-2148.

# Oksipital Kondil Kırıkları İçin Öneriler

Dr. Bülent ÖNAL

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "occipital", "condyle" ve "fracture" anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. Değerlendirme sonucunda arama kriterlerine uygun bir rehber ve bir sistematik tarama bulunmuştur:

1. American Association of Neurological Surgeons (2013) (1)
2. Mushabi et al (2018) (2)

Bu rehberler arasından daha az güncel olmakla beraber, sistematik taramada yeni bir öneri olmadığından ve daha fazla detaya sahip olduğundan 2013 yılına ait rehber seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ RİSK FAKTÖRLERİ

Oksipital kondil kırığına sebep olan yaralanmalar trafik kazaları, düşme ve bisiklet-motorlu taşıt çarpışması gibi yüksek enerjili künt travmalar sonucunda olmaktadır. Kırıkların sınıflaması için Anderson & Montesano veya Tuli sınıflaması kullanılmaktadır (3,4).

## ■ TANI

Travma hastalarında doğru tanı hayati önem taşır. Oksipital kondil kırıklarında (OKK) klinik bulgular değişken olup oksipital hassasiyet hastaların çoğunda mevcuttur. Hastaların yaklaşık 3'te birinde nörolojik defisit yokken, 3'te birinde bilinç değişikliği, kalanında ise nörolojik defisit mevcuttur.

## Öneri

1. Oksipital kondil kırığı tanısı için BT önerilir (**Orta derece öneri/II**).
2. Kranioservikal ligamanların değerlendirilmesi için MRG önerilir (**Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** OKK'lı hastalara çekilen ve raporlanan direkt grafilerin sadece 3'ünde OKK tanımlanmıştır (5,6). Direkt grafinin sensitivitesi %1,4 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, BT ile tüm OKK'ların tespit edilebildiği anlaşılmış ve sensitivitesi %100 olarak hesaplanmıştır (1).

OKK'lı hastaların çoğu MR ile incelenmemiştir. MR çekilmiş olanların az bir kısmında tektoryal membran hasarı, prevertebral ve nuchal ligaman ödemi ve kanaması gibi ligaman hasarları ve hatta kırığın kendisi görülebilmıştır (1).

Bilinç değişikliği, oksipital ağrı ve/veya hassasiyet, kranioservikal hareketlerde kısıtlılık, alt kranyal sinir parezisi ve nörolojik defisit proksimal spinal kord hasarı açısından uyarıcı olmalı ve OKK'yi ekarte etmek için BT çekilmelidir (1).

## ■ TEDAVİ

### Öneri

1. Tüm OKK tiplerinde eksternal immobilizasyon önerilir. Bilateral OKK'ler için daha sıkı immobilizasyon sağlayan halo önerilir (**Zayıf öneri/III**).
2. Atlantoaksipital ligamentöz hasar veya instabilite kanıtı varsa, halo veya oksipitoservikal immobilizasyon önerilir (**Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Özellikle tedavi edilmeyenlerde olmak üzere OKK'lı hastalarda, tüm kırık tiplerinde ilerleyen dönemlerde alt kranyal sinir parezileri görülebilir (7). Eksternal servikal immobilizasyon (servikal korse veya halo) ile çoğu OKK vakasında (bilateral olanlar dâhil) alt kranyal sinir parezilerinde düzelme sağlanmıştır (8-11). Eşlik eden atlantoaksiyal kırıklarda, kranioservikal dizilimin bozulması durumunda, ligamentöz instabilitenin eşlik ettiği deplase fragman varlığında internal fiksasyon ve füzyon kullanılmış, beyinsapı basısı varlığında dekompresyon da eklenmiştir (12-14).

Eksternal servikal immobilizasyon (servikal korse veya halo) hemen hemen tüm OKK vakalarında kemiklerde yeterli kaynama/iyileşme ve alt kranyal sinir parezilerinde düzelme sağlamaktadır. İzole bilateral OKK vakalarında daha rijit eksternal immobilizasyon uygulanması önerilir. Eşlik eden oksipitoatlantal hasar varlığı

ğında, OKK tedavisinde unilateral veya bilateral olması-  
na bakılmadan -hasarın derecesine göre- cerrahi stabi-  
lizasyon (oksipitoservikal internal fiksasyon ve füzyon)  
veya halo kullanılabilir (1).

Diğer rehberlerin önerileri:

**Musbahi (2018) (2);**

**Öneriler**

Eksternal servikal immobilizasyon süresi 3 ay olma-  
lıdır.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Theodore N, Aarabi B, Dhall SS, et al. Occipital condyle fractures. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:106-113.
2. Musbahi O, Khan AHA, Anwar MO, Chaudery H, Ali AM, Montgomery AS. Immobilisation in occipital condyle fractures: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;173:130-139.
3. Anderson PA, Montesano PX. Morphology and treatment of occipital condyle fractures. *Spine*. 1988;13(7):731-736.
4. Tuli S, Tator CH, Fehlings MG, Mackay M. Occipital condyle fractures. *Neurosurgery*. 1997;41(2):368-376; discussion 376-367.
5. Jones DN, Knox AM, Sage MR. Traumatic avulsion fracture of the occipital condyles and clivus with associated unilateral atlantooccipital distraction. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1990;11(6):1181-1183.
6. Wani MA, Tandon PN, Banerji AK, Bhatia R. Collet-Sicard syndrome resulting from closed head injury: case report. *The Journal of trauma*. 1991;31(10):1437-1439.
7. Urculo E, Arrazola M, Arrazola M, Jr., Riu I, Moyua A. Delayed glossopharyngeal and vagus nerve paralysis following occipital condyle fracture. Case report. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(3):522-525.
8. Bozboga M, Unal F, Hepgul K, Izgi N, Turantan MI, Turker K. Fracture of the occipital condyle. Case report. *Spine*. 1992;17(9):1119-1121.
9. Legros B, Fournier P, Chiaroni P, Ritz O, Fusciardi J. Basal fracture of the skull and lower (IX, X, XI, XII) cranial nerves palsy: four case reports including two fractures of the occipital condyle--a literature review. *The Journal of trauma*. 2000;48(2):342-348.
10. Wasserberg J, Bartlett RJ. Occipital condyle fractures diagnosed by high-definition CT and coronal reconstructions. *Neuroradiology*. 1995;37(5):370-373.
11. Capuano C, Costagliola C, Shamsaldin M, Maleci A, Di Lorenzo N. Occipital condyle fractures: a hidden nosologic entity. An experience with 10 cases. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(8):779-784.
12. Hanson JA, Deliganis AV, Baxter AB, et al. Radiologic and clinical spectrum of occipital condyle fractures: retrospective review of 107 consecutive fractures in 95 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;178(5):1261-1268.
13. Maserati MB, Stephens B, Zohny Z, et al. Occipital condyle fractures: clinical decision rule and surgical management. *Journal of neurosurgery Spine*. 2009;11(4):388-395.
14. Maughan PH, Horn EM, Theodore N, Feiz-Erfan I, Sonntag VK. Avulsion fracture of the foramen magnum treated with occiput-to-c1 fusion: technical case report. *Neurosurgery*. 2005;57(3):E600; discussion E600.

# Servikal Spinal Travma İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleriyle birlikte 'cervical spine', 'spine', 'trauma', 'injury' 'spinal trauma', 'spinal injury' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. Kriterlerimiz eşliğinde değerlendirmeler sonucu aşağıda belirtilen rehber seçilmiştir:

1. American Association of Neurological Surgeons/ Congress of Neurological Surgeons (AANS/CNS) (2013) (1-17)

Konular ile ilgili rehberin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ İLK MÜDAHALE ve TRANSFER

### Öneriler

1. Servikal omurga veya spinal kord yaralanması olan veya servikal spinal yaralanmaya sebep olabilecek yaralanma mekanizmasına sahip olan tüm travma hastalarına, spinal immobilizasyonu önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
2. Potansiyel spinal yaralanması olan hastalara, olay yerinde tecrübeli acil tıp hizmetleri personeli tarafından triaj uygulanarak immobilizasyon ihtiyacının belirlenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
3. Uyanık, intoksikasyonu olmayan, ağrısız, anormal motor veya duyu muayenesi olmayan, genel değerlendirmesini etkileyebilecek başka bir yaralanması olmayan travma hastalarında, immobilizasyon önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
4. Sert servikal boyunluk ve travma tahtasına konulan destek blokları ile sabitleme, servikal omurga hareketini kısıtlamada etkilidir ve önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
5. Uzun süredir kullanılmakta olan kum torbaları ve bant ile omurga immobilizasyonu yetersizdir ve önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

6. Penetran travmalı hastalarda, gecikmiş resusitasyona bağlı mortalitede artışa sebep olduğundan, spinal immobilizasyon önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Potansiyel servikal omurga yaralanması olan hastaların ilk müdahalesindeki esas konu, yaralanmış omurgadaki patolojik hareketin nörolojik fonksiyonları bozma ihtimalidir. Son 30 yılda acil servislere getirilen spinal kord yaralanmalı hastaların nörolojik durumunda belirgin iyileşme olmuştur. 1970'lerde hastaların çoğu komplet nörolojik lezyonlar ile spinal travma merkezlerine gelirken, 1980'lerden sonra hastaların çoğu inkomplet lezyonlarla gelmeye başlamıştır (18).

Yakın zamanda, travmatik servikal omurga yaralanması hasarı düşük ihtimal olan hastalarda spinal immobilizasyon yapılması tartışılmaya başlanmıştır. Olay yerindeki her hastanın spinal immobilizasyona ihtiyaç duyması çok olası değildir. Bazı yazarlar, hastane öncesinde hasta seçimi için triaj sistemi geliştirmişlerdir (19,20).

Hastane öncesi dönemde potansiyel omurga yaralanmalı hastaların immobilizasyonu için pek çok cihaz geliştirilmiştir, ancak optimum cihaz henüz tanımlanmamıştır. Önerilen sistemler travma tahtası, sert servikal korse, yan destekler ve hastayla birlikte bunları travma tahtasına tespit etmek için bant veya kayışlardır (21).

## ■ KLİNİK DEĞERLENDİRME

### Öneriler

1. Akut spinal kord yaralanmalı hastaların değerlendirilmesi ve tedavisiyle ilgili klinisyenler için tercih edilecek nörolojik değerlendirme aracı olarak, American Spinal Injury Association (ASIA) spinal kord yaralanması nörolojik ve fonksiyonel sınıflandırma standartları önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
2. Spinal kord yaralanmalı hastaların değerlendirilmesi, tedavisi ve takibi ile ilgili klinisyenler için tercih edilecek fonksiyonel sonlanım değerlendirme aracı olarak, spinal kord bağımsızlık ölçeği 3 (Spinal Cord Independence Measure III) önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).



3. Spinal kord yaralanmalı hastalarda ağrı şiddeti, fizik fonksiyonlar ve emosyonel fonksiyonlar dâhil ağrıyı değerlendirmek için, International Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

**Kanıt:** Spinal kord yaralanmalı hastaları değerlendirmek için pek çok değerlendirme ölçeği kullanılmıştır. Kapalı kafa travması, ilaç etkileri, mekanik ventilasyon ve psikolojik faktörler hastaların doğru şekilde değerlendirilmesini engelleyebilir ve ilk başvuru anındaki değerlendirmenin güvenilirliğini azaltır (21). Spinal kord yaralanması sonrası fonksiyonel bozukluk, tek bir total ASIA motor skoru yerine ayrı ayrı alt ve üst ekstremitelerde ASIA motor skorları kullanıldığında daha iyi tanımlanabilmektedir (22). Benzer şekilde ayrı ayrı alt ve üst ekstremitelerde motor skorları prognozu öngörmede total ASIA motor skoruna göre daha az hata payına sahiptir (23). Bu potansiyel sorunlara rağmen, akut spinal kord yaralanmalı yetişkin hastalarda ASIA hâlen en tutarlı, güvenilir ve geçerli skorlama sistemidir.

Spinal Cord Independence Measure (SCIM) spesifik olarak spinal kord patolojisi olan hastalar için geliştirilmiştir (24). Son versiyonu olan SCIM III üzerinde detaylı şekilde çalışılmış ve spinal kord yaralanmalı hastalarda hem erken hem geç dönemde sensitif, spesifik, geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (25,26).

Spinal kord yaralanması sonrasında ağrı sık görülür. Nosiseptif veya nöropatik olabilir. Ayrıca çeşitli psikolojik ve psikososyal faktörlerden de etkilenebilir. Ağrıyı değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Ancak sözel ağrı tanımlarının, spinal kord yaralanması ile ilişkili farklı türdeki ağrıları tanımlamak için kullanılması zordur (2). Benzer yaralanma ve semptomları olan hastalar aynı ağrıyı farklı şekilde tanımlayabilir. 2008'de geliştirilen International Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set, farklı klinik senaryolarda, dillerde ve ülkelerde uygulanabilir şekilde tasarlanmıştır (27). Testin iç tutarlılığı mükemmel olarak saptanmıştır (28).

## ■ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

### Öneriler

1. Bilinci açık, asemptomatik, boyun ağrısı veya hassasiyeti olmayan, nörolojik muayenesi normal olan, tam değerlendirmeyi engelleyecek bir durum olmayan, fonksiyonel hareketleri yapabilen hastalarda servikal omurganın radyolojik değerlendirilmesi önerilmez. Bu hastalarda servikal görüntüleme yapmaksızın immobilizasyonun sonlandırılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

2. Bilinci açık, semptomatik hastada servikal omurganın yüksek kaliteli BT ile görüntülenmesi önerilir. Yüksek kaliteli servikal BT mevcut ise, 3 yönlü direkt grafi çekilmesi önerilmez. Yüksek kaliteli servikal BT mevcut değil ise 3 yönlü direkt grafi (anteroposterior, lateral, odontoid) önerilir. Direkt grafilerde şüpheli veya detaylı görüntülenemeyen bölgeler için bulgular BT ile desteklenmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

3. Bilinci açık, boyun ağrısı veya hassasiyeti olan, ama yüksek kaliteli BT veya 3 yönlü direkt grafileri normal olan hastalarda asemptomatik olana kadar servikal immobilizasyona devam edilmesi düşünülebilir. Normal ve yeterli dinamik fleksiyon-ekstansiyon grafileri görüldükten sonra veya yaralanmayı takiben 48 saat içinde normal MR görüntüleri elde edildikten sonra veya tedavi eden klinisyenin takdiri ile servikal immobilizasyon sonlandırılabilir (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri/III**).

4. Bilinci kapalı veya değerlendirme yapılamayan hastalarda yüksek kaliteli BT, ilk yapılması önerilen tetkiktir. Yüksek kaliteli servikal BT mevcut ise 3 yönlü direkt grafi çekilmesi önerilmez. Yüksek kaliteli servikal BT mevcut değil ise 3 yönlü direkt grafi (anteroposterior, lateral, odontoid) önerilir. Direkt grafilerde şüpheli veya detaylı görüntülenemeyen bölgeler için bulgular BT ile desteklenmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

5. Klinik yaralanma şüphesi yüksek ancak yüksek kaliteli BT tetkiki normal olan hastalarda, hastanın sonraki yönetiminin spinal yaralanma tanısı ve tedavisi konusunda eğitilmiş uzmanlarca yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).

6. Bilinci kapalı veya değerlendirme yapılamayan ve yüksek kaliteli BT veya 3 yönlü direkt grafileri normal olan hastalarda, asemptomatik olana kadar servikal immobilizasyona devam edilmesi düşünülebilir. Yaralanmayı takiben 48 saat içinde normal MR görüntüleri elde edildikten sonra veya tedavi eden klinisyenin takdiri ile servikal immobilizasyon sonlandırılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

7. Bilinci kapalı veya değerlendirme yapılamayan, yüksek kaliteli BT görüntülenmesi normal olan hastalarda dinamik görüntülemelerin katkısı çok azdır ve önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** AANS/CNS'nin 2002 rehberinde akut travma sonrasında bilinci açık asemptomatik hastalarda servikal görüntülemeye gerek olmadığı, diğer tüm hastalar için 3 yönlü servikal direkt grafiler önerilmiştir (3). 2009'da

Eastern Association for the Surgery of Trauma grubu ise BT'nin direkt grafilerden üstün olduğunu belirtmiştir. Ancak bu durum tanısaldan ziyade tedavi açısından (29). 2010'daki bir meta-analiz çalışmasında da nörolojik defisiti olmayan asemptomatik, hareket açıklığı tam olan hastalarda görüntülemeye gerek olmadan servikal immobilizasyonun sonlandırılabilceği belirtilmiştir (30).

Yapılan birçok çalışmada akut travma sonrasında servikal omurganın değerlendirmesinde BT'nin direkt grafilerden daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (31-33). Ek olarak, BT görüntüleme –kısa vadede maliyeti daha fazla olsa da- direkt grafilere göre daha hızlı elde edilebilmekte ve ek görüntüleme ihtiyacını azaltmaktadır (34,35).

Bilinci kapalı veya değerlendirme yapılamayan hastalarda servikal omurganın değerlendirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır. Yüksek kaliteli BT, bu hasta grubunda da direkt grafilerden daha doğru bilgi vermektedir. Dinamik grafiler de güvenli olmakla beraber BT veya standart direkt grafilere önemli bir katkısı olmamaktadır (36,37).

Çeşitli çalışmalarda MR ile BT'de görüntülenemeyen yaralanmalar ortaya konabilmişse de hâlen servikal omurga instabilitesi veya ligamentöz yaralanma için altın standart görüntüleme yöntemi mevcut değildir (20,38,39).

### ■ SERVİKAL OMURGA KIRIK/ DİSLOKASYONLARININ ERKEN DÖNEM KAPALI REDÜKSİYONU

#### Öneriler

1. Bilinci açık hastada servikal anatomik diziliminin restore edilmesi amacıyla, servikal omurga kırık/dislokasyonlarına kraniyoservikal traksiyon ile erken dönemde kapalı redüksiyon yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. Ayrıca rostral yaralanması olan hastalarda kapalı redüksiyon önerilmez (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri/III**).
3. Servikal omurga kırık dislokasyonu olan hastaların, bozuk mental durum nedeniyle değerlendirilememesi durumunda veya başarısız kapalı redüksiyon sonrası, anterior veya posterior cerrahi öncesinde MR ile değerlendirilmesi önerilir. Servikal omurga kırık dislokasyon hastalarında redüksiyon öncesi çekilecek MR, faset subluksasyon yaralanması olan hastaların 1/3-1/2'sinde hasar görmüş veya herniye olmuş intervertebral diskleri gösterir. Bu bulgular bilinci açık

hastada kapalı redüksiyon sonrası sonucu etkilemez ve bu nedenle redüksiyon öncesi MR kullanımı kesin değildir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

### ■ KARDİYOPULMONER YAKLAŞIM

#### Öneriler

1. Akut servikal kord yaralanmalı hastaların, yoğun bakım veya benzer şekilde monitörize izlenebileceği yerde takibi önerilir (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri/III**).
2. Akut servikal kord yaralanması sonrasında kardiyovasküler disfonksiyon veya solunum yetmezliğini saptamak için, kardiyak, hemodinamik ve respiratuar izleme cihazlarının kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Spinal kord yaralanmasında hipotansiyonun (sistolik kan basıncı 90mmHg altı) mümkün olduğunca ve hızlı bir şekilde düzeltilmesi önerilir önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
4. Akut spinal kord yaralanmasını takip eden 7 gün boyunca, ortalama arteriyel kan basıncının 85-90mmHg arasında tutulması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Özellikle servikal bölge olmak üzere, travmatik spinal kord yaralanmalarından sonra solunum yetmezliği ve kardiyovasküler disfonksiyon sıklıdır (40,41). İnsanlar üstünde henüz gösterilmemiş olsa da laboratuvar çalışmaları hipotansiyonun akut spinal kord yaralanmasını takiben spinal kord kan akımı ve perfüzyonunu azaltarak sekonder hasara yol açtığını göstermiştir (42,43). Kan basıncının yakından takip edilip hızlı ve agresif volüm replasmanı ile takip edilmesi neticesinde nörolojik sonuçlarda iyileşme gözlenmektedir (44,45).

### ■ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

#### Öneriler

1. Akut spinal kord yaralanması tedavisi için metilprednizolon (MP) verilmesi önerilmez. MP kullanmayı düşünen klinisyenlerin ilacın, bu uygulama için FDA onayı olmadığını bilmeleri gerekir. Akut spinal kord yaralanması durumunda MP'nin yararını gösteren birinci veya ikinci seviye tıbbi kanıt yoktur. Farklı üçüncü sınıf kanıtlar şans veya seçim biasına bağlanabilecek tutarsız etkiler bildirmektedir. Ancak, yüksek doz steroidlerin ölüm dâhil zararlı yan etkileri olduğunu gösteren bir, iki ve üçüncü dereceden kanıtlar mevcuttur (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

2. Akut spinal kord yaralanması tedavisi için GM-1 gangliozid verilmesi önerilmez (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).

## ■ ATLANTO-OKSİPİTAL DİSLOKASYON YARALANMALARI

### Tanı

### Öneriler

1. Atlanto-oksipital dislokasyon şüphesi olan çocuklarda, kondil-C1 aralığının BT ile değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
2. Klinik veya radyolojik olarak atlanto-oksipital dislokasyon şüphesi varsa, kraniyoservikal bileşkenin BT ile değerlendirilmesi önerilir. BT'de kondil-C1 mesafesi, pediatrik yaş grubunda, tüm radyodiagnostik parametreler içinde atlanto-oksipital dislokasyon açısından en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip parametredir. Kondil-C1 mesafesinin erişkinlerde kullanımı bildirilmemiştir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Atlanto-oksipital dislokasyon için lateral direkt servikal grafi önerilir. Lateral grafide atlanto-oksipital dislokasyon için radyolojik ölçüm yapılacaksa basion aksial mesafesi-basion dental mesafesi önerilir. Tanısal olmayan bir direkt grafide üst servikal bölgede prevertebral yumuşak doku şişliği varlığı atlanto-oksipital dislokasyonu ekarte ettirmek için BT gerektirir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Gerekli landmarkların lateral grafide seçilebildiği atlanto-oksipital dislokasyon vakalarında basion aksial mesafesi-basion dental mesafesi yüksek spesifiteye sahiptir ve lateral grafide bakılan parametreler içinde en güvenilir olanıdır (46,47). Öte yandan, koronal planda rekonstrükte edilmiş Servikal BT, atlanto-oksipital dislokasyonu tespit etmede gerek sensitivite gerek spesifite açısından lateral grafiyerdeki ölçümlerden üstündür (48).

### Tedavi

### Öneriler

1. Çeşitli yöntemlerden biri kullanılarak, internal fiksasyon ve füzyon ile tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. Atlanto-oksipital dislokasyonlu hastalarda traksiyon önerilmez. Traksiyon %10 oranında nörolojik kötüleşme ile ilişkilidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Cerrahi tedavi edilmeyen atlanto-oksipital dislokasyonların yaklaşık yarısı kötüleşmektedir. Traksiyon uygulananlarda ise %10 oranında nörolojik kötüleşme görülmektedir. İnternal fiksasyon ve oksipitoservikal füzyon yapılan hastaların büyük çoğunluğunda ise düzelme gözlenmektedir (7).

## ■ YETİŞKİNLERDE İZOLE ATLAS KIRIKLARI

### Öneriler

1. İzole atlas kırıklarının, kırığın tipine ve transvers atlantal ligamanın bütünlüğüne göre tedavi edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. Transvers atlantal ligamanın sağlam olduğu izole atlas kırıklarında, servikal immobilizasyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Transvers atlantal ligaman bütünlüğünün bozulduğu izole atlas kırıklarında servikal immobilizasyon veya cerrahi fiksasyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Atlas kırıklarında üzerinde durulan nokta transvers atlantal ligaman bütünlüğüne atfedilen önemdir. Dickman ve arkadaşları, MR'da spence kuralına göre stabil olması beklenen hastalarda da ligaman hasarının olabildiğini bildirmiştir. Tedavinin MR bulgularına göre belirlenmesi önerilmiş, sadece ligaman hasarında erken cerrahi fiksasyon, avülsiyon kırığı durumunda eksternal immobilizasyon önerilmiştir (49). Ancak MR öncesi dönemde pek çok atlas kırığı gerek servikal korse gerek halo ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir (50,51).

## ■ YETİŞKİNLERDE İZOLE AKSİS KIRIKLARI

### Odontoid Kırıkları

### Öneriler

1. 50 yaş ve üstündeki hastalarda tip 2 odontoid kırıkları için, cerrahi stabilizasyon ve füzyonun değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
2. Nondeplase tip 1, 2 ve 3 odontoid kırıklarında öncelikle eksternal servikal immobilizasyon önerilir. Tip 1 ve tip 3'e kıyasla tip 2'de daha az iyileşme oranları bildirilmiştir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. 5mm ve üstünde dens deplasmanı, kırıkta parçalanma olan ve/veya eksternal immobilizasyon ile kırık dizilimi düzeltilemeyen tip 2 ve 3 odontoid kırıklarda cerrahi stabilizasyon ve füzyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

4. Cerrahi stabilizasyona karar verilirse, anterior veya posterior teknikler kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Odontoid kırıkları için ilk ortaya atılan Anderson-D'Alonso sınıflaması daha sonra Hadley tarafından modifiye edilmiştir (52,53).

Hiç tedavi uygulanmayan tip 2 ve 3 kırıklı hastalarda iyileşme ve kaynama olmadığı görülmüştür (54). Traksiyon, servikal korse, halo immobilizasyon ile her üç kırık tipinde iyileşme sağlanabilmekte olup en başarılı sonuçlar tip 1'de, en az başarı ise tip 2'de elde edilmektedir (54-57). Tip 2 kırıklarda densin >6mm deplasmanı ve ileri yaş artmış kaynamama oranı ile ilişkili bulunmuştur (57,58).

Cerrahi tedavi olarak gerek anterior gerek posterior yaklaşımla başarılı füzyon oranları yakalanabilmektedir. Ancak posterior yaklaşımlarda füzyon kırık hattından daha çok posterior cerrahi bölgesinde olmaktadır (59,60).

#### **Aksisin Travmatik Spondilolistezisi (Asılmış Adam Kırığı)**

##### **Öneriler**

1. Aksisin travmatik spondilolistezisinde öncelikle eksternal immobilizasyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. C2'nin C3 üzerinde fazla açıldığı, C2-3 disk mesafesinin hasar gördüğü ve/veya eksternal immobilizasyon ile kırık diziliminin sağlanamadığı veya korunamadığı asılmış adam kırıklarında cerrahi stabilizasyon ve füzyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Asılmış adam kırıklarının öncelikli tedavisi cerrahi dışı yöntemler olup başarı oranları yüksektir (61). Traksiyonu takiben halo immobilizasyon ve servikal korse kullanılan yöntemlerdir. Ancak eksternal immobilizasyon her zaman kırık redüksiyonu ile mümkün olmamaktadır (62,63). Ayrıca halonun pin gevşemesi, enfeksiyon, kafatası kırığı, ağrı, zayıf hasta uyumu, solunum problemleri, pnömoni gibi komplikasyonları olabilmektedir (64). Erken cerrahi stabilizasyon ve füzyon ciddi C2-C3 instabilitesi olan vakalarda kullanılmaktadır (57).

#### **Aksis Cisim Kırıkları**

##### **Öneriler**

1. İzole aksis cisim kırıkları için eksternal immobilizasyon önerilir. Ağır ligamentöz hasar gibi olağan dışı durumlar ve/veya eksternal immobilizasyon ile

kırık diziliminin sağlanamadığı veya korunamadığı durumlarda cerrahi stabilizasyon ve füzyonun değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

2. Aksis cisim kırığında parçalanma varlığında vertebral arter, olası yaralanma açısından değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Aksis cisim kırıkları çok çeşitlilik gösterdiği ve nispeten az görüldüğü için tedavileri tartışmalıdır. Literatürde bildirilen vakaların çoğunda cerrahi dışı yöntemlerle başarılı kaynama elde edilmiştir (57,65). Transvers foramende kırık fragmanları olan cisim kırıklarında vertebral arter yaralanma riski artmaktadır (66).

#### **■ YETİŞKİNLERDE AKUT KOMBİNE ATLAS ve AKSİS KIRIKLARI**

##### **Öneriler**

1. Kombine atlas-aksis kırıklarında tedavi, temelde aksis kırığının özelliklerine göre belirlenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. C1-C2 kombine kırıklarının çoğunda eksternal immobilizasyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Atlantodental oranı 5mm ve üstünde olan C1-tip 2 odontoid kırıkları ve C2-C3 açılanması 11° üstünde olan C1-asılmış adam kırıkları cerrahi stabilizasyon ve füzyon açısından değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** C1-tip 2 odontoid kırıklarının tedavisinde traksiyonu takiben servikal immobilizasyon, servikal korse, halo, minerva, sternooksipital mandibular immobilizer başarılı şekilde kullanılmıştır (67-70). İnstabil olarak değerlendirilen kırıklar hem anterior hem posterior cerrahi stabilizasyon ve füzyon ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir (69,71).

C1-asılmış adam kırığının birlikteliği de çoğu olguda eksternal immobilizasyon ile tedavi edilmiştir (10). Fielding ve arkadaşları C2-C3 açılanmasının 11° üstünde olan olguları instabil kabul etmiştir (72).

C1-tip 3 odontoid kırıkları ve C1-C2 cisim kırıkları eksternal immobilizasyon ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir (10).



## ■ OS ODONTOİD

### Tanı

### Öneriler

1. Os odontoidi teşhis etmek ve değerlendirmek için, kraniyoservikal bileşkenin BT veya MR'ı olsun veya olmasın, servikal omurganın direkt (anteroposterior, ağız açık odontoid, lateral) ve dinamik fleksiyon-ekstansiyon lateral direkt grafileri önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Os odontoid sadece oksipitoservikal ağrı şeklinde bulgu verebildiği gibi miyelopati de eşlik edebilir. Bazen de vertebrobaziler iskemiye bağlı intrakraniyal semptom ve bulgularla ortaya çıkar (73). Çoğunlukla, direkt servikal grafiler tanı için yeterlidir. Dinamik grafiler C1-C2 instabilitesini ortaya çıkarmakla birlikte C1-C2 instabilitesi ile nörolojik durum ve miyelopati arasında ilişki bulunmamıştır (74-76). Ancak direkt servikal grafilerin bu konudaki sensitive ve spesifitesi bildirilmemiştir. BT ve MR gibi doğrulama tetkiklerinin kullanımı da netleşmemiştir.

### Tedavi

### Öneriler

1. Semptomu veya nörolojik bulgusu olmayan os odontoid hastalarına klinik ve radyolojik takip veya posterior C1-C2 internal fiksasyon ve füzyon önerilir.
2. Nörolojik semptomları, bulguları veya C1-C2 instabilitesi olan os odontoid hastalarına, posterior C1-C2 internal fiksasyon ve füzyon önerilir.
3. Katı C1-C2 internal fiksasyon sağlanamadığı sürece, posterior internal fiksasyon ve füzyona destek olarak postoperatif halo önerilir.
4. Redükte edilemeyen dorsal servikomedüller basısı ve/veya eşlik eden atlanto-oksipital instabilitesi olan os odontoid hastalarına, C1 laminektomi ilave edilerek veya edilmeyerek oksipitoservikal internal fiksasyon ve füzyon önerilir.
5. Redükte edilemeyen ventral servikomedüller basısı olan os odontoid hastalarına ventral dekompresyon önerilir.

**Kanıt:** C1-C2 instabilitesi olmayan hastalar cerrahi stabilizasyon ve füzyon yapmadan takip edilebilir (75). Ancak bu hastalarda ilerleyen dönemlerde instabilite ortaya çıkabilir (73). Miyelopati ve C1-C2 instabilitesi olan hastaların konservatif takibi mümkün olsa da çoğunlukla cerrahi tercih edilmektedir. Füzyon ve internal

fiksasyon birlikte kullanıldığında, gerektiğinde halo immobilizasyonun da eklenmesiyle, başarılı sonuçlar alınmaktadır (77,78).

## ■ SUBAKSİYAL SERVİKAL OMURGA YARALANMASI SINIFLAMA SİSTEMLERİ

### Öneriler

1. Spinal kord yaralanmalarında sınıflama sistemi olarak Subaxial Injury Classification (SLIC) ve şiddet skalasının kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
2. Spinal kord yaralanmalı hastalarda instabilitenin ve kırık paternlerinin kademelendirilmesi için sınıflama sistemi olarak, Cervical Spine Injury Severity Score (CSISS) kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
3. Güvenirliğinin düşük olmasından dolayı spinal kord yaralanmalarında görüntüleme yöntemlerindeki kemik ve yumuşak doku özelliklerini tanımlamak için, Harris subaksiyal omurga yaralanması sınıflamasının kullanılması önerilmez. Bu sistemi kullanan eski veya diğer çalışmaların karşılaştırması amacıyla daha güvenilir ölçeklerle beraber kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
4. Güvenirliğinin düşük olmasından dolayı servikal omurga ve spinal kord yaralanmalarında mekanik ve görüntüleme bulgularını tanımlamak için, Allen subaksiyal omurga yaralanması sınıflamasının kullanılması önerilmez. Zaten bu sınıflama sistemi yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** 1982'de Allen ve arkadaşları, kinetik enerjinin kırık ve dislokasyon ile sonuçlanmasının iki bağımsız değişkene, kaza anındaki yaralanma vektörü ve servikal omurganın postürü, bağlı olduğu kavramından hareketle bir sınıflama sistemi öne sürmüşlerdir. Bu sınıflamaya göre kırık ve dislokasyonlar 1) kompresif fleksiyon, 2) vertikal kompresyon, 3) distraktif fleksiyon, 4) kompresif ekstansiyon, 5) distraktif ekstansiyon ve 6) lateral fleksiyon olarak sınıflandırılmıştır. Her kategori kendi içinde şiddetine göre kademelendirilmiştir. Sınıf içi korelasyon katsayısı düşüktür (79). Bu ve detaylı yapısının karmaşıklığı sistemin yaygınlaşmasını zorlaştırmıştır.

1986'da yayınlanan Harris sınıflamasında yaralanma tipleri ana kuvvet vektörlerine göre sınıflanmıştır. Bu sistem de Allen gibi detaylı, karmaşık ve sınıf içi korelasyon katsayısı düşüktür (79,80).

SLIC 2007'de geliştirilmiş olup morfoloji, diskoligamentöz kompleks ve nörolojik muayene olmak üzere 3 parametrenin ağırlıklı skorlamasına dayanmaktadır. Kırık veya kırık/dislokasyon morfolojisi rekonstrükte edilmiş servikal BT ile, ligamentöz yaralanma MR veya dolaylı olarak BT ile değerlendirilir. SLIC puanlamasının nihai hedefi cerrahi girişim için eşik değerin saptanmasıdır (81). Kısmen geçerliliği gösterilmiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (12).

Yine 2007'de instabilitenin kademelendirilmesi, skorlanması ve yeni sınıflamalarda göz önüne alınmasını hedefleyen CSISS sistemi geliştirildi. Bu sistem kırık patternini ve stabiliteyi ayrıntılı bir şekilde analiz etmekte ve tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olabilmektedir. Ancak sistem karmaşıktır ve bu durum gündelik uygulamaya girmesini zorlaştırabilir (82).

## ■ SUBAKSİYAL SERVİKAL OMURGA YARALANMALARININ TEDAVİSİ

### Öneriler

1. Subaksiyal servikal kırık veya dislokasyonların açık veya kapalı yöntemle redüksiyonu önerilir. Amaç spinal kordun dekompresyonu/spinal kanalın restore edilmesidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. Erken dönemde hasta mobilizasyonu ve rehabilitasyonunu sağlamak için, internal veya eksternal fiksasyon ile stabil immobilizasyon yapılması önerilir. Cerrahi tedaviye karar verilirse, spinal kordun dekompresyonu için belirli bir cerrahi yaklaşım gerekemeyen hastalarda anterior ya da posterior fiksasyon ve füzyon kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Daha fazla tedavi seçeneği yoksa/uygun değilse, subaksiyal servikal kırık veya dislokasyonların tedavisinde traksiyon altında uzun dönem yatak istirahati önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
4. Travma sonrasında (minör travmalar dâhil) ankilozan spondilit hastalarında rutin BT ve MR kullanımı önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
5. Cerrahi stabilizasyon gerektiren ankilozan spondilit hastalarında, uzun segment posterior enstrümantasyon ve füzyon veya kombine anterior posterior yaklaşım önerilir. Tek başına anterior enstrümantasyon ve füzyon uygulamaları bu hastalarda %50 oranında başarısızlıkla sonuçlanmaktadır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Unilateral faset yaralanmalarında geniş bir spektruma dağılmış mekanik instabilite olabilmektedir. Anterior ve posterior ligamanlar, faset kapsülü ve interspinöz ligamandan üçünün hasarı durumunda konservatif tedavinin başarısız olduğu bildirilmiştir (83). Ayrıca intakt lateral mass mutlak yüksekliğinin %40'ından fazlasını içeren veya 1cm'den yüksek kırık içeren durumlarda konservatif tedavinin başarısız olma ihtimali artmaktadır (84). Halo immobilizasyon sonrasında fonksiyonel sonuçlar cerrahiye benzer olmakla birlikte cerrahide ortalama kifoz açısı daha düşük olmaktadır (85).

Anterior yaklaşımlarda hastaya pozisyon vermek güvenli ve kolaydır. Cerrahi diseksiyon belirli doku planları boyunca yapılır ve iyatrojenik kas yaralanması çok azdır. Spinal kordun ventral dekompresyonu doğrudan gözlemlenerek yapılabilir (13). Anterior füzyon postoperatif stabilite sağlanmasında yetersiz olabileceği belirtilse de füzyon oranları %88'in üzerindedir ve geçici nörolojik defisit, geçici disfaji ve yaklaşık %20 hastada kalıcı boyun ağrısı gelişebilmektedir (86,87). Faset kırığı, endplate kırığı ve C6-C7 yaralanması tedavinin başarısızlığı açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (88).

Posterior enstrümantasyonun ise daha üstün biyomekaniği ve faset dislokasyonlarının açık redüksiyonuna izin vermesi avantajları olarak değerlendirilmektedir (13). Posterior enstrümantasyon komplikasyonlarının da stabilizasyon sağlama oranı yüksek, başarısızlık ve komplikasyon oranları düşüktür (89,90).

Anterior-posterior kombine yaklaşımın anterior yaklaşıma kıyasla kaynama, komplikasyon, radyolojik veya nörolojik sonuç bakımından farklılığı saptanmamıştır (91).

Ankilozan spondilit hastalarında subaksiyal servikal omurga yaralanmalarının tedavisi zorluklar içermektedir. Bu hasta grubunda minör travmalar dahi kırığa sebep olabilmektedir. Uzun segment posterior veya kombine anterior-posterior enstrümantasyon başarılı sonuçlar verirken sadece anterior enstrümantasyon yapılarındaki yaklaşık yarısında enstrümantasyon yetmezliği gelişmektedir (92,93).

## ■ AKUT TRAVMATİK SANTRAL KORD SENDROMU

### Öneriler

1. Özellikle ağır nörolojik defisiti olanlar olmak üzere, akut travmatik santral kord sendromlu hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

2. Spinal kord perfüzyonunu artırmak için, yaralanma sonrası ilk hafta kardiyak, hemodinamik ve solunum monitörizasyonu ile ortalama kan basıncının 85-90mmHg aralığında tutulmasını da içeren tıbbi tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Kırık-dislokasyon yaralanmalarının erken redüksiyonu önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
4. Bası altındaki spinal kordun, özellikle bası fokal ve anteriorda ise, cerrahi dekompresyonu önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Akut travmatik santral kord sendromu (ATSKS), üst ekstremitelerin alt ekstremitelerden daha güçsüz olduğu (en az 10 ASIA motor skoru), sensoryel sistemi ve mesane fonksiyonunu değişik oranlarda içeren inkomplet spinal kord yaralanmasıdır (14).

ATSKS tedavisi temelde medikaldir. Cerrahi dekompresyon zamanlaması tartışmalıdır. İlk 24 saat içinde yapılan cerrahi dekompresyonun 1 yıl sonunda daha fazla iyileşmeyle ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi, cerrahinin konservatif tedaviye göre daha iyi sonuç verdiğini, ancak cerrahi zamanlamanın sonuca etkisi olmadığını belirten çalışmalar da yayınlanmıştır (94,95).

#### **SCIWORA (Radyolojik anormallik olmaksızın, spinal kord yaralanması)**

##### **Tanı Önerileri**

1. Sciwora hastasında şüpheli nörolojik yaralanma bölgesinin MR1 önerilir (**Zayıf öneri/III**).
2. Tüm spinal kolonun radyolojik taraması önerilir (**Zayıf öneri/III**).
3. Akut ya da takipte fleksiyon/ekstansiyon grafisi önerilir (**Zayıf öneri/III**).
4. Değerlendirmede spinal anjiyografi veya miyelografi önerilmez (**Zayıf öneri**)

##### **Tedavi**

1. Yaralı spinal segmentin 12 hafta eksternal immobilizasyonu önerilir, fleksiyon/ekstansiyonda stabil saptananlarda immobilizasyon erken sonlandırılır (**Zayıf öneri**).
2. 6 ay süre ile yüksek riskli aktivitelerden kaçınılması önerilir (**Zayıf öneri**).

#### **■ NONPENETRAN SERVİKAL TRAVMALARDA VERTEBRAL ARTER YARALANMALARI**

##### **Tanı Önerileri**

1. Şüpheli vertebral arter yaralanması (VAY) için modifiye Denver Screening Criteria'yı karşılayan künt travmalı uygun hastalar için, tarama yöntemi olarak BT anjiyografi önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
2. Künt travmalı uygun hastalar için endovasküler tedavi ihtimali varsa, VAY tanısı için konvansiyonel kateter anjiyografi önerilir ve BT anjiyonun olmadığı durumlarda uygulanabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
3. Komplet spinal kord yaralanması veya vertebra subluksasyon yaralanması olan künt travmalı hastalarda, VAY tanısı için MR önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Anjiyografi VAY tanısı için kabul görmüş altın standart yöntemdir (15). Transvers foramen kırığı, faset dislokasyonu ve subluksasyon VAY şüphesi için anlamlı parametrelerdir (96). BT anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi karşılaştırıldığında BT anjiyografini servikal vasküler yaralanmaların tanısında %99,3 oranında doğruluk payı olduğu tespit edilmiştir (97). Ayrıca BT anjiyografi, kateter anjiyografiye göre noninvazif, kolay erişilebilir ve uygulanabilir ve daha az risklidir (15).

##### **Tedavi**

##### **Öneriler**

1. VAY hastalarının tedavi seçiminde (antikoagülasyon tedavisi, antiplatelet tedavi veya sadece gözlem) hastanın vertebral arter yaralanması, eşlik eden diğer yaralanmalar ve kanama riski göz önüne alınarak, hastaya göre belirlenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).
2. VAY tedavisinde endovasküler tedavinin yeri henüz tanımlanmamıştır, bu nedenle bu konuda öneride bulunulamamaktadır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Travmatik VAY posterior dolaşım distalinde iskemi veya inmeye sebep olabilir. İnme insidansı ile VAY şiddeti arasında ilişki yoktur (98). VAY ile ilişkili inmelerin çoğu yaralanma anında olup ilk değerlendirme tetkiklerde tespit edilmektedir.

Antikoagülan, antiplatelet ve tedavisiz izlenen hastalar karşılaştırıldığında 2 yıllık süre içinde inme ve iskemi açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir, ancak heparin kullananlarda kanama riski artmaktadır (99-101).

### ■ SERVİKAL SPİNAL KORD TRAVMALI HASTALARDA DERİN VEN TROMBOZU ve TROMBOEMBOLİZM

#### Profilaksi

#### Öneriler

1. Spinal kord yaralanmasına bağlı ağır motor defisiti olan hastalarda, venöz tromboembolizm profilaksisi önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
2. Profilaktik tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin veya çeşitli tedavi kombinasyonlarının kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
3. Profilaktik tedavide düşük doz heparin ile pnömotik kompresyon çorapları veya elektrik stimülasyonunun birlikte kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**).
4. Tek başına düşük doz heparin profilaktik tedavi olarak önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
5. Tek başına oral antikoagülan profilaktik tedavi olarak önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
6. Venöz tromboembolizm profilaksisinin erken dönemde (72 saatten önce) başlanması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
7. Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizm (PTE) için 3 ay profilaktik tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
8. Vena kava filtreleri rutin profilaktik tedavide önerilmez, fakat antikoagülan tedavisi başarısız olan veya antikoagülasyon ve/veya mekanik cihazların kullanılmadığı seçili bir hasta popülasyonu için önerilebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Spinal kord yaralanması sonrasında tromboembolik komplikasyonlara yönelik profilaktik tedavide medikal yatakların, düşük doz heparin ve elektrik stimülasyonu, pnömotik kompresyon cihazları, düşük molekül ağırlıklı heparin etkili bulunmuştur (102-105). Düşük doz heparinin bir diğer avantajı kanama komplikasyonlarının daha az olmasıdır (105). Düşük doz heparin profilakside tek başına yeterli değildir (106,107).

Venöz tromboembolizm olaylarının büyük çoğunluğu yaralanmayı takiben ilk 2-3 ay içinde gerçekleşmektedir (108). Uzun süreli profilaktik antikoagülan tedaviler risksiz değildir ve kanama komplikasyonları görülebilmektedir (109).

#### Tanı

#### Öneriler

1. Spinal kord yaralanması olan hastalarda DVT tanısı için Duplex Doppler ultrasonografi, impedans pletismografi, venöz oklüzyon pletismografi, venografi ve klinik muayene önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** DVT tanısı için çeşitli yöntemler denenmiştir. Venografi en doğru olarak kabul edilmekle birlikte invaziftir, her hastaya uygulanamaz ve intrinsik morbidite ile ilişkilidir. Duplex Doppler ultrasonografi, impedans pletismografi, venöz oklüzyon pletismografi ve klinik muayene noninvazif yöntemler olup sensitiviteyi yaklaşık %90 civarındadır (16).

### ■ SPİNAL KORD YARALANMASINDA NÜTRİSYON DESTEĞİ

#### Öneriler

1. Spinal kord yaralanmalı hastaların kalori ihtiyacını belirlemek için en uygun yöntem indirekt kalorimetridir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/II**).
2. Spinal kord yaralanmalı hastalara beslenme desteğinin en kısa sürede başlanması önerilir. Akut spinal kord yaralanmalı hastada erken başlanan enteral nütrisyon (72 saatten önce) güvenli olmakla beraber nörolojik sonuç, hastanede yatış süresi ve komplikasyon insidansını etkilediği gösterilmemiştir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**).

**Kanıt:** Travmatik yaralanmalar sonrasındaki hospitalizasyon sürecinde hastanın enerji ihtiyacını saptamak için yaygın kullanılan en iyi yöntem indirekt kalorimetridir (110).

### ■ KAYNAKLAR

1. Theodore N, Hadley MN, Aarabi B, et al. Prehospital cervical spinal immobilization after trauma. Neurosurgery. 2013;72 Suppl 2:22-34.
2. Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, et al. Clinical assessment following acute cervical spinal cord injury. Neurosurgery. 2013;72 Suppl 2:40-53.



3. Ryken TC, Hadley MN, Walters BC, et al. Radiographic assessment. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:54-72.
4. Gelb DE, Hadley MN, Aarabi B, et al. Initial closed reduction of cervical spinal fracture-dislocation injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:73-83.
5. Ryken TC, Hurlbert RJ, Hadley MN, et al. The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:84-92.
6. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:93-105.
7. Theodore N, Aarabi B, Dhall SS, et al. The diagnosis and management of traumatic atlanto-occipital dislocation injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:114-126.
8. Ryken TC, Aarabi B, Dhall SS, et al. Management of isolated fractures of the atlas in adults. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:127-131.
9. Ryken TC, Hadley MN, Aarabi B, et al. Management of isolated fractures of the axis in adults. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:132-150.
10. Ryken TC, Hadley MN, Aarabi B, et al. Management of acute combination fractures of the atlas and axis in adults. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:151-158.
11. Rozzelle CJ, Aarabi B, Dhall SS, et al. Os odontoideum. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:159-169.
12. Aarabi B, Walters BC, Dhall SS, et al. Subaxial cervical spine injury classification systems. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:170-186.
13. Gelb DE, Aarabi B, Dhall SS, et al. Treatment of subaxial cervical spinal injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:187-194.
14. Aarabi B, Hadley MN, Dhall SS, et al. Management of acute traumatic central cord syndrome (ATCCS). *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:195-204.
15. Harrigan MR, Hadley MN, Dhall SS, et al. Management of vertebral artery injuries following non-penetrating cervical trauma. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:234-243.
16. Dhall SS, Hadley MN, Aarabi B, et al. Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:244-254.
17. Dhall SS, Hadley MN, Aarabi B, et al. Nutritional support after spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:255-259.
18. Gunby I. New focus on spinal cord injury. *JAMA*. 1981;245(12):1201-1206.
19. Domeier RM, Evans RW, Swor RA, Rivera-Rivera EJ, Frederiksen SM. Prehospital clinical findings associated with spinal injury. *Prehosp Emerg Care*. 1997;1(1):11-15.
20. Brown LH, Gough JE, Simonds WB. Can EMS providers adequately assess trauma patients for cervical spinal injury? *Prehosp Emerg Care*. 1998;2(1):33-36.
21. Alexander R, Proctor H, American College of Surgeons CoT. Advanced Trauma Life Support Program for Physicians: ATLS. Chicago, IL: American College of Surgeons; 1993.
22. Marino RJ, Graves DE. Metric properties of the ASIA motor score: subscales improve correlation with functional activities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(11):1804-1810.
23. Graves DE, Frankiewicz RG, Donovan WH. Construct validity and dimensional structure of the ASIA motor scale. *J Spinal Cord Med*. 2006;29(1):39-45.
24. Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM-spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord*. 1997;35(12):850-856.
25. Anderson K, Aito S, Atkins M, et al. Functional recovery measures for spinal cord injury: an evidence-based review for clinical practice and research. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(2):133-144.
26. Itzkovich M, Gelernter I, Biering-Sorensen F, et al. The Spinal Cord Independence Measure (SCIM) version III: reliability and validity in a multi-center international study. *Disability and rehabilitation*. 2007;29(24):1926-1933.
27. Widerstrom-Noga E, Biering-Sorensen F, Bryce T, et al. The international spinal cord injury pain basic data set. *Spinal Cord*. 2008;46(12):818-823.
28. Jensen MP, Widerstrom-Noga E, Richards JS, Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Cardenas DD. Reliability and validity of the International Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set items as self-report measures. *Spinal Cord*. 2010;48(3):230-238.
29. Como JJ, Diaz JJ, Dunham CM, et al. Practice management guidelines for identification of cervical spine injuries following trauma: update from the eastern association for the surgery of trauma practice management guidelines committee. *J Trauma*. 2009;67(3):651-659.
30. Anderson PA, Muchow RD, Munoz A, Tontz WL, Resnick DK. Clearance of the asymptomatic cervical spine: a meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2010;24(2):100-106.
31. Holmes JE, Akkinipalli R. Computed tomography versus plain radiography to screen for cervical spine injury: a meta-analysis. *J Trauma*. 2005;58(5):902-905.
32. Griffen MM, Frykberg ER, Kerwin AJ, et al. Radiographic clearance of blunt cervical spine injury: plain radiograph or computed tomography scan? *J Trauma*. 2003;55(2):222-226; discussion 226-227.
33. Schenarts PJ, Diaz J, Kaiser C, Carrillo Y, Eddy V, Morris JA, Jr. Prospective comparison of admission computed tomographic scan and plain films of the upper cervical spine in trauma patients with altered mental status. *J Trauma*. 2001;51(4):663-668; discussion 668-669.
34. Daffner RH. Cervical radiography for trauma patients: a time-effective technique? *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(5):1309-1311.
35. Blackmore CC. Evidence-based imaging evaluation of the cervical spine in trauma. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13(2):283-291.
36. Padayachee L, Cooper DJ, Irons S, et al. Cervical spine clearance in unconscious traumatic brain injury patients: dynamic flexion-extension fluoroscopy versus computed tomography with three-dimensional reconstruction. *J Trauma*. 2006;60(2):341-345.
37. Spiteri V, Kotnis R, Singh P, et al. Cervical dynamic screening in spinal clearance: now redundant. *J Trauma*. 2006;61(5):1171-1177; discussion 1177.

38. Davis JW, Kaups KL, Cunningham MA, et al. Routine evaluation of the cervical spine in head-injured patients with dynamic fluoroscopy: a reappraisal. *J Trauma*. 2001;50(6):1044-1047.
39. Muchow RD, Resnick DK, Abdel MP, Munoz A, Anderson PA. Magnetic resonance imaging (MRI) in the clearance of the cervical spine in blunt trauma: a meta-analysis. *J Trauma*. 2008;64(1):179-189.
40. Gschaedler R, Dollfus P, Mole JP, Mole L, Loeb JP. Reflections on the intensive care of acute cervical spinal cord injuries in a general traumatology centre. *Paraplegia*. 1979;17(1):58-61.
41. Hachen HJ. Idealized care of the acutely injured spinal cord in Switzerland. *J Trauma*. 1977;17(12):931-936.
42. Piepmeier JM, Lehmann KB, Lane JG. Cardiovascular instability following acute cervical spinal cord trauma. *Cent Nerv Syst Trauma*. 1985;2(3):153-160.
43. Reines HD, Harris RC. Pulmonary complications of acute spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 1987;21(2):193-196.
44. Levi L, Wolf A, Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery*. 1993;33(6):1007-1016; discussion 1016-1007.
45. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg*. 1997;87(2):239-246.
46. Harris JH, Jr., Carson GC, Wagner LK, Kerr N. Radiologic diagnosis of traumatic occipitovertebral dissociation: 2. Comparison of three methods of detecting occipitovertebral relationships on lateral radiographs of supine subjects. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(4):887-892.
47. Wholey MH, Bruwer AJ, Baker HL, Jr. The lateral roentgenogram of the neck; with comments on the atlanto-odontoid-basion relationship. *Radiology*. 1958;71(3):350-356.
48. Pang D, Nemzek WR, Zovickian J. Atlanto-occipital dislocation--part 2: The clinical use of (occipital) condyle-C1 interval, comparison with other diagnostic methods, and the manifestation, management, and outcome of atlanto-occipital dislocation in children. *Neurosurgery*. 2007;61(5):995-1015; discussion 1015.
49. Dickman CA, Sonntag VK. Injuries involving the transverse atlantal ligament: classification and treatment guidelines based upon experience with 39 injuries. *Neurosurgery*. 1997;40(4):886-887.
50. Sherk HH, Nicholson JT. Fractures of the atlas. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;52(5):1017-1024.
51. Fowler JL, Sandhu A, Fraser RD. A review of fractures of the atlas vertebra. *J Spinal Disord*. 1990;3(1):19-24.
52. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. 1974. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(9):2081.
53. Hadley MN, Browner CM, Liu SS, Sonntag VK. New subtype of acute odontoid fractures (type IIA). *Neurosurgery*. 1988;22(1 Pt 1):67-71.
54. Clark CR, White AA, 3rd. Fractures of the dens. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(9):1340-1348.
55. Traynelis VC. Evidence-based management of type II odontoid fractures. *Clin Neurosurg*. 1997;44:41-49.
56. Julien TD, Frankel B, Traynelis VC, Ryken TC. Evidence-based analysis of odontoid fracture management. *Neurosurg Focus*. 2000;8(6):e1.
57. Greene KA, Dickman CA, Marciano FF, Drabier JB, Hadley MN, Sonntag VK. Acute axis fractures. Analysis of management and outcome in 340 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(16):1843-1852.
58. Platzer P, Thalhammer G, Sarahrudi K, et al. Nonoperative management of odontoid fractures using a halothoracic vest. *Neurosurgery*. 2007;61(3):522-529; discussion 529-530.
59. Maiman DJ, Larson SJ. Management of odontoid fractures. *Neurosurgery*. 1982;11(6):820.
60. Moon MS, Moon JL, Sun DH, Moon YW. Treatment of dens fracture in adults: A report of thirty-two cases. *Bull Hosp Jt Dis*. 2006;63(3-4):108-112.
61. Levine AM, Edwards CC. The management of traumatic spondylolisthesis of the axis. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(2):217-226.
62. Francis WR, Fielding JW, Hawkins RJ, Pepin J, Hensinger R. Traumatic spondylolisthesis of the axis. *J Bone Joint Surg Br*. 1981;63-B(3):313-318.
63. Govender S, Charles RW. Traumatic spondylolisthesis of the axis. *Injury*. 1987;18(5):333-335.
64. Majercik S, Tashjian RZ, Biffi WL, Harrington DT, Cioffi WG. Halo vest immobilization in the elderly: a death sentence? *J Trauma*. 2005;59(2):350-356; discussion 356-358.
65. Benzel EC, Hart BL, Ball PA, Baldwin NG, Orrison WW, Espinosa M. Fractures of the C-2 vertebral body. *J Neurosurg*. 1994;81(2):206-212.
66. Ding T, Maltenfort M, Yang H, et al. Correlation of C2 fractures and vertebral artery injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(12):E520-524.
67. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, Kanis JA, Orwoll E. Bone fragility in men--where are we? *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(11):1577-1583.
68. Esses S, Langer F, Gross A. Fracture of the atlas associated with fracture of the odontoid process. *Injury*. 1981;12(4):310-312.
69. Dickman CA, Hadley MN, Browner C, Sonntag VK. Neurosurgical management of acute atlas-axis combination fractures. A review of 25 cases. *J Neurosurg*. 1989;70(1):45-49.
70. Andersson S, Rodrigues M, Olerud C. Odontoid fractures: high complication rate associated with anterior screw fixation in the elderly. *Eur Spine J*. 2000;9(1):56-59.
71. Montesano PX, Anderson PA, Schlehr F, Thalgott JS, Lowrey G. Odontoid fractures treated by anterior odontoid screw fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991;16(3 Suppl):S33-37.
72. Fielding JW, Francis WR, Jr., Hawkins RJ, Pepin J, Hensinger R. Traumatic spondylolisthesis of the axis. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(239):47-52.

73. Clements WD, Mezue W, Mathew B. Os odontoideum--congenital or acquired?--that's not the question. *Injury*. 1995;26(9):640-642.
74. Lowry DW, Pollack IF, Clyde B, Albright AL, Adelson PD. Upper cervical spine fusion in the pediatric population. *J Neurosurg*. 1997;87(5):671-676.
75. Spierings EL, Braakman R. The management of os odontoideum. Analysis of 37 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 1982;64(4):422-428.
76. Watanabe M, Toyama Y, Fujimura Y. Atlantoaxial instability in os odontoideum with myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(12):1435-1439.
77. Harms J, Melcher RP. Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(22):2467-2471.
78. Brecknell JE, Malham GM. Os odontoideum: report of three cases. *J Clin Neurosci*. 2008;15(3):295-301.
79. Vaccaro AR, Hulbert RJ, Patel AA, et al. The subaxial cervical spine injury classification system: a novel approach to recognize the importance of morphology, neurology, and integrity of the disco-ligamentous complex. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(21):2365-2374.
80. Harris JH, Jr., Edeiken-Monroe B, Kopaniky DR. A practical classification of acute cervical spine injuries. *Orthop Clin North Am*. 1986;17(1):15-30.
81. Patel AA, Dailey A, Brodke DS, et al. Subaxial cervical spine trauma classification: the Subaxial Injury Classification system and case examples. *Neurosurg Focus*. 2008;25(5):E8.
82. Anderson PA, Moore TA, Davis KW, et al. Cervical spine injury severity score. Assessment of reliability. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(5):1057-1065.
83. Halliday AL, Henderson BR, Hart BL, Benzel EC. The management of unilateral lateral mass/facet fractures of the subaxial cervical spine: the use of magnetic resonance imaging to predict instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(22):2614-2621.
84. Spector LR, Kim DH, Affonso J, Albert TJ, Hilibrand AS, Vaccaro AR. Use of computed tomography to predict failure of nonoperative treatment of unilateral facet fractures of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(24):2827-2835.
85. Fisher CG, Dvorak MF, Leith J, Wing PC. Comparison of outcomes for unstable lower cervical flexion teardrop fractures managed with halo thoracic vest versus anterior corpectomy and plating. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(2):160-166.
86. Woodworth RS, Molinari WJ, Brandenstein D, Gruhn W, Molinari RW. Anterior cervical discectomy and fusion with structural allograft and plates for the treatment of unstable posterior cervical spine injuries. *J Neurosurg Spine*. 2009;10(2):93-101.
87. Reindl R, Ouellet J, Harvey EJ, Berry G, Arlet V. Anterior reduction for cervical spine dislocation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(6):648-652.
88. Johnson MG, Fisher CG, Boyd M, Pitzen T, Oxland TR, Dvorak MF. The radiographic failure of single segment anterior cervical plate fixation in traumatic cervical flexion distraction injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(24):2815-2820.
89. Kotani Y, Abumi K, Ito M, Minami A. Cervical spine injuries associated with lateral mass and facet joint fractures: new classification and surgical treatment with pedicle screw fixation. *Eur Spine J*. 2005;14(1):69-77.
90. Zhou F, Zou J, Gan M, Zhu R, Yang H. Management of fracture-dislocation of the lower cervical spine with the cervical pedicle screw system. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(5):406-410.
91. Song KJ, Lee KB. Anterior versus combined anterior and posterior fixation/fusion in the treatment of distraction-flexion injury in the lower cervical spine. *J Clin Neurosci*. 2008;15(1):36-42.
92. Corneford M, Alemany M, Olerud C. Posterior fixation of subaxial cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Eur Spine J*. 2005;14(4):401-408.
93. Einsiedel T, Schmelz A, Arand M, et al. Injuries of the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis: experience at two trauma centers. *J Neurosurg Spine*. 2006;5(1):33-45.
94. Lenehan B, Fisher CG, Vaccaro A, Fehlings M, Aarabi B, Dvorak MF. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21 Suppl):S180-186.
95. Stevens EA, Marsh R, Wilson JA, Sweasey TA, Branch CL, Jr., Powers AK. A review of surgical intervention in the setting of traumatic central cord syndrome. *Spine J*. 2010;10(10):874-880.
96. Willis BK, Greiner F, Orrison WW, Benzel EC. The incidence of vertebral artery injury after midcervical spine fracture or subluxation. *Neurosurgery*. 1994;34(3):435-441; discussion 441-432.
97. Eastman AL, Chason DP, Perez CL, McAnulty AL, Minei JP. Computed tomographic angiography for the diagnosis of blunt cervical vascular injury: is it ready for primetime? *J Trauma*. 2006;60(5):925-929; discussion 929.
98. Biffi WL, Moore EE, Elliott JP, et al. The devastating potential of blunt vertebral arterial injuries. *Ann Surg*. 2000;231(5):672-681.
99. Thibodeaux LC, Hearn AT, Peschiera JL, et al. Extracranial vertebral artery dissection after trauma: a 5-year review. *Br J Surg*. 1997;84(1):94.
100. Miller PR, Fabian TC, Croce MA, et al. Prospective screening for blunt cerebrovascular injuries: analysis of diagnostic modalities and outcomes. *Ann Surg*. 2002;236(3):386-393; discussion 393-385.
101. Schneidereit NP, Simons R, Nicolaou S, et al. Utility of screening for blunt vascular neck injuries with computed tomographic angiography. *J Trauma*. 2006;60(1):209-215; discussion 215-206.
102. Becker DM, Gonzalez M, Gentili A, Eismont F, Green BA. Prevention of deep venous thrombosis in patients with acute spinal cord injuries: use of rotating treatment tables. *Neurosurgery*. 1987;20(5):675-677.
103. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, et al. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988;69(9):661-664.

104. Winemiller MH, Stolp-Smith KA, Silverstein MD, Therneau TM. Prevention of venous thromboembolism in patients with spinal cord injury: effects of sequential pneumatic compression and heparin. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(3):182-191.
105. Green D, Chen D, Chmiel JS, et al. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(3):290-292.
106. Kulkarni JR, Burt AA, Tromans AT, Constable PD. Prophylactic low dose heparin anticoagulant therapy in patients with spinal cord injuries: a retrospective study. *Paraplegia.* 1992;30(3):169-172.
107. Gunduz S, Ogur E, Mohur H, Somuncu I, Acıksoz E, Ustunsoz B. Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients. *Paraplegia.* 1993;31(9):606-610.
108. Naso F. Pulmonary embolism in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1974;55(6):275-278.
109. Green D, Lee MY, Ito VY, et al. Fixed- vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA.* 1988;260(9):1255-1258.
110. Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg.* 1987;67(5):668-676.



# Spinal Kord Yaralanması İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "trauma", "spinal cord injury" ve "central cord syndrome" anahtar kelimesiyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. Değerlendirme sonucunda arama kriterlerine uygun rehberler:

1. AOSpine ve AACNS (2017) (1-5)
2. Berube et al (2015) (6)
3. Kessler et al (2018) (7)

Bu rehberler arasından daha az güncel olmakla beraber, sistematik taramada yeni bir öneri olmadığından ve daha fazla detaya sahip olduğundan 2017 yılına ait Fehlings ve arkadaşlarının hazırladığı rehber seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir. Diğer rehberlerde daha yüksek kanıt düzeyine sahip önerileri de ana önerilere eklenmiştir. Konular ile ilgili rehberin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANISAL İŞLEMLER

### Öneriler

1. Mümkünse, karar alma sürecini iyileştirmek için cerrahi girişim öncesinde akut spinal kord yaralanması olan yetişkin hastaların MR ile değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).
2. Nörolojik süreci öngörmek için, spinal kord yaralanması olan yetişkin hastalarda akut dönemde, cerrahi öncesi veya sonrasında, MR çekilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Süregelen spinal kord basısı, tedavi sürecini etkileyebilir. Süregelen kord basılarında erken dekompresyon daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (9,10). Kısmi veya tam ligaman yaralanmaları, instabiliteye ve spinal kordun daha da fazla hasar almasına sebep olabilir.

Servikal travmalı hastalarda MR'da disk hernisi ve hasarı yüksek oranda görülür. Küçük ve orta dereceli

disk hernilerinin ne kadar klinik önemi olduğu tartışmalı olsa da büyük bir herni cerrahin posterior dekompresyon yerine anterior dekompresyonu tercih etmesine sebep olabilir (9).

Spinal kord yaralanmalı olguların MR tetkiklerinde unilateral vertebral arter yaralanması %15, bilateral yaralanma %0,7 oranında görülmektedir ve saptanması durumunda antiplatelet veya antikoagülasyon tedavisi başlanabilmektedir.

Uzun rostrokaudal intramedüller hemoraji varlığında prognoz daha kötüdür (11). Nörolojik iyileşme ile kord ödemi, maksimum korunmuş kanal miktarı ve spinal kord yaralanmasının uzunluğu arasında ilişki yoktur (12).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### Kessler (2018);

1. Acil tıp uzmanları bir travma hastasında spinal kord yaralanması riskini değerlendirmek için şu kriterleri kullanmalıdır: Bilinç düzeyi değişikliği, zehirlenme bulgusu, şüpheli ekstremitte kırığı/çıkığı, fokal nörolojik defisit ve spinal ağrı/hassasiyet (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

## ■ TEDAVİ

### Öneriler

1. Travmatik santral kord yaralanması olan erişkinlerde erken cerrahi (24 saat içinde), bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. Akut spinal kord yaralanmalı yetişkinlerde seviyeden bağımsız olarak erken cerrahi, tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. 8 saatten sonra başvuran akut spinal kord yaralanması olan yetişkin hastalara, 24 saat yüksek doz metilprednizolon infüzyonu tavsiye edilmez (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
4. 8 saatten önce başvuran akut spinal kord yaralanması olan yetişkin hastalara, 24 saat yüksek doz metilprednizolon infüzyonu seçeneğinin sunulması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).

5. Akut spinal kord yaralanması olan yetişkin hastalara 48 saat yüksek doz metilprednizolon infüzyonu seçeneğinin sunulması tavsiye edilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
6. Spinal kord yaralanması akut döneminde tromboembolik olay riskini azaltmak için rutin olarak antikoagulan tromboprofilaksisi tavsiye edilir.
7. Antikoagulan tromboprofilaksisi için subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin veya sabit düşük doz nonfraksiyone heparin kullanılmasını önerilir. Ayarlanmış dozda nonfraksiyone heparin kanama riskindeki artış potansiyelinden dolayı tavsiye edilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
8. Akut hospitalizasyon sürecinde tromboembolik olay riskini minimuma indirmek için, mümkünse, antikoagulan tromboprofilaksinin ilk 72 saatte başlaması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
9. Akut spinal kord yaralanmalı hastalar tıbbi olarak stabil ve gerekli rehabilitasyon yoğunluğunu tolere edebilecek durumdalarsa, rehabilitasyon sunulması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi yok, Zayıf öneri-konsensus**).
10. Mevcut kaynak ve uzmanlığa bağlı olarak, ambulasyon eğitimi için konvansiyonel yürüme egzersizine ek olarak, vücut ağırlığı destekli koşu bandı egzersizi de eklenmesi tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
11. Akut ve subakut servikal spinal kord yaralanması olan hastalara el ve üst ekstremité fonksiyonlarını iyileştirmek için fonksiyonel elektriksel terapi sunulması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
12. Yeterli kanıt olmadığından desteksiz oturma sırasında mevcut standart rehabilitasyon programlarına girmiş egzersizler dışında ek eğitim tavsiye edilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Literatürdeki prospektif gözlemsel çalışmada ilk 24 saatte cerrahi yapılan akut santral kord hastalarında ilk 24 saatten sonra ameliyat olanlara kıyasla 6. ayda ASIA motor skor ve fonksiyonel bağımsızlık ölçeğinde (FIM) daha fazla düzelme saptanmıştır (13).

Akut spinal kord yaralanmasında erken cerrahide sonuçlar lezyonun yeri ve şiddetine göre değişmektedir. Servikal spinal kord yaralanması için erken cerrahi yapılan hastalarda 6. ay AIS(abbreviated injury scale) yaralanma skorunda; servikal, torakal veya torakolomber lezyonlu hastalardan erken cerrahi geçirenlerde, rehabilitasyon tedavi sonu itibarıyla AIS skorunda daha fazla

iyileşme saptanmıştır (10,14). Dahası, bu düzelme AIS B, C veya D yaralanmalarında ortalama 6 motor puan daha fazla düzelme olurken, AIS A yaralanmalarında anlamlı fark saptanmamıştır (15). Ancak başka bir çalışmada ise toraklomber spinal kord yaralanmalı hastalarda erken ve geç cerrahi grupları arasında anlamlı fark saptanmamış olup bu, çalışmanın küçük denek sayısı ve kısıtlılıklarına bağlı olabilir (16).

24 saat metilprednizolon infüzyonu alan hastalarda 6. hafta ve 12. ay motor skorunda infüzyon almayanlara göre değişiklik olmazken, ağrı ve dokunma duyusu belirgin derecede düzelme gözlenmiştir. Öte yandan, ölüm, yara yeri enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, sepsis, idrar yolları enfeksiyonu, pnömoni ve dekübit açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (17-19). İlk 8 saatte metilprednizolon infüzyonu başlanan hastalarda, kontrol grubuna göre motor skorda iyileşme bildirilmiştir (19).

48 saat metilprednizolon infüzyonu alan hastalarda 24 saat alanlara göre ağır pnömoni ve ağır sepsis oranı daha fazladır (20).

Enoksaparin kullanan spinal kord yaralanmalı hastalarda, kullanmayanlara göre derin ven trombozu daha düşük oranda görülmüştür (21). Öte yandan nonfraksiyone heparin alanlar ve kontrol grubu arasında derin ven trombozu açısından fark saptanmamıştır (22). Sabit düşük doz nonfraksiyone heparin alanlarda, ayarlanmış-doz heparin alanlara göre derin ven trombozu riski daha yüksek olmasına rağmen, ikinci grupta kanama oranı da anlamlı derecede yüksektir (23,24). Erken dönemde (72 saat içinde) antikoagulan tromboprofilaksi başlanan hastalarda derin ven trombozu daha düşük oranda gelişmiştir (25).

Rehabilitasyon başlangıç zamanlamasının rehabilitasyon etkinliği üzerine etkisini gösteren direkt bir çalışma yoktur. Kohort çalışmalarında, yaralanma anından rehabilitasyon başlama arasında geçen süre arttıkça günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalite skorlarında düşme gözlenmiştir (26).

Vücut ağırlığı destekli koşu bandı egzersizi, mesafe-zaman parametreleri, salınım öncesi (preswing) fazda plantar fleksiyon, duruş sırasındaki kalça ekstansiyonunda iyileşmeye sebep olurken daha önemli kriterler olan fonksiyonel bağımsızlık ölçeği-lokomotor (FIM-L) ve alt ekstremité motor skoru (LEMS) açısından konvansiyonel yürüme egzersizine bir üstünlük göstermemektedir (27,28).

Akut ve subakut spinal kord yaralanmasında fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) ve ergoterapi alan-

larda, sadece ergoterapi alanlara kıyasla FIM motor alt skoru, FIM öz bakım alt skoru, spinal kord bağımsızlık ölçeği öz bakım alt skorunda daha fazla iyileşme gözlenmiştir (29).

Standart tedaviye ek olarak desteksiz oturmaya yönelik egzersizler için ek tedavi alan kişilerde son durum ölçeklerinin hiçbirinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (30).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### Berube (2015) (6);

1. İnkomplet spinal kord yaralanması olan olguda, bilateral faset dislokasyonu varsa mümkün olduğunca erken açık veya kapalı redüksiyon yapılmalıdır (**Kanıt derecesi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Kötüleşmekte olan spinal kord yaralanması kliniği varsa, erken dönemde spinal kanal dekompresyonu düşünülmelidir (**Kanıt derecesi yüksek, Güçlü öneri**).
3. İlk 72 saatte, nörolojik düzelmenin ön prognozunu tayin etmek için International Standards for Neurological Classification of SCI'nın belirlediği şekilde nörolojik değerlendirme yapılmalıdır (**Kanıt derecesi yüksek, Güçlü öneri**).

#### Kessler (2018) (7);

1. Acil tıp uzmanları akut yüksek seviyeli tetrapleji olan hastalarda havayolu ve solunum desteği gereksinimini değerlendirmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Güçlü öneri/A**).
2. Acil tıp uzmanları nörojenik şoku tanımalı ve tedavi etmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Güçlü öneri/A**).
3. Omurga cerrahları endikasyonlu olgularda erken dönemde cerrahi spinal kanal dekompresyonu ve omurga fiksasyon/stabilizasyonunu düşünmeli ve fonksiyonel düzelmeyi iyileştirmek için erken aktif rehabilitasyonu teşvik etmelidir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).
4. Klinisyenler, spinal kord yaralanmalı hastaları, spinal kord yaralanmasında uzmanlaşmış rehabilitasyon merkezlerine refere etmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Orta derece öneri/B**).
5. Klinisyenler, spinal kord yaralanması sonrasında venöz tromboembolizmi önlemek için kompresyon cihazlarını değerlendirmelidirler (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).

6. Klinisyenler, kontrendikasyon yoksa, spinal kord yaralanması sonrasında erkenden düşük molekül ağırlıklı/anfraksiyone heparin başlamalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
7. Klinisyenler, spinal kord yaralanmasında ağrı tedavisi için modern kılavuzları kullanmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
8. Klinisyenler, spinal kord yaralanmasında dekübit ülseri riskini azaltmak için önlemler almalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).

#### Ter Vengel (2019) (8), metaanaliz sonucu;

1. Komplet travmatik servikal spinal kord yaralanmasında ilk 24 saat içindeki cerrahi dekompresyon, ASIA skorunda en az 2 derece iyileşme göstermektedir. İnkomplet olanlarda ise cerrahi zamanlamanın iyileşmeye etkisi yoktur (**Kanıt düzeyi orta**).

### ■ KAYNAKLAR

1. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury and Central Cord Syndrome: Recommendations on the Timing (<=24 Hours Versus >24 Hours) of Decompressive Surgery. Global spine journal. 2017;7(3 Suppl):195s-202s.
2. Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate. Global spine journal. 2017;7(3 Suppl):203s-211s.
3. Fehlings MG, Martin AR, Tetreault LA, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Role of Baseline Magnetic Resonance Imaging in Clinical Decision Making and Outcome Prediction. Global spine journal. 2017;7(3 Suppl):221s-230s.
4. Fehlings MG, Tetreault LA, Aarabi B, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Type and Timing of Anticoagulant Thromboprophylaxis. Global spine journal. 2017;7(3 Suppl):212s-220s.
5. Fehlings MG, Tetreault LA, Aarabi B, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Type and Timing of Rehabilitation. Global spine journal. 2017;7(3 Suppl):231s-238s.
6. Berube M, Albert M, Chauny JM, et al. Development of theory-based knowledge translation interventions to facilitate the implementation of evidence-based guidelines on the early management of adults with traumatic spinal cord injury. Journal of evaluation in clinical practice. 2015;21(6):1157-1168.

7. Kessler TM, Traini LR, Welk B, Schneider MP, Thavaseelan J, Curt A. Early neurological care of patients with spinal cord injury. *World journal of urology*. 2018;36(10):1529-1536.
8. Ter Wengel PV, De Witt Hamer PC, Pauptit JC, van der Gaag NA, Oner FC, Vandertop WP. Early Surgical Decompression Improves Neurological Outcome after Complete Traumatic Cervical Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis. *Journal of neurotrauma*. 2019;36(6):835-844.
9. Bozzo A, Marcoux J, Radhakrishna M, Pelletier J, Goulet B. The role of magnetic resonance imaging in the management of acute spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(8):1401-1411.
10. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PloS one*. 2012;7(2):e32037.
11. Boldin C, Raith J, Fankhauser F, Haunschmid C, Schwantzer G, Schweighofer F. Predicting neurologic recovery in cervical spinal cord injury with postoperative MR imaging. *Spine*. 2006;31(5):554-559.
12. Miyajima F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Acute cervical traumatic spinal cord injury: MR imaging findings correlated with neurologic outcome--prospective study with 100 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):820-827.
13. Lenehan B, Fisher CG, Vaccaro A, Fehlings M, Aarabi B, Dvorak ME. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability. *Spine*. 2010;35(21 Suppl):S180-186.
14. Wilson JR, Singh A, Craven C, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal cord*. 2012;50(11):840-843.
15. Dvorak ME, Noonan VK, Fallah N, et al. The influence of time from injury to surgery on motor recovery and length of hospital stay in acute traumatic spinal cord injury: an observational Canadian cohort study. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(9):645-654.
16. Rahimi-Movaghar V, Niakan A, Haghnegahdar A, Shahlaee A, Saadat S, Barzideh E. Early versus late surgical decompression for traumatic thoracic/thoracolumbar (T1-L1) spinal cord injured patients. Primary results of a randomized controlled trial at one year follow-up. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2014;19(3):183-191.
17. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Jr., et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *Journal of neurosurgery*. 1992;76(1):23-31.
18. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *The New England journal of medicine*. 1990;322(20):1405-1411.
19. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal cord*. 2000;38(2):71-76.
20. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *Jama*. 1997;277(20):1597-1604.
21. Halim TA, Chhabra HS, Arora M, Kumar S. Pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury: an Indian perspective. *Spinal cord*. 2014;52(7):547-550.
22. Agarwal NK, Mathur N. Deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Spinal cord*. 2009;47(10):769-772.
23. Green D, Lee MY, Ito VY, et al. Fixed- vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *Jama*. 1988;260(9):1255-1258.
24. Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Annals of internal medicine*. 1990;113(8):571-574.
25. Aito S, Pieri A, D'Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal cord*. 2002;40(6):300-303.
26. Teeter L, Gassaway J, Taylor S, et al. Relationship of physical therapy inpatient rehabilitation interventions and patient characteristics to outcomes following spinal cord injury: the SCIREhab project. *The journal of spinal cord medicine*. 2012;35(6):503-526.
27. Dobkin B, Barbeau H, Deforge D, et al. The evolution of walking-related outcomes over the first 12 weeks of rehabilitation for incomplete traumatic spinal cord injury: the multicenter randomized Spinal Cord Injury Locomotor Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2007;21(1):25-35.
28. Lucareli PR, Lima MO, Lima FP, de Almeida JG, Brech GC, D'Andrea Greve JM. Gait analysis following treadmill training with body weight support versus conventional physical therapy: a prospective randomized controlled single blind study. *Spinal cord*. 2011;49(9):1001-1007.
29. Popovic MR, Kapadia N, Zivanovic V, Furlan JC, Craven BC, McGillivray C. Functional electrical stimulation therapy of voluntary grasping versus only conventional rehabilitation for patients with subacute incomplete tetraplegia: a randomized clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011;25(5):433-442.
30. Harvey LA, Ristev D, Hossain MS, et al. Training unsupported sitting does not improve ability to sit in people with recently acquired paraplegia: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*. 2011;57(2):83-90.



# Torakolomber Spinal Travma İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleriyle birlikte 'spine', 'trauma', 'injury' 'spinal trauma', 'spinal injury' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu spinal travmalar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. Congress of Neurological Surgeons (2019) (1)
2. Zehr (2011) (2)
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) (3)

Bu rehberler arasından torakolomber spinal travmaya özgü olmakla birlikte en güncel olanı, en geniş kapsamlı olanı ve diğer rehberlerin önerilerini de paylaşması ve uygun metodolojisi nedeniyle Congress of Neurological Surgeons önerileri rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir. Diğer rehber önerilerinden ilk müdahale/hastaneye transfer ve fizik egzersiz yöntemleriyle ilgili öneriler alınmamıştır.

Spinal travma ile ilgili alt başlıklarda hem seçilen rehberin önerileri hem de varsa diğer rehberlerin önerileri belirtilmiş, kanıt bölümünde ilgili önerileri destekleyen yayınlara yer verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TRAVMA SINIFLAMASI

### Öneriler

1. Torakolomber hasarın tanımlanmasını ve tedaviye katılan doktorlar arasındaki iletişimi kolaylaştırmak için mevcut klinik verilere (BT ve/veya MR) dayanan sınıflama sistemi kullanılmalıdır (Thoracolumber Injury Classification and Severity Scale veya AO Spine Thoracolumber Spine Injury Classification System gibi) (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).

2. Tüm yaralanma tiplerine rehberlik edecek ve sonucu etkileyecek evrensel bir sınıflama sistemini önermek için yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).

## ■ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Torakolomber yaralanmalarda direkt grafi sıklıkla çekilmekte, yaralanma izlendiğinde kırığın detaylarının değerlendirilmesinde bölgesel BT gerekmektedir.

İlave olarak;

### Öneriler

1. Torakolomber kırığı olan hastaların %25'inde MR görüntüleme bulguları tedavi yönetimini etkilediği için, cerrahi gereksiniminin değerlendirilmesi esnasında posterior ligaman kompleks bütünlüğünün değerlendirilmesi için MR kullanılabilir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).
2. Literatür eksikliğinden dolayı, torakolomber kırıklarda radyolojik bulguların, klinik sonuçlar açısından prediktör olarak kullanılabileceğini gösteren yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

**NICE (2016) (3)/kanıt ve öneri düzeyi belirtmez;**

1. Çocuklarda (16y altı) 'Canadian C-spine rules' (radyolojik inceleme gerektiren kurallar) uyarınca ve klinik değerlendirme sonucunda, yüksek derecede servikal spinal kord hasarı şüphesi varsa veya servikal spinal kolon hasarını gösteren klinik değerlendirme, anormal radyolojik bulgu varsa MR çekilmelidir.
2. MR kriterlerini karşılamayan ancak değerlendirme sonucu klinik şüphe devam eden çocuklarda (16y altı) düz grafi çekilmelidir,
3. Yetişkinlerde (16y üstü) Canadian C-spine kuralı uyarınca veya anormal semptom ve bulgularla ilişkili, yüksek derecede torakolomber omurga yaralanması şüphesi varsa BT çekilmelidir.
4. Spinal kord hasarı ile ilişkilendirilebilecek nörolojik düzensizlik varsa, BT'den sonra MR çekilmelidir.
5. Torakal veya lumbosakral bölgelerde (T1-L3) anormal nörolojik bulgu olmadan spinal kolon hasarın-

dan şüphelenilen hastalarda, ilk önce direkt grafi çekilmelidir.

6. Direkt grafide anormal bulgu var veya spinal kolon hasarına dair klinik bulgu ve belirti varsa, BT çekilmelidir.
7. Yeni bir spinal kolon kırığı doğrulandığında, spinal kolonun diğer kısımları da görüntülenmelidir.

## ■ NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

### Öneriler

1. Pek çok nörolojik değerlendirme ölçeği (Functional Independence Measure, Sunnybrook Cord Injury Scale ve Frankel Scale for Spinal Cord Injury) torakolomber kırıkların yönetiminde, internal güvenilirlik ve geçerliliğe sahiptir. Ancak diğer ölçekler (American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale gibi) spesifik olarak torakolomber kırıklarda çalışılmamıştır (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Zayıf öneri/C**).
2. Torakolomber kırıklı hastalarda geliş American Spinal Injury Association Impairment Scale skoru, sakral duyu, ayak bileği spastisitesi, üretral ve rektal sfinkter fonksiyonu ve abdüktör hallusis motor fonksiyonu, nörolojik fonksiyonları ve klinik sonlanımı tahmin etmek için kullanılabilir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Sunnybrook Cord Injury Scale ve Frankel Scale for Spinal Cord Injury ölçekleri torakal ve lomber kırıklarda güvenilirliği gösterilmiştir. Ancak bu ölçekler motor, duyu, mesane veya yürüme fonksiyonlarındaki gelişmeye duyarsızdır (4). Functional Independence Measure ölçeği de torakal ve lomber kırıklarda geçerli ve sensitiftir (5).

## ■ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

### Öneriler

1. Herhangi bir öneri lehine yeterli kanıt yoktur. Ancak geçmiş yayınlar ve rehberler ışığında metilprednizolon başlanmasına karar verilecekse, komplikasyonları dikkatle değerlendirilmelidir (**Öneri düzeyi yetersiz**).

**Kanıt:** Metilprednizolon sodyum suksinat, akut spinal kord hasarlı hastalarda en çok çalışılan ajandır. Yüksek dozda, düşük doz göre 3 kat daha fazla yara yeri enfeksiyonu görülmektedir (6).

## ■ HEMODİNAMİK TEDAVİ

### Öneriler

1. Torakolomber spinal kord hasarı sonrasında arteriyel kan basıncına aktif müdahale lehinde veya aleyhinde yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).
2. Ancak, (servikal ve torakolomber) spinal kord hasarlı hasta popülasyon havuzundan elde edilen veriler ışığında, klinisyenler nörolojik sonlanımı iyileştirmek adına ortalama arteriyel kan basıncını 85mmHg üstünde tutmayı tercih edebilir (**Grup konsensusu, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Spinal kord yaralanmalı hastalarda yüksek ortalama arter basıncı taburculuk zamanı itibariyle daha iyi nörolojik sonlanım ile koreledir (7).

## ■ TROMBOEMBOLİK OLAY PROFİLAKSİ ve TEDAVİSİ

### Öneriler

1. Torakal ve lomber kırıklarda pulmoner emboliyi (veya venöz tromboembolizm ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi) önlemek için derin ven trombozu açısından tarama yapılması lehine veya aleyhine yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).
2. Torakal ve lomber kırıklarda pulmoner emboliyi (veya venöz tromboembolizm ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi) önlemek için spesifik bir venöz tromboembolizm profilaksisi önermek için yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).
3. Torakal ve lomber kırıklarda, dökümanite edilmiş venöz tromboembolizme yönelik, diğer tedavilere göre daha az komplikasyon riskine sahip spesifik bir tedaviyi önermek için yeterli kanıt yoktur (**Öneri düzeyi yetersiz**).
4. (Servikal ve torakolomber) spinal kord hasarlı hasta popülasyon havuzundan elde edilen veriler ışığında, torakal ve lomber kırıklarda venöz tromboembolizm riskini azaltmak için tromboprofilaksi önerilir (**Grup konsensusu, Zayıf öneri**).

## ■ KONSERVATİF TEDAVİ

### Öneriler

1. Torakal veya lomber patlama kırığı olan nörolojik olarak intakt hastalarda korse veya korsesiz konservatif tedavi benzer iyileşme sağladığından harici korse kullanımı, tedavi eden hekimin inisiyatifindedir. Korse kullanımı, kullanılmamasına kıyasla artmış istenmeyen etkilerle ilişkili değildir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).

### Diğer rehberlerin önerileri

Zehr (2011)

1. Spinal kord hasarının akut evresindeki (yaralanmadan sonraki 6 ay) hastalar kalifiye egzersiz uzmanının doğrudan gözetimi altında fizik aktiviteye başlamadan önce, tıbbi açıdan uygun olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).
2. T12 veya üzerinde komplet spinal kord hasarı ve T6 veya üzerinde inkomplet spinal kord hasarı olan hastaların, otonomik disrefleksi ile ilgili olarak, inme ve kardiyovasküler komorbiditeler açısından tıbbi gözetim altında tutulması gerekir. Bu gruptaki hastalarda fizik egzersiz, sadece kalifiye bir egzersiz uzmanı gözetiminde verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).

### ■ CERRAHİ / KONSERVATİF TEDAVİ

#### Öneriler

1. Torakolomber patlama kırığı olan nörolojik olarak intakt hastalarda, klinik iyileşme sağlamak için cerrahi müdahale lehine ve aleyhine çelişkili kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle, torakal veya lomber patlama kırığı olan, nörolojik olarak intakt hastalara cerrahi gerekip gerekmediğine, tedavi eden hekimin karar vermesi önerilir (**Öneri düzeyi yetersiz**).
2. Patlama harici torakal veya lomber kırıklarda cerrahi müdahale lehine veya aleyhine yeterli kanıt yoktur. Böyle kırıklar için, cerrahi kararının tedavi eden hekim tarafından verilmesi önerilir (**Öneri düzeyi yetersiz**).

### ■ CERRAHİ ZAMANLAMA

#### Öneriler

1. Torakal ve lomber kırıklarda cerrahi müdahale zamanlamasının, nörolojik durum üzerine etkisi konusunda yetersiz ve çelişkili kanıtlar mevcuttur (**Öneri düzeyi yetersiz**).
2. Torakal ve lomber kırıklarda yatış süresini ve komplikasyon oranlarını azaltmak için “erken” cerrahinin değerlendirilmesi önerilir. Literatürde “erken” cerrahi konusunda görüş birliği olmayıp, travma sonrası 8 saat ile 72 saat arasında değişkenlik göstermektedir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).

### ■ CERRAHİ YAKLAŞIM

#### Öneriler

1. Torakolomber patlama kırıklarının cerrahi tedavisinde yaklaşım yöntemi klinik veya nörolojik sonuç üzerine etkisi olmadığından, hekimler anterior, posterior veya kombine yaklaşımı seçebilir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).
2. Torakolomber kırıklarının cerrahi tedavi sonrası radyolojik sonuçları açısından, yöntemlerin karşılaştırılması konusunda çelişkili kanıtlar olması nedeniyle hekimler anterior, posterior veya kombine yaklaşımı seçebilir (**Öneri düzeyi yetersiz**).
3. Torakolomber kırıklarının cerrahi tedavi sonrası komplikasyonlar açısından, yöntemlerin karşılaştırılması konusunda çelişkili kanıtlar olması nedeniyle hekimler anterior, posterior veya kombine yaklaşımı seçebilir (**Öneri düzeyi yetersiz**).

### ■ YENİ CERRAHİ STRATEJİLERİ

#### Öneriler

1. Torakolomber patlama kırıklarının cerrahi tedavisinde, cerrahlar enstrüman ile stabilizasyona artrodez eklenmesinin klinik veya radyolojik sonucu etkilemediğini, kan kaybını ve ameliyat süresini uzattığını bilmelidir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/A**).

2. Torakolomber patlama kırıklarında hem açık hem de perkütan pedikül vidaları ile stabilizasyon seçilebilir, zira kanıtlar iki yöntemde de benzer sonuçlar göstermektedir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Füzyon yapılan ve yapılmayan stabilizasyon cerrahileri arasında fark yoktur. Füzyon yapılmayan olgularda kanama miktarı ve ameliyat süresi daha kısadır ve donör bölge ile ilgili sorunlar yaşanmamaktadır (8).

### ■ KAYNAKLAR

1. O'Toole JE, Kaiser MG, Anderson PA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment of Patients with Thoracolumbar Spine Trauma: Executive Summary. Neurosurgery. 2019;84(1):2-6.
2. Zehr EP. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: stroke and spinal cord injury. Appl Physiol Nutr Metab. 2011;36 Suppl 1:S214-231.
3. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: Spinal Injury: Assessment and Initial Management. London 2016.

4. Davis LA, Warren SA, Reid DC, Oberle K, Saboe LA, Grace MG. Incomplete neural deficits in thoracolumber and lomber spine fractures. Reliability of Frankel and Sunnybrook scales. Spine (Phila Pa 1976). 1993;18(2):257-263.
5. Barbetta DC, Cassemiro LC, Assis MR. The experience of using the scale of functional independence measure in individuals undergoing spinal cord injury rehabilitation in Brazil. Spinal Cord. 2014;52(4):276-281.
6. Bracken MB, Collins WF, Freeman DE, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. JAMA. 1984;251(1):45-52.
7. Hawryluk G, Whetstone W, Saigal R, et al. Mean Arterial Blood Pressure Correlates with Neurological Recovery after Human Spinal Cord Injury: Analysis of High Frequency Physiologic Data. J Neurotrauma. 2015;32(24):1958-1967.
8. Jindal N, Sankhala SS, Bachhal V. The role of fusion in the management of burst fractures of the thoracolumber spine treated by short segment pedicle screw fixation: a prospective randomised trial. J Bone Joint Surg Br. 2012;94(8):1101-1106.



# Osteoporotik Vertebra Kompresyon Kırıkları İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "spine", 'compression', 'fracture' ve 'spinal fracture' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. Değerlendirme sonucunda arama kriterlerine uygun bir adet rehber bulunmuştur:

## 1. Brazilian Medical Association (AMB) (2018) (1)

Konular ile ilgili rehberin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

### ■ KİFOPLASTİ / VERTEBROPLASTİ

#### Öneriler

1. Semptomatik osteoporotik kompresyon kırıklarında 3-24 ay takiplerde kifoplasti vertebroplastiye göre, daha kısa ameliyat zamanı ve daha az sement kullanımı ile ilişkilidir. Ancak kırık rekürrensi, ağrı düzeyi, yaşam kalitesi ve disfonksiyon açısından aralarında fark yoktur (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**) (LOE B, GOR B).

**Kanıt:** Kifoplasti yapılan hastalarda ameliyat süresi ve kullanılan kemik sementi hacmi daha az olmaktadır. Ancak 3 gün ve 6 ay ağrı skorları arasında fark yoktur (2). 3-24 aylık takipte yaşam kalitesi, bel ağrısı, disfonksiyon ölçekleri ve yeni kırıklar açısından fark yoktur, ancak kifoplastide daha az sement kaçığı olmaktadır (3).

Editör notu: Osteoporotik kırıklarda invaziv işlemlerin, ağrı ve hayat kalitesi üzerindeki sonuçlarının tartışmalı olduğu belirtilmektedir (4).

### ■ KAYNAKLAR

1. Bernardo WM, Anhesini M, Buzzini R, Brazilian Medical A. Osteoporotic vertebral compression fracture - Treatment with kyphoplasty and vertebroplasty. Rev Assoc Med Bras (1992). 2018;64(3):204-207.
2. Liu JT, Li CS, Chang CS, Liao WJ. Long-term follow-up study of osteoporotic vertebral compression fracture treated using balloon kyphoplasty and vertebroplasty. Journal of neurosurgery Spine. 2015;23(1):94-98.
3. Dohm M, Black CM, Dacre A, Tillman JB, Fueredi G. A randomized trial comparing balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures due to osteoporosis. AJNR American journal of neuroradiology. 2014;35(12):2227-2236.
4. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, Honlik J, Jones CA, Golmuhamadi K, Kallmes DF. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral kompression fractures. Cochrane Database of Systematic Review. 2018;4.

# Pediatric Spinal Travmalar İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'pediatric', 'spine', 'trauma', 'injury' 'spinal trauma', 'spinal injury' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu pediatrik spinal travmalar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. American Association of Neurological Surgeons/ Congress of Neurological Surgeons (AANS/CNS) (2013) (1)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ TANI

### Öneriler

1. Atlanto-okspital dislokasyon şüphesi olan çocuklarda, kondil-C1 aralığının BT ile değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. 3 yaşından büyük ve alert, nörolojik defisiti olmayan, servikal ortahat hassasiyeti olmayan, ağrılı distraksiyon yaralanması olmayan, açıklanamayan hipotansiyonu olmayan, zehirlenme olmayan çocuklarda servikal omurga görüntülemesi önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
3. 3 yaşından küçük ve GCS>13 olan, nörolojik defisiti olmayan, servikal ortahat hassasiyeti olmayan, ağrılı distraksiyon yaralanması olmayan, açıklanamayan hipotansiyonu olmayan, yüksek enerjili travma (motorlu taşıt kazası, 3m ve üzerinden düşme) veya kasti travma geçirmemiş çocuklarda, servikal omurga görüntülemesi önerilmez (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
4. Yukarıdaki kriterleri karşılamayan travma geçirmiş çocuklar için, direkt servikal grafi veya yüksek rezolüsyonlu BT önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).

5. Atlantoaksiyal rotatuar fiksasyon (AARF) şüphelenilen çocuklarda tanıyı doğrulamak ve sınıflandırmak için, C1-C2 hareket analizi ile birlikte, 3-pozisyonlu dinamik BT önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
6. 9 yaşından küçük çocuklarda servikal omurgayı değerlendirmek için anteroposterior ve lateral direkt servikal grafi veya yüksek rezolüsyonlu BT önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
7. 9 yaşından büyük çocuklarda servikal omurgayı değerlendirmek için anteroposterior, lateral, ağız açık servikal grafi veya yüksek rezolüsyonlu BT önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
8. Okült kırıkları ve direkt grafi ile yeterince görüntülenemeyen bölgeleri değerlendirmek için, nörolojik hasar açısından şüpheli bölgelerin yüksek rezolüsyonlu BT ile değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
9. Statik direkt grafi veya BT sonrasında servikal spinal instabilite şüphesi olan hastalarda, belirgin ligamentöz instabiliteyi ekarte etmek için fleksiyon-ekstansiyon servikal grafi veya floroskopi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
10. Spinal kord veya sinir kökü basısını ekarte etmek, ligamentöz bütünlüğü değerlendirmek veya nörolojik prognoz hakkında bilgi edinmek için, servikal MR ile değerlendirme önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Potansiyel atlantookspital dislokasyon şüphesi olan hastalarda BT ile kondil-C1 aralığının değerlendirilmesi sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir tanısal yöntemdir (2,3).

NEXUS düşük risk kriterlerinin 5'ini karşılayan travmalı çocuklarda servikal patoloji saptanmamıştır (4,5).

51 servikal spinal yaralanması olan çocuklar içinde 9 yaşından küçük çocuklarda lateral grafi servikal grafiyi saptarken ağız açık grafide patoloji saptanmamıştır. Ancak 9 yaşından büyük çocuklarda ağız açık grafi ile kırık saptanmıştır (6).

Dens ve odontoid yaralanmaları ile saf ligamentöz yaralanmalara bağlı instabilite tanısı için fleksiyon-ekstansiyon grafileri gerekebilir (7).

## ■ TEDAVİ

### Öneriler

1. 8 yaşından küçük çocuklarda, nötr dizilimin sağlanması ve servikal bölgenin immobilizasyonu için travma tahtası kullanıldığında, baş ve boyun fleksiyonunu önlemek için torakal bölgenin yükseltilmesi veya okspital bölge altında boşluk oluşturulması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. C2 sinkondroz yaralanması olan 7 yaşından küçük çocuklarda kapalı redüksiyon ve halo immobilizasyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Spontan redükte olmayan akut AARF (<4 hafta) hastalarında, manipülasyon ile redüksiyon veya halter traksiyonu önerilir. Kronik AARF (>4 hafta) hastalarında halter veya tong/halo traksiyon ile redüksiyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
4. Rekürren veya redükte edilemeyen AARF'lerde, internal fiksasyon ve füzyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Servikal omurganın izole ligamentöz yaralanmalarında ve deformite ile ilişkili anstabil veya redükte edilemeyen kırık veya dislokasyonlarında, primer olarak cerrahinin değerlendirilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
6. Konservatif tedavinin başarısız olduğu servikal omurga yaralanmalarında, cerrahi tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** İlk müdahale ve transport esnasında vertebral kolon ve spinal kord hasarını azaltmada, spinal immobilizasyonun önemli bir yeri vardır. Çocuk servikal omurgasının nötr pozisyonda immobilizasyonu ideal olup, 8 yaşından küçük çocuklarda gövdeye oranla büyük kafa boynu fleksiyona zorlamaktadır. 8 yaşından küçük çocuklarda pozisyonel boyun fleksiyonunu ortadan kaldırmak için gövdenin yükseltilmesi gerekmekte, 4 yaş altında daha da fazla yükseltilmesi gerekmektedir (8).

C2 sinkondrozu 7 yaşına kadar tamamen kapanmayabilir ve küçük çocuklarda travmaya hassas bir bölgedir (9). Bu bölgedeki yaralanmalar Minerva, yumuşak ve sert boyunluklar ve halo ile tedavi edilebilmekte olup, en sık kullanılan yöntem halodur. Haloyu Minerva takip etmektedir. Konservatif yolla düzelmeyen vakalarda cerrahi yapılabilir (10).

Erken dönemde başvuran AARF'ler, kapalı redüksiyon ve immobilizasyon ile tedavi edilebilirken, geç dönemde gelen vakalarda traksiyon gerekebilmektedir (11,12). C1-C2 rotatuar subluksasyonlarında cerrahi tedavi, rekürren subluksasyon veya kapalı yöntemlerle redükte edilemeyen vakalar için saklanmalıdır (13). Dinamik BT'ler, standart BT tekniği ile gösterilemeyen AARF vakalarını yakalayabilmektedir (14). 3-pozisyonlu dinamik BT ile C1-C2 hareket analiz protokolü uygulandığında AARF vakaları tespit edilebilmektedir (3).

## ■ KAYNAKLAR

1. Rozzelle CJ, Aarabi B, Dhall SS, et al. Management of pediatric cervical spine and spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013;72 Suppl 2:205-226.
2. Pang D, Nemzek WR, Zovickian J. Atlanto-occipital dislocation: part 1--normal occipital condyle-C1 interval in 89 children. *Neurosurgery*. 2007;61(3):514-521; discussion 521.
3. Pang D, Nemzek WR, Zovickian J. Atlanto-occipital dislocation--part 2: The clinical use of (occipital) condyle-C1 interval, comparison with other diagnostic methods, and the manifestation, management, and outcome of atlanto-occipital dislocation in children. *Neurosurgery*. 2007;61(5):995-1015; discussion 1015.
4. Viccellio P, Simon H, Pressman BD, et al. A prospective multicenter study of cervical spine injury in children. *Pediatrics*. 2001;108(2):E20.
5. Anderson RC, Scaife ER, Fenton SJ, Kan P, Hansen KW, Brockmeyer DL. Cervical spine clearance after trauma in children. *J Neurosurg*. 2006;105(5 Suppl):361-364.
6. Buhs C, Cullen M, Klein M, Farmer D. The pediatric trauma C-spine: is the 'odontoid' view necessary? *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(6):994-997.
7. Lui TN, Lee ST, Wong CW, et al. C1-C2 fracture-dislocations in children and adolescents. *J Trauma*. 1996;40(3):408-411.
8. Nypaver M, Treloar D. Neutral cervical spine positioning in children. *Ann Emerg Med*. 1994;23(2):208-211.
9. Griffiths SC. Fracture of odontoid process in children. *Journal of pediatric surgery*. 1972;7(6):680-683.
10. Fassett DR, McCall T, Brockmeyer DL. Odontoid synchondrosis fractures in children. *Neurosurg Focus*. 2006;20(2):E7.
11. Grogard B, Dullerud R, Magnaes B. Acute torticollis in children due to atlanto-axial rotary fixation. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 1993;112(4):185-188.
12. El-Khoury GY, Clark CR, Gravett AW. Acute traumatic rotatory atlanto-axial dislocation in children. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(5):774-777.
13. Subach BR, McLaughlin MR, Albright AL, Pollack IF. Current management of pediatric atlantoaxial rotatory subluxation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(20):2174-2179.
14. Kowalski HM, Cohen WA, Cooper P, Wisoff JH. Pitfalls in the CT diagnosis of atlantoaxial rotary subluxation. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(3):595-600.

# Vertebranın Metastatik Tümörleri İçin Radyoterapi Önerileri

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "vertebra", "spine", "metastasis", "metastatic", "tumor", "neoplasm" anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. The American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (2017) (1)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken omurga metastazları ile ilgili önerileri alınmış, yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ RADYASYON TERAPİSİ

### Öneriler

1. Ağrılı spinal bölgelerde, tek doz 8 Gy fraksiyonu, daha uzun süreli RT'yle karşılaştırıldığında, ağrı kontrolü daha az olmamaktadır ve bu nedenle sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar için mantıklı ve uygun bir tedavidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Mevcut yüksek kaliteli veriler açısından Single-fraction (SF) tedavisinin, ağrılı kemik metastazı olan hastalarda kullanımını kısıtlayabilecek, kabul edilemez oranda uzun dönem yan etkileri olduğuna dair kanıt yoktur. Fraksiyone tedaviye kıyasla, SF tedavisi sonrasında artmış patolojik kırık riski hâlen belirsizdir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
3. İlk tedavi sonrasında 1 aydan daha uzun süreli rekürren omurga ağrısı olan hastalar, normal doku doz sınırlarına uymak şartıyla, eksternal radyoterapi ile tekrar tedavi açısından değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
4. Rutin olarak bu tedaviyi destekleyen yeterli kanıt bulunmadığından klinik çalışmalarda, ağrılı spinal kolon kemik lezyonları veya spinal kord kompresyonunda, primer tedavi olarak stereotaksik RT (SBRT)

gibi RT tekniklerinin kullanılması düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).

5. Spinal kemik lezyonlarında rekürren ağrının tekrar tedavisinde, SBRT gibi ileri radyasyon teknikleri uygun, etkili ve güvenli olabilir, ancak rutin kullanımını destekleyen veri sınırlı olduğundan, bu yaklaşımın, klinik çalışmalar ile sınırlandırılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).
6. Cerrahi, radyonüklidler, bifosfonatlar, veya kifoplasti/vertebroplasti, ağrılı kemik metastazı olan hastalarda SBRT ihtiyacını ortadan kaldırmaz (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** Howell ve ark, onkoloji hastalarında ağrılı vertebra metastazı olan alt grubu incelemiş ve ağrıya yanıt açısından SF kolunda %70, multifraksiyone (MF) kolunda %62 yanıt ile tüm popülasyonla uyumlu olduğunu saptamışlardır (2). 3 yıldaki tekrar tedavi oranları, lomber omurga metastazlı hastalarda SF'te %15, MF'de %5 civarındadır (3).

Omurga hastalarında SF ve MF arasında toksisiteye dair anlamlı fark saptanmamıştır (3). Chow'un meta-analizi de SF ve MF tedavilerinde patolojik kırık insidansını benzer bulmuşlardır (4).

Ağrılı kemik metastazı için eksternal radyoterapi ile tedavi tekrarını inceleyen meta-analiz ve prospektif çalışmalarda, orta dereceli tedavi etkinliği gösterilmiştir (5). Daha önce RT alan hastalarda tekrar tedavi incelendiğinde SF veya MF arasında ağrı kontrolü açısından belirgin fark bulunmamıştır (6).

Stereotaksik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi ileri RT teknikleri hedef dokuya yüksek biyoekevalan doz ulaştırmaktadır. Ancak, SBRT etkinlik ve güvenliğine dair veriler düşük kaliteli çalışmalardan gelmektedir. Spinal kord kompresyonu olan hastalarda SBRT çok dikkatli kullanılmalıdır, zira hedef doku ve komşuluğundaki normal ve hayati dokulardan fiziksel ayırım yoktur (1).

Editör notu: 2018 yılında vertebra metastazları için, büyük kısmı konsensusa dayanan Hollanda Ulusal Guideline'i adı altında bir algoritma yayınlanmıştır (vertebmet1). Dileyenler aşağıdaki kaynaktan ulaşabilir.



Verteb met1. Groenen KHJ, van der Linden YM, Brouwer T et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; a multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. Cancer Treatment Review 2018; 69;29-38.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Practical radiation oncology. 2017;7(1):4-12.
2. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. Cancer. 2013;119(4):888-896.
3. Majumder D, Chatterjee D, Bandyopadhyay A, Mallick SK, Sarkar SK, Majumdar A. Single Fraction versus Multiple Fraction Radiotherapy for Palliation of Painful Vertebral Bone Metastases: A Prospective Study. Indian journal of palliative care. 2012;18(3):202-206.
4. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2012;24(2):112-124.
5. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;84(1):8-14.
6. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet Oncology. 2014;15(2):164-171.

## Vertebral Kordomalar İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, ‘evidence-based recommendation’, ‘guidelines’ kelimelerine ek olarak “vertebra”, “spine”, “chordoma” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. Chordoma Global Consensus Group (CGCG) (2017) (1)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken omurga metastazları ile ilgili önerileri alınmış, yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

### ■ LOKAL NÜKSLERDE TEDAVİ STRATEJİSİ

#### Öneriler

1. “Kür niyetiyle tekrar salvage (kurtarma, temizleme) rezeksiyon”da hedef, gros total rezeksiyon, ve mümkünse, negatif cerrahi sınırlarla birlikte en-bloc rezeksiyon olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
2. Multifokal hastalıkta, kür neredeyse imkânsız olup kür amacıyla tekrar rezeksiyon yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
3. Öncesinde piecemeal (parça parça) rezeksiyon öyküsü (kafa tabanı tümörleri hâric), öncesinde yüksek doz RT (mobil spinal ve sakral kordoma durumunda), ve/veya tümör rüptürü, kür amaçlı tekrar rezeksiyon yapmamak için aşıkâr kriterlerdir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
4. Daha önceden RT almamış hastalardaki nüks durumunda, tek başına definitif RT (debulking yapmadan), cerrahi + radyoterapiye mantıklı bir alternatiftir, ancak ikisi de çok etkili değildir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Definitif RT düşünüen hastalar, yüksek doz radyasyona bağlı geç dönem toksisite riski hakkında bilgilendirilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).

6. RT sonrasında nüks durumunda, yeni RT tedavisi sadece 1) ilgili organlarda doz aşımı olmayacaksa, 2) yeterli hedef dokuyu kapsayacaksa endikedir. Bu mümkün değilse, diğer tedavi yöntemleri seçilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
7. Maksimum debulking stratejisi sadece, sinir/spinal kord/beyin basısına bağlı semptomları azaltmak/yok etmek için veya rezidü dokuya RT verebilmek için, hayati yapıları tümörden ayırmak amacı ile düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).
8. Yukarıdaki durumda cerrahi komplikasyon riski dramatik bir şekilde artmış olduğu için, yüksek-doz RT öncesinde, cerrahi çok dikkatli yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).
9. Ayrıca, onkolojik olarak hasta genellikle kötüleşir ve her cerrahi ile mortalite ve ciddi morbidite riski artar (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).
10. Lokal tedaviye uygun olmayan veya semptomatik rahatlamanın amaçlandığı vakalarda, tümör büyümesini durdurmak ve/veya semptomları azaltmak için, performans durumu, komorbiditeler, beklenen tedaviye bağlı yan etkiler ve hastanın tercihleri de göz önüne alınarak “Salvage(kurtarma) palyatif antikan-ser medikal tedavi” değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi zayıf, güçlü öneri**).

**Kanıt:** Rehberde kanıtlar tartışılmamıştır.

### ■ TEDAVİ

#### Öneriler

1. Mobil spinal ve sakral tümörler için, kür niyetiyle yapılan salvage (kurtarma, temizleme) rezeksiyonda amaç, negatif cerrahi sınırlarla birlikte en-bloc rezeksiyon olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
2. Kafa tabanı veya boyun, intratorakal, intraabdominal veya intrapelvik bölgelerdeki nükslerde, genellikle negatif sınır/R0 rezeksiyon yapılamaz, bu nedenle cerrahide amaç gros total rezeksiyon olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
3. Kafa tabanı tümörlerinde, tümör hacmini azaltmak ve sonraki radyoterapinin etkinliğini artırmak için,

tüm vakalarda R1(gros total) rezeksiyon hedeflenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).

3. Sağkalımı uzatma ihtimali düşük olduğundan dolayı, debulking cerrahi sadece sınırlı sayıdaki vakada düşünülmelidir. Subtotal rezeksiyon yapıldığında, çevre dokuların kontamine olmaması için her türlü çaba sarf edilmelidir (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** Rehberde kanıtlar tartışılmamıştır.

## ■ NÜKSTE RADYOTERAPİ

### Öneriler

1. Nüks kordomalarda lokal kontrolü sağlamak için, hedef kitlenin yakınındaki kritik yapıların maruz kaldığı kümülatif dozu da sınırlandırarak, biyolojik olarak yüksek doz vermek gereklidir (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).
2. Daha önce RT almamış hastalarda, kür niyetiyle salvage RT, ilk tedavi gibi planlanmalıdır (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).
3. Kordomalar radyorezistan olduğu için, daha önce RT almamış hastalarda, foton ve proton tedavisi için konvansiyonel fraksiyonlama (1.8-2 GyE) yapılarak en az 74GyE verilmelidir (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).
4. Daha önce RT almış hastalarda, risk altındaki organların sınır değerlerini aşmadan yeni bir yüksek doz RT verme imkânı varsa, hastaya RT almamış nüks gibi düşünülerek yaklaşılmalıdır (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).

5. Daha önce RT almış hastalarda, radyasyon planlaması, önceki RT doz dağılımını doğru bir şekilde rekonstrükte edilerek planlanmalı, ve beklenen morbidite ve ek radyasyon gözönüne alınmalıdır (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).

6. Metal implantların varlığı, küratif RT vermemek için veya partikül yerine fotonlar ile vermek için kilit faktör olabilir (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** Rehberde kanıtlar tartışılmamıştır.

## ■ MEDİKAL TEDAVİ

### Öneriler

1. İmatinib ve sorafenib ilerlemiş kordomada etkinliği-ne dair en fazla kanıt bulunan ajanlardır ve hastalık progresyonu ve ya semptomları hafifletmek için makul palyatif tedavi yöntemleridir (**Kanıt düzeyi zayıf, Güçlü öneri**).
2. Sitotoksik kemoterapi genellikle inaktiftir, ve önermek için yeterli kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Rehberde kanıtlar tartışılmamıştır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(6):1230-1242.

# Miyelomlar İçin Öneriler

Dr. Sinan BAHADIR

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, ‘evidence-based recommendation’, ‘guidelines’ kelimelerine ek olarak “vertebra”, “spine”, “myeloma” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. International Myeloma Working Group (2013) (1)
2. Australian Guidelines (2017) (2)

Bu rehberler arasından en geniş kapsamlı olanı ve diğer rehberlerin önerilerini de paylaşması ve uygun metodolojisi nedeniyle International Myeloma Working Group önerileri rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir. Diğer rehberden miyelom kemik hastalığı ile ilgili öneriler alınmıştır.

## ■ TEŞHİS

### Öneriler

Ana kaynak olarak kullanılan rehberde bu konuda öneri mevcut değildir.

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### *Australian Guidelines (2017) (2);*

1. İlk olarak konvansiyonel radyoloji ile iskelet taraması yapılabilir, ancak şüpheli radyolojik bulguları netleştirmek için veya negatif radyolojiye rağmen, kemik hastalığı şüphesi yüksek ise tüm vücut düşük doz BT (WBLD-CT) veya PET/BT kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Miyelom kemik hastalığı, konvansiyonel radyoloji, BT (WBLD-CT dâhil) veya PET/BT’de bir veya daha fazla osteolitik lezyon olarak tanımlanır. BT’de lezyonlar  $\geq 5$  mm olmalıdır. PET taramada eşlik eden destrüktif kemik lezyonu olmaksızın artmış aktivite yeterli değildir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
3. Smouldering multiple miyelom olan hastalarda, MR’da en az 5 mm olan birden fazla fokal lezyon te-

davi endikasyonudur (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

4. Eşlik eden osteolitik kemik lezyonu olmaksızın, osteoporoz veya kompresyon kırığı da ve kemik dansitometri çalışmaları da kriterleri karşılamaz (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
5. Kemik (Tc-99) sintigrafisinin miyelom kemik hastalığı tanısında yeri yoktur (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

## ■ BİFOSFONAT TEDAVİSİ

### Öneriler

1. Tespit edilebilen osteolitik kemik lezyonu olan multiple miyelomalı hastalarda, bifosfonatlar başlanmalıdır (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
2. Tespit edilebilen osteolitik kemik lezyonu olmayan multiple miyelomalı hastalarda, bifosfonatlar başlanmalıdır (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
3. Oral klodronat yerine intravenöz zoledronik asit önerilir, zira iskelet sistemiyle ilişkili olayları önlemede daha etkilidir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
4. Miyelom kemik hastalığıyla ilişkili ağrıyı kontrol etmek için intravenöz zoledronik asit, pamdironat veya oral klodronat kullanılabilir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
5. Bifosfonatlar için intravenöz yol, tercih edilmesi gereken yoldur (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
6. Hastanede hizmet alamayacak hastalar için evde intravenöz infüzyon veya oral alım değerlendirilebilir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Oral pamidronat iskelet sistemiyle ilgili olayları plaseboya göre azaltmamakla beraber intravenöz pamdironat belirgin derecede azalma sağlamıştır (3,4). Konvansiyonel kemoterapi döneminde, zoledronik asit, iskelet sistemiyle ilgili olayları ve ağrıyı azaltmada ve ilk iskelet sistemiyle ilgili olay gelişme süresini ertelemeye



en az pamidronat kadar etkili bulunmuştur (5). İki yıldan fazla tedavi alan hastalarda zoledronik asit, klodronata kıyasla, genel sağkalımı uzatmış, iskelet sistemiyle ilgili olayları azaltmıştır (6).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### *Australian Guidelines (2017) (2);*

1. Son rehberler ve bifosfonatların plaseboya kıyasla sağkalım konusunda avantaj sağladığı gerçeğinden hareketle, miyelom kemik hastalığına dair kanıt olsun olmasın, semptomatik tedavi gerektiren tüm multiple miyelom hastalarında bifosfonatlar başlanmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
3. İntravenöz bifosfonatlar, oral ajanlardan daha etkilidir. Pamidronat veya zoledronik asit çoğu hasta için uygun seçeneklerdir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
4. Çene osteonekrozu riski zoledronik asitte daha yüksektir. Çene osteonekrozu açısından riskli hastalarda pamidronat tercih edilebilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
5. İnfüzyon için hastaneye gelemeyecek hastalar için oral klodronat makul bir seçenektir, ancak doz önerilerine çok sıkı uyulmalıdır (**Yetersiz kanıt, Zayıf öneri**).
6. Pamidronat ve zoledronik asit her 3-4 haftada bir uygulanır. Oral klodronat günlük olarak bir veya iki dozda uygulanır (**Güçlü öneri**).
7. Her infüzyondan önce böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluklarında, böbrek fonksiyonları bazal seviyenin %10 civarına dönene kadar bifosfonat kullanımı durdurulmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
8. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, zoledronik asit dozu üreticinin önerilerine göre ayarlanmalıdır (**Zayıf öneri**). Pamidronat için benzer bir doz azaltımı önerisi yoktur (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
9. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ne pamidronat, ne de zoledronik asit önerilir. Ancak hayati risk yaratan hiperkalsemi veya ciddi miyelom kemik hastalığında 2-4 saat içinde 30 mg pamidronat verilebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
10. Serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyeleri düzenli olarak ölçülmelidir. Hastalar kalsiyum veya

vitamin D desteğine ihtiyaç duyabilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

11. Tam veya tama yakın remisyona giren hastalarda, aylık bifosfonat kullanımı 2 yıla kadar devam etmelidir (**Zayıf öneri**). İskelet sistemiyle ilgili riskler düşükse kesilebilir veya risk orta derece ise 3 ayda bir kullanıma düşürülebilir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**). Nüks olanlarda aylık kullanıma dönülmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).
12. Tam veya tama yakın remisyona girmeyen, fakat stabil seyir gösteren hastalarda (orta dereceli risk), 2. yıldan sonra 2 ayda bir tedaviye geçilebilir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
13. Aktif veya progresif hastalığı olanlarda (yüksek risk), bifosfonatlar aylık kullanılmalıdır (**Güçlü öneri**).
14. Bifosfonat tedavisi öncesinde, hastalar tam bir dental muayeneden geçmeli, mevcut diş problemleri çözümlenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
15. Hastalar ağız hijyeni ve semptomları erken farketme konusunda eğitilmelidir. En geç her 12 ayda bir ağız check-up'ından geçmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
16. Yeni dental problemler konservatif olarak tedavi edilmeli, diş çekimi ve diğer cerrahi işlemler zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
17. Majör invazif dental işlemler tecrübeli çene cerrahlarınca yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
18. İnvazif dental işlem geçiren hastalarda profilaktik antibiyotikler faydalı olabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
19. İnvazif dental işlem gereksinimi olan hastalarda, yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar bifosfonatlara ara verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
20. İnvazif dental işlem gereksinimi olan hastalarda, hasta bazlı risk ve fayda beklentisi değerlendirilerek işlemden 1-3 ay önce bifosfonatların kesilmesi mantıklı olabilir (**Kanıt düzeyi yetersiz, Zayıf öneri**).
21. Vakaların çoğunda çene osteonekrozu konservatif olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
22. Çene osteonekrozu gelişen hastalarda, yumuşak doku iyileşene kadar bifosfonatlara ara verilmelidir.

Ancak, bu karar, özellikle aktif multiple miyelomalı hastalarda, fayda-risk oranına göre vaka bazlı olarak değerlendirilmelidir. Kemik durumunda iyileşme olduğunda tedaviye tekrar başlanması mantıklı olabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

23. Zolderonik asit kullanırken çene osteonekrozu gelişen hastalarda pamidronata geçmek mantıklı olabilir (**Kanıt düzeyi güçlü, Zayıf öneri**).

24. İskelet sistemiyle ilgili olaylar açısından kemik rezorpsiyon markerlarının prediktif olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, rutin kullanımı konusunda öneri yoktur (**Güçlü öneri**).

25. Bifosfonat tedavisinin takibinde kemik rezorpsiyon markerlarının yeri yoktur (**Güçlü öneri**).

26. İnvazif dental işlem gereksinimi olan hastalarda çene osteonekrozu riskini belirlemek için kemik rezorpsiyon markerlarının kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur (**Güçlü öneri**).

#### **Miyelomlu hastalarda Kifoplasti/vertebroplasti, Öneriler**

1. Semptomatik vertebral kompresyon kırığı (VKK) olan hastalarda balon kifoplasti düşünülmelidir. Balon kifoplasti ağırlı VKK olan hastalarda yaşam kalitesini artırmak için seçilmesi gereken işlemdir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Güçlü öneri/konsensus**).
2. Vertebroplastinin yeri net değildir, zira miyelomlu hastalarda vertebroplasti ile randomize çalışma yoktur.

**Kanıt:** Solid tümör veya multiple miyelom metastazlı hastalarda VKK'nın balon kifoplasti ile tedavisi fiziksel fonksiyon, sırt ağrısı, yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerin sürdürülmesinde cerrahi dışı tedaviye göre daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (7).

#### **■ CERRAHİ**

##### **Öneriler**

1. Şüpheli veya gösterilmiş uzun kemik kırıkları, spinal kordun kemik basısı veya vertebral kolon instabilitesi varlığında, ilgili bölüm konsültasyonu istenmelidir (**Kanıt düzeyi belirtilmemiş, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Multiple miyelomada dekompresif laminektomiye nadiren gereksinim duyulur, ancak radyorezistan veya retropulse kemik fragmanları cerrahi girişim gerektirebilir (8). Bu hastalarda cerrahi girişim çoğunlukla palyatif yaklaşımla sınırlıdır ve iyi tolere edilir (9).

#### **■ KAYNAKLAR**

1. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(18):2347-2357.
2. Lee OL, Horvath N, Lee C, et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. Internal medicine journal. 2017;47(8):938-951.
3. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. British journal of haematology. 1998;100(2):317-325.
4. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. The New England journal of medicine. 1996;334(8):488-493.
5. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003;98(8):1735-1744.
6. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. Blood. 2012;119(23):5374-5383.
7. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2011;12(3):225-235.
8. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum. 2001;72(302):2p., 1-29.
9. Utzschneider S, Schmidt H, Weber P, Schmidt GP, Jansson V, Dürr HR. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. International orthopaedics. 2011;35(8):1209-1213.

# Vertebra Osteomiyelitleri İçin Öneriler

Dr. M. Bülent ÖNAL

Tarama, Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılarak yapılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimelerine ek olarak "vertebra", "spine", "pyogenic spondylodiscitis" anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2015) (1)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ KLİNİK

### Öneriler

1. Yeni başlayan veya kötüleşen sırt/boyun ağrısı ve ateş varlığında vertebra osteomiyelitinden (VO) şüphelenilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri/konsensus**).
2. Yeni başlayan veya kötüleşen sırt/boyun ağrısı ve yüksek ESR veya CRP varlığında VO'den şüphelenilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri/konsensus**).
3. Yeni başlayan veya kötüleşen sırt/boyun ağrısı ve kanda enfeksiyon veya enfektif endokardit varlığında VO'den şüphelenilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri/konsensus**).
4. Sırt ağrısı var veya yokken, ateş ve yeni nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda VO düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Yakın dönemde geçirilmiş kanda *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunu takiben, yeni başlayan lokalize boyun veya sırt ağrısı ile başvuran hastalarda VO düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Hastalar akut fokal ağrı ve ateş ile başvurduğunda vertebra osteomiyeliti tanısı kolaydır ve görüntüleme yöntemleri ile doğru ve kesin tanı konulabilir. An-

cak ateş, bakteriyel vertebra osteomiyelitlerinin %45'inde mevcuttur. Mikobakteri, brusella, fungal osteomiyelitlerde nadiren görülür ve antipiretik etkisi olan analjezik kullanan hastalarda da maskelenebilir (2,3). Sinsi kronik ağrısı veya paraplejisi olan hastalarda, boyun ve sırt ağrısının daha sık sebepleri nedeniyle tanı atlanabilir. Ağrı tipik olarak disk mesafesine lokalizedir ve egzersiz veya perküsyonla artar (4).

Sırt ağrısı olan hastalarda, spesifik olmamakla beraber, artmış ESR ve CRP'nin %94-%100 sensitivitesi vardır (5). Bu parametreler dirençli bel ağrılarında enfeksiyon ve malignansiye ekarte etmek için sıklıkla kullanılır.

Son 1 yılda kanda *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu hikayesi olan hastalarda sırt ağrısı ve radiküler semptomlar sorgulanmalıdır (5).

## ■ TANI

### Öneriler

1. VO'den şüphelenilen hastalarda, dikkatli bir tıbbi ve motor/duyusal nörolojik değerlendirme yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
2. VO'den şüphelenilen tüm hastalardan, bazal ESR ve CRP ile bakteri (aerobik ve anaerobik) kültürleri (2 set) alınması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
3. VO'den şüphelenilen hastalarda omurga MR'ı önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
4. MR mümkün değilse (Ör: kalp implantları, koklear implantlar, klostrofobi, cihaz yokluğu, vs), VO'den şüphelenilen hastalarda omurga galyum/Tc99 kemik taraması kombinasyonu, veya BT, veya PET taraması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Bruselloz için endemik bölgelerde yaşayan subakut VO vakalarında, *Brucella* türleri için kan kültürü alınması ve serolojik test yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
6. VO şüphesi bulunan ve fungal enfeksiyon açısından risk altında bulunan (epidemiyolojik veya konakçıya ait faktörler) hastalarda mantar kültürü alınması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

7. *Mycobacterium tuberculosis* (Ör: Endemik bölgelerde yaşayan veya göç eden veya risk faktörleri taşıyan) açısından risk altında bulunan subakut VO vakalarında, PPD testi veya interferon- $\gamma$  salınım testi yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
8. VO şüphesi bulunan hastaların, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve omurga cerrahlarınca değerlendirilmesi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
9. VO ile ilişkili organizmalara yönelik (*S. aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, ve *Brucella* türleri) kan kültürleri veya serolojik testlerle mikrobiyolojik tanı konulamayan tüm şüpheli (klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanan) VO hastalarında radyoloji rehberliğinde aspirasyon biyopsisi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
10. Kanında *S. aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, veya *Brucella* türleri ile enfeksiyon mevcut olup klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak VO şüphesi bulunan hastalarda görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
11. Subakut VO şüphesi (yüksek endemi) ve *Brucella* serolojisi kuvvetli pozitif olan hastalarda görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi yapılması önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
12. VO şüphesinde, epidemiyolojik ve konakçı risk faktörleri veya karakteristik radyolojik bulgular varsa, görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisine mantar, mikobakteriyel veya *brucella* kültürlerinin de eklenmesi tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
13. VO şüphesi bulunan hastalarda aerobik ve anaerobik bakteri kültürlerinde üreme olmamışsa, uygun koşulda saklanmış spesimenlere mantar ve mikobakteriyel kültürlerin eklenmesi, ve bakteriyel nükleik asit amplifikasyon testi yapılması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
14. Yeterli miktarda doku alınabilirse, VO tanısını doğrulamak ve özellikle negatif kültür sonucu varlığında sonraki tanısal testleri yönlendirmek için tüm hastalardan patoloji spesimeni gönderilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
15. Eşlik eden kanda enfeksiyon yoksa, VO'den şüphelenilen ve orijinal biyopsisi ciltle kontamine (koagülaz negatif stafilokoklar (*S. lugdunensis* hâric), *propionibacterium* türleri, veya *difteroidler*) olan vakalarda

ikinci bir aspirasyon biyopsisi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).

16. VO şüphesi olan ve ilk aspirasyon biyopsisi tanısal olmayan hastalarda üremesi zor organizmaları (anaeroblar, mantarlar, *Brucella* türleri, veya mikobakteri gibi) ekarte etmek için ek testler yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
17. VO şüphesi olan, aspirasyon biyopsisi ve laboratuvar çalışmaları tanısal olmayan hastalarda, görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisinin tekrarı, perkütan endoskopik disektomi ve drenaj, veya açık eksizyonel biyopsi yapılması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** VO şüphesi bulunan tüm hastalarda tıbbi ve nörolojik hikaye ve değerlendirme yapılmalı, hematogen yayılım için potansiyel giriş kaynaklarına dair izler araştırılmalıdır. Semptomların başlangıcından 3-6 hafta sonra direkt grafilerde kemik hasarı görülmeye başlar. Mümkünse, VO şüphesi olan hastalarda MR ilk tanısal görüntüleme yöntemidir (6).

T1 sekanslarında disk mesafesi ve komşu kemik iliği arasındaki ayrımın kaybolması ve T2 sekanslarda disk ve etkilenmiş komşu kemik iliğindeki artmış sinyal intensitesi bakteriyel VO 'nin belirtisidir. Tüberküloz veya *brucella* VO'de, vertebra korpuslarındaki inflamatuvar süreci göstermede T1 sekanslar, T2 sekanslara göre daha sensitif gözükmektedir (7).

Enfeksiyöz sürecin paravertebral alana uzanması sonucu oluşan epidural veya paravertebral abseler en iyi şekilde gadolinyum-dietilenetriaminepentasetat (Gd-DTPA) MR'da gözükür. Gd-DTPA tutulumu akut inflamatuvar sürecin ilk bulgusu olabilir ve spesifiteyi arttırmak için kullanılır (8). Ayrıca, MR ile VO sıkça görülen dejeneratif, travmatik veya neoplastik hastalıklardan da ayrılabilir. İlk görüntülemelerde tipik VO bulguları saptanmazsa 1-3 hafta içinde tetkik tekrarı gerekebilir (9). Galyum ve kemik tarama birlikte kullanıldığında spesifite <%90 olmaktadır. %91 düzeyindeki sensitivitesi ile, tanısı şüpheli hastalarda VO'ni ekarte etmek için değerli bir test olmaktadır (10). Pozitron emisyon tomografi (PET) kronik osteomyeliti tespit etmekte oldukça sensitiftir. Negatif PET, VO dâhil osteomyelit tanısını ekarte eder. Zira, aksiyal iskeletteki yüksek konsantrasyondaki kırmızı kemik iliği nedeniyle sensitivitesinin çok yüksek olması beklenir (11).

VO'den şüphelenilen tüm hastalardan en az 2 set bakteri kültürü (aerobik ve anaerobik) rutin olarak gönderilmelidir (12). Yüksek epidemiyolojik risk varlığındaki gibi burcelladan şüphelenildiğinde, kan kültürleri 2 haf-



taya kadar inkübe edilmeli ve Brucella serolojik testleri yapılmalıdır. ABD dışında brucella VO teşhisi için Coombs testi sık olarak kullanılmaktadır (13). Mantar seroloji testleri, antijen saptama kitleri ve mantar kan kültürleri risk altındaki hastaların teşhisinde yardımcı olabilir (14).

Mycobacterium tuberculosis'e bağlı VO enfeksiyonu şüphesini artıran radyolojik bulgular 1) iki veya daha fazla ardışık vertebra ve karşılıklı son plaklarının yıkımı, 2) anterior longitudinal ligaman boyunca yayılım, 3) paraspinal kitle veya mikst yumuşak doku sıvı koleksiyonu ile beraber veya tek başına disk enfeksiyonu, veya daha seyrek olarak 4) diski de kapsayan spondilitir (15). İnterferon- $\gamma$  salınım testinin, özellikle immünitesi normal olmayan kişilerde, PPD'den daha sensitif olduğu gösterilmiştir (16).

Antimikrobiyal tedavi başlamadan önce patojeni tanımlamak için eldeki tüm imkânlar kullanılmalıdır. Aspirasyon biyopsisi, vakaların %50-60 veya daha fazlasında açık cerrahi girişime gerek kalmadan mikrobiyolojik tanıya olanak sağlar (17).

*S. aureus*, VO hastalarında kan kültürü pozitifliği %50'ye kadar çıkmaktadır. *S. aureus* için pozitif kan kültürü, klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak VO şüphesi bulunan hastalarda görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi gerekliliğini kaldırır (18). *Staphylococcus lugdunensis* de *S. aureus*'a benzer ve kan kültürü pozitifliği aspirasyon biyopsisi gerekliliğini kaldırır (19).

Endemik ülkelerde, *Brucella* VO'nin oldukça sık görülen sebeplerinden birisidir. *Brucella* VO'nde yanlış negatif serolojik test pek beklenmez (20). Endemik durumlarda, pozitif kan kültürü veya seroloji varlığında *Brucella* VO şüphesinde tanıyı doğrulamak için görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisine gerek olmayabilir. Ancak endemik olmayan ülkelerde yanlış-pozitif serolojik test muhtemeldir ve görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi (21).

Dünyanın çoğunda, *S. aureus*, streptokok türleri, enterik bakteriler ve diğer gram negatif rodler VO'de en sık izole edilen organizmalardır (22). Ancak belirli bölgelerde *M. Tuberculosis* ve *Brucella* türleri VO'nin sık sebepleri olmaktadır (23,24). *M. Tuberculosis*'e bağlı VO'de, MR'da >1 seviye tutulumu, büyük paravertebral abseler, tutulmuş vertebra gövdelerinde heterojen sinyal intensitesi, Gd-DTPA ile lezyon çeperinde artmış tutulum ve bakteriyel VO'ne göre daha sık torakal tutulum gözlenir (25). *Brucella* VO'ü bakteriyel DVO'ya benzemekle beraber, *brucella* VO'ü hastalar çok seviyeli tutulumla daha fazla, paravertebral koleksiyonlara daha az yatkındır

(26). Mantarlara bağlı VO'ü nadirdir ve en sık olarak immünosupresif hastalarda görülür (27). Veri olmamasına karşın, tanısal aspirasyon biyopsisi tekrar edilecekse 1) Gram boyama ve aerobik kültür, 2) mikobakteriyal boyama ve kültür (ve varsa nükleik asit amplifikasyon testi), 3) *brucella* kültürü, 4) mantar boyama ve kültürü ve 5) patoloji için materyal alınması tavsiye edilir.

Sırt ağrısı ve anormal MR durumunda ayırıcı tanıda VO, neoplazmlar, disk mesafesinde çökme ile giden akut disk hernisi ve osteoporoz ile ilişkili vertebra çökmesi (vertebranın kompresyon kırığı) yer alır. Görüntüleme rehberliğinde perkütan iğne biyopsisi, çoğu vakada hem kültür, hem patoloji için yeterli doku almaya olanak tanır (28).

## ■ TEDAVİ

### Öneriler

1. Sepsis veya hemodinamik instabilite gelişmek üzere olsun olmasın, nörolojik gerileme gösteren tüm VO hastalarında, acil cerrahi girişim ve ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
2. Normal ve stabil nörolojik muayene ile stabil hemodinamisi olan hastalarda, mikrobiyolojik tanı sağlanana kadar ampirik antimikrobiyal tedavinin bekletilmesi tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Hemodinamik instabilite, sepsis, septik şok, veya progresif/ağır nörolojik semptomu olan hastalarda, mikrobiyolojik tanı koyma girişimi ile bağlantılı olarak ampirik antimikrobiyal tedavinin başlanması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
4. Bakteri kaynaklı VO hastalarının çoğunda toplam 6 hafta parenteral veya biyoyararlanımı yüksek oral antibiyotik tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
5. *Brucella* türlerine bağlı VO hastalarının çoğunda toplam 3 aylık antimikrobiyal tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** Kültür sonuçlarının sensitivitesini artırmak için görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi öncesinde antimikrobiyal tedavinin bir süre ertelenmesi savunulmaktadır (29). Ancak, sepsis veya hemodinamik instabilite gelişmek üzere olan hastalarda klinisyenlerin antimikrobiyal tedaviyi bekletmemeleri gerektiği düşünülmektedir.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada biyopsi öncesi antibiyotik kullanımının kültür sonuçlarının sensitivitesini etkilemediği bildirilmiş olsa da, çalışma metodolojisindeki eksiklikler nedeniyle biyopsi öncesi ampirik antibiyotik tedavinin mikrobiyolojik tanının sensitivitesini etkileyebileceği düşünülmektedir (30).

6 hafta ile daha uzun süren antibiyotik tedavisi arasında başarı açısından anlamlı fark yoktur (31,32). CRP düşmüş, büyük epidural ve paravertebral abseler drene edilmişse erken dönemde oral tedaviye geçilebilir (33). Başarısız tedavi çok seviyeli disk tutulumu, eşlik eden epidural abse, cerrahi tedavi yapılmaması, S. aureus enfeksiyonu, ileri yaş, veya belirgin komorbiditeler ile ilişkili olabilir (34). Brucella VO tedavisinde 2-3 hafta streptomisin ile 3 ay doksisisiklin veya doksisisiklin-rifampin tedavisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (26).

## ■ CERRAHİ TEDAVİ

### Öneriler

1. Yeterli antimikrobiyal tedaviye rağmen, progresif nörolojik defisit, progresif deformite, ve (ağrılı veya ağrısız) spinal instabilite mevcut olan hastalarda cerrahi girişim önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
2. Uygun medikal tedaviye rağmen sürekli veya kanda tekrarlayan enfeksiyon (alternatif kaynak olmaksızın) veya kötüleşen ağrısı olan hastalarda cerrahi debridman önerilir (stabilizasyon ile veya stabilizasyonsuz) (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Klinik semptomlar, fizik muayene ve enflamasyon markerlarında düzelme durumunda, 4-6 haftada kemik yapıarda görüntüleme tetkiklerinde kötüleşme varsa bile cerrahi debridman ve/veya stabilizasyon önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** Literatürde çeşitli cerrahi stratejiler tanımlanmıştır. Ancak bunların hiçbirisi randomize klinik çalışma değildir. Mevcut seçenekler anterior veya posterior yaklaşım, tek veya çok aşamalı cerrahi, enstrümanlı veya enstrümansız seçeneklerdir (35).

## ■ TAKİP

### Öneriler

1. Devam eden ağrı, rezidü nörolojik defisitler, yüksek sistemik enflamasyon markerları veya radyolojik bulgular tek başlarına VO'li hastalarda tedavinin başarısız olduğunu göstermez (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

2. VO hastalarında yaklaşık 4 haftalık antimikrobiyal tedavi sonrasında, klinik değerlendirme ile birlikte sistemik enflamatuvar markerların (ESR ve/veya CRP) bakılması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Antimikrobiyal tedaviye klinik ve laboratuvar testleri açısından olumlu yanıt veren hastalarda rutin takip MR önerilmez (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
4. Tedaviye iyi yanıt vermeyen VO hastalarında, epidural veya paravertebral yumuşak doku abselerinin değerlendirilmesi için takip MR'ı tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Tedavinin başarısız olduğundan şüphelenilen VO hastalarında sistemik enflamasyon markerlarına (ESR, CRP) bakılması tavsiye edilir. 4 haftalık tedaviden sonra yükselme olması veya değişiklik olmaması başarısız tedavi konusunda uyarıcı olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
6. Tedavinin başarısız olduğundan şüphelenilen VO hastalarında, paraspinal ve epidural yumuşak dokudaki değişiklikleri değerlendirmek için takip MR çekilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
7. Klinik ve radyolojik olarak başarısız tedaviye ait delil olan VO hastalarında, görüntüleme rehberliğinde aspirasyon biyopsisi veya cerrahi örnekleme ile mikrobiyolojik (bakteri, mantar, mikobakteri) ve histopatolojik inceleme için ek doku örneği alınması tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).
8. Klinik ve radyolojik olarak başarısız tedaviye ait delil olan VO hastalarında, omurga cerrahisi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanından konsültasyon istenmesi tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** VO hastalarında sıklıkla, klinisyenler devam eden veya tekrarlayan enfeksiyonu düşündüren klinik, laboratuvar veya radyolojik bulgularla karşılaşmaktadır. Ancak VO hastalarında başarısız tedavinin tanımı konusunda görüş birliği yoktur. Başarısız tedavi için en spesifik ölçüt, uygun süre boyunca hedefe yönelik antibiyotik tedavisine rağmen mikrobiyolojik olarak doğrulanmış devam eden enfeksiyondur (36).

Hastaların klinik yanıtı ve sistemik enflamatuvar markerların takibi başarısız tedavi açısından riskli hastaları tespit edebilir (37). Ancak, ilk birkaç haftada klinik iyileşme olmasına rağmen değerler yükselebilir (38). 4 hafta sonunda ESR'de %50 düşme görülen VO hastalarında tedavi nadiren başarısız olmaktadır (39). Ancak, 4-8 haftalık takipte sistemik enflamatuvar markerları

yüksek seyreden hastaların tedavilerinin başarılı şekilde sonuçlanması, bu markerların düşük spesifitesini göstermektedir (38). Bu nedenle, değerler hastanın klinik durumu ile birlikte yorumlanmalıdır.

Laboratuvar testleri ve klinik olarak tedaviye iyi yanıt veren hastalarda takip MR'ına gerek yoktur (40). 4 haftadan önceki MR'lar yanlış bir şekilde progresif enfeksiyona işaret edebilir ve gereksiz debridman ve uzun antibiyotik kullanımına sebep olabilir (37,38,40).

Tedaviye olumsuz yanıt veren VO hastalarında, doğru zamanlamayla yapılacak ve yorumlanacak bir MR prognostik bilgi sağlayabilir (37). Paravertebral ve epidural yumuşak dokudaki düzelmeler, klinik durumdaki düzelme ile en korele MR bulgularıdır. Tanıdan sonraki 4-8. haftadaki MR'da kötüleşmiş yumuşak doku bulguları, mikrobiyolojik olarak doğrulanmış tedavi başarısızlığı %44'lere kadar çıkabilmektedir (37,38,40).

#### ■ KAYNAKLAR

1. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(6):e26-46.
2. Goertz CE, Frasca S, Jr., Bohach GA, et al. Brucella sp. vertebral osteomyelitis with intercurrent fatal Staphylococcus aureus toxigenic enteritis in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* 2011;23(4):845-851.
3. Song KJ, Yoon SJ, Lee KB. Cervical spinal brucellosis with epidural abscess causing neurologic deficit with negative serologic tests. *World neurosurgery*. 2012;78(3-4):375.e315-379.
4. Wong-Chung JK, Naseeb SA, Kaneker SG, Aradi AJ. Anterior disc protrusion as a cause for abdominal symptoms in childhood discitis. A case report. *Spine*. 1999;24(9):918-920.
5. Siemionow K, Steinmetz M, Bell G, Ilaslan H, McLain RF. Identifying serious causes of back pain: cancer, infection, fracture. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008;75(8):557-566.
6. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*. 2003;228(2):506-514.
7. Ozaksoy D, Yücesoy K, Yücesoy M, Kovanlikaya I, Yüce A, Naderi S. Brucellar spondylitis: MRI findings. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2001;10(6):529-533.
8. Schinà V, Rizzi EB, Rovighi L, de Carli G, David V, Bibbolino C. Infectious spondylodiscitis: magnetic resonance imaging in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Clinical imaging*. 2001;25(5):362-367.
9. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clinical radiology*. 2010;65(12):974-981.
10. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25(12):963-977.
11. Ohtori S, Suzuki M, Koshi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine*. 2010;35(26):E1599-1603.
12. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockerill FR, 3rd. Optimized pathogen detection with 30-compared to 20-milliliter blood culture draws. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(12):4047-4051.
13. Araj GF, Kattar MM, Fattouh LG, Bajakian KO, Kobeissi SA. Evaluation of the PANBIO Brucella immunoglobulin G (IgG) and IgM enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of human brucellosis. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2005;12(11):1334-1335.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(5):503-535.
15. De Backer AI, Mortelé KJ, Vanschoubroeck IJ, et al. Tuberculosis of the spine: CT and MR imaging features. *JBR-BTR : organe de la Societe royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR)*. 2005;88(2):92-97.
16. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine*. 2007;146(5):340-354.
17. Michel SC, Pfirrmann CW, Boos N, Hodler J. CT-guided core biopsy of subchondral bone and intervertebral space in suspected spondylodiscitis. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(4):977-980.
18. Jensen AG. Staphylococcus aureus bacteremia. *Danish medical bulletin*. 2003;50(4):423-438.
19. Greig JM, Wood MJ. Staphylococcus lugdunensis vertebral osteomyelitis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;9(11):1139-1141.
20. Bozgeyik Z, Ozdemir H, Demirdag K, Ozden M, Sonmezgoz F, Ozgocmen S. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis. *European journal of radiology*. 2008;67(1):153-158.
21. Skaf GS, Kanafani ZA, Araj GF, Kanj SS. Non-pyogenic infections of the spine. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(2):99-105.
22. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;39(1):10-17.
23. Mete B, Kurt C, Yilmaz MH, et al. Vertebral osteomyelitis: eight years' experience of 100 cases. *Rheumatology international*. 2012;32(11):3591-3597.

24. Sakkas LI, Davas EM, Kapsalaki E, et al. Hematogenous spinal infection in central Greece. *Spine*. 2009;34(15):E513-518.
25. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England journal of medicine*. 2007;357(7):654-663.
26. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(3):426-433.
27. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65 Suppl 3:iii11-24.
28. Lis E, Bilsky MH, Pisinski L, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of osseous lesion of the spine in patients with known or suspected malignancy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004;25(9):1583-1588.
29. Rankine JJ, Barron DA, Robinson P, Millner PA, Dickson RA. Therapeutic impact of percutaneous spinal biopsy in spinal infection. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(948):607-609.
30. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(7):867-872.
31. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9971):875-882.
32. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007;36(5):269-277.
33. Babouee Flury B, Elzi L, Kolbe M, et al. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC infectious diseases*. 2014;14:226.
34. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2005;9(3):127-138.
35. Chen WH, Jiang LS, Dai LY. Surgical treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with spinal instrumentation. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2007;16(9):1307-1316.
36. Chew FS, Kline MJ. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. *Radiology*. 2001;218(1):211-214.
37. Kowalski TJ, Layton KF, Berbari EF, et al. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(4):693-699.
38. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine*. 1997;22(18):2089-2093.
39. Yoon SH, Chung SK, Kim KJ, Kim HJ, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2010;19(4):575-582.
40. Wang Q, Babyn P, Branson H, Tran D, Davila J, Mueller EL. Utility of MRI in the follow-up of pyogenic spinal infection in children. *Pediatric radiology*. 2010;40(1):118-130.



# Periferik Sinir Tuzak Sendromları İçin Öneriler

Dr. Derya Burcu HAZER ROSBERG

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte her alt başlıkta belirtilen anahtar kelimeler ile arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu periferik sinir kompresyon sendromları alanında hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun her alt başlıkta belirtilen yayın ve rehberler seçilmiştir. Kanıt bilgisi sunulan bölümler rehberdeki gibi iletilmiş, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ KARPAL TÜNEL SENDROMU

*Anahtar Kelimeler: Carpal tunnel syndrome*

Karpal tünel sendromu en sık karşılaşılan periferik sinir hastalığıdır. Yapılan literatür taramasına göre karpal tünel tanı tedavi ve yönetimi ile ilgili kanıt derecesi yüksek bilginin mevcut olduğu 11 adet çalışma bulunmuştur. Bu çalışmalar arasında konu hakkında rehber niteliği taşıyan 2 adet çalışma bulunmuştur.

1. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Clinical Practice Guideline on: Management of Carpal Tunnel Syndrome. (5)
2. Lalonde DH (2014) (8)

Bu rehberlerden en güncel, en geniş kapsamlı olanı ve uygun metodolojisi nedeniyle *The American Academy of Orthopaedic Surgeons* tarafından yayınlanan rehber temel alınmıştır. Ancak bu rehberde prognoz ve rekürrens ile ilgili kanıt bilgisi bulunmadığından bu konular ile ilgili Lalonde DH, 2014 rehberi dikkate alınmıştır. Yine, konu başlığı içerisinde literatürde bulunan ve kanıt derecesi bildiren daha güncel makaleler de konu içerisinde refere edilmiştir. Diğer rehberlerin önerileri de ilgili alt başlıkta bildirilmiştir.

### Tanı

- Tanı koymada en etkin bulgunun klasik karpal tünel klinik bulguları (ilk 3 parmakta uyuşma karıncalanma, gece uyandıran elde uyuşma) ile yüksek sensiti-

vite ve spesifisitesi nedeniyle Falen testi olduğu bildirilmektedir (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**).

- EMG yardımcı tanı aracı olarak bildirilmiş, MRG ve USG'ye göre daha üstün olduğu ifade edilmiş ancak kanıt derecesi bildirilmemiştir.

### Konservatif Tedavi

- Konservatif tedavinin (rehabilitasyon, atel ve steroid uygulamaları) yalnızca hafif derecedeki KTS vakalarında etkili olduğu bildirilmektedir (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**).
- Tedavi sonrası 3. ay sonuçlara bakıldığında splint veya atel uygulamasının diğer konservatif tedavi yöntemleri arasında en etkin tedavi yöntemi olduğu bulunmuştur (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**).
- Tedavi sonrası 6. ve 12. ay sonuçlara bakıldığında cerrahi tedavinin diğer konservatif tedavi yöntemlerine göre en etkin tedavi yöntemi olduğu, atel uygulamasının en az etkin tedavi yöntemi olduğu bulunmuştur (**Kanıt derecesi orta, Güçlü Öneri**).
- Oral tedavi preparatlarının (diüretikler, gabapentin, asthaxin vs) plasebo ile karşılaştırıldığında semptomların iyileşmesinde etkisi görülmemiştir (**Kanıt derecesi orta, Güçlü Öneri**).
- Oral steroid kullanımı ve lokal steroid enjeksiyonlarının plasebo tedavi ile karşılaştırıldığında etkin oldukları görülmüştür. (**Kanıt derecesi düşük, Orta derecede öneri**)
- Laser tedavisinin etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir. (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**)

### Cerrahi Tedavi

- Cerrahi planlamada adrenalinli lokal anestetik kullanımının turnike kullanımına göre hasta konforu ve tedaviye katkısı açısından daha üstün olduğu bulunmuştur. (**Kanıt derecesi düşük, Terapötik**)
- Kullanılan lokal anesteziğin bikarbonat ile tampon edilmiş olması ve buzdolabının dışında tuulmuş olması ve 27 Gauge iğne ile uygulanması daha az ağrı oluşturmaktadır. (**Kanıt derecesi düşük, Terapötik**)

- Cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**).
- Cerrahi tedavi modalitelerinin (Açık cerrahi-mini açık cerrahi-endoskopik cerrahi) birbirine üstünlüğü bulunamamıştır (**Kanıt derecesi orta, Güçlü öneri**). Dolayısıyla cerrahi yöntem seçimi genellikle hasta tercihi ve hekim yönlendirmesine bağlı olduğu vurgulanmaktadır.
- Cerrahi tedavinin zamanlaması ile ilgili kanıt bilgisi bulunmamaktadır.
- Epinörotomi uygulanan vakaların basit dekompresyon vakaları ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuç alındığı gözlenmiştir. (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**)
- Karpal tünel dekompresyonu ardından uygulanan median sinir transpozisyonunun prognoza katkısının mevcut çalışmalar ile değerlendirilemeyeceği bildirilmiştir (9).
- Endoskopik cerrahi ve açık cerrahide majör komplikasyonlar, reoperasyon riski ve semptomların yeniden oluşma riski karşılaştırıldığında iki yöntemin birbirine üstünlüğü bulunamamıştır (**Kanıt derecesi yüksek**) (16).
- Endoskopik tedavi ile daha düşük oranda yara yeri komplikasyonları ve daha yüksek oranda geçici parezi bildirilse de kanıt derecesi bildirilmemiştir. (9)

#### Prognoz

- Cerrahi öncesi Boston KTS sorgulama skoru düşüklüğü,
- Eşlik eden tetik parmak ve ulnar nöropati,
- Eşlik eden trapeziometakarpal eklem artrozu ve el bilek instabilitesi veya artrozu prognozu kötü yönde etkilemektedir. (**Kanıt derecesi orta, Prognostik**).
- Ayrıca cerrahi sonrası erken dönemde uygulanan duyu egzersizlerinin sadece cerrahi tedavi uygulanmasına göre daha üstün olduğu bildirilmiştir ancak kanıt derecesi bildirilmemiştir.
- Ayrıca uzun süre semptomu olan, tanı esnasında Falen testi pozitif olan ve tenar atrofi olan vakaların kötü prognozlu olacağı vurgulanmaktadır, ancak kanıt derecesi belirtilmemiştir.
- Rekürren vakalarda dekompresyon ve median sinir üzerine vaskülerize flap çevirme yönteminin basit re-eksplorasyon ve re-dekompresyona göre daha başarılı

lı olduğu vurgulanmaktadır (**Kanıt derecesi düşük, Öneri belirtilmemiştir**). (15)

#### Diğer Rehber Önerileri

Lalonde DH, 2014;

- Tanıda en etkin bulgunun yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle Falen testi olduğu bildirilmektedir (Kanıt derecesi orta).
- EMG'nin yardımcı tanı aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.
- Konservatif tedavinin (rehabilitasyon, atel ve steroid uygulamaları) yalnızca hafif derecedeki KTS vakalarında etkili olduğu bildirilmektedir.
- Tedavi sonrası 6. ay sonuçlara bakıldığında lokal kortikosteroid enjeksiyonunun cerrahi tedaviye daha üstün olduğu, atel uygulamasının en az etkin tedavi yöntemi olduğu bulunmuştur (kanıt derecesi belirtilmemiş) (Bu bilgi yukarıda belirtilen yeni rehberde yeniden gözden geçirilmiş, yeni öneri sunulmuştur).
- Töropatik USG kullanımının plaseboya karşı kısa dönem tedavi sonuçlarına bakıldığında etkin olduğu görülmüştür. (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**)
- Kullanılan lokal anesteziğin bikarbonat ile tampon edilmiş olması ve buzdolabının dışında tutulmuş olması ve 27 Gauge iğne ile uygulanması daha az ağrı oluşturmaktadır.
- Cerrahi öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**).
- Cerrahi sonrası kısa dönem (2-3 gün) tutulan gazlı bez ile yapılan yumak pansumanının tedavide etkin olduğu, 9-14 güne kadar tutulmasının gereksiz olduğu vurgulanmaktadır (kanıt derecesi belirtilmemiş).

#### ■ ULNAR SİNİR TUZAK SENDROMU

*Anahtar Kelimeler: Ulnar nerve neuropathy, ulnar nerve entrapment, cubital tunnel syndrome, guyon canal syndrome*

Ulnar sinir tuzaklanma sıklıkla dirsek seviyesinde gerçekleşmektedir. Bu konuda etiopatogenez, tanı, tedavi yöntemi ve prognoz ile ilgili kanıt bilgisi bulunamamıştır.

Kubital tünel sendromu (KuTS) ise ikinci sıklıkla görülen periferik sinir kompresyon sendromudur. Bu konuda literatürde 9 adet kanıt derecesi bildiren makale bulunmuştur. Bu makalelerden kanıt derecesi yüksek, rehber niteliği taşıyan iki makale tespit edilmiştir:

1. Chimenti PC, Hammert WC (2013) (4)
2. Macadam SA, Bezuhly M, Lefaivre KA (2009) (12)

Bu çalışmalardan en güncel, en geniş kapsamlı olanı ve uygun metodolojisi nedeniyle Chimenti PC, 2013 tarafından yayınlanan rehber temel alınmıştır. Diğer rehber önerileri de belirtilmiştir. Yine, konu başlığı içerisinde literatürde bulunan ve kanıt derecesi bildiren daha güncel makaleler de konu içerisinde refere edilmiştir.

Buna göre;

#### Konservatif Tedavi

- Hafif derecede KuTS olan vakalarda konservatif tedavinin klinik bulguları azalttığı tespit edilse de motor ve duyu fonksiyon bozukluğuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**).
- Konservatif tedavi uygulamaları içerisinde atel uygulamasının diğer yöntemlere üstünlüğü bulunamamıştır (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**).
- Yine hafif vakalarda uygulanan cerrahi tedavi ve konservatif tedavinin hasta memnuniyeti konusunda birbirine üstünlüğü bulunamazken, konservatif tedavi alanlarda rekürrens daha yüksek olarak bildirilmiştir. (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**)

#### Cerrahi Tedavi

- Cerrahi tedavinin orta ve ciddi KuS vakalarında seçilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**).
- Hangi cerrahi yöntemin hangi vakalarda uygulanması ve ne zaman uygulanması gerektiği konusunda herhangi bir karara varılamamıştır (**Kanıt derecesi düşük**).
- Farklı cerrahi yöntemlerin (basit dekompresyon vs Basit dekompresyon + anterior transpozisyon) çıkış skorlarına etkisi araştırıldığında birbirlerine farkları bulunamamıştır. (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**).
- Komplikasyon oranı daha düşük olduğundan basit dekompresyonun her zaman birinci sıra cerrahi olması gerektiği (3), transpozisyon yönteminin ise intraoperatif veya preoperatif sinir subluksasyonu tespit edilirse uygulanması gerektiği bildirilmiştir. (**Kanıt derecesi düşük**) (2).
- Anterior transpozisyon yöntemleri karşılaştırıldığında ise anterior subkutan transpozisyon ile submusküler transpozisyon arasında fark bulunamamıştır (**Kanıt derecesi orta**). (10)

- Endoskopik cerrahinin açık cerrahi yöntemle üstünlüğü araştırıldığında ise klinik iyileşme açısından (Bishop çıkış skoru ve VAS skoru açısından) iki yöntemin de eşit sonuç verdiği bulunmuştur. (**Kanıt derecesi orta**) (1).

#### Diğer Rehber Önerileri

##### Macadam SA, 2009;

- Farklı konservatif tedavi uygulamalarının hasta memnuniyeti açısından birbirine farkı bulunamamıştır (**Kanıt derecesi düşük**).
- Cerrahi yöntemler dekompresyon ve dekompresyon + transpozisyon olarak sıralanmıştır.
- Cerrahi zamanlama ve hangi yöntemin seçileceği konusunda literatürde kanıt derecesi yüksek çalışma tespit edilememiştir.
- Farklı cerrahi yöntemlerin birbirine üstünlüğünün karşılaştırıldığında, yöntemler arasında fark tespit edilememiştir (**Kanıt derecesi orta, Terapötik**)

#### ■ MARELGİA PARESTETİKA

##### Anahtar Kelimeler: Merglia Paresthetica

Merglia parestetika tanım olarak Lateral femoral kütanöz sinirin inguinal ligamen altında sıkışmasıdır. Bu konuda literatürde bulunan sadece bir adet kanıt derecesi bildiren çalışma bulunmuştur.

1. Payne R, 2017 (13)

#### Tanı

- Klinik ve fizik muayene, tanı koymada genellikle yeterlidir.
- Spontan düzelme çoğu vakada bildirilse de kanıt düzeyi oluşturacak yeterli nitelikte çalışma bulunmamaktadır. (**Kanıt düzeyi orta, Töropatik**)

#### Tedavi

- Konservatif tedavide kilo verme, kıyafet değişiklikleri uygulanır.
- Bazı kliniklerde lokal anestetik ve steroid enjeksiyonları ve radyofrekans uygulansa da kanıtlayacak yeterli kanıt bulunamamıştır (**Kanıt derecesi düşük**)
- Cerrahi tedavi nörektomi (Lateral femoral kütanöz sinirin inguinal ligament sınırından kesilmesi) veya nöroliz (inguinal ligament insizyonu ile birlikte) olarak uygulanmaktadır. Bu iki cerrahi yöntemin birbi-

rine üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli kanıt bulunmamıştır. (**Kanıt derecesi düşük**)

## ■ SİYATİK SİNİR TUZAK SENDROMU

*Anahtar Kelimeler: Siatic nerve entrapment, sciatic nerve compression*

Siyatik sinir kompresyon sendromu ile ilgili bu çalışma dâhilinde literatürde tedaviye yönelik kanıt derecesi sunan bir adet sistemik derleme bulunmuştur.

1. Kay J, 2017 (7)

### Tanı-Klinik

- Etiyolojide Priiformis sendromu, iatrojenik (artroskopi sekeli, enjeksiyon sekeli, vasküler bası, kistik oluşumlar, tümoral oluşumlar sıralanmaktadır.
- Bu olguların ortak adı derin gluteal sendrom olarak betimlenmiştir.
- Tipik olarak oturur pozisyonda gluteal bölgede noktasal ağrı olduğu bildirilmektedir (**Kanıt derecesi düşük**).

### Tedavi

- İlk basamak tedavi tetik nokta steroid ve/ veya anestetik enjeksiyon ve rehabilitasyon olarak bildirilmiştir (**Kanıt derecesi düşük**).
- Rehabilitasyonda diz ekstansiyon kısıtlaması yapılmaktadır.
- Cerrahi yöntem olarak açık veya endoskopik dekompresyon önerilmektedir.
- Endoskopik cerrahi, açık cerrahi ile karşılaştırıldığında ağrıyı azaltma ve düşük komplikasyon oranı ile endoskopik cerrahinin üstünlüğü bildirilmiştir (**Kanıt derecesi düşük**).

## ■ PERONEAL SİNİR TUZAK SENDROMU

*Anahtar Kelimeler: Common peroneal nerve entrapment, superficial peroneal nerve entrapment, peroneal nerve palsy*

Alt ekstremitede karşılaşılan en sık sinir tuzaklanmasıdır. Bu çalışma dâhilinde peroneal sinir tuzak sendromu ile ilgili kanıt derecesi yüksek bilginin mevcut olduğu iki adet çalışma bulunmuştur;

1. Maalla R, 2013 (11)

2. Poage C, 2016 (14)

Bu çalışmalardan en güncel ve en geniş kapsamlı olanı ve en uygun metodolojiyi içermesi nedeniyle Poage C, 2016'in çalışması temel alınmıştır. Diğer çalışmanın sunduğu bilgiler ilgili başlık altında bildirilmiştir.

### Tanı-Klinik

- Klinikte diz seviyesinden aşağıya yayılan uyuşma karıncalanma, peroneal sinir alanında duyu kaybı ve sinir hattı üzerinde pozitif tinnel bulgusu olduğu belirtilmektedir.
- Tibialis Anterior ve Ekstensör Hallusis Longus kas güç kaybı ile düşük ayak kliniği geliştiği bildirilmiştir.

### Tedavi

- Hafif kliniği olan vakalarda konservatif tedavinin (fizik tedavi, atelleme, aktivite düzenlenmesi) etkin olduğu bildirilmiştir (**Kanıt derecesi düşük**).

### Cerrahi Tedavi

- Cerrahi tedavinin elektrofizyolojik testler ile desteklenmiş duyu ve motor fonksiyon kaybı olan vakalarda ve konservatif tedaviye 3-4 ayda cevap vermeyen vakalarda uygulanması önerilmektedir (**Kanıt derecesi düşük**).
- Dekompresyon ve nöroliz uygulanan vakalarda iyileşmenin, sadece rehabilitasyon uygulanan vakalara göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (**Kanıt derecesi düşük**).
- İlk seçilecek cerrahi yöntemin dekompresyon ve nöroliz olduğu bildirilse de, cerrahinin uygulanma zamanı veya cerrahi yöntemlerin birbirine üstünlüğünü kanıtlayan yeterli verinin literatürde mevcut olmadığı bildirilmiştir. (11) (**Kanıt derecesi düşük**).
- Cerrahi tedavinin faydalı olmadığı düşük ayağı olan rekürren vakalarda ise tendon transferleri veya sinir transferleri önerilmektedir (**Kanıt seviyesi düşük**).
- Tendon transferleri yöntemleri arasında dorsifleksiyon fonksiyonunun geri kazanım oranına bakıldığında, literatür verilerinin kanıta dayalı karar vermek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (**Kanıt seviyesi düşük**). (6)

### Diğer Çalışma Önerileri

*Maalla, 2013;*

- Klinik tabloda diz seviyesinden aşağıya yayılan uyuşma karıncalanma ve sinir hattı üzerinde pozitif tinnel



bulgusu ve ileri evre vakalarda düşük ayak olduğu belirtilmektedir.

- Elektrofizyolojik testler tanıda yardımcıdır ve klinik tabloyu desteklemek için kullanılabilir (**Kanıt derecesi düşük**).
- Sadece konservatif tedavi uygulanan vakalar ile cerrahi uygulanan vakalar karşılaştırıldığında, çıkış skoru cerrahi uygulanan vakalarda daha iyi bulunmuştur. (**Kanıt Düzeyi düşük**)

## ■ KAYNAKLAR

1. Buchanan PJ, Chieng LO, Hubbard ZS, Law TY, Chim H (2018) Endoscopic versus Open In Situ Cubital Tunnel Release: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of 655 Patients. *Plast Reconstr Surg* 141:679-684
2. Carlton A, Khalid SI (2018) Surgical Approaches and Their Outcomes in the Treatment of Cubital Tunnel Syndrome. *Front Surg* 5:48
3. Chen HW, Ou S, Liu GD, Fei J, Zhao GS, Wu LJ, Pan J (2014) Clinical efficacy of simple decompression versus anterior transposition of the ulnar nerve for the treatment of cubital tunnel syndrome: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 126:150-155
4. Chimenti PC, Hammert WC (2013) Ulnar neuropathy at the elbow: an evidence-based algorithm. *Hand Clin* 29:435-442
5. Graham B, Peljovich AE, Afra R, Cho MS, Gray R, Stephenson J, Gurman A, MacDermid J, Mlady G, Patel AT, Rempel D, Rozental TD, Salajegheh MK, Keith MW, Jevsevar DS, Shea KG, Bozic KJ, Adams J, Evans JM, Lubahn J, Ray WZ, Spinner R, Thomson G, Shaffer WO, Cummins DS, Murray JN, Mohiuddin M, Mullen K, Shores P, Woznica A, Linskey E, Martinez Y, Sevarino K (2016) The American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Clinical Practice Guideline on: Management of Carpal Tunnel Syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 98:1750-1754
6. Head LK, Hicks K, Wolff G, Boyd KU (2019) Clinical Outcomes of Nerve Transfers in Peroneal Nerve Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg* 35:57-65
7. Kay J, de Sa D, Morrison L, Fejtek E, Simunovic N, Martin HD, Ayeni OR (2017) Surgical Management of Deep Gluteal Syndrome Causing Sciatic Nerve Entrapment: A Systematic Review. *Arthroscopy* 33:2263-2278 e2261
8. Lalonde DH (2014) Evidence-based medicine: Carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* 133:1234-1240
9. Lim YH, Chee DY, Girdler S, Lee HC (2017) Median nerve mobilization techniques in the treatment of carpal tunnel syndrome: A systematic review. *J Hand Ther* 30:397-406
10. Liu CH, Chen CX, Xu J, Wang HL, Ke XB, Zhuang ZY, Lai ZL, Wu ZQ, Lin Q (2015) Anterior Subcutaneous versus Submuscular Transposition of the Ulnar Nerve for Cubital Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0130843
11. Maalla R, Youssef M, Ben Lassoued N, Sebai MA, Essadam H (2013) Peroneal nerve entrapment at the fibular head: outcomes of neurolysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 99:719-722
12. Macadam SA, Bezuhly M, Lefaivre KA (2009) Outcomes measures used to assess results after surgery for cubital tunnel syndrome: a systematic review of the literature. *J Hand Surg Am* 34:1482-1491 e1485
13. Payne R, Seaman S, Sieg E, Langan S, Harbaugh K, Rizk E (2017) Evaluating the evidence: is neurolysis or neurectomy a better treatment for meralgia paresthetica? *Acta Neurochir (Wien)* 159:931-936
14. Poage C, Roth C, Scott B (2016) Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg* 24:1-10
15. Soltani AM, Allan BJ, Best MJ, Mir HS, Panthaki ZJ (2013) A systematic review of the literature on the outcomes of treatment for recurrent and persistent carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* 132:114-121
16. Vasiliadis HS, Nikolakopoulou A, Shrier I, Lunn MP, Brassington R, Scholten RJ, Salanti G (2015) Endoscopic and Open Release Similarly Safe for the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0143683

Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# BEYİN TÜMÖR REHBERLERİ

Dr. Denizhan DİVANLIOĞLU, Dr. Uğur Kemal GÜNDÜZ,  
Dr. Aydın Talat BAYDAR, Dr. Zeynep DAĞLAR, Dr. Deniz BELEN

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| Diffüz Glial Tümörler İçin Öneriler .....                    | 85  |
| Kranial Meningiomalar İçin Öneriler .....                    | 93  |
| Hipofiz Adenomları İçin Öneriler .....                       | 99  |
| Metastatik Beyin Tümörleri İçin Öneriler .....               | 122 |
| Vestibüler Schwannomlar İçin Öneriler .....                  | 134 |
| Ependimomalar İçin Öneriler .....                            | 141 |
| Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları İçin Öneriler ..... | 145 |



# Diffüz Glial Tümörler İçin Öneriler

Dr. Denizhan DİVANLIOĞLU

Gliomların tanı ve tedavisi için kesin bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, bu kılavuzda, WHO Grade II ve III astrositomlar, oligodendrogliomlar, oligoastrositomlar ve WHO Grade IV glioblastomlar ile ilgili çalışmalar sonucunda belirlenmiş olan öneri niteliğindeki bilgilere yer verilmektedir. Bu bilgiler MEDLINE (PubMed) arama motoru aracılığıyla “evidence-based recommendation”, “guidelines” ile birlikte “glioma”, “astrocytoma”, “glioblastoma” anahtar kelimelerinin literatür taraması sonucu, Çin Glioma grup(CGCG), Avrupa Nöroonkoloji grubu (EANO) ve İspanyol nöroonkoloji grubu (SEOM) tarafından 2016, 2017, 2018 yıllarında yayınlanmış rehberler temel alınarak, alt başlıklar altında yazılı metinlere sadık kalınarak sunulmaktadır (8, 18, 22).

## ■ EPİDEMİYOLOJİ

Primer beyin tümörlerinin prevalansı 22,52/1.000.000 olarak belirlenmiştir. Bunların %31,1'i gliomdur. Yıllık gliom görülme insidansı ise 6/100.000 olarak bilinmektedir. Gliomların %25,2'si astrositom, %18'i oligoastrositik tümörler ve %30'u glioblastomlardır (8, 22).

## ■ PATOLOJİK TANI ve MOLEKÜLER BELİRLEYİCİLER

Gliomlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında morfolojik kriterlere göre tanı almaktadır ancak, 2016 yılında yeniden düzenlenen WHO sınıflandırmasında histolojik değerlendirmenin yanında, imkân varsa moleküler belirleyicilerin de kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**)/ (8, 18). Bu moleküler belirleyiciler aşağıda özetlenmektedir:

IDH (*isocitrate dehydrogenase*) Mutasyonu: Sıklıkla IDH-1 (kodon R132) ve daha nadiren IDH-2 (kodon R172) mutasyonu gözlenir. Varlığı WHO Grade'den bağımsız olarak iyi prognostiktir. IDH mutasyonu bakılmasının sekonder GBM'in primer GBM'den ayırıcı tanısında güvenilir ve objektif olduğu belirlenmiştir. WHO Grade II ve III astrositik tümörler, oligodendrogliyal tümörler, sekonder GBM'ler ve nadiren primer GBM'lerde erken dönemde meydana gelen bir mutasyondur ve glial tümörlerde tanısallık değeri bulunmaktadır (8, 22).

Kromozom 1p ve 19q Kodelesyonu: Oligodendrogliyal tümörlere özgüdür, diğer tümörlerde nadiren görülür.

Varlığında ortalama sağkalım süresi ve tümör progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur (8, 22).

*O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT) Promoter Metilasyonu ve *miR-181d*: WHO Grade III ve IV, IDH-1 malign gliomlar için hastanın, alkileyici ajan kullanılmasından fayda göreceğini öngörmeye kullanılmaktadır. NOA-08 ve Nordic araştırmaları sonucunda GBM tanısı almış hastalarda tedavi planlaması için standart olarak MGMT testi yapılması önerilmektedir (8, 22).

Histon H3-K27M mutasyonu: Kodon 27'de meydana gelen bozukluk nedeniyle ortaya çıkan ve orta-hat tümör yerleşimi ile karakterize mutasyondur. Tümör sınıflandırmasında kullanılmaktadır (22).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFRvIII) Exon Delesyonu: Özellikle primer GBM'lerde daha sık olmakla birlikte GBM'lerin %20-30'unda gözlenmektedir. Varlığında hastaların uzun dönem sağkalımı daha kötüdür. Normal dokuda gözlenmemesi nedeniyle immünoterapide hedef belirlenmesi için araştırılmaktadır (8).

Alfa Talasemi / Mental Retardasyon Sendromu X'e Bağlı (ATRX) Mutasyonlar: Glial tümörlerde tanısallık değeri vardır. IDH mutasyonu ile birlikte ATRX mutasyonu bulunan astrositik tümörlerin prognozu daha iyidir. ATRX ekspresyonunun kaybında astrositik tümörü bulunan hastalar için prognozu daha iyi seyreden bir hasta alt grubu varlığından bahsedilmektedir (8, 22).

*Telomerase reversetranscriptase* (TERT) Promoter Mutasyonu: Özellikle oligodendrogliyal tümörlerde ve primer GBM'ler başta olmak üzere gliomlarda gözlenmektedir. 1p/19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu ile TERT mutasyonu birlikteliğinin prognostik değeri araştırılmaktadır (8).

Ki-67 Çekirdek Proteini: Hücre siklusunda eksprese olan bir protein olması nedeniyle birçok tümörde hücre proliferasyonu belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Yüksekliği WHO Grade'inden bağımsız olarak gliomlar için kötü prognostiktir (8).

Bu belirleyicilerden özellikle MGMT promoter metilasyonu, IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonuna his-



topatolojik ve klinik değerlendirmelerde sıkça rastlanmaktadır (Kanıt Düzeyi I) (8).

Gliomların patolojik sınıflandırılmasında sırasıyla ATRX ve R132H-mutant IDH1, 1p/19q kodelesyonu ve sonrasında IDH sekanslamayı içeren basamaklı bir histolojik ve immünohistokimyasal tanı algoritması izlenmesi önerilmektedir. Özellikle IDH1 mutasyonu ve ATRX ekspresyonu olan vakaların tamamında, imkân varsa 1p/19q kodelesyonu araştırılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 18, 22). Basamaklı (katmanlı) patolojik tanı algoritması Tablo 1'de gösterilmektedir.

### ■ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

1. Radyolojik tanı için ilk tercih olarak, MR görüntüleme yapılması önerilmektedir (**Kanıt Düzeyi orta, Güçlü öneri**) (18, 22).
2. MR görüntülemenin çeşitli sekansları ile tümör varlığı değerlendirilebilir, ayırıcı tanı yapılabilir ve biyopsi, cerrahi veya radyoterapi gibi tedavi seçenekleri planlanabilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (6, 8)
3. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yanında ayırıcı tanı ve kitlenin metabolik aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla pozitron emisyon tomografisi (PET) faydalıdır (Kanıt Düzeyi II) (6, 8)

### ■ GLİOMLARA GENEL YAKLAŞIM

1. Uygun tedavinin planlanabilmesi için öncelikle hastanın Karnofsky performans skoru, nörolojik muayenesi ve yaşının değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (8, 22).
2. Tüm gliomlar için tedavide ilk seçenek olarak maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon yapılması öneril-

mektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 18, 22).

3. Hastanın genel durumunun veya kitle boyutu ve yerleşiminin güvenli cerrahiye uygun olmadığı durumlarda, histopatolojik tanı elde edilmesi amacıyla öncelikle biyopsi veya parsiyel rezeksiyon önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf öneri/C**) (8) .
4. Fonksiyonel beyin bölgelerine yakın tümörlerin güvenli şekilde çıkartılması için uyanık cerrahi yaklaşımlar kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf öneri/C**) (8).
5. Kitlenin rezeksiyon miktarı, hastanın klinik durumu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Uygun olduğu durumlarda gross total veya subtotal tümör çıkartılması, tümör progresyonu açısından (Kanıt Düzeyi II) ve total sağkalım açısından (Kanıt Düzeyi III) biyopsiye göre üstündür (1, 8, 18, 22).
6. Ameliyat sırasında intraoperatif navigasyon sistemleri ile fonksiyonel ve radyolojik görüntüleme yöntemleri (intraoperatif MR ve ultrason görüntüleme) kullanılması, rezeksiyon miktarını artırmakta ve nörolojik defisit riskini azaltmaktadır (kanıt düzeyi düşük/Kanıt Düzeyi III) (1, 15, 18).

### ■ DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLER (DDGT) - WHO GRADE II

#### Yaklaşım

1. DDGT bulunan hastaların tedavisinde öncelikle maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Güçlü öneri/A**) (1, 8, 18).
2. Rezeksiyon miktarı arttıkça hastaların ortalama sağkalım ve tümör progresyonsuz sağkalım süreleri de artmaktadır (Kanıt Düzeyi II).

Tablo 1. Glial kitlelerde immünohistokimyasal patolojik tanı algoritması

| 1.Basamak<br>IDH1 ve ATRX         | IDH1 (+)<br>ATRX (+)        | IDH1 (+)<br>ATRX (-)                                            | IDH1 (-)<br>ATRX (+)        | IDH1 (-)<br>ATRX (-)                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 2.Basamak<br>1p/19q Kodel.        | 1p/19q<br>Del (+)           | 1p/19q<br>Del (-)                                               | ↓                           | 1p/19q Del (+) 1p/19q Del (-) ↓                                                |
| 3.Basamak<br>IDH1/IDH2 Sekanslama | ↓                           | ↓                                                               | ↓                           | Mutant IDH Normal IDH                                                          |
| Tanı                              | OligodGr II<br>OligodGr III | Astrosit Gr II<br>Astrosit Gr III<br>Glioblastom<br>IDH Mut (+) | OligodGr II<br>OligodGr III | Astrosit Gr II<br>Astrosit Gr III<br>Glioblastom<br>IDH Mut (+)<br>IDH Mut (-) |

Del: Delesyon, Oligod: Oligodendroglioma, Astrosit: Astrositoma, Gr: WHO Grade, Mut: Mutasyon

- İnsidental olarak saptanan asemptomatik hastalarda da klinik takip ile karşılaştırıldığında, cerrahi rezeksiyonun hastaların sağkalımı üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Kanıt Düzeyi III). Yalnızca klinik olarak takip edilen hastalarda ise, bilişsel becerilerde ve yaşam kalitesinde düşüş olmadığı belirlenmiştir (Kanıt Düzeyi II) (15).

#### Biyopsi

- Derin veya hassas bölgede yerleşimi nedeniyle cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan veya rezeksiyonu sonucunda nörolojik defisit oluşma riski yüksek olan kitleler veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle kraniotomi yapılması uygun olmayan hastalar için cerrahi rezeksiyon yerine, stereotaktik beyin biyopsisi yapılarak doku tanısı elde edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/C**) (8, 14).
- Biyopsi yapılması planlanan hastalarda ileri MR görüntüleme teknikleri (perfüzyon, spektroskopik ve metabolik çalışmalar gibi) kullanılarak hedef belirlenebilir (Kanıt Düzeyi III) (14).
- Stereotaksik biyopsi için kullanılan çerçeveli ve çerçevesiz sistemlerin, morbidite (%0-12.4) ve mortalite (%0-4) oranları ile histopatolojik tanı elde etme (%89.8-100) ve doğru histopatolojik tanı koydurma (%57-87) oranları benzer olarak bulunmuştur (Kanıt Düzeyi III).

#### Ameliyat Sonrası Takip ve Tedavi

DDGT tanısı almış hastaların ameliyat sonrası takip ve tedavi planları hastaların düşük veya yüksek risk grubunda bulunmasına göre belirlenmelidir. Asemptomatik veya semptomları belirgin olmayan, 40 yaş ve altında ve gross total rezeksiyon yapılmış hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmektedir.

Semptomatik, 40 yaş üzerinde, ameliyat öncesi 4 cm'den büyük tümörü bulunan, ameliyat sırasında gross total rezeksiyon yapılamamış, histopatolojide astrositom tanısı almış veya 1p/19q kodelesyonu bulunmayan hastalar ise yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (4, 13).

- DDGT tanısı almış, düşük riskli hasta grubunda ameliyat sonrası öncelikle klinik takip yapılması, tümörün tekrar etmesi durumunda adjuvan tedavi önerilmektedir. (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**) (8, 18).
- Takip muayeneleri ve görüntüleme zamanı birçok faktörden etkilenebilir. Süreler değişiklik gösterebilir, genellikle ilk yıl için her 3-6 ayda bir kez, daha sonra

ise yılda 1 kez olacak şekilde, MR görüntüleme eşliğinde yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**) (8, 18, 22).

- Yüksek riskli hasta grubundaki tüm hastalar için, ameliyat sonrası hemen adjuvan tedavi endikasyonu bulunmaktadır (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (8, 18).
- Bu kategorilere uymayan hastalar için, risk faktörü sayısı ne kadar fazla ise, o kadar erken adjuvan tedavi başlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**) (18).

#### Radyoterapi (RT)

- Yüksek riskli hasta grubu için adjuvan tedavide RT tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (8).
- DDGT tamamlayıcı tedavisinde, düşük doz ile yüksek doz RT uygulamalarının tedavi etkinliklerinin aynı olduğu ve düşük doz RT ile toksisitenin daha az olduğu bilinmektedir. Standart tedavide 1.8 Gy'lik parçalar hâlinde toplam 45-50.4 Gy veya 59.9-64.8 Gy doz verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (8, 17, 18).
- Yeni tanı almış, DDGT bulunan erişkin hastalarda rezeksiyon miktarından bağımsız olarak, ameliyat sonrası erken dönemde RT başlanması tümör progresyonsuz sağkalımı artırmakta ancak, ortalama sağkalım süresini etkilememektedir. (**Kanıt Düzeyi yüksek/I**) (8, 17).
- Yeni tanı almış hastalarda, radyoterapi sonrası bilişsel fonksiyonların adjuvan tedavi verilmeyen hastalara benzer düzeyde korunduğu (**Kanıt Düzeyi orta/II**), epileptik nöbet kontrolünün daha iyi olduğu (**Kanıt Düzeyi düşük/III**), ortalama sağkalım süresinin uzadığı (**Kanıt Düzeyi düşük/III**) bildirilmiştir (18).
- Stereotaktik radyocerrahi veya brakiterapi, RT'ye alternatif seçeneklerdir ve seçilmiş vakalar için önerilmektedir (**Kanıt Düzeyi düşük/III**) (17).

#### Kemoterapi (KT)

- Yüksek riskli hasta grubu için, RT ile eş zamanlı ve/veya adjuvan olarak KT başlanması önerilmektedir (**Kanıt Düzeyi II**) (8, 26).
- Tedavide öncelikle prokarbazin, lomustin ve vinkristin (PCV rejimi) önerilmektedir. RT'yi takiben 6 kez adjuvan PCV verilmesinin total sağkalımı artırdığı bilinmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (18).

3. Tedavide PCV yerine temozolamid (TMZ) de kullanılabilir, ancak DDGT'ler için ne zaman kullanılacağı ve etkinliği konusu tartışmalıdır (**Öneri Derecesi zayıf/C**).
4. Özellikle IDH mutasyonu veya 1p/19q kodelesyonu bulunan ve cerrahi rezeksiyon sonrası geniş rezidü kitlesi bulunan hastalarda, adjuvan tedavide ilk seçenek olarak KT önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**) (8, 26).
5. Yeni tanı almış DDGT'lerde, RT'yi geciktirmek, tümör büyümesini yavaşlatmak, ortalama sağkalım ve tümör progresyonsuz sağkalım sürelerini artırmak amacıyla, adjuvan tedavi olarak KT önerilmektedir (**Kanıt Düzeyi düşük/III**) (26).
6. Kemoterapiye başlama zamanı hakkında yeterli çalışma bulunmasa da cerrahiden 12 hafta sonra başlaması tavsiye edilmektedir (26).

## ■ YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLER

### ■ ANAPLASTİK GLİOMLAR (AG) – WHO GRADE III

Anaplastik gliomlar başlığı Anaplastik astrositom (AA), anaplastik oligodendrogliom (AO) ve anaplastik oligoastrositom (AOA) olmak üzere üç ana histolojik alt tipi kapsamaktadır (8). Genç yaş, yüksek Karnofsky performans skoru, IDH1/2 mutasyonu, MGMT promoter metilasyonu bulunması ve ATRX ekspresyonu bulunması anaplastik gliomlar için iyi prognostik faktörlerdir (21).

#### Yaklaşım

1. AG'ların standart tedavisinde, maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon ve adjuvan RT ve KT önerilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 21, 22).
2. Derin veya hassas bölgede yerleşimi nedeniyle cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan veya rezeksiyonu sonucunda nörolojik defisit oluşma riski yüksek olan kitleler veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle kraniotomi yapılması uygun olmayan hastalar için, cerrahi rezeksiyon yerine stereotaktik beyin biyopsisi yapılarak doku tanısı elde edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 22).

#### Radyoterapi

1. Standart olarak total doz 60 Gy olacak şekilde, 1.8-2 Gy'lık fraksiyone RT önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 19, 21, 22).

#### Kemoterapi

1. AG'larda adjuvan KT, tümörün histolojik ve moleküler alt tipine ve hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir (8, 22).
2. Anaplastik gliomlarda 1p/19q kodelesyonu bulunması hâlinde, hastanın KT'den fayda göreceği ve anaplastik oligodendrogliom tümörlerde prognozunun daha iyi seyredeceği öngörülmektedir. Bu nedenle 1p/19q kodelesyonu bulunan oligodendrogliom tümörler için cerrahi sonrası RT ve alkileyici ajanlar ile KT önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**) (8, 22). Bu hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**) (8):
  - Radyoterapi sonrası PCV kullanılarak adjuvan kemoterapi,
  - Radyoterapi sonrası TMZ kullanılarak adjuvan kemoterapi,
  - Radyoterapi ile eş zamanlı TMZ başlanması ve sonrasında adjuvan olarak devamı,
  - Yalnız kemoterapi (PCV veya TMZ ile).
3. IDH mutasyonsuz anaplastik gliomlarda, MGMT promoter metilasyonu bulunmasının alkileyici ajan kemoterapisinden fayda görmeyi sağladığını belirten çalışmalar mevcuttur (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (3, 24).
4. Kemoterapide kullanılan TMZ, PCV'ye göre daha az toksik kabul edilmekle birlikte, klinik sonuçları arasında fark bulunmamıştır. Cerrahi ve RT sonrası tümörün nüksetmesi hâlinde standart tedavi olarak TMZ önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (8, 22).

### ■ GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM)/WHO GRADE IV

Glioblastomların büyük bir kısmı histolojik olarak IDH-wild tiptir ve çoğu tedavi protokolü buna göre şekillendirilmiş olup günümüzde glioblastoma alt tiplerine özel bir tedavi önerisi bulunmamaktadır (22).

#### Yaklaşım

1. Standart tedavi olarak GBM tanısı almış 70 yaş altında, Karnofsky performans skoru 70 ve üzerindeki hastalarda, maksimum güvenli cerrahi rezeksiyonu veya biyopsiyi takiben ilgili alana RT verilmesi ve eş zamanlı TMZ başlanarak 6 siklus devam edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**) (8, 22).

2. GBM tanısı almış 70 yaş üzerindeki hastalarda da hem TMZ, hem de fraksiyone RT kullanılabilir. Ancak, tedavinin eğer mümkünse IDH ve MGMT bakıldıktan sonra hastaya özgü planlanması önerilmektedir. MGMT promoter metilasyonu bulunan ve alkilleyici ajan kemoterapisi almakta olan hastalarda, progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu ve IDH mutasyonsuz GBM hastalarında RT + TMZ tedavisi ile yalnız RT alan hastalara göre sağkalım sürelerinin belirgin şekilde uzun olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle IDH mutasyonsuz ve MGMT promoter metilasyonu bulunan ileri yaştaki hastalar için TMZ ile KT başlanması, MGMT promoter metilasyonu bulunmayan hastalara ise RT verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Orta derece öneri/B**) (8, 22).
3. Bazı çalışmalarda tedavi sonucunun cerrahi rezeksiyon miktarı ile doğru orantılı olduğu bildirilmiş olsa da, yalnızca gross total rezeksiyon sonrası sonuçların daha iyi olduğu düşünülmektedir (**Kanıt dayalı bilgi yoktur**) (22).

#### Radyoterapi

1. Glioblastoma için RT standart tedavi olarak uygulanmaktadır ve sağkalımı artırdığı bilinmektedir (10, 22).
2. Standart olarak total doz 60 Gy olacak şekilde 30'a bölünmüş, fraksiyone RT önerilmektedir (8, 22).
3. İleri yaştaki (>70 yaş) hastalar için tümörde MGMT promoter metilasyonu bulunmuyorsa, standart tedavi olarak hipofraksiyone RT (daha düşük dozlarda daha fazla sayıda) verilmesi önerilir (11, 23).
4. GBM'ler için MGMT promoter metilasyon testinin mümkünse her hastaya yapılmaya başlanması ve MGMT promoter metilasyonu bulunmayan hastaların yalnızca hipofraksiyone RT ile, MGMT promoter metilasyonu bulunan hastaların ise 1 yıl süre ile veya tümör progresyonu olana kadar yalnızca TMZ ile tedavi edilmesi önerilmektedir (11, 23).
5. GBM'ler için hızlandırılmış hiperfraksiyone RT, hızlandırılmış hipofraksiyone RT, brakiterapi, radyocerrahi, stereotaksik RT gibi diğer RT protokollerinin, standart RT protokolü ile karşılaştırıldığında sağkalım üzerinde avantaj sağlamadığı görülmüştür (12).

#### Kemoterapi

1. Yeni tanı almış 70 yaş altındaki ve genel durumu elverişli hastalarda RT ile eş zamanlı TMZ başlanması ve idamesi standart tedavi olarak uygulanmaktadır (20).

2. RT ile eş zamanlı günlük 75 mg/m<sup>2</sup> TMZ başlanması ve RT sonrasında adjuvan olarak 28 günde 5 günlük dönemler hâlinde 150-200mg/m<sup>2</sup> dozunda 6 dönem daha devam edilmesi önerilmektedir (8, 22).
3. MGMT promoter metilasyonu bulunan GBM'lerde TMZ'in daha etkili olduğu bulunmuştur (22).
4. Tedaviye (RT+TMZ) bevacizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı 3-4 ay uzattığı ancak genel sağkalım üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur. Bevacizumab kullanımının erken bilişsel bozulma meydana getirebilmesi nedeniyle yeni tanı almış GBM hastalarında kullanımı önerilmemektedir (22).

WHO Grade II, III ve IV gliomların adjuvan tedavisinin belirlenmesi için hastanın yaşı, kitlenin rezeksiyon miktarı ve patolojik tanısı anahtar rol oynamaktadır (8, 22). Bu hastalar için adjuvan tedavi basamaları Tablo 2'de gösterilmektedir.

#### ■ HASTALARIN TAKİBİ (21)

1. Yüksek dereceli gliomların takibinde 3 aylık aralıklar ile MR görüntüleme önerilmektedir.
2. Kemoterapi tamamlandığında veya tedavi sırasında uygun olan zamanlarda seri MR görüntüleme ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir.
3. Hastalığı kontrol altında olan, 1p/19q kodelesyonu içeren oligodendrogliyal kitlesi bulunan genç hasta grubunda görüntüleme sıklığı azaltılabilir.

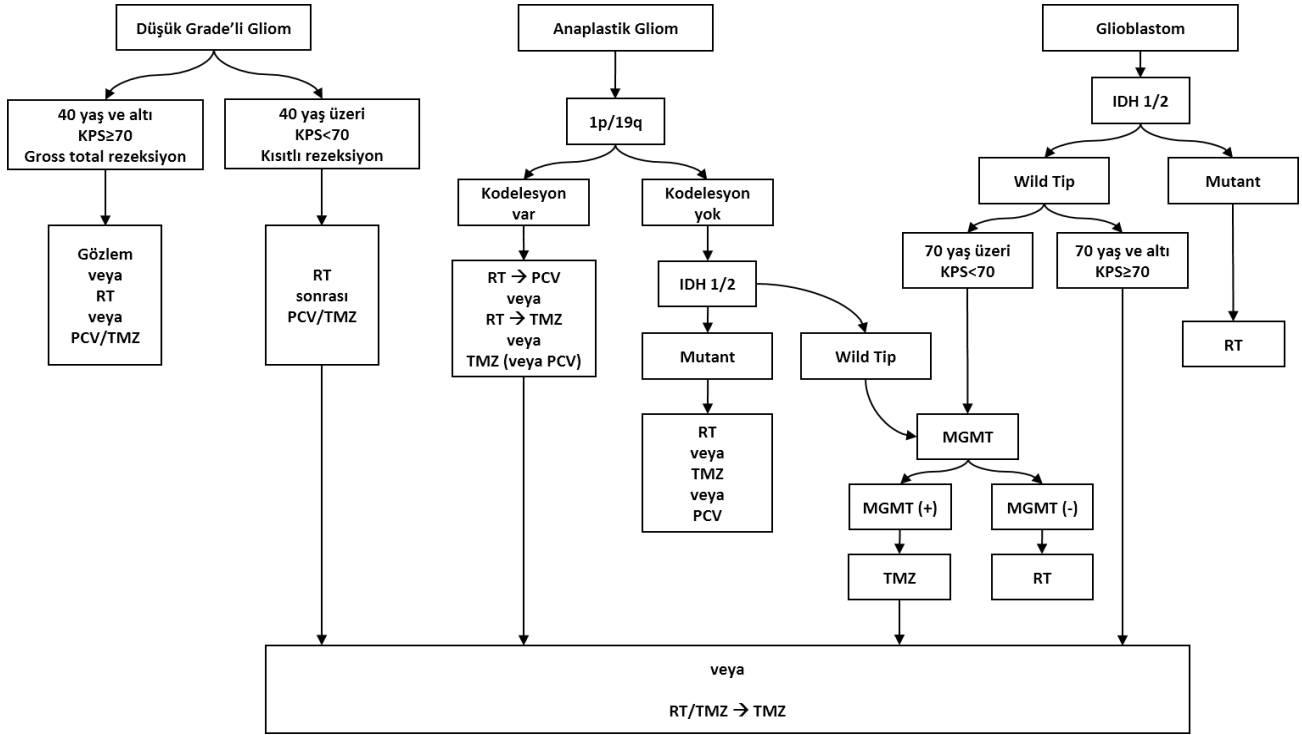
#### ■ TÜMÖRÜN NÜKSETMESİ

Gliomların nüketmesi durumunda rutin uygulanacak bir yaklaşım belirlenmemiş olup, karar vermeden önce tümörün histolojisi ve moleküler belirleyicileri ile hastanın yaşı, Karnofsky performans skoru, daha önce almış olduğu tedaviler ve buna nasıl yanıt alındığının bilinmesi tedavi planlanmasında yardımcıdır. (7, 8, 22).

1. Önceki cerrahiden sonra, 6 aydan fazla süre geçmiş ise ve yeni nörolojik defisite yol açan iyi sınırlı lezyon bulunuyorsa tekrar cerrahi yapılması düşünülebilir. Hastaların yalnızca %20-30'u tekrar cerrahi yapılmasına uygundur. Yapılan çalışmalarda tekrar cerrahi yapılmasının sağkalım süresini etkilemediği belirlenmiştir (7, 8, 22).
2. Radyoterapi uygulanmış olan hastalarda ilk birkaç ay içerisinde görüntülemeye tümör boyutunda artış meydana geldiyse pseudoprogresyon düşünülmelidir. Radyoterapi bitiminden 4-8 hafta sonra MR'da gözlenebilen kontrast tutulumu RT etkisine bağlı ola-



Tablo 2: Gliomlar için adjuvan tedavi basamakları



Weller ve Jiang'ın çalışmalarından uyarlanmıştır (8, 22).

**KPS:** Karnofsky Performans Skoru, **RT:** Radyoterapi, **TMZ:** Temazolamid, **PCV:** Prokarbazin, lomustin, vinkristin

bilir ve 4 hafta sonra MR ile tekrar değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) (2, 22).

3. Nüks tümörü bulunan ve daha önce yalnızca RT almış olan hastalar için alkileyici ajanlar ile KT verilmesi yaygın bir tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda KT kont-raendike ise, hipofraksiyone RT planlanabilir.
4. Nüks malign gliomların tedavisinde antianjogenik ilaç (bevacizumab) kullanılması tartışmalı ve ülkeye göre farklılık göstermektedir. Avrupa Birliği ülkeleri hâric, birçok ülke nüks malign gliomlarda bevacizumab kullanımını önermektedir (**Kanıt Düzeyi yüksek/I, Öneri Derecesi orta/B**) (8, 22). Bevacizumab kullanımı ile ortalama sağkalım süresi değişmemekte ancak, antiödem etkisi nedeniyle semptomların rahatlatılması sağlanabilmektedir (5, 9).

#### ■ DİĞER İLAÇ UYGULAMALARI

Gliomlarda kortikosteroid, antiepileptik ve antikoagulan ilaçların kullanımı hakkında kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamakla birlikte, bu ilaçların kullanımı hakkında tavsiye niteliğinde bilgilere yer verilmiştir.

Kortikosteroid Kullanımı (Deksametazon 8-16 mg/gün) (8):

1. Tümöre bağlı beyin ödemi ve ilerleyici klinik semptomların varlığında kullanılması **tavsiye edilir**.
2. Tedrici olarak azaltılan dozlarla kısa süre içinde tedavinin kesilmesi **tavsiye edilir**.
3. Artmış kafa içi basıncı veya buna bağlı semptomlar olmaması hâlinde, kullanılması **tavsiye edilmemektedir**.
4. Tümör rezeksiyonu sonrası hasta asemptomatik ise, uzun süreli kortikosteroid kullanımı **tavsiye edilmemektedir**.
5. Asemptomatik hastalarda radyoterapi sırasında profilaktik olarak kortikosteroid kullanımı **tavsiye edilmemektedir**.

#### Antiepileptik Kullanımı (16)

1. Yalnızca nöbet ile başvuran hastalara antiepileptik tedavi başlanması **tavsiye edilir**.

2. Tedavi başlanmışsa cerrahi sonrası birkaç hafta veya ay içinde tedrici olarak azaltılarak kesilmesi **tavsiye edilir**.
3. Cerrahi sonrası yalnızca tekrar nöbet meydana gelirse antiepileptik tedavi başlanması **önerilmektedir**.

#### Antikoagülan Kullanımı (8)

1. Gliomu olan hastalarda tromboembolik olay gelişme riski artmış olmasına rağmen profilaktik antikoagülan tedavi **tavsiye edilmemektedir**.

**Editör Notu:** Diffüz gliomlar için 2020 yılında EANO guidelines yayınlanmıştır (EANO 2020). Yayınlanan yeni rehber, kitapta yer alan 2017 EANO rehberi ile küçük değişiklikler bulundurmaktadır. Bazı önerilerde kanıt ve öneri düzeyi farklılıkları vardır. Bazıları aşağıda belirtilmiştir;

1. Radyoterapi ve deneysel lokal tedaviler sonrası nörogörüntüleme anormallikleri artan hastalarda psödoprogresyon düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Orta derece öneri/B**).
2. Gliomlarda cerrahi rezeksiyon genişliği prognostik bir faktördür. Bu nedenle maksimum güvenli rezeksiyon önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Orta derece öneri/B**).
3. Gliomların cerrahi yaklaşımında yeni kalıcı nörolojik defisiti önlemek, rezeksiyon genişliğinden daha yüksek önceliğe sahiptir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf öneri/C**).
4. Gliomların rekürrenslerinde standart tedavi iyi belirlenmemiştir. Cerrahi, radyoterapi ve ilaçlara göre değişen kemoterapi uygulanabilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).

EANO 2020: Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nature Reviews Clinical Oncology 2020.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ: The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 125:503-530, 2015
2. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ: Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 9:453-461, 2008
3. Chamberlain MC: Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. Neurology 82:2147-2148, 2014
4. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, Barbaro NM, Parsa AT, Berger MS, McDermott MM: Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. Journal of neurosurgery 109:817-824, 2008
5. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 370:709-722, 2014
6. Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ: The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 125:457-479, 2015
7. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, Campone MM, Twelves CC, Raymond E, Hegi ME, Lacombe D, van den Bent MJ: New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. Eur J Cancer 48:1176-1184, 2012
8. Jiang T, Mao Y, Ma W, Mao Q, You Y, Yang X, Jiang C, Kang C, Li X, Chen L, Qiu X, Wang W, Li W, Yao Y, Li S, Wu A, Sai K, Bai H, Li G, Chen B, Yao K, Wei X, Liu X, Zhang Z, Dai Y, Lv S, Wang L, Lin Z, Dong J, Xu G, Ma X, Cai J, Zhang W, Wang H, Zhang C, Yang P, Yan W, Liu Z, Hu H, Chen J, Liu Y, Yang Y, Wang Z, Wang Y, You G, Han L, Bao Z, Fan X, Liu S, Wang Q: CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. Cancer Lett 375:263-273, 2016
9. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, Filka E, Yong WH, Mischel PS, Liau LM, Phuphanich S, Black K, Peak S, Green RM, Spier CE, Kolevska T, Polikoff J, Fehrenbacher L, Elashoff R, Cloughesy T: Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29:142-148, 2011
10. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site G: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 64:259-273, 2002
11. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R, Nordic Clinical Brain Tumour Study G: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13:916-926, 2012
12. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff RO, Ricardi U, Short SC, Weber DC, Belka C: ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 118:35-42, 2016

13. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB, European Organization for R, Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative G, European Organization for R, Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative G: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20:2076-2084, 2002
14. Ragel BT, Ryken TC, Kalkanis SN, Ziu M, Cahill D, Olson JJ: The role of biopsy in the management of patients with presumed diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125:481-501, 2015
15. Riva M, Bello L: Low-grade glioma management: a contemporary surgical approach. *Current opinion in oncology* 26:615-621, 2014
16. Rossetti AO, Stupp R: Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol* 23:603-609, 2010
17. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ: The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125:551-583, 2015
18. Sepulveda-Sanchez JM, Munoz Langa J, Arraez MA, Fuster J, Hernandez Lain A, Reynes G, Rodriguez Gonzalez V, Vicente E, Vidal Denis M, Gallego O: SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 20:3-15, 2018
19. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G: High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii93-101, 2014
20. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiation Oncology G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459-466, 2009
21. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W, European Association for Neuro-Oncology Task Force on Malignant G: EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15:e395-403, 2014
22. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, Henriksson R, Le Rhun E, Balana C, Chinot O, Bendszus M, Reijneveld JC, Dhermain F, French P, Marosi C, Watts C, Oberg I, Pilkington G, Baumert BG, Taphoorn MJB, Hegi M, Westphal M, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W: European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet. Oncology* 18:e315-e329, 2017
23. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M, Society NOASGoN-oWGoGC: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707-715, 2012
24. Wiestler B, Capper D, Hovestadt V, Sill M, Jones DT, Hartmann C, Felsberg J, Platten M, Feiden W, Keyvani K, Pfister SM, Wiestler OD, Meyermann R, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Weller M, Wick W: Assessing CpG island methylator phenotype, 1p/19q codeletion, and MGMT promoter methylation from epigenome-wide data in the biomarker cohort of the NOA-04 trial. *Neuro Oncol* 16:1630-1638, 2014
25. Ziu M, Kalkanis SN, Gilbert M, Ryken TC, Olson JJ: The role of initial chemotherapy for the treatment of adults with diffuse low grade glioma : A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125:585-607, 2015

# Kranial Meningiomalar İçin Öneriler

Dr. Uğur Kemal GÜNDÜZ

Tarama yöntemi olarak Pubmed arama motoru kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'meningioma', 'cerebral meningioma' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. İlk değerlendirme sonucu meningiom tanı ve tedavisinde kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun rehberler arasından en güncel olanı, diğer rehberlerin önerilerini de paylaşması ve uygun metodolojisi nedeniyle EANO (European Association of Neuro-Oncology) rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

Mevcut literatür değerlendirilmiş, I-IV arası sınıf olarak bilimsel kanıtları sıralanmış ve A-C seviyelerinde önerilerde bulunulmuştur (2).

**Sınıf I**, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen kanıtları gösterir; **Sınıf II**, gözlemsel çalışmalar, kohort çalışmaları ve vaka-kontrol çalışmaları dâhil olmak üzere ileriye dönük çalışmalardan elde edilen kanıttır.

**Sınıf III** kanıtlar retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir.

**Sınıf IV** kanıtlar kontrolsüz vaka serilerinden, vaka raporlarından ve uzman görüşlerinden kaynaklanmaktadır.

**A önerileri** ile ilgili olarak, bir veya daha fazla sınıf I çalışması ya da iki tutarlı sınıf II çalışması gereklidir.

**B önerileri** bir ya da daha fazla sınıf II çalışması ya da ezici sınıf III kanıtı gerektirir.

**C önerileri** iki ya da daha fazla tutarlı sınıf III çalışması gerektirir.

Öneriler için yeterli kanıt mevcut olmadığında, uygun olarak tavsiyede bulunmuştur. Good Practice Point(GPP)/ iyi uygulama noktası bunlardan biridir. Bir tür konsensusu ifade eder.

Meningiomlu hastalar için tanı ve tedavi önerileri için kanıt seviyeleri düşüktür, bu tür tümörlerin yüksek sıklığına rağmen, sadece B ve C düzeyde ve iyi uygulama noktaları ile ilgili tavsiyelere izin verir. Nöro-onkolojide bu karşılanmamış ihtiyacı işaret eden prospektif çalışmalar yaparak yeni kanıtlar üretmeye yönelik çok sayıda çaba devam etmektedir.

## ■ SIMPSON SINIFLAMASI

**Grade 1:** Tümörün dural ek ve anormal kemik ile birlikte total rezeksiyonu,

**Grade 2:** Tümörün total rezeksiyonu ve dural ekin koagüle edilmesi.

**Grade 3:** Tümörün dural eksizyon, koagülasyon veya anormal kemik eksizyonu olmadan total rezeksiyonu.

**Grade 4:** Parsiyel rezeksiyon

**Grade 5:** Biopsi

## Meningiomlarda Mutasyonlar

|                                       | AKT1 | KLF4 | TRAF7 | NF2 | SMO | TERT |
|---------------------------------------|------|------|-------|-----|-----|------|
| Meningothelial meningioma WHO grade I | %13  |      | %8    | %22 | %16 |      |
| Transitional meningioma WHO grade I   | %14  |      | %5    | %33 |     |      |
| Fibroblastic meningioma WHO grade I   |      |      |       | %70 |     |      |
| Psammomatous meningioma WHO grade I   |      |      |       | %60 |     |      |
| Secretory meningioma WHO grade I      |      | %100 | %100  |     |     |      |
| Metaplastic meningioma WHO grade I    | %25  |      |       | %20 |     |      |
| Microcystic meningioma WHO grade I    |      |      |       |     |     |      |
| Angiomatous meningioma WHO grade I    | %4   |      |       | %10 |     |      |
| Atypical meningioma WHO grade II      | %4   |      | %4    | %70 |     | %6   |
| Chordoid meningioma WHO grade II      |      |      |       |     |     |      |
| Clear cell meningioma WHO grade II    |      |      |       | %50 |     |      |
| Anaplastic meningioma WHO grade III   |      |      |       | %70 |     | %20  |



## ■ MENİNGİOMLAR İÇİN WHO 2016 GRADELEMESİ(3)

### WHO Grade 1

Düşük mitotik aktivite, Her 10luk büyütmede 4'ten az. Beyin invazyonu yok. 9 farklı subtip,

### WHO Grade 2

Her 10'luk büyütmede 4-19 arası mitotik aktivite veya beyin invazyonu veya spontan nekroz, kapsül, yüksek selularite, belirgin nukleol ve küçük hücrelerden oluşan 3 veya 5 farklı histolojik görünüm saptanabilir.

### WHO Grade 3

Her 10'luk büyütmede 20'den fazla mitotik aktivite veya papiller-rhabdoid gibi spesifik histolojik görünüm saptanır.

### WHO Grade 1 Meningiom

TERT mutasyonlarının meningiomada daha agresif büyüme için bir gösterge olduğunu göstermektedir (15.24).

Birçok asemptomatik, tesadüfen saptanan meningiomlar, 6 aylık bir ilk gözlem aralığından sonra, yıllık klinik ve MRG testleri kullanılarak takip ile yönetilebilir (25, 26, 27). Menenjiomların gözlemsel yönetimine ilişkin kılavuzlarda sınıf I veya II kanıt düzeyi bulunmakla birlikte, pek çok retrospektif seri ve birkaç derleme bu kavramı doğrulamaktadır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/C**).

Menenjiom cerrahisi geçiren hastaların %40'ında cerrahi sonrası bilişsel veya duygusal sorunlar (ör., anksiyete veya depresif belirtiler) oluşabilir (28).

Görüntüleme kuvvetli bir şekilde meningioma düşündürüyorsa, histolojik doğrulama zorunlu değildir; bununla birlikte, metastaz gibi nadir ayırıcı tanılarının dışlanması önerilmektedir (**Öneri düzeyi: iyi uygulama noktası**).

Eğer radyolojik olarak doğrulanmış büyüme veya klinik semptomların varlığı için tedavi gerekiyorsa, cerrahi ilk tercihtir (**Kanıt seviyesi orta/II, Öneri düzeyi orta derece/ B**).

Rezeksiyonun genişliği, cerrahın ameliyat sırasında değerlendirmesine dayanan ve nüks riski için önemli bir prognostik faktör olan Simpson derecesi ile tanımlanır. Mikrocerrahinin amacı Simpson grade I rezeksiyonuna tekabül eden total rezeksiyon dâhil olmak üzere tümörün total çıkarılmasıdır (27, 30, 31).

Rezeksiyonun ölçüsü, yapılabiliriyorsa intraoperatif MR ile değerlendirilmeli veya ameliyat sonrası 48 saat içinde veya artifaktı önlemek için 3 ay sonra yapılan post - operatif MRG ile doğrulanmalıdır. Ameliyat öncesi embolizasyon genellikle önerilmemektedir. Bununla birlikte, asendan farengeal arterin meningeal dalı yoluyla embolize edilebilen petroklival meningiomlar gibi seçilmiş vakalarda ameliyatı kolaylaştırabilir. Bu arterin cerrahi sırasında kontrolü mümkün olmamaktadır (32) (**Kanıt seviyesi çok düşük/IV, Öneri düzeyi zayıf/ C**).

Yaşlı hastalar (65 yaşından büyükler) veya cerrahi ile güvenli bir şekilde erişilemeyen tümörler ya da subtotal cerrahi rezeksiyon sonrası küçük tümörler için stereotaktik radyocerrahi önerilebilir. 35 vakalık retrospektifli bir çalışma, primer stereotaktik radyocerrahiden sonra %86-100 oranında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım olduğunu göstermektedir (33). Tümör hacminin tek bir fraksiyon ile tedavi edilememesi durumunda, fraksiyone başına 1 - 8-2 · 0 Gy dozlarında 50-55 Gy'lik fraksiyone radyoterapi uygulanabilir (**Kanıt seviyesi düşük/III, Öneri düzeyi orta derece/B**).

Radyoterapiden sonra, %75-92 arasında kür oranları çeşitli serilerde tanımlanmıştır (34-38).

Radyoterapinin subtotal rezeksiyon ile kombinasyonu, gresstotal rezeksiyon için rapor edilenlere benzer hastalık kontrolü ve sağkalım oranlarındadır (39, 40).

Tümörü çevreleyen hassas nörovasküler yapıları desteklemek ve uzun süreli bilişsel bozulma riskini azaltmak için, geleneksel radyoterapiye benzer hastalık kontrolü sunan yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi ve fraksiyone stereotaktik radyoterapi giderek daha fazla kullanılmaktadır (41-43).

Küçük meningiomlardan oluşan seçilmiş olgularda, 14-16 Gy dozunda tek frekans radyocerrahi kullanılabilir (9-11, 44-46).

Subtotal rezeksiyon ya da kısmi rezeksiyon ve ardından stereotaktik radyocerrahi ya da radyoterapiden oluşan planlı kombinasyon terapilerinin kullanımı, tümörü tedavi ederken, kavernoöz sinüs gibi yüksek riskli alanlara temastan kaynaklanan nörolojik defisitlere yol açabilir (11) (**Kanıt düzeyi çok düşük/4, Öneri seviyesi zayıf/C**).

Tedaviden sonra, 5 yıl boyunca yıllık MRG takip değerlendirmeleri yeterlidir ve bunu takip eden iki yılda bir tetkik uygundur. WHO grade I'in menenjiyomlarında farmakoterapi kullanımını destekleyen veriler zayıftır (47-50), ancak kanıtların gücü hedeflenebilir mutasyonların tanımlanmasıyla kısa zamanda iyileşebilir. Peptid

reseptörü radyonüklid tedavisi küçük vaka serilerinde bir etki göstermiştir ve klinik çalışmalarda araştırılacaktır (51-55).

### WHO Grade 2 Meningiom

Hiçbir radyolojik kriter, WHO grade I ve grade II meningiomları ayırt edememektedir. İyonize radyasyona maruz kalma, menenjiyom için artmış bir risk faktörüdür ve radyasyonla ilişkili meningiomlar, sporadik meningiomalardan (yani, belirli bir nedensel faktöre atfedilemeyenlerden) daha atipik veya malign ve multifokal olma eğilimindedir (56-60).

Atipik ve malign meningiomların moleküler genetik karakterizasyonunu sağlayan veriler birikmektedir, örneğin TERT mutasyonları daha yüksek meningioma dereceleri ile ilişkilidir (12,24).

Ameliyat ilk tedavi seçeneğidir ve Simpson grade I rezeksiyonuna ulaşmayı amaçlamalıdır (**Kanıt seviyesi düşük/III, Öneri düzeyi orta derece/B**).

WHO grade II meningioma tanısı, WHO grade I'e göre daha kısa kontrol aralıkları (6 ayda bir) gerektiren ve artan rekürrens riski anlamına gelmektedir (61).

Radyoterapinin adjuvan tedavi olarak rolü hâlâ belirsizdir. Grostotal rezeksiyon sonrası adjuvan radyoterapi ile yapılan retrospektif seriler farklı sonuçları göstermiştir ve yetersizdir (62-68).

The ROAM / EORTC 1308 çalışması (ISRCTN71502099), yeni tanı atipik menenjiyom (WHO grade II) grostotal rezeksiyon (Simpson grade I – III) uygulanan ve randomize olarak erken adjuvan radyoterapiye seçilen ve radyoterapisiz gözlenen hastaları kapsamaktadır (29, 30).

Tamamen rezeke edilmeyen tümörler için, adjuvan radyoterapi (fraksiyon başına 1 · 8-2 · 0 Gy olarak verilen 54 60 Gy) gerekmektedir (**Kanıt seviyesi düşük/III, Öneri düzeyi zayıf/C**).

Progresyon durumunda, ilk ameliyattan sonra ikinci ameliyat veya ikinci ameliyat yapılmadan radyoterapi verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Öneri düzeyi zayıf/C**).

Bir WHO grade II veya III tanısı konulursa, stereotaktik radyocerrahi küçük tümörler veya tümör kalıntıları için benzer sonuçlar sunsa da, fraksiyone radyoterapi tercih edilir (69-71).

Meningioma WHO grade II'de peptit reseptörü radyonüklid tedavisi ile ilgili veri bulunmamakta ve adjuvan radyoterapi ile ilgili kesin bir veri bulunmaması ve

radyoterapinin potansiyel uzun vadeli etkileri göz önüne alındığında, herhangi bir karar verilmeden önce hasta ile tartışılmasını gerektirir. Hastalar 12 yıllık ortalama takipten sonra radyoterapi sonrası vakaların %53'üne kadar varan, olası uzun süreli toksisite hakkında bilgilendirilmelidir (40, 72).

Retrospektif çalışmalar ve küçük prospektif çalışmalar, hidroksikarbamid, siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin, interferon-alfa, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, oktreotid, pasireotid (uzun etkili salım), imatinib, erlotinib, gefitinib, vatalanib sunitinib ve bevacizuma gibi bir dizi ilacı WHO grade II ve III meningiomlarda değerlendirmiştir. 6 aylık progresyonsuz sağ kalım % 0 ile % 64 arasında değişirken, medyan genel sağkalım 6 ile 33 ay arasında değişmekte olup, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapiden sonra artmaktadır. En umut verici sonuçlar, bevacizumab, vatalanib ve sunitinib (antiangiyojenik özelliklere sahip tüm ilaçlar) için bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu sonuçların WHO grade II ve III meningiomlarda klinik kullanımının önerilmesinden önce, prospektif kontrollü çalışmalarda bu sonuçların doğrulanması gerekmektedir (47, 73-76).

Devam eden bir EORTC faz 2 çalışması (NCT02234050), tekrarlayan WHO grade II ve grade III meningiomlarda ümit verici aktivite gösteren bir tetrahidroizokinolin olan trabektinin etkisini araştırmaktadır (23).

Genel olarak, WHO grade II menenjiyomlarının ilerlemesinden sonra farmakoterapi düşünülmelidir (**Kanıt seviyesi çok düşük/IV, Öneri düzeyi zayıf/C**).

### WHO Grade 3 Meningiom

Anaplastik menenjiyomlar genellikle daha düzensiz şekillidir ve WHO I ve II tümörlerden daha yüksek oranla kanlanırlar (4).

Nüksetmeye karşı güçlü bir eğilime sahiptirler ve sistemik olarak metastaz yapabilirler. WHO grade III menenjiyomlar yüksek oranda NF2 mutasyonu içerir, yaygın büyüme ve korteksin invazyonu sıklıkla görülür (77).

Cerrahi rezeksiyon mümkün olduğunca radikal olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Öneri düzeyi zayıf/C**) ve 1 · 8-2 · 0 Gy fraksiyonlarında en az 54 Gy'lik bir dozla fraksiyone radyoterapi ile takip edilmelidir (**Kanıt seviyesi düşük/III, Öneri seviye orta derece/B**).

Dozu araştıran klinik denemeler, WHO grade II meningiomlarının radyoterapi ile gros total rezeksiyon sonrası 30 fraksiyonda 54 Gy ile tedavi edildiği, oysa yüksek riskli meningiomlarda (rekuren Grade 2 meningiom, subtotal rezeke WHO grade 2 ve tüm grade 3

meningiomlar) dozun 60Gy'a çıktığı RTOG 0539 çalışmasıdır (NCT00895622). EORTC 22042-26042 çalışmasında (NCT00626730), WHO grade II ve III tümörleri, grostotal rezeksiyondan sonra 30 fraksiyonda 60 Gy ile ışınlanmıştır. Subtotal rezeksiyon sonrası kalan tümör hacminde 60 Gy'a ilave 10 Gy'lık bir artış ilave edilmiştir. Sonuçlar analiz aşamasındadır. Takip, ilk tedaviden 3 ay sonra, daha sonra ilk büyüme kinetiğine bağlı olarak her 3 veya 6 ayda bir yapılmalıdır.

Farmakoterapi seçenekleri deneysel kalmaktadır (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Öneri düzeyi zayıf/C**) ve WHO grade III meningiomlarda antineoplastik ilaçların etkinliği hakkındaki veriler azdır ve farmakoterapi için spesifik önerilerde bulunulamamaktadır.

### ■ TAKİP ÖNERİLERİ

Potansiyel olarak geri dönüşü olmayan nörolojik defisitleri önlemek veya yeniden müdahale için optimal zamanlamayı bulmak için takip gereklidir. Menenjiyomlarda en iyi takip programı için veriler zayıftır, çünkü çoğu retrospektif çalışma, izleme aralıkları hakkında kesin sonuç vermez ve ileriye dönük çalışmalar genellikle tedavi ziyaretlerine uyacak şekilde uyarlanmış değişken takip protokollerine sahiptir (85,86). Bu nedenle, aşağıdaki öneriler kanıtlardan çok uzman görüş birliğine dayanmaktadır (**Öneri düzeyi: iyi uygulama noktası**).

Küçük, asemptomatik menenjiyomların tedavisi için önerilen yaklaşım, ilk tanıdan 6 ay sonra ve daha sonra hasta asemptomatik kaldığı sürece, yıllık MRG ile tümörün dinamiklerini kontrast madde ile değerlendirmektir. 5 yıl sonra, bu aralık iki katına çıkarılabilir. Yaşlılık veya şiddetli komorbiditelerin bir sonucu olarak kısa yaşam beklentisi olan hastalarda, benign bir meningioma radyolojik tanısı net gözüküyorsa takipler yapılmayabilir. Cerrahiden sonra izleme, tümörün rezeksiyon ve grade'ine bağlıdır.

WHO GRADE I menenjiyomlarda total rezeksiyon sonrası 10 yıllık nüks oranı % 20 ila % 39 arasında değişmektedir (34,39,87). Bu nedenle, rezeksiyonun boyutunu değerlendirmek için ilk 48 saat veya 3 ay sonra kontrol MRG'si önerilmektedir. Daha sonra, tedaviden 5 yıl sonrasına kadar her 2 yılda bir yıllık MRG kontrolleri önerilir. Rezeksiyonun eksik olduğu biliniyorsa, rezeksiyonun genişliği 48 saat içinde erken postoperatif MRG ile belgelenmelidir. Subtotal rezeksiyon sonrası WHO grade I tümörler için, 10 yıllık progresyon %55 ile %100 arasında değişmekte olup, daha dikkatli ve uzun süreli bir takip gerektiğini düşündürmektedir (87,88). Bu vakalarda, 6. ve 12. ayda, daha sonra yılda bir kez MRG önerilir.

WHO GRADE II meningioma'nın doğal gidiş öyküsü daha belirsizdir. 5 yıllık rekürrens veya progresyon, grostotal rezeksiyon sonrası % 30, subtotal rezeksiyon sonrası % 40 gibi yüksek bir orana sahip olabilir (62,63). Bu tümörlerde, 48 saat içinde erken postoperatif bir MRG önerilir. Takip MRG, her 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır.

WHO derece III menenjiyomlar için, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım, rezeksiyon ve radyoterapidan sonra bile %12 ila %57 arasındadır (89). Bu nedenle, bu tümörler çok yakından takip edilmelidir. Tedaviyi takiben başlangıçtaki MR görüntülemeyen sonra, her 6 ayda bir ve hızla büyüyen olgularda her 3 ayda bir kranial görüntüleme yapılmalıdır.

### ■ KAYNAKLAR

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007; 114: 97–109.
2. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al, Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–81.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131: 803–20.
4. Zhang H, Rodiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. Neuroradiology 2008; 50: 835–40.
5. Takeguchi T, Miki H, Shimizu T, et al. The dural tail of intracranial meningiomas on fluid-attenuated inversion-recovery images. Neuroradiology 2004; 46: 130–35.
6. Collamati F, Pepe A, Bellini F, et al. Toward radioguided surgery with  $\beta$ -decays: uptake of a somatostatin analogue, DOTATOC, in meningioma and high-grade glioma. J Nucl Med 2015; 56: 3–8.
7. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. J Nucl Med 2015; 56: 347–53.
8. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. Acta Neuropathol 2013; 125: 351–58.
9. Colombo F, Casentini L, Cavedon C, Scalchi P, Cora S, Francescon P. Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. Neurosurgery 2009; 64 (suppl): A7–13.
10. Tuniz F, Soltys SG, Choi CY, et al. Multisession cyberknife stereotactic radiosurgery of large, benign cranial base tumors: preliminary study. Neurosurgery 2009; 65: 898–907.



11. Jung HW, Yoo H, Paek SH, Choi KS. Long-term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 cases. *Neurosurgery* 2000; 46: 567–75.
12. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djv377
13. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 2013; 45: 285–89.
14. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 2013; 339: 1077–80.
15. Sahm F, Bissel J, Koelsche C, et al. AKT1E17K mutations cluster with meningothelial and transitional meningiomas and can be detected by SFRP1 immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 757–62
16. Shah NR, Tancioni I, Ward KK, et al. Analyses of merlin/NF2 connection to FAK inhibitor responsiveness in serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 104–11.
17. Domingues P, Gonzalez-Tablas M, Otero A, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget* 2015; 6: 10671–88.
18. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget* 2015; 6: 4704–16.
19. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015; 17: 116–21.
20. Baumgarten P, Brokinkel B, Zinke J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors VEGFR1 and VEGFR2 in primary and recurrent WHO grade III meningiomas. *Histol Histopathol* 2013; 28: 1157–66.
21. Preusser M, Hassler M, Birner P, et al. Microvascularization and expression of VEGF and its receptors in recurring meningiomas: pathobiological data in favour of anti-angiogenic therapy approaches. *Clinical Neuropathol* 2012; 31: 352–60.
22. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 2016; 18: 649–55.
23. Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Lotsch D, et al. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer* 2012; 118: 5038–49.
24. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamirides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol* 2014; 24: 184–89.
25. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357: 1821–28.
26. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani JJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113: 1036–42.
27. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al. The relevance of Simpson grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113: 1029–35.
28. van der Vossen S, Schepers VP, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JM, Post MW. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med* 2014; 46: 430–37.
29. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: radiation versus observation following surgical resection of atypical meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 519.
30. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 22–39.
31. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg* 2016; 29: 1–10.
32. Sawlani V, Browning S, Sawhney IM, Redfern R. Posterior circulation stroke following embolization of glomus tympanicum—relevance of anatomy and anastomoses of ascending pharyngeal artery. A case report. *Interv Neuroradiol* 2009; 15: 229–36.
33. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122: 4–23.
34. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 427–36.
35. Dufour H, Muracciole X, Metellus P, Regis J, Chinot O, Grisoli F. Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001; 48: 285–96.
36. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994; 80: 195–201.
37. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman WA. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer* 2003; 98: 1473–82.
38. Nutting C, Brada M, Brazil L, et al. Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 90: 823–27.
39. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol* 2004; 71: 85–90.
40. Taylor BW Jr, Marcus RB Jr, Friedman WA, Ballinger WE Jr, Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 299–304.
41. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 810–18.
42. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, et al. Skull base meningiomas: long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2013; 106: 186–91.
43. Solda F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol* 2013; 109: 330–34.



44. dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutierrez Diaz JA, et al. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1436–41.
45. Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 570–78.
46. Goldsmith B, McDermott MW. Meningioma. *Neurosurg Clin N Am* 2006; 17: 111–20.
47. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol* 2014; 16: 829–40.
48. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 2015; 84: 280–86.
49. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterone agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4093–98.
50. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 2004; 62: 1210–12.
51. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1407–16.
52. Kreissl MC, Hanscheid H, Lohr M, et al. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 99.
53. Makis W, McCann K, McEwan AJ. Rhabdoid papillary meningioma treated with 177Lu DOTATATE PRRT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 237–40.
54. Minutoli F, Amato E, Sindoni A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with inoperable meningiomas: our experience and review of the literature. *Cancer Biother Radiopharm* 2014; 29: 193–99.
55. Seystahl K, Stoecklein V, Schuller U, et al. Somatostatin-receptortargeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro Oncol* 2016; published online April 21. DOI:10.1093/neuonc/now060.
56. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 2004; 100: 1002–13.
57. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 1989; 49: 6137–43.
58. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. *J Neurosurg* 1984; 61: 966–71.
59. Sadamori N, Shibata S, Mine M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 1996; 67: 318–22.
60. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005; 163: 424–32.
61. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 153–71.
62. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009; 64: 56–60.
63. Hammouche S, Clark S, Wong AH, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir* 2014; 156: 1475–81.
64. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DM, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 117: 679–86.
65. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA. Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 2011; 115: 811–19.
66. Park HJ, Kang HC, Kim IH, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol* 2013; 115: 241–47.
67. Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, et al. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A surveillance, epidemiology, and end results (SEER)-based analysis. *J Neurosurg* 2012; 117: 669–75.
68. Yoon H, Mehta MP, Perumal K, et al. Atypical meningioma: randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 59–66.
69. Lo SS, Cho KH, Hall WA, et al. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 240–48.
70. Sibtain A, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery. VII. Radiosurgery versus conventionally-fractionated radiotherapy in the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 158–66.
71. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baesa S, Belanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1999; 91: 375–83.
72. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol* 2014; 16: 628–36.
73. Furtner J, Schopf V, Seystahl K, et al. Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma. *Neuro Oncol* 2016; 18: 401–07.
74. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol* 2012; 109: 63–70.
75. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012; 109: 187–93.
76. Puchner MJ, Hans VH, Harati A, Lohmann F, Glas M, Herrlinger U. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol* 2010; 21: 2445–46.
77. Lin BJ, Chou KN, Kao HW, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J Neurosurg* 2014; 121: 1201–08.

# Hipofiz Adenomları İçin Öneriler

Dr. Deniz DİVANLIOĞLU

Öneriler fonksiyonel adenomlar için Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından hazırlanmış rehberlerden alınmış olup, konsensus niteliğindedir (1,3,7,8). Non-fonksiyonel (fonksiyonsuz) adenomlar için CNS guideline'ı kullanılmıştır (14-21).

Hipofiz adenomları hormon salgısı yapabilmeleri veya hipotalamo-hipofizer hormonal aksı etkileyebilmeleri nedeniyle klinik ve patofizyolojik olarak diğer intrakranial tümörlerden farklılık göstermektedir. Hipofiz adenomları fonksiyonel (hormon salgısı yapan) ve fonksiyonsuz (hormon salgısı yapmayan veya endokrinolojik olarak etkisiz) adenomlar adı altında iki gruba ayrılmaktadır. Hipofiz adenomlarının klinik belirti ve bulguları salgı yaptıkları veya azaltarak etkiledikleri hormonlara ve/veya adenomun kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Fonksiyonsuz adenomlar tümörün kitle etkisine veya uzanımına bağlı ortaya çıkan klinik semptomlar ile kendilerini göstermektedirler. Kitle etkisi ve tümör invazyonuna bağlı gelişen başlıca belirti ve bulgular baş ağrısı, hipopituitarizm, görme alanı defektleri, epileptik nöbetler, rinore ve hipofiz sapı basısına bağlı hiperprolaktinemi'dir. Fonksiyonlu adenomlar ise sıklıkla daha erken dönemde, etkiledikleri hormonal aksa bağlı gelişen endokrinolojik sendromlar ile ortaya çıkmaktadırlar. Bu nedenle hipofiz adenomlarında diğer intrakranial kitlelerin birçoğundan farklı olarak nörolojik muayene ile birlikte endokrinolojik, oftalmolojik ve radyolojik değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir.

## ■ FONKSİYONEL ADENOMLAR

### Hiperprolaktinemi ve Prolaktinoma

Prolaktin (PRL) sentezi ve salınımı hipofizdeki laktotrop hücrelerden gerçekleşmekte olup, kontrolü başlıca hipotalamusdan salgılanan dopaminin inhibitör etkisi ile sağlanmaktadır. Prolaktinin normal değer aralığı 5-20 ng/mL'dir (1 ng/mL=1 µg/L=21.2 mIU/L). PRL normal düzeyi erkeklerde 20 ng/mL'nin, kadınlarda ise 25 ng/mL'nin altındadır. Hiperprolaktinemi tanısı için herhangi bir zamanda bakılan normalin üzerinde PRL düzeyi ölçümü yeterli olmaktadır ancak, özellikle stres altındaki hastalarda 15-20 dakika ara ile 2-3 ölçüm yapıp ortalama PRL değerinin hesaplanması daha doğru sonuç vermektedir. Hiperprolaktinemisinin birçok fizyolojik ve patolojik nedeni olmakla birlikte nedenlerinden biri de

prolaktinomadır. Ancak fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının da hipofiz sapına (stalk) baskı yaparak hipotalamik dopamin inhibisyonunu engelleyebilmesi nedeniyle hiperprolaktinemiye yol açabileceğini akılda bulundurmak gerekmektedir. Hipofiz sapı basısına bağlı gelişen hiperprolaktinemide PRL düzeyi genellikle 25-150 ng/mL düzeyinde, prolaktinoma varlığında ise genellikle 250 ng/mL düzeyinin üzerinde saptanmaktadır (1, 2).

Prolaktinoma insidansı 27:1.000.000, prevalansı ise 500:1.000.000 olarak bilinmektedir. Prolaktinomalar tüm hipofiz adenomlarının %40'ını oluşturmaktadır ve fonksiyonel hipofiz adenomları arasında en sık görülenidir. Kadınlarda sıklıkla galaktoreye neden olduğu için erkeklere göre daha fazla tanı almaktadır. Prolaktinomaların %80'i, takip sırasında boyut artışı olmayan, intrasellar yerleşimli benign mikroadenomlardır (1, 2).

### Klinik Bulgular

Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen belirti ve bulgular kadın ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Nedeni ne olursa olsun hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil salgılanmasını etkileyerek luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) inhibisyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle her iki cinsiyette hipogonadizm ve infertiliteye yol açmaktadır. Buna bağlı olarak premenopozal kadınlarda sıklıkla amenore/oligomenore, galaktore, seksüel disfonksiyon, vaginal kuruluk, kilo artışı ve hirsutizm meydana gelmektedir. Postmenopozal kadınlarda daha çok adenomun basısına bağlı belirti ve bulgular gözlenmektedir. Erkeklerde ise impotans, libido kaybı, jinekomasti, güçsüzlük ve nadiren galaktore meydana gelebilmektedir. Hipogonadizm uzun dönemde her iki cinsiyette osteopeniye yol açabilmektedir (1, 2).

### Tanı (1-3)

1. Hiperprolaktinemi tanısı için PRL ölçümü yeterlidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Dinamik hormon testleri, herhangi bir ek avantaj sağlamadığı için **önerilmemektedir (Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**.
3. Hiperprolaktinemisinin klasik semptomları olmayan bir hastada makroprolaktinemi akla gelmeli ve araş-

tırılmalıdır. Serum PRL düzeyi yüksek olan asemptomatik hastalarda makroprolaktin tayini yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

4. Hiperprolaktinemiye neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda (özellikle antipsikotik ilaç kullanımında):

a. Mümkünse ilaç kesilerek 72 saat sonra PRL ölçümünün tekrarlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

b. Hiperprolaktinemiye neden olabilecek ilacın kesilmesi mümkün değilse manyetik rezonans görüntülenme ile hipofiz ve hipotalamik tümörlerin araştırılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri/telkin**).

c. İlaça bağlı gelişen asemptomatik hiperprolaktineminin tedavi edilmesi **önerilmemektedir** (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

d. İlaça bağlı gelişen semptomatik hiperprolaktinemiye öncelikle mümkünse ilacın kesilmesi, mümkün değilse hiperprolaktinemiye neden olmayacak benzer etkili bir ilaç ile değiştirilmesi veya son tercih olarak dopamin agonist tedavi verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).

e. Uzun süreli hipogonadizmi olan (hipogonadal semptomlar veya düşük kemik mineral dansitesi) hastalara hormon (östrojen / testosteron) replasman tedavisi verilmelidir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).

5. Hiperprolaktinemi saptanan her hastada ilaç sorgulaması dışında, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

6. Hiperprolaktinemi saptanan gebelik çağındaki kadınlarda gebelik durumunun mutlaka araştırılması gerekmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, güçlü öneri**).

7. Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda, etiyoloji bilinmiyorsa, radyolojik olarak hipofiz bezinin görüntülenmesi, bunun için ilk tercih olarak gadolinyumlu manyetik rezonans kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

8. MRG yapılamıyorsa yüksek çözünürlüklü, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilebilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

9. Prolaktinoma tespit edilen hastalarda adenom boyutu ile PRL düzeyleri arasında paralel bir ilişki bulun-

maktadır. Makroadenom tespit edildiği durumlarda PRL düzeyi beklenildiği kadar yüksek değil ise kanca etki (hook effect) araştırılmalıdır. Bu durumda serumun 1/100 oranında dilüe edilip, ölçümün tekrarlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

10. MRG'de optik kiazmaya çok yakın ya da dokunan veya bası yapan adenomlarda hastanın görme yakınması olmasa bile görme alanı mutlaka istenmelidir (**Konsensus**).

11. Hafif PRL yüksekliğinin, eşlik eden fonksiyonsuz bir adenomun hipofiz sapına basısı nedeniyle gelişebileceği unutulmamalıdır (**Konsensus**).

### Prolaktinomaya Yaklaşım (1-3)

1. Kitle boyutuna bakılmaksızın semptomatik prolaktinomaların tedavi edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**). Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen ve tedavi gerektiren semptomlar hipogonadizm, rahatsız edici düzeyde galaktore, infertilite ve kemik mineral dansitesinde azalmadır.

2. Asemptomatik mikroprolaktinomalar, özellikle postmenopozal dönemdeki kadın hastalar, yalnızca takip edilebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

3. Tedavide ilk seçenek medikal tedavidir. Öncelikle dopamin agonistleri tercih edilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**):

a. **Kabergolin** tedavide ilk tercih edilecek dopamin agonistidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**). Başlangıç dozu haftada 1-2 kez 0.25 mg veya tek doz 0.5 mg'dır. İdame dozu haftada 0.5-3.0 mg'dır. Bulantı ve ortostatik hipotansiyon sık görülen yan etkileridir. Tedavide başarı oranı %80-90'dır.

b. **Bromokriptin** tedavide yıllarca tercih edilmiş ancak plazma yarı ömrünün kısa olması ve günde 2-3 kez kullanılması gerekmesi nedeniyle günümüzde yalnız gebelik sırasında tercih edilmektedir. Tek doz 1.25 mg başlandıktan sonra haftada bir tedricen 1.25 mg artırılarak klinik cevap alınan kadar 5-7.5 mg/gün doza çıkılır. Bulantı/kusma, hipertansiyon ve baş ağrısı sık görülen yan etkileridir. Tedavide başarı oranı %70-80'dir.

c. **Kinagolid** bir non-ergot dopamin agonistidir. Bromokriptin tedavisine yanıt alınamayan hastaların %50'sinde etki sağlamaktadır. Uzun süreli kullanımında kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyon riski taşımamaktadır. Başlangıç dozu günde iki kez 0.075 mg'dır ve etkisi görülene

kadar doz tedrici olarak 0.9 mg/güne kadar artırılır.

**d. Lisurid**, kinagolid'e benzer etkidir. Tedaviye gece 0.1 mg dozda başlanır ve tedrici olarak günlük ortalama 0.3 mg'a çıkartılır.

**e. Pergolid** daha önce tedavide kullanılmış olup, kapak hastalıklarına neden olması nedeniyle günümüzde tercih **edilmemektedir**.

4. Hastanın gonadal fonksiyonları ve fertilite isteğine göre uygun tedavi düzenlenmelidir ancak, özellikle makroadenomlu hastalara hastalığın remisyona girmesi sağlanana kadar kontrasepsiyon tavsiye edilmektedir.
5. Semptomatik hipogonadizm ve/veya osteopenisi bulunan hastalara hormon (östrojen / testosteron) replasman tedavisi verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

Medikal tedavi ile semptomatik düzelmenin yanında, tümör boyutunun küçülmesi ve PRL düzeyinin normale gelmesi beklenmektedir. Genellikle PRL düzeyindeki azalma tümör boyutunda küçülme ile birliktelik gösterir. Adenomdaki küçülme 1-2 hafta civarında başlar, 3 ay civarında en fazla küçülme meydana gelir ve yıllar içerisinde de düşük oranda devam eder.

Dopamin agonistlerinin özellikle tedavi başlangıcında veya doz artırılması sırasında bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı sersemlik hissi, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda depresyon, parmaklarda vazospazm, psikoz, alkol intoleransı, hiperseksüalite ve kişilik değişikliklerine neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

#### Medikal Tedaviye Dirençli Prolaktinoma

Dopamin agonist tedavisine rağmen normal PRL seviyesine ulaşamaması ve kitle boyutunda %50'den fazla küçülme sağlanamaması durumunda:

1. Medikal tedavinin tolere edilebilir en yüksek doza çıkılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Tedavide bromokriptin kullanılıyorsa kabergolin veya diğer dopamin agonistleri ile değiştirilmelidir (**Kanıt derecesi yüksek, Güçlü öneri**).
3. Medikal tedavi düzenlenmesine rağmen yanıt alınmayan hastalara transsfenoidal cerrahi tedavi planlanmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

4. Cerrahi tedavinin yapılamadığı veya başarısız olduğu hastalara radyoterapi uygulanabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**) (1, 3).

#### Medikal Tedavinin Sonlandırılması

1. En az iki yıl boyunca PRL seviyesi normal sınırlarda takip edilen ve radyolojik görüntülemelerde kitle boyutunda belirgin azalma olan veya kitle gözlenmeyen vakalarda medikal tedavinin sonlandırılabilirliği bildirilmektedir (**Telkin**).
2. Tedavi kesilmesi sırasında dopamin agonistlerinin tedrici azaltılarak (önce normal PRL seviyesinin sağlanabileceği bir doza azaltılarak) daha sonra kesilmesi önerilmektedir (**Orta derece öneri**).
3. Tedavi kesilmesi sonrası takiplerin üçüncü aydan başlayarak ilk yıl her üç ayda bir, daha sonra en az 5 yıl boyunca yıllık klinik takip yapılması tavsiye edilmektedir.
4. Özellikle optik kiazmaya yakın yerleşimli veya kavernöz sinüslere invaze makroadenomlarda tedavinin kesilmesi tavsiye edilmemektedir (1, 3).

#### Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi yalnızca, dopamin agonist tedaviye rağmen PRL seviyesinde azalma sağlanamayan, klinik bulguları devam eden ve kitle boyutlarında küçülme olmayan prolaktinomalar için gerekmektedir (1).

Cerrahi tedavi ile mikroadenomlar için %75-90, makroadenomlar için %18-80 kür oranları bildirilmiştir. Ameliyat öncesi PRL seviyesinin 200 µg/Lnin üzerinde olduğu ve kitlede fibrosis oluşturması nedeniyle dopamin agonist tedavi almış olan hastalarda kür oranlarının azaldığı gözlenmiştir. Mikroadenomlarda tümör rekürrensi nadir olsa da, makroadenomların %80'inde özellikle ilk 3 yıl içerisinde nüks bildirilmiştir (1).

Ameliyat sonrası ilk sabah ölçülen PRL seviyesinin kitle remisyonu için en iyi gösterge olduğu bilinmektedir. Farklı yayınlarda cerrahi öncesi 4 hafta dopamin agonist tedavi almamış hastalarda ameliyat sonrası ilk sabah ölçülen PRL seviyesinin 20 µg/Lnin altında olması remisyona, 5 µg/Lnin altında olması ise kür göstergesi olarak kabul edilmektedir. Cerrahiden önce dopamin agonist tedavi almakta olan hastalar için PRL seviyesi ölçümü en az 3 ay sonra yapılmalıdır (4). Ameliyat sonrası takiplerin ilk yıl her üç ayda bir, daha sonra en az 5 yıl boyunca yıllık klinik takip yapılması tavsiye edilmektedir (1).



**Gebelik (1, 3)**

1. Gebelik planlanıyorsa öncesinde PRL seviyesinin normale getirilmesi ve tümör boyutunun 10 mm'nin altına düşürülmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/telkin**).
2. Dopamin agonist kullanılmasına rağmen PRL seviyesi ve kitle boyutundaki hedef değerlere ulaşılmadıysa, gebelik öncesi transsfenoidal cerrahi yapılması düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
3. Gebelik durumunun belirlenmesinden itibaren, hasta alıyorsa bromokriptin tedavisi kesilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Orta derece öneri**).
4. Gebelik sırasında PRL seviyeleri 10 kat artabilir. Bu nedenle takipte rutin PRL ölçülmesi tavsiye **edilmemektedir** (**Kanıt derecesi yüksek, Güçlü öneri**). Klinik takip hastalık bulgu ve belirtilerine göre yapılmalıdır.
5. Gebelik sırasında laktotrop hücre hiperplazisi nedeniyle hipofiz boyutu 2 kat artabilir. Buna bağlı olarak mevcut adenomda semptomatik büyüme riski mikroadenomlar için %2,2-5, makroadenomlar için %31 olarak belirlenmiştir. Gebelik öncesi tedavi edilmiş makroadenomların gebelik sırasında büyüme riski mikroadenomlara benzer (%2,8-%4.3) bulunmuştur.
6. Gebelik sırasında rutin MR görüntüleme yapılması **önerilmemektedir**. Ancak, şiddetli baş ağrısı, görme bulguları veya nörolojik semptomları ortaya çıkan hastalar için kontrast madde verilmeden MR görüntüleme yapılması tavsiye edilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
7. Gebelik sırasında tümör boyutunda semptomatik artış saptanırsa bromokriptin tedavisine tekrar başlanmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek**). Bu hastalarda cevap alınamaz ya da tolere edilemiyorsa transsfenoidal cerrahi yapılması düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri**).
8. Cerrahi tedavi progresif görme bulguları meydana gelen ve medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalar için uygulanabilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**). Bu hastalarda fetüs terme yakınsa gebeliğin doğum indüksiyonu ile sonlandırılması da düşünülebilir (**Kanıt düzeyi yüksek**).
9. Gebelik sonrası emzirme döneminde eğer gebelik sırasında kitle boyutunda artış olmadıysa dopamin agonist tedavi verilmesi **önerilmemektedir** (**Kanıt düzeyi yüksek**).

**Malign Prolaktinoma (1, 3)**

Prolaktinomalar için malignite insidansı çok düşüktür ancak medikal tedaviye yanıt vermeyen ve cerrahi sonrası nüks görülen hastalarda malignite varlığı akla gelmelidir. Hipofiz adenomları için malignite kriteri yalnızca tümörün merkezi sinir sistemine invazyonu veya metastaz yapmasıdır. Patolojik değerlendirme karsinom tanısı için kesin bilgi vermemekle birlikte, mitoz artışı, hücresel atipi, nükleer polimorfizm, p53 pozitifliği, %3'ün üzerindeki Ki-67 proliferasyon indeksi ve invazyon gösterilmesi maligniteyi desteklemektedir. Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve dopamin agonistleri kombine şekilde kullanılmaktadır ancak, PRL salgılayan karsinom tanısı alan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı tedaviye rağmen %60 olarak bildirilmiştir (5). Cerrahi ve radyoterapiye yanıt vermeyen hastaların kemoterapisinde Temozolamid kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**) (3).

**Radyoterapi**

Standart radyoterapi (RT) uzun dönemde etki göstermekte ve yalnızca hastaların %34.1'inde PRL seviyelerini normale getirebilmektedir. Radyasyon nedeniyle meydana gelebilecek diğer komplikasyonlar da düşünüldüğünde, radyoterapinin yalnızca dopamin agonist tedaviye yanıtı olmayan, cerrahi yapılamayan büyük kitlelerde ve agresif adenomlar veya karsinomlarda kullanılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**) (1).

**Hiperkortizolemi ve Kortikotrop Adenomlar**

Glukokortikoid fazlalığına bağlı gelişen klinik tablo Cushing Sendromu olarak isimlendirilmektedir. Cushing sendromunun başlıca nedenleri adrenal bezlerden kortizolün endojen olarak aşırı salınması veya herhangi bir nedenle eksojen glukokortikoid kullanımıdır. Endojen Cushing sendromu ACTH-bağımlı veya ACTH-bağımsız olarak gruplandırılmaktadır. ACTH-bağımlı Cushing sendromunun en sık nedeni (%70-80) hipofizin ACTH üreten bir tümörüdür. Bu durum Cushing Hastalığı olarak isimlendirilir. Daha az sıklıkta (%15-20) hipofiz dışı tümörlerden (nöroendokrin tümör) ektopik ACTH/CRH üretimine bağlı da ACTH-bağımlı cushing sendromu meydana gelebilir. ACTH-bağımsız Cushing sendromunun en sık nedeni aşırı kortizol üreten bir adrenal adenomdur (%10). Diğer adrenal nedenler daha nadir görülmektedir (2).

**Klinik**

Cushing sendromunun klinik belirtileri ve bulguları yaş, cinsiyet, hiperkortizoleminin şiddeti ve süresine göre değişmektedir. Başlıca belirtileri ve bulguları; santral obe-

zite (%91-97), pletora (%94), aydede yüzü (%88), âdet düzensizliği (%84), tüylenme artışı (%81), hipertansiyon (%70), ciltte ekimoz ve strialar (%56-62), psikiyatrik belirtiler (%62), ayak bileğinde ödem (%50), diabetes mellitus veya glukoz intoleransı (%50), osteoporoz (%50), sırt ağrısı (%43), kas güçsüzlüğü (%29), kırıklar (%19), nefrolitiasis (%15), saç dökülmesi (%13) ve özellikle ACTH-bağımlı cushing sendromuna spesifik ciltte koyulaşmadır (%4). Bunlarla birlikte ensede yağ birikimi (deve hörgücü), poliüri, polidipsi, libidoda azalma, akneiform lezyonlar, supraklavikular ve temporal çukurlarda dolgunluk, bilateral ekzoftalmik görünüm, tekrarlayan dermatofitozlar, akantozis nigrikans, hiperlipidemi ve hipokalemi de gözlenebilmektedir (2).

#### Tanı (2, 6)

Cushing sendromunda yapılan laboratuvar tetkikler tarama testleri, tanı testleri ve ayırıcı tanı testleri olmak üzere üç grupta toplanmıştır.

1. Biyokimyasal testler öncesinde iyatrojenik Cushing sendromunu ayırmak amacıyla hastadan ayrıntılı ilaç kullanım öyküsü alınması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**),
2. Cushing sendromu araştırılması önerilen hastalar:
  - a. Yaş ile uyumlayan osteoporoz veya hipertansiyon benzeri hastalığı bulunması (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**),
  - b. Birden çok ve ilerleyici Cushing sendromu klinik belirti ve bulgularının varlığı (**Kanıt düşük, Konsensus**),
  - c. Persentile göre boy kısalığı ve kilo artışı gözlenen çocuklar (**Kanıt düşük, Konsensus**),
  - d. Adenom ile uyumlu adrenal insidentaloma saptanması hâlidir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).
3. Araştırılması önerilen hastalar haricinde Cushing sendromu için test yapılması tavsiye **edilmemektedir** (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).

#### Tarama Testleri (6)

1. Aşağıdaki birinci basamak tarama testlerinden hastaya uygun olan en az bir tanesi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**):
  - a. 24 saatlik idrarda serbest kortizol (en az iki ölçüm yapılmalıdır). Bazı kaynaklar tek başına tarama testi olarak **kullanılmaması** gerektiğini belirtmektedir.

- b. Gece serum kortizolü
  - c. Gece tükürük kortizolü (en az iki ölçüm yapılmalıdır). Üç ayrı günde 3 ölçüm yapılması tavsiye edilmektedir. Bazı kaynaklar tek başına tarama testi olarak **kullanılmaması** gerektiğini belirtmektedir.
  - d. 1-mg gecelik deksametazon supreston testi (DST)
  - e. Düşük doz, uzamış deksametazon supresyon testi (2 mg/gün, 48 saat)
2. Aşağıda belirtilen ölçümlerin Cushing Sendromu tanısı için kullanılması **önerilmemektedir (Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**:
    - a. Rastgele ölçülen serum kortizol veya plazma ACTH düzeyi
    - b. İdrar 17-ketosteroidleri
    - c. İnsülin tolerans testi
    - d. Loperamid testi
    - e. Cushing sendromu ayırıcı tanısı için tasarlanmış testler (hipofiz veya adrenal görüntüleme veya 8 mg DST gibi)
  3. Klinik olarak Cushing sendromu öncelikle düşünülen ancak, birinci basamak tarama testleri negatif olan hastalar için endokrinoloji konsültasyonu önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).
  4. Klinik olarak Cushing sendromu düşünülmeyen ve birinci basamak tarama testleri negatif olan hastaların 6 ay sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
  5. Birinci basamak testlerden en az bir tanesinin pozitif olması hâlinde detaylı araştırma amacıyla endokrinoloji konsültasyonu önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).

#### Tanı Testleri (6)

1. Birinci basamak tarama testleri sonucunda cushing sendromu düşünülen hastalarda kesin tanı testlerinin yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**):
  - a. Dekametazon-CRH testi veya gece serum kortizol ölçümünün tekrarlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**)
  - b. Klinik araştırmalar haricinde desmopressin testinin yapılması **önerilmemektedir (Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri)**.

- c. Yapılan 2 farklı test sonucu negatif olan hastalar için daha detaylı araştırma yapılması **önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**.
- d. Kesin tanı test sonuçları negatif olsa da klinik olarak öncelikle Cushing sendromu düşünülen hastalarda detaylı araştırma yapılması önerilmektedir **(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri)**.

#### Ayırıcı Tanı Testleri (2, 6)

1. İki farklı kesin tanı test sonucu pozitif olan hastalar için Cushing sendromu ayırıcı tanı testleri yapılması önerilmektedir **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**:
  - a. ACTH Ölçümü
  - b. Yüksek doz deksametazon supresyon testi (2 gün 8 mg veya tek doz 8 mg)
  - c. İnferior petrozal sinüs örnekleme (IPSS)
  - d. Periferik CRH testi
2. Kesin tanı testleri pozitif olan ve ayırıcı tanı testleri Cushing Hastalığı ile uyumlu olması hâlinde hipofiz MR görüntülemesi yapılması önerilmektedir. Bu hastaların %70-80'inde hipofiz adenomu (%90 mikroadenom) tespit edilmektedir.
3. MR görüntülemeye adenom saptanamayan hastalarda ACTH-bağımlı Cushing sendromu ile Cushing Hastalığı'nın ayırıcı tanısı için inferior petrozal sinüs örnekleme, yüksek çözünürlüklü toraks BT, batın MR görüntüleme ve Octreotid sintigrafisi yapılması tavsiye edilmektedir.

Hiperkortizoleminin tanı algoritması Şekil 1'de, tedavi algoritması ise Şekil 2'de özetlenmektedir.

#### Tedavi

Cushing sendromu için hasta odaklı tanı ve tedavi yöntemleri belirlenmesi ve hastaların bu yöntemler hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle tedavinin deneyimli bir endokrinolog eşliğinde multidisipliner olarak yapılması tavsiye edilmektedir. Sendroma yol açabilecek birçok etiyoloji bulunması nedeniyle Cushing sendromu tedavisi de oldukça kapsamlıdır. Bu kılavuzda başlıca hipofiz kaynaklı hiperkortizolizmin yani, Cushing Hastalığı'nın tedavisine yer verilmiştir (7).

1. Tedavide kortizol seviyesinin normale düzeye getirilerek veya kortizolün reseptör düzeyindeki etkisi azaltılarak Cushing sendromu kliniğinin iyileştirilmesi ve buna bağlı komorbiditelerin engellenmesi amaçlanmaktadır **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**.

2. Cushing sendromu tanısı kesinleşmeyen hastalar için kortizol seviyelerini düşürmeye yönelik tedavi başlanması **önerilmemektedir (Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**.
3. Cushing sendromu kliniği olmaksızın, hormon akışında sınırda tespit edilen bozukluklar için kortizol seviyelerini düşürmeye veya reseptör düzeyinde etkisini azaltmaya yönelik tedavi başlanması **önerilmektedir (Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri)**.
4. Tedavide ilk basamak altta yatan primer lezyonun cerrahi olarak çıkartılmasıdır **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**.
5. Cushing Hastalığının optimal tedavisi olarak hem erişkin hem de pediyatrik yaş grubunda, deneyimli bir hipofiz cerrahı tarafından transsfenoidal selektif adenomektomi yapılması önerilmektedir **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**.
6. Cerrahi sonrası ilk 5-14 gün serum sodyum düzeyinin yakın takibi önerilmektedir **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**.
7. Cerrahi sonrası 1-2 hafta içerisinde hipopituitarizm gelişme riski açısından serbest T4 ve prolaktin seviyelerinin takibi önerilmektedir **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**.
8. Cerrahi sonrası 1-3 ay içerisinde hipofizin MR ile görüntülenmesi önerilmektedir.
9. Cerrahi sonrası serum kortizol seviyesinin belirlenmesi, kortizol seviyesi normal olan hastalarda ise gece tükürük veya serum kortizol seviyelerinin ölçümü önerilmektedir **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**.
10. Cerrahi sonrası belirgin hiperkortizolizm saptanan hastalarda ek tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**. Hiperkortizolizmde kullanılan ilaçlar Tablo 1'de özetlenmektedir.
11. Cerrahi sonrası hastaların diğer hipofiz hormonlarında eksiklik meydana gelmesi açısından tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**.
12. ACTH-bağımlı Cushing sendromu bulunan ancak cerrahi tedavide kür sağlanamayan veya cerrahi yapılamayan hastalarda ikincil tedavi seçenekleri düşünülmelidir **(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri)**:
  - a. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan, hayatı tehdit edecek düzeyde ağır ACTH-bağımlı

Cushing sendromu için bilateral adrenalectomi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/3, Zayıf öneri**).

- b. Bilateral adrenalectomi yapılmış olan Cushing Hastalığı için tümör progresyonu açısından yakın hipofiz MR görüntüleme ve serum ACTH düzeyi takibi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
- c. MR görüntülemede hipofiz bezinde lezyon saptanan veya ilk cerrahide tamamı çıkartılamayan adenomlar için tekrar transsfenoidal cerrahi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
- d. Tekrar cerrahi yapılması uygun olmayan veya tümör rekürrensi meydana gelen Cushing Hastalığında radyoterapi veya radyocerrahi uygulanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
- e. Radyoterapi/radyocerrahi uygulanan hastalarda radyasyonun etkisi ortaya çıkana kadar kortizol seviyelerini normale getirmek amacıyla medikal tedavi verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).
- f. Transsfenoidal cerrahi yapılamayan veya cerrahi sonrası dirençli Cushing Hastalığının ikinci basamak tedavisinde hipofize yönelik ACTH salınımını baskılayan medikal tedavi başlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).
- g. Transsfenoidal cerrahi yapılamayan veya cerrahi sonrası dirençli Cushing Hastalığının ikinci basamak tedavisinde, diyabet veya glukoz intoleransı da eşlik ediyorsa glukokortikoid reseptör antagonist tedavisi başlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).

13. Enfeksiyon, pulmoner tromboemboli, kardiyovasküler komplikasyonlar ve akut psikoz gibi yaşamı tehdit edecek hiperkortizolizm komplikasyonları varlığında 24-72 saat içerisinde acil tedavi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

14. Cushing sendromu bulunan tüm hastalarda gelişen kardiyovasküler hastalık, osteoporoz... gibi komorbiditeler için yaşam boyu tedavi verilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

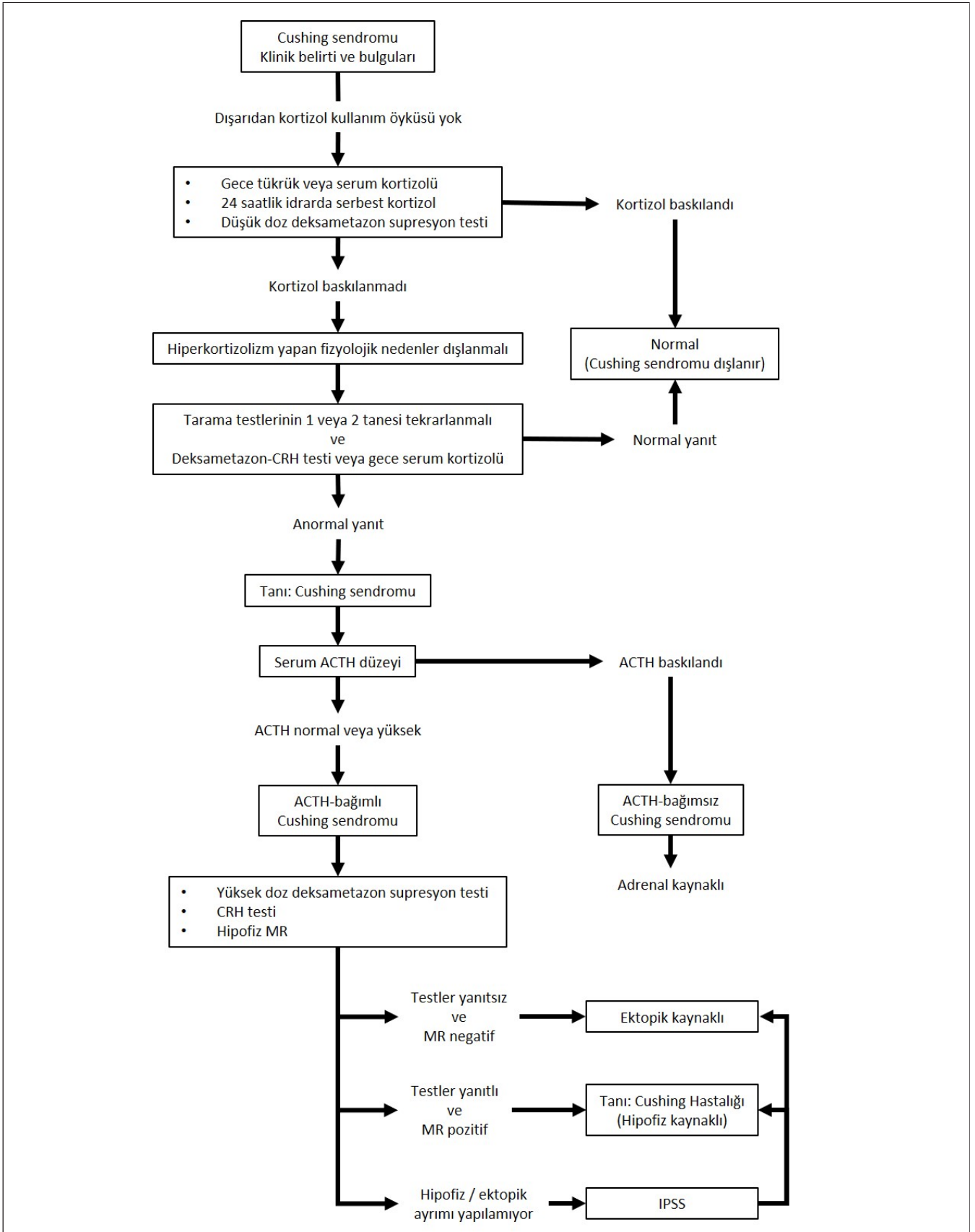
15. ACTH-bağımlı Cushing sendromu bulunan hastaların tümör rekürrensi açısından yaşam boyu takibe alınması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

Cushing Hastalığının primer tedavisi selektif adrenalectomidir. Cerrahi tedavi transkranial veya endonazal transsfenoidal yolla yapılabilmektedir. Endonazal transsfenoidal cerrahinin başarı oranı mikroadenomlar için %73-76, makroadenomlar için %43 olarak belirlenmiştir. Cerrahi sonrası %65-85 hastada remisyon sağlanabildiği, %10-35 oranında ise adenomun nüks ettiği gözlenmiştir. Cerrahi deneyim, makroadenom varlığı, kavernoöz sinus veya dura invazyonu, Ki-67 indeksinin %3 altında olması veya p53 pozitifliği nüksü belirleyen faktörlerdir. Ameliyat sonrası ilk 1 hafta içerisinde sabah serum kortizolünün 5 µg/dl'den düşük olması, 24 saatlik idrarda kortizol seviyesinin 20 µg/gün'den düşük olması ve serum ACTH seviyesinin 5 pg/ml'den düşük olması remisyon kriteri olarak düşünülmektedir. Ameliyat sonrası dönemde hipokortizolizm gelişeceğinden, hastaların 3 ay sonra yapılacak kontrol muayenelerine kadar mutlaka glukokortikoid (hidrokortizon 10-12 mg/m<sup>2</sup>/gün veya eşdeğeri) kullanması tavsiye edilmektedir. Ameliyat sonrası ilk 1 hafta yapılacak değerlendirmede sabah kortizol seviyesinin 5 µg/dl'den yüksek olması ve 24 saatlik idrarda kortizol seviyesinin 100 µg/gün'den yüksek olması durumunda hastalığın aktif olarak devam

Tablo 1. Cushing sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları (2)

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| 1- Hipofize yönelik ACTH salınımını azaltanlar                     |
| • Somatostatin analogu (Pasireotid 0.3, 0.6 ve 0.9 mg/ml ampul)    |
| • Dopamin agonisti (Kabergolin 0.5 mg tbl)                         |
| 2- Adrenale yönelik steroidogenez inhibitörleri (enzim blokerleri) |
| • Ketokanazol (200 mg tbl)                                         |
| • Mitotan (500 mg tbl)                                             |
| • Metirapon (250 mg tbl)                                           |
| 3- Glukokortikoid Reseptör Antagonisti                             |
| • Mifepristone (300 mg tbl)                                        |





Şekil 1: Cushing sendromu için tanı algoritması. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Hipofiz Hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu ve Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin Cushing sendromu tanı kılavuzundan uyarlanmıştır (2, 6).

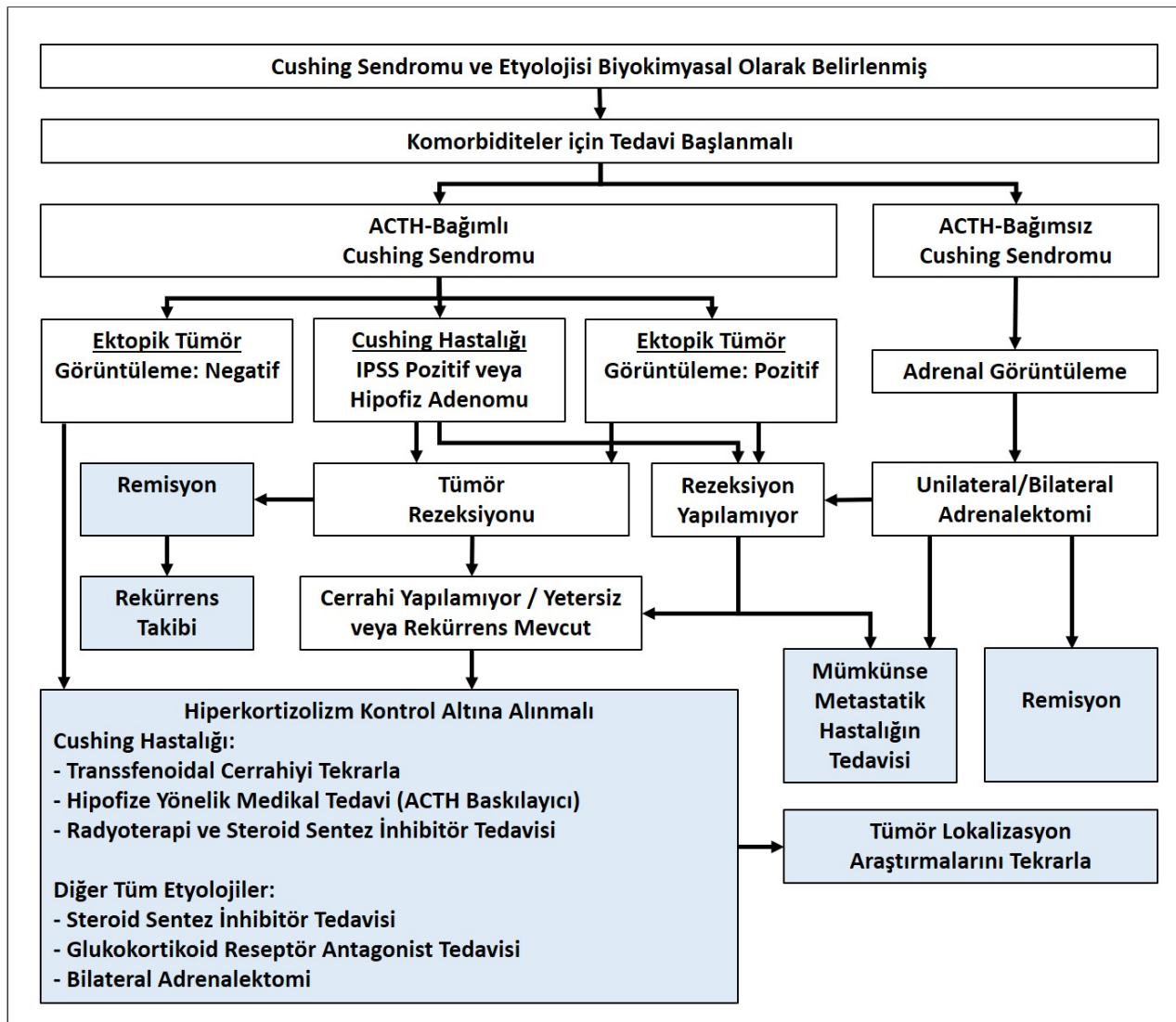
ettiği düşünülmelidir. Hastalığın aktif olarak devam etmesi veya nüks etmesi hâlinde tekrar cerrahi yapılması, yapılamıyorsa radyoterapi, glukortikoid sentezini baskılayıcı tedavi veya odak tespit edilemeyen hastalarda bilateral adrenalectomi uygulanabilmektedir. Ameliyat sonrası oluşabilecek diğer hormonal eksiklikler (hipopituitarizm) araştırılarak varsa uygun şekilde tedavi edilmelidir. Cushing Hastalığı remisyona girse bile, hastaların özellikle ilk 5 yıl yakın takibi önerilmektedir (2).

### Akromegali ve Somatotrop Adenom

Akromegali çoğunlukla (>%95) hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden kaynaklanan bir adenomun aşırı büyüme hormonu (GH) salgısı nedeniyle ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Bazı olgularda ise (%5) hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden kaynaklanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) fazlalığı

nedeniyle akromegali meydana gelebilmektedir. Ektopik GH salgılayan tümörler çok nadir görülmektedir. Akromegali prevalansı 28–137:1.000.000, insidansı ise 2–11 olgu/yıl olarak bildirilmektedir. Hastalar genellikle 40'lı yaşlarda tanı almaktadırlar.

Akromegali, GH aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun basısına bağlı kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Akromegalide kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir. GH düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda, akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal popülasyonun oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. IGF1 değerlerinin de normale indirilmesi mortalite riskini azaltmaktadır (2, 8).



Şekil 2: Cushing sendromu için tedavi algoritması. Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin Cushing sendromu tanı ve tedavi kılavuzundan uyarlanmıştır (6, 7).

**Klinik**

Akromegalide en sık görülen belirti ve bulgular akral büyüme (%78–85) ve yüzde kabalaşmadır (%70). Bununla birlikte baş ağrısı, makroglossi, terleme artışı, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromu da sık görülmektedir. Hastalarda tanı anında hipertansiyon (%48), kalp yetmezliği (%10) ve koroner arter hastalığı (%8) bulunmaktadır. Ayrıca diyabetes mellitus veya glukoz tolerans bozukluğu, uyku apne sendromu (%20-80), hipertrofik artropatiler, nodüler guatr, hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar da sık görülmektedir. Hastalığın yarattığı komorbiditeler nedeniyle mortalite 2-4 kat, tiroid kanser riski 8 kat ve kolon kanser riski 4 kat artmaktadır. Tanı sırasında makroadenomu bulunan hastaların yaklaşık %75’inde hipopituitarizm gözlenmektedir (2).

**Tanı (8)**

1. Akromegali kliniği (akral büyüme) gözlenen olgularda serum IGF-1 düzeyi ölçülmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Tipik akromegali fenotipi gözlenmeyen ancak akromegaliye bağlı gözlenebilecek uyku apne sendromu, tip 2 diyabetes mellitus, hipertrofik artropatiler, karpal tünel sendromu, hiperhidroz ve hipertansiyon varlığında serum IGF-1 düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Hipofiz kitlesi gözlenen hastalarda akromegali tanısını dışlamak amacıyla serum IGF-1 düzeyi ölçülmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
4. Akromegali tanısı amacıyla rastgele büyüme hormonu düzeyi bakılması **önerilmemektedir** (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
5. Yüksek IGF-1 düzeyi saptanan hastalarda oral glukoz yüklemesi sonrası, GH düzeyinin 1 µg/Lnin altına baskılanmadığının gösterilmesi ile tanı kesinleştirilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
6. Biyokimyasal olarak akromegali tanısı konulması sonrası hipofiz bezinin görüntülenerek tümör boyutu ve varsa parasellar uzanımının değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
7. Görüntüleme yöntemi olarak öncelikle MR veya uygun değilse BT önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
8. Tümörün optik kiazmaya temas ettiği gösterilen hastalarda görme alanının değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).

9. Akromegali saptanan tüm hastaların komorbiditeler açısından değerlendirilmesi ve komorbidite saptanan hastaların uzun dönem takip edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
10. Akromegali tanısı alan hastaların kolonoskopi ile kolon kanseri açısından araştırılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
11. Akromegalisi olan ve tiroid bezinde palpe edilebilir nodülü bulunan hastaların tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
12. Akromegali saptanan hastaların hipopituitarizm açısından araştırılması ve gerekli hormon replasmanlarının yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

Akromegali tanısında ilk basamak serum IGF-1 değerinin ölçümüdür. IGF-1 seviyesi yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmelidir. IGF-1 yarı ömrü 15 saattir ve serum düzeyi oldukça stabildir. Bu nedenle GH sekresyonunun belirteci olarak kabul edilmektedir. IGF-1 düzeyi normal ise akromegali tanısı dışlanabilir. Rastgele GH ölçümü akromegali tanısı için anlamlı değildir. Oral glukoz yüklemesi sonrası GH’un baskılanmadığının gösterilmesi akromegali tanısı için standart kabul edilmektedir ancak akromegali dışında puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve anorexia nervosa da GH baskılanmayabilir (2).

Klinik bulgular ve biyokimyasal ölçümler akromegaliyi desteklediğinde MR ile hipofiz görüntülenmesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilmelidir. Mikroadenomların görüntülenmesi için dinamik MR yapılmalıdır. Optik kiazmaya temas eden adenom varlığında hastanın görme alanı değerlendirilmelidir (2).

**Tedavi**

1. Akromegalinin kontrol altında tutulduğundan bir göstergesi olduğundan, yaşa göre normal IGF-1 düzeyi tedavi hedefi olarak belirlenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. Akromegalinin kontrol altında tutulduğundan bir göstergesi olduğundan, rastgele bakılacak GH düzeyinin 1 µg/Lnin altında olması tedavi hedefi olarak belirlenmelidir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).
3. GH ve IGF-1 ölçümlerinin tedavi süresince her hasta için aynı tahlil kiti kullanılarak yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

Tüm hastalar için bireyselleştirilmiş bir tedavi yönetimi uygulanması önerilmektedir. Akromegali'de tedavi hedefleri GH ve IGF-1 değerlerinin normale getirilmesi, hipofiz adenomunun ve kitle etkisinin kontrol altına alınması, hipofiz fonksiyonları ile parasellar sinir ve vasküler yapıların korunması, adenom basısına bağlı endokrin yetersizliklerin giderilmesi, büyüme hormonu fazlalığına bağlı gelişebilecek komorbiditelerin önlenmesi ve tedavisi ile hipofiz adenomunun nüks riskinin kontrol altına alınmasıdır (2).

#### Cerrahi Tedavi (8)

1. Birçok hasta için birincil tedavi olarak transsfenoidal cerrahi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Ameliyat sonrası intrasellar rezidü kitle kalması hâlinde tekrar cerrahi tedavi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Parasellar uzanımı olması nedeniyle total olarak çıkartılamayacak kitleler için ameliyat sonrası tıbbi tedaviye yanıtın artırılması amacıyla cerrahi olarak kitlenin küçültülmesi (debulking) önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
4. Ameliyat sonrası biyokimyasal düzelme sağlanması amacıyla ameliyat öncesinde rutin tıbbi tedavi başlanması **önerilmemektedir** (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Cerrahi riski azaltmak amacıyla faringeal darlık, uyku apnesi veya yüksek debili kalp yetmezliği olan olgularda ameliyat öncesinde somatostatin analog tedavisi başlanması tavsiye edilmektedir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).
6. Ameliyat sonrasında IGF-1 ölçümü ve en erken 3 ay sonra rastgele büyüme hormonu seviyesine bakılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).
7. Büyüme hormonu 1 µg/L'den yüksek olan hastalar için glukoz yüklemesi sonrası ölçüm yapılarak büyüme hormonunun en alt değeri belirlenmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
8. Ameliyat sonrası en az 3 ay içerisinde rezidü tümör araştırılması amacıyla görüntüleme yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**). Görüntülemelerde öncelikle MR tercih edilmesi, yapılamıyorsa BT kullanılması tavsiye edilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

Akromegalide ilk tedavi seçeneği adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi yapılmalıdır. Anestezi riski taşıyan hastalarda cerrahi tedavi öncesi 3-6 aylık medikal tedavi uygulanabilir. Adenomun boyutu ve tanı sırasındaki serum GH değerleri cerrahi remisyonu belirleyen önemli kriterlerdir. Başarılı sonuçların elde edilmesinde başlıca belirleyici, hipofiz cerrahi ve ekibinin tecrübesidir. Cerrahinin başarısını değerlendirmek için en uygun zaman ameliyat sonrası 3. aydır. Serum GH 1 µg/L'den düşük olması hastalığın kontrol altına alındığını ve mortalite riskinin azaldığını, 0,14 µg/L'den düşük olması ise remisyon sağlandığını göstermektedir. Cerrahi ile mikroadenomlarda %80-85, makroadenomlarda ise %50-65 oranında kür sağlanabilmektedir. Hipofiz MR görüntüleme en erken ameliyattan 3 ay sonra yapıldığında rezidü tümör açısından anlamlı görüntü elde edilebilmektedir. Rezidü tümör kalması hâlinde 5 yıl içerisinde %2-8 oranında nüks görülmektedir. Görme alanı defekti mevcut olan hastaların ameliyat sonrası görme alanı tekrar değerlendirilmelidir (2).

#### Medikal Tedavi (8)

1. Ameliyat sonrasında hastalığın devam etmesi hâlinde medikal tedavi başlanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Belirgin bulgu ve belirtileri olan hastalar için öncelikle somatostatin analog tedavisi veya pegvisomant başlanması, hafif bulgu ve belirtileri olan ve IGF-1 düzeyinde hafif yükseklik olan hastalar için ise medikal tedavide öncelikle dopamin agonist (kabergolin) denenmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Cerrahi olarak kür sağlanamamış, belirgin kavernoöz sinüs invazyonu olan, kiazma basısı olmayan veya cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar için tedavide ilk seçenek olarak somatostatin analogları kullanılabilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Zayıf öneri**).

Akromegalinin medikal tedavisinde octreotid, lanreotid ve pasireotid gibi somatostatin analogları, kabergolin gibi dopamin agonistleri (kabergolin) ve pegvisomant gibi GH reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Cerrahi sonrası GH ve IGF-1 seviyeleri yüksek olan hastalarda öncelikle somatostatin analog tedavisi başlanması önerilmektedir. Klinik takip ve kullanım kolaylığı nedeniyle tedavide uzun etkili somatostatin analogları tercih edilmektedir. Başlangıç tedavi dozları octreotide LAR için 20 mg/ay, lanreotide Autogel için ise 90 mg/ay'dır. Bir GH reseptör antagonisti olan pegvisomant ise 10,15 veya 20 mg'lık dozlar hâlinde günlük, günde bir veya haftalık uygulanabilir (2).



Cerrahi olarak çıkartılması mümkün olmayan (çoğu zaman kavernoöz sinüs invazyonu nedeniyle) ve optik kiazmaya temas etmeyen hastalarda öncelikli tedavi olarak somatostatin analogları başlanabilir. Tedaviye yanıtı hastanın yaşı, cinsiyeti, başlangıçtaki GH ve IGF-1 değerleri, adenomun boyutu ve adenomun histopatolojik yapısı belirlemektedir. Yoğun granüllü adenomlar, seyrek granüllülere göre somatostatin analog tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Bu adenomlar T2-ağırlıklı MR görüntüleme kesitlerinde hipointens gözlenmektedirler (2).

### Radyoterapi / Radyocerrahi (8)

1. Ameliyat sonrası rezidüel tümör kalan hastalarda medikal tedaviye yanıt alınamaması veya uygulanamaması hâlinde radyoterapi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. Belirgin büyük rezidüel tümör bulunması veya tümörün optik kiazmaya çok yakın olduğu durumlar haricinde konvansiyonel radyoterapi yerine yapılabiliriyorsa stereotaktik radyocerrahi uygulanması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
3. Radyoterapinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla medikal tedavi kesilmesi sonrası yıllık GH/IGF-1 takibi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
4. Radyasyonun geç etkisi olarak hipopituitarizm gelişebileceğinden radyoterapi sonrası hipofiz hormonlarının yıllık takibi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

Ameliyat sonrasında GH aşırı salgılanması devam eden hastalarda, medikal tedaviye rağmen hastalık kontrol altına alınamadığında veya agresif davranışlı adenomlarda adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulanabilir. Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi uygulanması yerine, lokal bir bölgeye daha yüksek doz radyasyon verilebilen gamma knife, proton beam ve Linac gibi sistemlerin kullanılması tercih edilmektedir. Ancak, bu yöntemlerin uygulanabilmesi için hedef doku ile görme yolları arasında 5 mm'den daha fazla mesafe olması tavsiye edilmektedir. Radyoterapi sonrası hastaların yarısında 5-10 yıl içerisinde hipopituitarizm gelişmektedir. Bununla birlikte, kranial sinir hasarı, sekonder beyin tümörleri, radyasyon nekrozu ve kognitif fonksiyonlarda azalma da gözlenebilir. Bu nedenle radyoterapi uygulanan hastaların yaşam boyu yakın takibi önerilmektedir (2).

### TSHoma

Tiroid stimulan hormon salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) hipertiroidinin nadir nedenlerinden biridir

(<1). TSHoma'lar fonksiyonlu hipofiz adenomlarının %0.7–0.94'ünü oluşturmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 40–50'li yaşlarda ortaya çıkmaktadırlar. Görülme sıklığı cinsiyetler arasında benzerdir. Büyük bir kısmı (%70-85) tanı anında makroadenomdur. Genellikle sadece TSH üretirler ancak, %20–25 oranında diğer hipofiz hormonlarının aşırı salgılanmasıyla birlikte gözlenebilirler (2).

Hastalarda sT3 ve sT4 yüksekliği nedeniyle çarpıntı, terleme, titreme gibi hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları hafif veya orta düzeyde görülmektedir. Hipertiroidi kliniği olan bir hastalarda, serbest tiroid hormonları (sT3 ve sT4) yüksek iken TSH değerinin baskılanamaması ve uygunsuz şekilde normal ya da yüksek saptanması hâlinde TSHoma tanısı düşünülmelidir. Hastalarda eş zamanlı diğer hipofiz hormonlarının aşırı salınımı ve buna bağlı klinik belirti ve bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte makroadenomlarda kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alan kaybı ve hipopituitarizm de gözlenebilmektedir (2).

### Tanı (9)

1. Total veya serbest tiroid hormon (sT3 ve sT4) serum konsantrasyonunun normalden yüksek ölçüldüğü hallerde TSH baskılanmamış ise TSHoma tanısı düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Hipertiroidizm bulgu ve belirtileri genellikle belirgin değildir ve diğer hipofiz hormonlarının aşırı salınımı ile birlikteliği varsa maskelenebilmektedir. Eş zamanlı diğer hormonların aşırı salgısını veya olası hipopituitarizmi saptamak amacıyla diğer hipofiz hormonlarının da ölçülmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
3. Hipofiz MR görüntüleme ile adenomun varlığı tespit edilebilmektedir. Çoğu hastada makroadenom saptanmaktadır. MR görüntüleme yapılamıyorsa BT tercih edilmelidir. Biyokimyasal ve klinik olarak TSHomadan şüphelenilen ancak, hipofiz MR'da adenomun görüntülenemediği durumlarda mikroadenom veya faringeal ektopik yerleşim düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
4. TSHoma ayırıcı tanısında hem uyarıcı hem de baskılayıcı testlerin kullanılması önerilmektedir. Hastaların çoğunda (%90) TRH uyarımına yeterli TSH yanıt oluşmamaktadır ve T3 supresyon testi ile TSH tamamen baskılanmamaktadır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
5. TSHoma'ların %50–85'inde, özellikle makroadenomlarda, alfa serum glukoprotein hormonu ( $\alpha$ -GSU)

seviyesinde aşırı artış gözlenmektedir. Hastaların %80'inde  $\alpha$ -GSU/TSH molar oranı yüksek bulunmaktadır ( $>1.0$ ) ancak, bu oranın sağlıklı kişilerde de aşırı değişiklik göstermesi (0.3 – 29.1) nedeniyle tek bir eşik değerin TSHoma belirleyicisi olarak kullanılması **önerilmemektedir**. Ortalama 3.2 eşik değeri tanı açısından önemli olarak değerlendirilmektedir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).

6. TSHoma'ların tiroid hormon direnci olan olgulardan ayırımı için kemik ve karaciğerdeki tiroid hormon etkisini gösteren belirteçler faydalı olabilmektedir. Kemik için Tip-I kolajen karboksi terminal çapraz bağ telopeptidi, karaciğer için ise seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerinin ölçülmesi önerilmektedir. Kolesterol, LDL, trigliserit, ferritin, eritrosit mikrositozu ve kardiyak fonksiyon parametreleri gibi diğer belirteçlerin TSHoma tanısındaki faydası kısıtlıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
7. Tiroid hormon direnci ile ayırımında, diğer hipofiz hormonlarının aşırı salınımına bağlı gelişebilecek belirti ve bulguların (akromegali, galaktore, amenore... vb) varlığı ve MR'da hipofiz lezyonu görüntülenmesi TSHoma tanısını desteklemektedir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
8. T3 supresyon testinde TSH salınımının tamamen baskılanmaması tiroid hormon direncine özgüdür. Bu hastalarda TRH uyarımına karşı TSH yanıtı ise korunmuştur (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
9. Tiroid hormon direncinin %70 oranında bir dominant kalıtsal bozukluktan kaynaklanıyor olması nedeniyle hastaların birinci derece yakınlarında da benzer hastalık öyküsü bulunması tiroid hormon direnci tanısını desteklemektedir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
10. TSHoma ve tiroid hormon direnci bulunan olgular arasında yaş, cinsiyet, tiroid ablasyon öyküsü, TSH veya tiroid hormon seviyeleri açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte serum TSH seviyesinin normal sınırlarda olması tiroid hormon direnci tanısını,  $\alpha$ -GSU seviyesinin veya  $\alpha$ -GSU/TSH oranının yüksek olması ise TSHoma tanısını desteklemektedir. SHBG seviyesi genellikle TSHoma'da çok yüksek ölçülürken, tiroid hormon direnci bulunan olgularda normal sınırlardadır (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
11. Hipertroidizm nedeniyle uzun etkili somatostatin analoglarının kronik kullanımı TSHoma'da sT3 ve sT4 seviyelerini belirgin azaltırken, tiroid hormon direnci bulunan olgularda tiroid hormon seviyeleri

etkilememektedir. Bu nedenle en az 2 ay süreyle uzun etkili somatostatin analog tedavisi alan hastalarda trioid hormon seviyeleri ayırıcı tanı amacıyla kullanılabilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

TSHoma tanısı için Tiroid hormonu ve TSH ölçümlerinin doğruluğu kontrol edilmelidir. Tiroidin bağlayan globülin (TBG) konsantrasyonu artışı, ailesel disalbuminemik hipertioksinemi ve heterofil antikor varlığında hormon seviyeleri hatalı ölçülebilmektedir. Ayırıcı tanıda özellikle tiroid hormon direnci, uzun süreli primer hipotiroidi ve Graves hastalığı mutlaka dışlanmalıdır (2).

#### Tedavi (9)

1. TSHoma'larda birincil tedavi olarak adenomun cerrahi olarak çıkartılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. Cerrahi tedavi öncesi gerekirse antitiroid ilaçlar veya somatostatin analogları kullanılarak tiroid hormon seviyesinin normal değerlere getirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**).
3. Medikal tedavide öncelikli olarak somatostatin analogları tercih edilmektedir. Uzun etkili somatostatin analoglarının kullanılması ile tiroid hormon seviyesi %90 üzerinde normal değerlere getirilebilmekte ve TSH seviyesi etkili şekilde azaltılabilmektedir. Bununla birlikte medikal tedavi bazı olgularda (%40) tümör boyutunu belirgin şekilde küçülebilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
4. Medikal tedavide bromokriptin veya kabergolin gibi dopamin agonistleri kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
5. Cerrahi ve medikal tedavi uygulanamayan hastalarda fraksiyone stereotaksik radyoterapi ya da radyocerrahi yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
6. Nörolojik semptomlarda düzelme olması, radyolojik değerlendirmede adenom gözlenmemesi, tiroid hormon seviyelerinin ve TSH veya  $\alpha$ -GSU/TSH oranının normale gelmesi cerrahi veya radyoterapinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır. Total adenomektomi yapıldığının en sensitif ve spesifik göstergesi T3 supresyon testidir. Ayrıca, cerrahi tedaviden en az 10 gün önce antitiroid ilaçların veya somatostatin analoglarının kesildiği hallerde, cerrahiden 1 hafta sonra TSH seviyesinin ölçülemeyecek kadar düşük olması total adenomektomi yapıldığının göstergesi olarak kabul edilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

TSHoma'larda birincil tedavi yaklaşımı transnazal veya transkranial adenomektomidir. Kavernöz sinüs invazyonu ve adenom içi yoğun fibrozis nedeniyle makroadenomların cerrahi olarak tamamen çıkarılmaları zordur. Bu nedenle cerrahi remisyon oranları mikroadenomlarda yaklaşık %100 iken, makroadenomlarda %50–60'a düşmektedir. Cerrahi sonrası kür kriterleri tartışmalı olmakla birlikte, hipertiroidi semptomlarında iyileşme, tiroid fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve MR görüntülemeye rezidü tümör dokusunun bulunmaması hâlinde kür sağlandığı düşünülebilir. TSHoma'larda rezidü tümör oranı %14–86, biyokimyasal remisyon oranı ise %71–100 arasında bulunmuştur. Total adenomektomi yapılmış olgularda cerrahiden 7 gün sonra bakılan TSH düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması tedavinin başarılı olduğunu öngören bir bulgudur. Ameliyat sonrasında hastaların yarısında hipopituitarizm görülebilmektedir ve hipopituitarizm gelişen hastalar saptanarak uygun şekilde tedavi edilmelidir (2).

Cerrahi tedaviye uygun olmayan veya cerrahi olarak kür sağlanamayan olgularda medikal tedavi başlanması önerilmektedir. Hormonal kontrol sağlamaları, adenomu küçültücü etki göstermeleri ve aylık dozlarda kolay kullanımları nedeniyle medikal tedavide öncelikle uzun etkili somatostatin analogları (Octreotid-LAR ve Lancrreotid autogel) tercih edilmektedir. Somatostatin analoglarının kullanılmadığı durumlarda dopamin agonistlerine (bromokriptin, kabergolin) geçilebilir. Hipertiroidi semptomlarını kontrol altına almak amacıyla tedaviye  $\beta$ -blokerler (propranolol, atenolol) eklenebilir. Antitiroid ilaçlar uzun süreli kullanımında adenom boyutunu arttırabildiğinden TSHoma tedavisinde önerilmemektedir. Ancak hipofiz cerrahisi öncesinde medikal tedaviye rağmen tiroid hormon kontrolü sağlanamamış hastalarda kısa süreli olarak denenebileceği görüşü mevcuttur (2).

Radyoterapi veya radyocerrahi uygulamalar hakkındaki veriler yeterli olmasa da, cerrahinin kontrendike olduğu veya hastanın cerrahiye kabul etmediği durumlarda, cerrahi ve/veya medikal tedavi ile hastalığı kontrol altına alınamayanlarda ve agresif seyirli olgularda radyoterapi önerilmektedir. Biyokimyasal olarak uzun dönem tedavi etkinliği çok değişken (%36–100) bulunmuştur (2).

### Takip (9)

1. Ameliyat sonrası hastaların ilk yıl için en az 6 ayda bir, daha sonra yıllık klinik ve biyokimyasal olarak takip edilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
2. Takiplerde TSH, serbest tiroid hormonları ve gerekirse hipofiz hormonlarının bakılması tavsiye edilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

3. Klinik ve biyokimyasal takiplerde herhangi bir bozukluk olmaması hâlinde 2-3 yılda bir radyolojik görüntüleme yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
4. Özellikle total olarak çıkartılamayan makroadenomlarda takiplerde görme alanının değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

Ameliyat sonrası hipofiz-tiroid aksının normale dönmesi en az 2–3 hafta almaktadır ve bu dönemde düşük dozda levotiroksin replasmanı yapılması tavsiye edilmektedir. Ameliyattan 4-6 hafta sonra hastalar hipofiz hormon yetersizlikleri açısından değerlendirilmeli ve gerekirse replasman başlanmalıdır. Cerrahi remisyon sağlanan hastalarda nüks oranı %31'dir. Bu hastalar cerrahi sonrası diğer hipofiz tümörlerinde olduğu gibi ilk birkaç yıl yakın takip edilmelidir. Tiroid bezinin uygun şekilde yüksek TSH düzeylerine maruziyeti iyi diferansiye tiroid kanseri riskinde artışa yol açabilir. Bu nedenle hastalar tiroid nodülleri ve tiroid kanseri riski açısından yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile periyodik olarak takip edilmelidir (2).

### Gonadotrop Adenom (Gonadotropinoma)

Gonadotrop adenomlar genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle klinik yaklaşımda fonksiyonsuz hipofiz adenomu olarak ele alınmaktadırlar. Histopatolojik değerlendirmede fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının %70-90'ının gonadotrop adenom olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının en sık görüleni gonadotrop adenomlardır. Bu adenomların çoğunda immünohistokimyasal, in situ hibridizasyon veya moleküler analizler ile glikoprotein yapıda  $\alpha$ -subünit sentezlendiği, bununla birlikte değişen oranlarda FSH, FSH- $\beta$ , LH ve LH- $\beta$  sekresyonlarının da olduğu gösterilmiştir. Glikoprotein yapısındaki hormonların tamamının  $\alpha$ -subünitleri ortaktır. Bunlar biyolojik olarak aktif olmadıkları veya dolaşımdaki hormon düzeyi saptanamayacak kadar düşük miktarda olduğu için hipersekresyona bağlı klinik semptomlara neden olmamaktadırlar. Klinik olarak fonksiyon göstermeyen hipofiz adenomları immünohistokimyasal boyamada gonadotropin  $\alpha$ -subünitesi de içermiyorsa bunlar "null-cell" adenomlar olarak adlandırılmaktadır. Gonadotropinomaların yaklaşık %35'i ise fonksiyoneldir ve aktif gonadotropin salgısı yaparak klinik sendromlara yol açabilmektedir (2, 10, 11).

### Klinik Bulgular

Gonadotrop adenomlar genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle makroadenom boyutuna ulaşp kitle basısına bağlı semptomlar veya hipopituitarizm kliniği meydana getirdiklerinde ya da raslantısal (insidentaloma) olarak tanı almaktadırlar (2, 12).

Biyolojik olarak aktif FSH ve LH salgısı yapan gonadotropinomalarda ise özellikle premenopozal kadınlarda ve erkeklerde klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Kitle basısı semptomlarının yanında, premenopozal kadınlarda daha çok âdet düzensizlikleri, infertilite, galaktore ve overlerin aşırı uyarılması sendromuna bağlı karın ve pelvis ağrıları gözlenirken erkeklerde testislerde büyüme ve hipogonadizm meydana gelmektedir. Menopozal dönemdeki kadınlarda ise genellikle klinik asemptomatiktir (2, 11).

### Tanı ve Ayırıcı Tanı

Gonadotropinomalarda genellikle fonksiyonsuz olduklarından tanı anında makroadenom boyutuna ulaşmışlardır ve hastalar adenomun kitle etkisine bağlı semptomları ile başvururlar. Klinik bulgu ve belirtileri olan veya radyolojik görüntülemelerde rastlantısal sellar kitle saptanan hastalarda hipopituitarizm ve hipogonadizmi de araştırarak şekilde detaylı öykü ve fizik muayene yapılması, daha önce yapılmadıysa hipofiz MR görüntüleme, görme alanı değerlendirmesi, olası bir başka hipofiz adenomunun veya hipopituitarizmin tespiti amacıyla tüm hipofiz hormonlarının ölçülmesi ve gonadotropinoma düşünülen hastalarda gonadotropinlerin (FSH/LH) ve  $\alpha$ -subünit konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir (2, 11).

Gonadotropinoma kesin tanısı immünohistokimyasal değerlendirme sonucunda konulabilmektedir. Genel tanı prensipleri olarak insidentaloma kılavuzundaki önerilere benzer şekilde ele alınmaktadırlar (11). Bununla birlikte preoperatif gonadotropinomayı düşündürecek bulgular ise şunlardır:

1. Serum PRL <100 ng/ml olması.
2. Akromegaliye ait tipik fenotipik özelliklerin bulunmaması ve IGF-1 düzeyinin normal olması.
3. Cushing hastalığı kliniğinin bulunmaması ve kortizolün 1 mg Dekametazon testi ile baskılanması.
4. Erkeklerde artmış bazal FSH ve/veya  $\alpha$ -subünitesini düzeyleri ile nadir olarak artmış LH ve testosteron düzeyleri saptanması.
5. Premenopozal kadınlarda âdet düzensizliği ile birlikte artmış FSH ve östradiol seviyeleri ve düşük LH seviyeleri saptanması. Pelvik USG'de polikistik over ve endometriyal kalınlaşmanın görülmesi.
6. Postmenopozal kadınlarda artmış FSH ve/veya  $\alpha$ -subüniti ile birlikte azalmış LH düzeyi saptanması (normal postmenopozal dönemde FSH ve LH birlikte artmaktadır).

Gonadotropinoma ayırıcı tanısında makroprolaktinoma, primer hipogonadizm ve polikistik over sendromu akla gelmelidir. Makroprolaktinomada PRL seviyesi genellikle 200 ng/mL'den yüksek ölçülmektedir. Primer hipogonadizmde hipofiz hiperplazisi gözlenebilmektedir ancak, FSH ve LH birlikte artmış olduğundan gonadotropinomadan ayrılabilir. Polikistik over sendromunda ise gonadotropinomanın tam tersi olacak şekilde LH düzeyi yüksek, FSH düzeyi düşük olarak ölçülmektedir. Ayrıca polikistik over sendromunda androjen, gonadotropinomada ise östrojen seviyesinde artış gözlenmektedir (2, 11).

### Tedavi

Fonksiyonel olsun veya olmasın gonadotropinomalarda tümör boyutu, görme defektleri ve kitle bası semptomları tedavi yaklaşımında belirleyicidir. Genel tedavi prensipleri olarak fonksiyonsuz hipofiz adenomları kılavuzundaki önerilere benzer şekilde ele alınmaktadırlar. (13)

### Cerrahi Tedavi

Transsfenoidal cerrahi adenomektomi ilk basamak tedavi seçeneğidir. Cerrahi sonrası olguların %90'ında görme alanı defektlerinde iyileşme ya da tam düzelme gözlenmektedir. İnsidental mikrogonadotropinomaların zamanla belirgin büyüme riski göstermediği ve bu nedenle cerrahi sonrası sadece görüntüleme ve hormonal takiplerinin yapılmasının uygun olacağı belirtilmektedir. Cerrahi sonrası ilk yıl 6 ayda bir, sonraki 6 yılda yıllık ve daha sonraları iki yılda bir takip önerilmektedir (2).

### Radyoterapi

Cerrahi tedavi uygulanamayan veya cerrahi sonrası rezidü tümör saptanan hastalarda radyoterapi uygulanabilir. Uygulama şekli, sonuçları ve komplikasyonları genel prensip olarak fonksiyonsuz hipofiz adenomları kılavuzundaki öneriler ile benzerdir. (2)

### Medikal Tedavi

Birincil tedavi olarak **onaylanmamıştır**. Agresif tümörler veya cerrahi sonrası rezidü adenomlar için somatostatın analogları ya da dopamin agonistlerinin kullanımının çok farklı sonuçları bildirilmektedir (2).

### Nonfonksiyonel Hipofiz Adenomları

Hormonal olarak aktif olmayan hipofiz adenomları fonksiyonsuz (nonfonksiyonel) hipofiz adenomları olarak isimlendirilmektedir. Başka bir deyişle amenore-galaktore, GH, kortizol ya da tiroid hormon fazlalığına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenomlar



fonksiyonsuz hipofiz adenomları olarak değerlendirilmektedir. Ancak, immünohistokimyasal boyamalar sonucunda bu adenomların büyük kısmının gonadotropinomalar tarafından oluşturulduğu belirlenmiştir. Bir kısmını ise hormon salınımı olsa da klinik bulgu oluşturmayan ("sessiz") somatotrof, laktotrop, tirotrof ve kortikotrop adenomlar oluşturmaktadır. Bununla birlikte hiç hormon salınımı yapmayan ("tamamen sessiz") fonksiyonsuz hipofiz adenomları da bulunmaktadır (2).

Genellikle hipofiz kitlesi bası belirtisi ve bulguları düşünülen hastaların araştırılması için yapılan radyolojik görüntülemeler veya hipofiz insidentalomalarının hormonal olarak değerlendirilmesi sonucunda (%1) tanı konulmaktadır. Tüm hipofiz adenomları arasında %15-30 oranı ile en sık gözlenen adenomlardır. Otopsi çalışmaları ve sağlıklı kişilerin rastgele yapılan görüntüleme çalışmaları sonucunda yaklaşık her 6 kişiden 1'inde hipofiz adenomu bulunduğu bildirilmiştir. Fonksiyonsuz hipofiz adenomları genellikle tanı aldıklarında makro-adenom boyutuna ulaşmışlardır. Sessiz hipofiz adenomları genellikle fonksiyonlu adenomlara göre daha agresif karaktere sahiptir ve tanı anında çok büyük boyutlarda olabilirler. Hastaların başvuru şikayetleri genellikle hipofiz kitlesi basısına bağlı görme problemleri (%87) veya baş ağrısıdır (%66). Nadiren rinore veya hipofiz apopleksisine bağlı ani gelişen görme bulguları ve şiddetli baş ağrısı da gözlenebilmektedir (2, 14).

### Preoperatif Görüntüleme (15)

Hipofiz adenomlarının ameliyat öncesi radyolojik olarak görüntülenmesi için birçok anatomik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemi bulunmaktadır.

1. MR görüntülemenin BT'ye göre sellar ve suprasellar lezyonları daha detaylı gösterdiğini bildirmektedir. Bu nedenle sellar/suprasellar bölgenin görüntülenmesinde MR altın standart olarak kabul edilmektedir (**Güçlü öneri**).
2. MR görüntüleme ile birlikte ameliyat öncesi sfenoid kemik anatomisinin ve vasküler yapıların değerlendirilmesi amacıyla ince kesit BT ve BT anjiyografi yapılması tercih edilebilmektedir. Sfenoid sinüs septal anatomisinin gösterilmesinde BT'nin MR'a göre üstün olduğu bildirilmektedir. Sellar/suprasellar bölgenin görüntülenmesinde MR görüntüleme yapılamıyorsa BT tercih edilmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri**).
3. Hipofiz lezyonlarının görüntülenmesinde genel olarak pozitron emisyonu tomografisi (positron emission tomography - PET) ve tek foton emisyonu

bilgisayarlı tomografisi (single-photon emission computed tomography - SPECT) kullanımı kısıtlıdır ve klinik uygulamalarda rutin olarak tercih **edilmemektedir**. Ancak, nadir durumlarda fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının ayırıcı tanısında florodeoksiglukoz-PET (18 FDG-PET) kullanılabilir (Yetersiz kanıt).

4. Fonksiyonsuz adenomların sellar ve parasellar yerleşimli diğer lezyonlardan ayrımında MR spektroskopisi faydalı olabilmektedir (**Zayıf öneri**).
5. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının vasküleritesini değerlendirmek amacıyla ASL (arterial spin labeling) ve DSC (dynamic susceptibility contrast) görüntüleri faydalı olabilmektedir (**Yetersiz kanıt**).
6. T2 ağırlıklı gradient echo MR sekansları ile fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının kanamaya yatkınlığı değerlendirilebilmektedir (**Kanıt düşük**).
7. Difüzyon ağırlıklı MR (DWI) görüntülemenin fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının kıvamını tahmin etmek için kullanılması tartışmalıdır (**Kanıt düşük**).

### Endokrinolojik Değerlendirme (2, 16)

1. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında tüm ön hipofiz akslarının rutin olarak değerlendirilerek olası hipopituitarizmin belirlenmesi önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).
2. Fonksiyonsuz hipofiz adenomundan şüphelenilen hastalarda, klinik olarak gözlenmesi bile, olası hiperprolaktineminin tespiti amacıyla rutin olarak PRL seviyesi ölçümü önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).
3. Fonksiyonsuz hipofiz adenomundan şüphelenilen hastalarda, klinik olarak gözlenmesi bile, olası GH aşırı salınımının tespiti amacıyla rutin olarak IGF-1 seviyesi ölçümü önerilmektedir (**Zayıf öneri**).
4. Tüm hastalar için adrenal yetmezlik veya belirgin hipotiroidizm için uygun tedavi başlanması önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).

Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında %37-85 oranında kısmi hipopituitarizm, %6-29 oranında ise panhipopituitarizm gözlenebilmektedir. Bu nedenle fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında tüm ön hipofiz aksları rutin olarak değerlendirilmelidir. En sık etkilenen hormon aksı büyüme hormonudur (%61-%100). Bunu hipogonadizm (%36-96), adrenal yetmezlik (%17-62) ve hipotiroidizm (%8-81) takip etmektedir. Bazı olgularda tanı anında diabetes insipidus (%7) saptanabilmektedir.

Fonksiyonsuz hipofiz adenomu olduğu histopatolojik olarak kesinleşmiş olgularda %25-65 oranında hiperprolaktinemi gözlenebilmektedir. Hipofiz sapı basısına bağlı PRL değeri genellikle 100 ng/mL altındadır, nadiren 200 ng/mL'ye yükselebilir. Klinik olarak herhangi bir belirti ya da bulgu gözlenmese bile, tüm hastalarda olası hiperprolaktineminin tespiti amacıyla rutin olarak PRL seviyesi ölçümü yapılmalıdır.

### **Oftalmolojik Değerlendirme (17)**

Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında hem optik atrofi hem de görme alanı kayıpları sıklıkla (%60) ortaya çıkmaktadır:

1. Fonksiyonsuz hipofiz adenomu saptanan olguların tedavi öncesi bir oftalmolog tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Muayene görme keskinliği, görme alanı ve aferent pupilla defekti incelemeleri ile görme uyarılmış potansiyelleri ve optik koherens tomografisi'ni (OCT) içermelidir. Oftalmolojik değerlendirme ile görme fonksiyonunun ameliyat sonrasındaki prognozu hakkında bilgi sağlanabilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
2. Görme alanı kayıplarının, çoğunlukla hastaların bile farkında olmadıkları erken dönemde saptanabilmesi amacıyla otomatik statik perimetri kullanılması önerilmektedir. Otomatik statik perimetri ile silik bitemporal ve homonim görme alanı kayıpları ve daha nadiren optik sinir patolojisine bağlı arkuat görme alanı kayıpları saptanabilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
3. Fonksiyonsuz hipofiz adenomu olgularında optik sinirlerin değerlendirilmesi amacıyla görme uyarılmış potansiyelleri kullanılabilmektedir. Ancak hatalı sonuçlar nedeniyle görme keskinliği ve görme alanı testleri yapılamadığında tercih edilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
4. İleri yaştaki hastalar ile 4 aydan fazla süredir görme alanı kaybı öyküsü olan hastaların ameliyat sonrası görme fonksiyonunun iyileşme ihtimali açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
5. Ameliyat sonrası görme fonksiyonunun iyileşme potansiyelinin belirlenmesi amacıyla oftalmolojik değerlendirmede olası optik sinir atrofisinin veya OCT'de retina kalınlığı ve ganglion hücre hasarının ölçülmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri**).
6. Standart klinik uygulamalarda kullanılmıyor olsa da OCT'de segmentasyon analizi ile retinal incelme ve ganglion hücre kaybının erken belirtileri tespit edilebilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

### **Fonksiyonsuz Hipofiz Adenomlarına Yaklaşım (2, 18)**

1. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının birincil tedavisi için cerrahi adenomektomi yapılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
2. Semptomatik fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının yalnızca klinik olarak takip edilmesi veya görme fonksiyonu, baş ağrısı ve hipopituitarizmin iyileştirilmesi ya da tümör hacminin küçültülmesi amacıyla birincil olarak medikal tedavi veya radyoterapi uygulanması hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır ve sonuçları tutarsızdır (**Zayıf öneri/3**).
3. Asemptomatik fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının birincil tedavi seçeneği hakkında öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Klinik pratikte fonksiyonsuz adenomların tedavi yöntemi takipteki adenomun büyüme potansiyeline göre seçilmektedir. Makroadenomların ve solid lezyonların büyüme potansiyeli mikroadenomlara ve kistik lezyonlara göre daha fazladır. Ortalama yıllık büyüme hızları makroadenomlarda 1 mm, mikroadenomlarda 0.4 mm olarak belirlenmiştir. Hastanın yaşı, fertilitate isteği ve genel durumu da tedavi stratejisini belirlemede önemlidir.

Tedavide cerrahi, radyoterapi ve/veya medikal tedavi uygulanabilmektedir. Tedavinin amacı adenomun mümkün olduğunca rezidü bırakılmadan çıkartılması, nörolojik semptomların iyileştirilmesi ve hormonal eksikliklerin tedavi edilmesidir.

### **Cerrahi (2, 19)**

1. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının semptomatik iyileştirilmesi için transsfenoidal mikrocerrahi veya endoskopik rezeksiyon yapılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
2. İleri yaştaki hastalarda fonksiyonsuz hipofiz adenomları için transsfenoidal cerrahi yapılması güvenli ve etkili olarak bulunmuştur (**Zayıf öneri/3**).
3. Ameliyat sırasında cerrahi tedavinin etkinliğinin artırılması için sfenoid ve sellar bölge kemik anatomisinin uygun şekilde ortaya koyulması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
4. Standart mikrocerrahi yöntem uygulanması sonrasında, varsa rezidü tümör dokusunun daha iyi gösterilebilmesi nedeniyle, endoskopik yöntem uygulanması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

5. Belirgin suprasellar, frontal ya da temporal uzanımlı invazif hipofiz adenomlarının cerrahi tedavi stratejisiinde transsfenoidal ve transkranyal cerrahi yöntemlerin birleştirilerek uygulanması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
6. İntraoperatif MR görüntüleme ile hipofiz adenomlarının gross total rezeksiyon miktarı artırılabilse, yanlış pozitif sonuçları nedeniyle rezidü tümör değerlendirilmesi için intraoperatif MR kullanılması **önerilmemektedir (Zayıf öneri/3)**.

Cerrahi tedavi özellikle nörolojik semptomları, hipofiz apopleksisi ve tedaviye dirençli semptomların varlığında öncelikle tercih edilmektedir. Hipopituitarizm, kitlenin optik kiazmaya yakın yerleşimi ve takiplerde özellikle optik kiazmaya doğru kitlede büyüme izlenmesi cerrahi tedavi için göreceli endikasyon olarak kabul edilmektedir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar için medikal tedavi ya da radyoterapi düşünülebilir.

Transsfenoidal cerrahi sırasında nöronavigasyon kullanımı, suprasellar tümörün intratekal salın veya hava verilerek sella içerisine doğurtulması, ameliyat sonrası beyin omurilik sıvısı kaçağının engellenmesi amacıyla şant uygulamaları veya kesin bir dural kapatma tekniği belirlenmesi hakkında öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.

#### **Rezidü ve Nüks Fonksiyonsuz Hipofiz Adenomu (2, 20)**

1. Rezidü ya da rekürren fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında tümör progresyon riskini azaltmak amacıyla radyocerrahi veya radyoterapi uygulanması önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).
2. Rezidü tümör gözlenmeyen veya intrasellar çok küçük rezidü tümör bulunan olguların seri görüntüleme ile takip edilmesi önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).
3. Tümör dokusunda 5 yıllık takipte %90'ın üzerinde kontrol sağlaması nedeniyle, radyocerrahi için 12 Gy üzerinde tek doz, fraksiyone radyoterapi için ise 45-54 Gy uygulanması önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).
4. Fonksiyonsuz hipofiz adenomu düşünülen olguların sessiz kortikotrop adenom olma ihtimaline karşı, adenom progresyonu riskinin belirlenmesi ve erken adjuvan radyoterapi başlanması amacıyla, proliferasyon indeksi ve ACTH boyanması bakılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

5. Semptomatik rekürren veya rezidü fonksiyonsuz adenomların tedavisi için tekrar cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
6. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında rezidü/rekürren sellar veya parasellar tümör varlığında, tekrar cerrahi rezeksiyon yapılamıyorsa, radyocerrahi ya da radyoterapi uygulanması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının birincil tedavisinde radyasyon uygulanmasının cerrahi tedaviye bir üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir. Ameliyat sonrası rezidü veya nüks adenomlarda cerrahiye yardımcı tedavi yöntemi olarak radyoterapinin etkili olduğu belirlenmiştir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda birincil tedavi yöntemi olarak radyoterapi seçilebilir ancak etkinliği düşüktür.

Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının yalnızca medikal tedavisi için var olan kanıta dayalı bilgiler yetersiz ve tutarsızdır. Medikal tedavide dopamin agonisteri ve somatostatin analogları ile bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. Birincil tedavi seçeneği olarak medikal tedavi uygulanan çalışmalarda dopamin agonistleri ile %0-%61, somatostatin analogları ile %12-%40, kombine tedavi ile %60 yanıt elde edilmiş ve tedavi sonuçları tutarsız bulunmuştur.

#### **Takip (2, 21)**

1. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının ameliyat veya radyoterapi sonrası radyolojik takibi amacıyla yağ baskılı T2 ve T1 ağırlıklı MR görüntüleme kullanılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
2. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının ameliyat veya radyoterapi sonrası tümör rekürrensi açısından uzun dönem radyolojik takibi önerilmektedir (**Öneri/3**). Takibin süresi hakkında bir öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.
3. Radyolojik olarak kanıtlanmış şekilde gross total olarak rezeke edilen fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının subtotal olarak rezeke edilenlere göre daha seyrek takip edilmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
4. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında rezeksiyon miktarının belirlenmesi için ilk radyolojik değerlendirmenin ameliyattan 3-4 ay sonra yapılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
5. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında cerrahi tedavi veya radyoterapi sonrası hipofiz fonksiyon bozukluğu açısından endokrinolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

6. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında cerrahi tedavi sonrası 2. ve 6. haftalar ile 1 yıl sonra adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
7. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında hipokortizolemi durumunda ameliyat öncesi ve ameliyattan 2 gün sonra kortikosteroid verilmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
8. Ek bir fayda sağlamadığı için, 1 yıldan fazla normal hipofiz fonksiyonu olan hastalarda postoperatif endokrinolojik takip **önerilmemektedir**.
9. Cerrahi rezeksiyon sonrası hipofiz fonksiyonu anormal olan tüm fonksiyonsuz hipofiz adenomu hastaları için süresiz endokrinolojik takip önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
10. Radyoterapi sonrası hipofiz fonksiyonunun seri takibi amacıyla fonksiyonsuz hipofiz adenomu hastaları için süresiz endokrinolojik takip önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
11. Semptomatik hiponatreminin takibi amacıyla ameliyat sonrası 2. ve 7-8. günlerde serum sodyum seviyesine bakılması önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).
12. Görme keskinliği ve alanındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla fonksiyonsuz hipofiz adenomlarında ameliyat ve/veya radyoterapi sonrası oftalmolojik takip önerilmektedir (**Zayıf öneri/3**).

Büyüme potansiyeli düşük olan asemptomatik adenomlar takip edilebilmektedir. Ancak, fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının yalnız klinik olarak takip edildiği sınırlı sayıda çalışmada olguların %40-%50'sinde tümör progresyonu saptanmış ve %21-%28.5'inde cerrahi tedavi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışma sonucunda semptomatik fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının yalnız klinik olarak takip edilmesi desteklenmemektedir.

Cerrahi tedavi sonrası hormonal yetersizliklerde %15-50 oranında düzelme gözlenebildiği gibi, %2-15 oranında ise hormonal yetersizlikler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi sonrası özellikle hipokortizolemi ve diabetes insipidus ile birlikte sekonder hipotiroidi ve hipogonadizm açısından takip önerilmektedir. Ancak, ameliyat veya radyoterapi sonrası gelişebilecek diabetes insipidusun tanısı ve tedavisi konusunda ve endokrinolojik takibin sıklığı hakkında öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Cerrahi veya RT sonrası takipte, rezidü ve nüksün değerlendirilmesinde MR tercih edilmektedir. Kli-

nik pratikte cerrahi sonrası genel olarak ilk radyolojik görüntüleme cerrahiden 3-4 ay sonra yapılmaktadır. Ancak, cerrahi veya radyoterapi sonrası ilk radyolojik görüntülemenin zamanlaması ve uzun dönem takipte hastaların radyolojik takip sıklığı hakkında bir öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır. Cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarıldığı olgularda bile takiplerde nükslerin olabileceği ve tekrar ameliyat gerekebileceği bildirilmektedir.

Özellikle cerrahi öncesi optik kiazmaya yakın ya da bası yapan adenomlarda görme fonksiyonlarındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla oftalmolojik takip önerilmektedir. Ancak, oftalmolojik takibin süresi ve sıklığı hakkında öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının tümör progresyonu riski nedeniyle uzun süreli takip edilmesi önerilmektedir. Ancak, cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi sonrası radyolojik, oftalmolojik ve endokrinolojik değerlendirmelerin birbirleri ile nasıl birleştirilebileceği hakkında öneride bulunabilmek için kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır. Fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının progresyon riskini belirleyen en önemli etkenin tedavi yaklaşımı (cerrahi, radyoterapi ya da takip) olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığı ve tümörün ekstrasellar uzanımı olması ile histopatolojik incelemelerde mitotik aktivite artışı, yüksek Ki-67 indeksi (Ki-67 >3) ve p53 immün-reaktivitesi varlığı fonksiyonsuz hipofiz adenomları için nüks ve invazyon belirteci olarak kabul edilmektedir.

### Hipofiz İnsidentaloması

Görme kaybı, hipopituitarizm veya aşırı hormon salgılanması gibi hipofiz kaynaklı olabilecek bir neden haricinde baş ağrısı, kafa/boyun travması gibi farklı bir nedenle yapılmış olan görüntüleme sırasında ortaya çıkan hipofiz lezyonu "insidentaloma" olarak isimlendirilmektedir (22).

Hipofiz insidentalomaları çaplarına, immünohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlenen hormon salgısı yapan hücre tipine veya klinik olarak fonksiyonlu/fonksiyonsuz olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. Bunlardan 1 cm'den küçük olanlar mikroinsidentaloma, 1 cm'den büyük olanlar ise makroinsidentaloma olarak isimlendirilir. İnsidentalomaların tama yakını mikroadenomdur. Otopsi verileri ile birleştirildiğinde hipofiz adenomlarının görülme sıklığı %10,6 olarak belirlenmiştir. Erişkin hastalarda hipofiz kaynaklı semptomlar haricinde yapılan radyolojik görüntülemelerde; BT'de %4-20, MR'da %10-38 mikroinsidentaloma, BT'de %,2, MR'da %0,16 makroinsidentaloma tespit edilmiştir (2, 23). Cerrahi te-



davi uygulanan insidentalomaların %91'ini hipofiz adenomları, %9'unu ise başta kraniofaringioma ve Rathke kleft kisti olmak üzere hipofiz kaynaklı olmayan lezyonlar oluşturmaktadır (24). Hipofiz insidentalomalarının patofizyolojik dağılımı Tablo 2'de özetlenmektedir (2):

Insidentaloma saptanması hâlinde ilk yaklaşım (23):

1. Insidentaloma saptanması hâlinde tam öykü ve tam fizik muayene yapılmalıdır. Hipopituitarizm ve aşırı hormon salgısı sendromları araştırılmalıdır:
  - a. Semptomatik olmasa bile insidentaloma saptanan olgularda hormon hipersekresyonu için klinik ve laboratuvar bulguların araştırılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
  - b. Semptomatik olmasa bile insidentaloma saptanan olgularda hipopituitarizm için klinik ve laboratuvar bulguların araştırılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
  - c. MR görüntülemeye optik sinire veya kiazmaya temas eden insidentaloma saptanması hâlinde görme alanının değerlendirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
  - d. BT görüntülemeye insidentaloma saptanması hâlinde kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara hipofiz protokolü ile kontrastlı ve kontrastsız ince kesit MR görüntüleme yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

Insidentalomaların hormonal değerlendirilmesinde varsa hormon hipersekresyonu ve hipopituitarizm varlığının saptanması amaçlanmaktadır. Yapılacak hormonal değerlendirmeye mutlaka prolaktin, büyüme hormonu ve ACTH düzeylerini içermelidir. Farklı çalışmalarda insidentaloma saptanan hastalarda prolaktinoma ortaya çıkma oranı %11,9-%15,2 olarak belirlenmiştir. Prolaktin düzeyinin ölçümünün yanında büyük makroinsidentalomalar için "kanca etkisi" ("hook effect") olabileceği düşünülerek dilüe serum prolaktin seviyesi bakılması önerilmektedir. Hiperprolaktinoması olan hastalar için dopamin agonist tedavi başlanarak olası hipofiz sapı ba-

sısının ("stalk etkisi") ayırt edilmesi de sağlanabilir (2, 22, 24, 25).

Somatotropinomalara nadir olsa da (%1,8) cerrahi yöntemle tedavi edilebiliyor olması nedeniyle insidentaloma saptanan hastalarda büyüme hormonu ve IGF-1 serum seviyelerinin ölçülmesi, yüksek çıkması hâlinde ise detaylı olarak araştırılması önerilmektedir (2, 23).

Glukokortikoid salınımı yapan hipofiz adenomları genellikle semptomatik seyretmektedir. Bu nedenle insidental saptanması durumu için bir görülme oranı belirlenmemiştir ancak, otopsi serilerinde %13,8 oranında ACTH pozitif boyanma gözlenmiştir (26). Bu nedenle klinik olarak şüphelenilen vakalarda ACTH düzeyine de bakılması önerilmektedir. Subklinik hiperkortizolizm saptanan hastalar Cushing Hastalığı yönünden araştırılmalıdır. Bunlar haricinde insidentaloma saptanan hastalarda rutin plazma ACTH seviyesine bakılması önerilmektedir (23).

Asemptomatik bile olsa hormon hipersekresyonu varsa bu durumun araştırılması önemlidir. Hiperprolaktineminin dopamin agonisti ile tedavi olma şansı bulunduğu mutlakla araştırılması gerekmektedir. Büyüme hormonu ve IGF-1 aşırı salınımının ise asemptomatik olsa bile ileriye yönelik morbiditenin azaltılması ve erken dönemde kür şansı olması nedeniyle araştırılması önerilmektedir. Glukokortikoid aşırı salınımının ise araştırılması tartışmalıdır. Bazı merkezler her hastanın araştırılması gerektiğini savunurken, bazıları ise yanlış pozitiflik oranının fazla olması nedeniyle yalnızca klinik şüphe uyandıran hastalarda araştırılması gerektiğini savunmaktadır (23).

Mikroinsidentalomalarda da hipopituitarizm ortaya çıkabildiği gösterilmiş olsa da klinik gözlemlere göre makroinsidentalomalarda bu riskin daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle mikroinsidentalomalarda hipopituitarizm araştırılması çoğu zaman gerekli görülmemektedir. Birçok klinikte insidentalomalarda hipopituitarizm araştırılması için sınır değer 1 cm olarak kabul edilmektedir (23).

Tablo 2. Hipofiz insidentalomalarının gruplandırılması.

| Hipofiz insidentalomaları       |                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <u>Hipofiz Adenomları (%90)</u> | <u>Adenom dışı lezyonlar (%10)</u>      |
| Fonksiyonsuz Adenomlar (%77)    | Malformasyonlar                         |
| (Çoğunlukla FSH/LH pozitif)     | Benign parasellar tümörler              |
| Fonksiyonlu Adenomlar (%23)     | Malign tümörler                         |
| PRL salgılayan adenomlar (%18)  | İnflamatuvar ve granüloamatöz lezyonlar |
| GH salgılayan adenomlar (%3)    | Vasküler lezyonlar                      |
| Diğer adenomlar (%2)            |                                         |

Görme semptomları olmasa bile optik sinir veya kiazmaya teması olan tüm insidentalomalar için tanı anında görme alan testi önerilmektedir. İnsidentalomalar için yaklaşım şeması Şekil 3'de gösterilmektedir (2, 23).

İnsidentaloma için takip testleri (23):

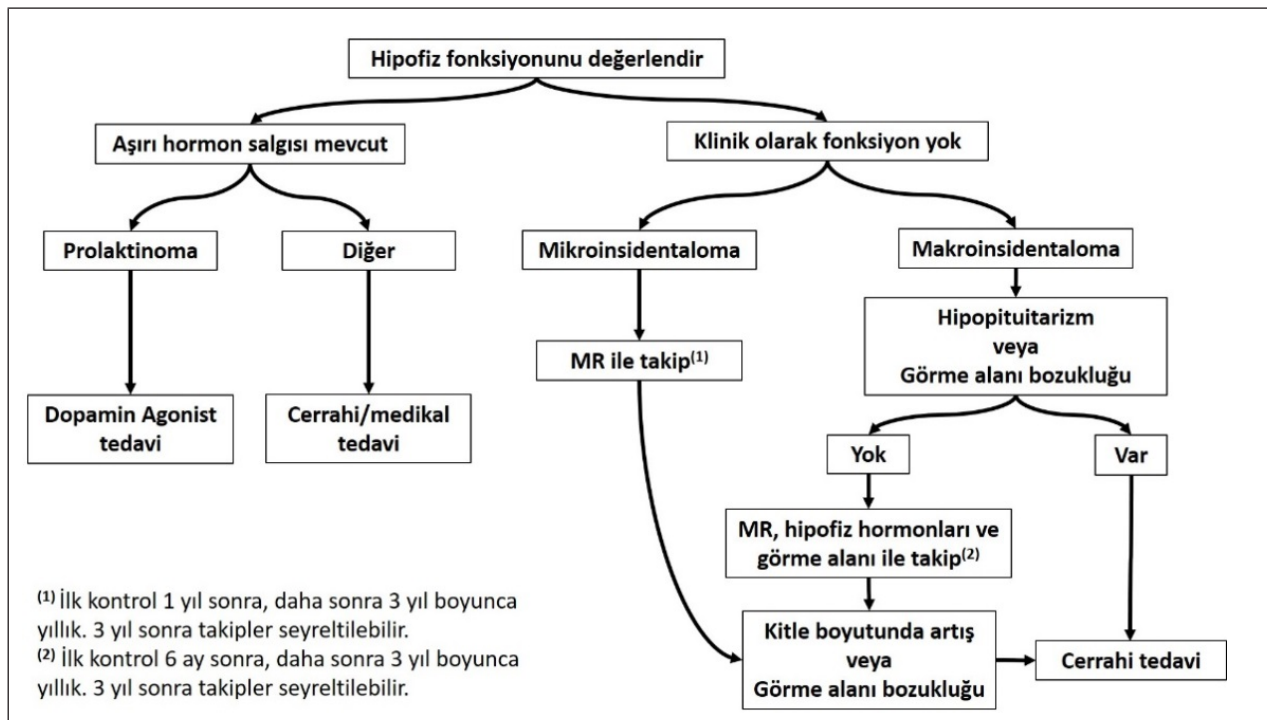
1. Cerrahi endikasyonu olmayan insidentalomalar mutlaka klinik olarak takibe alınmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
  - a. İlk tanı aldıktan sonra makroadenomlarda 6 ay, mikroadenomlarda 1 yıl sonra kontrol MR önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**). Kitle boyutunda artış olmazsa makroadenomlarda 1 yıl, mikroadenomlarda 1-2 yıl aralıklarla takip önerilmektedir. Kitle boyutunda 3 yıllık takiplerde artış olmazsa takipler daha seyrek yapılabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).
  - b. Takip görüntülemelerde optik sinir veya kiazma basısı gözlenmesi hâlinde görme alanı testi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**). Kiazma veya optik sinirlere basısı olmayan, yeni görme bulgusu tarif etmeyen ve düzenli MR takibindeki hastalarda görme alanı testinin tekrarlanması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri**).
  - c. Makroinsidentaloma tanısı alınmasından 6 ay sonra ve her yıl biyokimyasal ve klinik takip öne-

rilmektedir. Tipik olarak insidentaloma boyutu arttıkça hipopituitarizm gelişmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**). Mikroinsidentaloması olan, kliniği ve MR bulguları değişmeyen hastalar için hipopituitarizm testlerinin tekrarı önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

2. Takipte insidentalomaya bağlı olduğu düşünülen belirti ve bulguların ortaya çıkması veya kitle boyut artışı saptanan hastalarda görüntüleme sıklığının artırılması ve klinik detaylı incelemelerin yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Konsensus**).

İnsidentaloma için cerrahi endikasyonlar (23):

1. Aşağıdaki durumlarda insidentalomalar cerrahi tedavi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**):
  - a. Kitle basısına bağlı görme alanında bozukluk bulunması.
  - b. Kitle basısına bağlı oftalmopleji gibi diğer görme bozuklukları bulunması.
  - c. MR görüntülemelerde kitlenin optik sinire veya kiazmaya temas etmesi.
  - d. Görme bozukluğuna yol açan pitüiter apopleksi varlığı.



Şekil 3: İnsidentalomalar için yaklaşım şeması. Columbia Endokrinoloji Derneğinin hipofiz insidentaloması kılavuzundan uyarlanmıştır (23).

- e. Prolaktinoma harici diğer aşırı hormon salgılayan kitlelerin tespit edilmesi.
2. Aşağıdaki durumlarda insidentaloma için cerrahi tedavi düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**):
  - a. Takipte olan insidentaloma boyutlarında artış tespit edilmesi.
  - b. Hipofiz bezinde endokrinolojik fonksiyon kaybı olması.
  - c. Optik sinir veya kiazmaya yakın yerleşimli olan kitlelerde hamilelik planlanması.
  - d. Medikal tedaviden fayda görmeyen baş ağrısı varlığı.

Optik sinir veya kiazmaya temas eden kitle bulunması cerrahi tedavi için en kuvvetli endikasyon olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte cerrahi kararın verilmesinde hastanın yaşı da etkilidir. Genç hasta grubunda daha uzun yaşam beklentisi ve tümörün bu süreçte büyüme ihtimalinin daha fazla olması nedeniyle cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Ancak, genç hastalarda bu karar verilirken cerrahi sonrası fertilitenin de etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Apopleksi ile birlikte görme alanı bozukluğu bulunan hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Görme alanı bozukluğuna yol açmamış apopleksi olguları ise seri MR görüntüleme ve hormonal değerlendirme ile takip edilebilir.

Boyutlarında hızlı artış olan insidentalomalar genellikle ileride de büyüme eğiliminde olacağından kitlenin boyutu henüz küçükken eksize edilmesi daha uygun olacaktır. Boyut artışı için bir sınır değer belirlenmemiştir. Kitlenin sella dışırasına doğru büyümesinin, sella içerisinde büyümesinden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kitlenin büyüme yönü cerrahi tedaviye karar vermede boyut artışından daha önemli olarak kabul edilmektedir.

Hipopituitarizmin cerrahi sonrası düzelebileceği konusunda kanıta dayalı yeterli veri bulunmadığından, cerrahi tedavi için yalnızca relatif endikasyon olarak görülmektedir. Cerrahi yapısının veya yapılmasının uygun hormon replasmanı yapılmalıdır.

Gebelik sırasında normal hipofiz laktotrop hücrelerinde hiperplazi meydana gelebileceğinden düşük bir risk de olsa optik kiazmaya yakın olan hipofiz adenomları için cerrahi yapılması düşünülebilir.

Baş ağrısının cerrahi sonrası iyileşmesi konusunda kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle medikal tedaviye dirençli baş ağrıları cerrahi tedavi için relatif endikasyon olarak kabul edilmektedir.

Prolaktinoma harici hipofiz adenomlarının boyutu medikal tedavi ile nadiren küçülmektedir. Özellikle cerrahi sonrası rezidüel tümör dokusunda dopamin agonistleri ve somatostatin analogları ile yapılmış bazı çalışmalar olsa da insidentalomalarda medikal tedavi önerilmesi açısından kanıta dayalı yeterli bilgi bulunmamaktadır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Halperin Rabinovich, I., et al., Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*, 2013. 60(6): p. 308-19.
2. Grubu, T.E.v.M.D.H.Ç., Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2019: Ankara.
3. Melmed, S., et al., Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(2): p. 273-88.
4. Amar, A.P., et al., Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*, 2002. 97(2): p. 307-14.
5. Kaltsas, G.A., et al., Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(5): p. 3089-99.
6. Nieman, L.K., et al., The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(5): p. 1526-40.
7. Nieman, L.K., et al., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(8): p. 2807-31.
8. Katznelson, L., et al., Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(11): p. 3933-51.
9. Beck-Peccoz, P., et al., 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*, 2013. 2(2): p. 76-82.
10. Vieira, L.N., et al., A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*, 2016. 60(4): p. 374-90.
11. Snyder, P.J., Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas, D.S. Cooper, Editor. 2020, UpToDate: Waltham, MA.
12. Molitch, M.E., Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. 37(1): p. 151-71, xi.
13. Snyder, P.J., Treatment of gonadotroph and other clinically nonfunctioning adenomas, D.S. Cooper, Editor. 2020, UpToDate: Waltham, MA.

14. Aghi, M.K., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas: Executive Summary. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. 521-3.
15. Chen, C.C., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E524-6.
16. Fleseriu, M., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E527-9.
17. Newman, S.A., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Pretreatment Ophthalmology Evaluation in Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E530-2.
18. Lucas, J.W., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E533-5.
19. Kuo, J.S., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E536-8.
20. Sheehan, J., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E539-40.
21. Ziu, M., et al., Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*, 2016. 79(4): p. E541-3.
22. Feldkamp, J., et al., Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 51(1): p. 109-13.
23. Freda, P.U., et al., Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(4): p. 894-904.
24. Freda, P.U. and K.D. Post, Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. 28(1): p. 81-117, vi.
25. Day, P.F., et al., Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*, 2004. 7(3): p. 145-148.
26. Buurman, H. and W. Saeger, Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(5): p. 753-8.



# Metastatik Beyin Tümörleri İçin Öneriler

Dr. Aydın Talat BAYDAR

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, ‘evidence-based recommendation’, ‘guidelines’ kelimeleri ile birlikte ‘brain metastases’, ‘cerebral metastases’, ‘neurooncologic surgery’ anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu beyin metastazları için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. European Association of Neuro-Oncology (EANO) 2017 (Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors. Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology. Neuro-Oncology 2017; 19(2): 162-174).
2. Congress of Neurological Surgeons (CNS) 2019 (Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeon systematic review and evidence-based guidelines for the treatment of adults with metastatic brain tumors: executive summary. Neurosurgery 2019; 84(3); 550-552),

Girişte kanıtlar açıklanmış, sonrasında öneriler belirtilmiştir.

Beyin metastazları sistemik kanser olgularının sık karşılaşılan nörolojik bir komplikasyonu olup mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindendir. Beyin metastazı görülen hastaların çoğunda kanserin yayılımının son evre düzeyinde olması nedeniyle yaşam beklentisi kısıtlıdır. Ancak hastalığı terminal dönem düzeyine gelmemiş bazı hastalarda kapsamlı tedavilerle çok daha olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Bireysel prognostun belirlenmesinde Karnofsky performans skoru (KPS), yaş, ekstrakraniyal tümör aktivitesi, beyin metastaz sayısı, primer tümör tipi/moleküler alt-tipi gibi faktörler kritiktir. Hasta alt gruplarını bu faktörlere göre ayırmak ve en uygun tedaviyi sağlamak beyin metastaz yönetiminde öncelikli amaç olmalıdır (1, 2).

## ■ YENİ TANI ALAN METASTATİK TUMÖRLER

### Cerrahi

Tek beyin metastazı olan olgularda, cerrahi eksizyon sonrası Tüm Beyin Radyoterapi (TBRT) ile yalnızca TBRT etkinliğini karşılaştıran 3 adet faz III çalışma saptanmış olup; bu çalışmalardan ilk ikisinde kombine tedavi alan hastalarda sağkalım açısından fayda görüldüğü bildirilmiştir (median sağkalım kombine tedavide 10 ay, yalnızca TBRT ile 4-6 ay) (3,4). Patchell’in çalışmasında kombine tedavi alan hastalarda daha seyrek nüks izlendiği (%20, yalnızca TBRT ile %52) ve hastaların fonksiyonel özgürlük süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir. Üçüncü çalışmada ise sadece TBRT alan hastalar ve kombine tedavi arasında anlamlı fark saptanmamış; ancak yalnızca TBRT planlanan hastaların bir kısmının cerrahi tedavi de alması ve hastaların tedavi öncesi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiklerinin olmaması nedeniyle çoklu metastazların çalışmanın dışında tutulmaması nedeniyle çalışmanın daha az planlı ve bilgi verici olduğuna kanaat getirilmiştir (5).

CNS rehberi ise yeni tanı alan tek lezyon beyin metastazı olan ve ekstrakraniyal hastalığı kontrol altındaki hastalarında cerrahi eksizyon ardından TBRT’yi, performans skoru yüksek hastalarda ilk tercih tedavi olarak önermektedir (**Kanıt düzeyi yüksek/1**).

Cerrahi eksizyon hastaların intrakraniyal hipertansiyon semptomlarının anında rahatlamasını, focal nörolojik kayıpların ve nöbetlerin azalmasını sağlamaktadır. Fonksiyonel MRG, intraoperatif nöronavigasyon ve kortikal haritalama kullanılarak beyin metastazlarının güvenli gross-total rezeksiyonu sağlanabilmektedir (**Düşük/4 düzey kanıt**) (6). Erken postoperatif MRG ile hastaların %20’sinde rezidüel tümör saptanmış ve rezidüsü olan bu hastalarda lokal rekürrens riski yüksek bulunmuştur (**Kanıt düzeyi düşük/3**) (7).

Cerrahi tekniğin tek beyin metastazı olan hastalarda komplikasyon oranı, fonksiyonel sonuç ve rekürrens oranı üzerine etkisi yakın zamanda değerlendirilmiştir (8). Leptomeningeal yayılım komplikasyonu özellikle posterior fossa metastazı olgularında “piecemeal” rezeksiyonu yapıldığı takdirde (%13.8) “en-bloc” rezeksiyona kıyasla (%5-6) daha sık gözlenmiştir (**Kanıt düzeyi düşük/3**) (9).

Yüksek KPS ve hastalığın sistemik kontrolü iyi olan 2 ya da 3 beyin metastazı olan hastalarda total cerrahi ek-sizyonun sağkalım ve fonksiyonel bağımsızlık açısından sonuçları, tek lezyon beyin metastazı olgularıyla aynı dü-zeyde izlenmiştir (**Kanıt düzeyi düşük/3**) (10).

### Stereotaksik Radyocerrahi

Stereotaksik Radyocerrahi (SRC) görüntüleme yön-temleri eşliğinde yüksek isabetli, lokalize irradyasyonu; farklı açılardan gelen çok sayıda hareketli ya da statik ışının kesişmesi ile çevre dokuları minimal radyasyon dozuna maruz bırakarak tümöre yüksek doz radyasyon verilebilmesini sağlayan bir tekniktir. Küçük boyutlu beyin metastazları genellikle küresel şekilleri ve sınırlarının nispeten keskin olması nedeniyle SRC için ideal hedefleri oluştururlar (11). Lezyon boyutları ile verilen radyasyon dozu ters orantılıdır. Radiation Therapy On-cology Group (RTOG) 9005 çalışmasında, tolere edile-bilen radyasyon dozu üst sınırları <20mm çaplı lezyon-larda 24 Gy, 21-30 mm çaplı lezyonlarda 18 Gy, 31-40 mm çaplı lezyonlarda ise 15 Gy olarak önerilmiştir (12). Büyük veya kritik bölgeler ile ilişkili lezyonlara tek, yük-sek radyasyon dozu ile müdahale edilmesi ciddi toksisite riski ile ilişkilendirilmiş olup; kabul edilebilir toksisite düzeyleri ile tümörün yeterli lokal kontrolünün sağlan-ması için çeşitli hipofraksiyone uygulama rejimleri de-nenmektedir; ancak stereotaksik fraksiyone radyoterapi ile tek doz SRC arasında kıyaslama yapan randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir.

Sınırlı sayıda (1-3 lezyon) yeni tanı alan beyin me-tastazı olgularında tek doz SRC ile 1. yılda lokal kontrol (tümör boyutlarında küçülme veya tümör boyutlarının büyümesinin durması olarak tanımlanır) sağlanabilmiş; %80-90 hastada semptomlarda düzelme görülmüş ve median sağkalım 6-12 ay olarak bulunmuştur (**Kanıt dü-zeyi düşük/3**) (13). Tek lezyonu olan, ekstrakraniyal has-talık kontrolü iyi ve yüksek KPS (>%70) olan hastalarda sağkalım daha uzun bulunmuştur (14,15). Melanom ve Renal hücreli karsinom gibi radyorezistan tümörlerin metastazlarının SRC'ye tıpkı radyosensitif tümör me-tastazları gibi yanıt verdiği gösterilmiştir (16). İleri yaş hasta grubunun (>80 yaş) genç hastalar düzeyinde fayda gördüğü izlenmiştir (17). Gamma-Knife ve Lineer Ace-lerator (Linac) bazlı uygulamalarda da sonuçlar benzer bulunmuştur.

1 ila 3 beyin metastazı olan hastalarda yapılan ran-domize kontrollü bir çalışma (RTOG 9508) TBRT'sine SRC eklenmesinin faydalarını araştırmış ve 6. ayda daha başarılı lokal kontrol ve performans durumu bildirmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/1**) (18). Ancak sağkalım avantajı yalnızca tek lezyonu olan hastalarda gösterilebilmiştir

(SRC eklenmeden 4.9 ay - SRC ile 6.5 ay). Aynı çalış-manın retrospektif yapılan incelemesinde, hastalar de-receli prognostik değerlendirme (graded prognostic as-sessment - GPA) skorlarına göre sınıflandırılmış ve iyi prognozlu (GPA 3.5-4.0) olan hastalarda lezyon sayısına bakılmaksızın sağkalımda anlamlı uzama saptanmıştır (19). Bu fayda düşük GPA skorlu ve çoklu metastazı olan hastalarda gösterilememiştir.

Geçtiğimiz 5-10 yılda teknolojik ilerlemelerle SRC uygulamasının hızının ve isabetinin artmasına bağlı olarak SRC daha çok beyin metastazı olgusunda kulla-nılmaya başlanmıştır. Japonya'da yapılan prospektif çok merkezli bir çalışma 1, 2 ila 4 ve 5 ila 10 metastazı olan 1194 hastada tek başına SRC uygulanmasının sağkalım açısından(10.8 ay) ve çoklu yayılımı olan hastalarda tok-sisite açısından benzer sonuçlar verdiğini bildirmiştir (**Kanıt düzeyi düşük/3**) (15). Metastazların sayısından ziyade toplam tümör hacminin önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (15). CNS rehberinde tümör hacmi için eşik değeri <7ml olarak belirtilmiştir.

Erken, gecikmiş erken ve geç komplikasyonlar SRC tedavisi gören hastaların %10-%40'ında görülmekte olup, ciddi komplikasyonlar nadir olarak görülmektedir; fakat bu takiplerin yetersizliği ile de ilişkili olabilir (20). Akut reaksiyonlar ilk 2 haftada görülen baş ağrısı, bulan-tı, kusma, mevcut nörolojik kayıplarda ilerleme veya nö-betler şeklinde ortaya çıkabilir ve gelişen ödeme bağlıdır. Bu reaksiyonlar genellikle steroid tedavisine yanıt verir-ler. Geç komplikasyonlar ise aylar, yıllar sonra gelişir ve olguların %1-%17'sinde kanama veya radyonekroz şek-linde görülebilir. SRC sonrası gelişen, MRG'de görülen radyografik değişikliklerin -kontrast tutulumu, nekroz, ödem, kitle etkisi gibi- tümör rekürrensi ile ayrımı güç olup; bu amaçla 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET, per-füzyon MRG ve MR spektroskopisi kullanılabilir (21).

Radyasyon nekrozu genellikle steroidler ile tedavi edilir. Hiperbarik oksijen ve/veya anti-vasküler endo-telyal büyüme faktörü ajanı bevacizumab, steroid teda-visine yanıt alınamayan olgularda vasküler geçirgenliği normalleştirerek etki edebilir (22). Bazı vakalarda cerra-hi rezeksiyon gerekebilir.

SRC sonrası gelişen yan etkilerin riskinin lezyonun büyüklüğü arttıkça arttığı ve 1 yıllık insidansın %13-14'lere ulaştığı saptanmıştır (23). Bu yan etkilerin baş-langıç zamanı ve ilerleme süreleri değişkenlik göster-mektedir.

Literatürde beyin metastazları tedavisinde proton radyocerrahi ile ilgili bir değerlendirme bulunmamak-tadır.

### Cerrahi ile Stereotaksik Radyocerrahi

Cerrahi ve SRC tedavilerini karşılaştıran çoğu çalışma benzer sonuçlar bildirmektedir; ancak randomize olmadıklarından seçim bias'ı söz konusudur. **(Kanıt düzeyi düşük/3)** (25-27)

SRC daha az invazif, poliklinik düzeyinden sürdürülebilir ve ekonomik olarak daha avantajlı olarak değerlendirilmektedir. Büyük lezyonları olan hastalara kronik steroid tedavisi verilmesi gerekebilir.

### Cerrahi sonrası Tüm Beyin Radyoterapi ile Stereotaksik Radyocerrahi

Cerrahi sonrası tümör bölgesinde bulunan mikroskopik düzeydeki lezyonun veya uzak intrakranial bölgelerde bulunan mikroskopik tümör hücrelerinin tedavisi olarak adjuvan TBRT verilmesinin gerekliliği ile ilgili uzun süredir tartışmalar mevcuttur (28,29).

Üç tane faz III çalışma ve bir meta-analiz yapılmış olup; bu çalışmaların sonucunda TBRT'nin tedavi rejiminden çıkarılması ile cerrahi veya SRC ile total rezeksiyon yapılan kısıtlı sayıda beyin metastazı olan olgularda tümörün lokal ve uzak kontrolünün çok daha başarısız olduğu görülmüş, ancak genel sağkalım ya da fonksiyonel bağımsızlık sürelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır **(Kanıt düzeyi yüksek/1)** (30-33). 1-4 beyin metastazı bulunan hastalarda SRC ile SRC + TBRT tedavilerini karşılaştıran yeni bir meta-analizde; 50 yaş altı hastalarda yalnızca SRC tedavisinin sağkalım avantajı olduğu ve adjuvan TBRT ile yeni beyin metastazı riskinde azalma gözlenmediği, buna karşın 50 yaş üstü olgularda TBRT'nin yeni metastaz riskini azalttığı, ancak sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (34). Japonya'da yapılan (31) deneyin ikincil incelenmesinde ise yüksek GPA skoru olan (2.5-4.0) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) olgularının, SRC + TBRT ile yalnızca SRC'ye kıyasla daha uzun sağkalım gösterdikleri saptanmıştır (16.7 ay, yalnızca SRC ile 10.7 ay) (35)

3 cm'den büyük lezyonu olan ve/veya aktif sistemik hastalığı olan hastalarda cerrahi sonrası verilen adjuvan TBRT, lokal ve uzak rekürrens riskini azaltmaktadır **(Kanıt düzeyi yüksek/1)** (36).

Adjuvan TBRT'nin kognitif fonksiyonlara ve hayat kalitesine olan etkisi bir kaç çalışmada değerlendirilmiştir. Aoyama ve ark. yalnızca SRC alan hastalar ile SRC+TBRT alan hastaların nörokognitif fonksiyonlarını değerlendiren bir araştırma ile, tedavi şekline bakılmaksızın hastaların %50'sinden fazlasının Mini-Mental Testi skorları tedavi sonrası 2-3 ay içinde anlamlı şekilde yükselmiş; ancak uzun sağkalımı olan ve TBRT alan ol-

gularda (36 aya kadar) ilerleyen dönemde nörokognitif fonksiyonlarda bozulma izlenmiştir (37). Chang ve ark. küçük randomize bir çalışma ile, SRC+TBRT alan hastaların yalnızca SRC ile tedavi edilen hastalara kıyasla tedaviden sonraki 4 ay içinde öğrenme ve hafızada kötüleşme görüldüğünü bildirmiştir (38).

Randomize faz III bir çalışma (Alliance deneyi) 1-3 beyin metastazı olan hastalarda yalnızca SRC ile SRC+TBRT tedavileri sonrası 3. ayda, 6 farklı nörokognitif ölçeğin herhangi birinde kötüleşme izlenip izlenmediğini değerlendirmiş ve sonuç olarak SRC+TBRT alan hastalarda yalnızca SRC alan hastalara kıyasla özellikle "anında hatırlama", "sonradan hatırlama" ve "sözel akıcılık" açısından anlamlı düzeyde kötüleşme izlenmiştir (%88 - %61.9) (39) **(Kanıt düzeyi düşük/3)**. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin 22952-26001 çalışması beyin metastaz hastalarının 1 yıllık takibinde yaşam kalitesi açısından anlamlı fark saptamamış; ancak adjuvan olarak TBRT alan hastalarda geçici olarak fiziksel ve zihinsel duraklama dönemlerinin daha sık gözlemlendiği ve genel anlamda daha yorgun olduklarını ortaya koymuştur (40) **(Kanıt düzeyi yüksek/1)**.

Bu çalışmaların sonucuna göre American Society for Radiation Oncology (ASTRO) önerilerinde rutin olarak adjuvan TBRT tedavisinin, SRC olgularına eklenmesine karşı çıkmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon sonrası TBRT tedavisinin yeri ise daha az tanımlanmış olup, randomize bazı çalışmalarda yalnızca cerrahi tedavi sonrası lokal relaps riskinin daha yüksek olduğunu bildirirse de, aktif izlem ile salvage lokal tedavinin erken TBRT kadar etkin olabileceği hâlâ belirsizdir.

### Stereotaktik Radyocerrahi/Cerrahi Sonrası Stereotaksik Fraksiyone Radyoterapi

Postoperatif SRC, cerrahi sonrası lokal tümör kontrolünü sağlarken TBRT kadar kognitif sekel bırakmayan bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Çok sayıda retrospektif ve bir prospektif faz II çalışmada postoperatif olarak verilen SRC'nin lokal tümör kontrolünün 1 yılda %80 dolaylarında olduğu (%70-%90) ve ortalama sağkalımın 10-17 ay olduğu **(Düşük/3A düzeyi kanıt)** gösterilmiştir (41-44). Cerrahi sonrası verilen SRC'nin tümörün lokal kontrolü açısından TBRT düzeyinde etkin olduğu görülmektedir. Bir alternatif tedavi de Stereotaksik Fraksiyone Radyoterapi(SFRT) olup, bu tedavinin daha büyük tümörlerin tedavisi sonrası daha az radyonekroza neden olduğu düşünülmektedir (43,45).



Kâr zarar arasındaki denge hâlâ sağlanamamış olup; optimal radyasyon dozu ve fraksiyon şeması, sağkalıma ve yaşam kalitesine etki, kognitif fonksiyonlara olan etki gibi henüz netleştirilememiş konularda randomize çalışmalar devam etmektedir.

Radyonekroz riski; postoperatif SRC ile (%9-%17.5), EORTC çalışmasında bildirilen cerrahi ya da SRC sonrası verilen TBRT tedavisine kıyasla (%2.6) daha yüksek izlenmektedir (46,47).

Radyonekrozun klinik etkileri ve SRC sonrası nöbet, baş ağrısı, kanama gibi akut komplikasyonların insidansı konusunda henüz yeterince çalışma bulunmamaktadır. SRC sonrası gelişen risklerden biri de kronik ödemin kontrol edilebilmesi için steroid bağımlılığıdır: henüz postoperatif SRC alan hastalarda steroid kullanım süresi ve sıklığı ile ilgili bir analiz yoktur.

Rezeksiyon kavitesine SRC verilmesi hastaların %8 ila %13'ünde, özellikle de meme ca olgularında leptomeningeal relaps riski oluşturmaktadır; ancak tedaviye TBRT eklenmesinin bu riske etki edip etmediği bilinmemektedir (48,49).

Sonuç olarak henüz literatürde beyin metastazı cerrahisini takiben SRC/SFRT tedavilerini öneren yüksek düzeyde bir kanıt bulunmamaktadır (50).

### Tüm Beyin Radyoterapi

Geçmişte yapılan çeşitli çalışmalarda TBRT alan hastalarda %60'a kadar yanıt alınabildiği bildirilmiş olsa da bu nörolojik iyileşmenin kısmen steroidlerin etkisiyle de olabileceği unutulmamalıdır. TBRT sonrası tümör hacminde azalmanın daha iyi nörokognitif işlevsellik ve daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Çoklu beyin metastazı olan hastalarda yalnızca TBRT verilmesi sonucu ortalama sağkalım 3-6 ay arası değişmekte olup, hastaların sadece %10 ila %15'i 1. yıl sonunda hayattadırlar. 39 çalışmayı inceleyen bir meta-analize göre, değişik TBRT doz fraksiyon şemalarının genel sağkalım, nörolojik fonksiyon veya semptom kontrolünde, standart fraksiyon şemasına (10 fraksiyonda 30Gy ya da 5 fraksiyonda 20 Gy) kıyasla daha etkin olduğu gösterilememiştir (52) (**Kanıt düzeyi yüksek/1**). Yakın zamanda yapılan faz III çalışmada, NSCLC beyin metastazı olup, cerrahi veya radyocerrahi adayı olmayan hastalarda destek tedavisi ile TBRT arasında genel sağkalım veya hayat kalitesi açısından fark izlenmemiştir (53). (**Kanıt düzeyi yüksek/1**)

TBRT sonrası hafif veya ileri düzeyde kognitif işlevsellikte bozulma meydana gelebildiğinden nöroprotektif ilaçlar, yeni radyoterapi teknikleri gibi farklı yaklaşımlar,

TBRT'nin potansiyel kötü etkisini ortadan kaldırmak için araştırılmaktadır.

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz III bir çalışmada (RTOG 0614), nöroprotektif bir ilaç olan memantine'in TBRT sırasında ve sonrasında verilmesinin uzun vadede daha iyi kognitif fonksiyon ile sonuçlandığı ve özellikle hafıza, karar verme yetisi ve düşünme hızında kötüleşme hızını azalttığı ve kötüleşmeyi geciktirdiği ortaya konulmuştur (54) (**Kanıt düzeyi orta/2**). Yoğunluk modulatorleri yardımıyla hipokampus'tan sakınarak TBRT verilmesi denenmiş ve düşük doz bölgesinde rekürrens riskinin artmadığı tespit edilmiştir (55,56). Tek kollu faz II bir çalışmada (RTOG 0933) hipokampal sakınmanın TBRT nedenli hafıza problemleri ve hayat kalitesinde azalmanın bir miktar önüne geçebileceğini belirtmiş (**Kanıt düzeyi yüksek/2**) (57); ancak bu bulguların randomize deneylerle onaylanması gerekmektedir.

### ■ REKÜRREN BEYİN METASTAZLARINDA TEDAVİ

Kolay yerleşimli nüksü olan, performans durumu iyi olan, ekstrakraniyal hastalığı kontrol altında olan ve nispeten uzun sürede nüks eden(>6 ay) beyin metastazı hastalarında reoperasyonun ortalama sağkalıma ve nörolojik duruma olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (6) (**Kanıt düzeyi 3**). "Salvage" SRC, TBRT'den sonra sıklıkla kullanılmaktadır (58-60) (**Kanıt düzeyi 3**). Geniş retrospektif çalışmalarda (60) salvage SRC sonrası alan-ichi ve uzak beyin hasarının 14 ve 11.7 ay olduğu ve santral sinir sistemi (SSS) ölümü ortalama süresi 9.31 ay olarak saptanmıştır.

İlk lezyonu SRC ile tedavi edilen hastalarda lokal rekürrens sonrası SRC ile reirradiasyon kısıtlı sayıda olguda denenmiş ve uzun vadede radyonekroz gelişme riski kanıtlanmamış potansiyel klinik kazanımlarla kıyaslanarak kullanılabilir (61).

İlk olarak SRC veya TBRT ile tedavi edilen hastalarda, yeni beyin metastazları için çoklu SRC seansları başarılı lokal kontrol, düşük toksisite riski ve genel ve nörolojik olarak kötüleşme olmayan sağkalım (progression-free survival - PFS) sağlayabilir (62). Geniş retrospektif bir çalışmaya göre, çok sayıda SRC seansı alan hastalarda metastazların toplam hacmi ve hastaların GPA skorlarının sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (63) (**Kanıt düzeyi 3**).

CNS rehberi, cerrahi veya SRS sonrası rekürren beyin metastazı olgularında kraniotominin uygun tedavi olduğunu belirtmektedir (**Kanıt düzeyi 3**).



## Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler

### Genel Düşünceler

Solid tümörlerin beyin metastazlarına kemoterapi kullanımıyla ilgili kanıt düzeyleri 3A ve 3B olarak izlenmektedir (64). Kemoterapiye yanıt oranları primer tümörün hassasiyetini göstermektedir: kıyasla yüksek yanıt oranı olan küçük hücreli akciğer kanseri (%30-%80), orta düzey yanıt oranı olan meme kanseri (%30-%50) ve NSCLC (%10-%30) ve düşük yanıt oranı olan melanoma (10-%15) şeklinde olup; bu yanıt oranları ekstrakraniyal bölgelerde aynı şekilde olmayabilir.

Radyoterapi ile kemoterapinin birlikte verilmesi yanıt oranlarını yükseltebilir ancak yalnızca radyoterapiye kıyasla ortalama sağkalıma bir etkisi bulunmamaktadır.

Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerle ilgili olarak güncel çok sayıda araştırma olması nedeniyle, yalnızca beyin metastazlarına yönelik klinik deneyler göz önüne alınmıştır (esas olarak faz II deneyler).

Genel olarak, beyin metastazı olgularının hedefe yönelik tedavilere ve bu bağlamdaki değişik moleküler alt tiplere olan yanıt oranları, sitotoksik kemoterapiye kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak hedefe yönelik tedavi için incelenen ajanların çoğu ufak moleküller olup, kan beyin bariyerinden (KBB) geçişleri kısıtlıdır; aktif efflux transport sistemlerinin substratı olan tyrosine-kinaz inhibitörleri (TKI) gibi. Uygulama düzeni ve rejimini değiştirerek (örneğin epidermal büyüme faktörü reseptörü [EGFR] inhibitörü erlotinib'in pulsatil uygulaması gibi) bu ajanların etkinliği artırılabilir. Beyin metastazlarında mevcut ajanların etkinliğini etkileyen iki faktör ise: beyin metastazları ve primer tümör arasında moleküler ilişkinin beklenmedik şekilde az benzer olması ve sekonder direncin SSS'de olmasa bile sistemik olarak hızlı gelişmesi şeklindedir. Bu kısıtlamaları aşmak için çok sayıda 3. jenerasyon küçük molekül inhibitörleri araştırılmaktadır.

Son olarak, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin SRC ile kombine edilmesini inceleyen çok sayıda araştırma olsa da literatür bu konuda bir birlik sağlayamamıştır (65,66). Bu bağlamda SRC ile immünoterapi kombinasyonu sonrası radyonekroz riskinde artış olduğu öngörülmektedir (67).

### Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (NSCLC) Beyin Metastazları

Yaygın NSCLC olgularında ve beyin metastazı varlığında, ilk basamak tedavide ya da rekürren tümör tedavisinde; platinyum bileşikler (cisplatin, carboplatin) tek başlarına ya da diğer ajanlarla (etoposide, vinorelbine,

pemetrexed) ile birlikte kullanılmaktadırlar (64). Yanıt oranları sistemik etkilere benzer düzeydedir ve ilk kez kemoterapi alanlarda daha yüksektir.

Hedefe yönelik tedaviler EGFR hassaslaştırıcı ve anaplastik lymphoma kinase (ALK) mutasyonu olan hastalarda etkin bulunmuştur. EGFR TKI tedavisinin (gefitinib, erlotinib, afatinib) EGFR mutasyonları olan NSCLC hastalarında etkinliği %60-%80 dolaylarına ulaşmakta olup tam yanıt oranı %40 kadar yüksek olabilmektedir. Ortalama sağkalım 15-20 ay arasında olup beyinde PFS 6.6-11.7 ay olarak saptanmıştır ve bu değerler EGFR wild-tip tümörlere kıyasla çok daha yüksektir (68).

EGFR mutasyonu olan asemptomatik beyin metastazı olgularında, intrakraniyal yanıt oranları çok yüksek olduğundan TKI'ların tek başlarına TBRT yerine ilk basamak tedavi olarak kullanılmaları, bu yaklaşımın intrakraniyal relaps oranlarının daha yüksek olmasına rağmen gündemdedir (69-71). İlk basamakta TKI'ların kullanılması, TBRT'nin olumsuz etkilerinden hastaları koruyabileceği gibi tedavinin devamında TBRT'nin kullanılmaması da güç durmaktadır. Bir diğer alternatif ise kraniyal radyoterapinin (SRC ya da TBRT) TKI'lar ile kombine uygulanması olup; PFS ve ortalama sağkalım açısından yalnızca TKI tedavisine ya da radyoterapi kemoterapi kombinasyonuna kıyasla daha iyi olduğu düşünülmektedir. Ancak kanıt düzeyi 3A ve 3B olduğundan hâlâ tartışmalıdır (72,73). Çin'de yapılan faz II bir çalışmada TBRT ile erlotinib kombine tedavisinin, katlanılabilir toksisitesi ve daha uzun sağkalımı ve PFS'i olduğu saptanmıştır (**Kanıt düzeyi 2**) (74). Buna karşın, faz II (kanıt düzeyi 2) ve faz III (kanıt düzeyi 1) deneylerinde NSCLC beyin metastazı olup EGFR mutasyonu olmayan olgularda erlotinib'in TBRT ya da SRC ile kombinasyonunun yalnızca radyoterapiye bir üstünlüğü olmadığı ve hatta kombine tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu saptanmıştır (75-77). Çin'de yapılan bir başka faz II çalışmada TBRT sonrasında verilen icotinib (bir başka EGFR inhibitörü) tedavisinin sağkalımı arttırabileceğini ortaya koymaktadır (78).

NSCLC hastalarında medikal tedavi hedefi olabilecek diğer bir alternatif de hem primer tümör hem de beyin metastazında bulunan ALK genidir (79). ALK aktive edici translokasyonları olan NSCLC alt tiplerinin ALK inhibitörü crizotinibe duyarlı olduğu gösterilmiştir. PROFILE klinik çalışmasında retrospektif olarak değerlendirildiğinde crizotinib'in 3. ayda %55 düzeyinde intrakraniyal tümör kontrolü sağladığı gözlenmiştir (80). Yakın zamanda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada ALK-yeniden düzenlenmiş NSCLC beyin metastazı olgularında radyoterapi (TBRT veya SRC) ile

birlikte ALK inhibitörlerinin (crizotinib, ceritinib, alectinib) verilmesinin genel sağkalımı uzattığı saptanmıştır (81) (49.5 ay) (**Kanıt düzeyi 3**).

Faz II bir çalışmada güvenli bir şekilde kısmi etkinliği sağlayan; asemptomatik NSCLC beyin metastazı hastalarına bevacizumab'ın paclitaxel ve carboplatin ile kombinasyonları uygulanmıştır (81).

Programlı hücre ölümü protein 1 inhibitörü pembrolizumab faz II bir çalışmada daha önce radyoterapi görmüş NSCLC beyin metastazı olgularında etkin bulunmuştur; ancak çalışma hâlâ devam etmektedir (83).

### Meme Kanseri Beyin Metastazları

Meme kanseri beyin metastazı olgularında capecitabine, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, methotrexate, vincristine, cisplatin ve etoposide çeşitli kombinasyonları uygulanmaktadır (87).

İkili EGFR ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER)2 TKI lapatinib, faz II bir çalışmada HER2+ beyin metastazlı meme kanseri hastalarında trastuzumab tabanlı sistemik kemoterapi veya TBRT sonrasında etkin bulunmuştur (84). (**2B Düzeyi kanıt**). Lapatinib verilen hastaların %6'sında SSS'de objektif yanıtlar görülürken, %21'inde tümör hacminde %20'den fazla küçülme saptanmıştır. Bir başka tek kollu faz II çalışmada (LANDSCAPE) lapatinib ve capecitabine, radyoterapi almamış HER pozitif metastatik meme kanseri hastalarının beyin metastazlarında %65'e kadar etkin olduğu gösterilmiştir (85) (**Kanıt düzeyi 2**). Bir diğer tek kollu faz II çalışmada neratinib'in (HER2 TKI) etkinliği incelenmiş ve daha önce TBRT veya SRC ile tedavi edilmiş hastalarda %8 yanıt oranı ve 8.7 ay ortalama sağkalım saptanmıştır (86) (**Kanıt düzeyi 2**).

Prospektif araştırmaların sayıca az olmasından dolayı, KBB geçişi iyi olan trastuzumab'ın beyin metastazı olgularında etkinliğinin ne düzeyde olduğu bilinmemektedir (87). Bazı vaka raporlarında belirtildiği üzere, antibody-ilaç konjugasyonu T-DM1(trastuzumab emtansine) HER2+ meme kanseri beyin metastazlarında etkin olabilir (88,89) (**Kanıt düzeyi 4**). Literatürde farklı anti-HER2 tedavilerinin kombinasyonu ve endokrin terapiler açısından yeterli bilgi saptanmamıştır.

### Melanoma Beyin Metastazları

Melanoma beyin metastazları tedavisinde fotemustine (yanıt oranı %5-%25) ve temozolomide (yanıt oranı %6-%10), tek ajan olarak ya da TBRT ile kombine şekilde uygulanabilmektedir (64,90).

Sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4'ü hedef alan bir monoklonal antibody olan ipilimumab, anti-tümör aktivite gösteren bir diğer moleküldür. Ipilimumab KBB'i geçemese de, immun sistemin aktive olması ve lenfositlerin beyne migrasyonu ile anti-tümör etki mekanizmasını beyin parankiminde de gösterebilmektedir (91). Ipilimumab ile yapılan faz II bir çalışmada başlangıçtaki metastatik melanoma tanılı 115 hastanın 12'sinde beyin metastazı mevcuttu (92). Bu hastaların ikisinde kısmi yanıt gözlenirken, 3 tanesinde hastalık stabil seyretti. Kısmi yanıt gören hastalar ve stabil seyreden bir hastanın ortalama sağkalımı 4 yılın üzerinde izlendi. Beyin metastazı olan 38 hastanın retrospektif analizini yapan French Expanded Access Program (EAP), 3 hastanın kısmi yanıt gördüğü ve 5 hastanın stabil seyrettiğini ve 1 yıllık sağkalım oranlarını %10.5 olarak saptamıştır (93). Tek kollu faz II bir çalışma 2 kohortu incelemiş; asemptomatik beyin metastazı olan 51 hasta (kohort A) ve kortikosteroidler ile kontrol altında olan semptomatik 21 beyin metastazı hastası (kohort B) (94). Hastalık kontrolü (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil seyir) 12 hafta sonrasında kohort A'da %26 iken kohort B'de %10 olarak tespit edilmiştir.

Kemoterapi (95) ve radyoterapi (96) tümör antijenlerini ortaya çıkarabileceğinden, ipilimumab'ın anti-tümör etkinliğini artırabilir. Melanoma hastalarında bir lezyona verilen radyoterapinin diğer lezyonlarda da küçülmeye yol açabildiği izlenmiştir (97). Radyoterapinin zamanlaması ve ipilimumab uygulaması ile sırası yeterince incelenmemiştir (98,99). Özetle ipilimumab immunoterapisi melanomanın beyin metastazlarına etkisi olan ve bu ekstrakraniyal etki ile benzer düzeyde olan bir tedavi seçeneğidir. Semptomatik beyin metastazı olan hastalarda bu etki daha kısıtlı olup bunun sebebi steroid tedavisi ya da hastalığın daha kötü prognozlu olması ile ilişkili olabilir.

### Renal Hücreli Karsinom Beyin Metastazları

Bazı retrospektif serilerde sunitinib'in özellikle asemptomatik ve küçük boyutlu beyin metastazlarına etkisi olabildiği gösterilmiştir (101,102). EAP çalışmasında sunitinibe yanıt oranları %12 civarında seyrederken PFS ve ortalama sağkalım 5.6 ay ve 9.2 ay olarak tespit edilmiştir (101). (LOE III) Yakın tarihli bir başka retrospektif seride hedefe yönelik tedavilerin (65 hastanın 41'inde sunitinib uygulanmış) etkinliği ortalama sağkalım açısından 12.2 ay olarak saptanmıştır (103) (**Kanıt düzeyi 4**). Buna karşın küçük bir faz II çalışmada 16 beyin metastazı olgusu incelenmiş ve bunlardan yalnızca 5 hastada sunitinib tedavisi ile hastalığın stabil izlediği görülmüştür (104).

## ■ SONUÇ

Beyin metastazları yönetimi rehberi Avrupa Nöro-Onkoloji Birliği (EANO)'nin rehberi baz alınarak hazırlanmış ve CNS rehberi ile tamamlanmıştır.

## ■ ÖNERİLER

### Tanıda Öneriler

- Bilinen kanseri olan hastalarda nörolojik semptomlar ortaya çıkması hâlinde beyin metastazından şüphelenilmelidir. (**İyi klinik uygulama/Good Practice Point/GPP=Kanıt yok/Uzman konsensusu**).
- Beyin metastazlarını değerlendirmede kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tercih edilmesi gereken tetkiktir. Beyin metastazları ile beynin primer tümörleri (özellikle malign gliomlar ve primer SSS lenfoması) ve neoplastik olmayan durumların (abse, enfeksiyon, vasküler hastalıklar gibi) ayırıcı tanıda gözetilmesi gerekmektedir (**GPP**).
- Diffüzyon MRG pyojenik abseler ile beyin metastazları gibi halka şeklinde kontrast tutulumu olan lezyonların ayırımında yardımcıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- Perfüzyon MRG, MR Spektroskopi, FDG(2-fluoro-2-deoxy-d-glukose) ile PET gibi ileri nörogörüntüleme teknikleri beyin metastazları ile diğer malign beyin tümörleri arasında yeterince ayırım yapamamaktadır (**GPP**).
- Primer tümörün bilinmediği durumlarda, kapsamlı bir fizik muayene, abdomen ve toraks Bilgisayarlı Tomografi(BT), mamografi ve/veya meme ultrason(USG) önerilmektedir ve sonuçların negatif gelmesi hâlinde, tüm vücut FDG PET yapılmalıdır (**GPP**).
- Primeri bilinmeyen beyin metastazı olgularında tedavinin devamının planlanabilmesi için doku tanısı gereklidir (**GPP**).
- Primeri bilinmesine rağmen, ilk tanıdan sonra uzun süre geçen, atipik radyolojik görüntüsü olan beyin metastazı olgularında doku tanısı önerilmektedir (**GPP**).
- Tedavi planlamasına etki eden moleküler belirteçlerin (prediktif belirteçler) alınan beyin metastazı örneğinde incelenmesi, bu belirteçler ekstrakranyal örneklerde incelenmiş olsa bile önerilmektedir (**GPP**).
- Leptomeningeal tutulumdan şüphe ediliyorsa Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) biyokimyası ve sitolojisi incelenmelidir (**GPP**).
- Tedavi öncesi hastalar en az bir prognostik skorlama ile değerlendirilmelidir (tercihen GPA skoru) (**GPP**).

### Yeni Tanı Alan Beyin Metastazlarında Öneriler

- Kısıtlı sayıda (1 ila 3) yeni tanı almış metastazı olan hastalarda, özellikle lezyonlar 3cm den büyük ise (semptomatik veya değil), nekrotik veya kistik görünümlü ise, ödem/kitle etkisi yapıyorsa, posterior fossa yerleşimli ve hidrosefali eşliğindeyse, beynin hassas bölgelerinde yerleşimli semptomatik ise, cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir (**İyi klinik uygulama/GPP**).
- KPS 60 üzerinde ise ve hastalık sistemik açıdan kontrol altındaysa, sağkalımı uzatacağı için cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
- Hastalık sistemik olarak kontrol altında değilse de, primer tümör radyorezistan ise (melanoma, renal karsinom, kolon karsinomu gibi), cerrahi rezeksiyon düşünülebilir (**GPP**).
- Metastaz çapı 3-3.5cm den küçük olan hastalarda SRC düşünülmelidir (**Orta derece öneri/B**).
- SFRT, metastaz çapı 3cm ve irradyasyon alanı 10-12cm<sup>3</sup> üzeri olan hastalarda, toksisitenin ve nekrozun önüne geçilmesi açısından düşünülmelidir (**GPP**).
- Metastazların cerrahi rezeksiyonu, tümörün yerleşimi (bazal ganglion, beyinsapı gibi) ya da hastanın komorbiditeleri(ileri yaş, kardiyovasküler hastalık gibi) nedeniyle mümkün değil ise SRC ve SFRT düşünülmelidir (**Zayıf öneri/C**).
- Hem cerrahi rezeksiyon, hem de SRC/SFRT uygun olan vakalarda, tümör boyutu, yerleşimi, nörolojik semptomlar, steroid ihtiyacı, hastanın tercihi göz önünde bulundurularak, vaka bazlı karar verilmelidir (**GPP**).
- Sınırlı sayıda metastaza yapılan total cerrahi rezeksiyon veya SRC sonrasında adjuvan TBRT, sağkalıma etkisi kısıtlı olduğu ve nörokognitif bozukluklara yol açtığı için öncelikle önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
- Total cerrahi rezeksiyon veya SRC sonrasında TBRT için beklerken hastaya sık aralıklarla (3-4 ay) MRG takibi yapılmalıdır (**GPP**).
- Adjuvan TBRT için beklerken, cerrahi rezeksiyon sonrasında, postoperatif olarak SRC veya SFRT ile rezeksiyon kavitesi tedavi edilmelidir; bu sayede tümörün lokal kontrolünün sağlanması daha olasıdır (**Kanıt kalitesi düşük, Zayıf öneri/C**).

- TBRT verilen hastalarda kognitif fonksiyonların belirli testlerle takibi önerilmektedir (**GPP**).
- Çoklu beyin metastazı olan hastalarda SRC, SFRT, TBRT tedavilerinin birlikte ya da tek başlarına verilmesi klinik bulgular, hasta tercihi ve lezyonların yerleşimi ön planda tutularak; metastaz sayısını gözetmeksizin olmalıdır (**GPP**).
- TBRT veya destek tedavileri sağkalım beklentisi düşük olan (düşük KPS, ilerleyici sistemik hastalık) hastalarda düşünülmalıdır (**Orta derece öneri/B**).

#### **CNS Öneri; Yeni Tanı Almış Metastaz İçin**

İyi performanslı, kontrol altında ekstras Kranial hastalık, tek metastaz için cerrahi ve WBRT ilk basamak tedavidir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

Cerrahi ve SRS ortalama yaşama katkı için önerilebilir (**Zayıf öneri/III**).

Kümülatif volümü 7 ml altında, multipl metastazlar için lokal tedavi(SRS), WBRT olmaksızın uygulanabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III**),

#### **Rekürren Beyin Metastazlarında Öneriler**

- İyi prognozlu hastalarda (genç yaş, yüksek KPS, sistemik hastalığı kontrol altında) erişimi kolay yerleşimlerde ve radyonekroz ile tümör rekürrensi ayırıcı tanısı gereken durumlarda (özellikle SRC sonrası), cerrahi tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- TBRT almış olan hastalarda, salvage SRC tümörün lokal kontrolü ve sağkalım açısından önerilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- SRC almış olan hastalarda yeni metastazlar için çoklu seanslı SRC tedavileri, TBRT yerine tercih edilebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

#### **Medikal Tedavi Önerileri EANO**

- Konvansiyonel kemoterapi; küçük hücreli akciğer karsinomu, meme kanser gibi kemosensitif tümörlerde, özellikle tümör boyutları küçükse öncelikli tedavi olarak düşünülmalıdır (**GPP**).
- NSCLC beyin metastazı hastalarında EGFR aktivasyonu mutasyonları veya ALK yeniden dizilimleri mevcut ise, hasta belli TKI'lerinin kullanımında fayda görebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- HER2+ meme kanseri olgularında, SSS metastazı var ise HER2 blok tedavileri düşünülmalıdır (**GPP**).

- Melanoma beyin metastazı olguları ipilimumab veya BRAF inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlarda fayda görebilirler (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).
- Renal hücreli karsinom beyin metastazı olguları çok-hedefli TKI'lar, özellikle de sunitinib tedavisinden fayda görebilir (**GPP**).
- Genel olarak SRC veya TBRT öncelikle tedavi seçenekleri olsa da, asemptomatik, küçük beyin metastazları olan seçilmiş hasta gruplarında hedefe yönelik tedaviler tercih edilebilir (**GPP**).
- Radyoterapi sürecinde, hastaların almakta olduğu ek sistemik ajanlara ara verilmesi radyotoksisitenin kontrolü açısından önerilir (**GPP**).

#### **CNS RT/Kemoterapi Öneri**

WBRT takiben rutin kemoterapi önerilmez ,

SRS takiben rutin kemoterapi önerilmez,

Akciğer ve meme metastazlarında kemoterapi, RT/ SRS yi takiben verilebilir (**Orta ve düşük kanıt**).

#### **EANO Destek Tedavi Önerileri**

- Semptomatik hastalarda günde 2 doz deksametazon tercih edilen steroid tedavisidir. Önerilen günlük toplam doz 4 mg ila 32 mg şeklindedir (**GPP**).
- Kronik steroid kullanımı yan etkilerini azaltmak için steroid tedavisinin dozunun düşürülmesi, ancak maksimum nörolojik düzelme sağlandıktan sonra düşünülmalıdır (**GPP**).
- Asemptomatik hastaların steroid ihtiyacı yoktur; steroidler TBRT ve SRC'nin akut ve subakut yan etkilerinin tedavisinde kullanılabilir (**GPP**).
- Profilaktik olarak antikonvülzan verilmemelidir. (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**)
- Nöbet öyküsü olan hastalarda, kemoterapi ihtiyacı mevcutsa enzim inhibe eden antikonvülzanlardan kaçınılmalıdır. (**Orta derece öneri/B**)
- Venöz tromboembolizm öyküsü olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) etkindir ve hem ilk tedavi hem de profilakside önerilir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri /A**). Antikoagülan tedavi için önerilen süre 3 ila 6 aydır (**GPP**). Ancak aktif malignitesi olan ve rekürrensi olan hastalarda daha uzun kullanımı öneren bulgular mevcuttur. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda profilaksi önerilir. (**Orta derece öneri/B**).
- Semptomatik radyonekrozda bevacizumab tedavisi düşünülmalıdır. (**GPP**).



## ■ KAYNAKLAR

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745–751.
2. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):655–661.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494–500.
4. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583–590.
5. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470–1476.
6. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1289–1294.
7. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, et al. Early postoperative magnetic resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(9):1573–1580.
8. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015; 122(5):1132–1143.
9. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2008;108(2):248–257.
10. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol.* 2003;61(1):73–80.
11. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):187–194.
12. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291–298.
13. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(1):48–59.
14. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009;111(3):449–457.
15. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387–395.
16. Manon R, O'Neill A, Knisely J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8870–8876.
17. Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65-79 years of age. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1148–1157.
18. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665–1672.
19. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(3):526–531.
20. Maldaun MV, Aguiar PH, Lang F, et al. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev.* 2008;31(1):1–8; discussion 8.
21. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(3):449–457.
22. Boothe D, Young R, Yamada Y, et al. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1257–1263.
23. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JG, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* 2015; 123(2):373–386.
24. Combs SE, Kessel K, Habermehl D, et al. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base. *Acta Oncol.* 2013;52(4):1504–1509.
25. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(1):27–35.
26. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg.* 1999;91(1):35–43.
27. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* 2008;87(3):299–307.
28. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(3):519–526.
29. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):333–338.
30. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485–1489.

31. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483–2491.
32. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134–141.
33. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer*. 2012; 118(9):2486–2493.
34. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):710–717.
35. Aoyama H, Tago M, Shirato H; Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):457–464.
36. McPherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncol*. 2010;12(7):711–719.
37. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1388–1395.
38. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037–1044.
39. Brown PD. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. Paper presented at: 2015 ASCO 51st Annual Meeting 2015; Chicago, IL.
40. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65–72.
41. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):187–193.
42. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):336–342.
43. Amsbaugh MJ, Boling W, Woo S. Tumor bed radiosurgery: an emerging treatment for brain metastases. *J Neurooncol*. 2015; 123(2):197–203.
44. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(1):130–136.
45. Eaton BR, LaRiviere MJ, Kim S, et al. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2015;123(4):103–111.
46. Minniti G, Esposito V, Clarke E, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(4):623–629.
47. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery*. 2015;76(2):150–156; discussion 156.
48. Atalar B, Modlin LA, Choi CY, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):713–718.
49. Hsieh J, Elson P, Otvos B, et al. Tumor progression in patients receiving adjuvant whole-brain radiotherapy vs localized radiotherapy after surgical resection of brain metastases. *Neurosurgery*. 2015;76(4):411–420.
50. Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2):486–493.
51. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after wholebrain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1260–1266.
52. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4(6):349–355.
53. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(7):23–30.
54. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429–1437.
55. Suh JH. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3789–3791.
56. Marsh JC, Herskovic AM, Gielda BT, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):504–512.
57. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3810–3816.
58. Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):303–309.

59. Kurtz G, Zadeh G, Gingras-Hill G, et al. Salvage radiosurgery for brain metastases: prognostic factors to consider in patient selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(1):137–142.
60. Lucas JT Jr, Colmer HG 4th, White L, et al. Competing risk analysis of neurologic versus nonneurologic death in patients undergoing radiosurgical salvage after whole-brain radiation therapy failure: who actually dies of their brain metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(5):1008–1015.
61. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, et al. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2013;115(1):37–43.
62. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011;114(3):792–800.
63. Shultz DB, Modlin LA, Jayachandran P, et al. Repeat courses of stereotactic radiosurgery (SRS), deferring whole-brain irradiation, for new brain metastases after initial SRS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(5):993–999.
64. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(6):676–684.
65. Aly Z, Peereboom DM. Combination of radiotherapy and targeted agents in brain metastasis: an update. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(7):32.
66. Moraes FY, Taunk NK, Marta GN, et al. The rationale for targeted therapies and stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. *Oncologist.* 2016;21(2):244–251.
67. Colaco RJ, Martin P, Kluger HM, et al. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? *J Neurosurg.* 2016;125(1):17–23.
68. Dempke WC, Edvardsen K, Lu S, et al. Brain metastases in NSCLC— are TKIs changing the treatment strategy? *Anticancer Res.* 2015;35(11):5797–5806.
69. Berger LA, Riesenberger H, Bokemeyer C, et al. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. *Lung Cancer.* 2013;80(3):242–248.
70. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):938–944.
71. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):716–722.
72. Soon YY, Leong CN, Koh WY, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2015;114(2):167–172.
73. Jiang T, Min W, Li Y, et al. Radiotherapy plus EGFR TKIs in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an update meta-analysis. *Cancer Med.* 2016;5(6):1055–1065.
74. Zhuang H, Yuan Z, Wang J, et al. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1179–1186.
75. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):895–902.
76. Lee SM, Lewanski CR, Counsell N, et al. Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7):177–184.
77. Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1312–1318.
78. Fan Y, Huang Z, Fang L, et al. A phase II study of icotinib and whole-brain radiotherapy in Chinese patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(3):517–523.
79. Preusser M, Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, et al. ALK gene translocations and amplifications in brain metastases of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;80(3):278–283.
80. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1881–1888.
81. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):123–129.
82. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res.* 2015;21(8):1896–1903.
83. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976–983.
84. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1993–1999.
85. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2- positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64–71.
86. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, et al. Translational breast cancer research consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):945–952.

87. Larsen PB, Kümler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(7):720–727.
88. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2- positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(7):729–737.
89. de Vries CL, Linn SC, Brandsma D. Response of symptomatic brain metastases from HER-2 overexpressing breast cancer with T-DM1. *J Neurooncol.* 2016;127(2):401–403.
90. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2101–2107.
91. Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest.* 2010;120(5):1368–1379.
92. Weber JS, Amin A, Minor D, et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res.* 2011;21(6):530–534.
93. Konstantinou MP, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, et al. Ipilimumab in melanoma patients with brain metastasis: a retrospective multicentre evaluation of thirty-eight patients. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):45–49.
94. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):459–465.
95. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):879–886.
96. Patel KR, Lawson DH, Kudchadkar RR, et al. Two heads better than one? Ipilimumab immunotherapy and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1312–1321.
97. Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, et al. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):293–295.
98. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):368–375.
99. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, et al. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer.* 2016;122(19):3051–3058.
100. Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer.* 2011;117(3):501–509.
101. Lim ZD, Mahajan A, Weinberg J, et al. Outcome of patients with renal cell carcinoma metastatic to the brain treated with sunitinib without local therapy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):258–260.
102. Bastos DA, Molina AM, Hatzoglou V, et al. Safety and efficacy of targeted therapy for renal cell carcinoma with brain metastasis. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(1):59–66.
103. Chevreau C, Ravaud A, Escudier B, et al. French Group on Renal Cancer. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer.* 2014; 12(1):50–54.
104. Cochran DC, Chan MD, Aklilu M, et al. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2012;116(5):978–983.



## Vestibüler Schwannomlar İçin Öneriler

Dr. Deniz BELEN

2018 CNS Vestibüler Schwannoma tanı ve tedavi rehberi (Neurosurgery Feb 2018) temel alınarak hazırlanmıştır (15-20). EANS kafa tabanı grubu tarafından 2020 yılında hazırlanmış 'büyük vestibüler schwannomalar için konsensus kriterleri' yazının sonunda özetlenmiştir (21).

### ■ İŞİTME İŞLEVİ İÇİN ÖNERİ ÖZET

- Sporadik vestibüler schwannoması olup işitme derecesi American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) class A veya Gardner-Robertson işitme klasifikasyonu (GR) grade I saptanan hastalarda, güncel doz planlaması ile stereotaktik radyocerrahi tedavisi düşünülüyorsa; uygulama sonrasında işitmenin korunma oranları 2. yılda yüksek (%75-100), 5. yılda orta (%50-75) ve 10. yılda az (25-50) olma olasılığı içindedir (**Kanıt kalitesi düşük, Zayıf öneri**).
- Küçük ve orta boyutta sporadik vestibüler schwannoması olup, işitme derecesi AAO-HNS class A veya GR grade I saptanan hastalarda cerrahi tedavi düşünülüyorsa; işitmenin korunma oranları ameliyat sonrası akut dönemde orta (>50-75), 2. yılda orta (>%75-100), 5. yılda orta (>%50-75) ve 10. yılda az (>25-50) olasılığı içindedir (**Kanıt kalitesi düşük, Zayıf öneri**).
- Sporadik vestibüler schwannoması olup işitme derecesi AAO-HNS class A veya GR grade I saptanan hastalarda izlem düşünülüyorsa; işitme korunma oranları 2. yılda yüksek (>%75-100), 5. yılda orta (>%50-75) olasılığı içindedir, henüz 10. yıl için veri yetersizdir (**Kanıt kalitesi düşük, Zayıf öneri**).

### ■ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI ÖNERİLER

#### • İzlem

- İleri yaş,
- Küçük boyutlu tümör (özellikle işitme iyi ise),
- Komorbidite varlığı,
- Önerilen tedaviler kabul edilmiyorsa,
- Hastanın yalnızca tümör tarafında işitme ya da görmesi varsa,

- Olgu serilerinin çoğunda, izlenen hastalara yeni bir girişim gerekmesi durumu %15-40 oranında bildirilmiştir.
- Cerrahi tedavi ile işitmelerinin korunabileceği varsayılan hastaların %70'i izlem süreci içinde bu şanslarını kaybederler.
- İzlem önerilecek olgularda aşağıda sıralanan durumların değerlendirilmesi ve bilgilendirme önem arz etmektedir:
  - o Her iki kulak işitme düzeyi,
  - o Cerrahi tedavi durumunda hemen ameliyat sonrası işitme kaybı riski,
  - o Yüz felci riski,
  - o Diğer cerrahi riskler ve ciddiyet durumları,
  - o Hastanın yaşam beklentisi,
  - o Tümör boyutu,
  - o NF2 olguları ve bilateral tümörü olan olgular,

#### • Stereotaktik Radyoterapi

- Seçilmiş hastalarda mikrocerrahi tedaviye bir seçenektir.
- Tümör besleyici damarlarında tıkalıcı endarterite yol açarak tümör büyümesini engeller.
- Ortalama tümör volümü 1,94 cm<sup>3</sup> olan bir çalışmada, GK tedavisi güvenli ve etkin bulunmuştur; hastaların % 97,1'inde tümör kontrolü, %82,7'sinde tümör volüm azalması ve son grupta bu azalmanın %34,1 oranında olduğu saptanmıştır (6.).
- Mikrocerrahi ve radyocerrahi tedavilerin kıyaslaması belli açılardan zordur:
  - o Yayınlarda tümör boyutları oldukça değişkendir,
  - o Radyocerrahide düşük doz uygulama verileri son 10 yıla aittir,
  - o Radyocerrahide temel amaç tümör büyüme kontrolü olduğu için, işlem sonrası çekilen grafilerdeki görüntülerin, tedavinin yetkinliğini mi yansıttığı yoksa tümörün doğal seyrinin zaten bu davranış mı olduğu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır,

- o Radyocerrahinin ikincil bir tümör oluşumuna yol açma riski ile ilgili net bir veri yoktur.
- Radyocerrahinin avantajları:
  - o Kısa yatış süresi,
  - o Düşük tedavi gideri,
  - o Çalışma yaşamına hızlı dönüş,
  - o Erken dönemde düşük morbidite ve mortalite.
- Radyocerrahinin dezavantajları:
  - o Düzenli izlem ve sık görüntüleme (sonuçta tedavi gideri cerrahi ile eşitlenmektedir),
  - o Tümörü yok etmez, tümör büyümeye devam edebilir ve bazen cerrahi gerekebilir,
  - o Trigeminal sinir hasar riski yüksektir,
  - o İkincil tümör oluşum riski net olarak bilinmese de, 30 yıl için 1000 hastada 1 kişi olarak tahmin edilmektedir,
  - o Uzun süreli izlemde dengesizliğe yol açabilir.

**Tümünde kanıt düzeyleri düşük ya da yeterli kanıt yoktur.**

- **Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi:** Etkin bir tümör büyüme kontrolü sağlar, ancak hidrosefaliye yol açma riski de taşır. Bu nedenle hastalar, özellikle 4. ventriküle bası yapan büyük tümörü olanlar yakın izlenmelidir. Bu tedavi yöntemi, büyüyen tümörlerde ve hidrosefali gelişme riski lezyonun çapı 2 cm'ye ulaşmadan daha düşük olduğu durumda önerilir.
- **Stereotaktik radyocerrahi ve fraksiyone stereotaktik radyoterapi** işitmeyi en azından kısa dönem için koruyabilir. İşitmenin korunması tümör boyutu, yerleşimi ve uygulanan doz miktarı gibi birçok etkenle ilişkilidir. İşitmenin korunması amacıyla genelde %50 izodoz sınırı gözetilerek, 12-13 Gy uygulanmaktadır. Her iki tedaviden sonra tümörde görülebilen völüm artışı işitme kötüleşmesine yol açabilir.

#### • Cerrahi Çıkarım

- Cerrahi, hâlen sorunu kökten çözebilen tek girişimdir,
- Değişik cerrahi yaklaşım yöntemleri vardır,
- Gözlemsel prospektif bir çalışmaya göre genelde 65 yaş altı, orta/büyük boyutlu ve büyüyen lezyonlu, ağır işitme kaybı ve şiddetli baş ağrısı olan hastaların cerrahi ile tedavi edildiği görülmektedir (9),

- Retrospektif çalışmalarda 65 yaş üstü ameliyat edilen hastalarda komorbiditeye bağlı yüksek komplikasyon saptanmıştır.

#### • Cerrahi Yaklaşımlar

##### o Retrosigmoid Yaklaşım

- Avantajları:
  - Hemen tüm akustik tümörler ve diğer birçok tip tümör için de kullanılabilir. İnternal akustik kanalın lateralinde yerleşen tümörler hâriç işitmenin hem korunması hem korunmaması durumunda da kullanılabilir,
  - Arka çukuru en geniş açıdan gören yaklaşımdır,
  - İşitmenin korunması için elverişlidir, labirintin açılması gerekli değildir.
- Dezavantajları:
  - Serebellum ekartasyonu veya rezeksiyonu gerekebilir; ödem, hematoma ve enfeksiyon gelişebilir,
  - BOS fistülü gelişebilir,
  - Uzamış baş ağrısına yol açabilir,
  - Tümör nüksü ve kalıntısı ile sıkça karşılaşılır.

##### o Translabirintin Yaklaşım

- Avantajları:
  - Tümör ile teması olan lateral beyin sapına en iyi bakış açısını sağlar,
  - Serebellum ekartasyonu neredeyse yoktur,
  - Fundus ve lateral internal akustik kanal tamamıyla ortaya konulabilir, fasial sinir tümör tarafından baskılandığı noktada ayırt edilip daha iyi korunabilir,
  - BOS fistül gelişimi daha azdır,
  - Fasial sinirin hasar görmesi durumunda primer anastomoz veya interpozisyon grefti ile onarım şansı vardır,
  - Fasial sinir korunması daha yüksek orandadır.
- Dezavantajları:
  - İşitmenin korunması neredeyse olanaksızdır,
  - Inferior serebellopontin açısı, temporal kemik ve porus akustikus, retrosigmoid yaklaşımdaki kadar iyi görülemez,

- Karından yağ grefti almak gerekir,
- Sigmoid sinüs hasarlanma riski daha yüksektir, burada kanama kontrolü zordur. Eğer dominant sinüs zarar görmüşse KİBAS ve venöz infarkt gelişebilir,
- Yüksek jugüler bulb varsa cerrahi alan daralabilir, bu darlık bazen başka yaklaşıma dönmeyi gerektirebilir.

#### o Orta Çukur Yaklaşımı

- Avantajları:
  - İşitmeyi koruyarak internal akustik kanalın lateral 1/3'üne hâkim olabilen tek yaklaşımdır,
  - Ekstradural yaklaşımdır.
- Dezavantajları:
  - Fasiyal sinir genelde lezyonun anterior superiorunda seyrettiği için doğrudan karşılaşılr ve yaralanma riski yüksektir,
  - Yaşlılarda dura kemiğe daha çok yapıştığı için bu olgularda dura hasarı ortaya çıkabilir,
  - Arka çukura çok sınırlı bir bakış açısına sahiptir,
  - Teknik olarak zordur,
  - Temporal kas hasarı nedeniyle bazı olgularda trismus gelişebilir,
  - Temporal lob ekarte edildiği için hasarlanabilir.

### ■ CERRAHİ YAKLAŞIM SEÇİMİ

- **İşitme düzeyi:** Hastanın anlamlı bir işitmesi yoksa cerrahın deneyimi/tercihine göre translabirintin ya da retrosigmoid yaklaşım tercih edilebilir. Anlamlı işitmenin değerlendirilmesi klinikler arasında değişkenlik göstermektedir; sıklıkla 50/50 kuralı geçerlidir. Bu kurala göre eğer kişinin pür ses tonu işitme ortalaması 50 dB'den yüksek ve konuşma diskriminasyonu %50'den az ise işlevsel bir işitmeye sahip olmadığı kabul edilir. Bazı klinikler bu düzeyleri pür ses tonu için 30dB altı ve konuşma diskriminasyonu için %70 üstü olarak ele almaktadır.
- **Beyin Sapı İşitme Potansiyelleri (BSİP):** Ameliyat öncesi normal BSİP işitmenin korunabileceğini öngörür. Dalgalarda belirgin bozulma ya da I-III ve I-V dalgaları arasındaki gecikme işitmenin korunmasının zor olacağını gösterir.

- **Elektronistagmografi (ENG):** Kalorik test ile ENG'de anormal yanıt alınması işitmenin korunma olasılığının artmış olduğunu gösterir zira ENG superior vestibüler sinir tarafından inerve edilen horizontal semisirküler kanalı test eder. Normal ENG yanıtında superior vestibüler sinirin normal olduğunu söylemek zordur. Testin normal olduğu durumda tümör kohlear sinire doğrudan komşu olan inferior vestibüler sinirden köken almış olmalıdır ve cerrahi çıkartım ile kohlear sinirin hasarlanma veya beslenmesinin bozulma olasılığı yüksektir. Inferior vestibüler sinir etkilenmiş ise *uyarılmış vestibüler miyojenik potansiyel* (UVMP) bozulur. Sonuç olarak; bozulmuş UVMP ve kalorik test ile normal ENG elde edilmesi durumunda işitmenin korunmasının çok az bir olasılık olduğu söylenebilir.

- **Tümör Boyutu:** Lezyon büyüdükçe işitmenin korunması güçleşir. İntrakanaliküler lezyonlara oranla 1,5-2 cm çapa ulaşmış tümörlerde işitme korunması daha zordur. Bu nedenle bazı cerrahlar işitmenin korunmasını küçük tümörlerle sınırlarken, daha büyük lezyonlarda yalnızca fasial siniri korumak amacıyla translabirintin yaklaşım önerir.

- **Tümör Yerleşimi:** Lezyon kanalın lateralinde yerleşmiş ve işitmenin korunması amaçlanıyorsa, orta çukur yaklaşımı daha uygundur. Lezyon medialde yerleşmiş ise retrosigmoid yaklaşım da kullanılabilir. Bazı cerrahlar orta çukur yaklaşımını serebellopontin sisterne 0,5-1 cm'ye kadar uzamış lezyonlar için de tercih etmektedir, bu durumda superior petrozal sinüsün kesilmesi gereklidir.

Lezyonun büyük kısmının internal akustik kanalın medialinde yerleştiği ve işitmenin korunmasının da amaçlandığı durumda retrosigmoid yaklaşım daha uygundur. Tümör inferiora uzanım gösteriyorsa alt kranial sinirlere daha iyi hâkim olabilmek için de retrosigmoid yaklaşım tercih edilmelidir. Büyük lezyonlarda retrosigmoid ve translabirintin yaklaşım kombine edilebilir.

- **Anatomik İlişkiler:** Sıralanan anatomik varyasyonlar translabirintin yaklaşımı güçleştirir veya bazen olanaksız kılar:

- o Yüksek seyirli jugüler bulb: Bazı olgularda jugüler bulb internal akustik kanal düzeyinin üstünde seyreder,
- o Anterior yerleşimli sigmoid sinüs: Bazı olgularda sigmoid sinüs ile eksternal akustik kanal arası mesafe birkaç mm kadar olabilmektedir. Bu durumda fasial sinirin ve sinüsün korunması zor olabilir,

- o Kapanmış sklerotik mastoid: Tümörü çıkarmak için uygun bir alan oluşturmak zorlaşır. Çoğu kez supüratif orta kulak iltihabı sonucu geliştiği için kontrendikasyon oluşturur,
- o Karşı taraf sinüste akım azlığı ya da olmaması: Önceki cerrahi girişim, travma, doğumsal yokluk gibi nedenlerle karşı tarafta belirgin sinüs akım azalması veya akım olmaması durumunda lezyon tarafında sinüsü korumak için retrosigmoid yaklaşım daha uygundur.

- **Cerrahin Tercihi:** Bazı cerrahlar belli bir yaklaşımda kendilerini diğerlerine oranla daha rahat hisseder. Genellikle pratikte bu tercihler geçerlidir. Ancak işitmenin korunması önem arz ediyorsa ve cerrah bunu sağlayacak deneyime sahip değilse hastayı daha uygun bir merkeze sevk etmelidir.

- **Hastanın Tercihi:** Cerrahin kendini rahat hissetmesinin karşısında olsa bile hastanın tercihi dikkate alınmak zorundadır. Bazı hastalar, hekimin işlevsel olmadığını bildirdiği mevcut işitmesinin bile uzun süre devam etmesi konusunda ısrarcı olabilir. Diğer taraftan, bazı hastalar da işlevsel işitmeleri olmasına rağmen işitme sinirinin feda edilmesini tercih edebilir. Bazı hastalar ise kozmetik nedenlerle cilt insizyonu konusunda tercihte bulunabilir.

#### ***Intraoperatif Değerlendirmeler***

- o **Translabirintin Yaklaşım:** Üç yaklaşım içinde en kullanışlı olanıdır. Temel dezavantajı membranöz labirintin hasarlanması sonucu gelişebilen ağır işitme kaybıdır. Genelde, büyük lezyonlar da dâhil olmak üzere akustik nöromalar bu yol ile çıkarılabilir. Ayrıca, internal akustik kanal fundusunda vertikal krest (Bill's bar) fasial siniri superior vestibüler sinirden ayırmak için doğal bir diseksiyon planı oluşturur.
- o **Retrosigmoid Yaklaşım:** Tümör iyi görüntülenir ancak VII ve VIII. sinirler genellikle lezyonun anteriorunda yerleştiğinden tümör iyice küçültülmeden görülemezler.
- o **Orta Çukur Yaklaşımı:** Sıklıkla kanal içi lezyonlar için kullanılır.

#### ***Postoperatif Değerlendirmeler***

- o KİBAS veya kanama gelişmesi olasılığına karşı erken dönemde hasta yoğun bakımda izlenmelidir.
- o Vestibüler rehabilitasyon postoperatif birinci gün başlanabilir ve hastanede kalındığı sürece günâşırı devam edebilir.

#### ***İzlem***

- o Kontrol MRG'nin 6-12. ayda yapılması uygundur.
- o Tümörün total çıkarıldığı düşünülüyorsa kontrol MRG 5 ve 10 yıl sonra istenebilir.
- o Onuncu yılda bulgular normalse hastanın yakınması olmadığı sürece başka tetkike gerek yoktur.
- o Postoperatif MRG cerrahi sahayı daha iyi değerlendirmek için yağ baskılı çekilmelidir.

#### ***Komplikasyonlar***

- o **Arteriyel hasar:** Nadiren AİKA ya da PİKA yaralanması meydana gelebilir. AİKA hasarında hastadan hastaya değişebilen ve ağır defisitten normal bulgulara kadara yayılabilen belirtiler ortaya çıkabilir,
- o AİKA'nın dalı labirintin arter hasarında fasial sinir paralizi gelişebilir,
- o AİKA'nın kohlear dalları hasarında işitme kaybı gelişebilir,
- o Sigmoid sinüs, superior petrozal ven (Dandy veni) ve Labbé veni hasarında ilgili sinir dokusunda venöz ödem ortaya çıkabilir. Tüm venöz yapılar olabildiğince korunmalıdır.
- o İlk 24 saatte ani nörolojik bozulma ameliyat bölgesinde kanamayı akla getirmeli ve zaman geçirmeden BT çektilerle acil girişim düşünülmelidir. Bozulma çok akut ise BT faslı atlanarak hasta doğrudan ameliyata alınabilir. Hatta, hasta ani olarak deserebre pozisyona gelmiş ise , ameliyathaneye indirilmeden önce, insizyonu yatak başında bile açılabilir.

#### ***Serebellum Hasarı***

- o Ekartasyona bağlı arterial veya venöz hasar ortaya çıkabilir,
- o Antiödem tedavi gerekebilir. Hiperventilasyon, steroid ve ozmotik tedavi uygulanabilir,
- o Tıbbi tedavi yetersiz kalırsa cerrahi ile etkilenen dokuların çıkarılması gerekebilir.

#### ***Fasial Paralizi***

- o Bazı olgularda kaçınılmazdır, zira lezyon incelmış fasial sinire çok yapışmıştır. Bazen tümör siniri tanımasıyla çevreler ve tümörün total çıkarılması siniri yaralamadan olanaklı değildir.
- o Fasial sinir hasarında gözün korunması önem taşır. Yapay göz yaşı kullanımı ve göz kapaması gereklidir.



Tarsorafi son çare olarak düşünülmelidir. Ek olarak V. sinir hasarı varsa bu durumda tarsorafi düşünülmelidir.

### **BOS Fistülü**

- o Ameliyat sonrası erken dönemde BOS emiliminde bozulma gelişmesi sonucu geçici hidrosefali ortaya çıkabilir. Genellikle şant operasyonu gerekmez ve birkaç haftada düzelir. Gerekirse boşaltıcı LP uygulanabilir.
- o Ameliyat sonrası bakteriyel menenjit %1 oranında bildirilmiştir ve iki formda ortaya çıkabilir. Akut olanı postoperatif 24-36 saatler içinde görülür veya ikinci durumda birkaç hafta sonra başlayabilir. Çok hızlı ilerleyebilir, hastayı birkaç saat içinde komaya sokabilir. Ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç bozulması uyarıcı belirtilerdir. Menenjit şüphesi durumunda BT ile değerlendirildikten sonra zaman geçirilmeden LP yapılmalıdır. BOS sonuçları negatif gelse bile hasta hidrosefali gelişme riski göz önüne alınarak yakın izleme alınmalı ve gerekirse LP yinelenmelidir.
- o Olgularda %7-70 oranında aseptik menenjit durumu bildirilmiştir. Baş ağrısı, ense sertliği, ateş ve BOS basıncı yüksekliği bu durumda da eşlik edebilir. BOS kültürü negatiftir ve BOS şekeri normal düzeydedir. Genellikle kortikosteroidler tedavide etkilidir, belirtiler birkaç saat içinde düzelir.
- o Östaki borusu yoluyla BOS kaçağı, olguların %2-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle translabinrin ve retrosigmoid yaklaşımlarda görülür.
- o BOS kaçağı 12-24 saatten uzun sürerse LP, lomber drenaj veya şant seçenekleri gündeme gelir. Lomber drenaj enfeksiyon olasılığına karşı 5 günden fazla tutulmamalı, değiştirilmelidir.
- o Alınan tüm önlemlere rağmen fistül devam ediyorsa yara yeniden açılarak dura onarımı yapılmalıdır.
- o Retrosigmoid yaklaşım uzun süren sonrası baş ağrısı yakınması sık karşılaşılr. Önlem için kemik talaşın BOS dolaşımına karışmamasına dikkat edilmelidir ve kemik defekti gerekirse yapay kemikle kapatılmalıdır. İkinci noktada kasların duraya yapışması önlenmiş olur. Baş ağrısı yine de devam ediyorsa yüksek doz steroidsiz antiinflamatuvar ilaç ve agresif fizik tedavi başlanabilir.

### **■ PROGNOZ ve SONUÇ**

- o Tinnitus: Tümör çıkarımı sonrasında hastaların yalnızca %6-20'sinde tinnitus daha kötüleşir. Hastaların %25-60'ında ise tinnitus ya azalır ya da tamamen ge-

çer. Geri kalan kısmında ise değişmeden kalır. Yine, olguların %30-50'sinde ameliyat öncesi olmayan tinnitus çıkarım sonrasında başlar, ancak çoğunluğu kötüleşmeden geçer. Genç yaş grubu, ameliyat öncesi işlevsel işitmesi olan ve kalıntı tümör bırakılan hastalarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir.

- o Rekürrens/Kalıntı tümör: Cerrahi çıkarım sonrası rekürrens nadir rapor edilen bir durumdur; %5'den azdır. Çoğunluğu retrosigmoid yaklaşım sonrası görülür. İnternal akustik kanalın lateralinde görülemeyen noktada tümörün bırakılmasına bağlıdır.

Tümör yatağında gelişen inflamasyon aylar ve yıllar boyunca sürebilir ve MR görüntülerinde kontrast tutabilir. Bu nedenle rekürrens ayırt edilemeyebilir. Tümör genellikle küresel inflamasyon ise çizgisel kontrastlanma gösterir. Bu nedenle arka arkaya sık MR kontrolü gerekebilir. Tümör lojuna yağ konulmuş ise yağ baskılı MR teknikleri gerekir. Hastalar rekürrens olasılığına karşı 10. yıla kadar izlenmelidir.

- o Fasial sinir işlevi: Fasial sinir monitörizasyonunun kullanıma girmesiyle birlikte cerrahi sonrası fasial sinir işlev bozukluğu daha az görülmektedir. Yine de, fasial sinirin işlev durumu tümörün büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir; tümör 1,5 cm'den küçükse olguların %90'ından fazlasında iyi bir işlev korunması (House-Brackmann Gr I-II) sağlanır. Tümör büyüklüğüne ek olarak ameliyat öncesi elektrofizyolojik testler işlev korunması hakkında bir bilgi verebilir.

Ameliyat sonrası fasial sinir işlev bozukluğu geç dönemde de ortaya çıkabilir, bazı durumlarda saatler sonra bazılarında ise haftalar sonra görülebilir. Geç ortaya çıkma durumu %10-30 oranında bildirilmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir; vazospazma bağlı iskemi, vasküler yaralanma, gerilme, ödem ve hatta viral bir enfeksiyonun aktivasyonu gibi etkenler öne sürülmüştür. Geç ortaya çıkan fasial sinir işlev bozukluğunu ise tümör büyüklüğü ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Steroid kullanımının yararı kanıtlanamamıştır.

Ağır fasial sinir işlev kaybı olan hastalarda 1 yıla kadar olan sürede ama olanaklıysa daha erken bir zamanda renervasyon işlemi gereklidir.

- o İşitme sonuçları: Son yıllarda işitmenin korunması daha olası hâle gelmiştir. Uygun seçilmiş hastaların %30-80'inde işitme korunabilmektedir. Uzun dönem için işitmenin korunmasında cerrahi GK tedavisine göre daha üstündür.

**Cerrahi verilerin tümünün kanıt düzeyi düşük ya da yeterli kanıt ile desteklenmemiştir.**

## ■ REHABİLİTASYON

- o İşitme: Yaşam kalitesi ile yakından ilişkilidir. İşitme kaybında CROS (contralateral routing of signals) ya da BAHA (bone anchored hearing aid) uygulanabilir. Sonuncusu, kalvariuma yerleştirilen bir titanyum ses ileticisi aracılığı ile karşı tarafa kemik iletimi yapan bir sistemdir. Bilateral tümörü olan NF2 hastalarında iki tarafta da işitme kaybı ağır olur, bu olgulara trans-labirintin yaklaşımla oditör beyin sapı implantı yardımcı olabilir.

2020 yılında EANS kafa tabanı cerrahisi grubu, büyük vestibüler schwannomlarla ilgili konsensus metni yayınlamıştır (21). Burada özetle:

1. Preoperatif yararlı işitme varsa, işitme sonuçları tartışılmalıdır,
2. Preoperatif ve postoperatif işitme ve fasial fonksiyon kaydedilmelidir,
3. Vestibülokohlear semptomları olanlarda odimetri-de anormallik gözleendiğinde kranial MR yapılmalıdır,
4. Vestibüler schwannom tedavisinde amaç, onkolojik kontrol kadar hayat kalitesinin de korunması olmalıdır,
5. Cerrahide mümkünse fasial ve kohlear korunmalıdır,
6. Total, subtotal veya subtotal ile birlikte radyocerrahinin üstünlükleri açısından yeterli kanıt yoktur,
7. Eğer subtotal rezeksiyon yapılmışsa, radyocerrahi 3-6 ay sonra verilebilir,
8. Büyük schwannomlarda tek başına radyocerrahi önerilmez,
9. Tedavi sonrası hasta takip sürelerine total, subtotal rezeksiyon ya da radyocerrahiye takiben, hasta kliniği ve rezidü miktarına göre karar verilir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Foley RW, Shirazi S, Maweni RM, et al. Signs and Symptoms of Acoustic Neuroma at Initial Presentation: An Exploratory Analysis. *Cureus*. 2017 Nov 15. 9 (11):e1846.
2. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, et al. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar. 131(3):241-4.
3. Lee SH, Choi SK, Lim YJ, et al. Otolologic manifestations of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol*. 2015 Feb. 135(2):140-6.
4. Telian SA. Management of the small acoustic neuroma: a decision analysis. *Am J Otol*. 1994 May. 15(3):358-65.

5. Hansen MR, Clark JJ, Gantz BJ, et al. Effects of ErbB2 signaling on the response of vestibular schwannoma cells to gamma-irradiation. *Laryngoscope*. 2008 Jun. 118(6):1023-30.
6. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg*. 2014 Dec. 121 Suppl:123-42.
7. Powell C, Micallef C, Gonsalves A, Wharram B, Ashley S, Brada M. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): predicting the risk of hydrocephalus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15. 80(4):1143-50.
8. Kim YH, Kim DG, Ho Han J, Chung HT, Kim IK, Song SW, et al. Hearing Outcomes After Stereotactic Radiosurgery for Unilateral Intracanalicular Vestibular Schwannomas: Implication of Transient Volume Expansion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 12.
9. Nellis JC, Sharon JD, Pross SE, et al. Multifactor Influences of Shared Decision-Making in Acoustic Neuroma Treatment. *Otol Neurotol*. 2016 Dec 7.
10. Sylvester MJ, Shastri DN, Patel VM, et al. Outcomes of Vestibular Schwannoma Surgery among the Elderly. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jan. 156 (1):166-172.
11. Bell JR, Anderson-Kim SJ, Low C, Leonetti JP. The Persistence of Tinnitus after Acoustic Neuroma Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Apr 19.
12. Alvarez L, Ugarte A, Goiburu M, Urreta Barallobre I, Altuna X. Change in tinnitus after acoustic neuroma removal using a translabyrinthine approach. A Prospective study. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016 Apr 8.
13. Rosenberg SI. Natural history of acoustic neuromas. *Laryngoscope*. 2000 Apr. 110(4):497-508.
14. Sweeney AD, Carlson ML, Shepard NT, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Otologic and Audiologic Screening for Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E29-E31.
15. Dunn IF, Bi WL, Mukundan S, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E32-4.
16. Sughrue ME, Fung KM, Van Gompel JJ, Peterson JEG, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Pathological Methods and Prognostic Factors in Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E47-8.
17. Vivas EX, Carlson ML, Neff BA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Intraoperative Cranial Nerve Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E44-6.
18. Van Gompel JJ, Agazzi S, Carlson ML, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Emerging Therapies for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E52-4.

19. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2):E40-3.
20. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery*. 2018 Feb 1. 82 (2): E35-9.
21. Starmoni D, Glaminattel L, Cossu G, et al. Surgical management for large vestibular schwannomas; a systematic review, meta analysis and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochirurgica* 2020. 10.1007/500701-020-04491.7.

# Ependimomalar İçin Öneriler

Dr. Uğur Kemal GÜNDÜZ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'ependymoma', 'intraventricular tumors' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, daha önceden farklı dernek ve kuruluşlar tarafından hazırlanmış rehberler sınıflandırılarak aşağıdaki 2 rehber ön plana çıkmıştır.

1. *London Cancer Neuro-oncology Guidelines 2014*
2. *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. 2018*

En güncel rehber olması nedeniyle EANO önerileri temel alınarak, diğer rehber önerileri de verilmiştir.

## ■ EPENDİMOMA ALT TİPLERİ

*Grade 1 Ependimoma (subependimoma, mikspapiller ependimoma)*

*Grade 2 Ependimoma (selüler, papiller, tanisitik, şeffaf hücreli)*

*Grade 3 Ependimoma (anaplastik)*

## ■ EPİDEMİYOLOJİ

- Görülme sıklığı Primer beyin tümörleri içinde %1,8, gliomaların da toplamda %6.8 ini oluşturur.
- Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. (3:1)
- 5 yıllık survival %83,4, 10 yıllık survival %79,1 dir.
- Sıklıkla çocuklarda infratentorial olarak görülür. Supratentorial ya da spinal kordda da görülebilir.
- Yetişkinlerin 2/3'ünde spinal kordda görülürken, çocukların 2/3'ünde posterior fossada yerleşir.

## ■ TEDAVİ ALGORİTMALARI (LONDON CANCER GUIDELINES 2014)

- Komplet rezeksiyon yapılan Grade 1 ve Grade 2 ependimomalarda ek tedavi gerekmez, takip önerilir.
- Komplet rezeksiyon yapılan Grade 3 ependimomalarda radyoterapi önerilir.

- İnkomplet rezeksiyon yapılan Grade 1 ependimomalarda gözlem ya da radyoterapi önerilebilir.
- İnkomplet rezeksiyon yapılan Grade 1,2,3 ependimomalarda radyoterapi önerilir.

## Grade 2-3 Ependimom Yetişkinler İçin Öneriler (EANO, 2018)

- Histolojik tanı olarak ependimom almış bir hastada mümkünse gross total rezeksiyon yapılmalı. Eğer postoperatif morbidite ön görülüyorsa preoperatif cerrahi konseyde hastalar değerlendirilmeli (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Rezeksiyonun sınırlarını belirlemek için postoperatif MR çekilmelidir. (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları/GPP**).
- İlk ameliyat sonrası cerrahi rezeksiyon yeterli değilse, ikinci bir ameliyat önerilebilir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Beyin omurilik sıvısı ile ependimomanın yayılma riski olduğu için, BOS sitolojisi ve kraniospinal MR postoperatif çalışılmalıdır (2-3 haftadan erken olmayacak şekilde) (**Kanıt düzeyi yok, İyi klinik uygulamaları/GPP**).
- Grade 3 anaplastik astrositomlarda, 60 Gy'ye kadar radyoterapi dozları postoperatif dönemde rezeksiyondan bağımsız olarak verilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Grade 2 astrositomlarda, 54-59.4 Gy'ye kadar radyoterapi dozları postoperatif dönemde inkomplet rezeksiyon sonrası verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Kraniospinal yayılım gösteren ependimomlarda 36 Gy radyoterapi verilmelidir. Bu doz 45-54 Gy'ye fokal lezyonlarda çıkarılabilir (**Kanıt düzeyi çok düşük/4, Zayıf öneri/GPP**).
- Nüks etme riskleri fazla olduğu için ependimom nedeniyle opere edilen hastalar kontrastlı MR ile uzun süreli takip edilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları/GPP**).



**Grade 2-3 Ependimom Pediatrik Hastalar İçin Öneriler (EANO,2018)**

- Histolojik tanı olarak ependimom almış bir hastada mümkünse gross total rezeksiyon yapılmalı. Eğer postoperatif morbidite ön görülüyorsa preoperatif cerrahi konseyde hastalar değerlendirilmeli (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Rezeksiyonun sınırlarını belirlemek için postoperatif MR çekilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları/GPP**).
- İlk ameliyat sonrası cerrahi rezeksiyon yeterli değilse, ikinci bir ameliyat önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Beyin omurilik sıvısı ile ependimomanın yayılma riski olduğu için BOS sitolojisi ve kraniospinal MR postoperatif çalışılmalıdır (2-3 haftadan erken olmayacak şekilde) (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).
- 18 aydan büyük çocuklarda operasyon sonrası 59.4 Gy'ye kadar radyoterapi verilebilir (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Nörolojik defisitleri olan ve 12- 18 ay arası veya daha büyük çocuklarda operasyon sonrası 54 Gy'ye kadar radyoterapi verilebilir (**Kanıt düzeyi orta/2, orta derece öneri/B**).
- 12 aydan küçük çocuklarda tek başına kemoterapi verilebilir. 18 aydan küçük çocuklarda tek başına kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Kraniospinal yayılım gösteren ependimomlarda hastanın yaşı ile ilişkili olarak gerekli radyoterapi dozu verilebilir (**Kanıt düzeyi çok düşük/4, İyi klinik uygulamaları**).
- Nüks riskleri fazla olduğu için ependimom nedeniyle opere edilen hastalar kontrastlı MR ile uzun süreli takip edilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).
- \* Radyoterapi alan çocuklarda seri kognitif ve endokrin fonksiyonlar mümkün olduğunca takip edilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).

**Rekürren Ependimoma İçin Öneriler (EANO,2018)**

- Rekürrens olduğu düşünülen tümörlerde mümkünse tekrar operasyon veya tekrar radyoterapi verilmelidir. Ancak ilk operasyonda inkomplet rezeksiyon yapılan hastalarda tekrar inkomplet rezeksiyon yapılma ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve cerrahi dikkatli yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).

- Rekürrens olan hastalar artık fokal tedavilere yanıtız olarak kabul edilmeli, kemoterapi daha garanti bir tedavi yolu olarak özellikle genel durumu daha iyi olan hastalarda denenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Erişkinlerde etkili kemoterapötik ajan bulunamaz ise deneysel yöntemler denebilir (**Kanıt düzeyi çok düşük/4, İyi klinik uygulamaları**).
- Çocuklarda kemoterapötik ajan seçilirken daha önceki deneyimlere göre seçilmeli veya deneysel tedavilere yönlendirilmeli (**Kanıt düzeyi yok, İyi klinik uygulamaları**).

**Spinal Kord Ependimoma Önerileri (EANO,2018)**

- Spinal Ependimomalarda gross total rezeksiyon temel amaç olmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Postoperatif MR rezeksiyon sınırlarını göstermek için gereklidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).
- Beyin omurilik sıvısı ile ependimomanın yayılma riski olduğu için BOS sitolojisi ve kraniospinal MR postoperatif çalışılmalıdır (2-3 haftadan erken olmayacak şekilde) (**Kanıt düzeyi yok, İyi klinik uygulamaları**).
- Grade 3 anaplastik ependimomlarda, 45-54 Gy'ye kadar radyoterapi dozları postoperatif dönemde rezeksiyondan bağımsız olarak verilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Grade 2 ependimomlarda operasyon sonrası bekle ve gör stratejisi izlenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Grade 2 ependimom inkomplet cerrahisi sonrası fokal lezyonlarda postoperatif lokal radyoterapi(45-54 Gy) uygulanmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Nüks etme riskleri fazla olduğu için ependimom nedeniyle opere edilen hastalar kontrastlı MR ile uzun süreli takip edilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).

**Grade 1 Miksopapiller Ependimom İçin Tedavi Önerileri (EANO,2018)**

- Ependimomalarda gross total rezeksiyon temel amaç olmalıdır. (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Postoperatif MR rezeksiyon sınırlarını göstermek için gereklidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).

- Beyin omurilik sıvısı ile ependimomanın yayılma riski olduğu için BOS sitolojisi ve kraniospinal MR postoperatif çalışılmalıdır (2-3 haftadan erken olmayacak şekilde) (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).
- İnkomplet rezeksiyon yapılanlarda, en az 50 Gy radyoterapi dozları postoperatif dönemde verilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/2, Orta derece öneri/B**).
- Rekürrens olduğu düşünülen tümörlerde mümkünse tekrar operasyon veya tekrar radyoterapi verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/3, Zayıf öneri/C**).
- Nüks etme riskleri fazla olduğu için ependimom nedeniyle opere edilen hastalar kontrastlı MR ile uzun süreli takip edilmelidir (**Kanıt yok, İyi klinik uygulamaları**).

#### Radyolojik Tanı Koyma Yöntemleri

- Kontrastlı MR tanı koymada ilk kullanılan görüntüleme tekniğidir.
- Bilgisayarlı görüntüleme, daha çok kalsifikasyonları göstereceği için subependimomaların ayırıcı tanısında faydalı olabilir.
- Difüzyon ağırlıklı görüntülemeler yapılarak pilositik astrositom, medulloblastom gibi diğer posterior fossa kitleleri ile ayırıcı tanı yapılabilir.
- MR spektroskopide artmış kolin ve azalmış N-asetil-aspartat seviyeleri ependimom lehine olabilir.
- Spinal ependimomlarda kist formasyonu, T2'de hipointens görünüm ve hemosiderin halkası (eritrosit yıkımına bağlı olarak) ependimom lehinedir. Sıklıkla siringomyeli eşlik eder.

#### Nöropatolojik Tanı Yöntemleri

Hematoksilen-Eozin ve alkain mavisi genel olarak kullanılır. Alkain mavisi daha çok mukoid değişiklikleri göstermek için kullanılırken periodik asit Schiff boyası glukojeni gösterir. İmmünohistokimyasal olarak glial fibriler asidik protein pozitif, s100 proteini pozitif ancak OLIG2 negatif olarak boyanır. Noktasal perinükleer ve epitelial membran antijeninin yüzük benzeri sitoplazmik immünaktivite göstermesi ependimoma spesifik boyanma şeklidir.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Dorfer C, Tonn J, Rutka JT. Ependymoma: a heterogeneous tumor of uncertain origin and limited therapeutic options. Handb Clin Neurol. 2016; 134:417–431.

2. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. Neuro Oncol. 2016;18(Suppl 5): iv1–iv76.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803–820.
4. Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, et al; Collaborative Ependymoma Research Network. A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma. Acta Neuropathol. 2012;123(5):727–738.
5. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, et al; Collaborative Ependymoma Research Network. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. Brain Pathol. 2013;23(5):584–594.
6. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. Cancer Cell. 2015;27(5):728–743.
7. Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y, et al; CERN Foundation. Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. Neuro Oncol. 2015;17(3):440–447.
8. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. Neuro Oncol. 2016;18(7):902–913.
9. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces—revised recommendations 2004. Eur J Neurol. 2004;11(9):577–581.
10. Rudà R, Gilbert M, Soffietti R. Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment. Curr Opin Neurol. 2008;21(6):754–761.
11. Acquaye AA, Vera E, Gilbert MR, Armstrong TS. Clinical presentation and outcomes for adult ependymoma patients. Cancer. 2017;123(3):494–501.
12. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, Aldape K, Gilbert MR. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. Neuro Oncol. 2010;12(8):862–870.
13. Extremera VC, Alvarez-Coca J, Rodríguez GA, Pérez JM, de Villanueva JL, Díaz CP. Torticollis is a usual symptom in posterior fossa tumors. Eur J Pediatr. 2008;167(2):249–250.
14. Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. J Neurosurg Spine. 2010;13(1):67–77.
15. Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. Childs Nerv Syst. 2009;25(10):1203–1213.
16. Nowak J, Seidel C, Pietsch T, et al. Systematic comparison of MRI findings in pediatric ependymoblastoma with ependymoma and CNS primitive neuroectodermal tumor not otherwise specified. Neuro Oncol. 2015;17(8):1157–1165.
17. Jaremko JL, Jans LB, Coleman LT, Ditchfield MR. Value and limitations of diffusion-weighted imaging in grading and diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(9):1613–1616.

18. Tensaouti F, Ducassou A, Chaltiel L, et al; radiotherapy committee of the French Society for Childhood Cancer (SFCE). Prognostic and predictive values of diffusion and perfusion MRI in paediatric intracranial ependymomas in a large national study. *Br J Radiol.* 2016;89(1066):20160537.
19. Hasselblatt M, Paulus W. Sensitivity and specificity of epithelial membrane antigen staining patterns in ependymomas. *Acta Neuropathol.* 2003;106(4):385–388.
20. Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- $\kappa$ B signalling in ependymoma. *Nature.* 2014;506(7489):451–455.
21. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, et al. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):609–611.
22. Bayliss J, Mukherjee P, Lu C, et al. Lowered H3K27me3 and DNA hypomethylation define poorly prognostic pediatric posterior fossa ependymomas. *Sci Transl Med.* 2016;8(366):366ra161.
23. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell.* 2011;20(2):143–157.
24. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed.* 2011; 10:7.
25. Korshunov A, Witt H, Hielscher T, et al. Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3182–3190.
26. Godfraind C, Kaczmarek JM, Kocak M, et al. Distinct disease-risk groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol.* 2012;124(2):247–257.
27. Gramatzki D, Witt H, Hentschel B, et al. Clinical and molecular subgroups of ependymoma in adulthood: an analysis of the German Glioma Network. *J Clin Oncol.* 2017(suppl; abstr 2038):35.
28. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer.* 2004;100(6):1221–1229.
29. Rogers L, Puschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg.* 2005;102(4):629–636.
30. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1338–1349.
31. Metellus P, Guyotat J, Chinot O, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol.* 2010;12(9):976–984.
32. McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Incidence patterns for ependymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *J Neurosurg.* 2009;110(4):725–729.
33. Hollon T, Nguyen V, Smith BW, Lewis S, Junck L, Orringer DA. Supratentorial hemispheric ependymomas: an analysis of 109 adults for survival and prognostic factors. *J Neurosurg.* 2016;125(2):410–418.
34. Spagnoli D, Tomei G, Ceccarelli G, et al. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surg Neurol.* 2000;54(1):19–26; discussion 26.
35. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol.* 2002;56(1):87–94.
36. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):387–391.

# Primer Santral Sinir Sistemi Lenfomaları İçin Öneriler

Dr. Zeynep DAĞLAR

Tarama yöntemi olarak Medline arama motoru kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'primary CNS lymphoma' anahtar kelimesi ile arama yapılmıştır. Bulunan rehberler içinden European Association of Neuro-Oncology derneğinin 2015 yılında yayınladığı rehber temel olarak seçilmiştir(1).

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

Primer SSS lenfoma yönetimi, hastalığın karmaşıklığı ve kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle nöro-onkolojideki en tartışmalı konulardan biridir (1). Primer SSS lenfomaları (PSSL), sistemik lenfoma olmadan beyin, gözler, leptomeningsler veya omurilik ile sınırlı olan diffüz büyük B hücreli tipi olan lenfomalardır. PSSL tüm lenfomaların %1'ini, tüm ektranodal lenfomaların %4-6'sını ve tüm SSS tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

Optimum tedavi önerileri esas olarak retrospektif seriler veya faz 2 çalışmaları temel alınarak düzenlenmiştir. PSSL için yalnızca üç tamamlanmış randomize çalışma mevcuttur: biri faz 3, ikisi faz 2 çalışmadır (3,4)

Temel kaynak olarak seçilen rehberde, tavsiye seviyelerini belirlemek için aşağıdaki kriterler kullanılmıştır:

Seviye A, en az bir sınıf I çalışma veya iki tutarlı sınıf IIa çalışma;

Seviye B en az bir sınıf IIa çalışma veya birkaç sınıf IIb ve III çalışma;

Seviye C en az iki tutarlı sınıf III çalışma.

Patoloji, genetik, klinik özellikler ve nörogörüntüleme gözden geçirilmiş ancak derecelendirilme yapılmamıştır.

A – C düzeylerinde tavsiyeleri kategorize etmek için yeterli kanıt olmadığında, tüm üyeler tarafından kabul edilen tavsiye iyi bir uygulama noktası (good practice point-GPP) olarak belirlenmiştir.

(1) Khê Hoang-Xuan, Eric Bessell, Jacoline Bromberg et al. 'Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines

from the European Association for Neuro-Oncology' Lancet Oncol 2015; 16: e322–32

(2) Kluin PM, Deckert M, Ferry JA. 'Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues.' Lyon: IARC Press, 2008: 240–41

(3) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, ve ark. 'High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial.' Lancet 2009; 374: 1512–20

(4) Omuro AM, Chinot O, Taillandier L ve ark.. 'Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in the elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial.' Lancet Haematol 2015; 2: e251–59

## ■ TANI

- PSSL tanı ve takibinde kontrastlı MRI, T1 ve FLAIR ağırlıklı sekanslar kullanılır. Difüzyon, perfüzyon MRG'leri ve F-FDG PET özgüllüğü yetersiz olduğu için tanıda kullanılmaz, ayırıcı tanıda kullanılabilir (GPP).
- PSSL da tedaviye başlamadan önce kesinlikle histopatolojik tanı konulmalıdır. Lenfoma şüphesi olan olgularda stereotaksik ya da navigasyon eşliğinde iğne biyopsi yapılabilir (GPP).
- Biyopsiden önce, klinik olarak engel yoksa, tanıya engel olacağı için steroid kesilmelidir. Steroid kullanan hastalarda biyopsi sonucu tanımlayıcı olmadığı zaman, seri MRG'ler ile yakın ve dikkatli takip yapılmalıdır. Lezyonda büyüme saptandığı zaman biyopsi tekrarlanmalıdır (GPP).
- Lenfoma tanısı WHO sınıflamasına göre konulur. Bu nedenle immünohistokimyasal çalışmalar yapılır. Kullanılan markerlar, pan B hücre markerlarıdır (CD19, CD20, PAX5, BCL 6, MUM1, IRF4 ve CD10) (GPP).



- Daha önce steroid kullanan hastalar gibi, immün çalışmaların yetersiz kaldığı zor vakalarda immünglobulin gen ailesinin PCR analizi tanıya yardımcı olur (**GPP**).
- Lenfomadan şüphelenilen olgularda; kanda HIV testi, kontrendike değilse LP ile BOS analizi, görme semptomu olmayan olgular da dâhil olmak üzere, biri fundoskop ile biri slit lamp ile oftalmolojik muayene mutlaka yapılmalıdır (**GPP**).
- Klinik ve radyolojik olarak şüphelenilen olgularda; BOS'tan ve vitreusdan alınan örneklerde lenfoma hücresi görülmesi, biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırır. Ancak sitolojik tanı zordur ve özelleşmiş patoloğa ihtiyaç duyar (**GPP**).
- BOS'tan veya vitreusdan toplanan hücrelerin immün fenotipleme için, flowmetrenin hızlı yapılması tanı duyarlılığını artırır (**GPP**).
- BOS örneğinde B hücre monoklonalite görülmesi, atipik hücre görülmesi, immüoglobulin PCR sonuçlarının pozitif olması durumlarında bile yanlış pozitiflik görülebilir. Bu nedenle klinik şüphenin yüksek olmadığı durumlarda, B hücre klonalitesi lenfoma tanısı için yeterli değildir (**GPP**).

#### ■ EVRELEME

- Sistemik evreleme için fizik muayene, kemik iliği biyopsisi, testis USG, toraks, abdomen ve pelvis BT kullanılır. Tüm vücut BT ve testis USG yerine tüm vücut F-FDG PET tarama yapılması daha iyi bir alternatif olabilir (**GPP**).

#### ■ PROGNOZ

- Hastaların yaş ve performans durumlarının çeşitli skorlamalar ile belirlenmesi tedaviden bağımsız olarak, prognozu belirlemede yardımcıdır. Tedaviye başlamadan önce bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak prognostik değerlendirme yapılmalıdır (**GPP**).
- 60-65 yaş üstü hastalar, yaşlı olarak değerlendirilmelidir (**GPP**).

#### ■ TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- Tedaviye yanıt; MRG, göz muayenesi, BOS analiz ve steroid dozu kriterlerine göre değerlendirilir (1). Diğer lenfomalarda kullanılan F-FDG PET taramasının PSSSL tedavi değerlendirmede yeri yoktur (**GPP**).

- Klinik pratikte nöropsikiyatrik değerlendirmelerin de hasta takibinde önemli bir yeri vardır (**GPP**).

(1) The International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group criteria 2005

#### ■ CERRAHİ

- Büyük kitlelerde ve beyin herniasyonunun akut olarak görüldüğü durumlarda; intrakranial basıncı hızla düşürmek için cerrahi rezeksiyon yapılabilir (**GPP**).
- PSSSL şüphesi olan tek ve rezeke edilebilir bir lezyon varlığında cerrahi rezeksiyon mu, iğne biyopsisi mi yapılması konusunda ortak bir karar yoktur.

Bilimsel literatürde birkaç veri bulunmasına rağmen, cerrahinin geleneksel olarak primer SSS lenfoma tedavisinde hiçbir rolü olmadığı kabul edilmiştir. Yaygın olarak benimsenen bu görüş küçük çapta yapılan retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalar cerrahinin tek tedavi olarak kullanıldığı vakalar ile (1) biyopsi sonrası radyoterapi-kemoterapi alan hastaların destekleyici tedavi ihtiyaçlarının karşılaştırılması yapılmış çalışmalardır (2,3).

(1) Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Cancer 1974; 34: 1293-302

(2) Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: a report of 248 cases. J Neurosurg 2000; 92: 261-66

(3) Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 100-05

Cerrahi etkinliğin olmaması, primer SSS lezyonunun görünür sınırının ötesine uzanabilen mikroskobik, multifokal ve infiltratif doğasına bağlanabilir (4). Primer SSS lenfomalarının yüksek radyoterapi ve kemoterapi duyarlı olması, aynı zamanda bu hasta popülasyonunda postoperatif morbidite riskinin olması da, cerrahinin geri planda kalmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, cerrahi müdahaleleri biyopsilerle sınırlandırma önerisi, modern nöroşirürji teknikleri kullanılan güncel ve randomize verilere dayanmamaktadır.

(4) Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? Neurology 2002; 59: 1557-62

Alman Primer SSS Lenfoma Çalışma Grubu-1 çalışması (5), ameliyatla beklenen sonucun retrospektif ana-

lizine olanak sağlayan büyük bir çalışma olmuştur. Ancak alışılmadık derecede yüksek oranda ameliyat edilmiş hasta içermektedir. Subtotal veya total rezeksiyonlu hastalar, biyopsi yapılan hastalara göre; postop Karnofsky performans durumu ve yaştan bağımsız olarak, önemli ölçüde daha uzun progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma sahipti. Biyopsi yapılan hastalarda cerrahi uygulanan hastalara göre daha sık olarak multiple ve derin yerleşimli SSS lezyonu olduğundan, bu fark biyopsi yapılan hastalarda olumsuz sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir. Lezyonların sayısına göre analiz yapıldığında; sonuçtaki fark progresyonsuz sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı, ancak genel sağkalım için anlamlı bulunmamıştır (6). Çalışmada lezyonların derinliği analiz edilmemiştir.

(5) Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036–47.

(6) Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012; 14: 1481–84.

#### ■ KEMOTERAPİ

- CHOP ve türevi olan kemoterapi protokolleri, primer SSS lenfomalarında uygulanmaz (**Güçlü öneri**).
- PSSL de kan beyin bariyerini geçmesi ve BOS'da sitotoksik etkiye ulaşabilmesi için yüksek doz metotreksat verilmelidir. En az 3 gr/m<sup>2</sup> MTX iv 2-3 saatlik infüzyon olarak uygulanmalıdır. 2-3 haftayı geçmeyen aralıklarda 4-6 enjeksiyon yapılmalıdır (**GPP**).
- Yüksek doz metotreksatın diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyonu, tek başına yüksek doz metotreksata kıyasla yanıtları iyileştirir (kanıt düzeyi yüksek). Yüksek doz metotreksat ile kombinasyon hâlinde kullanılacak kemoterapötik ajanlar, yüksek doz sitarabin gibi kan-beyin bariyerini geçtiği bilinen aktif ilaçlardan seçilmelidir (**Orta derece öneri/B**).
- Yüksek doz metotreksat kemoterapisi, yeterli performans durumu ve böbrek fonksiyonu olan yaşlı hastalarda uygulanabilir (**Orta derece öneri/B**).
- Kan-beyin bariyeri bozulması ve ardından intra-arteriyel metotreksat uygulanması, seçilmiş hasta grubu için uygun olan alternatif deneysel bir yaklaşımdır. Ancak bu tedavi protokolü yalnızca yüksek düzeyde uzmanlığa sahip ekipler tarafından üstlenilmelidir (**Orta derece öneri/B**).

- Profilaksiste intratekal kemoterapinin etkinliği belirsizdir. Yüksek doz MTX'in yetersiz kaldığı ve meningeal tutulumun olduğu durumlarda, intralobar ya da tercihen Ommaya rezervuarı yoluyla intraventriküler MTX denenebilir (**GPP**).
- Kemoterapi rejimi ile kombine Rituximab, yalnızca klinik çalışmalarda deneysel bir rejim olarak önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C**).

#### ■ RADYOTERAPİ

- Tüm beyin radyoterapi, yüksek doz MTX ve kombine tedaviler birlikte nörotoksisite açısından yüksek risk taşır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/A**).
- Yüksek doz MTX tedavisi sonrası uygulanacak tüm beyin radyoterapi ise tartışmalıdır. Uygun doz henüz belirlenmemiş olmakla birlikte kemoterapiye alınan yanıtı göre doz ayarlaması yapılmalıdır (**GPP**).
- Kemoterapi sonrası progresyon gösteren ya da rezidü kalan hastalarda 1,8-2,0 Gy lik seanslar hâlinde toplam 40-45 Gy lik tedavi uygulanabilir. Tüm doz tamamlandıktan sonra lezyon üzerine odaklanmış radyoterapilerin iyileştirici etkileri üzerine yeterli kanıt yoktur (**GPP**).
- 60 yaşından genç hastalarda kemoterapiye tam yanıt alınmışsa, hastanın onayı da alınarak radyoterapi verilmeyebilir ya da azaltılmış dozlarda (1,8-2,0 Gy lik toplam 23,4-30,0 Gy lik) tüm beyin radyoterapi de bir tedavi seçeneğidir (**GPP**).
- 60 yaşın üstündekilerde nörotoksik etkileri nedeni ile yüksek doz MTX sonrası, radyoterapi tavsiye edilmez. Bu dozlarda WBRT ertelenmeli veya önlenmelidir (**Orta derece öneri/B**).

#### ■ OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU İLE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ (HDC-ASCT)

- HDC-ASCT, nükseden veya dirençli primer SSS lenfomalarında etkili bir tedavidir (**Orta derece öneri/B**).
- 60 yaşından genç hastalar tercih edilmelidir (**GPP**).
- BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan) rejimi yerine, yüksek doz tiyotepa bazlı kondisyon kemoterapisi tercih edilmelidir (**Zayıf öneri/C**).
- Sadece yeterli eğitim almış kliniklerce uygulanabilen deneysel aşamada bir tedavi yöntemidir (**GPP**).

**■ KURTARMA TEDAVİSİ**

- Nükseden veya dirençli primer SSS lenfomalı hastalar, faz 1 ve 2 çalışmalarına alınmalıdır (**GPP**).
- En uygun kurtarma tedavisi; hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri, nüksün yeri, önceki tedavi ve önceki tedaviye yanıt süresine göre seçilmelidir. Seçilen ilacın beklenen yan etkileri de dikkatle değerlendirilmelidir (**GPP**).
- Kurtarma tedavisinde tüm beyin radyoterapi verilecekse; indüksiyon kemoterapisinden önce verilebilir ve radyoterapi almamış hastalara verilebilir (**GPP**).
- HDC-ASCT, nükseden ve kemosensitif olan primer SSS lenfomalı 60-65 yaşından küçük hastalarda geçerli bir tedavi seçeneğidir (**Orta derece öneri/ B**).
- Kurtarma kemoterapisi, WBRT veya HDC-ASCT'den önce indüksiyon tedavisi olarak veya WBRT veya HDC-ASCT'ye uygun olmayan hastalarda özel tedavi olarak verilebilir (**Orta derece öneri/ B**).
- Daha önce yüksek doz metotreksata yanıt vermiş, tekrarlayan primer SSS lenfomalı hastalarda yeniden MTX yüklemeleri düşünülmelidir (**Zayıf öneri/ C**).
- İzole ekstra-SSS relapsları olan hastalar, HDC-ASCT ile birlikte ya da HDC-ASCT olmadan antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmelidir (**GPP**).

**Editör notu;** 2018 sonunda İngiliz Hematoloji Derneği, primer SSS lenfomaları ile ilgili daha önceki rehberini revize etmiştir. (PSSS1). İlgilenenlerin gözden geçirmesi önerilir. Buradaki bazı güçlü öneriler:

1. Sistemik hastalığı dışlamak için uygunsa PET, uygun değilse boyun, abdomen, pelvis CT önerilmiştir,
2. Biopsi öncesi kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır. Daha önce başlanmış ve lezyon kaybolmuş ise, steroid kesildikten sonra yeniden büyüme görüldüğünde biopsi yapılmalıdır.
3. Gereksiz morbidite yaratabilecek cerrahi rezeksiyondan kaçınmak için intraoperatif hızlı tanı sağlayabilecek (sitoloji, frozen) yol izlenmelidir.

PSSS1. Fox CP, Philips EH, Smith J et al Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. British Journal of Haematology 2018; 184. doi.org/10.1111/bjh.15661.

Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# NÖROVASKÜLER CERRAHİ REHBERLERİ

Dr. Tolga GEDİZ, Dr. Ahmet Can ÖZAK, Dr. M. Recai TUNCER

|                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anevrizmal Subaraknoid Kanama İçin Öneriler .....                                                                                                                                        | 151 |
| Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) İntrakranial Anevrizmalı (UIA)<br>Hastalar İçin Öneriler .....                                                                                               | 184 |
| Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) Beyin Arteriyovenöz Malformasyonlarının<br>(uBAVMs) Tedavisi Üzerine Avrupa Konsensus Konferansı Önerileri (EANS,<br>ESMINT, EGKS ve SINCH Desteğiyle) ..... | 218 |
| Serebral Kavernöz Malformasyonlar İçin Öneriler .....                                                                                                                                    | 223 |
| İntraserebral/İntraserebellar Kanamalar İçin Öneriler .....                                                                                                                              | 233 |
| Akut İskemik İnme Hastaları İçin Öneriler .....                                                                                                                                          | 253 |





# Anevrizmal Subaraknoid Kanama İçin Öneriler

Dr. Tolga GEDİZ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'subarachnoid hemorrhage', 'aneurysmal subarachnoid hemorrhage', 'cerebral vasospasm', 'intracranial aneurysm', 'cerebral aneurysm', 'neurovascular surgery' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirmeye sonucunda anevrizmal subaraknoid kanamalar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

- \* American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) 2012 (59)
- \* European Stroke Organization (ESO) 2013 (312)
- \* Japanese Society on Surgery for Cerebral Stroke (JSS-CS) 2012 (57)
- \* Korean Society of Cerebrovascular Surgeons and Korean Academy of Rehabilitation Medicine 2018 (53).

Bu rehberler arasından en güncel olanı, diğer rehberlerin önerilerini de paylaşması ve uygun metodolojisi nedeniyle Kore menşeli rehber olarak seçilmiş ve kullanılmasına karar verilmiştir.

Anevrizmal subaraknoid kanama yönetimi ile ilgili alt başlıklarda, hem seçilen rehberin önerileri hem de varsa diğer rehberlerin önerileri belirtilmiş, kanıt bölümünde ilgili önerileri destekleyen yayınlara yer verilmiştir.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## ■ RİSK FAKTÖRLERİ

Çalışan yaş popülasyonunda, tüm yaşam boyunca kanamamış anevrizmaların yaklaşık % 30'u kanar (169). Risk faktörleri anevrizmanın yapısına, büyümesine ve rüptüre olmasına bağlı sınıflandırılabilir. Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) için bağımsız ve önenebilir risk faktörleri tütün ve alkol kullanımı ile hipertansiyondur (35, 88, 145, 165).

## Öneriler

1. Tütün kullanımından kaçınmak aSAK riskini azaltmak için önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri**).
2. Hipertansiyon tedavisi, aSAK riskini azaltmak için önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri/B**).
3. Yoğun alkol kullanımından kaçınmak, aSAK riskini azaltmak için uygundur (**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri/B**).
4. Anevrizma rüptür riski tartışıldığında, anevrizmanın yeri, büyüklüğü, hastanın yaşı ve hastanın sağlık durumunun göz önüne alınması uygundur (**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri/B**).
5. İki ya da daha fazla aile üyesinde aSAK gelişen kişilerde, hayatları boyu yüksek derecede anevrizma veya aSAK gelişme riski olduğundan, bir görüntüleme testi yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri**).

**Kanıt:** Tütün kullanımının, aSAK için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (88).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### AHA/ASA (2012) (59)

1. İskemik inme, intraserebral kanama ile kardiyak, renal ve diğer son organ hasarlanmalarının önlenmesi için, yüksek kan basıncının antihipertansif ilaçlarla tedavisi tavsiye edilir (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).
2. Hipertansiyon tedavi edilmelidir. Bu tedavi anevrizmal subaraknoid kanama riskini azaltabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
3. Anevrizmal SAK riskini azaltmak için, tütün ve alkol kullanımından kaçınılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
4. Anevrizmanın rüptüre olma riski tartışılırken, anevrizmanın büyüklüğü, yeri ile hastanın yaşı ve sağlık durumuna ek olarak anevrizmanın morfolojisi ve hemodinamik karakterleri de hesaba katılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

5. Sebze ağırlıklı diyet, aSAK riskini azaltabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
6. Ailesel aSAK (en azından bir birinci derece yakınında) öyküsü olanlar için, non invaziv bir görüntüleme önerilebilir. Ancak bu görüntülemenin risk ya da yararları için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
7. Anevrizma tedavisi sonrası yeniden tedavi gerektirebilecek remnant ya da nüks saptanabilmesi için, genellikle serebrovasküler görüntüleme yapılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

#### ESO (2013) (312)

1. Sadece bir adet birinci derece yakınında aSAK öyküsü olanlara genellikle görüntüleme önerilmez.
2. Eğer 2 veya daha fazla birinci derece yakınında aSAK öyküsü varsa, diğer yakınların yaşam süreleri göz önüne alınıp görüntüleme önerilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/C**).

#### JSSC (2012) (57)

1. Hipertansiyonun kontrolü ve sigara kullanımının bırakılması SAK riskinin azaltır (**Güçlü öneri/A**).
2. Psikolojik gerginlik ile SAK insidansı arasındaki korelasyon sonuçları değişkenlik göstermektedir (**Zayıf öneri/C1**).
3. Anevrizmal SAK geçiren hastanın, 1. derece yakınlarında anevrizma görülme sıklığı görece yüksektir (**Güçlü öneri/A**).

### ■ TANI

#### Derecelendirme

Anevrizmal SAK prognozunda önemli risk faktörleri; hastanın başlangıçtaki nörolojik durumu, yaşı ve kanama miktarıdır. Hekimler arası iletişim ve aSAK'lı hastanın prognozunu belirlemede konsolide bir derecelendirme sistemi gereklidir.

#### Öneriler

1. Anevrizmal SAK'lı hastaların ilk nörolojik değerlendirmesi prognozu tahmin etmek için yararlıdır ve bunun için GKS'ye dayalı bir ölçek olan modifiye WFNS ölçeği önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** İyi bilinen Hunt-Hess ölçeği SAK hastalarını başlangıçtaki nörolojik durumlarına göre 5 kategoriye ayırmaktadır (135). Ancak, Hunt-Hess ölçeğinin, nöro-

lojik durumun tanımlanmasındaki yeterliliği tartışmalıdır (192) (Tablo 1). WFNS komitesi SAK hastasının başlangıç durumunun tespitinde GKS ve fokal nörolojik defisite dayanarak 5 seviyeye ayırdığı bir derecelendirme sistemini önermektedir (358). Ancak, WFNS sistemi de cut-off noktasının sadece fikir birliğine dayalı olması ve analitik bir veri içermemesi nedeniyle tartışmalıdır. Sadece GKS'na dayalı olan ve yeni önerilen PAASH derecelendirme sisteminde ardışık kategoriler 6 aydaki önemli ölçüde farklı klinik iyileşmeleri göstermektedir (242). WFNS ve PAASH ölçeklerini karşılaştıran bir çalışma her iki ölçeğin de iyi bir prognostik değere sahip olduğunu göstermesine karşın, evrelemesi ve kötü prognoz derecelendirmesi daha orantılı bir şekilde artış gösterdiğinden PAASH ölçeği daha tercih edilen olmuştur (333) (Tablo 2). GKS 13 ve 14 puanları farklı iki derece olarak belirleyen Modifiye WFNS ölçeği 2015 yılında WFNS komitesi tarafından önerilmiştir (288) (Tablo 3).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizmal SAK'ın başlangıçtaki klinik ciddiyeti, basit geçerli ölçekler (Hunt ve Hess, WFNS) kullanılarak hızlıca belirlenmelidir. Çünkü aSAK sonrası tedavinin en kullanışlı göstergesidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

#### ESO (2013) (312)

1. Anevrizmal SAK hastalarının başlangıç değerlendirmeleri ve buna bağlı olarak klinik durumlarının derecelendirmeleri Glasgow Koma Ölçeği'ne dayanan ölçeklerle yapılması önerilir. WFNS Ölçeği'nden biraz daha iyi olan The Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (PAASH) ölçeği de sıklıkla kullanılmaktadır (**Kanıt düzeyi düşük/ III, Zayıf öneri/C**).

#### JSSC (2012) (57)

1. Uzmanlar tarafından yapılan tedavi kadar, erken ve uygun tanı konulması da esastır (**Güçlü öneri/A**).

#### Tanı Araçları

Doğru bir tanı, ilk değerlendirmenin temelidir. Ani ve şiddetli baş ağrısı, bilinçte bozulma veya nörolojik defisit olduğunda, SAK tanısının konulması ve rüptüre anevrizmanın yerinin saptanması, uygun tedavi planının belirlenmesi ve prognoz tahmini için önemlidir.

#### Öneriler

1. Ani, şiddetli baş ağrısı veya birlikte nörolojik defisit ile başvuran hastada, beyin BT çekilmesi öneri-

Tablo 1. Hunt ve Hess SAK Sınıflaması

| Sınıf (Grade) | Kriter                                                                                                 |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0             | Rüptüre olmamış anevrizma                                                                              |
| 1             | Asemptomatik veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği                                            |
| 2             | Orta-ciddi derecede baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik defisit yok (kraniyal sinir paralizi dışında) |
| 3             | Uykuya meyil, konfüzyon, orta derecede fokal nörolojik defisit                                         |
| 4             | Stupor, orta derecede veya ciddi hemiparezi, erken deserebrasyon, vejetatif bozukluk                   |
| 5             | Derin koma, deserebrasyon                                                                              |

Tablo 2. Evreleme kriterleri ve sonuçlar ile ilişkiyi gösteren İki SAK evreleme ölçeği (WFNS ve PAASH).

| Sistem | Evre | Kriterler                      | Kötü Sonuca Yatkın Olan<br>Hasta Yüzdesi | Kötü Sonuç İçin Or T |
|--------|------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------|
| WFNS   | I    | GKS 15                         | %14,8                                    | Referans             |
|        | II   | GKS 13-14<br>Fokal Defisit Yok | %29,4                                    | 2.3                  |
|        | III  | GKS 13-14<br>Fokal Defisit     | %52,6                                    | 6.1                  |
|        | IV   | GKS 7-12                       | %58,3                                    | 7.7                  |
|        | V    | GKS 3-6                        | %92,7                                    | 69                   |
| PAASH  | I    | GKS 15                         | %14,8                                    | Referans             |
|        | II   | GKS 11-14                      | %41,3                                    | 3.9                  |
|        | III  | GKS 8-10                       | %74,4                                    | 16                   |
|        | IV   | GKS 4-7                        | %84,7                                    | 30                   |
|        | V    | GKS 3                          | %93,9                                    | 84                   |

Tablo 3. Modifiye WFNS Ölçeği

|               | Evre | Kriterler |
|---------------|------|-----------|
| MODİFİYE WFNS | I    | GKS 15    |
|               | II   | GKS 14    |
|               | III  | GKS 13    |
|               | IV   | GKS 7-12  |
|               | V    | GKS 3-6   |

lir. Nörolojik defisiti olmayan hastalar, eğer 40 yaş üzerinde ise, boyun ağrısı ve ense sertliği varsa, bilinç kaybı gelişmişse, aktivite sırasında oluşan ani ve şimşek çakması şeklinde bir baş ağrısı tarifleniyorsa, beyin BT çekilmesi yine önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

- Kontrastsız BT'de SAK tam olarak ayırt edilemediğinde, anevrizma varlığını saptamak için BT anjiyografi yapılabilir. Tanısal olarak beyin BT ve BT anjiyografinin yetersiz kaldığı durumlarda lomber ponksiyon

önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

- Subaraknoid kanama tanısı konulduğunda doğru tedavi planlaması yapılabilmesi için DSA önerilir. Ancak yeni gelişen çoklu dedektörlü BT anjiyografi, DSA'ya ek olarak ya da DSA'nın uygun olmadığı seçilmiş hastalarda kullanılabilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
- Yaygın SAK'ı olup ta ilk BT anjiyografi ya da DSA'sında anevrizma saptanmayan hastalara, geç dönemde tekrar DSA önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Ani, şiddetli baş ağrısı, aSAK'ta görülen tipik bir yakınmadır ve hastaların yaklaşık %80'i hayatındaki en kötü ağrı olarak tarifler (21). Ağrı aniden başlar ve kısa sürede çok şiddetlenir. Hastaların %10-43'ü, anevrizmanın rüptüründen önce nöbetçi ya da uyarıcı bir baş ağrısı tarif ederler (64, 254). Bu nedenle klinik olarak aSAK'tan şüphelenildiğinde, SAK tespiti için bir krani-



yal BT çekmek en iyi yöntemdir (83, 84, 139, 171). Acil servise ani başlayan şiddetli baş ağrısı ile başvuran hastalar uyanık olduğunda ya da nörolojik defisit saptanmadığında yaklaşık olarak %5,4'ünde SAK tanısının atlandığı bildirilmiştir. Ottawa SAK kurallarına göre, 40 yaşın üzerinde, ense sertliği veya ağrı yakınması varlığında, bilinç kaybı olduğunda, aktivite sırasında başlayan baş ağrısı öyküsünde, bir saat içinde pik seviyesine ulaşan şimşek çakması baş ağrısı varlığında, fizik muayenede boyun fleksiyonunda kısıtlılık saptanan kişilere kraniyal BT çekilmelidir (23, 249, 250).

Subaraknoid kanama sonrası, ilk 3 günde yapılan kontrastsız kraniyal BT'nin SAK tanısında neredeyse %100 sensitivitesi mevcuttur. Ancak 5.-7. günlerden sonra yanlış negatiflik riski nedeniyle lomber ponksiyon yapmak gerekebilir (60). Kliniğin olduğu ilk 4 gün içinde yapılacak değişik MR modaliteleri (FLAIR, proton dansite, difüzyon, gradient eko gibi) akut SAK tanımlamasında yararlı olabilir. Her şeye rağmen BT negatif olduğunda, akut SAK'ın tanısında lomber ponksiyon tüm bu MR tekniklerinden daha yararlıdır (90, 161, 206, 208, 302).

Kontrastsız BT ile SAK tanısı konulduğunda, rüptüre anevrizmanın tespiti için BT anjiyografi yapıp tedavi planı ortaya konulabilir. Ancak çapı 3 mm'den küçük anevrizmalar için BT anjiyomun sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle bu anevrizmaların tanısında DSA tercih edilir (74, 213). BT anjiyografi, anevrizma rüptürünü dışlamada yeterli olduğu kabul edildiğinden, tipik perimesensefalik SAK olgularında DSA yapıp yapılmaması konusunda tartışmalar vardır (2, 39, 82, 208). On altı veya 64 kanallı çoklu detektörlü BT anjiyografiler, özellikle çapı 4 mm'den küçük anevrizmaların tanısında tek ya da 4 kanallı detektörlülere göre daha üstündür (215).

Kontrastsız BT'de yaygın SAK görülen ve BT anjiyografi ile anevrizmanın saptanamadığı vakalarda DSA yapılması gerektiği genel olarak kabul edilmektedir. Bir başka görüş ise bilinç kaybı ile gelen SAK hastalarında BT anjiyografi yerine DSA yapılmasıdır (82). Ancak izole perimesensefalik SAK olgularında en az 64 çoklu kanallı BT anjiyografi ile anevrizmal SAK tanısı dışlanabilir.

Yaygın SAK saptanan, kontrastsız BT sonrası ilk yapılan BT angiografi ya da DSA'da anevrizma saptanmayan vakaların %14'ünde, geç dönemde tekrarlanan DSA'lar da küçük anevrizmalar saptanmıştır (2,18). Ancak tekrar yapılacak DSA'nın zamanlaması hâlen tartışmalıdır. Başlangıç BT anjiyografi ya da DSA'sında ve 7. gün yapılan kontrol DSA'sında anevrizma saptanmayan bir grup hastanın, ortalama 34 gün sonra yapılan kontrol BT anjiyografi ya da DSA'larının %8'inde kanamayı açıklayan serebrovasküler lezyon saptanmıştır (69).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizmal SAK, sıklıkla yanlış tanı konulan tıbbi bir acil durumdur. Akut başlangıçlı şiddetli baş ağrısında, aSAK için yüksek derecede şüphe duyulmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Akut tanısal çalışma kontrastsız kraniyal BT ile başlamalıdır. Eğer BT negatif ise, takibinde lomber ponksiyon yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
3. MR (fluid-attenuated inversion recovery, proton density, diffusion-weighted imaging ve gradient echo sekansları) tanı koyduramamış bir BT sonrası tercih edilebilir. Ancak bu durum BOS analizi gerekliliğini ortadan kaldırmaz (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
4. BT anjiyografi, aSAK tanısı konulması aşamasında düşünülebilir. Eğer BT anjiyografi ile bir anevrizma tespit edilirse, anevrizma tedavi şekline karar verilmesine yardım eder. Ancak BT anjiyografi tanı koymada yetersiz kalırsa DSA yapılması hâlâ tavsiye edilir (klasik perimesensefalik aSAK görünümü haricinde) (**Kanıt düzeyi zayıf/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
5. İnvaziv olmayan bir anjiyografi ile tanı konulmuş anevrizma vakaları dışında, anevrizmaların saptanmasında ve tedavinin şeklinin belirlenmesinde 3 boyutlu rotasyonel DSA endikedir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

### ESO (2013) (312)

1. BT/BT anjiyografi ve çoklu sekanslı MR ilk 24 saatte aSAK tanısı konulmasında aynı derecede uygundur (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).
2. BT/BT anjiyografi ve çoklu sekanslı MR/MR anjiyografi altta yatan nedeni gösterebilir.
3. Klinik olarak aSAK'tan şüphelenildiğinde, BT veya MR tanısı doğrulamazsa lomber ponksiyon yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**). Ancak ilk 6-12 saatte gerçek subaraknoid kanama ile travmatik kanamayı ayırmak güç olabilir.
4. Tipik bazal SAK paterni olan ve BT anjiyografi ile kanamanın kaynağı gösterilememiş hastalarda, DSA ile tüm serebral arterlere bakılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).

**JSSC (2012) (57)**

1. Uyarı sızıntısını tanımanın önemi çok büyüktür (**Güçlü öneri/A**)
2. Kanamanın ilk 24 saatinde BT'nin SAK için sensitivitesi %92'dir ve bu oran süre ilerledikçe azalır (**Güçlü öneri/A**).
3. Eğer ani baş ağrısı olan inme hastalarında, diğer fokal nörolojik defisitler olmaksızın ense sertliği ve nöbet varsa yüksek olasılıkla bu bir SAK tablosudur (**Orta derece öneri/B**).
4. BT yorumlanırken bildirilen intraserebral hematoma veya özellikle inferior horn'da olmak üzere ventriküller genişlemenin görülmesi, rüptüre anevrizmanın tek bulgusu olabilir (**Orta derece öneri/B**).
5. Uyarı işaretlerinin varlığına rağmen, başlangıç BT'sinin kanama kaynağı bulamadığı durumlarda ya da başlangıç ve başvuru arasındaki gecikmeye rağmen, klinik olarak güçlü SAK şüphesinin olduğu durumlarda tanışal lomber ponksiyon yapılmalıdır (**Güçlü öneri/A**).
6. Gelişmiş MR teknikleri (gradient echo T2 veya fluid attenuated inversion recovery) özellikle subakut ve kronik dönemlerde SAK tanısı konulmasına yardımcı olur (**Orta derece öneri/B**).
7. Subaraknoid kanama tanısı konulunca, hemen intrakraniyal anevrizma araştırması için konvansiyonel serebral anjiyografi ya da DSA yapılmalıdır (**Güçlü öneri/A**).
8. Her ne kadar bazen BT ile rüptüre anevrizmanın yeri saptanabilir de, eşlik edebilecek olası kanamamış anevrizma varlığından ötürü tüm beyin damarlarının DSA ile görüntülenmesi önerilir (**Güçlü öneri/A**).
9. İlk değerlendirmede kanamanın kaynağı belirlenememişse, yeniden değerlendirme örneğin tekrar anjiyografi önerilir (**Orta derece öneri/B**).
10. İlk anjiyografide anevrizma saptanmayan perimezensefalik kanaması olan hastalar olumlu sonuç olarak kabul edilirler ve tekrar anjiyografi yapılması gerekmez (**Orta derece öneri/B**).
11. BT anjiyografi ile her ne kadar 2 mm altındaki anevrizmaların tespit edilmesi güç olsa da, anevrizma etrafındaki damarların 3 boyutlu yapısının değerlendirilebilmesi açısından oldukça yararlı bir görüntüleme yöntemidir (**Orta derece öneri/B**).
12. MR anjiyografi, konvansiyonel anjiyografi ile karşılaştırılabilir derecede sensitif olması ve daha az in-

vaziv olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (**Orta derece öneri/B**).

**■ BAŞLANGIÇ YÖNETİMİ**

**Yoğun Bakım Ünitesi Bakımı**

Subaraknoid kanama hastalarında başlangıç tedavisinin amacı, tekrar kanamanın önlenmesi, nörolojik durumun stabilize edilmesidir. Bundan dolayı hastalar yoğun bakım ünitesi ya da inme ünitesine alınmalıdır.

**Öneriler**

1. Anevrizmal SAK'lı hastaların özelleşmiş bir yoğun bakım ünitesine yatırılması uygundur (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Eğer bir merkezin özelleşmiş yoğun bakım ünitesi yoksa, hastanın erkenden uygun bir merkeze transferi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anevrizmal SAK'lı hastaların yüksek hacimli hastanelerde tedavi edilmesi hâlinde, prognozlarının daha iyi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (214, 289). Bu merkezlerin karakteristik özellikleri; özelleşmiş yoğun bakım ünitelerinin ve farklı disiplinlerden oluşan ekiplerinin olmasıdır. Bu nedenle aSAK'lı hastaların tedavisinde özel bir yoğun bakım ünitesi ve özel bir ekip gereklidir.

**Diğer Rehberlerin Önerileri**

**JSSC (2012) (57)**

1. Özellikleri yeterli olmayan sağlık merkezine başvuran hastanın, uygun referans merkezine transferi sağlanmalıdır. Transfer sırasında kan basıncının kontrolü, analjezi ve sedasyon gerekir. Bu nedenle hasta durumunda oluşabilecek herhangi bir değişikliğe müdahale edilebilecek şekilde transfer edilmelidir (**Orta derece öneri/B**).

**Yatak İstirahati**

Rüptüre anevrizmayı kapatmadan önce yapılacak en önemli şey yeniden kanamayı engellemek ve hastanın nörolojik durumunu stabilize etmektir. Bu nedenle anevrizmanın tedavisi öncesi hastanın hareketlerinin kısıtlanması ve yatak istirahati gerekebilir.

**Öneriler**

1. Anevrizmal SAK'lı hastalarda yatak istirahati ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması önerilir (**Zayıf öneri/iyi klinik uygulama/GCP /uzman konsensusu**).

**Kanıt:** 2019 yılındaki Cochrane veri tabanına göre aktivite kısıtlaması ve yatak istirahatinin gerekli olduğuna dair bir mevcut kanıt yoktur. Buna karşın muhtemelen yaratabileceği arteriyel basınç değişiklikleri düşünülerek, yapılan klinik rehberler ve pratik uygulamalarda fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve sürekli yoğun bakım önerilmektedir.

#### Diğer rehberlerin önerileri

##### ESO (2003) (312)

1. Kafa içi basıncı artışından kaçınmak için hasta yatırılmalı, anevrizma kapatılmadan önce antiemetikler, laksatifler ve analjezikler verilmelidir (**Zayıf öneri/GCP/konsensus**).

##### JSSC (2012) (57)

1. Subaraknoid kanamanın hemen sonrasında hastaya yatak istirahati verilmesi ve invaziv test ya da girişimlerden kaçınılması önerilir (**Orta derece öneri/B**).
2. Yatak istirahati, cerrahi ve antihipertansif tedavi ile kıyaslandığında, SAK sonrası tekrar kanamanın engellenmesinde yeterli değildir (**Orta derece öneri/B**).

#### Diyet, Antiemetikler ve Laksatifler

Anevrizmal SAK'lı hastalar artmış intrakraniyal basınç ve dural irritasyona bağlı genellikle bulantı ve kusma yakınmaları ile başvururlar. Bunun yanında hasta invaziv müdahaleler ve genel anestezi altında anevrizma tedavisi öncesinde aç olmalıdır.

#### Öneriler

1. Anevrizmanın genel anestezi altında tedavisi veya diğer cerrahi girişimler için açlık gereklidir (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Bulantı, kusma veya kabızlık kafa içi basıncı artırabilir ve tekrar kanamaya sebep olabileceğinden antiemetikler ve laksatifler gereklidir (**Zayıf öneri/GCP**).

**Kanıt:** Mevcut bir kanıt yok ancak, hafif diyet, antiemetikler ve laksatifler uzun süredir klinik kullanımdadır.

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### ESO (2013) (312)

1. Anevrizma tedavisi öncesi kafa içi basıncı artışından kaçınmak için hastaya yatak istirahati uygulanmalı, antiemetikler, laksatifler ve analjezikler verilmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).

#### Ağrı Kontrolü

Anevrizmal SAK'lı hastalar genellikle artmış kafa içi basıncı ve dural irritasyona bağlı ciddi baş ağrısı yakınması ile başvururlar. Yoğun baş ağrısı kafa içi basıncı ve kan basıncı artışı ile şiddetlenebilir, bu yüzden anevrizma tedavisi öncesi baş ağrısı kontrol edilmelidir.

#### Öneriler

1. Anevrizma tedavisi öncesinde baş ağrısı tolere edilemeyecek düzeyde ise, analjezik uygulaması düşünülmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).

**Kanıt:** Ağrı kontrolünün hastanın prognozu ve kanamanın önlenmesi ile ilgili olduğuna dair mevcut kanıt olmamasına rağmen, klinik olarak gerekli olduğu kabul edilir.

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### ESO (2003) (312)

1. Kafa içi basınç artışından kaçınmak için hastaya yatak istirahati uygulanmalı, anevrizma tedavisi öncesi antiemetikler, laksatifler ve analjezikler verilmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).

##### JSSC (2012) (57)

1. Yeterli analjezi ve sedasyonun yanı sıra agresif antihipertansif tedavi de kanamanın engellenmesi için gereklidir (**Güçlü öneri/A**).

#### Serum Glukozu Kontrolü

Daha önce diabetes mellitus öyküsü olmayan aSAK'lı hastaların yaklaşık 1/3'ünde, hastanın prognozu ile ilişkili olan glukoz metabolizmasında bir bozukluk gelişir.

#### Öneriler

1. 200 mg/dl'nin üzerindeki hiperglisemi, glukoz düzeyi normal sınırlarda kalacak şekilde hipoglisemiye yol açmadan kontrol edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/IIb, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anevrizmal SAK'lı hastalarda hipergliseminin, hastanın başlangıç durumu ve uzun dönem prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (13, 27, 56, 80, 96, 122, 149, 176, 185, 189, 211). Ancak mevcut kanıtlar yetersizdir.

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### ESO (2003) (312)

1. 10 nmol/l (180 mg/dl)'ün üzerindeki hiperglisemi tedavi edilmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).

## Osmotik Tedavi

Anevrizmal SAK sonrası ilk kafa içi basıncı artışı; kanamanın kendisi, beyin ödemi, hidrocefali veya başlangıçtaki beyin hasarından kaynaklanır. Artmış kafa içi basıncı nörolojik olarak kötüleşmeye yol açar. Bu da mortaliteyi ve morbiditeyi artırır.

## Öneriler

1. Nörolojik durumu, kafa içi basıncı artışından dolayı istikrarlı olmayan hastalarda anevrizma tedavisi öncesi osmotik tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Subaraknoid kanamada mannitol'un etkisini gösteren bir veri yoktur. Ancak hipertonic salin'in etkisi ve güvenliliğini gösteren birkaç rapor mevcuttur. Kötü dereceli aSAK'lı hastalarda bolus olarak verilen %7,2 ve %23,5'luk salin, serebral dolaşımı restore etmiş ve klinik iyileşme sağlamıştır (3, 26, 326, 327). Ancak sadece birkaç küçük ölçekli ve karşılaştırma yapılmamış kohort çalışması dışında osmotik tedavinin yararlı olduğunu gösteren çalışma olmadığı için bir sonuca varmak zordur. Kanıtlar zayıftır.

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### JSSC (2012) (57)

1. Artmış kafa içi basıncında hiperosmotik diüretikler önerilir (**Zayıf öneri/C1**).

## Ateş Kontrolü

Anevrizmal SAK'lı hastaların %40-70'inde ateş görülür. Ateş, küçük bir kanaması olan hastalara göre büyük kanaması ve ventrikül içi kanaması olanlarda daha sık görülür.

## Öneriler

1. Ateş, aSAK'lı hastalarda sıklıkla gözlenir. Eğer sebat ederse, ilaçlarla kontrol edilmesi uygundur (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Yüzey veya endovasküler hedefli ısı tedavileri, sadece artmış kafa içi basıncında veya diğer belirli endikasyonlarda kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Ateş, aSAK için bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilir. Ancak bu retrospektif çalışmalara dayanarak söylenir ve hâlen ateş, enfeksiyon, nöronal hasar konularında prospektif bir çalışma yoktur. Anti-piretik ilaçlar ilk basamak tedavisi olarak uygulanabilirler. Yüzey ve endovasküler hedefli ısı tedavi yöntemleri gibi yeni gelişen tedavilerin ateş kontrolünde daha etkili

olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (48,72). Ancak bu tür tedaviler kolaylıkla titreme nöbeti gibi istenmeyen durumlara yol açabilirler. Yoğun ateş kontrolünün, aSAK'lı hastaların prognozunda yardımcı olup olmadığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Öneriler serebral metabolizma düşünülerek yapılmaktadır.

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizmal SAK'ın akut fazında standart ya da gelişmiş ısı modülasyon sistemleri kullanılıp normotermi hedeflenerek agresif ısı tedavisi yapılması uygundur (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

### ESO (2003) (312)

1. Artmış vücut sıcaklığı, tıbbi ve fiziki olarak tedavi edilmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).

## ■ TEKRAR KANAMANIN ÖNLENMESİ

### Tıbbi Tedavi

Anevrizmal SAK'lı hastalarda tekrar kanama, ölümcül komplikasyonları ve çok kötü prognozu olan majör bir problemdir. Tekrar kanamaların çoğu ilk 24 saat içinde özellikle kanamadan sonraki 2-12 saat içinde olur (101, 128, 154, 229, 238).

## Öneriler

1. Cerrahi kliplleme ya da endovasküler koilleme yapıldıktan sonra sistolik kan basıncının 160 mmHg'nin altında tutulması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Tekrar kanamayı engellemek için hedeflenen kan basıncı düzeyi henüz tam olarak belirlenememiştir. Ancak serebral perfüzyon basıncının sağlanması için ortalama arteriyel kan basıncının en azından 90 mmHg'nin üzerinde tutulması gereklidir (**Zayıf öneri/GCP**).

**Kanıt:** Tekrar kanama riskini artıran olası nedenler; intraserebral ve/veya intraventriküler kanama varlığı, hasta kabulünde hiperglisemi saptanması, düşük GKS veya büyük Hunt-Hess skoru, büyük boyutlu anevrizma ve kan basıncının 160 mmHg'den yüksek olmasıdır (9, 58, 98, 114, 207). Arteriyel basınç ve hiperglisemi gibi kontrol edilebilir risklerin iyi yönetilmesi ve en uygun zamanda anevrizmanın kapatılması önerilir.

Antifibrinolitik ajanlar tekrar kanama riskini azaltabilir (278). Ancak kullanımı, venöz tromboz riskini artırdığı için tartışmalıdır (16,93,99,310).



**Diğer Rehberlerin Önerileri****AHA/ASA (2012) (59)**

1. Anevrizmal SAK'ın belirtilerinin başlangıcından, anevrizma tedavisine dek olan süreçte kan basıncı titre edilebilir ajanlar kullanılarak ve inme, hipertansiyona bağlı tekrar kanama riskleri ile serebral perfüzyon basıncının devamlılığı göz önüne alınarak kontrol edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Tekrar kanama riskini azaltmak için yapılacak kan basıncı kontrolünün ölçüsü henüz tam olarak belirlenmemiştir ancak sistolik basınç 160 mmHg'nin altında olmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/II**).
3. Anevrizmanın kapatılmasının kaçınılmaz olarak gecikeceği hastalarda eğer bir kontrendikasyon yoksa, kısa süreli aminokaproik asit verilmesi anevrizmanın tekrar kanama riskini azaltabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

**ESO (2013) (312)**

1. Koil ya da kliplene yapılana kadar sistolik kan basıncı 180 mmHg'nin altında tutulmalıdır. Bu durum sadece analjezik ve nimodipin kullanılması ile sağlanabilir (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Eğer bu ilaçların kullanılmasına rağmen sistolik kan basıncı hâlen yüksek seyrederse, basıncın daha da düşürülmesi için müdahale edilmelidir (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).
3. Eğer kan basıncı düşürülürse, ortalama arteriyel kan basıncı en azından 90 mmHg'nin üzerinde tutulmalıdır (**Zayıf öneri/GCP**).

**JSSC (2012) (57)**

1. Anevrizmal SAK bulguları gelişmesinin hemen sonrasında yatak istirahati verilmesi ve invaziv test ya da girişimlerden kaçınılması önerilir (**Orta derece öneri/B**).
2. Tekrar kanamanın engellenmesi için yeterli analjezi ve sedasyon ile birlikte agresif antihipertansif tedavi gereklidir (**Güçlü öneri/A**).
3. Antihipertansiflerin dikkatli reçete edilmesi gereklidir (**Orta derece öneri/B**).
4. Antifibrinolitik tedavi, tekrar kanama riskini azaltmaya meyilli ise de artmış serebral iskemi oranı ile tedavideki faydalarını boşa çıkarmaktadır (**Orta derece öneri/B**).

5. Akut dönemdeki tekrar kanama ile ilişkili faktörler; klinik tablo, hipertansiyon (sistolik basıncın 200 mmHg'nin üzerinde olması), kanamadan sonraki ilk 6 saatte yapılan serebral anjiyografi, intraventriküler kanama, hidrosefali ve ventriküler drenaj takılmasıdır (**Orta derece öneri/B**).
6. Kronik dönemdeki (1 ay sonra) tekrar kanama ile ilgili risk faktörleri; anevrizmanın yeri ve hipertansiyondur (**Orta derece öneri/B**).
7. Dissekan anevrizmalara bağlı gelişen SAK olgularında, cerrahi tedavi ve konservatif tedavi uygulananlar arasında iyileşme açısından bir fark saptanmamıştır (**Zayıf öneri/C1**).
8. İntraoperatif rüptür riskini azaltmak için bazen hipotansif tedavi yapılabilir (**Orta derece öneri/B**).

**Tedavinin Zamanlaması**

SAK'ın doğal klinik seyri kötüdür. Bu nedenle yoğun bir tedavi gerektirir. Yüksek yoğunluklu merkezler, acil durumlara her zaman hazırlıklı olmalıdır, ancak merkezlerin durumlarına bağlı olarak, acil uygulanan tedaviler pek de sık değildir. Tedavideki en önemli işlemlerden biri cerrahi ya da endovasküler kararı verilmesi, diğeri tedavinin zamanlamasıdır ki bu kararlar hastaya, hastalığa ve hastaneye özgü faktörler dikkate alınarak verilmelidir.

**Öneriler**

1. Rüptüre olmuş anevrizma, eğer tedaviye bir engel yoksa tekrar kanama riskini önlemek için ilk kanamadan sonraki 24-72 saatte tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anevrizmal SAK'lı hastalarda ilk kanamayı takiben birkaç saat içerisinde yaklaşık %15 oranında tekrar kanama riski vardır (238). İlk gün sonrası tekrar kanamanın kümülatif riski yaklaşık %40, mortalite oranı yaklaşık %40'tır. Sonrasında ilk kanamayı takiben 4. haftadan sonra yıllık %3 oranında tekrar kanama riski azalır (127). Birçok diğer çalışma da tekrar kanama riskinin ilk hafta en yüksek olduğunu ve ilk kanamayı takiben 3. haftadan sonra hızla azaldığını bildirmiştir (124, 154, 351). Yeniden kanamanın yüksek mortalite riski nedeniyle baskın görüş daha önceleri tercih edilen 7. günden sonra yapılan geç tedavi yerine ilk 3 günde yapılacak erken tedavi yönündedir (65,155). Bununla beraber tekrar kanamanın, sıklıkla kanamadan sonraki ilk 24 saatte olması nedeniyle, ilk 24 saatte derhal tedaviyi tercih eden merkez sayısı artmakta ve bu erken tedavi ile tatmin edici sonuçlar bildirilmektedir (182, 195, 244, 246). Dahası geç serebral iskemi riski, erken tedavi edilen grupta daha düşüktür (77).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizmal SAK sonrası anevrizmanın tekrar kanama riskinin azaltılması için rüptüre anevrizmanın cerrahi olarak kliplenmesi veya endovasküler olarak koillenmesi hastaların çoğunluğunda, mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

#### ESO (2013) (312)

1. Tekrar kanama riskinin azaltılması için anevrizma, lojistik ve teknik olarak uygun olan en kısa süre içerisinde tedavi edilmelidir. Eğer mümkünse en azından bulguların olduğu andan itibaren ilk 72 saat içerisinde tedavi yapılması hedeflenmelidir.
2. Bu karar evrelemeye bağlı olmamalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Zayıf öneri/C**).

#### JSSC (2012) (57)

1. Tekrar kanamaya karşı alınan tedbirler çok önemlidir (**Güçlü öneri/A**).
2. Düşük dereceli olgularda (grade I-III), tekrar kanamayı önlemek için bulguların olduğu andan itibaren ilk 72 saat içinde tedavi uygulanmalıdır (ileri yaş, sistemik komplikasyonlar ve tedavideki diğer güçlükler dışında) (**Zayıf öneri/C1**).
3. Göreceli ciddi olarak değerlendirilen olgularda (grade IV), yeniden kanamayı önleyici girişimlerin endikasyonu hastanın yaşı, anevrizmanın yeri gibi faktörlere bakılarak konulmalıdır (**Zayıf öneri/C1**).
4. Çok ciddi olgularda (grade V), yeniden kanamaya yönelik girişimler prensip olarak akut dönemde uygulanmaz. Yine de yüksek dereceli olgularda yeniden kanama riskinin belirgin yüksek olması nedeniyle, çok ciddi olgularda da akut dönemde cerrahi uygulandığı bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
5. İlimli ya da az ciddi olarak değerlendirilen olgularda, serebral vazospazm gelişme sıklığı daha düşüktür ve erken cerrahiye takiben iyileşme oranları daha iyidir (**Güçlü öneri/A**).
6. İntraserebral hematoma eşlik ettiği orta serebral arter anevrizması kanamalarında, erken cerrahi daha iyi sonuçlar verebilir (**Orta derece öneri/B**).
7. Vertebral arter disseksiyonuna bağlı gelişen SAK olgularında aynı gün olan tekrar kanama sıklığı daha fazladır ve erken cerrahi sonrası iyileşme daha iyidir (**Orta derece öneri/B**).

8. İlk kanamanın olduğu andan 72 saatten daha fazla süre sonra değerlendirilen hastalarda, kanama riskinin azaltılması için uygulanacak girişimler, geç serebral vazospazm döneminden sonra değerlendirilmelidir (elektif cerrahi) (**Orta derece öneri/B**).
9. Hem iskemik hem de hemorajik komplikasyonların riskleri, ilk kanamayı takip eden 10. günden sonra yapılacak cerrahi ile en aza indirilebilir (**Zayıf öneri/C1**).

### Cerrahi Kliplleme ve Endovasküler Koilleme

Anevrizmal SAK'lı hastalarda yeniden kanamanın önlenmesi için en önemli tedavi yöntemleri cerrahi kliplleme ve endovasküler koillemedir. Tedavi yöntemini belirlemede hastaya, hastalığa ve merkeze bağlı faktörlerin (örneğin merkezin tedavi sonuçları gibi) dikkate alınması uygundur.

#### Öneriler

1. Rüptüre anevrizmaların tedavi modalitesi; hasta, anevrizma ve merkeze bağlı özellikler göz önüne alınıp, serebrovasküler cerrah ve girişimsel radyolog tarafından yapılacak bir fikir alışverişi sonrası belirlenmelidir (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Hem cerrahi kliplleme hem de endovasküler koillemenin yapılabildiği durumlarda, endovasküler koilleme ilk tercih olmalıdır (**Yüksek kanıt düzeyi/Ib, Güçlü öneri/A**). Buna ek olarak, merkezin klinik performansı da göz önüne alınmalıdır. Stent kullanılırken çok dikkatli olunmalı ve diğer bir alternatif tedavinin olmadığı sınırlı vakalarda tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
3. Cerrahi kliplleme şu durumlarda ilk tercih olmalıdır:
  - 40 yaş altı (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).
  - Boşaltılması gereken hematoma varlığı ve dekompresyon gereken durumlar (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
  - Anevrizmaya ait faktörler:
    - Orta serebral arter anevrizmaları (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).
    - Geniş boyunlu/kaideli anevrizmalar (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
    - Dalların çıktığı anevrizmalar (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

4. Endovasküler koilleme şu durumlarda ilk tercih olmalıdır:

- 70 yaş üstü (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).
- WFNS grade IV ve V gibi kötü nörolojik durumdaki hastalar (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
- Anevrizmaya ait faktörler:
  - Posterior dolaşım anevrizmaları (**Kanıt düzeyi orta/IIa, orta derece öneri/B**).
  - Dar boyunlu/kaideli anevrizmalar (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

5. Özellikle endovasküler koilleme sonrası rekanalizasyon riski nedeniyle tedavi sonrası uzun bir dönem takip önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIb, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Guglielmi'nin koillerinin 1991'de piyasaya sunulmasından bu yana, endovasküler koilleme serebral anevrizmaların başlıca tedavi yöntemlerinden biri hâline gelmiştir. Bunun yanı sıra, intraoperatif monitörizasyon ve intraoperatif anjiyografi kullanımı ile cerrahi klipleme sonuçlarında da iyileşmeler oldu (317).

Anevrizmal SAK'lı hastalarda cerrahi klipleme ve endovasküler koillemeyi karşılaştıran pek çok çalışma vardır (168, 210, 219, 221, 222, 309). Koivisto ve arkadaşları, endovasküler koilleme ile cerrahi klipleme arasında klinik iyileşmeler açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir (168). 2002 yılında çok merkezli prospektif ve randomize bir çalışma olan International Subarachnoid Aneurysm Trial'da (ISAT), 1 yıl sonundaki morbidite ve mortalite oranlarının koillenen grupta kliplenen gruba göre belirgin olarak düşük olduğu bildirilmiştir (%23,7'ye %30,6 p=0.0019) (219). ISAT'ın orta vade sonuçları 2005 yılında yayınlandı ve mortalite ve morbidite oranlarının koillenen grupta kliplenen gruba göre daha düşük olduğu bildirilmiş (%23,5'a %30,9 p=0.0001) (222), ancak bağımsız sağ kalanların oranı, iki grup arasında farklı bulunmamış (kliplenen grupta %82, koillenen grupta %83)(221). 2010 yılındaki ISAT raporunda ise, her iki tedavi sonuçlarının benzer olduğu vurgulanmıştır. Barrow çalışmasında, koillenen grupta kliplenen gruba göre daha iyi 1. yıl sonuçları olduğu gösterilmiş, ancak tedavilerin 3 yıllık klinik sonuçları arasında fark bulunmamıştır (211, 309). Sonuçta bu üç çalışmanın meta analizinde, 1. yılın sonunda koillenen grup daha iyi bulunmuş, ancak 3. yılın sonunda iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (237). Özetle, aSAK'lı hastaların tedavisi için, eğer her iki yöntemin kullanılabilirliği eşit

derecede mümkün ise, ilk tercih olarak endovasküler koilleme düşünülmelidir. Ancak tedavi için son karar merkezin performansına bağlıdır.

Kesin tedavi modalitesinin gücü için, çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Koilleme yapılan grupta, daha yüksek oranda fonksiyonel bağımsızlık saptanmasına karşılık, tekrar kanama oranları, rekürren anevrizma ve yeniden tedavi oranları daha yüksek bulunmuştur(46, 191, 220, 222).

Anevrizma tarafından kraniyal sinir felci geliştiğinde felcin düzelmesi için hızlı dekompresyon anlamlı gözükmemektedir. Meta-analizler cerrahi grupta daha yüksek iyileşme oranları göstermektedir (115,159). Tedavi kararında etkili olabilir.

Serebral anevrizmaların tedavi modalitesinin seçiminde hematom gibi yer kaplayan lezyonun varlığı çok önemlidir. İntraserebral hematom ile aSAK kombine olduğunda cerrahi kliplemenin koillemeye göre daha iyi olduğu konusunda bir görüş birliği vardır (108, 125, 158).

Aynı şekilde tedavi seçiminde, anevrizmanın yeri ve şekli de önemli faktörlerdir. Geniş boyunlu anevrizmalarda, büyük veya dev anevrizmalarda, orta serebral arter anevrizmalarında ve arteriyel dalların çıktığı anevrizmalarda cerrahi klipleme, tercih edilen yöntem olabilir (108, 109, 120, 125, 260, 270).

Tersine endovasküler koilleme ise cerrahi kliplemenin güç olduğu veya cerrahi ve genel anestezinin yüksek riskli olduğu vakalarda ilk tercih edilen yöntemdir (85, 109, 209). Yaşlı hastaların olduğu bir ISAT alt grubunun analizine göre; koillenen grup daha iyi prognoza sahiptir ancak cerrahi klipleme orta serebral arter anevrizmalarında daha üstündür (284). Endovasküler koilleme orta serebral arter anevrizmalarında kolay değildir çünkü anevrizma genellikle geniş boyunludur ve arteriyel dallara sahiptir. Eğer bir anevrizmanın dar bir boynu varsa ve arteriyel dallanması yoksa endovasküler koilleme tatmin edici şekilde etkili olabilir. Hâlâ tedavi modalitesinin seçimi konusunda tartışmalar mevcuttur fakat endovasküler koilleme tıbbi olarak kötü durumdaki hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda (256, 320, 334) ve vazospazm saptanmış hastalarda muhtemelen daha iyidir (37, 334).

Genel olarak posterior dolaşım anevrizmalarında endovasküler koillemenin daha iyi olduğu kabul edilir. Baziler tepe anevrizmalarının endovasküler tedavisinde, mortalite ve kalıcı morbidite %0.9 ve 5.4 bildirilmiştir (38). Cerrahi ve endovasküler karşılaştırmada kötü prognoz koillenen grupta daha düşük (%11-%30) bulunmuştur (197). Paraklinoidal anevrizmaların tedavisinde

her iki grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (14, 132).

Anevrizmal SAK'lı bir hastada çoklu anevrizma saptandığında, eğer mümkünse eş zamanlı yapılacak tedavi, rüptüre anevrizma yerine, yanlış anevrizma seçimini azaltır ve oluşabilecek tekrar kanamayı önler. Endovasküler koilleme, eş zamanlı olarak saptanan çoğu anevrizmayı kabul edilebilir komplikasyon oranları ile, tedavi edebilir (285, 300).

Balon yardımcı koil embolizasyon ile basit koil embolizasyon arasında güvenlik açısından belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (252). Bazı çalışmalar balon yardımcı koillemenin işlem sırasındaki anevrizma rüptür riskini artırdığını bildirir de, diğer çalışmalar balonun kanamayı hemen durdurmaya yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (253). Tersine, stent yardımcı embolizasyon teknik olarak daha üstündür ancak tromboembolizm gibi komplikasyonların oranı daha yüksektir. Bu nedenle rüptüre anevrizmalar için stent kullanımının sınırlandırılması mantıklıdır (30).

Sonuç olarak, endovasküler tedavi kısa dönem sonuçlar için avantajlıdır ve cerrahi tedavi gibi, uygun tedavi seçeneklerinden biridir. En uygun tedavi seçiminde hasta, anevrizma özellikleri ve uygulama ekibi önem taşır.

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AHA/ASA (2012) (59)

1. Mümkün olan en kısa sürede anevrizmanın tamamen kapatılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Anevrizmanın tedavisinin belirlenmesine, hastanın ve anevrizmanın özellikleri göz önüne alınarak bir serebrovasküler cerrahın ve bir endovasküler uzmanının birlikte yapacağı multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Güçlü öneri/I**).
3. Teknik olarak hem kliplenin hem de koillemenin yapılabilirdiği rüptüre olmuş anevrizmalı hastalar için ilk tercih, koilleme olmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/II, Güçlü öneri/I**).
4. Ciddi bir kontrendikasyon olmadığında, rüptüre anevrizma için kliplene ya da koilleme yapılan hastaya kontrol görüntüleme yapılmalıdır (zamanlama ve yöntem hastaya göre değişir). Eğer anevrizmada klinik olarak belirgin remnant varsa ya cerrahi kliplene ya da koilleme ile yeniden tedavi edilmesi için güçlü tavsiyede bulunulmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

5. Cerrahi olarak kliplene yöntemi, geniş (>50 ml) intraserebral hematoma orta serebral arter anevrizmalarında giderek artan oranda önerilmektedir. Endovasküler koilleme ise yaşlı hastalarda (>70 yaş), kötü evredeki hastalarda (WFNS grade IV/V), baziler tepe anevrizmalarında önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
6. Rüptüre anevrizmanın stentlenmesi, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve sadece daha az riskli seçenekler devre dışı kaldığında düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf öneri/III**).

##### ESO (2013) (312)

1. En iyi girişim yöntemine, nöroşirürjiyen ve nöroradyolog arasındaki disiplinler arası diyalog ile tartışılıp karar verilmelidir (**GCP/iyi klinik uygulama**).
2. Bu tartışmaya dayanarak hasta bilgilendirilmeli ve karar verilme işlemine ne zaman uygun olursa dâhil edilmelidir (**GCP**).
3. Anevrizmanın eşit olarak kliplene ya da koilleme yöntemleri ile tedavi edilebildiği durumlarda koilleme tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
4. Genel olarak, kliplene ya da koilleme kararı 3 majör içerik ile ilişkili birkaç faktöre bağlıdır:

**Hasta:** Yaş, komorbidite, intraserebral hematoma varlığı, SAK evresi, anevrizma büyüklüğü, yeri ve yapısı, kollaterallerin durumu (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**İşlem:** Yeterlilik, teknik beceriler ve mevcut imkânlar (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Lojistik:** Disiplinler arası ilişkinin derecesi (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).

5. Anevrizmal SAK'lı hastada cerrahi girişim (kliplene) için öncelikli faktörler: Genç yaş, yer kaplayan intraserebral hematoma (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**), anevrizmaya özgü durumlar:
  - Yer: MCA ve perikallosal arter anevrizmaları (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**) (LOE III; level B),
  - Geniş boyunlu anevrizma (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**),
  - Anevrizma kesesinden doğrudan çıkan arteriyel dalların varlığı (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**),



- Koilleme için uygun olmayan diğer vasküler ve anevrizmal konfigürasyonlar (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).
6. Anevrizmal SAK'lı hastada endovasküler girişim (koilleme) için öncelikli faktörler: 70 yaş üzeri (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**), yer kaplayan intraserebral hematoma olmaması (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**) ve anevrizmaya özgü durumlar:
- Posterior yerleşim
  - Dar boyunlu anevrizma
  - Unilobar şekil (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).
7. Yaşlı hastalar tedaviden dışlanmamalı, hastanın klinik ve fiziksel durumu göz önüne alınarak karar verilmelidir.

#### JSSC (2012) (57)

- Endovasküler tedavi, rüptüre anevrizması olan uygun hastalarda tekrar kanamayı önleyici bir yöntem olarak kabul edilmelidir (**Orta derece öneri/B**).
- Endovasküler tedavi, cerrahi tedavi zor veya cerrahi/genel anestezi riski yüksek olduğunda göz önüne alınmalıdır (**Orta derece öneri/B**).
- Endovasküler tedavi, birden çok anevrizması olan hastaların tek bir seansta tüm anevrizmalarının kapatılmasına olanak vermesinden dolayı avantajlı olabilir (**Zayıf öneri/C1**).
- Endovasküler tedavi, geniş boyunlu veya dev anevrizmalarda tam kapatılamama ve rekanalizasyon sıklığının yüksek olması nedeniyle uygun değildir (**Orta derece öneri/B**).
- Cerrahi tedavi
  - Serebral anevrizmaların direkt cerrahisi için seçilen yöntem, anevrizma boynunun kliplenmesidir (**Güçlü öneri/A**).
  - Coating ya da wrapping sonrası gelişebilecek tekrar kanama sıklığı, kliplenmeden sonrakine göre daha yüksektir ancak konservatif tedavi uygulanan anevrizmalardan daha düşüktür (**Güçlü öneri/A**).
  - İnternal serebral arterin dallanma noktası olmayan yerlerinden gelişen bazı özel anevrizmalarda (blister-like) wrapping yapılan materyalin kliplenmesi önerilmektedir (**Zayıf öneri/C1**).
- Vertebral arterin disseke olduğu vakalarda, tekrar kanamanın önlenmesi için parent arterin proksimal oklüzyonundan çok, trapping önerilmektedir (**Zayıf öneri/C1**).
- Bazı vakalarda endovasküler koilleme sonrası oluşan rekürren anevrizmanın cerrahi olarak kliplenmesinin faydalı olduğu bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
- Özellikle ciddi vakalarda ve yaşlı hastalarda geçici oklüzyon zamanının dikkatli monitörizasyonu gereklidir (**Orta derece öneri/B**).
- Serebral kan akımı ve oksijen saturasyonu monitörizasyonunun iskemik komplikasyonların önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
- Anevrizma boynunun morfolojisi, perforatörlerin dağılımı veya klip pozisyonunun belirlenmesinde cerrahi mikroskop ile güçlük yaşanırsa nöroendoskop veya intraoperatif serebral anjiyografinin faydalı olduğu bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
- Eğer oklüzyon testi pozitif ise, parent arter ligasyonu öncesinde bir arteriyel bypass yapılmalıdır (**Orta derece öneri/B**).
- Endovasküler tedavi (koil ile parent arter oklüzyonu) ve cerrahi bypass gibi kombine tedavilerin faydalı olduğu bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
- Anevrizmal SAK sonrası gelişebilecek sekonder hidrocefaliyi önlemek için yapılan intraoperatif lamina terminalis fenestrasyonu, hidrocefali gelişimini azaltır (**Zayıf öneri/C1**).
- İntraoperatif rüptür riskini azaltmak için, bazen bilinçli olarak hipotansif tedavi yapılır (**Orta derece öneri/B**).

#### 6. Endovasküler tedavi

- Geniş boyunlu anevrizmalarda, endovasküler tedavi sırasındaki koil sarkmasını önlemek için bir balon kateter kullanılabilir ama akut fazda çok dikkat edilmelidir (**Zayıf öneri/C1**).
- İntraarteriyel koil embolizasyon endikasyonları şunlardır (**Zayıf öneri/C1**):
  - Dar boyunlu anevrizma (<4-5 mm)
  - Küçük anevrizma (< 15 mm)
  - Kese/boyun oranı >2

- Yeni kullanılmaya başlanan 3 boyutlu koiller ve balon kullanılarak boyun yeniden modellendirme yöntemlerinin gelişmesi ile koil embolizasyon kullanım endikasyonları genişlemiştir (kese/boyun oranı >2 vakalar da dâhil) (**Zayıf öneri/C1**).
- Eğer perkütan anjiyoplasti veya vasküler dilataşyon yapılırsa vazospazm riskinin yüksek olduğu periyotta bile embolizasyon yapmak mümkündür (**Zayıf öneri/C1**).
- Başlangıç kanamasından sonra erken dönemde endovasküler tedavi yapılması uygundur (**Orta derece öneri/B**).
- Endovasküler tedaviyi takiben oluşabilecek vazospazm riski, kliplleme sonrasıyla aynı ya da daha düşüktür. Buna karşın serebral infarktüs sıklığı belirgin olarak farklı değildir ve sonuç iki yöntem arasında karşılaştırılabilir (**Orta derece öneri/B**).
- Posterior dolaşım anevrizmaları için koil embolizasyon sonuçları ile cerrahi tedavi sonuçlarının karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (**Orta derece öneri/B**).
- Herhangi bir yerdeki anevrizmanın tedavisinin seçiminde, vakaya özgü klinik değerlendirme yapılmalıdır (**Zayıf öneri/C1**).
- Trombozdan dolayı gelişebilecek perioperatif embolik komplikasyonların önlenmesi için antikoagülan/antiplatelet tedavi uygulaması iyi bilinmektedir, ancak henüz standart bir tedavi olarak kabul edilmemektedir (**Zayıf öneri/C1**).
- Kronik dönemdeki rüptüre serebral anevrizmaların tedavisinde antikoagülan/antiplatelet tedavi sıklıkla kullanılır (**Zayıf öneri/C1**).
- İntraoperatif emboli saptanması için transkraniyal doppler ultrasonografi nadiren kullanılır (**Zayıf öneri/C1**).
- Rüptüre bir anevrizmanın akut döneminde yeniden kanamaya yol açabileceği için fibrinolitik tedavi çok dikkatli uygulanmalıdır (**Zayıf öneri/C1**).
- Akut dönemdeki rüptüre bir anevrizmanın embolizasyonu çok dikkatli yapılmalıdır (**Orta derece öneri/B**).
- Tedavi edilen anevrizmaların uygun takip görüntülemelerinin yapılması zorunlu olarak kabul edilir (**Orta derece öneri/B**).

- Trombozun ilerlemesi, rekanalizasyon ve kanama nadir değildir. Bu nedenle koil embolizasyon sonrası periyodik takip gereklidir (**Güçlü öneri/A**).
- 3 mm'den küçük rezidü anevrizma saptanmasında MR anjiyografi yeterliliği DSA'dan daha azdır. Bu nedenle takip görüntüleme yöntemi vakaya göre belirlenmelidir (**Zayıf öneri/C1**).
- Rekanalize anevrizmanın tekrar tedavisi gerekirse, endovasküler ya da açık cerrahi yöntem düşünülmelidir (**Güçlü öneri/A**).
- İnternal karotid arter, vertebral arter anevrizmaları ve dissekan anevrizmalar için parent arter oklüzyonu gerekebilir (**Zayıf öneri/C1**).
- Parent arter oklüzyonu gerekliliği, akut dönemde zor olduğu için vakaya göre dikkatle değerlendirilmelidir (**Zayıf öneri/C1**).
- Oklüzyon testini iyi tolere etmeyen hastalarda bir bypass düşünülmelidir (**Zayıf öneri/C1**).

#### Cerrahi veya Endovasküler Girişim Sırasındaki Anestezi Yönetimi

Rüptüre serebral anevrizması olan hastaların tedavisinde anestezi kritiktir. Uygun kan basıncının, kan şekeri seviyesinin ve vücut ısısının sağlanması ve monitörize edilmesi iyi tedavi sonuçları ve iyi prognoz için önemlidir.

#### Öneriler

1. Rüptüre serebral anevrizmanın cerrahisi sırasında yeterli kan basıncının sağlanması önerilir ve derin hipotansiyondan kaçınılması arzu edilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Rüptüre serebral anevrizmanın cerrahisi sırasında hipergliseminin tedavi edilmesi gerekir ve yeterli glisemik kontrol arzu edilir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, orta derece öneri/B**).
3. İyi preoperatif nörolojik durumu olan rüptüre serebral anevrizmalı hastaların cerrahisi sırasında indüklenmiş hipotermi önerilmez (**Kanıt düzeyi yüksek/Ib, Güçlü öneri/A**).

**Kanıt:** Geçmişte, anevrizmanın intraoperatif tekrar kanamasını önlemek için hipotansiyon indüklenmiştir (86, 102, 130). Ancak hipotansiyonun aşırı indüklenmesi (sistolik kan basıncı <60 mmHg) tıpkı yüksek intraoperatif sistolik kan basıncının kötü prognoz için bir risk faktörü olması gibi erken ya da kronik iskemik yaralanmaya bağlı nörolojik hasarlanma potansiyel riskine sa-

hiptir (51, 130,131). İntraoperatif kan basıncının uygun şekilde yönetilmesinin kısa dönem iyi klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (94). Parent arterin iki dakikadan daha fazla geçici olarak kliplenmesini gerektirecek vakalarda hipertansiyonun sağlanması düşünülebilir ancak bu varsayımın geçerliliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anevrizmal SAK'ı olan beyin hasarlı hastalarda genellikle hiperglisemi mevcuttur. Bunun yanında hiperglisemi, hastanın hastaneye başvuru anındaki klinik evresi ve hastalığın ciddiyeti ile de ilişkilidir (4, 80). Bunun yanında kötü prognostik faktörlerle bağımsız nedensel bir ilişkiye sahiptir (80, 149, 185, 211, 273, 345). İntraoperatif sürekli hipergliseminin varlığının, bilişsel ve nörolojik fonksiyonlarda uzun dönemli olarak azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (247) ve postoperatif glisemik kontrol postoperatif enfeksiyonların sıklığını azaltmaktadır (28). Ancak hipergliseminin agresif olarak kontrolünün prognoz üzerine yararlı etkileri henüz belirsizdir.

Rüptüre serebral anevrizma cerrahisi sırasında hipotermi indüksiyonu (33 °C) göreceli olarak güvenlidir, ancak uygulama öncesinde iyi nörolojik durumdaki hastaların nörolojik sonuçlarının ve mortalitelerinin iyileşmesi üzerinde faydalı değildir (8,129,236, 324).

Kompleks bir anevrizma cerrahisi sırasında, ekstrakorporeal dolaşım altında kardiyak arrest ile birlikte derin hipotermi uygulandığı olguların sonuçları için fikir birliği yoktur (22, 24, 25, 113, 160, 190, 196, 255, 292, 293, 307, 308).

Genel olarak, kraniyotomide uygulanan anestezi prensipleri endovasküler tedavide de uygulanabilir. Endovasküler tedavi için uygulanan anestezi yöntemleri, her klinikte farklılık gösterebilir ancak sedasyon veya genel anestezi tipik seçeneklerdir (141, 183, 205, 257, 336). Bu iki yöntemi karşılaştıran bir çalışma yoktur ancak sedasyon, nörolojik semptomların teyit edilmesi ve kan basıncında küçük değişiklikler yapması nedeniyle kullanışlıdır (67, 153, 336). Buna karşın hastanın hareketlerini minimize ettiği ve bu da görüntü kalitesini artırdığı için sedasyona nazaran genel anestezi tercihi giderek artmaktadır (67, 336).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizma cerrahisi sırasında intraoperatif hipotansiyonun derecesi ve süresinin minimize edilmesi uygundur (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

2. Geçici kliplleme sırasında, farmakolojik stratejiler ve indüklenmiş hipertansiyon için spesifik öneri verebilmek için veriler yetersizdir ancak kullanılmalarının akılcı olduğu durumlar mevcuttur (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
3. Anevrizma cerrahisi sırasında indüklenmiş hipotermi rutin olarak önerilmez ancak seçilmiş vakalarda mantıklı bir seçenek olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/III**).
4. Anevrizma cerrahisi sırasında intraoperatif hipergliseminin önlenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
5. Rüptüre anevrizmaların endovasküler olarak tedavisi sırasında genel anestezi kullanılması, seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/IIa**).

### Geç Serebral İskemi ve Vazospazm Yönetimi

Serebral vazospazm genellikle aSAK'ın başlangıcından sonraki 7.-10. günlerde pik yapar ve 2. haftadan sonra bu risk azalır. Arter daralmasının anjiyografik olarak gösterilebildiği olgularda, geç serebral iskemi veya infarktüs, belirgin bir sebep olmadan hemiparezi, afazi, apraksi, hemianopi ve ihmal gibi nörolojik defisitler ile tanımlanabilir (340). Göreceli olarak büyük damarlar için, vazospazm anjiyografik olarak gösterilse bile, vakaların sadece yaklaşık %50'si nörolojik semptomlar gösterir. Vazospazmın ciddiyeti semptomlarla ilişkilidir ancak radyolojik olarak ciddi vazospazmlı hastalar asemptomatik olabilirler. Buna karşın radyolojik ılımlı vazospazmı olan hastalarda, sadece semptomlar görülmeyp infarktüs te gelişebilir (1). Serebral iskemi ve infarktüsün oluşmasının, distal mikro dolaşım yetersizliği, azalmış kollateral dolaşım, iskemiye hücresel toleransta genetik ve fizyolojik varyasyonlar gibi çok faktöre bağlı olduğu varsayılır (318,354). Vazospazm ile ilişkili olan geç serebral iskemi, aSAK ile ilgili mortalite ve morbiditenin başlıca sebeplerinden biridir ve bu durumun tedavisi oldukça karmaşıktır. Oral nimodipin, övoleminin idamesi, üçlü H tedavisi ve vazodilatatör ya da balon kullanılarak endovasküler tedavi konusunda, önceki rehberlere göre belirgin ilerlemeler olmuştur.

### Öneriler

1. Transkraniyal doppler, vazospazma bağlı geç serebral iskeminin tanısında faydalıdır, BT anjiyografi ve DSA'nın yanı sıra perfüzyon BT'de önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Oral nimodipin, geç serebral iskeminin önlenmesi için kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek/Ia, Güçlü**).

**öneri/A).** Oral nimodipinin uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda alternatif olarak intravenöz olarak verilebilir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B).**

3. Geç serebral iskeminin önlenmesinde, lomber drenaj kullanılabilir (**Kanıt düzeyi yüksek/Ib, Güçlü öneri/A).**
4. Vazospazma bağlı geç serebral iskeminin önlenmesinde profilaktik üçlü H tedavisi önerilmez, ancak övolemi sağlanması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B).**
5. Geç serebral iskeminin oluşmasından sonra, hastanın nörolojik durumuna göre indüklenmiş hipertansiyon önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B).**
6. Diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen ve tekrarlayan geç serebral iske mi için farmakolojik ajanların intravenöz infüzyonu ve balon anjiyoplasti önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B).**

**Kanıt:** Geç serebral iske mi zaman zaman tanıs al zorluklar doğurur. Ardışık nörolojik muayene önemlidir. Ancak kötü klinik dereceli hastaların böylesi testlere duyarlılıkları azalmıştır. Bu nedenle, tanıs al yaklaşımlar eldeki özel klinik durumlara göre belirlenmelidir. Arteriyel daralmayı, perfüzyon anormallikleri ve azalmış serebral oksijenizasyonu gösterebilmek için çeşitli yöntemler kullanılır ve her yöntemin kendine özgü artıları ve eksileri vardır. Arteriyel darlığı gösteren görüntüleme tekniklerine (BT anjiyografi, DSA gibi) göre, düşük perfüzyon alanlarını göstererek geç serebral iskeminin tanısı daha doğru koyabilen yeni perfüzyon görüntüleme teknikleri bildirilmiştir(61, 62, 142, 217, 332, 348). Tekrarlanan radyasyon dozları ve kontrast madde verilmesine rağmen perfüzyon BT hâlen yararlı bir tanı yöntemidir (332).

Etkisi iyi doküman te edilmiş nimodipini birçok rehber önermektedir (5,251). Üç hafta boyunca 4 saat aralıklarla verilen 60 mg oral nimodipin genellikle önerilen standart tedavidir. Yutma güçlüğü olan hastalar ilacın toz formunu almaları önerilir. İntravenöz nimodipinin etkisinin geç serebral iske mi ve vazospazmı önlemede oral ajanlardan farklı olmadığı ve oral preparatın alınmasının güç olduğu durumlarda geçerli bir alternatif olduğu gösterilmiştir (175).

Subaraknoid boşluğa postoperatif olarak kalsiyum kanal blokerleri verilmesinin etkileri tartışmalıdır ve yararları hâlen kanıtlanmamıştır (19,78,156,,202,2

Vazospazm için Statinler, Clazosentan, magnezyum sülfat çok olarak çalışılmış, ancak serebral iske miyi azaltıklarına dair somut delil elde edilmemiştir(76, 79, 105, 164, 199, 200, 202, 259, 269, 343, 352, 355).

Lomber drenajın yararlı etkileri olabilir (6,160).

Geç serebral iskeminin tedavisinde hemodinamik genişletme kullanılabilir. Geleneksel olarak hemodinamik genişletme tedavisi hemodilüsyon, hipervolemi ve hipertansif tedaviden oluşur. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu üçlü H tedavisinin yerini övolemi ve indüklenmiş hipertansiyona bıraktığı görülmektedir (63, 138, 315). İndüklenmiş hipertansiyon için de daha geniş çalışmalara gerek duyulmaktadır (100, 325).

Vazospazmda endovasküler tedavi, hemodinamik genişletmenin yetersiz kaldığı hastalarda ya da anjiyografik olarak doküman te edilmiş vasküler anormalliğ in olduğu vakalarda kullanılabilir (143). Bu tedavi, ulaşılabilir bölgelerde balonlar kullanılarak yapılan anjiyoplasti ve distal damarlar için kullanılan vazodilatörleri içerir (298). Her ne kadar balon anjiyoplasti, damarın rüptüre olması, tromboembolizm ve geç dönemde darlık gibi komplikasyonlarla ilişkili olsa da rekürren vakalar ya da diğer tedavi yöntemlerine yanıt sız vakalarda hâlen yararlı olduğu düşünülmektedir (287, 321). Profilaktik balon anjiyoplasti, terapötik anjiyoplastiyi azaltmada etkilidir ancak klinik iyileşmeyi artırmaz (356).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anevrizmal SAK'lı tüm hastalara oral nimodipin verilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I).**
2. Geç serebral iskeminin önlenmesi için övoleminin ve normal dolaşım kan hacminin idamesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I).**
3. Anjiyografik vazospazm gelişmeden önce profilaktik hipervolemi ya da balon anjiyoplasti önerilmez (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/III).**
4. Transkraniyal doppler ultrasonografi, arteriyel vazospazmın monitörize edilmesi için kullanılabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa).**
5. Potansiyel beyin iske mi bölgelerinin tespiti için BT veya MR ile perfüzyon görüntüleme yararlı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa).**
6. Geç serebral iskemili hastalar için, kan basıncı başlangıçta kendisi yükselmedikçe ve kardiyak durum bunu önlemedikçe hipertansiyonun indüklenmesi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I).**



7. Serebral anjiyoplasti ve/veya selektif intra arteriyel vazodilatör tedaviler, hipertansif tedaviye hızla cevap vermeyen semptomatik serebral vazospazmı olan hastalarda uygulanabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

*ESO (2013) (312)*

1. Nimodipin geç serebral iskeminin önlenmesi için oral olarak (60 mg/4 saat) verilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
2. Nimodipin, oral olarak verilemediği durumlarda intravenöz olarak verilmelidir (**Zayıf kanıt düzeyi/GCP**).
3. Magnezyum sülfat, geç serebral iskeminin önlenmesi için önerilmez (**Kanıt düzeyi yüksek/I, Güçlü öneri/A**).
4. Geç serebral iskemili hastalarda sonuçların iyileşmesi için indüklenmiş hipertansiyon ya da hipervolemiye ait kontrollü çalışmalardan elde edilmiş kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).

*JSSC (2012) (57)*

1. Serebral vazospazmın tanısı
  - Serebral vazospazmın tanısı genellikle anjiyografik bulgularla konulur. Transkraniyal doppler ultrasonografi invaziv olmayan yararlı bir diğer yöntemdir (**Orta derece öneri/B**).
  - MR anjiyografi, difüzyon ağırlıklı MR, 3D BT anjiyografi, SPECT gibi diğer modaliteler, önerilmeleri için yetersiz veri olsa da SAK yönetiminde yararlı ve tamamlayıcı olabilirler (**Zayıf öneri/C1**).
2. Serebral vazospazmın tedavisi
  - Subaraknoid kanamanın boşaltılması: Anevrizmal SAK sonrası vazospazmın önlenmesinde doku plazminojen aktivatörü kullanılarak yapılan intratekal fibrinolitik tedavi ve ürokinaz kullanılarak yapılan sisternal irrigasyon tedavisi yararlıdır (**Orta derece öneri/B**).
  - Serebral vazospazmın farmakoterapisi: Fasudil hidroklorid'in (Rho kinaz inhibitörü) sistemik olarak uygulanmasının, vazospazmın azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir (**Orta derece öneri/B**).
  - Diğer kalsiyum kanal inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmemesine karşın, henüz Japonya'da onaylanmamış bir kalsiyum kanal inhibitörü olan

nimodipinin etkinliği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (**Zayıf öneri/C1**).

- Sistemik hemodinamik tedavi: İndüklenmiş hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyonun (üçlü H tedavisi), vazospastik damarlar tarafından sulanan alanlarda serebral kan akımının artmasında etkili olduğu bildirilmiştir (**orta derece öneri/B**).
- Hiperdinamik tedavi diğer bir deyişle normovolemi altında kardiyak inotropik regülasyon ile serebral dolaşımın sağlanması da denenmiştir (**Zayıf öneri/C1**).
- İntraarteriyel papaverin spastik serebral damarları tersine çevirmede etkilidir (grade C1) ama papaverin kısa etkilidir ve tedavinin tekrarlanması gerekir.
- Her ne kadar intraarteriyel ya da intravenöz milrinon uygulamasının ve intraarteriyel fasudil hidroklorid uygulamasının mükemmel anekdotal sonuçları bildirilmiş olsa da yararları henüz tam olarak saptanamamıştır (**Zayıf öneri/C1**).
- Perkütan transluminal anjiyoplasti (PTA), spastik serebral damarları mekanik olarak genişletir. Bunun sonucunda serebral kan akımı artar ve takiben klinik semptomlar düzelir (**Zayıf öneri/C1**).
- İntraarteriyel papaverin infüzyonuna nazaran hem daha uzun süre hem de daha etkili olmasına karşın, PTA ile ilişkili çok ciddi risklerin olduğu not edilmelidir (**Zayıf öneri /C1**).

### Hidrosefali Yönetimi

Genellikle bir beyin anevrizmasının rüptürünü izleyen hidrosefali, kötü sonuçlarla ilişkili olabildiğinden, akut veya kronik semptomatik hidrosefali için terapötik müdahale oldukça önemlidir.

### Öneriler

1. Akut semptomatik hidrosefali tedavisinde ekstra ventriküler drenaj (EVD) ve lomber drenaj gibi yöntemlerle BOS drenajı önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Üçüncü veya dördüncü ventriküllerde kanın eşlik ettiği akut hidrosefali için EVD önerilirken (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**), üçüncü veya dördüncü ventriküllerde kanın olmadığı ve supratentoryal herniasyon olasılığı olmayan durumlarda lomber drenaj düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf öneri/C**).

3. Anevrizmal SAK'lerden sonra oluşan semptomatik kronik hidrosefali tedavisinde, beyin omurilik sıvısının kalıcı olarak diversiyonu önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anevrizmal SAK'lı hastaların yaklaşık %20'sinde akut, %10'unda kronik hidrosefali gelişir (126). Akut hidrosefali gelişen hastalar beyin BT'lerinde ventriküler genişleme ve kötü nörolojik bulgular gösterebilirler. Akut hidrosefali gelişiminin aSAK'lerden ziyade intraventriküler kanama miktarı ile daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 126).

Akut hidrosefali, ekstrapentriküler drenaj (EVD) veya lomber drenaj ile tedavi edilir. EVD ile tedavi edilen hidrosefalili hastalarda nörolojik iyileşmeler gözlenir (118, 216, 263 264). EVD'nin etkisine ilişkin araştırma verileri heterojendir. Bazı çalışmalar EVD'nin yeniden kanama veya inflamasyon riskini artırdığını öne sürerken (36, 245), bazıları ise EVD ile ilişkili yüksek riskler bulamamıştır (123, 212).

Akut semptomatik hidrosefali tedavisinde, 3. veya 4. ventriküllerde kan görülen ve obstrüktif hidrosefalisi olan hastalar için EVD seçilirken, 3. veya 4. ventriküllerde kan olmayan, komünikan hidrosefalisi olan ve supratentoryal herniasyon riski olmayanlar için lomber drenaj yapılır. Bununla birlikte, geleneksel olarak uygulanan bu seçimleri destekleyen klinik çalışmalar eksiktir (136, 137).

Demans, yürüme bozukluğu ve idrar kaçırma gibi nörolojik bulgularla karakterize olan kronik hidrosefali, bulguların iyileştirilmesinde etkili olan ventriküloperitoneal şant ile tedavi edilir (30, 335, 341).

Şant yerleştirilmesi gereken kronik hidrosefalinin gelişiminde, takılmış olan EVD süresi veya uygulanmış olan klipleme ya da koilleme arasında önemli bir fark saptanamamıştır (15, 68, 75, 110, 167, 335).

#### **Diğer Rehberlerin Önerileri**

##### **AHA/ASA (2012) (59)**

1. Anevrizmal SAK ile ilişkili akut semptomatik hidrosefali, EVD veya lomber drenaj ile yönetilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Anevrizmal SAK ile ilişkili kronik semptomatik hidrosefali, kalıcı beyin omurilik sıvısı yönlendirilmesi ile tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Güçlü öneri/I**).
3. EVD'nin çıkarılmadan önce 24 saatten fazla kapatılmasının, ventriküler şant ihtiyacını azaltmada etkili

olmadığı görülmüştür (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/III**).

4. Lamina terminalisin rutin fenestrasyonu, şant bağımlı hidrosefali oranını azaltmak için kullanışlı değildir ve bu nedenle rutin olarak yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/III**).

##### **ESO (2013) (312)**

1. BT ile kanıtlanmış hidrosefali, üçüncü veya dördüncü ventrikülleri kanla dolu hastalarda, harici bir ventriküler drenaj uygulanmalıdır. Bu drenaj, basıncı azaltmak, basıncı izlemek ve kanı almak için kullanılabilir. Son nedenden dolayı uygulanmasının kanıt düzeyi düşüktür (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Sedatize edilmemiş ve akut hidrosefaliden dolayı kötüleşen hastalarda, üçüncü ve dördüncü ventrikül kanla dolu değilse ve supratentoryal herniasyon önlenirse lomber ponksiyon düşünülebilir (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).
3. Sedatize ve BT ile kanıtlanmış hidrosefalisi olan hastalarda, üçüncü ve dördüncü ventriküller kanla dolu değilse lomber drenaj düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).
4. Semptomatik kronik hidrosefalisi olan hastalar ventriküloperitoneal veya ventriküloatriyal şant gerektirirler (**Zayıf öneri/GCP**).

##### **JSSC (2012) (57)**

1. Eğer gerekirse beyin omurilik sıvısı drenajı yapılır. Rüptüre anevrizmanın akut aşamasındaki endovasküler tedaviyi takiben yapılan ventriküler drenajın intraserebral kanamaya yol açabileceği bildirilmiştir. Özellikle antikoagülan/antiplatelet ajanlar kullanıldığında özel dikkat gösterilmelidir (**Zayıf öneri/C**).

#### **Nöbet ve Diğer tıbbi Komplikasyonların Yönetimi**

##### **Epileptik Nöbet**

Anevrizmal SAK sonrası nöbet sıklığının % 20 (1-9,274) kadar yüksek olduğu bildirilmiştir ve nöbetin, kötü bir klinik sonuç için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

##### **Öneriler**

1. Antiepileptikler nöbet görülen aSAK'lı hastalarda kullanılmalıdır (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Profilaktik antikonvülsanların kullanımı genellikle önerilmez (**orta/Düşük kanıt düzeyi/III, Orta derece öneri/B**). Bununla birlikte, geç dönemde nöbet

geçirenler, 4 veya 5 Hunt-Hess dereceleri olanlar, intraserebral hematoma varlığı, serebral infarktüs ve orta serebral arterde bulunan bir anevrizma nedeniyle opere olan hastalar gibi yüksek nöbet riski olan hastalar için profilaktik antikonvülsanların kullanılması önerilebilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Yüksek nöbet insidansı (%20'ye kadar), anevrizmal rüptür sonrasında meydana gelen nöbetlerin veya nöbet benzeri olayların veya yeniden kanama gibi komplikasyonların gelişmesinden kaynaklanabilir (17, 45, 55, 116, 133, 239). Erken postoperatif nöbet insidansı yaklaşık %2,3 iken, gecikmiş nöbet insidansı yaklaşık %5,5'tir (265). Hastanede geçirilen nöbetler aSAK'ların başlangıcından ortalama  $14,5 \pm 13,7$  gün sonra görülür (271). ISAT'a kayıtlı hastaların 14 yıllık takiplerine göre, cerrahi kliplleme uygulanan hastalarda (%13,6), koille-nenlere olanlara göre (%8,3) nöbet sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Anevrizmal SAK'lı hastalarda nöbet için önemli risk faktörleri arasında zayıf Hunt-Hess derecesi (4 ve 5), intraserebral hematoma ve lobektomi sayılabilir (162). Postoperatif nöbetler için risk faktörleri ise orta serebral arterde yer alan anevrizmalar, gecikmiş iskemi belirtileri, serebral infarktüs, hipertansiyon ve intraserebral hematomdur (52). Anevrizmal SAK'lı hastalarda nöbet insidansı yüksek değildir. Nöbetlerin gelişimi, anevrizmanın tedavi yöntemi (kliplleme veya koilleme), aSAK'ın büyüklüğü, anevrizmaların yeri, subdural kanamanın varlığı ve serebral infarktüs oluşumu gibi faktörlerle ilişkilidir (55, 133, 239).

Fenitoin ve levetirasetam gibi ilaçlar geleneksel olarak aSAK'lı hastalarda nöbet tedavisinde kullanılırlar (17, 225, 231, 271, 280). Bununla birlikte, antikonvülzan kullanım süresinin, nöbetlerin tekrarı ile bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Taburculuk sonrası nöbetlerin görülme sıklığı yaklaşık %14'tür (271). Anevrizmal SAK'lı hastalar için, kısa süreli antikonvülzan kullanımı daha faydalı olabilir (17, 225, 281).

Anevrizmal SAK'lı hastalarda antikonvülsanların profilaktik kullanımının etkinliği için şu anda net bir rehber yoktur (265). Hatta bazı klinik çalışmalar, profilaktik antikonvülzanların aSAK'lı hastaların klinik sonuçlarını daha da kötüleştirdiğini bildirmiştir (160, 231, 280). Ek olarak, profilaktik antikonvülzanların uygulanmasından sonra nöbetlerin hâlâ gelişebildiği bildirilmiş (271). gecikmiş nöbet insidansı, antikonvülzan alan grup (%5,9) ile antikonvülzan almayan grup (%6,3) arasında değişmemiştir (265).

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### AHA/ASA (2012) (59)

1. Profilaktik antiepileptiklerin kullanımı, kanamadan hemen sonraki dönemde düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
2. Uzun süreli antikonvülzan kullanımı önerilmemektedir, ancak geçirilmiş nöbet öyküsü, intraserebral hematoma varlığı, dirençli hipertansiyon, infarktüs veya orta serebral arterdeki anevrizma gibi geç dönem nöbet bozukluğu için bilinen risk faktörleri olan hastalar için düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

### ESO (2013) (312)

1. Klinik olarak nöbet geçiren hastalarda antiepileptik tedavi uygulanmalıdır (**Zayıf öneri/GCP**).
2. Antiepileptik ilaçların profilaktik kullanımını destekleyen kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).

### JSSC (2012) (57)

1. Konvülsiyonlar tekrar kanamaya neden olur ve sonucu kötüleştirebilirler. İlk kanamanın başlamasından hemen sonra konvülsiyonların sıklıkla görülmesine karşın, ilk tedavi sırasında uygulanan antikonvülsanların etkisi henüz belirlenmemiştir (**Zayıf öneri/C**).

## Hiponatremi Yönetimi

Hiponatremi, aSAK'lı hastalarda meydana gelen en yaygın elektrolit dengesizliğidir. Zamanında tanı konulmaması ve tedavi edilmemesi sonraki morbiditeyi ve mortaliteyi artırır.

## Öneriler

1. Serebral tuz kaybı sendromu, uygun olmayan anti-diüretik hormon salgılanması sendromu, aşırı sıvı tedavisi ve diüretik tedavisi gibi etiyolojilerden bağımsız olarak, hiponatreminin zamanında teşhisi ve normal serum sodyum seviyesi hedeflenerek agresif tedavisi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Normal serum sodyum seviyesi hedeflenerek agresif bir hipernatremi tedavisi de önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
3. Hiponatremiyi önlemek ve tedavi etmek için fludrokortizon veya hidrokortizon kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Hiponatremi, aSAK'lı hastalarda kötü klinik sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülebilir (119, 290). Hiponatremi, beyin ödemi şiddetlenir, kafa içi basıncı yükseltir, nöbetleri ve nörolojik hasarı artırır (242). Anevrizmal SAK'lı hastalarda intrakraniyal basıncı kontrol etmek için bazen hipertonic sıvı tedavisi gerektiğinden, hipernatremiye karşı savunmasızlıkları bazen artar. Anevrizmal SAK'lı hastalarda, hipernatremi de daha kötü sonuçlara yol açabilir (345).

Fludrokortizon kullanımı, aSAK'lı hastalarda hiponatremi insidansını azaltabilir (117, 223). Hidrokortizonun kontrol grubuna kıyasla, sodyum düzeyi ve plazma konsantrasyonlarını daha etkili bir şekilde kontrol ettiği ancak iki grup arasında klinik sonuçlarda farklılık olmadığı bulunmuştur (157,268). Genel olarak, aSAK'lı ve ciddi natriürezisi olan hastalar, intravasküler hacmi artırmak için bol su ve sodyum almalıdır ki bu da hiponatremi gelişimiyle ilişkilidir. Natriürezisi inhibe etmek için fludrokortizon kullanılması, aynı zamanda hiponatremiyi de önleyebilecek ilave sodyum ve su ihtiyacını azaltabilir (223). Bununla birlikte, steroidlerin klinik sonuçlar üzerindeki etkileri hâlen tartışmalıdır (87).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AHA/ASA (2012) (59)

1. Fludrokortizon asetat ve hipertonic salin çözeltisinin kullanımı, hiponatreminin önlenmesi ve düzeltilmesi için uygundur (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

##### ESO (2013) (312)

1. Anevrizmal SAK'lı hastalarda steroidlerin etkili olduğuna dair kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi çok düşük/IV, Zayıf öneri/C**).

#### Anemi ve Kan Transfüzyonu

Anemi, aSAK'lı hastalarda sık görülür ve anemi gelişen hastaların % 47'sinden fazlasında kan transfüzyonu gerekir (279, 103). Geç serebral iskeminin önlenmesi için yeterli bir hemoglobin seviyesinin korunması önemli olabilir. Ancak bunu destekleyen kanıtlar eksiktir.

#### Öneriler

1. Anevrizmal SAK'lı ve vazospazm riski yüksek olan hastalarda minimum 11 g/dl kan hemoglobin değerinin korunması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anemi, beyne oksijen iletimini tehlikeye sokarak, geç serebral iskemiye daha da ağırlaştırılabilir. Kan

transfüzyonlarının beyin oksijen iletimini artırabileceği öne sürülmüştür ve bazı çalışmalar kan transfüzyonunun tedavi sonuçlarını iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını bildirmiştir (70, 228, 230). Öte yandan, kan transfüzyonu nedeniyle enfeksiyon, tromboz ve serebral infarktüs gibi komplikasyon riskinin arttığını, dolayısıyla negatif tedavi sonuçlarını şiddetlendirdiğini ve vasospazm insidansını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (173, 304). Vazospazm açısından yüksek riskli aSAK'lı hastalardan hemoglobin düzeyi daha yüksek tutulanlarda, daha düşük komplikasyon gözlenmiştir. Serebral infarktüs insidansı ve nörolojik sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış ancak yüksek hemoglobin grubu daha iyi sonuçlar göstermiştir (234). Uygun hemoglobin seviyesini belirten bir rapor olmamasına rağmen, çoğu rapor hemoglobinin 11 g/dl'nin üzerinde tutulmasının arzu edilir olduğunu desteklemektedir (28, 279, 311).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AHA/ASA (2012) (59)

1. Anemiyi tedavi etmek için paketlenmiş eritrosit transfüzyonunun kullanımı, serebral iskemi riski taşıyan aSAK'lı hastalarda uygun olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

#### Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

Anevrizmal SAK'ın nörolojik sonuçlarının, beyin dışı organlardaki problemlerin ciddiyeti ile orantılı olarak şiddetlendiği iyi bilinmektedir (112). Tıbbi komplikasyonlardan ölüm oranı % 0,9 ile % 2,6 arasında değişmektedir (104, 296). Tıbbi komplikasyonlar kardiyovasküler, renal, karaciğer, solunumsal, hematolojik hastalıkları içerir ve en yüksek oranda kardiyopulmoner komplikasyonlar gelişir (112, 306). Bu nedenle, kardiyopulmoner komplikasyonları çözmek, aSAK'lı hastalarda prognozu iyileştirmede kritik olabilir.

#### Öneriler

1. Kardiyopulmoner komplikasyonlar, hastaların prognozlarını kötüleştirebildiğinden aSAK'lardan sonra gelişen kardiyopulmoner komplikasyonlar için agresif tedavi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

**Kanıt:** Anevrizmal SAK'lı hastalarda kardiyopulmoner komplikasyonlar, tümü yüksek oranda meydana gelen ve aSAK'ların kötü klinik sonuçları ile ilişkili olan myokard hasarı, elektrokardiyografik anormallikler, aritmi, myokard disfonksiyonu ve kardiyomyopatiyi içerir (97, 353, 306, 331).



Anevrizmal SAK'lardan sonra görülen solunum komplikasyonlarının sıklığı %20-30 arasında değişmektedir (43, 92, 95, 111, 150, 306, 316) ve hasta prognozunu önemle etkilemektedir. Tipik solunum komplikasyonları arasında pnömoni, nörojenik pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu ve pulmoner emboli (PE) (43, 92, 95) bulunur.

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

Yok.

#### Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Emboli (PE)

DVT ve PE, aSAK'lı hastalarda nispeten sık görülen komplikasyonlardır. Bununla birlikte, aSAK'ın tedavisine odaklanmak, bu ciddi komplikasyonların teşhisini ve daha sonra tedavisini geciktirebilir. Anevrizmal SAK hemorajik bir hastalık olduğundan, DVT ve PE için profilaktik antikoagülasyon tedavisine başlamak zordur. Bununla birlikte, bu komplikasyonların, aSAK hastalarının sonuçlarını etkileyen kilit komplikasyonlardan birkaçı olduğunun belirtilmesi ve tedavi edilmesi gerekir.

#### Öneriler

1. Derin ven trombozu ve PE nispeten sık görülen komplikasyonlardır ve hastanın prognozu üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Bu nedenle profilaktik tedavi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. Kompresyon çorapları ve aralıklı pnömotik kompresyon, DVT ve PE'ye karşı profilaksi olarak kabul edilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf öneri/C**).

**Kanıt:** Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, aSAK'lı hastaların prognozu üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir (177, 267, 345). Derin ven trombozu, aSAK'lı hastalarda oldukça yaygındır ve hasta hareketini sınırlandırmak DVT sıklığını artırır (204, 267).

Derin ven trombozu ve pulmoner emboliye karşı en popüler profilaksi, pnömotik kompresyon ve antikoagülasyon tedavisidir. DVT'nin kompresyon çorapları kullanan ve aynı anda aralıklı pnömotik kompresyon uygulanan hastalarda, sadece kompresyon çorapları kullananlara göre anlamlı derecede daha az olduğunu gösterilmiştir (29, 181).

Bir başka popüler tedavi, heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparine benzer başka antikoagülanların kullanıldığı, antikoagülasyon tedavisidir (152,303).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AHA/ASA (2012) (59)

1. Heparin kaynaklı trombositopeni ve derin ven trombozu, aSAK'tan sonra nispeten sık görülen bir komplikasyondur. Erken teşhis ve hedefe yönelik tedavi önerilmektedir. Ancak ideal tarama paradigmalarını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

##### ESO (2013) (312)

1. Subaraknoid kanama hastalarına anevrizmanın oklüzyonundan önce pnömotik cihazlar ve/veya kompresyon çorapları ile tromboprolaksi verilebilir (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).
2. Derin ven trombozunun profilaksisinin gerektiği durumlarda, düşük moleküler ağırlıklı heparin, anevrizmanın cerrahi olarak kapatılmasından 12 saat, koillemeden ise hemen sonra uygulanmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/II, Orta derece öneri/B**).

#### ■ ERKEN REHABİLİTASYON

İnme hastaları için genel rehabilitasyon ilkeleri, aSAK hastalarının rehabilitasyon zamanlamasını belirlemek için de önerilmektedir (282). Genel olarak, derin ven trombozu, dekübitüs ülseri, eklem kontraktürü, kabızlık ve pnömoni gibi komplikasyonları önlemek ve fonksiyonel iyileşmeyi kolaylaştırmak için hasta tıbbi ve nörolojik olarak stabil olduğunda rehabilitasyona başlanması önerilir.

#### Öneriler

1. Akut aSAK'lı hastalar için, hastalar tıbbi ve nörolojik olarak stabil olur olmaz rehabilitasyon tedavisinin yapılması önerilmektedir (**Kanıt düzeyi orta/düşük/III, Orta derece öneri/B**).

#### Diğer Rehberlerin Önerileri

##### AHA/ASA (2012) (59)

1. Taburculuk sonrası, aSAK'lı hastaları bilişsel, davranışsal ve psikososyal değerlendirmeler dâhil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirme için yönlendirmek mantıklıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

##### JSSC (2012) (57)

1. Daha kısa hastanede kalış süresi, daha iyi sonuç ve eve daha fazla taburcu olma oranı normal bir koğuştan çok, inme ünitesinde yapılacak yoğun rehabilitasyonla daha olasıdır (**Orta derece öneri/B**).
2. Rehabilitasyonun etkinliğini artırmak için inmeden sonra depresyonun erken tedavisi önerilmektedir (**Orta derece öneri/B**).

## ■ KAYNAKLAR

1. Abruzzo T, Moran C, Blackham KA, Eskey CJ, Lev R, Meyers P, et al.: Invasive interventional management of post-hemorrhagic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 169-177.
2. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, et al.: Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: when is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 696-705.
3. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, et al.: Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke* 2010; 41: 122-128.
4. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H: Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 78-83.
5. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, et al.: Cerebral arterial spasm a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 308: 619-624.
6. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, Hall G, Goddard AJ, Quinn AC, et al.: Lomber drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS). *Stroke* 2012; 43: 677-682.
7. Amin-Hanjani S, Schwartz RB, Sathi S, Stieg PE: Hypertensive encephalopathy as a complication of hyperdynamic therapy for vasospasm: report of two cases. *Neurosurgery* 1999; 44: 1113-1116.
8. Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Tranel D, et al.: Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Ann Neurol* 2006; 60: 518-527.
9. Ando T, Sakai N, Yamada H, Iwai T, Nishimura Y, Hirata T, et al.: Analysis of reruptured cerebral aneurysms and the prophylactic effects of barbiturate therapy on the early stage. *Neurol Res* 1989; 11: 245-248.
10. Appelboom G, Strozyk D, Hwang BY, Prowda J, Badjatia N, Helbok R, et al.: Bedside use of a dual aortic balloon occlusion for the treatment of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 13: 385-388.
11. Asberg KH, Nydevik I: Early prognosis of stroke outcome by means of katz index of activities of daily living. *Scand J Rehabil Med* 1991; 23: 187-191.
12. Auer LM, Mokry M: Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid hemorrhage and acute aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1990; 26: 804-808; discussion 808-809.
13. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al.: Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005; 33: 1603-1609.
14. Bae DH, Kim JM, Won YD, Choi KS, Cheong JH, Yi HJ, et al.: Clinical outcome of paraclinoid internal carotid artery aneurysms after microsurgical neck clipping in comparison with endovascular embolization. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 16: 225-234, 2014.
15. Bae IS, Yi HJ, Choi KS, Chun HJ: Comparison of incidence and risk factors for shunt-dependent hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014; 16: 78-84.
16. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al.: Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD001245.
17. Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA: Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1995; 37: 863-870; discussion 870-871.
18. Bakker NA, Groen RJ, Foumani M, Uyttenboogaart M, Eshghi OS, Metzemaekers JD, et al.: Repeat digital subtraction angiography after a negative baseline assessment in nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage: a pooled data meta-analysis. *J Neurosurg* 2014; 120: 99-103.
19. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thomé C, et al.: Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke* 2007; 38: 330-336.
20. Barth M, Pena P, Seiz M, Thomé C, Muench E, Weidauer S, et al.: Feasibility of intraventricular nicardipine prolonged release implants in patients following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 677-683.
21. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A: Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 277-281.
22. Bebawy JF, Zeeni C, Sharma S, Kim ES, DeWood MS, Hemmer LB, et al.: Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation does not worsen neurologic outcome. *Anesth Analg* 2013; 117: 1205-1210.
23. Bellolio MF, Hess EP, Gilani WI, VanDyck TJ, Ostby SA, Schwarz JA, et al.: External validation of the Ottawa subarachnoid hemorrhage clinical decision rule in patients with acute headache. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 244-249.
24. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ, Eddleman CS, Adel JG, Sherma AK, et al.: Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review. *Neurosurgery* 2011; 69: 815-820; discussion 820-821.
25. Benech CA, Perez R, Faccani G, Trompeo AC, Cavallo S, Beninati S, et al.: Adenosine-induced cardiac arrest in complex cerebral aneurysms surgery: an Italian single-center experience. *J Neurosurg Sci* 2014; 58: 87-94.
26. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A: Hypertonic saline (7,2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 34: 2912-2917.
27. Bian L, Liu L, Wang C, Hussain M, Yuan Y, Liu G, et al.: Hyperglycemia within day 14 of aneurysmal subarachnoid hemorrhage predicts 1-year mortality. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 956-964.

28. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G: The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 156-160.
29. Black PM, Baker MF, Snook CP: Experience with external pneumatic calf compression in neurology and neurosurgery. *Neurosurgery* 1986; 18: 440-444.
30. Bodily KD, Cloft HJ, Lanzino G, Fiorella DJ, White PM, Kallmes DF: Stentassisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms: a qualitative, systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1232-1236.
31. Bonita R: Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke* 1986; 17: 831-835.
32. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ: Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2010; 74: 1671-1679.
33. Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, Koffijberg H, Ekblom A, Buskens E, et al.: Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain* 2008; 131(Pt 10): 2662-2665.
34. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ: Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 385-392.
35. Bor AS, Tiel Groenestege AT, terBrugge KG, Agid R, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al.: Clinical, radiological, and flow-related risk factors for growth of untreated, unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2015; 46: 42-48.
36. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL: Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2005; 103: 468-472.
37. Bracard S, Lebedinsky A, Anxionnat R, Neto JM, Audibert G, Long Y, et al.: Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 953-957.
38. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A: Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999; 30: 470-476.
39. Brinjikji W, Kallmes DF, White JB, Lanzino G, Morris JM, Cloft HJ: Interand intraobserver agreement in CT characterization of nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1103-1105.
40. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J 3rd, Woo D, et al.: Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2009; 40: 1952-1957.
41. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, Beldman T, van Gijn J: Validation of family history in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1996; 27: 630-635.
42. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al.: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 288-289.
43. Bruder N, Rabinstein A: Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage: Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15: 257-269.
44. Burns JD, Huston J 3rd, Layton KF, Piepgras DG, Brown RD Jr: Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke* 2009; 40: 406-411.
45. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al.: Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1315-1320.
46. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, et al.: Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2007; 38: 1538-1544.
47. Canhão P, Pinto AN, Ferro H, Ferro JM: Smoking and aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a case-control study. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 155-158.
48. Carhuapoma JR, Gupta K, Coplin WM, Muddassir SM, Meratee MM: Treatment of refractory fever in the neurosciences critical care unit using a novel, water-circulating cooling device. A single center pilot experience. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 313-318.
49. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R: Genetic influence on smoking a study of male twins. *N Engl J Med* 1992; 327: 829-833.
50. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS: Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47: 119-123.
51. Chang HS, Hongo K, Nakagawa H: Adverse effects of limited hypotensive anesthesia on the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 971-975.
52. Chang IB, Cho BM, Shin DI, Shim YB, Park SH, Oh SM: Risk of seizures after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc* 2001; 30: 705-710.
53. Cho WS, Kim JE, Park SQ, et al.: Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 2018; 61(2): 127-166.
54. Cifu DX, Stewart DG: Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(5 Suppl 1): S35-S39.
55. Claassen J, Bateman BT, Willey JZ, Inati S, Hirsch LJ, Mayer SA, et al.: Generalized convulsive status epilepticus after nontraumatic subarachnoid hemorrhage: the nationwide inpatient sample. *Neurosurgery* 2007; 61: 60-64; discussion 64-65.
56. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, et al.: Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004; 32: 832-838.
57. Committee for Guidelines for Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Japanese Society on Surgery for Cerebral Stroke: Evidence-based guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. English edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 355-429.



58. Cong W, Zhongxin Z, Tianguai L, Zhang Y, Min H, Chao Y: Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage based on the analysis of on-admission information. *Turk Neurosurg* 2012; 22: 675-681.
59. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al.: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711-1737.
60. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J: Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2010; 66: 900-902; discussion 903.
61. Cremers CH, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJ, Velthuis BK, et al.: CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 200-207.
62. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC: Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke* 2009; 40: 3493-3498.
63. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC: Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* 2010; 14: R23.
64. de Falco FA: Sentinel headache. *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 3: S215-S21.
65. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A: Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 50: 336-340; discussion 340-342.
66. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, et al.: Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* 2007; 61: 924-933; discussion 933-934.
67. De Sloovere VT: Anesthesia for embolization of cerebral aneurysms. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 431-436.
68. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N: Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg* 2004; 101: 402-407.
69. Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Anderson RE, et al.: Diagnostic yield of delayed neurovascular imaging in patients with subarachnoid hemorrhage, negative initial CT and catheter angiograms, and a negative 7 day repeat catheter angiogram. *J Neurointerv Surg* 2014; 6: 637-642.
70. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diringner MN: Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3039-3044.
71. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, et al.: Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery* 2008; 63: 185-196; discussion 196-197.
72. Diringner MN: Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group: Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004; 32: 559-564.
73. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC: Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1489-1495.
74. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, Mavili E, Durak AC, Menkü A: Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* 2011; 80: 455-461.
75. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D: Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 763-769; discussion 769-771.
76. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al.: Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 44-49.
77. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ: Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke* 2012; 43: 2126-2129.
78. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ: Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006184.
79. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ: Achieved serum magnesium concentrations and occurrence of delayed cerebral ischaemia and poor outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 729-731.
80. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ: Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1132-1133.
81. Duncan PW, Horner RD, Reker DM, Samsa GP, Hoenig H, Hamilton B, et al.: Adherence to postacute rehabilitation guidelines is associated with functional recovery in stroke. *Stroke* 2002; 33: 167-177.
82. Dupont SA, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA: The use of clinical and routine imaging data to differentiate between aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage prior to angiography. *Clinical article. J Neurosurg* 2010; 113: 790-794.
83. Edlow JA: Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2: 99-109.
84. Edlow JA: Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *Eur J Neurol* 2008; 15: 1257-1258.
85. Eskridge JM, Song JK: Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *J Neurosurg* 1998; 89: 81-86.
86. Farrar JK, Gamache FW Jr, Ferguson GG, Barker J, Varkey GP, Drake CG: Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1981; 55: 857-864.



87. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA: Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid hemorrhage and primary intracerebral hemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005; (3): CD004583.
88. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al.: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
89. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al.: Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 2007; 68: 1013-1019.
90. Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K, Wilde P, Meyer M, Hacke W, et al.: MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardized stroke protocol. *Neuroradiology* 2004; 46: 44-48.
91. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9.
92. Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ: Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 144-150.
93. Foreman PM, Chua M, Harrigan MR, Fisher WS 3rd, Tubbs RS, Shoja MM, et al.: Antifibrinolytic therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage increases the risk for deep venous thrombosis: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 139: 66-69.
94. Foroohar M, Macdonald RL, Roth S, Stoodley M, Weir B: Intraoperative variables and early outcome after aneurysm surgery. *Surg Neurol* 2000; 54: 304-315.
95. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, et al.: Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 1025-1031; discussion 1031-1032.
96. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al.: Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006; 37: 199-203.
97. Frontera JA, Parra A, Shimbo D, Fernandez A, Schmidt JM, Peter P, et al.: Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 71-78.
98. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R: Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996; 84: 35-42.
99. Gaberel T, Magheru C, Emery E, Derlon JM: Antifibrinolytic therapy in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage revisited. A metaanalysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154: 1-9; discussion 9.
100. Gathier CS, van den Bergh WM, Slooter AJ; HIMALAIA-Study Group: HIMALAIA (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal subArachnoid haemorrhage with secondary Ischaemia): a randomized single-blind controlled trial of induced hypertension vs. no induced hypertension in the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 375-380.
101. Germans MR, Coert BA, Vandertop WP, Verbaan D: Time intervals from subarachnoid hemorrhage to rebleed. *J Neurol* 2014; 261: 1425-1431.
102. Giannotta SL, Oppenheimer JH, Levy ML, Zelman V: Management of intraoperative rupture of aneurysm without hypotension. *Neurosurgery* 1991; 28: 531-535; discussion 535-536.
103. Giller CA, Wills MJ, Giller AM, Samson D: Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 1998; 8: 169-170.
104. Gillsbach JM, Harders AG: Morbidity and mortality after early aneurysm surgery a prospective study with nimodipine prevention. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 96: 1-7.
105. Golan E, Vasquez DN, Ferguson ND, Adhikari NK, Scales DC: Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2013; 28: 173-181.
106. Gollwitzer S, Groemer T, Rampp S, Hagge M, Olmes D, Huttner HB, et al.: Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: a prospective study in adults. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1514-1523.
107. Greebe P, Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Family history of subarachnoid haemorrhage: supplemental value of scrutinizing all relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 273-275.
108. Groden C, Kremer C, Regelsberger J, Hansen HC, Zeumer H: Comparison of operative and endovascular treatment of anterior circulation aneurysms in patients in poor grades. *Neuroradiology* 2001; 43: 778-783.
109. Gruber A, Killer M, Bavinski G, Richling B: Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. *Neurosurgery* 1999; 45: 793-803; discussion 803-804.
110. Gruber A, Reinprecht A, Bavinski G, Czech T, Richling B: Chronic shunt dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999; 44: 503-509; discussion 509-512.
111. Gruber A, Reinprecht A, Görzer H, Fridrich P, Czech T, Illievich UM, et al.: Pulmonary function and radiographic abnormalities related to neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88: 28-37.
112. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, et al.: Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 505-514.
113. Guinn NR, McDonagh DL, Borel CO, Wright DR, Zomorodi AR, Powers CJ, et al.: Adenosine-induced transient asystole for intracranial aneurysm surgery: a retrospective review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011; 23: 35-40.
114. Guo LM, Zhou HY, Xu JW, Wang Y, Qiu YM, Jiang JY: Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg* 2011; 76: 292-298.

115. Güresir E, Schuss P, Setzer M, Platz J, Seifert V, Vatter H: Posterior communicating artery aneurysm-related oculomotor nerve palsy: influence of surgical and endovascular treatment on recovery: single-center series and systematic review. *Neurosurgery* 2011; 68: 1527-1533; discussion 1533-1534.
116. Hart Y, Sneade M, Birks J, Rischmiller J, Kerr R, Molyneux A: Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency or seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2011; 115: 1159-1168.
117. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, et al.: Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 1156-1161.
118. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J: Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 747-753.
119. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M: Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990; 27: 106-108.
120. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Viñuela F: Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 2000; 93: 561-568.
121. Hayes SH, Carroll SR: Early intervention care in the acute stroke patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 319-321.
122. Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, et al.: Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 12: 317-323.
123. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al.: Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 96-99.
124. Henderson WG, Torner JC, Nibbelink DW: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage report on a randomized treatment study. IV-B. Regulated bed rest statistical evaluation. *Stroke* 1977; 8: 579-589.
125. Hernesniemi J, Koivisto T: Comments on "The impact of the International Subarachnoid Aneurysm Treatment Trial (ISAT) on neurosurgical practice". *Acta Neurochir (Wien)* 146: 203-208, 2004.
126. Heros RC: Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 715-717.
127. Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J, van Crevel H: Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg* 1987; 67: 29-33.
128. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE: Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg* 2002; 97: 771-778.
129. Hindman BJ, Bayman EO, Pfisterer WK, Torner JC, Todd MM; IHAST Investigators: No association between intraoperative hypothermia or supplemental protective drug and neurologic outcomes in patients undergoing temporary clipping during cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology* 2010; 112: 86-101.
130. Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA: Short- and long-term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage in relation to intraoperative period of hypotension. *Acta Neurochir (Wien)* 1984; 70: 235-242.
131. Hoff RG, Van Dijk GW, Mettes S, Verweij BH, Algra A, Rinkel GJ, et al.: Hypotension in anaesthetized patients during aneurysm clipping: not as bad as expected? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1006-1011.
132. Hoh BL, Carter BS, Budzik RF, Putman CM, Ogilvy CS: Results after surgical and endovascular treatment of paraclinoid aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* 2001; 48: 78-89; discussion 89-90.
133. Hoh BL, Nathoo S, Chi YY, Mocco J, Barker FG 2nd: Incidence of seizures or epilepsy after clipping or coiling or ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the nationwide inpatient sample database: 2002-2007. *Neurosurgery* 2011; 69: 644-650.
134. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, et al.: Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2007; 61: 716-722; discussion 722-723.
135. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14-20.
136. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Köhrmann M, Jüttler E, Orakcioglu B, et al.: Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke* 2007; 38: 183-187.
137. Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J: Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5: 193-196.
138. Ibrahim GM, Macdonald RL: The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care* 2013; 19: 140-149.
139. Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, et al.: Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996; 85: 995-999.
140. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al.: Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008; 39: 120-125.
141. Jones M, Leslie K, Mitchell P: Anaesthesia for endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 468-470.
142. Jost SC, Diringer MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, et al.: Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005; 103: 25-30.
143. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, et al.: Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1911-1916.
144. Juvela S: Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31: 392-397.

145. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P: Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993; 24: 639-646.
146. Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000; 93: 379-387.
147. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 2414-2421.
148. Juvela S, Poussa K, Porras M: Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001; 32: 485-491.
149. Juvela S, Siironen J, Kuhmonen J: Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005; 102: 998-1003.
150. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubinfeld GD: Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 196-202.
151. Kalra VB, Wu X, Matouk CC, Malhotra A: Use of follow-up imaging in isolated perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 401-406.
152. Kamphuisen PW, Agnelli G: What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2007; 119: 265-274.
153. Kan P, Jahshan S, Yashar P, Orion D, Webb S, Siddiqui AH, et al.: Feasibility, safety, and periprocedural complications associated with endovascular treatment of selected ruptured aneurysms under conscious sedation and local anesthesia. *Neurosurgery* 2013; 72: 216-220; discussion 220.
154. Kassell NF, Torner JC: Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm study. *Neurosurgery* 1983; 13: 479-481.
155. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP: The International Cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73: 37-47.
156. Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Takeshita M, Hori T: Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; 56: 895-902; discussion 895-902.
157. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al.: A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 2373-2375.
158. Kato Y, Sano H, Dong PT, Panji N, Itezawa Y, Hayashi J, et al.: The effect of clipping and coiling in acute severe subarachnoid hemorrhage after international subarachnoid aneurysmal trial (ISAT) results. *Minim Invasive Neurosurg* 2005; 48: 224-227.
159. Khan SA, Agrawal A, Hailey CE, Smith TP, Gokhale S, Alexander MJ, et al.: Effect of surgical clipping versus endovascular coiling on recovery from oculomotor nerve palsy in patients with posterior communicating artery aneurysms: a retrospective comparative study and meta-analysis. *Asian J Neurosurg* 2013; 8: 117-124.
160. Khan SA, McDonagh DL, Adogwa O, Gokhale S, Toche UN, Verla T, et al.: Perioperative cardiac complications and 30-day mortality in patients undergoing intracranial aneurysmal surgery with adenosine-induced flow arrest: a retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2014; 74: 267-271; discussion 271-272.
161. Kidwell CS, Wintermark M: Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7: 256-267.
162. Kim TY, Huh SK, Lee JW, Lee KC: Risk factors of seizures associated with the management of ruptured cerebral aneurysms. *Korean J Cerebrovasc Surg* 2006; 8: 10-14.
163. Kim YJ, Chun MH: The effect of postoperative anticonvulsant prophylaxis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Acad Rehabil Med* 2003; 27: 840-844.
164. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD; STASH Collaborators: Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 666-675.
165. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, et al.: Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 2002; 33: 1321-1326.
166. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH: Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 100: 215-224.
167. Klopstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, et al.: Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg* 2004; 100: 225-229.
168. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000; 31: 2369-2377.
169. Korja M, Lehto H, Juvela S: Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish Cohort study. *Stroke* 2014; 45: 1958-1963.
170. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1976; 45: 148-154.
171. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Connolly ES, et al.: Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2004; 291: 866-869.
172. Kramer AH, Fletcher JJ: Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2011; 14: 489-499.
173. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP: Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36: 2070-2075.
174. Kramer AH, Roberts DJ, Holodinsky J, Todd S, Hill MD, Zygun DA, et al.: Intraventricular tissue plasminogen activator in subarachnoid hemorrhage patients: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Neurocrit Care* 2014; 21: 275-284.



175. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG: Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg* 2009; 110: 58-63.
176. Kruyt ND, Roos YW, Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ, et al.: High mean fasting glucose levels independently predict poor outcome and delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1382- 1385.
177. Kshetty VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ: Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 282-286.
178. Kwakkel G: Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 823-830.
179. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al.: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2529-2539.
180. Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC: Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke* 1997; 28: 1550-1556.
181. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al.: Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865-869.
182. Laidlaw JD, Siu KH: Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg* 2002; 97: 250-258; discussion 247-249.
183. Lakhani S, Guha A, Nahser HC: Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 902-913.
184. Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int* 1996; 1: 75-88.
185. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W: Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 79: 885-891.
186. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al.: Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 1644-1652.
187. Le Roux PD, Elliott JP, Downey L, Newell DW, Grady MS, Mayberg MR, et al.: Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10-year review of 224 good-grade patients. *J Neurosurg* 1995; 83: 394-402.
188. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR: Predicting outcome in poor grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg* 1996; 85: 39-49.
189. Lee SH, Lim JS, Kim N, Yoon BW: Effects of admission glucose level on mortality after subarachnoid hemorrhage: a comparison between short-term and long-term mortality. *J Neurol Sci* 2008; 275: 18-21.
190. Levati A, Tommasino C, Moretti MP, Paino R, D'Aliberti G, Santoro F, et al.: Giant intracranial aneurysms treated with deep hypothermia and circulatory arrest. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 25-30.
191. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, et al.: Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2013; 44: 29-37.
192. Lindsay KW, Teasdale G, Knill-Jones RP, Murray L: Observer variability in grading patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1982; 56: 628-633.
193. Locksley HB: Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1966; 25: 321-368.
194. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G: Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 1242-1249.
195. Luo YC, Shen CS, Mao JL, Liang CY, Zhang Q, He ZJ: Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm. *Neuroradiology* 2015; 57: 205-210.
196. Luostarinen T, Takala RS, Niemi TT, Katila AJ, Niemelä M, Hernesniemi J, et al.: Adenosine-induced cardiac arrest during intraoperative cerebral aneurysm rupture. *World Neurosurg* 2010; 73: 79-83; discussion e9.
197. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PC, van Rooij WJ, Sluzewski M, Tulleken CA, et al.: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 591-593.
198. Ma Z, Wang Q, Liu M: Early versus delayed mobilisation for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): CD008346.
199. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al.: Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-Lancet Neurol 2011; 10: 618-625.
200. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al.: Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 2012; 43: 1463-1469.
201. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al.: Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008; 39: 3015-3021.
202. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 256-263.
203. Mack WJ, Ducruet AF, Angevine PD, Komotar RJ, Shrebnick DB, Edwards NM, et al.: Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: lessons learned. *Neurosurgery* 2007; 60: 815-827; discussion 815-827.
204. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, Kalyvas JT, Cleveland JR, Mocco J, et al.: Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res* 2008; 30: 889-892.



205. Manninen PH, Chan AS, Papworth D: Conscious sedation for interventional neuroradiology: a comparison of midazolam and propofol infusion. *Can J Anaesth* 1997; 44: 26-30.
206. Maslehaty H, Petridis AK, Barth H, Mehdorn HM: Diagnostic value of magnetic resonance imaging in perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg* 2011; 114: 1003-1007.
207. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M: Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16: 25-29.
208. McCormack RF, Hutson A: Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med* 2010; 17: 444-451.
209. McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen DW, Hieshima GB: Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using electrolytically detachable coils. *J Neurosurg* 1996; 84: 393-399.
210. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al.: The barrow ruptured aneurysm trial. *J Neurosurg* 2012; 116: 135-144.
211. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, Tamargo RJ, Clatterbuck RE: Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007; 107: 1080-1085.
212. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, et al.: Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97: 1042-1044.
213. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M: Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 594-602.
214. McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK: Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: a secondary analysis of administrative data. *Stroke* 2013; 44: 647-652.
215. Menke J, Larsen J, Kallenberg K: Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol* 2011; 69: 646-654.
216. Milhorat TH: Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1987; 20: 15-20.
217. Mir DI, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, et al.: CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 866-871.
218. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A: Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the international subarachnoid aneurysm trial? *J Neurosurg* 2008; 108: 437-442.
219. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al.: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
220. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT). *Lancet* 2015; 385: 691-697.
221. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al.: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT): longterm follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 427-433.
222. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al.: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-817.
223. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T: Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999; 91: 947-952.
224. Mount DB: The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol* 2009; 29: 196-215.
225. Murphy-Human T, Welch E, Zipfel G, Diringner MN, Dhar R: Comparison of short-duration levetiracetam with extended course phenytoin for seizure prophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2011; 75: 269-274.
226. Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, Sandercock PA: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD001922.
227. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH, Watts CM, et al.: Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008; 63: 212-217; discussion 217-218.
228. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ: Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006; 59: 775-779; discussion 779-780.
229. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, et al.: Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005; 62: 410-416.
230. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al.: Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007; 35: 2383-2389.
231. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al.: Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 583-587.

232. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, et al.: Moderate hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 12: 181-187.
233. Naidech AM, Liebling SM, Duran IM, Ault ML: Packed red blood cell age does not impact adverse events or outcomes after subarachnoid haemorrhage. *Transfus Med* 2011; 21: 130-133.
234. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, et al.: Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13: 313-320.
235. Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM, Doshi B, O'Gorman P: Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1978; 2: 990-992.
236. Nguyen HP, Zaroff JG, Bayman EO, Gelb AW, Todd MM, Hindman BJ, et al.: Perioperative hypothermia (33 degrees C) does not increase the occurrence of cardiovascular events in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology* 2010; 113: 327-342.
237. Ogilvy CS: Neurosurgical clipping versus endovascular coiling of patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2003; 34: 2540-2542.
238. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001; 32: 1176-1180.
239. Olafsson E, Gudmundsson G, Hauser WA: Risk of epilepsy in long-term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 2000; 41: 1201-1205.
240. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al.: Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 2001; 56: 1299-1304.
241. Olkowski BF, Devine MA, Slotnick LE, Veznedaroglu E, Liebman KM, Arcaro ML, et al.: Safety and feasibility of an early mobilization program for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Phys Ther* 2013; 93: 208-215.
242. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ: A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the glasgow coma scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons scales in a clinical series. *Neurosurgery* 1997; 41: 140- 147; discussion 147-148.
243. Ottenbacher KJ, Jannell S: The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol* 1993; 50: 37-44.
244. Pan JW, Zhan RY, Wen L, Tong Y, Wan S, Zhou YY: Ultra-early surgery for poor-grade intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Yonsei Med J* 2009; 50: 521-524.
245. Paré L, Delfino R, Leblanc R: The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg* 1992; 76: 422-427.
246. Park J, Woo H, Kang DH, Kim YS, Kim MY, Shin IH, et al.: Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes. *J Neurosurg* 2015; 122: 383-391.
247. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, et al.: Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 406-417.
248. Patel K, Guilfoyle MR, Bulters DO, Kirollos RW, Antoun NM, Higgins JN, et al.: Recovery of oculomotor nerve palsy secondary to posterior communicating artery aneurysms. *Br J Neurosurg* 2014; 28: 483-487.
249. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al.: Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA* 2013; 310: 1248-1255.
250. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M, et al.: High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c5204.
251. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298: 636-642.
252. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F; CLARITY Investigators: Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. *Radiology* 2011; 258: 546-553.
253. Pierot L, Cognard C, Spelle L, Moret J: Safety and efficacy of balloon remodeling technique during endovascular treatment of intracranial aneurysms: critical review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 12-15.
254. Polmear A: Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia* 2003; 23: 935-941.
255. Powers CJ, Wright DR, McDonagh DL, Borel CO, Zomorodi AR, Britz G: Transient adenosine-induced asystole during the surgical treatment of anterior circulation cerebral aneurysms: technical note. *Neurosurgery* 2010; 67(2 Suppl Operative): 461-470.
256. Proust F, Gérardin E, Derrey S, Lesvèque S, Ramos S, Langlois O, et al.: Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg* 2010; 112: 1200-1207.
257. Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Kim SH, Fessler RD, Ringer AJ, et al.: Endovascular treatment of intracranial aneurysms by using Guglielmi detachable coils in awake patients: safety and feasibility. *J Neurosurg* 2001; 94: 880- 885.
258. Raaymakers TW: Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. Neurology* 1999; 53: 982-988.
259. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF: Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2010; 9: 504-519.

260. Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P: Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg* 2000; 93: 175-182.
261. Rah UW, Kim YH, Ohn SH, Chun MH, Kim MW, Yoo WK, et al.: Clinical practice guideline for stroke rehabilitation in Korea 2012. *Brain Neurorehabil* 2014; 7(Suppl 1): S1-S75.
262. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al.: Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke* 2010; 41: 916-920.
263. Rajshekhar V, Harbaugh RE: Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 115: 8-14.
264. Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, et al.: External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care* 2007; 6: 174-180.
265. Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES Jr: Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg* 2013; 79: 682-690.
266. Ray WZ, Moran CJ, Derdeyn CP, Diringer MN, Dacey RG Jr, Zipfel GJ: Near-complete resolution of angiographic cerebral vasospasm after extreme elevation of mean arterial pressure: case report. *Surg Neurol* 2009; 72: 347-353.
267. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM: Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2009; 110: 1010-1014.
268. Raya AK, Diringer MN: Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin* 2014; 30: 719-733.
269. Reddy D, Fallah A, Petropoulos JA, Farrokhyar F, Macdonald RL, Jichici D: Prophylactic magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2014; 21: 356-364.
270. Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N: Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 82: 41-46.
271. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM: Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 258-265.
272. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256.
273. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Fernández Cúe L, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J: Factors associated with poor outcome for aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a series of 334 patients. *Neurologia* 2017; 32: 15-21.
274. United States Agency for health care policy and research: Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma: Clinical Practice Guideline, ed 1. Rockville: United States Agency for health care policy and research, 1992, pp1-145.
275. Roessler K, Krawagna M, Dörfler A, Buchfelder M, Ganslandt O: Essentials in intraoperative indocyanine green videoangiography assessment for intracranial aneurysm surgery: conclusions from 295 consecutively clipped aneurysms and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2014; 36: E7.
276. Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyänen M: Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977-1990. *Neurosurgery* 1993; 33: 787-796.
277. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, et al.: Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998; 29: 359-362.
278. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J: Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001245.
279. Rosenberg NE, Koht A, Naidech AM: Anemia and transfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 66-74.
280. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JJ, Goldenberg FD, et al.: Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 2007; 107: 253-260.
281. Rowe AS, Goodwin H, Brophy GM, Bushwitz J, Castle A, Deen D, et al.: Seizure prophylaxis in neurocritical care: a review of evidence-based support. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 396-409.
282. Royal College of Physicians: National Clinical Guideline for Stroke, ed 4. London: Royal College of Physicians of London, 2012, pp79-123.
283. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ: Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1173-1175.
284. Rytteförs M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ: International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke* 2008; 39: 2720-2726.
285. Sakurai J, Ushikoshi S, Terasaka S, Kazumata K, Asaoka K, Ajiki M, et al.: The role of endovascular treatment for multiple intracranial aneurysms with subarachnoid hemorrhage. *No Shinkei Geka* 2007; 35: 143-149.
286. Sankai T, Iso H, Shimamoto T, Kitamura A, Naito Y, Sato S, et al.: Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among Japanese men and women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 386-389.
287. Santillan A, Knopman J, Zink W, Patsalides A, Gobin YP: Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011; 69: 95-101.
288. Sano H, Satoh A, Murayama Y, Kato Y, Origasa H, Inamasu J, et al.: Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World Neurosurg* 2015; 83: 801-807.
289. Sarker SJ, Heuschmann PU, Burger I, Wolfe CD, Rudd AG, Smeeton NC, et al.: Predictors of survival after haemorrhagic stroke in a multi-ethnic population: the South London Stroke Register (SLSR). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 260-265.



290. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M: High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res* 2000; 22: 151-155.
291. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Majoie CB, Wermer MJ, et al.: Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2009; 40: 1758-1763.
292. Schebesch KM, Proescholdt M, Ullrich OW, Camboni D, Moritz S, Wiesenack C, et al.: Circulatory arrest and deep hypothermia for the treatment of complex intracranial aneurysms results from a single European center. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 783-792.
293. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG: Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995; 83: 426-429.
294. Schmidt JM, Crimmins M, Lantigua H, Fernandez A, Zammit C, Falo C, et al.: Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014; 20: 390-398.
295. Schuss P, Güresir E, Berkefeld J, Seifert V, Vatter H: Influence of surgical or endovascular treatment on visual symptoms caused by intracranial aneurysms: single-center series and systematic review. *J Neurosurg* 2011; 115: 694-699.
296. Seiler RW, Reulen HJ, Huber P, Grolimund P, Ebeling U, Steiger HJ: Outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a hospital population: a prospective study including early operation, intravenous nimodipine, and transcranial doppler ultrasound. *Neurosurgery* 1988; 23: 598-604.
297. Seo DH, Kang HS, Kim DW, Park SQ, Song Y, Sheen SH, et al.: Guidelines for the management of unruptured intracranial aneurysm. *Korean J Cerebrovasc Surg* 2011; 13: 279-290.
298. Shankar JJ, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C: Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2011; 53: 123-128.
299. Shen J, Pan JW, Fan ZX, Xiong XX, Zhan RY: Dissociation of vasospasm related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg* 2013; 119: 180-189.
300. Shen X, Xu T, Ding X, Wang W, Liu Z, Qin H: Multiple intracranial aneurysms: endovascular treatment and complications. *Interv Neuroradiol* 2014; 20: 442-447.
301. Shimamura N, Matsuda N, Satou J, Nakano T, Ohkuma H: Early ambulation produces favorable outcome and nondemential state in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients older than 70 years of age. *World Neurosurg* 2014; 81: 330-334.
302. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M: Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50: 530-537.
303. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, et al.: No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg* 2003; 99: 953-959.
304. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR: Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 101: 1-7.
305. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, Ko NU, DeArmond SJ, Dillon WP, et al.: Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2518-2522.
306. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al.: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the multicenter cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 1995; 23: 1007-1017.
307. Solomon RA, Smith CR, Raps EC, Young WL, Stone JG, Fink ME: Deep hypothermic circulatory arrest for the management of complex anterior and posterior circulation aneurysms. *Neurosurgery* 1991; 29: 732-737; discussion 737-738.
308. Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D, Carter LP, Raudzens PA, Shedd SA, et al.: Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg* 1988; 68: 868-879.
309. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, et al.: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 2013; 119: 146-157.
310. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al.: Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2617-2621.
311. Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, Scharbrodt W, Schreiber V, Bender M, et al.: Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 530-534.
312. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al.: European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2012; 35: 93-112.
313. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, Fletcher D, Langton Hewer R, Wade DT: Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke: A randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 530-535.
314. Sundquist J, Li X, Sundquist K, Hemminki K : Risks of subarachnoid hemorrhage in siblings: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 178-184.
315. Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, Unemoto K, Yokobori S, Matsumoto G, et al.: Effect of triple-h prophylaxis on global end-diastolic volume and clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014; 21: 462-469.
316. Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, Unemoto K, Yokobori S, Matsumoto G, et al.: Optimal range of global end-diastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med* 2014; 42: 1348-1356.



317. Takebayashi S, Kamiyama H, Takizawa K, Kobayashi T, Saitoh N: The significance of intraoperative monitoring of muscle motor evoked potentials during unruptured large and giant cerebral aneurysm surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54: 180-188.
318. Takeuchi H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Hayashi M: Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery* 1991; 28: 41-48.
319. Takeuchi S, Mori K, Arimoto H, Fujii K, Nagatani K, Tomura S, et al.: Effects of intravenous infusion of hydrogen-rich fluid combined with intracisternal infusion of magnesium sulfate in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2014;14: 176.
320. Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, O'shea F, Stephen T, Brew S, et al.: Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care* 2011;14: 341-347.
321. Terry A, Zipfel G, Milner E, Cross DT 3rd, Moran CJ, Diringner MN, et al.: Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006; 2: E14.
322. Tewari M, Aggarwal A, Mathuriya S, Gupta V: The outcome after aneurysmal sub arachnoid hemorrhage: a study of various factors. *Ann Neurosci* 2015; 22: 78-80.
323. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, et al.: Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2009; 110: 603-610.
324. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators : Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005; 352: 135-145.
325. Togashi K, Joffe AM, Sekhar L, Kim L, Lam A, Yanez D, et al.: Randomized npilot trial of intensive management of blood pressure or volume expansion in subarachnoid hemorrhage (IMPROVES). *Neurosurgery* 2015; 76: 125-134; discussion 134-135; quiz 135.
326. Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Richards H, Pickard JD, et al.: Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007; 107: 274-282.
327. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ: Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 1389-1396.
328. Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al.: Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical article. J Neurosurg* 2009; 111: 171-180.
329. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T: Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 2001; 32: 1191-1194.
330. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd: The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg* 1997; 86: 462-466.
331. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al.: Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2009; 72: 635-642.
332. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK: CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology* 2006; 66: 1533-1538.
333. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ: Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the glasgow coma scale. *Stroke* 2008; 39: 1347-1348.
334. van Loon J, Waerzeggers Y, Wilms G, Van Calenbergh E, Goffin J, Plets C: Early endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms in patients in very poor neurological condition. *Neurosurgery* 2002; 50: 457-464; discussion 464-465.
335. Varelas P, Helms A, Sinson G, Spanaki M, Hacein-Bey L: Clipping or coiling of ruptured cerebral aneurysms and shunt-dependent hydrocephalus. *Neurocrit Care* 2006; 4: 223-228.
336. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G: Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth* 2007; 99: 75- 85.
337. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, van Wegen EE, Kwakkel G: Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2011; 42: 3311-3315.
338. Vergouwen MD, Algra A, Rinkel GJ: Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and metaanalysis update. *Stroke* 2012; 43: 2671-2676.
339. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB: Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* 2010; 41: e47-e52.
340. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al.: Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010; 41: 2391-2395.
341. Vermeij FH, Hasan D, Vermeulen M, Tanghe HL, van Gijn J :Predictive factors for deterioration from hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1994; 44: 1851-1855.
342. Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD : Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 1995; 52: 202-204.
343. Wang X, Li YM, Li WQ, Huang CG, Lu YC, Hou LJ : Effect of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7: e47778.

344. Wartenberg KE, Parra A : CT and CT-perfusion findings of reversible leukoencephalopathy during triple-H therapy for symptomatic subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. J Neuroimaging 2006; 16: 170-175.
345. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al.: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2006; 34: 617-623; quiz 624.
346. Wermer MJ, Koffijberg H, van der Schaaf IC; ASTRA Study Group: Effectiveness and costs of screening for aneurysms every 5 years after subarachnoid hemorrhage. Neurology 2008; 70: 2053-2062.
347. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ, et al.: Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. Brain 2005; 128(Pt 10): 2421-2429.
348. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, et al.: Value of transcranial doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. Neurocrit Care 2014; 20: 406-412.
349. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, et al.: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet 2003; 362: 103-110.
350. Willinsky RA, Peltz J, da Costa L, Agid R, Farb RI, terBrugge KG: Clinical and angiographic follow-up of ruptured intracranial aneurysms treated with endovascular embolization. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 1035-1040.
351. Winn HR, Richardson AE, Jane JA: The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients. Ann Neurol 1997; 1: 358-370.
352. Wong GK, Chan DY, Siu DY, Zee BC, Poon WS, Chan MT, et al.: Highdose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial. Stroke 2015; 46: 382-388.
353. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, et al.: Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. Stroke 2010; 41: 921-926.
354. Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringer MN, Powers WJ: Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. J Cereb Blood Flow Metab 1998;18: 419-424.
355. Zhao XD, Zhou YT, Zhang X, Zhuang Z, Shi JX: A meta-analysis of treating subarachnoid hemorrhage with magnesium sulfate. J Clin Neurosci 2009;16: 1394-1397.
356. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al.: Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. Stroke 2008; 39: 1759-1765.

#### Kanıt düzeylerinin sınıflandırılması

| Kanıt düzeyi | Kanıt tipi                                                                                                               |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia           | Randomize kontrol çalışmalarının homojenize meta analizi                                                                 |
| Ib           | En azından bir adet randomize kontrol çalışması                                                                          |
| IIa          | En azından bir adet iyi dizayn edilmiş randomize olmayan kontrollü çalışma                                               |
| IIb          | En azından bir adet iyi dizayn edilmiş deneysel çalışma                                                                  |
| III          | En azından bir adet deneysel olmayan tanımlayıcı çalışma (karşılaştırma çalışması, korelasyon çalışması, vaka sunumları) |
| IV           | Uzman komitesi raporları, görüşleri ve/veya saygın otoritelerin deneyimleri                                              |

#### Öneri derecelerinin sınıflandırılması

| Öneri düzeyi | Öneri tipi                                       |
|--------------|--------------------------------------------------|
| A            | Güçlü öneri (Güçlü kanıtlara dayanan)            |
| B            | Öneri (Orta dereceli kanıtlara dayanan)          |
| C1           | Dikkate alınmaya değer (Zayıf kanıtlara dayanan) |
| C2           | Nötral (Destekleyen ya da reddeden kanıt yok)    |
| D            | Önerilmez (Destekleyen kanıt yok)                |

# Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) İntrakranial Anevrizmalı (UIA) Hastalar İçin Öneriler

Dr. Tolga GEDİZ

Dünya çapında erişkin popülasyonun (ortalama yaş 50 yaş) yaklaşık %3,2'sinde bulunan rüptüre olmamış intraserebral anevrizmalar (UIA'lar), yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MR) taramasının yaygın kullanımı nedeniyle artan bir sıklıkta tesadüfen keşfedilmektedir. UIA'ların büyük çoğunluğu rüptüre olmaz. Örneğin, genel popülasyondaki ortalama yaş 50 olan 1 milyon yetişkinden yaklaşık 32000'inde bir UIA mevcuttur, ancak bunların sadece %0.25'i veya 200 ila 400'de 1'i rüptüre olur (1-3). Bu sayılara göre hesaplama yapıldığında, her bir yılda, 32000 UIA'nın 80'inin subaraknoid kanama (SAK) ile ortaya çıkması beklenir. Rüptüre anevrizmaların (RIA) rastlantısal olarak bulunanlarla aynı olmayabilmesi konuları daha da karmaşık hâle getirmektedir. Hekimler artık anevrizması tesadüfen saptanan hastaları tedavi etme ya da konservatif olarak yönetme ikilemi ile sık sık karşı karşıya kalmaktadır. Hastalar ve aileleri, oluşabilecek bilinmeyen ve potansiyel olarak kötü bir sonuçtan korkmalarından dolayı, rastlantısal bir UIA'nın cerrahi veya endovasküler olarak tedavi edilmesini zorlayabilir. Bununla birlikte hiçbir tedavi risksiz değildir ve rastlantısal bir UIA tedavisinin yararı, tedavinin potansiyel risklerinden daha ağır basmalıdır.

Görülen az sayıda rüptür olayına rağmen, birçok belirsizlik devam etmektedir. Multilobüle anevrizmalar, anevrizma kubbesi düzensiz olanlar, seçilmiş morfolojik özelliklere sahip olanlar (ana artere göre boyut gibi), seçilmiş yerleşimler ve daha büyük çaplı olanlar gibi belirli anevrizma tipleri için rüptür riski konusunda hâlâ kaygılar vardır. Diğer kaygılar arasında sentinel baş ağrılarını taklit edebilen başvurular, sigara kullanan veya hipertansiyonu olan hastalar, ailede anevrizmal rüptür öyküsü olanlar ve genişleyen anevrizması olanlar yer alır. Bu faktörler rastlantısal UIA'nın doğal seyrinde nasıl bir rol oynamaktadır ve yönetim stratejilerini değiştirmeli midir sorusuna farklı cevaplar verilebilir.

Burada amaç; hekimler, diğer sağlık çalışanları ve hastalar için rehberlik sağlamak ve bir UIA keşfedildiğinde en iyi eylem yolunun belirlenmesinde karar verme çerçevesi olarak hizmet etmektir. Komite başkanı, yazı grubu üyelerini ilgili konu alanlarındaki önceki çalışmaları temelinde aday gösterdi. Amerikan Kalp Derneği (AHA) İnme Konseyi'nin Bilimsel Açıklama Gözetim Komitesi ve AHA'nın Metin Gözetim Komitesi tüm yazı

grubu üyelerini onayladı. Yazı grubunun tüm üyelerinin öneriler hakkında yorum yapma fırsatı oldu ve bu belgenin son versiyonunu onayladılar. Öneriler standart AHA kriterleri kullanılarak formüle edildi.

## ■ DOĞAL SEYİR İLE İLGİLİ SON VERİLER

Son ABD uzlaşısı bildiriminin 2000 yılında yayınlanmasından bu yana, Uluslararası Rüptüre olmamış İntrakranial Anevrizmalar Çalışması (ISUIA) (4), büyüklüklerine göre sınıflandırılmış UIA'lı hastaların büyük bir kohortu hakkında prospektif veriler yayınlamıştır. ISUIA, 1692 prospektif ameliyat edilmemiş hastanın kayıtlı olduğu popülasyonun, ortalama 4,1 yıllık izlem süresi boyunca 49 anevrizmal rüptür bildirdi. Benzer olarak UIA'lar üzerine yapılan büyük bir Japon çalışmasında (Rüptüre olmamış Beyin Anevrizması Çalışması [UCAS]) ortalama 3,5 yıllık gözlem ve 11660 hasta yılı takip süresi ile sadece 110 anevrizmal rüptür bildirilmiştir (5). Risk / fayda oranını değerlendirmek için bugüne kadar doğal seyir açısından klipleme veya koilleme tedavisinin randomize karşılaştırması tamamlanmamıştır. Endovasküler Anevrizma Yönetimi Çalışması (TEAM) Kanadalı araştırmacılar tarafından bu konuyu incelemek için başlatılmış, ancak çalışma hastaları seçerken hata yapılmış ve çalışmanın bütçesi, gereksizliliğine dayanılarak geri çekilmiştir (6). Yeni bir Kanada çalışması, endovasküler tedaviyi klip ligasyonu ile karşılaştırmak için bir pilot çalışmayı o zamandan beri devam ettirmektedir (7).

## ■ RÜPTÜRE OLMAYAN ANEVİZMALARIN TEDAVİSİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

2000'deki son öneri belgesinden bu yana UIA tedavisinde büyük ölçüde endovasküler tekniklerin yaygın kullanımıyla büyük değişiklikler ortaya çıkmıştır. Koil embolizasyonunun kullanımı, 2002 ve 2005 yıllarında Uluslararası Subaraknoid Anevrizma Çalışması (ISAT) sonuçlarının yayınlanmasından sonra önemli ölçüde artmıştır (8-9). ISAT, rüptüre anevrizmalarda klip ligasyonu ile koil oklüzyonunu karşılaştıran randomize bir çalışmaydı ve çalışmanın koil kolunda 1 yılda gelişen klinik sonuçları göstermiştir. UIA'lar ve kanamış anevrizmaların çalışmaları, sonuçlara veya gelecekteki risklere göre karşılaştırılamasa da, tedavi edilen anevrizmadan olabilecek gelecekteki kanamanın önlenmesinde, hem koil hem de cerrahi klipin göreceli güvenliği ve orta va-

deli etkinliği ISAT'tan sonra daha iyi kurulmuştur. Ayrıca, anevrizmaların tedavisinde deneyim, gelişmiş bir güvenlik önlemi ve daha iyi cihazlar ile artmaya devam etmektedir.

Bu rehber, UIA'nın yaygınlığı, doğal seyri ve yönetimi hakkında İngilizce dilinde mevcut en iyi kanıtları araştıran uzman bir komite tarafından ortaklaşa yapılan bir çalışmanın sonucudur. Komite, uygulama rehberlerinin geliştirilmesi ile ilgilenen alandaki uzmanlardan oluşmaktadır. Bu rehber, 2000 yılında ilk uzlaşi komitesi tarafından yapılan önerileri temel alan mevcut literatürün sürekli bir gözden geçirilmesidir (10).

## ■ EPİDEMİYOLOJİ

UIA'lar için insidans oranları hakkında veri yoktur, çünkü bu veriler riskli popülasyonların zaman içinde tekrarlanan değerlendirmelerle prospektif, uzun süreli takip çalışmalarını gerektirir. UIA'ların prevalansı, incelenen popülasyonlara, vaka tespit yöntemine, beyin görüntülemeye başlama nedenine ve çalışmanın retrospektif veya prospektif olup olmadığına bağlıdır.

83 çalışma popülasyonunu bildiren 68 çalışmayı içeren, sıkı dâhil etme kriterlerine sahip, kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde, UIA'ların prevalansı %0,0 ila %41,8 arasında değişmekte olup, genel ortalama %2,8'dir (%95 GA,%2,0-3,9) (11). Bu verilerle, komorbiditesi olmayan ve yaş ortalaması 50 olan bir popülasyonda UIA'nın tahmini prevalansı %3,2 olarak hesaplanmıştır (%95 GA,%1,9-5,2) (1). Bu çalışmalara dâhil edilen yıllar, bazıları bilinmeyen yıllar da dâhil olmak üzere 1931 ile 2008 arasında değişmektedir. Kateter anjiyografi (DSA) kullanılan çalışmalar, manyetik rezonans anjiyografi (MRA) kullanılanlarla karşılaştırıldığında, prevalansta fark yoktur, ancak MR kullanılan çalışmalarda yaş ve cinsiyet ayarlaması sonrası prevalans anlamlı olarak düşüktür (11). Öncelikle MR kullanılan çalışmalar hâric tutulduğunda, genel prevalans %3,5 idi (%95 GA,%2,7-4,7) (11). Otopsi tanımlamalarına göre, görüntüleme ile yapılan çalışmalarda UIA'ların ham prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, cinsiyet, yaş ve komorbiditeler için düzeltilmeden sonra prevalans tahminlerinde fark yoktur (11). Yaş ve komorbiditeler için yapılan düzeltmelerden sonra bile kadınların UIA prevalansı erkeklerden daha yüksektir (11). Prevalans genel olarak 30 yaş ve üstü kişilerde daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkeler arasında yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet ve yaş ayarlamasından sonra benzer bir yaygınlık kaydedilmiş, ancak ırk / etnik kökene göre veri rapor edilmemiştir (11). Bu sistematik derlemeden önce literatürü özetleyen bir başka rapor, 30 yaşın üzerindeki popülasyonda UIA prevalansının yaklaşık %3,6 ila %6,0 oldu-

ğunu, kadınlarda daha yüksek prevalansa ve yaşla daha fazla prevalansa sahip olduğunu düşündürmektedir (12). 35-75 yaş arası 4813 yetiştikten Çin'de yapılan yakın zamanlı kesitsel bir çalışmada, MRA'ye göre %7,0 yaygınlık ve kadınlarda prevalansın erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (13).

2000 hastaya (ortalama yaş 63 yıl; dağılım 45,7-96,7 yıl) protokol güdümlü yüksek çözünürlüklü yapısal beyin MR uygulanan nüfus temelli Rotterdam Çalışmasında, rastlantısal kafa içi anevrizmaların (IA) prevalansı yaşa göre prevalansta değişiklik olmaksızın %1,8 olarak bulunmuştur (14). Bununla birlikte, MR (Rotterdam Çalışması dâhil) ile ilgili rastlantısal bulguların popülasyon temelli gözlemsel çalışmalarının başka bir sistematik derlemesinde ve meta-analizinde, IA prevalansı sadece %0,35'ti (%95 GA,%0,13-0,67) ancak yaş verileri tam değildi ve sadece kesitsel MR mevcuttu (15). MRA'ye dayanan büyük nüfus temelli Norveç Nord-Trøndelag Sağlık (HUNT) kohort çalışmasında, 50-65 yaş arası 1006 gönüllünün prevalansı %1,9 idi (16). ABD Ulusal Hastane Taburculuk Araştırması'ndan elde edilen veriler, 1996'dan 2001'e kadar UIA'larla başvuran hastaların sayısında, 1986'dan 1995'e kadar olan sayıya göre artışa işaret etmektedir (17). Bu durum bahsedilen süre boyunca artan beyin görüntüleme imkânı ve kullanımı ile ilgili olabilir. 1986'dan 1990'a kadar olan hastaların yaş ortalaması 1990'dan 1995'e kadar olan hastalarınkinden daha düşüktür (17). UIA'larla ilişkili mortalite en iyi doğal seyir ve aşağıda tartışılan tedavi çalışmaları ile ilişkili olarak tanımlanabilir. UIA'lı hastalarda mortalite fazla çalışılmamıştır. 1989 ve 1999 yılları arasında hastaneye yatırılan 178 UIA'lı 140 hastanın olduğu bir Finlandiya çalışmasında, ortalama 13 yıllık takip sırasında, hastalar genel popülasyona göre %50'den fazla mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (18). ABD'deki akut bakım hastanelerinde UIA'lar için hastane içi mortalite oranları 1986-1990 arasında %5,9 olup, bu oran %6,3'e artmış (1991-1995), daha sonra %1,4'e (1996-2001) düşmüştür (17).

## ■ RİSK FAKTÖRLERİ

IA riski 3 aşama ile ilişkili faktörlere ayrılabilir: (1) anevrizma gelişimi riski, (2) büyüme veya morfolojik değişiklik riski ve (3) rüptür riski (19). Anevrizma riski, yüksek riskli popülasyonlar, klinik popülasyonlar veya hastaların kayıtlarının popülasyon temelinde görüntü tabanlı taraması ile değerlendirilebilir.

IA'lar edinilmiş lezyonlardır ve travmatik olmayan SAK vakalarının çoğunun (%80-85) nedenidir (2-20). Ancak IA'nın rüptür oranı bilinmemektedir. Ayrıca, rüptürsüz anevrizma yıllık prevalansı (100000'de 2000-4000) ve SAK yıllık insidansı (100000'de 10) arasında



önemli bir tutarsızlık vardır (21). Bu oran yılda 200 ila 400 hasta arasında sadece yaklaşık 1'inde rüptür olduğunu göstermektedir. Daha önce kanamamış bir anevrizma tanısının belgelenmiş geçmişini tanımlayan bir SAK çalışması yoktur.

UIA'ların tanımlanma sıklığı, görüntüleme için hasta seçimine bağlıdır (12-14-22-29). UIA prevalans çalışmalarının bir meta-analizinde, retrospektif otopsi çalışmalarında saptama oranı %0,4 (%95 CI, %0,4-0,5), prospektif otopside %3,6 (%95 CI, %3,1-4,1) retrospektif anjiyografi çalışmalarında %3,7 (%95 GA, %3,0-4,4) ve prospektif anjiyografi çalışmalarında %6,0 (%95 CI, %5,3-6,8) bulunmuştur (3). Daha büyük UIA'lar kitle etkisi, kranial sinir paralizileri (en sık üçüncü sinir felci), nöbetler, motor veya duyuşal defisit ile, ya da baş ağrısı, iskemik hastalık gibi diğer sebeplerle ortaya çıkabilir (30). Çapı <7 mm olan küçük anevrizmalar nadiren anevrizmal semptomlara neden olurlar ve en sık tespit edilenlerdir. Bunlar rastlantısal veya asemptomatik olarak adlandırılırlar (12-23).

Anevrizma oluşumu için tespit edilen risk faktörlerinin çoğu, SAK'lı hastaların klinik retrospektif veya prospektif seriler ve risk altındaki popülasyonların taramasıdır. Otopsi ve görüntüleme taraması, tespit (prevalans) hakkında bilgi verirken, yaş ve cinsiyet dışındaki risk faktörleri hakkında çok az bilgi sunar (4-5-14-25-29-31-39). Az sayıda nüfus temelli çalışma veya kontrollü karşılaştırmalı çalışma mevcuttur (14). Retrospektif veya prospektif olarak elde edilen hastaların sadece birkaç büyük kaydı derlenmiştir (3-5-32-35). Ayrıca, kalıtsal ve değiştirilebilir risk faktörleri çalışmalarında farklılıklar vardır.

### Değiştirilemez Risk Faktörleri

Tasarım ne olursa olsun çoğu çalışma benzer yaş ve cinsiyet eğilimleri göstermektedir. Prevalans çalışmaları, beşinci ve altıncı on yılda bir tepe noktası ile yaşa göre artan bir sıklık olduğunu göstermiştir (4-5-14-25-29-31-35). Çocuklarda bildirilen vakalar genellikle diğer durumlar veya genetik risk ile ilişkilidir (36-37). Kadınlarda IA sıklığı erkeklere kıyasla artmıştır, anevrizmalar yaş spektrumundaki kadınlarda daha sık görülür (4-5-22-24-31-35).

### Risk Altındaki Bozukluklar

Otopsi klinik serileri ve spesifik klinik grupların görüntüleme çalışmalarına göre bazı bozukluklarda anevrizma riskinin arttığına dair önemli kanıtlar vardır. Bunlar: Polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, aort koarktasyonu, biküspit aort kapak, psödoksantoma elastikum, herediter

hemorajik telanjiektazi, nörofibromatozis tip 1,  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği, fibromusküler displazi, feokromositoma, Klinefelter sendromu, tüberoskleroz, Noonan sendromu,  $\alpha$ -glukozidaz eksikliği, mikrosefali osteodisplastik primordial cücelik, intrakraniyal arteriyovenöz malformasyondur (24-38-47). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı için artmış risk 3-14 kat olabilir (11). Bununla birlikte, büyük bir klinik kohortta incelendiğinde, bu koşulların tümü, çoğunluğu diğer risk faktörlerine atfedilebilen, rüptüre olmamış anevrizma ile başvuran hastaların %10'undan azını oluşturmuştur (4).

### ■ AİLE HİKÂYESİ ve GENETİĞİ

IA'nın ailesel oluşum sıklığı tahminleri %7 ila %20 arasında değişmektedir (48-56). Bu varyasyon büyük ölçüde aile öyküsü tespit yöntemlerinin bir sonucudur. Prevalans oranları (komorbidite, yaş ve cinsiyet için ayarlanan prevalans) %1,9 ile %5,9 arasında artmış bir risk olduğunu göstermektedir (11). SAK öyküsü olanların birinci derece akrabalarında biraz daha yüksek anevrizma saptama sıklığı olabilir. MRA taraması kullanan bir çalışmada, bu tür birinci derece akrabaların %4'ünde (%95 CI, %2,6-5,8) bir UIA olduğu bulunmuştur. Kardeşlerin tespit edilme olasılığı, etkilenen çocuklardan daha yüksektir (54-57). Ailesel riski olanlarda anevrizma saptama olasılığını artıran faktörler arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon öyküsü, yüksek lipit seviyeleri, yüksek açlık glikozu, ailede polikistik böbrek hastalığı öyküsü, ailede 2 ya da daha fazla akrabada SAK veya anevrizma gibi diğer risk faktörleri yer almaktadır (57). Ayrıca, bir ailenin 2 ya da daha fazla üyesi SAK veya UIA öyküsüne sahipse, tespit riski artar. 85 aileden 438 kişiden oluşan bir çalışmada, 38 birinci derece akraba (%8,7), tarama görüntülemesinde bir UIA'ya sahip bulundu (52). Ailesel İntrakraniyal Anevrizma (FIA) çalışmasında, beyin anevrizmasından etkilenen 30 yaşın üzerinde, sigara içme veya hipertansiyon öyküsü olanların birinci derece akrabaları MRA ile tarandı. Taranan ilk 304 hastanın 58'inde (%19,1) en az 1 IA vardı (55). Anevrizmalı subaraknoid kanama (aSAK) veya UIA öyküsü olan 2 veya daha fazla birinci derece akrabaları olan kişilerin uzun süreli seri MRA veya bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) taramasında, ilk taramada 458 deneğin %11'inde, ikinci taramada 261 deneğin %8'inde, üçüncü taramada 128 deneğin %5'inde ve dördüncü taramada 63 deneğin %5'inde anevrizma saptandı. Bu durum, ilk 2 negatif taramadan sonra bile, 10 yıla kadar yapılan takip ile önemli bir UIA riskini temsil eder (58). Bu çalışmada, ilk taramada UIA için önemli risk faktörleri; sigara kullanımı, önceki anevrizma öyküsü ve aile anevrizma öyküsü idi. Takip taramasında tek önemli risk faktörü önceki anevrizma öyküsü idi.

IA'ların kalıtım paternleri belirsizdir, ancak otozomal dominant geçişin en yaygın kalıtım modu olduğundan şüphelenilmektedir. Hem ailesel hem de sporadik IA vakalarında çeşitli genler veya kromozomal bölgeler tanımlanmıştır (59-73). Bağlantı çalışmalarında, 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3 ve Xp22 kromozomları üzerindeki bölgeler IA'lar ile ilişkilendirilmiştir. Genom çapında ilişki çalışmaları, 4q31.23 (EDNRA), 8q12.1 (SOX17), 9p213 (CDKN2A / CDKN2B / CDKN2BAS), 10q24.32 (CNNM2), 12q22, 13q13.1 (KL / STARD13), 18q11.2 (RBBP8) ve 20p12.1 genleri üzerinde replike ilişkileri tanımladı ve en güçlü kanıt SOX17 ve CDKN2BAS genleri içindi (74). Rüptüre IA'ların (RIA'lar) ve UIA'ların bir meta analizi, IL 6 G572C geninin yüksek bir risk taşıdığını belirledi; ancak baskın genetik risk faktörü tanımlanamamıştır (60). Başka bir meta-analizde, 19 tek nükleotid polimorfizmi anevrizma oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (75). IA oluşumuyla en güçlü ilişkiyi gösteren tek nükleotid polimorfizmleri, CDKN2B antisens inhibitör geni içindeki kromozom 9, SOX17 transkripsiyon regülatör geninin yakınındaki kromozom 8 ve EDNRA geninin yakınında kromozom 4'ü içerir.

### Değiştirilebilir Risk Faktörleri

aSAK'da olduğu gibi, çeşitli kontrollü çalışmalarda UIA'lı hastalar arasında sigara içme prevalansının arttığı gösterilmiştir (4-5-32-35-76-80). UIA hastalarının prospektif klinik kayıtlarında, kohorttaki hastaların %44'ü hâlen sigara kullanıyordu ve %33'ü eski sigara kullanıcısıydı (4). ISUIA'nın retrospektif bileşeni, %61 sigara kullanan ve %19 eskiden sigara kullanan oranına sahipti (34). Finlandiya prospektif serilerinde %36'sı hâlen sigara kullanıyordu ve %24'ü eski sigara kullanıcısıydı (33). Japon kohortunda, eski ve mevcut sigara kullanıcılarının yaygınlığı sadece %17 idi. Bu nedenle, sigara içmenin bir risk faktörü olarak rolü farklı görünmektedir. Sigarayı bırakma çalışmaları, aSAK riskine etki göstermişken (77-81) UIA'lı hastalarda hiçbir çalışma bildirilmemiştir. Hipertansiyon için, anevrizma gelişimini etkilediğini gösteren herhangi bir prospektif kan basıncı kontrolü çalışması yapılmamıştır. Kuopio, Finlandiya'dan yapılan yeni bir çalışmada, önlemede antihipertansif ilaçların etkinliğine dair dolaylı kanıtlar sunmuş; antihipertansif ilaç kullanımı UIA grubunda daha sık iken, tedavi edilmeyen hipertansiyon, rüptüre anevrizma grubunda daha sık bulunmuştur (82). Aşırı alkol kullanımı anevrizma gelişimi için bir risk faktörü olabilir (83). aSAK'da oral kontraseptiflerin rolü tartışmalı olmuştur. Bazı veriler yüksek doz östrojenli oral kontraseptiflerin SAK ile potansiyel bir ilişkisini göstermekteyken, anevrizma gelişimi ile bir ilişki olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır (84-86). Özetle, bazı UIA kohortlarında sigara içme ve hipertansiyon prevalansının artması, IA'ların risk faktörü değişik-

liğine tabi olabileceği kavramını desteklemektedir, ancak risk faktörü modifikasyonu ve UIA'nın ortaya çıkmasıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

### ■ ÇOKLU ANEVRİZMALAR

Hastaların %15 ila %30'unda iki veya daha fazla anevrizma bulunur (4-87-91). Çoklu anevrizmalar için risk faktörleri öncelikle, karışık UIA ve SAK popülasyonlarında değerlendirilmiştir. Risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, ailede serebrovasküler hastalık öyküsü ve postmenopozal hormon replasman tedavisi bulunur (84-86).

### ■ ANEVRİZMAL DEĞİŞİM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

#### Büyüme

Büyüme sıklığı, büyümenin tanımına ve incelenen nüfusa bağlı olarak büyük ölçüde değişkendir (92). Büyümeye atfedilen faktörler artmış kan basıncı, anevrizmanın yeri ve şekline bağlı hemodinamik stres ve inflamasyon olmuştur. Araştırmaların çoğu deneysel ortamlarla sınırlı kalmıştır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu retrospektiftir ve kısa takip süreleri olan sadece birkaç prospektif çalışma vardır. Belirlenen büyüme için çeşitli faktörler arasında; kadın cinsiyeti, sigara kullanımı, genç yaş, aşırı alkol tüketimi, anevrizmanın yeri, anevrizmaların çokluğu, inme öyküsü ve geçici iskemik atak öyküsü bulunmaktadır (93-95). Son bulgular, büyüyen anevrizmaların rüptüre olma eğilimini gösterir ve büyüme için risk faktörleri; başlangıç anevrizma boyutu, arteriyel dala ilişkili anevrizmalar, hipertansiyon, tütün kullanımı ve kadın cinsiyetidir (96-98). Görüntüleme veya biyobelirteçlerle daha çok prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır ve kan basıncı veya inflamasyon kontrolü ile müdahale çalışmaları ilgi çekicidir.

#### Rüptüre Olmuş ve Olmamış Anevrizmaların Kıyaslaması

Birkaç çalışma eş zamanlı olarak rüptüre olmuş ve olmamış anevrizmalar hakkında veri toplamıştır. Bunların çoğu boyut ve yer farklılıklarına odaklanmıştır. Anterior komunikan arter anevrizmaları ve perikallosal arter anevrizmaları rüptür kohortunda aşırı temsil edilebilirler (99-100). Orta serebral arter anevrizmalarının rüptüre kohortta olma olasılığı daha düşüktür. Rüptür sonrası tespit olasılığı, daha büyük boyutta daha yüksektir. Ayrıca, rüptür durumundaki cinsiyet farklılıkları konuma göre değişebilir. Dar boyun şekli ve anevrizmanın büyüklüğünün ana damarlara oranı gibi anevrizma morfolojisinin çeşitli özellikleri rüptür durumu ile ilişkilendirilmiştir, ancak bunların gelecekteki anevrizmal rüptürü

tahmin etmek için hastalara nasıl uygulanabileceği hâlâ belirsizdir (99-102). Morfoloji (maksimum çap, karmaşık mekânsal geometri, yüksek en boy oranı [maksimum anevrizma yüksekliği / boyun çapı]) ve hemodinamiklerle (karmaşık akış paterni, *düşük* duvar kayma gerilimi, yüksek salınımlı kayma indeksi) anevrizma rüptürü arasındaki ilişkiye ilgi vardır. Son çalışmalar, kombinasyonun, rüptüre olmuş ve olmamış anevrizmalar arasında ayırt edici olduğunu göstermiştir (103-109).

Tanıdan (1956-1978), SAK veya ölüme kadar takip edilen 22- 60 yaşları arasındaki 118 UIA hastasının prospektif Fin kohortunda, %29'unun, yaşamları boyunca bir SAK vardı ve hasta başına yıllık rüptür oranı %1,6 idi. Ömür boyunca SAK için risk faktörleri; kadın cinsiyet, mevcut sigara kullanımı ve anevrizma çapının 7 mm'den büyük olması idi (110). HUNT boylamsal kohort çalışmasında, hastane ve ölüm kayıtları ile bağlantılı olarak, 50 ila 65 yaşları arasındaki UIA'lı kişilerde genel rüptür riski yılda %0,87 idi (16).

Hasta düzeyindeki risk faktörlerinin karşılaştırılması, ISUIA hastalarının retrospektif ve prospektif kohortlarında, önceden SAK olan veya olmayan şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi. SAK öyküsü olmayanlar daha yaşlıydı, daha fazla hipertansiyon, daha fazla kalp hastalığı, daha az alkol kullanımı, daha az sigara kullanımı ve daha fazla oral kontraseptif kullanımı vardı (34).

### Belirleyiciler

Daha önce rüptüre olmamış anevrizmalarda rüptür riskine ilişkin prospektif çalışmalar, anevrizma büyüklüğü ve yerinin rolünü sürekli olarak kabul etmiştir (4-5-31-35). Rüptür için potansiyel olan, ancak evrensel olarak kanıtlanmamış risk faktörleri arasında genç yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, anevrizmal büyüme, morfoloji, kadın cinsiyet, önceki SAK ve aile SAK öyküsü bulunur (111-112). 384 UIA'nın yıllık takibinde, rüptürün önemli bağımsız belirleyicileri; hipertansiyon ve 50 üzeri yaş idi (113). Enflamasyon, IA'ların patogenezinde ve büyümesinde önemli bir rol oynayabilir (114-115). Antienflamatuvar ilaçların büyüme ve rüptürün önlenmesindeki rolü olduğu varsayılmıştır, ancak kontrollü ve prospektif olarak onaylanması gerekmektedir (114). Aspirin kullanımının karşılaştırmalı ve prospektif kohort çalışmaları, rutin aspirin kullanımı olan hastalarda daha az SAK hadiseleri olduğunu göstermiştir (116). 3-hidroksi-3-metilglutaryl koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler) ve kalsiyum kanal blokerleri kullanımı gibi diğer müdahaleler nükleer faktör-κB ve diğer yolların inhibisyonu yoluyla anevrizma oluşumunu geciktirebilir, ancak gözlemsel bulgular, önleme için statin kullanımını destekleyici değildir (115).

### aSAK Risk Faktörleri ile Benzerlikler

aSAK ile ilişkili demografik risk faktörleri yaş, cinsiyet ve ırkı içerir. Ailesel SAK öyküsü ve ailesel anevrizma kanıtları (IA'lı en az 1 birinci derece aile üyesi) bir kişide aSAK riskini artırır (117). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos sendromu ve mikrosefalik osteodisplastik primordiyal cücelik (otozomal resesif kalıtım) gibi bazı genetik sendromların aSAK ile ilişkisi vardır. ASAK için değiştirilebilir risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara kullanma ve alkol kötüye kullanımı yer alır. Sempatomimetik ilaçların (örn. Kokain) kullanımı ile ilişkili yüksek aSAK riski ile diyabetes mellituslu ve vücut ağırlığı yüksek olanlar arasındaki azalmış risk, rüptüre olmamış anevrizması olan kişilerde gösterilmemiştir (2-12-20).

### Özet

UIA'ların prevalansı yaşla birlikte artar. Bazı hastalarda genetik ve ailesel risk kanıtı olmasına rağmen, anevrizmaların edinildiği düşünülmektedir. Seçilmiş diğer vasküler anormallikleri olan hastalarda artmış risk vardır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı da dâhil olmak üzere artmış bir UIA oluşumuyla ilişkili birkaç kalıtsal durum vardır, ancak bu koşullarla ilişkili UIA'lar klinik uygulamada oldukça nadirdir. Kadınlar artmış risk altında gibi görünmektedir, ancak menopoza sonra oral kontraseptiflerin ve östrojen kaybının veya östrojen kaybının önlenmesinin rolü sonuçsuzdur. Sigara içenler ve hipertansiyonu olan kişiler arasındaki yaygınlıktaki önemli artış, her ikisinin de anevrizma gelişimi için muhtemelen değiştirilebilir faktörler olduğunu göstermektedir. Hemodinamik stres ve inflamasyon ile ilgili faktörler hızlı anevrizma gelişimi ve rüptürü hızını artırabilir ve açıklanması gerekir. Rüptüre olmamış anevrizmaların yaygınlığını ve vakaların çoğunda SAK öncülünü azaltmak için risk faktörü önleme ve yönetiminin bir kombinasyonu gerekebilir.

### ■ ANEVRİZMA GELİŞİMİ, BÜYÜMESİ ve RÜPTÜRÜ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

#### Öneriler

1. Sigaranın UIA oluşum riskini artırdığı göz önüne alındığında, UIA hastalarına sigarayı bırakmanın önemi konusunda danışmanlık verilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Hipertansiyonun IA'ların büyümesinde ve rüptüründe rol oynayabileceği göz önüne alındığında, UIA hastalar kan basıncını izlemeli ve hipertansiyon tedavisi görmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).



3. Anevrizmal büyüme rüptür riskini artırabilir ve konservatif olarak yönetilen UIA'ları takip etmek için aralıklı görüntüleme çalışmaları göz önünde bulundurulmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

#### Klinik Başvuru

UIA'lar çok sıklıkla diğer bir anevrizmanın kanaması sonrası, kanamadan farklı nörolojik semptomların değerlendirilmesi sırasında ya da ani ciddi veya değişik bir baş ağrısı sonrası saptanırlar. ISUIA çalışmasında rüptüre olmayan hedef anevrizmanın tanısı, başka bir anevrizmadan olan kanamanın değerlendirilmesi (%30,4), baş ağrısı (%23,7), iskemik serebrovasküler hastalık veya geçici iskemik atak (sırasıyla %10,6 ve %10,5), kraniyal sinir felci (%8,0), nöbetler (%2,9), kitle etkisi belirtileri (%2,7), subdural veya intraserebral kanama (%1,2), beyin tümörü (%0,8), merkezi sinir sistemi dejeneratif bozuklukları (%0,4) ve tanımlanamamış durumlar (%7,1) sonrası konulmuştur (4). Başka bir durumdan kaynaklanan subaraknoid kanamaların dışlandığı diğer bir prospektif bir çalışmada, serebrovasküler hastalık, geçici iskemik atak ve spesifik olmayan durumların kombinasyonu, anevrizmanın tesbiti için yapılacak çalışmaların en sık endikasyonudur (%43,4) (Baş ağrısının oranı %16) (118). ISUIA sonuçları, UIA tespiti sonrası optimal yönetim düşüncesinde, anevrizma boyutu ve yerinin kullanımını desteklemektedir. Başvurunun şekli, anevrizmanın doğal seyrini veya tedavi kararını da etkileyebilir. Wermer ve arkadaşları (99), semptomatik rüptüre olmamış anevrizmaların 4 kat daha fazla rüptür riskine sahip olduğunu buldular.

ISUIA, rüptüre bir anevrizma ile başvuran hastalarda tanımlanan UIA'larda spontan kanama riskini değerlendirmiş. Rüptüre anevrizma tedavi edilmiş ve daha sonra UIA takip edilmiştir. Bu hastalarda, 5 yıllık bir süre boyunca, çapı 7 mm'den küçük olan anevrizma kanama riski, benzer boyutta rüptüre olmamış anevrizması olan ve daha önce kanama öyküsü olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4). Kanamanın yokluğunda, rüptüre olmamış bir anevrizmanın bulunmasına yol açan tanısal değerlendirme için en yaygın endikasyon baş ağrısıdır (4-118). ISUIA'da baş ağrısı ile başvuran hastaların rüptüre olmamış anevrizmaları daha sık tedavi edilmektedir, ancak spontan kanama riski ile ilgili veri sunulmamıştır. Birkaç küçük gözlemsel çalışma, anevrizmaya atfedilen baş ağrısı ile başvuran hastalarda, anevrizma tedavisinden sonra baş ağrısı sıklığında veya şiddetinde iyileşme olduğunu bildirmiştir (119-122). Bununla birlikte hiçbir çalışma, spontan kanama riskinde bir değişiklik ile baş ağrısı arasında

yeterince ilişkili bir sunuma sahip değildir ve UIA hastalarındaki çoğu baş ağrısının doğrudan anevrizma ile ilişkili olmadığı muhtemeldir. UIA'lar, kraniyal sinir felci değerlendirmesinde keşfedilebilirler. Kraniyal sinir felci varlığında anevrizması tespit edilen hastaların ISUIA'da gözlemden daha fazla tedavi görmesi daha olasıdır ve sonraki rüptür riski ile ilgili veri sunulmamıştır (4). Birkaç küçük gözlemsel çalışma, kraniyal sinir felci ile başvuran hastalarda anevrizma tedavisinden sonra, kraniyal sinir fonksiyonunda düzelme olduğunu bildirmiştir, ancak bu uygulamayı randomize edilmiş bir çalışma değerlendirmemiştir (123-127). Posterior komünikan arter anevrizmalarına ikincil okülomotor sinir felci ile başvuran hastalar için birkaç retrospektif çalışma cerrahi tedavi sonrası iyileşmenin endovasküler veya konservatif tedaviden daha iyi olduğunu göstermiştir (128-130). Bu ortamda ani başlangıçlı 3. sinir felci, genellikle hızlı ve müdahale gerektiren genişleme ile yakın zamanlı rüptür için endişe belirtisi olarak kabul edilir. İskemik serebrovasküler hastalık ile başvuru sonrası değerlendirme, bir UIA'nın keşfedilmesine yol açabilir (4-118). Bu anevrizmaların küçük bir azınlığı iskemik bölgenin proksimalinde bulunur ve özellikle belirli bir anevrizmanın içinde trombüs olduğunda, iskemik olayın potansiyel bir kaynağı olarak düşünülebilir (131). Hiçbir prospektif randomize çalışma, sonraki iskemik olay, rüptür, ölüm veya tıbbi tedavi sonrası sakatlık riskini karşılaştırmamıştır. Semptomatik bir anevrizmayı güvensiz bir halde bırakma, ya da hastayı antiplatelet veya antikoagülasyon tedavisi ile tedavi etme uygulaması tartışmalı olsa da, iskemik serebrovasküler hastalığın önlenmesi için UIA'ların tedavisini değerlendirmek ve desteklemek için yeterli veri yoktur. İnme veya geçici iskemik atak sonrası bulunan ve görüntüleme sırasında iskemik bölgenin proksimalinde açıkça tanımlanmış olan intrasaküller trombüslü anevrizmalar, tedavi için dikkate alınmasını gerektirebilir, ancak prospektif veri eksikliği, bu tür bir tedavinin sonraki iskemi riskini azaltıp azaltmayacağı konusunda belirsizliğe neden olabilir.

#### Öneriler

1. Anevrizmal SAK'lı hastalar, birlikte bulunabilecek UIA için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Erken tedavi genellikle UIA'nın neden olduğu kraniyal sinir felci ile başvuran hastalarda endikedir (**LOE C, class I**) (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü öneri/I**).
3. UIA'ların rutin tedavisinin, iskemik serebrovasküler hastalığın önlenmesinde etkinliği belirsizdir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).



## ■ TANI/GÖRÜNTÜLEME

Anevrizmaların görüntüleme yöntemleri, gelişmiş MRA, BTA ve DSA teknikleriyle büyük ölçüde genişlemiştir. Her birinin avantajları ve dezavantajları vardır ve her biri serebral anevrizmaların değerlendirilmesinde çeşitli aşamalarda uygulayıcılar tarafından kullanılır. İlk görüntüleme tanısı, anevrizmanın anatomisinin ve ana damar (lar) ile olan ilişkisinin tam olarak değerlendirilmesi ve UIA'ların takip görüntüleme değerlendirmesi bu bölümde ele alınmaktadır. Anevrizma tanısı konulduktan sonra, lezyonun uygun şekilde kategorize edilmesiyle, uygun tedaviyi seçmek ve bunun yönetim sonuçlarını değerlendirmek için hem başlangıçta hem de takipte anevrizmaların spesifik anatomik (ve belki de gelecekte dinamik) detayları gereklidir (132-134).

### Dijital Subtraction Anjiyografi (DSA)

DSA anevrizma tanısının "altın standardı" olmaya devam etmektedir; bununla birlikte, 3 boyutlu (3D) rotasyonel anjiyografinin ortaya çıkmasıyla, 2 boyutlu düzlemsel görüntülemeden daha ayrıntılı görüntüleme yapılabilir. Çalışmalar, özellikle 3 mm'den küçük anevrizmalarda DSA'nın daha fazla duyarlı olduğunu göstermiştir (135-138). Buna ek olarak, DSA tarafından sağlanan çözünürlük, perforatörler gibi en küçük damarlar için daha yüksektir (139-144). DSA altın standart olarak kalmasına rağmen, kateter arteriyografisinin küçük de olsa risklerinin olduğu bilinmelidir. Olası komplikasyonlar arasında kontrastla ilgili olaylar, serebral infarktüs, anevrizmal rüptür, arteriyel yaralanma ve diğerleri vardır (145-146). Kateter anjiyografi riskinin daha yüksek olarak bulunduğu böbrek yetmezliği veya Ehlers Danlos Sendromlu hastalarda klinisyenler noninvaziv görüntülemeyi tercih edebilirler. Ancak genel olarak, riskler düşüktür ve çoğu çağdaş veri, serebral anevrizmalar, SAK ve arteriyovenöz malformasyonu olan hastalarda kalıcı nörolojik defisitlerin %0,07 oranında meydana geldiğini bildirir (147). Bunun yanında potansiyel bir radyasyon riski mevcuttur ancak tanısal anjiyografi için bu risk düşüktür. İnvazivlik ve kümülatif radyasyon, takip için daha az kullanılmasına neden olur. Ancak tedavi edilmiş anevrizmaların selektif DSA ile takibi düşük risk taşıır (149-150).

### Bilgisayarlı Tomografi

Çok dedektörlü tarayıcıların geliştirilmesiyle, tanıya yardımcı olmak için kontrastsız bilgisayarlı tomografiye (BT) sıklıkla, BT angiografi (BTA) eklenmektedir. Çok sayıda tarayıcı nesli vardır, ancak genel olarak, DSA ile karşılaştırıldığında, modern nesil tarayıcılarla 3 boyutlu rotasyonel edinim sayesinde anevrizma tespitinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu çok yüksektir (Bir ça-

lışmada sırasıyla %96,3, %100, %94,6 rapor edilmiştir). Bununla birlikte, aynı raporda, daha küçük anevrizmalara (tipik olarak <3 mm olanlar) göreceli olarak daha az duyarlılık vardır (sırasıyla %81,8,%100 ve %93,3) (151). 2003 yılında, 1251 hastayı içeren 21 çalışmanın bir meta-analizi, DSA ile karşılaştırıldığında BTA için %93,3 duyarlılık ve %87,8 özgüllük ile sonuçlanmıştır (152). Ek olarak, BT, tedavi kararları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilen duvar kalsifikasyonu ve trombüsün tanımlanmasında çok yararlıdır (153). Bununla birlikte, rekonstrüksiyon yöntemleri gerçek boyun/dom/bitişik küçük damar anatomisini doğru bir şekilde göstermeyebilir. Bu da, yapılan tedavinin türünü belirleyen önemli faktörlerdendir (139).

Bu eksikliğe rağmen, yüksek hassasiyet ve özgüllüğü ile daha küçük anevrizmalarda bile BTA, anevrizma tespiti ve taraması için bir ilk tanı testi olarak düşünülebilir. BTA'larda kemik ve metalden dolayı (koiller, stentler ve klipler) yaşanan artefakt, tedavi edilen anevrizmalarda DSA'ya alternatif invaziv olmayan bir takip tekniği olarak yararlılığını azaltabilir. İlişkili radyasyona maruz kalma, uzun süreli takipte kullanımında başka bir konudur (154-157).

### Magnetik Rezonans Görüntüleme

Anevrizmaların MRA ile görüntülenmesinde tipik olarak kontrastsız veya kontrastlı yöntemleri kullanılır. Hangi yöntemin en yararlı olduğu belirsizdir, ancak genellikle MRA'nın %74 ila %98 arasında bir algılama duyarlılığına sahip olduğu bildirilmiştir (158). Bununla birlikte, bir çalışma genel olarak duyarlılığın en deneyimli okuyucularla %79 olduğunu ve anevrizma boyutunun sonuçları büyük ölçüde etkilediğini göstermiştir. Üç mm'den büyük anevrizmalar en deneyimli okuyucular tarafından %89 hassasiyetle saptanmıştır (159-161). Bu veriler, manyetik rezonansın 3 mm'den büyük kanamamış anevrizmalar için birincil tarama yöntemi olarak çok yararlı olabileceğini düşündürmektedir (159-161). DSA'ya karşı hacim oluşturma ile 3T TOF MRA ile yakın zamanda yapılan küçük anevrizmaların ( $\leq 5$  mm) bir analizi, küçük damar tespiti (anevrizmaya karşı infundibulum) ve damar tortuozitesi nedeniyle kontrast birleşmesi sonucu yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar vermesi konusunda uyarıların devam etmesi ile birlikte, çok yüksek doğruluk oranı (okuyucular için %96,4-%97,3) göstermiştir. Bununla birlikte, bu doğruluk seviyesiyle, uygun protokoller kullanılarak, küçük anevrizmalar bile tespit edilmelidir (162).

Girişimsel tedaviden sonra takip için, kafatası tabanında stentler, koiller ve klipler gibi çevreleyen metalik implantlarda duyarlılık artefaktları meydana gelmesine

rağmen, MRA hem tedavi edilen hem de tedavi edilme-  
yen anevrizmaların invaziv olmayan takibi için etkili bir  
alternatif olmaya devam etmektedir (163-168). Koillen-  
miş anevrizmalar meta analizi, kontrastlı MRA'nın DSA  
ile karşılaştırıldığında, rezidüel anevrizmanın saptanma-  
sında genel olarak %92 duyarlılığa ve %96 özgüllüğe sa-  
hip olduğunu göstermiştir (169). Bununla birlikte, tedavi  
edilen anevrizmalarda, MRA üzerinde ortaya çıkan du-  
yarlılık artefaktları, rezidü veya rekürren anevrizmanın  
boyutunun göz ardı edilmesine neden olabilir ve yeni-  
den tedavi ihtiyacını belirlemek için rutin DSA gerekli  
olabilir (166-167). MR için her vakada olduğu gibi, me-  
talik implantların MR tarayıcısının manyetik ortamıyla  
uyumlu olduğundan emin olunmalıdır (170-172).

Tedavi edilen UIA'ların takibinde, rezidüel bir anev-  
rizma için yüksek hassasiyeti olan MR, BT ile görülen  
ışın sertleştirici artefaktların olmaması ve DSA invazivli-  
ği göz önüne alındığında, makul bir seçenektir. Kontrast-  
sız MRA (TOF MRA), önceden tanı konulmuş ancak te-  
davi edilmemiş UIA'lar için, iyonlaştırıcı radyasyon veya  
kontrast olmaması, böbrek yetmezliği olan veya radyas-  
yona maruz kalma risklerinin alakalı olduğu hastalarda,  
seçim seçeneği sağlayacaktır.

## ■ ANALİZ ve RAPORLAMA

Hangi anevrizma görüntüleme yöntemi seçilirse se-  
çilsin, anatomisinin belirli yönleri, UIA'ların yönetimi ve  
takibi için uygun analiz ve belgelemeyi gerektirir. Kon-  
servatif, endovasküler, cerrahi veya kombine tedavi ol-  
mak üzere tedavi yönteminin belirlenmesi için, boyun  
büyüklüğünün doğru ölçümü, boyun-kubbe oranı ta-  
nımlayıcısı, 3 boyutta anevrizmanın ölçüleri ve anevriz-  
manın çevredeki damarlar ile ilişkisinin bilinmesi esastır  
(132). Tedavi edilen anevrizmalar için, herhangi bir yeni  
anevrizma gelişiminin tanımlanmasıyla birlikte, rezidü-  
lerin ve herhangi bir ana damar değişikliğinin varlığı, öl-  
çümleri ve tanımlayıcıları gereklidir (132).

Tedavi edilen anevrizmalar için takip gereklilikle-  
ri belirsizliğini korumaktadır. Tedavi edilen UIA'larda  
uzun süreli takip randomize çalışmalarda incelenme-  
miştir, bu nedenle genel uygulamaların çoğu rüptüre  
anevrizma çalışmalarından çıkarılmıştır. Yeterli kliple-  
me ile genel uygulamada, genellikle takip görüntüleme  
yapılmaz ya da hemen perioperatif anjiyografi ile sınırlı  
olabilir (156). ISAT'ta, koillenmiş anevrizmadan tekrar-  
layan kanama riski cerrahi klipleme ile tedavi edilenler-  
den biraz daha yüksektir, ancak her iki gruptaki riskler  
düşük bulunmuştur.

Endovasküler olarak tedavi edilen anevrizmalar için,  
rezidüel veya rekürren anevrizma daha sık olduğundan,

görüntüleme genellikle tedaviden 6 ay ila 1 yıl sonra  
yapılır (161-163-168-173). Daha sonraki takiplerin za-  
manlaması değişkendir, ilk ve erken takipler, oklüzyon  
durumuna olduğu kadar hastanın durumuna da bağlıdır.  
Bununla birlikte, koillenme sonrası rezidüel anevrizma-  
larda geç kanamalar ve anevrizma nöksleri olduğu için  
uzun dönem takip endikedir. Daha geniş boyun çapla-  
rı, daha büyük anevrizmalar ve kısmi tedavi gibi belirli  
özelliklerin, nöks ile daha fazla ilişkili olduğu bilinmek-  
tedir (175-176).

Kanamamış anevrizmalarda takip endikedir. Bu, te-  
davi edilmemiş anevrizmaların takibi ile ilgili bölümde  
daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

## Öneriler

1. Cerrahi veya endovasküler tedavi düşünülürse, DSA  
serebral anevrizmaların tanımlanması ve değerlendiril-  
mesi için, invaziv olmayan görüntüleme ile karşı-  
laştırıldığında faydalı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B,  
Orta derece Öneri/IIa**).
2. DSA, tedavi edilen anevrizmaların takibi için en has-  
sas görüntüleme olarak akılcıdır (**Kanıt düzeyi dü-  
şük/C, Orta derece öneri Öneri/IIa**).
3. BTA ve MRA, UIA'nın saptanması ve izlenmesi için  
faydalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
4. MRA, tedavi edilen anevrizmaların takibi için alter-  
natif olarak makuldür ve tedaviye karar verirken ge-  
rektiğinde DSA ile birlikte kullanılır (**Kanıt düzeyi  
düşük/C, Orta derece Öneri/IIa**).
5. Özellikle geniş boyunlu veya geniş dom çaplı olan ya  
da rezidü dolumu olan koillenmiş anevrizmalar takip  
edilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).  
Takibin zamanlaması ve süresi belirsizdir ve ek ince-  
leme gereklidir.
6. UIA'ların endovasküler tedavileri sonrası takip gö-  
rüntülemelerinin önemi bilinmemesine, rekürrens  
için yüksek risk özelliklerinin kesin olmamasına rağ-  
men, takip görüntüleme muhtemelen endikedir (**Ka-  
nıt düzeyi düşük/C, Orta derece Öneri**).

## ■ TARAMA

İnvaziv olmayan BTA veya MRA ile rüptüre olmamış  
anevrizmaları tarama kararı, göz önünde bulundurulana  
hastaya bağlıdır. Klinisyenler, belirli bir özellikle ilişkili  
anevrizmal prevalansı (seçilen kalıtsal bozukluklardaki  
prevalans gibi), öngörülen hastalık morbiditesini, uy-  
gun maliyetli bir tarama testinin erişilebilirliğini, kabul  
edilebilir derecede düşük riskli ve etkili bir tedavinin

olası kullanılabilirliğini ve görüntüleme sırasında kafa içi bir bulgu tespit etmenin potansiyel etkilerinin hastalarca anlaşılabilmesini (gelecekteki hayat sigortası edinimi gibi), yanı sıra UIA tespiti ile ilişkili olabilecek stres ve kaygıların anlaşılmasını göz önüne almalıdırlar. Rüptüre olmamış anevrizma taraması, ailesinde birden fazla kişide anevrizma öyküsü olan ailelerde, ailesinde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos (vasküler alt tip) veya son derece nadir görülen mikrosefali osteodisplastik primordial cücelik öyküsü olan hastalarda (177) ve aort koarktasyonu veya biküspit aort kapağı gibi artmış bir IA oluşumu ile ilişkili seçilmiş koşulları olanlarda uygundur (178-181). Sporadik SAK hastalarının, birinci derece akrabaları arasında anevrizma tespiti olasılığı yaklaşık %4'tür (%95 CI,%2,6-5,8) (54), kardeşler çocuklardan biraz daha yüksek risk altındadır (57). SAK yönetimiyle ilgili bir AHA kılavuzu, SAK'lı kişilerin birinci derece yakınlarına invaziv olmayan tarama sunmanın makul olabileceğini, ancak bu yaklaşımın riskleri ve faydalarının belirsiz olduğunu öne sürmüştür (20).

#### **İntraserebral Anevrizmaya Sahip Olma Riskinin Arttığı Popülasyonlar**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos sendromu ve mikrosefali osteodisplastik primordial cüce gibi bazı genetik sendromlar artmış aSAK riski ile ilişkilendirilmiştir (177). Bu sendromlar ayrıca anevrizma oluşumuna kalıtsal bir duyarlılık teorisini de destekler. Polikistik böbrek hastalığı klinik bulgusu olup, ailesinde IA/hemorajik inme öyküsü olmayan hastalarda, UIA saptanma oranları; %6 ile %11 iken, ailede IA/hemorajik inme öyküsü olanlarda bu oranlar; %16 ile %23'tür (179-181). İkinci grupta, anevrizmalar genellikle küçük olmasına ve daha önce bildirilen küçük serilerde rüptür riski genellikle düşük olmasına rağmen, invaziv olmayan tarama güçlü bir şekilde düşünülmelidir (179-181). Ayrıca, tip IV Ehlers Danlos sendromu (ailede IA öyküsü dâhil) olan hastaların birinci derece aile üyeleri de tarama için kuvvetle düşünülmelidir (178). Mikrosefali osteodisplastik primordial cücelik hastalarının nörovasküler tarama programında, hastaların 13'ünde (%52) moyamoya anjiyopati ve IA'lar da dâhil olmak üzere serebral nörovasküler anormallikler olduğu bulunmuştur (177). Son olarak, beyin MRA ile tarama yapılan 16 yaşından büyük koarktasyonlu ardışık 117 hastanın %10,3'ünde bir UIA bulunmuştur (182). Bu son 2 hasta grubunda UIA taraması da uygundur.

Polikistik böbrek hastalığı gibi, IA'nın nadir fakat iyi tanımlanmış genetik nedenlerine ek olarak, aSAK'ın popülasyon çalışmaları, SAK'lı hastaların %9 ila %14'ünün aile öyküsünde birinci derece akrabalarında SAK öyküsü

olduğunu göstermiştir (80-117-183-184). Bu ailelerde UIA taraması en güçlü şekilde düşünülmelidir.

Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü destekli FIA çalışması, IA için genetik risk faktörlerini bulmak üzere tasarlanmıştır ve tasarımının bir parçası olarak, MRA kullanılarak UIA için tarama dâhil edilmiştir (74-185-186). En az 2 etkilenen kardeş veya 3 ya da daha fazla etkilenen aile üyesi olan uygun aileler dâhil edilmiştir. IA'dan etkilenenlerin birinci derece akrabalarına, daha önce etkilenmemişlerse, 30 yaşından büyüklerse, sigara veya hipertansiyon öyküsü varsa tarama teklif edilmiştir. 303 hastaya MRA taraması yapılmış ve bunlardan 58'inde (%19,1) en az 1 anevrizma bulunmuştur (55-187).

Sporadik SAK hastalarında da (ailede IA öyküsü olmayan) büyük tarama çalışmaları yapılmıştır. Sporadik SAK'lı 160 hastanın, 626 birinci derece akrabasının %4'ünde anevrizma vardı (626'nın 25'i) (57). Bu nedenle, özellikle sigara içenlerde ve hipertansiyonu olan, birden fazla üyesi olan FIA ailelerinde, etkilenmeyen aile üyeleri arasında IA taraması güçlü bir gerekçeye sahipken, sporadik IA hastalarının aile üyeleri arasında tarama şu anda mantıklı değildir.

#### **Taramanın Maliyet Etkinliği**

Asemptomatik IA için taramanın maliyet etkinliğinin değerlendirilmesinde, taramanın parasal maliyetleri, tedavi edilmemiş bir rüptüre anevrizmanın riskleri, sonuçları ve maliyetlerine karşı tartılmalıdır. Maliyet etkinliğini tahmin etmek için çeşitli varsayımlar yapılmalıdır: Çalışılan popülasyonda noninvaziv görüntüleme ile anevrizma tespiti olasılığı, noninvaziv görüntülemenin duyarlılığı ve özgüllüğü, intraarteriyel anjiyografinin riski, anevrizma saptanan ve tıbbi olarak yönetilen hastalarda rüptür riski, tıbbi yönetimin agresifliği (örneğin, sigarayı bırakma), anevrizmanın her iki yöntemle de tedavi edilebilir kabul edildiği durumlarda, rüptüre olmamış bir anevrizmanın kliplenmesi veya koillenmesi ile ilişkili morbidite ile mortalite ve müdahale sonrası rüptür riski dikkate alınmalıdır.

Maliyet etkinliği modellerinin hiçbirisi bu değişkenlerin tümü için veri içermez, sadece faydasına ilişkin makul tahminler sunabilir. Bu nedenle, IA için noninvaziv tarama, sadece daha yüksek beklenen prevalansı ve daha yüksek rüptür riski olan popülasyonlarda faydalıdır (190).

#### **Öneriler**

1. Ailesinde iki veya daha fazla sayıda kişide UIA ya da SAK'ı olan hastalarda, BTA veya MRA ile anevrizmal



görüntüleme önerilmelidir. Böyle ailelerde anevrizma varlığı için özellikle yüksek riski gösteren faktörler; hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı ve kadın cinsiyetidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).

2. Özellikle ailesel UIA öyküsü olan, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda BTA veya MRA ile görüntüleme önerilmelidir (**LOE B, class I**) (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü Öneri**). Aort koarktasyonu ve mikrosefali osteodisplastik primordial cücelik olan hastalarda da BTA ve MRA ile görüntüleme yapılması akılcıdır (**LOE B, class IIa**) (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü Öneri**).

### UIA'ların Doğal Seyri

Değişen kalitede çok sayıda çalışma, UIA'ların rüptür riskini değerlendirmiştir. ISUIA ve Yapılandırılmamış Serebral Anevrizma Çalışması Japonya (UCAS Japonya) çalışmaları, en dikkatli tasarlanmış büyük çalışmalardır (4-5-34). ISUIA, SAK öyküsü olmayan hastalarda rüptür riski <10 mm çapında anevrizmalar için yılda %0,05 ve daha büyük anevrizmalar için yılda yaklaşık %1 saptamıştır. Anevrizma boyutu (bağlı risk, 10 ila 24 mm için [RR] 11,6 ve <10 mm ile karşılaştırıldığında >25 mm için 59), posterior dolaşım (baziler tip için RR 13,8 ve vertebrobasiler veya posterior serebrale karşı anterior dolaşım için RR 13,6) veya posterior komünikan arter (RR, 8,0) bu grupta rüptür riskinin belirleyicileridir. Farklı bir anevrizmadan SAK öyküsü olanlar arasında, rüptür riski <10 mm olanlar için yılda %0,5 ve daha büyük anevrizmalar için yılda ≈ %0,7 idi; baziler tip anevrizmalar (RR, 5,1) ve ileri yaş bu grupta rüptür riskinin belirleyicileriydi.

ISUIA'nın 2. aşaması, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki 61 merkezde 2686 rüptüre olmamış anevrizması olan ve ortalama 4,1 yıl takip edilen 1692 hasta üzerinde prospektif bir doğal seyir çalışması içeriyordu (4). Sonuçlar analiz edildikten sonra, anevrizma rüptür oranları boyutlarına göre (en küçük anevrizma grubunu tanımlamak için 7 mm altında yeni bir cut-off noktası ile), farklı bir anevrizmadan SAK öyküsü ve yerine (kavernöz karotis, posterior komünikan arter hâric ön dolaşım veya posterior dolaşım artı posterior komünikan arter) göre gruplara ayrıldı. SAK ve anevrizması 7 mm'den küçük olan hastalarda ön dolaşımda anevrizmalar arasında rüptür olmadı. Posterior dolaşımda veya posterior komünikan arterlerinde anevrizması olanlarda risk %2,5 idi. SAK öyküsü ve anevrizması 7 mm altında olanlarda, rüptür riski ön dolaşımda yılda %1,5 ve arka dolaşımda yılda %3,4 idi. SAK öyküsü 7 mm'den büyük anevrizmalarda rüptürün bir belirleyicisi değildi ve rüptür riskleri daha büyük anevrizmalarda daha yüksekti (4).

ISUIA'nın doğal seyir verileri çeşitli nedenlerle eleştirildi. Birincisi, belirli kategorilerdeki hasta sayısı azdır, bu nedenle bu gruplarda rüptür riski tahminlerinin bazıları kesin değildir. İkincisi, çalışmanın ikinci aşamasında rüptürün bazı belirleyicileri doğrulanmış olmasına rağmen, bazıları doğrulanmamıştır. Örneğin, ISUIA'nın ikinci aşamasında son derece düşük rüptür riski altında olan bir grubu tanımlayan daha küçük bir kesim noktası (<7'ye karşı <10 mm) tanımlanmıştır. Kesim noktaları optimize edildiğinde, bağımsız çalışmalarda bulguların doğrulanması daha az olasıdır. Üçüncüsü, girişimsel bir işlem geçiren hastaların oranı, randomize edilmemiş bu çalışmada merkezden merkeze muazzam bir şekilde değişmekle birlikte, genel olarak hastayı değerlendiren cerrah veya radyolog sadece rüptür riski düşük olduğu düşünülen hastaları konservatif olarak yönetebilirdi ve dolayısıyla seçim yanlılıkları dâhil edilen katılımcıların risk profilini değiştirebilirdi. Dördüncüsü, farklı takip ve tespit yanlılıkları görünen oranları değiştirebilir ve bazı sonuç olayları gözden kaçmış olabilir. Bunlara ve diğer sınırlamalara rağmen, ISUIA, Avrupa kökenli hastaları içeren UIA'ların doğal seyrinin, en titiz ve en büyük çalışmalarından biri olmaya devam etmektedir.

Rüptüre olmamış anevrizmaların doğal seyriyle ilgili başka bir meta-analiz, 19 çalışmada 6556 rüptüre olmamış anevrizma ve 4705 hastayla yapılan çalışmadır. Meta-analizdeki hasta yılı gözleminin >%70'ine ISUIA tarafından katkıda bulunmuştur. 1966 ve 2005 yılları arasında yayınlanan bu 19 çalışma takip boyutu ve süresi bakımından önemli ölçüde değişiklik gösterdi ve hem prospektif hem de retrospektif tasarımları içeriyordu. Genel olarak, ortalama rüptür oranları ortalama takip süresi 5 yıldan az olan çalışmalarda %1,2, ortalama takip süresi 5 ila 10 yıl olanlarda %0,6 ve ortalama takip süresi 10 yıl üzerinde olanlarda %1,3 idi. Rüptür için, 60 yaş üstü (RR 2,0; %95 CI, 1,1-3,7), kadın cinsiyeti (RR 1,6; %95 CI, 1,1-2,4), Japon veya Finlilik (RR 3,4; %95 CI, 2,6-4,4), semptomatik anevrizma (RR 4,4; %95 CI, 2,8-6,8), çapın 5 mm üzeri olması (RR 2,3; %95 CI, 1,0-5,2) ve posterior dolaşım anevrizması (RR 2,5; %95 CI, 1,6-4,1) gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. 7 mm'den küçük anevrizmalar için toplam yıllık rüptür oranı %0,4 idi. Yayınlanan veriler sınırlıydı, bu nedenle meta-analiz bir seferde, birden fazla risk faktörünü değerlendiremedi.

Bu meta-analizden sonra doğal seyir üzerine prospektif UCAS Japonya çalışmasında, ortalama 1,7 yıl takip edilen 6697 hasta vardı ve yıllık %0,95 rüptür oranı saptandı (5). Yıllık rüptür riski, büyüklüğe göre dramatik olarak değişmektedir; 3-4 mm anevrizmalar için %0,36, 5-6 mm anevrizmalar için %0,50, 7-9 mm anevrizmalar için %1,69, 10-24 mm için %4,37 ve ≥25 mm anevriz-



malar için %33,4 idi. Anterior veya posterior komünikan arterlerindeki anevrizmalarda (sırasıyla 1,90 ve 2,02 tehlike oranı, orta serebral arterdeki yerleşime göre) rüptür riski daha yüksektir. Aile öyküsü ve farklı bir anevrizmadan SAK öyküsü rüptür için risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Yazarlar, Japonya'daki rüptür oranlarının daha yüksek olduğunu ve sonuçların diğer popülasyonlar için genelleştirilemeyebileceğini belirtmiştir.

Japonya'dan yakın zamanda yapılan bir diğer küçük prospektif çalışmada, ortalama 41 ay boyunca 448 rüptüre olmamış 5 mm'den küçük anevrizması olan 374 hastayı izledi (191). Genel rüptür riski yılda %0,5 iken, genç yaş, büyük anevrizma boyutu, hipertansiyon ve anevrizma çokluğu rüptürün belirleyicileriydi. Tüm rüptürler ön dolaşım anevrizması olanlarda meydana geldi ve çoğu da SAK veya aile öyküsü olmayanlarda görüldü. Bu nedenle ISUIA bu gruplarda rüptür riskinin son derece düşük olduğunu doğrulayamadı. Bununla birlikte, hastalar Japon kökenliydi ve verilerin esasen Avrupa kökenli hastaları değerlendiren çalışmalarla karşılaştırılıp karşılaştırılmadığı belirsizdi. Japonya'dan yapılan ikinci bir küçük çalışma, ortalama 2,5 yıl boyunca takip edilen 529 rüptüre olmamış anevrizması olan 419 hastayı içerir ve yılda %1,4'lük bir rüptür oranı bulunmuştur (192). Büyük anevrizma boyutu, posterior dolaşımda yerleşme ve SAK öyküsü, rüptür için bağımsız risk faktörleridir. SAK öyküsü olmayan ve çapı 5 mm'den küçük bir anevrizması olanların rüptür oranı yılda %0,6 idi. Bununla birlikte, 19 rüptürün 5'i, çapı 7 mm den küçük, ön dolaşım anevrizması olan ve SAK öyküsü olmayan hastalarda meydana geldi; bu gruptaki yıllık rüptür riski rapor edilmiştir ancak ISUIA'daki karşılaştırılabilir gruptan daha yüksektir. Bu üç Japon çalışmasında, bu alt gruptaki aşırı düşük rüptür riskini teyit etmemenin, Japon kökenli insanlarda anevrizma özellikleri ve SAK riskindeki farklılıkları yansıtmayı yansıtmadığı veya ISUIA'nın geçerlilik başarısızlığını daha geniş bir şekilde temsil edip etmediği belirsizdir. Japon kohort çalışmalarının ve ISUIA'nın bir kısıtlaması, nispeten kısa ortalama takip süresidir; her 3 çalışmanın ortalama takip süresi 4 yıldan azdır.

SAK öyküsü olmayan ABD'li hastalarda, çapı 7 mm altında 319 anevrizma üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, intrakraniyal damarları seri BTA ve MRA ile ortalama 2,4 yıl takip etti (111). Takip sırasında herhangi bir anevrizma rüptürü bildirmedi ve ISUIA'dan tanımlanan bu rüptüre olmamış anevrizmalar alt grubundaki düşük riski doğruladılar. Bununla birlikte, yıllık %5,4 oranında en az 0,75 mm'lik anevrizma büyümesi gözlemlendiğini belirttiler.

Büyüme eşik noktasının görüntülemenin çözünürlüğü olduğu düşünüldüğünde, yazarlar bazı büyüme de-

ğerlendirmelerinin yanlış pozitif sonuçlar olabileceğini kabul etmişlerdir. Büyük FIA çalışmasına kayıtlı hastalarla ilgili prospektif bir çalışma, ortalama 1,5 yıl boyunca neredeyse tamamı 7 mm altında olan ve hiçbirinde SAK öyküsü olmayan 148 adet rüptüre olmamış ailesel anevrizmalı 113 hastayı izledi (187). Bu hastalar arasında, 3 ve 5 mm ön komünikan arter anevrizması olan hastalarda 2 SAK gözlemlendi, yılda %1,2 (%95 CI, %0,14-4,3) rüptür oranı, ISUIA'da benzer boyutta ve konumlandırmada anevrizması olan hastalarda görüldenden 17 kat yüksekti. Bu sonuç ailesel anevrizmaya dikkatle yaklaşmayı teyit etmekte idi.

Her ne kadar ISUIA bu riski anevrizma boyutu ve keşif sırasındaki yere göre sınıflandırmak için kanıt sağlasa da, tekrar görüntüleme gerekli olmadığı için zamanla değişebilecek anevrizma riskini ele alamaz. Birçok çalışma, zaman içinde belgelenmiş büyüme ile anevrizmalardan spontan kanama riskinin arttığını bildirmiştir (25-95). Yakın zamanda yayınlanan prospektif gözlemsel bir çalışma, seri MRA'de belgelenmiş büyüme ile anevrizmalardan spontan kanama riskinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (193). Bu çalışmanın yazarları, rutin seri MRA ile takip edilip, aralıklı anevrizma büyümesi olan 18 hastayı tanımlayan 1325 anevrizmalı 1002 hastayı değerlendirmiştir. Belgelenmiş büyümesi olan hastalar için yıllık %18,5 oranında kanama oranı bildirmişler ve 6 aylık aralıklarla yapılan tarama ile kanamadan önce büyüyen anevrizmaların %90,3'ünün tespit edileceğini tahmin etmişlerdir.

258 anevrizmayı içeren ikinci daha küçük bir çalışma, anevrizmaların %18'inin büyüdüğünü gösterdi. Büyümeyen grupla karşılaştırıldığında, büyüyen anevrizma grubunda yıllık kanama oranı %2,4 iken, büyümeyen grupta %0,2'dir. Diğer çalışmada olduğu gibi, bazı büyüyen anevrizmalar rüptürden önce tedavi edildiği için oran daha yüksek olabilir (98). Bu nedenle, anevrizma büyümesini saptamak için noninvaziv vasküler görüntüleme teknikleri ile rutin tarama muhtemelen endikedir ve belgelenmiş büyüme ile anevrizmaların tedavisi makul olabilir.

Otozomal dominant polistik böbrek hastalığı durumunda anevrizması olan hastaların anevrizma rüptürü riskinde artış görülmemektedir, ancak deneyim sınırlıdır (194). Son zamanlarda yapılan diğer bazı çalışmalarda rüptür oranları ve risk faktörleri bildirilmiştir, ancak sonuçlarının güvenilirliğini azaltan metodolojik sınırlamalar vardır.

### Doğal Seyir: Öneriler

1. Önceki aSAK öyküsü, gelecekte oluşacak farklı küçük bir UIA'nın kanaması için bağımsız bir risk faktörü

olarak kabul edilebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, /Kabul edilebilir Öneri/IIb**).

2. Takip sırasında büyüdüğü tespit edilen UIA'sı olan hastalara, kısıtlayıcı komorbiditeleri yoksa tedavi önerilmelidir (**LOE B, class I**) (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
3. Ailesinde UIA öyküsü olan hastaların UIA'larının, spontan oluşan serebral anevrizmalardan daha küçük boyutlu olsalar da tedavi edilmesi akılcıdır (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece Öneri/IIa**).

## ■ CERRAHİ KLİPLEME

### Sonuçlar

UIA'lar için cerrahi tedavi, öncelikle doğrudan cerrahi kliplemeyi içerir; ancak bypass ve sarma (wrapping) gibi diğer seçenekler de daha karmaşık anevrizmaların tedavisinde kullanılmıştır. UIA cerrahisi ile ilgili tedavi sonuçlarını inceleyen çalışmaların çoğu tek merkezli retrospektif olgu serileri olmuştur. Bu raporlar sıklıkla, sonucun bağımsız değerlendirilmesi, hasta ve lezyon özelliklerinin yeterli şekilde belirlenmesi, oklüzyon oranlarının ve belirleme yöntemlerinin raporlanması, işlem sırasındaki komplikasyon verileri ve standardize edilmiş takip süresi gibi yüksek kaliteli çalışmaların özelliklerinden yoksundur.

Bu eksikliklere rağmen, çeşitli meta-analizler, UIA'lara yönelik cerrahi sonuçlara ilişkin verileri analiz etmiştir. İlki (195), sadece asemptomatik UIA'lı hastaları içermektedir; 1966 ile 1993 arasında yayınlanan 28 çalışmadan toplam 733 hasta vardı ve %1 mortalite ve %4,1 morbidite oranı bildirdi. Morbidite, kalıcı anlamlı defisit olarak tanımlandı veya tanımlanmış kriterler olmadan ve değişken takip zaman noktalarında bireysel çalışma yazarlarının değerlendirmesine dayanıyordu. Daha sonra, Raaymakers ve arkadaşları 1966 ile 1996 arasında yayınlanan 61 çalışmadan 2460 hastayı analiz etmiş ve %2,6 mortalite ve %10,9 morbidite bildirmiştir (operasyon öncesi mevcut olmayan tüm kalıcı defisitler ve en iyi kategori dışındaki tüm sonuçlar olarak tanımlanmıştır). Dikkat çekici bir şekilde, çalışmaların kalitesinin düşük olması, çalışmaların sadece yarısının net olarak tanımlanmış sonuç ölçütleri kullanması ve yarısından daha azının taburculuktaki değerlendirmeden, 24 haftalık bir ortalama süreye kadar değişen sürelerde iyileşmeyi değerlendirmelerinin yansısıdır. Daha yakın zamanda, Kotowski ve arkadaşları (197), 1990'dan 2011'e kadar daha çağdaş bir zaman diliminde yayınlanan 60 çalışmadan 9845 hastayı bildirdi.

Ameliyattan sonraki bir yıla kadar %6,7 olan toplam olumsuz sonuç tahmini için %1,7'lik genel mortalite oranı ve %5'lik morbidite oranı buldular. Morbidite, kalitatif skorlarda bağımsızlık (değiştirilmiş Rankin Ölçeği [mRS] skoru > 2, Glasgow Sonuç Ölçeği skoru <4) veya "başarısız" / "zayıf" olarak tanımlandı. Dâhil edilen çalışmaların çoğunun (%85) STROBE (Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasını Güçlendirme) (198) raporlama kriterlerine göre kalitesiz olduğuna dikkat çekilmiştir.

Kombine morbidite tahminlerinin bu meta-analizler arasında fazla değişkenliği göstermesi; kullanılan morbidite tanımını, anevrizmaların vaka karışımını ve hasta çalışmalarını temsil eden hastaları potansiyel olarak yansıtır. Örneğin, King ve ark. (195) tarafından yapılan analiz sadece asemptomatik UIA ile küçük ve ön dolaşım lezyonlarının baskınlığını içerirken, bu düşük riskli özellikler diğer incelemelerde daha küçük bir oranı temsil etmektedir (196-197). %10'u aşan en yüksek morbidite, Raaymakers ve arkadaşları (196) tarafından yapılan meta-analizde rapor edilmiştir; bununla birlikte, morbidite yaşadığı şeklinde kategorize edilen 268 hastanın 112'sinin günlük yaşamda olduğu belirtildi veya semptomlara rağmen bağımsızdı ve muhtemelen diğer meta-analizlerde kullanılan olumsuz sonuçların tanımını karşılamamıştır. Raporlamadaki değişkenlik ve çalışmaların yüksek kalitesinin bulunmaması nedeniyle, bu meta-analizler, cerrahi sonuçlar için ölçütü kesin olarak belirlemek için yetersizdir.

Ulusal (Nationwide) Yatan Hasta Örneği (NIS) gibi idari veri kümelerinden çıkarılan bölgesel veya nüfus tabanlı veriler de "gerçek dünya" UIA tedavi sonuçlarının bir tahmini olarak kullanılmıştır. Bu retrospektif veri tabanı çalışmaları, cerrahi tedavide %0,7 ile %3,5 arasında mortalite, %13,5 ile %27,6 arasında morbidite bildirmiştir (199-208). Bu tür veri tabanlarında elde edilen spesifik sonuç bilgilerinin olmaması nedeniyle morbidite; genellikle ev dışındaki bir tesise (rehabilitasyon tesisleri dâhil) taburcu olma durumu olarak tanımlanmaktadır. Taburculuk zamanını aşan uzun vadeli sonuç verileri değerlendirilemez ve taburculuk durumunun daha uzun vadeli sonuçlar için güvenilir bir veri olduğu varsayımları doğrulanmamıştır. Ayrıca, bu veri tabanlarında yer ve büyüklük gibi belirli anevrizma özellikleri ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle, genel olarak zayıf sonuçlar için güçlü bir belirleme veya risk faktörlerinin ayarlanması yapılamaz. Bu nedenle, büyük örneklem boyutlarına rağmen, retrospektif yapıları ve komplikasyonların yanlış kodlanması potansiyeli de dâhil olmak üzere hastane tabanlı idari veri setlerindeki doğal sınırlamalar, sonuçların yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Lee ve arkadaşları (209) tarafından yapılan bir derleme, vaka serileri ve veri

tabanı çalışmalarını içeren 30 çalışmanın toplam analizini yapmış ve UIA'ların cerrahi kliplmesiyle %17,8'lik genel olumsuz sonuçlara ulaşmıştır; bununla birlikte, çalışma tasarımlarının heterojenliği ve morbidite tanımındaki netlikteki eksiklik bu analizin kullanımını sınırlamaktadır.

Hasta ve anevrizmaya özgü parametreleri içeren prospektif kayıtların yanı sıra taburcu olduktan sonra önceden tanımlanmış aralıklarla belirlenen sonuç saptamaları daha güvenilir veriler sunar. ISUIA'nın prospektif kolu, UIA kliplendikten sonra 1917 hastayı takip etti ve toplam mortalite %2,3 olarak bildirildi (4). MRS skoru 2 üzeri veya bozulmuş kognisyon olarak tanımlanan bir yıllık morbidite (Mini-Mental Durum Muayenesi veya kognitif durumun telefonla araştırılması ile ölçülmüştür) %12,1 bulundu. Önemli olarak, aşağıdaki bölümlerde belirtildiği gibi, sonucu kuvvetle tahmin eden çeşitli risk faktörleri belirgindi.

Fonksiyonel sonuçlarla ilişkili morbiditenin ötesinde, UIA için cerrahi tedavinin potansiyel kognitif etkisi de ilgi konusu olmuştur. Belirtildiği gibi ISUIA, kognisyonu postoperatif morbidite belirlemesine dâhil etti ve tek başına bozulmuş kognisyonun bildirilen toplam morbiditenin %55'ini oluşturduğunu buldu. Kliplmeden önce ve sonra kognitif işlevi inceleyen müteakip küçük, prospektif, tek merkezli seriler aynı sonuca ulaşamamış ve Mini-Mental Durum Muayenesinde cerrahi sonrası 1. ayda kognitif işlev bozukluğu göstermemiştir (210-211). Daha kapsamlı nöropsikolojik testler kullanılan serilerde çelişkili sonuçlar vardır (210-212-213). Bununla birlikte, mRS ve Glasgow Sonuç Ölçeği gibi standart sonuç enstrümanlarının, anevrizma cerrahisi (214) sonrası Mini-Mental Durum Muayenesi sonuçları ile ilişkili olmadığı ve bu nedenle hastaların kognitif değerlendirilmesinin dâhil edilmesinin ek yararlı sonuç bilgileri sağlayabildiği görülmektedir.

Bazı küçük seriler, Kısa Form-36 ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) gibi sağlık çıktı ölçeklerini kullanarak yaşam kalitesini de incelemiştir. Bunlar genel olarak yaşam kalitesi üzerinde kısa vadeli olumsuz bir etki olabileceğini, ancak tedaviden 1 ila 3 yıl sonra baz değere veya referans popülasyon değerlerine göre tam iyileşme sağlandığını göstermiştir (215-216).

UIA cerrahisi sonrası spesifik komplikasyonlar açısından, kraniyotomi sonrası nöbet oranı iyi tanımlanmamıştır. Tedavi veri setlerinin analizleri, status epileptikus (199) için %0,1 gibi çok düşük bir insidans bildirmiştir ve herhangi bir nöbeti (217) bildirirken %9,2'ye kadar çıkmıştır, ancak bu çalışmalar önceden var olan nöbetleri veya antikonvülsan ilaç kullanımını açıklamamaktadır.

maktadır. Örneğin ISUIA kohortunda, cerrahi olarak tedavi edilen UIA'lı hastaların %4,4'ünde önceden var olan bir konvulsif bozukluk vardı (4). Tedavi veri tabanı çalışmaları, postoperatif inme için, UIA'ya klip uygulanan hastalarda iskemik komplikasyonların %6,7 ila %10, hemorajik komplikasyonların %2,4 ila %4,1 arasında olduğunu bildirmiştir (199-207). ISUIA'da, serebral infarktüs insidansının %11, intrakraniyal kanama insidansının %4 olduğu bildirilmiştir. 51 anevrizmanın (UIA ve RIA) kliplmeden önce ve sonra difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesinin yapıldığı küçük bir prospektif seride, boyut ve yere göre kompleks anevrizmalara rağmen sadece %2 semptomatik inme insidansı bulunmuştur (218).

### ■ ETKİNLİK ve DAYANIKLILIK

Cerrahi kliplemenin anevrizmaların kesin ve uzun süreli tedavisini sağladığına inanılsa da, tam obliterasyon açısından tedavinin etkinliği ile ilgili veriler tutarlı bir şekilde rapor edilmemiştir. Ek olarak, postoperatif muayenenin görüntüleme ve zamanlama şekli net olmayabilir. Raaymakers ve arkadaşlarının meta-analizinde (196) 61 çalışmanın sadece 10'u postoperatif anjiyografinin klibi doğruladığını bildirdi ve sonuçlar sadece %93 tam obliterasyon oranı için 158 hastada 11 eksik klipleme gösteren 5 çalışmada mevcuttu.

### ■ RİSK FAKTÖRLERİ: LEZYONA ÖZGÜ

Anevrizmaların büyüklüğü ve yeri cerrahi riskle en tutarlı şekilde ilişkilendirilmiştir (196-197). Prospektif ISUIA kohortunda, 12mm üzerinde anevrizma boyutu 2,6 RR ile kötü sonucun önemli bir belirleyicisiydi (4). Kotowski ve arkadaşlarının son meta-analizinde, küçük (<10 mm), büyük (10-24 mm) ve dev (≥25 mm) anevrizması olan hastalarda sırasıyla %4,0, %12,1 ve %26,5 olumsuz sonuç (ölüm dâhil) kaydedildi (197). Artan anevrizma boyutu, 603 UIA'lık bir prospektif kohortta 1 mm'lik artış başına 1,13'lük bir OR sağladı (223). Aynı kohort çalışması, anterior dolaşıma karşı posterior dolaşım anevrizmaları için 2,9'lük bir OR notuna da dikkat çekti. Lokalizasyon (anteriora karşı posterior) Kotowski ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde 4,0 RR ile ilişkilendirildi (197) ve ISUIA kohortunda posterior dolaşım yerleşimi, RR 1,6 ile kötü sonuç için bağımsız bir belirleyici idi.

Boyut ve yer etkileşimi özellikle uygun görünmektedir. Raaymakers ve arkadaşlarının meta-analizinde (196), dev olmayan (<25 mm) anterior dolaşım anevrizmaları ; dev olmayan posterior dolaşım anevrizmaları %3 (%12,9 morbidite), dev ön dolaşım anevrizmaları %7,4 (%26,9 morbidite), dev posterior dolaşım anevrizmalarına %9,6 (%37,9 morbidite) kıyasla en düşük mortalite tahminine



%0,8 (%1,9 morbidite) sahipti. Dev anevrizmalar, yüksek cerrahi riskleri ve kötü doğal seyri göz önüne alındığında bir ikilem oluşturabilir. Dev UIA'lı 39 hastada Nakase ve arkadaşları (225), ölümün cerrahi müdahale ile önemli ölçüde azaldığını kaydetti (%4'e karşılık %31), ancak morbiditeyi tedavi edilmeyen hastaların %8'ine kıyasla %19 oranında etkilediğini belirtti.

Aterom / kalsifikasyon, trombüs, sakküler olmayan morfoloji ve çoklu anevrizma gibi diğer anevrizma özelliklerinin ek zorluklar oluşturduğu ve küçük vaka serilerinde cerrahi sonucu olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Ateroskleroz ve kalsifikasyonların tipik olarak tek merkezli retrospektif serilerde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu kaydedilmiştir (226-228) ancak 51 anevrizmayı içeren bir çalışmada anevrizmal aterosklerotik plakların boyutu postoperatif inme için bir risk olarak tanımlanmamıştır (218). Kalsifikasyonların anevrizma boyutu ile ilişkili olduğu görülmektedir ve yaşlı hastalarda aterosklerotik yük genellikle daha yüksektir (226). Genellikle yaşla birlikte daha kötü sonuçların artmış tıbbi komorbiditeleri yansıttığı düşünülse de, artmış ateroskleroz insidansı da bir faktör olabilir. Anevrizma içi trombüsün varlığı da artmış inme riski ile ilişkili bir faktör olmuştur (218). Birden fazla UIA'nın, tüm çalışmalarda (230) olmasa da bazı çalışmalarda (227-229) daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

### ■ RİSK FAKTÖRLERİ: HASTAYA ÖZGÜ

Yaş, cerrahi kliplemeden sonraki sonuçları etkileyen önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. ISUIA'da, çok değişkenli analiz, yaşı 50 ve üzerinde hastalarda 2,4 RR ile kötü cerrahi sonucun güçlü bir belirleyici olarak gösterdi (4). 600'den fazla UIA'sı olan büyük bir prospektif seride artan yaş; morbidite ve mortalite açısından 1,03'lük bir OR ile ilişkiliydi (223). İdari veri tabanı çalışmaları da yaşı, 50 yaşın altındaki hastalarda %0,6 ile %0,9 arasında değişen düşük oranlarda, 80 ve üzerinde yaş grubunda %21,4 gibi yüksek oranda mortalite sonucunu etkileyen bir faktör olarak belirlemiştir (199-200-231). Olgu serilerinin yayınlanmış meta-analizleri bir yaş etkisini belirleyememiştir ancak dâhil edilen çalışmalarda hastaların azınlığında yaşla ilgili sonuca ilişkin bilgilerin rapor edildiği göz önüne alındığında, bu muhtemelen yetersiz gücü yansıtmaktadır (195-197). Tesadüfen saptanan UIA'ların yerine rüptür dışında semptomları olan hastaların başvurusu, özellikle iskemik semptomlarla (anevrizmaya doğrudan atfedilebilir veya başka bir şekilde atfedilen) olanlar için daha yüksek bir cerrahi risk taşımaktadır (4-232-233). ISUIA kohortunda, önceki iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü, klipleme sonrası advers olaylar için önemli ölçüde daha

yüksek bir riskle ilişkilendirilmiştir (RR 1,9) (4). Bu, atroma veya intraluminal trombüs için bir belirteç olarak işlev gören iskemi, yukarıda belirtildiği gibi cerrahi riski artırabilen özellikler ile ilgili olabilir. Kranial sinirlerin veya çevresindeki beyin yapılarının basısından kaynaklanan kitle etkisi semptomları ile başvuran hastalar, semptomların giderilmesi için cerrahi klipleme / dekompresyon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (123). Bu şekilde ortaya çıkan lezyonların büyük olma eğilimi göz önüne alındığında, görülecek yüksek cerrahi riskler öncelikle anevrizma boyutunun bir yansıması olabilir (230-231). Yeni başlayan okülomotor sinir felci gibi bir anevrizma bulgusu ile ilgili yeni bir defisit, tedavi için acil bir endikasyon olarak kabul edilir, çünkü anevrizmanın eşlik eden kanama riski ile büyümesini ima eder; defisitinin iyileşmesi için prognoz erken cerrahi tedavi ile yüksektir (128).

Genel tıbbi komorbiditelerin cerrahi sonuçtaki negatif etkisi için doğrudan kanıtın belgelenmesi zordur. Yayınlanmış çalışmalarda, tıbbi komorbidite durumunun karar vermeye katkıda bulunma olasılığı ile, zaten müdahale için seçilmiş hastaların dâhil edilmesine ilişkin seçim yanlılığı vardır. Bununla birlikte, tıbbi komorbiditelerin diğer cerrahi işlemlerde olduğu gibi UIA kliplenmesindeki sonuçları olumsuz etkilediğini varsaymak mantıklıdır.

### ■ CERRAHİ DENEYİM ve HASTANE HACMİ

Bir dizi çalışma, ABD'de hem UIA hem de RIA için anevrizma cerrahisi sonrası sonuçlar ile ilgili güçlü bir hacim-sonuç ilişkisi olduğunu göstermiştir (202-234-235). Özellikle UIA'lar için, NIS'deki 585 cerrah tarafından 463 hastanede tedavi edilen 3498 UIA hastası değerlendirildi (201). Yılda 4 vakaya kıyasla, 20 ve üzeri vakanın olduğu hastaneler daha iyi taburculuk eğilimine (%84,4'e karşılık %76,2 evine taburcu edildi) ve daha düşük mortaliteye (%1,6'ya karşılık %2,2) sahipti (201). New York Eyaleti veri tabanından ve kliplenmiş anevrizmalardan UIA için 2200 başvuru üzerine yapılan bir çalışmada, toplam işlem hacmine eklenmiş her 10 vaka için, daha düşük morbidite (OR 0,85) ve mortalite (OR 0,94) bulundu (202). Genel hastane hacmine ek olarak, cerrah deneyimi de ilişkili saptandı (236).

### ■ DİĞER HUSUSLAR: İNTRAOPERATİF FAKTÖRLER / TEKNİK GELİŞMELER

Anevrizma cerrahisinde cerrahi teknik, cerrahi kliniğin güvenliğini en üst düzeye çıkarmak için intraoperatif araçlardaki ilerlemelere ek olarak gelişmeye devam ediyor. Ameliyat sırasında tam anevrizma obliterasyonu-



nu ve damarların dallarının açıklığını doğrulamak için intraoperatif anjiyografi kullanımı özellikle üçüncü basamak merkezlerde daha yaygın hâle gelmektedir (237-241). Vaka serileri, vakaların yaklaşık %7 ile %12'sinde beklenmedik bulgular (damar tıkanıklıkları veya rezidüel anevrizmalar gibi) gösterdi, bu da kliplemede tadilatlar yapılmasına yol açtı ve böylece değerinin dolaylı olarak doğrulanmasını sağladı (237-239-242). İntraoperatif anjiyografi ile ilişkili zaman, uzmanlık ve masraf problemleri nedeniyle, özellikle damar bütünlüğü ile ilgili daha acil geri bildirim sağlayabilen başka araçlar da ortaya çıkmıştır. Hem intraoperatif doppler sonografi (243) hem de ultrasonik flowmetri (244), klipleme sonrası anevrizma ile ilişkili damar dallarının açıklığının değerlendirilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir. İntravenöz indosiyanin yeşili video anjiyografinin eklenmesi, anevrizma ile ilişkili perforatörlerin ve daha büyük dalların açıklığını hızlı bir şekilde görselleştirme yeteneği sağlayan bir başka ilerlemedir. Bu teknik, daha sonra ameliyat mikroskobu ile görüntülenen hızlı bir intravenöz boya enjeksiyonu kullanır (245-246). Her modalitenin güçlü yönleri ve sınırlamaları vardır ve bu intraoperatif eklerin yararlarını inceleyen prospektif kontrollü çalışmalar olmasa da, geçerli olan inanç, bu araçların tek başına veya kombinasyon hâlinde kullanımının cerrahi riski azaltmada ve başarılı anevrizma obliterasyonunu optimize etmede faydalı olmasıdır. Ameliyat sırasında advers iskemik sekellerin ön görülmesi için intraoperatif somatosensoriyel veya uyarılmış motor potansiyeller ile fizyolojik beyin izleme de değerlidir (247-248). Anevrizma diseksiyonunu ve kliplemesini kolaylaştırmak için damarların geçici olarak kliplenmesi veya özellikle büyük anevrizmalarda geçici kardiyak arrest için adenosin kullanımı, cerrahi güvenliği artırmak için ek teknikler sunar (249-250).

İntraoperatif hipotermi ile nöroproteksiyon, cerrahi klipleme riskini azaltma stratejisi olarak değerlendirilmiştir. İntraoperatif hipoterminin pilot randomize bir çalışması, UIA'lı hastalarda sonuç avantajı göstermedi (251). Sonraki randomize çalışmalar da RIA'lar için genel bir fayda sağlayamadı (252). Bununla birlikte, metabolik talebi azaltmak için hem hipotermi hem de intraoperatif barbitüratlar, nöroşirüjyenler ve nöroanestezistler tarafından anevrizma cerrahisi sırasında, özellikle geçici damar oklüzyonunun ayarlanmasında seçici olarak kullanılmaktadır (253).

Ameliyat sırasında sabit beyin retraktörlerinin kullanımından kaçınmaya daha fazla önem verilerek cerrahi teknik de gelişmiştir (254-255). Ek olarak, yumuşak doku harabiyeti ve beyin manipülasyonu / retraksiyonu en aza indiren küçük kalvarial açılışlar ve insizyon-

lar yoluyla (key hole yaklaşımları da dâhil olmak üzere) daha küçük, daha az invaziv cerrahi girişimler daha yaygın hâle gelmektedir (25). Bildirilen daha yakın tarihli, büyük meta-analizlerde, olumsuz sonuçların azaldığı görülmüştür (196-197). Büyük ölçekli veri tabanı çalışmalarında bile, olumsuz sonuçlar özellikle mortalite, güncel çalışmalarda genellikle daha düşüktür ki bu çalışmaların bakımın merkezileştirilmesi veya hasta seçimindeki değişiklikler gibi diğer faktörler de olsa da, cerrahi paradigmalardaki gelişmeleri yansıttığı düşünülmektedir.

### Öneriler

1. UIA'ların tedavisi için cerrahi klipleme tedavi modalitesi olarak düşünülürken, hastanın yaşı, anevrizmanın büyüklüğü ve yeri gibi birkaç faktör göz önüne alınmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
2. Anevrizmanın kapandığını göstermek için cerrahi sonrası yapılacak görüntüleme, kısmen kapanmış anevrizmalar için farklı büyüme ve kanama riskleri göz önüne alınarak önerilir (**LOE B, class I**) (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
3. Cerrahi klipleme sonrası uzun dönem takip görüntüleme, anevrizma rekürrensi ve de novo anevrizma oluşumu göz önüne alınarak düşünülebilir. Uzun dönem takip, özellikle ilk tedavi sırasında tamamen kapatılamamış anevrizmalar için daha önemli olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
4. UIA'ların cerrahi tedavisi, yüksek vaka sayılı merkezlerde (yıllık vaka sayısı >20) yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**).
5. Parent arterin klibin içinde kalması ya da rezidü anevrizma kalmasından kaçınmak için, özelleşmiş intra operatif malzemelerin ve tekniklerin kullanılması, UIA'ların cerrahi tedavisinde görülebilecek istenmeyen durumların azalması için düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir Öneri/IIb**).

### ■ ENDOVASKÜLER TEDAVİ

1995 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 67'si rüptüre olmamış anevrizması olan 150 hastanın çalışmasına dayanarak serebral anevrizmaların cerrahi olmayan tedavisi için Guglielmi çıkarılabilir koilini onayladı (257). Sonraki 20 yıl boyunca, endoluminal anevrizma oklüzyon koilinin çeşitli permütasyonları dünya çapında artan sayıda rüptüre ve rüptüre olmayan serebral anevrizmaya uygulandı ve birçok tıbbi merkezde endovasküler anevrizma onarımını tercih edilen tedavi hâline getirdi.

Endovasküler koil serilerinde komplikasyon oranları 1990'dan 2000'e kadar düştü, ancak çalışma tasarımı-daki farklılıklar doğrudan karşılaştırmayı zorlaştırdı (209). Bu, 1990'larda çoğu anevrizma hastasının endovasküler tedaviye sevk edilmeden önce cerrahi kliplleme için önceden taranmasına rağmen meydana geldi (4).

Rüptüre anevrizmaların endovasküler koil oklüzyonu için seçilmiş vakalarda cerrahi kliplmeden daha iyi sonuçlar gösteren ISAT'ın yayınlanmasından bu yana (8), tek başına endovasküler tedavi gören rüptüre olmayan anevrizmaların oranı %11'den %43'e yükseldi (259). Artmış endovasküler tekniklerin kullanımı, yüksek riskli cerrahi göstergelerin farkındalığının artması, BT ve MR dâhil olmak üzere modern beyin görüntülemelerinin rüptüre olmamış anevrizmaların saptanmasındaki duyarlılığı, daha fazla endovasküler uygulama ile sonuçlanmıştır (48-52-55-260). Gelişmiş ülkelerde endovasküler işlem geçiren hastaların oranlarının arttığı tespit edilmiştir (199-208-231-261). Yine de, rüptüre olmamış anevrizmaların endovasküler tedavisi hakkındaki raporların çoğu küçük, tek merkezli seriler olarak kalmaktadır (262-267). Teknik hata oranları %0 ile %10 arasında değişir (268-270). Komplikasyonlar vakaların %5 ile %10'unda görülür (265-271-274). Bu arada araştırmacılar, literatürde rüptüre olmamış anevrizma ile ilgili önemli önyargı potansiyeli belirlediler (209-275).

Prospektif ISUIA, sadece rüptüre olmamış anevrizmaların doğal seyrini değerlendirmekle kalmayıp aynı zamanda tedavi riskini de ölçmeyi amaçlamıştır (4). Tedavi edilen hastaların 1917'sine kraniotomi ve cerrahi kliplleme, 451'ine koil oklüzyonu uygulandı. Bir yıldaki kombine cerrahi morbidite ve mortalite, daha önce SAK olmayan hastalar için %10,1 SAK olan hastalar için %12,6 endovasküler grup için ise sırasıyla %7,1 ve %9,8 idi. 50 yaşından büyük hastalarda endovasküler tedavi cerrahi kliplmeden daha güvenli görünse de, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Endovasküler grup nispeten küçük olduğundan, geniş CI ve varyans karşılaştırılabilirliği sınırladı (4). Bununla birlikte, yakın zamana kadar ISUIA, tedavi sonuçları ile ilgili olarak tedavi edilmemiş anevrizmaların doğal öyküsü hakkında mevcut en iyi veriler arasında yer almıştır.

İki yayın, endovasküler anevrizma serilerini küme veya meta-analiz yoluyla analiz etti. Lanterna ve arkadaşları 1990-2002 yılları arasında İngiliz, Fransız ve İtalyan literatürünü sistematik olarak gözden geçirmiş, 1379 hastada vaka ölüm oranını %0,6 kalıcı morbidite oranını %7 ve kanama oranını %0,9 olarak tanımlamıştır. 1995'ten sonraki çalışmalarda işlemsel morbidite %8,6'dan %4,5'e düştü, bu da operatör becerilerinde ve deneyiminde iyileşmenin yanı sıra gelişmiş cihaz ve teknolojiyi dü-

şündürmüştür (277). Naggara ve arkadaşları 2003-2008 yılları arasında rüptüre olmamış anevrizmaların endovasküler tedavisi hakkındaki tıbbi literatürün sistematik bir değerlendirmesini yaptılar (277). Bu incelemeye, vakaların %4,8'inde komplikasyonların, %86,1'inde tatmin edici anevrizma oklüzyonunun, %24,4'ünde anevrizma yeniden büyümesi veya nüksünün, %9,1'inde de yeniden tedavinin yapıldığı 71 yayın dâhil edildi. Klinik takibin, bildirilen vakaların %76,7'sinde sadece 6 ay gibi kısa süreli olmasına rağmen, tedavi edilen hastalarda yıllık kanama riski %0,2 idi. Yazarlar, endovasküler anevrizma koil oklüzyonunun etkinliği titizlikle belgelenmemiş olsa da, bu uygulamanın nispeten güvenli görüldüğü sonucuna varmıştır (277).

Rüptüre olmamış anevrizma oklüzyonu ile ilgili mevcut verilerdeki algılanan sınırlamalar nedeniyle Pierot ve arkadaşları endovasküler tedavinin risk ve klinik sonuçlarını belirlemek için Rüptüre Olmamış Anevrizmaların Endovasküler Yaklaşımla Tedavisi (ATENA) çalışmasını yaptı (278). Fransız Nöroradyoloji Derneği tarafından desteklenen bu çalışmada, 15 mm veya daha küçük 1100 rüptüre olmamış anevrizması olan 649 hasta, 27 Fransız ve Kanada nöro-girişim merkezindeki multidisipliner bir hekim ekibi tarafından prospektif ve ardışık olarak tedavi edildi. Anevrizmalar, hastaların %65'inde tesadüfen, %20'sinde başka bir anevrizmadan olan rüptürden sonra, %13'ünde nörolojik semptomlar nedeniyle ve %2,5'unda ailesel hastalık taraması sırasında keşfedildi. %37'sinde balon yeniden modelleme tekniği, %7,8'inde stent destekli koil oklüzyonu kullanıldı ve anevrizmaların %98,4'ü koilleme ile tedavi edildi. Anevrizmaların oklüzyonu, tedavi eden hekim tarafından %59 tam oklüzyon, %21,7 boyunda remnant ve %19,3 anevrizmada remnant oranları ile tamamlandı. Tedavi sırasında tüm olgularda sistemik antikoagülasyon ve hastaların %57'sine kadar da tedavi sırasında veya sonrasında antitrombotik ilaçlar kullanıldı. Anevrizmanın tedavi edilememesi en sık orta serebral arter bifürkasyonunda (%4,3) meydana geldi ve başarısızlık büyük (7-15 mm) anevrizmalardan daha çok, küçük (1-6 mm) anevrizmalarda daha sıklıkla. Tromboembolik olaylar dâhil olmak üzere tedaviye bağlı advers olaylar %15,4 oranında meydana geldi. İşlem sırasında anevrizma rüptürü %2,6 oranında meydana geldi ve bu vakaların %50'sinde asemptomatikti, ancak 3 hastada (vakaların %16,7'si) ölümcül idi. Ağırlıklı olarak tromboembolik komplikasyonların neden olduğu nörolojik komplikasyonlar %5,4 oranında görülürken, %2,6'ında kalıcı idi ve %0,9'da ölüme yol açtı. Tedaviden önce nörolojik olarak normal olan hastalarda (mRS=0), %96'sının mRS skoru 0 olarak devam etti, %3,4'ünün mRS'si 1, %0,4'ünün mRS'si 2 ve %0,2'sinin mRS'si 3 idi. 60 yaşın üzerindeki hastalarda kompli-

kasyonlar daha sıktı. Yazarlar, yüksek oranda başarı ve düşük kalıcı komplikasyon oranı olduğu ve sonuçların bildirilen cerrahi kliplleme sonuçlarından daha iyi görüldüğü sonucuna varmışlardır (278).

Endovasküler koiller kullanıldığında, anevrizma oklüzyonunun dayanıklılığı sorunludur ve bu sorunu iyileştirmek için bir dizi önlem uygulanmıştır. ISAT'ta, endovasküler oklüzyon sonrası anevrizma rekanalizasyonu riski 1073 hastada (8447 kişi-yıl) 1 yıl sonra 10 epizod gibi düşük risk olmasına rağmen, tekrarlayan kanama ile ilişkili bulunmuştur (279). Anevrizma rekanalizasyonu olasılığı, daha önce rüptüre olan anevrizmalarda, rüptüre olmayan anevrizmalara göre daha fazla görülür (280). Bununla birlikte, rüptüre olmamış bir anevrizmanın rekanalize olması durumunda endovasküler koil oklüzyonunun yararı sorgulanabilir, bu da bazı yazarların mümkün olduğunda özellikle 40 yaş altı hastalarda ön dolaşım anevrizmalarının tercihen kliplenmesi önermesine neden olmuştur (279-281-282). Daha düşük oranlarda kliplenmiş anevrizmalarda da ortaya çıkabilmesine rağmen, rüptüre olmamış anevrizmalar için, endovasküler koil oklüzyonundan sonra özellikle orta serebral bifürkasyonu, karotis ve baziler arter terminallerindeki bifurkasyon anevrizmalarının rekanalizasyonu hâlâ bir problem teşkil etmektedir (99-220-283). Anevrizma iyileşmesi ve fibrozu artırmak amacıyla platin koillere poliglikolik asit, poliglikolik-laktik asit ve hidrojel (akrilamid: sodyum akrilat jeli) gibi kaplamalar ekleyerek oklüzyonun dayanıklılığını geliştirme girişimleri, maliyet artışına rağmen faydalı değildir (284-291). Diğer çalışmalar ayrıca, ilk yapılan endovasküler koillemeden sonraki anevrizma rekürrensine tedavisine atfedilebilecek kalıcı sakatlık veya ölüm riskinin oldukça düşük olduğunu ve bu da rekürrenslere düzenli gözetim ve profilaktik tedavi uygulamasını desteklediğini göstermiştir (292).

Üstün anevrizma oklüzyonunu gerçekleştirmek için potansiyel katma değer açıkça tanımlanmamış olmasına rağmen, balon yeniden modellemesi ve stent yardımcı oklüzyon gibi yardımcı yöntemler sık olarak bildirilmektedir. Genellikle bu tekniklerin, sadece endosakküler koil oklüzyonu ile mümkün olandan daha fazla anevrizmanın tedavisine ve daha yüksek paketleme yoğunluğuna imkân sağladığı kabul edilmektedir (293). ATENA çalışmasında, balon yeniden şekillenmesi yaygın olarak kullanılmış ve fazla morbidite ile sonuçlanmamıştır (278). Bununla birlikte, diğer yazarlar, özellikle difüzyon MR gibi gelişmiş görüntüleme teknikleri ile değerlendirildiğinde, balon yeniden modelleme tekniği kullanıldığında artan serebral iskemi oranlarını belirlemişlerdir (264-294). Endovasküler stentler endosakküler oklüzyon paradigmasından bir ayrımı temsil eder, çünkü protez malzeme artık anevrizmaya bitişik normal damarda yat-

maktadır. Bir dizi tek merkezli retrospektif çalışma stent kullanımı ile progresif anevrizma oklüzyon oranlarının arttığını bildirmiştir (295-298). Bununla birlikte, Matris ve Platin Bilimi (MAPS) (299) ve Hidrokoil Endovasküler Anevrizma Oklüzyonu ve Paketleme (HELPS) (285) denemelerinde stentlere izin verilmiş ancak Cerecyl Koil Denemesi'nde (284) verilmemiştir. Ancak stentlerin kullanıldığı çalışmalarda daha yüksek anevrizma oklüzyon oranları gözlenmemiştir. Balon yeniden modelleme veya endovasküler stentlerin yardımcı kullanımı ile ilişkili morbidite ve mortalite, sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Anevrizma morfolojisi ve yeri nedeniyle stent destekli endovasküler tedavinin kullanıldığı, aksi takdirde tedavisinin oldukça riskli veya imkânsız olduğu anevrizmaların bildirildiği bazı tek merkezli çalışmalar mevcuttur ve bu durumlarda kronik çift antiplatelet tedavi savunulmaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar bu tür tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır.

Maliyet etkinliği açısından, erken analizler serebral anevrizmanın koil embolizasyonunun etkili olduğunu gösterdi. Kallmes ve arkadaşları, endovasküler anevrizma oklüzyonunun maliyet etkinliğinin öncelikle tedavi edilmemiş serebral anevrizmaların doğal seyrine, daha az olarak da Guglielmi çıkarılabilir koil tedavisi sırasındaki tedavi morbiditesine ve hasta yaşam beklentisine bağlı olduğunu bulmuşlardır (300). Johnston ve arkadaşları (205), ampirik veriler kullanarak büyük ( $\geq 10$  mm) veya semptomatik anevrizmaların ya da daha önce SAK'ı olan bir hastanın tedavisinin uygun maliyetli, muhtemelen cerrahi kliplemeden daha etkili ve daha uygun maliyetli olduğunu göstermiştir (301). Benzer şekilde, 12 devletli bir veri tabanında 2484 anevrizma vakasının retrospektif analizi, cerrahi grupta endovasküler gruba göre daha fazla olumsuz sonuç, daha fazla hastanede ölüm, daha uzun hastanede kalış ve daha fazla toplam yük olduğunu ortaya koydu (302).

Herhangi bir deneme veya tescil dışında, son idari ve ritabanlı çalışmalar, tedavi uygulamalarının maliyetinin artmasıyla birlikte, rüptüre olmamış anevrizmaların tedavisi için, endovasküler koillerin kullanım oranlarının arttığını, ancak endovasküler tekniklerin kullanılmasıyla sonuçlara kesin bir yararının olmadığını göstermektedir (303). Huang ve arkadaşları, 1997'den 2006'ya kadar ABD NIS'in 100.000'den fazla kaydını gözden geçirdi ve bu kayıtlar rüptüre olmamış serebral anevrizmaların tedavisi için hastaneye kabul sayısında %75 artışı gösterdi (303). Enflasyona göre düzeltilmiş ödemeler bu dönemde %60 arttı, ancak toplam ulusal fatura %200 arttı. Hastanede kalış süresi %37 azaldı ve hastane içi mortalite %54 azaltıldı ancak endovasküler anevrizma girişi,



genel ulusal suçlamaları artırmanın arkasındaki ana itici güç hâline geldi (303). Avrupa'da, rüptüre serebral anevrizmalar için endovasküler koil oklüzyonu için uygulama maliyeti ve ilişkili hastaneye yatış, cerrahi klabin maliyetine benzer kalırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde endovasküler tedavi maliyeti genellikle Avrupa'dan daha yüksekti (304).

Bazı çalışmalar, serebral arter anevrizmalarının tedavisinin hem cerrahi hem de endovasküler yolla mükemmel bir şekilde yapıldığı merkezlerde uygulanması gerektiğini önermektedir (305-306). Deneyimin bu seyreltilmesi, operatör deneyiminin, eğitiminin ve yeterliliğinin daha fazla seyreltilmesini önlemek için nöro-girişimcilerin eğitimi konusunda bir moratoryumun tartışılmasına yol açtı (307).

Gelişen teknolojiler, mevcut koil temelli teknoloji tamamen anlaşılmadan önce bile, rüptüre olmamış serebral anevrizmaların endovasküler tedavisinde daha fazla gelişmeye yol açabilir. Düşük gözenekli stent cihazları, kan akışını anevrizmadan uzağa kanalize etme veya yönlendirme yeteneğine sahiptir ve neointima'nın anevrizma deliği boyunca büyüyebileceği bir iskele sağlayabilir. Koile edilemeyen veya Başarısız Anevrizmalar için Pipeline (PUFS) çalışmasında, 107 hastanın 106'sına Pipeline (Covidien) cihazının başarılı sonuçlarla implantasyonu yapıldı ki bu da ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından çok sınırlı anevrizmalara (proksimal intradural karotis, kavernöz, paraklinoid-ofthalmik segment dolaşımı için) onay vermesine neden oldu (308). Yüksek kullanım oranları, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım endikasyonunun sınırlarının ötesinde uygulamayı göstermektedir. Diğer ülkelerde, Pipeline farklı konumlardaki çeşitli anevrizmalara başarıyla uygulandı (309). Sıvı bir embolik ajan (Onyx HD-500, Covidien) serebral anevrizmaların tedavisine uyarlanmıştır. Ana arterin balon oklüzyonu sırasında, yüksek yoğunluklu etilen vinil kopolimeri bir mikrokater yoluyla anevrizmaya enjekte edilmektedir. Molyneux ve arkadaşları, çoğunlukla büyük veya dev olmak üzere 100 anevrizmalı 97 hastanın tedavi gördüğü Serebral Anevrizma Çok Merkezli Onyx (CAMEO) çalışması sonuçlarını bildirdiler (310). Tedavi edilen anevrizmaların çoğu büyük veya devdi. Hastaların %26,8'inde ciddi advers olaylar meydana geldi. Kalıcı morbidite ve mortalite sırasıyla %8,2 ve %2,0 idi. Tam anevrizma oklüzyonu %79 oranında sağlandı.

Serebral anevrizmaların endovasküler tedavisi, X-ışını floroskopisinin kullanılmasını gerektirir ve bu tip radyasyon kanserojendir. Hastaya ve tıbbi personele radyasyon maruziyetinin, makul derecede düşük tutulduğu sürece, hastanın tedavi görmekte olduğu hastalık durumu tarafından gerekçelendirildiği varsayılmakta-

dır (311-312). Nöro-girişimsel uygulamalar genellikle yüksek maruziyetli floroskopik uygulamalar kategorisine girerler. Radyasyon maruziyetinin belirgin hâle gelmesi mümkündür ki bu nedenle özellikle uygun tedavi ile uzun bir potansiyel yaşam beklentisi olan rüptüre olmamış anevrizmalı hastalar için alternatif cerrahi uygulamalar dikkate alınmalıdır. Radyasyona maruz kalma nöro-girişimsel uygulamalar sırasında yaygın olarak dikkate alınmamasına rağmen, bazı yazarlar radyasyon dozu ve maruziyetini dikkat çekmiştir (311-313-315). Otuz dakikalık floroskopi veya bir dizi DSA alımından önemli derecede radyasyon maruziyeti oluşabilir (316). En az 500 Gy cm<sup>2</sup>'lik bir kerma alanı ürününe veya doz alanı ürününe ulaşıldığında, radyasyon hasarı belirtileri için takip değerlendirmesi gerekli olabilir (316). Ulusal Radyasyondan Korunma Konseyi rehberlerine göre, her uygulama, elde edilecek tıbbi hedefe göre gerekçelendirilmelidir ve radyasyon hasarı için özel hasta takibi gereklidir (317). Gelecekte, serebral anevrizma tedavisini değerlendirmek için kullanılan denemeler ve tesciller, hasta radyasyona maruz kalma ölçümlerini içermelidir. Son olarak, endovasküler anevrizma tedavisinde karşılaşılan radyasyona maruz kalma, işlemsel risklere dâhil edilmeli ve herhangi bir usule ilişkin rızayla özel olarak gözden geçirilmelidir (311).

### Endovasküler Tedavi: Öneriler

2009 yılında yayınlanan "İntrakraniyal Endovasküler Nöro-girişimsel İşlemlerinin Performansı için Endikasyonlar" başlıklı AHA bilimsel bildirisinde, rüptüre olmamış serebral anevrizmaların endovasküler tedavisi için endikasyonların ve önerilerin bir özeti verilmiştir (318).

Ayrıca serebral anevrizmaların endovasküler tedavisi için bir dizi görüntüleme raporlama standardı AHA Stroke dergisinde yayınlanmıştır (132). Mevcut kanıtlara dayanarak, var olan öneriler değişmemiştir ve aşağıda "Kliplemeye Karşı Koillemenin Karşılaştırmalı Etkinliği" başlığının altında özetlenmiştir. Yeni ortaya çıkan teknolojileri ele almak için 1 yeni öneri vardır.

1. Yeni bir tedavi stratejisi sunan endoluminal akım yönlendirme, dikkatle seçilmiş vakalarda düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I**). Sıvı embolik ajanlar dikkatle seçilmiş vakalarda düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta/Kabul edilebilir öneri/IIb**). Yeni yaklaşımların uzun dönem etkileri hâlen büyük ölçüde bilinmemektedir. Var olan teknolojilerin etkinliği ve güvenliğinin üstünde, sıra dışı gelişmeler olduğunu gösteren ek deneme verileri gösterilene dek kullanımı sınırlı olacaktır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/IIa**).



2. Kaplı olmayan koiller ile kıyaslandığında, kaplı koillerin kullanılması avantajlı değildir (**LOE A, class III**) (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Zayıf öneri/III/etkili değil**).
3. UIA'ların endovasküler tedavisi yüksek vaka sayılı merkezlerde yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
4. İşlem sırasında radyasyona maruz kalınma riski, endovasküler işlemler için karar verme aşamasında açıkça incelenmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/II**).

### ■ KLİPLEME ve KOİLLEMENİN KARŞILAŞTIRMALI ETKİNLİĞİ

UIA'lara yönelik tedavi paradigmaları, büyük ölçüde endovasküler tedavinin artan rolünün bir sonucu olarak, son yirmi yılda dramatik bir şekilde değişmiştir. Tarihsel olarak, bir UIA'nın endovasküler olarak koillenmesi için birincil endikasyon, hastanın cerrahisinin yüksek riskli olarak kabul edilmesi idi. Bununla birlikte, son on yılda, endovasküler teknolojiye ilerlemeler UIA tedavi yöntemlerinde devrim yaratmıştır ve aslında, endovasküler koilleme ile tedavi edilen UIA'lı hastaların sayısı, cerrahi klipleme ile tedavi edilenlerin sayısını geçmiştir (NIS çalışmasına göre 2001 ve 2008 yılları arasında 34054 hastaya karşı 29866) (231). UIA'ların tedavisi için endovasküler koillemenin popülaritesindeki artış göz önüne alındığında, cerrahi kliplemenin endovasküler koilleme ile uzun süreli etkinliğini karşılaştırmak için birkaç büyük ölçekli prospektif ve retrospektif klinik çalışma yapılmıştır.

ISUIA, UIA'lar hakkında önemli doğal seyir verileri ve cerrahi onarım riski ile ilgili bilgiler sağlamıştır (34). 2003 yılında yapılan bir takip analizi, cerrahi klipleme veya endovasküler koilleme sonrasındaki sonuçları daha detaylı gözden geçirmiştir (4). 4060 uygun hastadan 1917'si cerrahi olarak, 451'i ise endovasküler olarak tedavi edilmiştir. Bir yıldaki genel morbidite ve mortalite; (ölüm ve mRS 3-5 veya bozulmuş kognitif durum olarak tanımlanır) cerrahi olarak kliplenelerde SAK öyküsü yoksa %12,6, varsa %10,1, endovasküler koilleme yapılanlarda SAK öyküsü yoksa %9,8, varsa %7,1 idi. Endovasküler grupta işlem sırasındaki kanama oranı %2, serebral infarktüs oranı %5 olarak bulundu. Bu kohort içinde hastaların %55'inde tam obliterasyon, %24'ünde kısmi obliterasyon olmuş, %3'ünde de hiç obliterasyon olmamıştır. Cerrahi kohortta hastaların %6'sında işlem sırasında rüptür, %4'ünde intrakraniyal kanama, %11'inde serebral infarktüs kaydedildi.

Anevrizmal obliterasyonun derecesi cerrahi kliplemeden sonra rutin olarak değerlendirilmezken, bu analiz endovasküler koillemeden sonra kolayca elde edilebilmektedir. Son olarak, cerrahi kolun aksine, endovasküler gruptaki morbidite ve mortalite oranları hasta yaşına daha az bağımlıydı, bu belki de bu tedavi modalitesinin yaşlı hastalar için daha uygun olabileceğini göstermektedir. Bu endovasküler veriler, UIA'lar için endovasküler koil kullanımında erken bir dönemi temsil etmektedir.

Son on yılda, birkaç büyük ölçekli ulusal veri tabanının analizi, UIA'ların cerrahi kliplenmesi ve endovasküler koillenmesi ile ilgili önemli sonuç verileri sağlamıştır. Endovasküler olarak koillenmiş UIA'lı hastaların daha az advers sonuçlara, daha az iskemik ve hemorajik olaylara, daha düşük genel mortalite oranına, daha kısa hastanede kalış sürelerine ve uzun süreli bakım tesisinden daha kısa sürede taburcu oldukları gösterilmiştir. Ancak, idari veri setlerine dayanan retrospektif karşılaştırmalı veriler dikkatle izlenmelidir. Sonuç değerlendirmesi genellikle rehabilitasyon tesisleri de dâhil olmak üzere ev dışındaki tesislere taburculuk durumu ile sınırlıdır ve daha uzun vadeli sonucun bir göstergesi değildir. Ayrıca, karıştırıcı faktörler için ayarlama, konum ve boyut gibi belirli anevrizma özellikleri de dâhil olmak üzere bu veri kümelerinde bilgi eksikliği nedeniyle sınırlıdır.

Rüptüre intrakranial anevrizmalara odaklanılmasına rağmen, ISAT (8) ve Tedaviden Sonra Serebral Anevrizmanın Yeniden Rüptürü (CARAT) (320) çalışmalarından önemli bilgiler öğrenilebilir. İlk ISAT raporundaki tedavi edilen 2004 hastanın uzun süreli takip verileri (ortalama 9 yıl), 13'ü tedavi edilen anevrizmadan (10'u koil, 3'ü klipleme yoluyla tedavi edilen) olmak üzere 24 adet yeniden kanamayı ortaya koymaktadır (279). CARAT çalışmasından elde edilen uzun süreli veriler, ilk tedaviden sonra anevrizma oklüzyonunun derecesinin yeniden kanama riskinin güçlü bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmıştır (321). Genel olarak, tedavi sonrası tam oklüde olan anevrizmalar için tekrar kanama riski %1,1 iken bu oran %91 ila %99'u oklüde olanlarda (küçük rezidüel boyun) %2,9 %70 ila %90'ı oklüde olanlarda (rezidüel boyun) %5,9 ve %70'den azı oklüde olanlarda (kısmi) %17,6 idi. Bu eğilim koil embolizasyonu ve cerrahi klipleme kollarının her ikisine de yansdı. Çalışmadaki 1001 hasta için 4 yıllık takipte 19 tekrar kanama vardı ve tekrar kanama riski koil embolizasyonu için %3,4 cerrahi klipleme içinse %1,3 idi.

Higashida ve arkadaşları, 18 Amerikan eyaletinde halka açık bir veri tabanındaki bilgilere dayanarak 2535 UIA hastası olan retrospektif bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir (204). Bu hastaların 1881'i cerrahi klipleme, 654'ü endovasküler koilleme ile tedavi edildi.

Genel olarak endovasküler tedavi, cerrahi kliplleme ile kıyaslandığında taburculuk sırasında daha az advers etki (%6,6'ya karşı %13,2) ve azalmış mortalite (%0,9'a karşı %2,5) ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, endovasküler koil ile tedavi edilen hastaların ortalama hastanede kalış süresi 4,5 gün iken cerrahi kohortta 7,4 gündü. Bu bulgu, Hoh ve arkadaşlarının NIS'in bir analizinde tanımladıkları; cerrahi olarak yönetilen hastaların hastanede yatış sürelerinin endovasküler koil ile tedavi edilen hastalarından ortalama 1,8 kat daha uzun olduğu bilgisine paraleldi (309). Alshekhlee ve arkadaşları tarafından yapılan NIS'in gözden geçirilmesinden de benzer sonuçlar çıkarıldı; burada anevrizması kliplenmiş hastalar, koillenen popülasyona kıyasla daha fazla hastanede kalış süresine, daha yüksek hastane ücretlerine ve daha fazla morbidite ve mortalite oranına sahiptiler (199).

Brinjikji ve ark., 2001'den 2008'e kadar NIS'den toplanan bilgilere dayanan birkaç rapor yayınlamıştır (203-231). Bir raporda, hastalar : 50 yaş altı, 50-64 yaş, 65-79 yaş ve 80 yaş üstü olarak ayrıldılar (231). 50 yaşın altındaki hastalarda, endovasküler koilleme cerrahi klipllemeden daha düşük morbidite oranları (%3,5'e karşılık %8,1) ile ilişkiliydi, ancak mortalitede fark yoktu (%0,6'ya karşı %0,6). Kalan yaş grupları için endovasküler koilleme cerrahi kliplleme ile karşılaştırıldığında, düşük morbidite ve mortaliteye sahipti. Bu veriler, 1996 ve 2000 yılları arasında Barker ve arkadaşları tarafından yapılan NIS analizinden biraz farklıdır, burada UIA'ların kliplenmesinden veya koillenmesinden sonra genel ölüm oranlarında bir fark yoktur (200). Aynı çalışmada, 65 yaşın altındaki hastalarda bu eğilim gözlenmesi de, 65 yaşın üzerindeki hastalar için cerrahi uygulanan hastalarda ölüm ve uzun süreli bir tesise taburculuk açısından daha kötü sonuçlara yönelik bir eğilim vardı. Brinjikji ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, cerrahi kliplleme %14'lük uzun süreli bir bakım tesisine taburcu olma insidansı ve %1,2'lik mortalite oranı ile ilişkiliyken, endovasküler koillemede bu oranlar sırasıyla %4,9 ve %0,6 idi (203).

Perspektif veri tabanı (Premier Inc, Charlotte, NC) 600 Amerikan hastanesi tarafından temsil edilmektedir ve ülke çapındaki hastanelerin yaklaşık %15'inden sorumludur. Bu veri tabanının McDonald ve arkadaşları tarafından incelenmesi ile 2006 ve 2011 yılları arasında UIA'lı 4899 hasta saptanmıştır (207). Hastane içi mortalite, cerrahi olarak kliplen 1388 hasta ile endovasküler koil uygulanan 3551 hasta arasında benzerdi; bununla birlikte endovasküler koilleme, daha düşük oranda uzun süreli bakım tesislerine taburcu olma olasılığı, iskemik komplikasyonlar ve hemorajik komplikasyonlarla ilişkilirdi.

1990 yılında UIA'ların tedavisi için koil embolizasyonunun ortaya çıkmasından bu yana, bu tedavi yöntemi, NIS analizleriyle kanıtlandığı gibi giderek baskın tedavi yöntemi hâline gelmiştir. Ulusal ve uluslararası çalışmalardan elde edilen prospektif ve retrospektif veriler, koil embolizasyonunun işlemsel morbidite ve mortalite, hastanede kalış süresi ve ilişkili hastane maliyetleri açısından cerrahi klipllemeden daha üstün olabileceğini göstermektedir. Bu prospektif ve retrospektif verilere dayanarak, seçilmiş UIA'ların tedavisinde özellikle cerrahi klipllemenin aşırı morbidite (örneğin arka dolaşım, yaşlı popülasyon) taşıdığı tahmin edilen durumlarda ve anevrizma anatomisinin tam koil obliterasyona neden olması muhtemel vakalarda, cerrahi kliplleme yerine endovasküler koillemeyi tercih etmek mantıklıdır. Bununla birlikte, bu gözlemlere rağmen diğer veriler, koil embolizasyonunun tedaviden sonra, muhtemelen tamamlanmamış anevrizma obliterasyonunun bir sonucu olarak daha yüksek bir anevrizmal rüptür riski taşıyabildiğini göstermektedir. İleriye dönük olarak, sonucun önemli belirleyicileri sadece tedavi modalitesini değil, aynı zamanda anevrizma büyüklüğünü ve yerini içeren büyük ölçekli prospektif çalışmalar, önümüzdeki yıllarda UIA'ların tedavi paradigmalarına rehberlik etmede etkili olacaktır.

#### **Kliplmeye Karşı Koillemenin Karşılaştırmalı Etkinliği: Öneriler**

1. Cerrahi kliplleme, UIA'lar tedavisinde kullanılabilecek etkili bir tedavi yöntemidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Endovasküler koilleme, UIA'lar tedavisinde kullanılabilecek etkili bir tedavi yöntemidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
3. Tedavisi planlanan UIA'lı hastalar, endovasküler ve cerrahi girişimlerin her ikisinin de riskleri ve avantajları hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
4. Seçilmiş vakalarda, endovasküler koillemenin işleme bağlı mortalite ve morbiditesi cerrahi klipllemeye göre daha düşük iken, rekürrens oranı daha yüksektir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

#### **Anevrizma Takibi (Cerrahi ya da Endovasküler Olarak Tedavi Edilmemiş Hastalar)**

Cerrahi veya endovasküler müdahale olmadan yönetilen UIA'lı hastalar için genellikle bir tür radyografik takip önerilir. Çeşitli çalışmalarda zamanla anevrizma büyümesi (95-194-322-327) ve aralıklı büyümenin kanama için bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. Ne

yazık ki, takip için uygun görüntüleme yöntemini veya aralığını ele alan hiçbir çalışma yoktur. Yayınlanan çoğu çalışma, ilk keşiften 6 ila 12 ay sonra ilk takip görüntüleme tercihinin göstermektedir (24-118-192-328-329). Devamlı takip stabilite belgelendikten sonra genellikle yıllık olarak veya her 2 yılda bir önerilir (329). Kesin olarak, hastanın yaşı veya tıbbi komorbiditeleri nedeniyle invaziv müdahalenin aşırı derecede yüksek riskli olacağı veya önemli bir yararının olmayacağı bir noktada daha sonraki planlı takibin kesilmesi makul olabilir. Takip için hem BTA hem de MRA kullanılmıştır (95-195-322-327). Bununla birlikte, çeşitli BT ve MR protokolleri mevcuttur ve hangi modalitenin en uygun olduğu sorusu çözülmemiştir. Genel olarak, bir TOF MRA intravenöz kontrast gerektirmediği ve X-ışını radyasyonu içermediğinden, tekrarlanan görüntüleme takibi için en uygun birinci basamak yöntem olabilir. MRA için kontrendikasyonları olan veya anevrizmaları bu teknikle uygun şekilde görüntülenemeyen hastalar için BTA uygulanabilir bir alternatif olmaya devam etmektedir.

#### **Anevrizma Takibi (Ameliyat veya Endovasküler Koil Olmadan Tedavi Edilen Hastalar): Öneriler**

1. Cerrahi ya da endovasküler olarak tedavi edilmeden yönetilen UIA'lı hastalar için düzenli aralıklarla MRA veya BTA ile radyolojik takip endikedir. Tavsiye edilen en uygun takip süresi ve aralığı belirsizdir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Cerrahi ya da endovasküler olarak tedavi edilmeden yönetilen UIA'lı hastalar için ilk takip görüntülemenin, başlangıç tedavisinden sonraki 6.-12. ayda yapılması, senelik ya da 2 sene de bir takip görüntülemelerin alınması uygundur (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
3. Cerrahi ya da endovasküler olarak tedavi edilmeden yönetilen ve MR çekilmesi için bir engel olmayan UIA'lı hastalar için tekrarlanan uzun dönem takipler için, BTA yerine TOF MRA yapılması daha uygun olabilir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

#### **■ SONUÇ**

UIA'ların genel prevalansı, incelenen popülasyona ve kullanılan analitik yöntemlere bağlı olarak bir miktar değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, yaşlı bireylerin ve kadınların daha fazla etkilenme eğilimi gösterdiği görülmektedir. Değiştirilemeyen diğer risk faktörleri arasında polikistik böbrek hastalığı gibi çeşitli kalıtsal sendromlar bulunur. Sendromik olmayan ailesel vakalar da iyi dokümanite edilmiş olup kabaca vakaların 10'unu teşkil eder. Yakın zamandaki genom çapında birliktelik

çalışmaları hem ailesel hem de ailesel olmayan vakalarda daha ileri çalışmalar için yoğun genomik ilgi alanları olduğunu göstermiştir. Değiştirilebilen en önemli risk faktörleri sigara kullanımı ve hipertansiyon olup, aşırı alkol alımı ve oral kontraseptif kullanımı çok daha az önemlidir. Hiçbir çalışma, başarılı risk faktörü modifikasyonunun UIA gelişimi veya daha önce asemptomatik bir UIA'nın rüptürü üzerindeki etkisini prospektif olarak değerlendirmemiştir.

Herhangi bir yılda, UIA hastalarının sadece küçük bir kısmı SAK ile başvuracaktır ve rüptüre olan anevrizmaların birçoğu tesadüfen bulunan olmayabilir. Son çalışmalar daha büyük UIA boyutunun kanama açısından daha kötü bir prognoza sahip olduğunu doğrulasa da, daha yeni veriler belirli boyuttaki cut-off'ların daha önce düşünüldenden daha az yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut veriler, belirli konumlardaki ve belirli morfolojik özelliklere sahip UIA'ların rüptür olasılığının daha yüksek olduğunu da göstermektedir. Ayrıca, bir UIA büyümesinin rüptür ile ilişkili olduğu ve seri görüntülemelerde büyüme ile ilişkili çeşitli faktörlerin tanımlandığı görülmektedir. Ne yazık ki, bu faktörlerin modifikasyonunun büyüme veya rüptür riskini değiştirip değiştirmeyeceğine dair ileriye dönük veri bulunmamaktadır. Son olarak, hâlâ mevcut cerrahi, endovasküler, tıbbi tedavilerin (örneğin antiinflamatuvar ilaçlar, statinler, antihipertansif ilaçlar, sigaranın bırakılması) herhangi birinin, UIA hastalarının bir alt kümesinde bile böyle bir tedavi olmaksızın doğal seyrinden daha iyi bir sonuç sağlayıp sağlamadığı konusunda yüksek kaliteli verilerden yoksunuz.

Bu sorunlar göz önüne alındığında, bir hastanın tedavisinin daha güçlü bir şekilde düşünüldüğü durumlar şunlardır: (1) Anevrizmanın farklı bir lezyondan olan bir SAK sonucu keşfedilmesi hâlinde, (2) anevrizma semptomatikse, baskı semptomlarına neden oluyorsa veya başka türlü açıklanamayan embolik inmenin olası kaynağı ise, (3) hastanın ailesinde IA öyküsü varsa. Bununla birlikte, her bir durumda tedavi için riskler, faydalar ve alternatifler dikkatle düşünülmelidir.

UIA tedavisine ilişkin kararlar kısmen bu kadar bireysel kaldığı için, bu lezyonlar için hangi popülasyonların noninvaziv MRA veya BTA taramasından geçmesi gerektiği konusunda önemli bir belirsizlik vardır. Tarama yapılırsa, genel popülasyondan daha yüksek bir anevrizma riski taşıyan popülasyonların ve bir anevrizma tespit edilirse tedavinin seçileceği popülasyonların taranması kritik öneme sahiptir. Bu kriterleri karşıladığı düşünülebilecek iki popülasyon otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalar (özellikle ailede IA öyküsü olanlar) ve ailesinde anevrizma veya SAK öyküsü olan



kişilerdir. Diğerleri fayda sağlayabilse de, herhangi bir tarama programının maliyet etkinliği veya klinik faydası prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Bir hastanın anevrizmasının tedavisi düşünüldüğünde, hastanın yaşı, tıbbi komorbiditelerin varlığı, anevrizmanın yeri ve boyutu dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir, çünkü bunlar perioperatif morbidite ve rüptür riskinin güçlü belirleyicileridir. Tedaviyi yürüten hekimler, tedavi riskini yalnızca yayınlanan raporlar ve deneme sonuçları temelinde değil, aynı zamanda kendi kişisel sonuçları temelinde de dikkate almalıdır. Bu, UIA tedavisinin sonuçlarının daha kötü görüldüğü düşük hacimli (yılda <20 vaka) merkezlerde özellikle önemlidir. Bu merkezlerde, yüksek hacimli bir merkeze refere etmek sezgisel bir anlam ifade eder ve makul olmaktan daha fazlasıdır. Tüm anevrizmalar için doğru olmasa da, mikrocerrahi onarım genellikle endovasküler onarımdan daha yüksek perioperatif morbidite ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda daha yüksek anevrizma obliterasyonu ve daha düşük nöks oranlarına da sahiptir. Yaşlı hastalarda (~60 yaşından büyük), çoğu lezyon için cerrahiye kıyasla koillemenin yararı daha fazla gibi görünmektedir, çünkü rekürrens riski daha az endişe kaynağıdır ve perioperatif mikrocerrahi komplikasyon oranları daha yüksektir. En azından mevcut teknoloji ile çoğu orta serebral arter anevrizmasının tedavisinde mikrocerrahi için, çoğu baziler apeks ve vertebrobaziler bileşke anevrizmalarının tedavisinde de endovasküler onarım için bir avantaj olduğu görülmektedir. Rüptüre olmamış serebral anevrizmaları tedavi etmek için dikkatle seçilmiş vakalarda, gelişen teknolojiler özellikle de akım çevirici düşük gözenekli stentlerin ve stent destekli koil uygulamalarının kullanımı, dikkate alınabilecek etkili yeni tedavi stratejilerini temsil etmektedir. Uzun vadeli etkileri büyük ölçüde bilinmediği için, ilave deneme verileri mevcut teknolojiler üzerinde güvenlik ve etkililikte artan bir iyileşme gösterene kadar ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin kullanım endikasyonlarına sıkı sıkıya bağlı kalınması önerilmektedir. Kliplleme, koilleme veya stentlemeden sonra, standart sonuç ölçümlerine ek olarak, kognitif sonucun değerlendirilmesi mantıklıdır. Rekürrens ve de novo anevrizma oluşumunun tespiti için daha fazla takip sıklığını yönlendirmede, herhangi bir onarım tekniğinden sonra anevrizma obliterasyon derecesinin erken dokümantasyonu gereklidir. Uzun süreli görüntüleme sıklığı belirsiz olmasına rağmen, başlangıç tedavisi sırasında anevrizması kısmen oblitere olanların takip sıklığını artırmak mantıklıdır.

### Sonuçlar: Öneriler

1. UIA'lar için en uygun tedavi yöntemi seçilirken; anevrizmanın büyüklüğü, yeri ve morfolojik karakteri-

istikleri, seri görüntülemelerde anevrizmanın gösterilmesi, hastanın yaşı, geçirilmiş SAK öyküsü, ailesel serebral anevrizma öyküsü, çoklu anevrizma varlığı, hemorajik riskini artırabilecek AVM ya da başka serebrovasküler patolojilerin varlığı gibi çeşitli faktörler göz önüne alınmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü öneri/I**).

2. Tedavisi planlanan UIA'sı olan hastalar, hem endovasküler hem de cerrahi girişimin riskleri ve avantajları hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
3. Vaka sayısı düşük hastanelerde UIA'ların tedavi sonuçları iyi olmadığından, vaka sayısı çok olan merkezlerde tedavi edilmeleri önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
4. Birçok ulusal ya da uluslararası retrospektif ve prospektif çalışmanın verilerine göre; cerrahi kliplleme anevrizmanın yeniden büyümesine karşı daha dirençli bir koruma sağlar, ancak işleme bağlı mortalite ve morbidite, hastanede kalış süresi ve hastane maliyetleri düşünüldüğünde koil embolizasyon daha üstün olabilir. Bu yüzden yaşlı hastalar, baziler tepe anevrizması gibi cerrahi morbiditenin yüksek olduğu bazı vakalarda, UIA'ların tedavisinde cerrahi kliplleme yerine endovasküler koilleme seçilmesi daha uygun olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta/Kabul edilebilir öneri/IIb**).
5. UIA'lı hastaların tedavi riskleri ileri yaş, tıbbi komorbiditeler, anevrizmanın yeri ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Bu yüzden 65 yaş üstü hastalarda, asemptomatik küçük UIA'sı ve tıbbi komorbiditesi olan hastalarda, yeri, büyüklüğü, aile öyküsü ve diğer ilişkili faktörlerden dolayı düşük kanama riski olan hastalarda gözlem uygun alternatif bir yoldur (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

### ■ KAYNAKLAR

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129: e28–e292.



2. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35:93–112.
3. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29:251–256.
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103–110.
5. UCAS Japan Investigators; Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012; 366:2474–2482.
6. Raymond J, Roy D, Weill A, Guilbert F, Nguyen T, Molyneux AJ, Fox AJ, Johnston SC, Collet JP, Rouleau I; Trial on Endovascular Aneurysm Management (TEAM) collaborative group. Unruptured intracranial aneurysms and the Trial on Endovascular Aneurysm Management (TEAM): the principles behind the protocol. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1:22–26.
7. The Canadian UnRuptured Endovascular Versus Surgery Trial (CURES) 2013.
8. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267–1274.
9. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366:809–817.
10. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000;31:2742–2750.
11. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011; 10:626–636.
12. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123(pt 2):205–221.
13. Li MH, Chen SW, Li YD, Chen YC, Cheng YS, Hu DJ, Tan HQ, Wu Q, Wang W, Sun ZK, Wei XE, Zhang JY, Qiao RH, Zong WH, Zhang Y, Lou W, Chen ZY, Zhu Y, Peng DR, Ding SX, Xu XF, Hou XH, Jia WP. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2013; 159:514–521.
14. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007; 357:1821–1828.
15. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsuchiya Y, Alphas H, Ladd SC, Warlow C, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: nb3016.
16. Müller TB, Sandvei MS, Kvistad KA, Rydland J, Håberg A, Vik A, Gårseth M, Stovner LJ. Unruptured intracranial aneurysms in the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study (HUNT): risk of rupture calculated from data in a population-based cohort study. *Neurosurgery*. 2013; 73:256–261.
17. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, He W, Hopkins LN. Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid Hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. *Neurosurgery*. 2005;57:1–8.
18. Pyysalo L, Luostarinen T, Keski-Nisula L, Öhman J. Long-term excess mortality of patients with treated and untreated unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:888–892.
19. Stehbens WE. Pathology of the Cerebral Blood Vessels. St. Louis, MO: Mosby; 1972:351–470.
20. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43:1711–1737.
21. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:1365–1372.
22. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 1998;29:359–362.
23. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1987; 66:23–29.
24. Brown RD. Unruptured intracranial aneurysms. *Semin Neurol*. 2010; 30:537–544.
25. Phan TG, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Wiebers DO, Piepgras DG. Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *J Neurosurg*. 2002; 97:1023–1028.

26. Menghini VV, Brown RD Jr, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and Hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology*. 1998;51:405–411.
27. Jeon TY, Jeon P, Kim KH. Prevalence of unruptured intracranial aneurysm on MR angiography. *Korean J Radiol*. 2011; 12:547–553.
28. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography: when does cerebral Aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002;42:105–112.
29. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1994; 80:217–223.
30. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol*. 1993;50:265–268.
31. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Cloft HJ. Racial and ethnic disparities in the treatment of unruptured intracranial aneurysms: a study of the Nationwide Inpatient Sample 2001–2009. *Stroke*. 2012; 43:3200–3206.
32. Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg*. 1993; 79:174–182.
33. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000; 93:379–387.
34. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention [published correction appears in *N Engl J Med*. 1999;340:744]. *N Engl J Med*. 1998; 339:1725–1733.
35. Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1981; 304:696–698.
36. Meyer FB, Sundt TM Jr, Fode NC, Morgan MK, Forbes GS, Mellinger JF. Cerebral aneurysms in childhood and adolescence. *J Neurosurg*. 1989; 70:420–425.
37. Storrs BB, Humphreys RP, Hendrick EB, Hoffman HJ. Intracranial aneurysms in the pediatric age-group. *Childs Brain*. 1982;9:358–361.
38. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain: a review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med*. 2004;50:222–226.
39. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, Gabow PA, Kaehny WD. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1992; 327:916–920.
40. Germain DP. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2002;16:391–397.
41. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency, 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004; 59:259–264.
42. Schievink WI, Katzmán JA, Piegras DG, Schaid DJ. Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1996; 84:781–784.
43. Yoneyama T, Kasuya H, Akagawa H, Onda H, Nakajima T, Hori T, Inoue I, Lee JC, Yang TK, Kim CJ. Absence of alpha-1 antitrypsin deficiency alleles (S and Z) in Japanese and Korean patients with aneurysmal Subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35: e376–e378.
44. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke*. 1999;30:1632–1636.
45. van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, Steijlen PM, Swart J, Tijmes N, Limburg M. Prevalence of symptomatic intracranial Aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:315–319. doi: 16076.
46. Schievink WI, Raissi SS, Maya MM, Velebir A. Screening for intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve. *Neurology*. 2010; 74:1430–1433.
47. Waldron JS, Hetts SW, Armstrong-Wells J, Dowd CF, Fullerton HJ, Gupta N, Lawton MT. Multiple intracranial aneurysms and moyamoya disease associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: surgical considerations. *J Neurosurg Pediatr*. 2009; 4:439–444.
48. Lozano AM, Leblanc R. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1987; 66:522–528.
49. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed. *Youmans Neurological Surgery*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:1769–1779.
50. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piegras DG. Familial Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg*. 1995; 83:426–429.
51. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2004;62:891–894.
52. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänän M, Kuivaniemi H, Tromp G. Familial intracranial aneurysms. *Lancet*. 1997; 349:380–384.
53. Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, Vanninen RL, Partanen PL, Saari JT, Vainio PA, Ryyänän M. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology*. 1995; 195:35–40.
54. The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1999;341:1344–1350.
55. Brown RD Jr, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, Meissner I, Woo D, Sauerbeck L, Broderick J. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg*. 2008; 108:1132–1138.
56. Mackey J, Brown RD Jr, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Hornung R, Gandhi D, Woo D, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Anderson C, Connolly ES, Rouleau G, Kallmes DF, Torner J, Huston J 3rd, Broderick JP; FIA and ISUIA Investigators. Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location [published correction appears in *J Neurosurg*. 2012;117:192]. *J Neurosurg*. 2012; 117:60–64.

57. Raaymakers TW; MARS Study Group: Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. *Neurology*. 1999;53:982–988.
58. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2014; 13:385–392.
59. van 't Hof FN, Ruigrok YM, Baas AF, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Rinkel GJ, de Bakker PI. Impact of inherited genetic variants associated with lipid profile, hypertension, and coronary artery disease on the risk of intracranial and abdominal aortic aneurysms. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013; 6:264–270.
60. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013; 82:1598–1605.
61. Cebal JR, Raschi M. Suggested connections between risk factors of intracranial aneurysms: a review. *Ann Biomed Eng*. 2013; 41:1366–1383.
62. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. Genome-wide association study for intracranial Aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*. 2012; 21:2102–2110.
63. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou TL, van Rooijen N, Lawton MT, Young WL, Liang EI, Nuki Y, Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke*. 2011; 42:173–178.
64. Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, Tajima A, Kirschke B, Yamamoto K, Kasuya H, Hata A, Inoue I. Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet*. 2010; 55:656–661.
65. McColgan P, Thant KZ, Sharma P. The genetics of sporadic Ruptured and unruptured intracranial aneurysms: a genetic meta-analysis of 8 genes and 13 polymorphisms in approximately 20,000 individuals. *J Neurosurg*. 2010; 112:714–721.
66. Zhang J, Clatterbuck RE. Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke*. 2008; 3:272–287.
67. Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2008; 39:1049–1055.
68. Biros E, Golledge J. Meta-analysis of whole-genome linkage scans for intracranial aneurysm. *Neurosci Lett*. 2008; 431:31–35.
69. Woo D, Broderick J. Genetics of intracranial aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002; 11:230–240.
70. Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayraklı F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2007; 60:213–225.
71. Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*. 2004; 110:3727–3733.
72. Ruigrok YM, Seitz U, Wolterink S, Rinkel GJ, Wijmenga C, Urban Z. Association of polymorphisms and haplotypes in the elastin gene in Dutch patients with sporadic aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35:2064–2068.
73. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skytthe A, Haapanen A, de Faire U, Pedersen NL, Christensen K, Koskenvuo M, Kaprio J; GenomEUtwin Project. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke*. 2010; 41:2458–2462.
74. Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, Deka R, Mosley TH, Fornage M, Woo D, Moomaw CJ, Hornung R, Huston J, Meissner I, Bailey-Wilson JE, Langefeld C, Rouleau G, Connolly ES, Worrall BB, Kleindorfer D, Flaherty ML, Martini S, Mackey J, De Los Rios La Rosa F, Brown RD Jr, Broderick JP; FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of ANRIL and SOX17 in disease risk. *Stroke*. 2012; 43:2846–2852.
75. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013; 80:2154–2165.
76. Patterson JM, Eberly LE, Ding Y, Hargreaves M. Associations of smoking prevalence with individual and area level social cohesion. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58:692–697.
77. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24:639–646.
78. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of Subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*. 1986; 17:831–835.
79. Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, Impivaara O. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:933–939.
80. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1992;23:1242–1249.
81. Shiue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS; ACROSS Group. Modifiable lifestyle behaviours account for most cases of Subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study in Australasia. *J Neurol Sci*. 2012;313:92–94.
82. Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Hernesniemi J, Eriksson JG, Jääskeläinen JE, von und zu Fraunberg M. Hypertension predisposes to the formation of saccular intracranial aneurysms in 467 unruptured and 1053 ruptured patients in Eastern Finland. *Ann Med*. 2014;46:169–176.
83. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke*. 1989;20:741–746.
84. Chen M, Ouyang B, Goldstein-Smith L, Feldman L. Oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2011;3:163–166.
85. Lindegård B, Hillbom M, Brody S. High-dose estrogen-progestagen oral contraceptives: a risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurol Scand*. 1987;76:37–45.



86. Johnston SC, Colford JM Jr, Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51:411–418.
87. Qureshi AI, Suarez JJ, Parekh PD, Sung G, Geocadin R, Bhardwaj A, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;43:22–26.
88. Ellamushi HE, Grieve JP, Jäger HR, Kitchen ND. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2001;94:728–732.
89. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*. 2000;31:392–397.
90. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke*. 2003;34:16–21.
91. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *J Neurosurg*. 1985; 63:342–348.
92. Marshman LA, Ward PJ, Walter PH, Dossetor RS. The progression of an infundibulum to aneurysm formation and rupture: case report and literature review. *Neurosurgery*. 1998; 43:1445–1448.
93. Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for Aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2002; 82:27–30.
94. So TY, Dowling R, Mitchell PJ, Laidlaw J, Yan B. Risk of growth in unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis. *J Clin Neurosci*. 2010; 17:29–33.
95. Matsubara S, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nishimura H. Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg*. 2004; 101:908–914.
96. Jeon JS, Ahn JH, Huh W, Son YJ, Bang JS, Kang HS, Sohn CH, Oh CW, Kwon OK, Kim JE. A retrospective analysis on the natural history of incidental small paraclinoid unruptured aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85:289–294.
97. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Female sex as a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg*. 2014; 121:599–604.
98. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, Gonzalez NR, Sayre J, Vinuela FV. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology*. 2013; 269:258–265.
99. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and Aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007; 38:1404–1410.
100. You SH, Kong DS, Kim JS, Jeon P, Kim KH, Roh HK, Kim GM, Lee KH, Hong SC. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: predictive risk factors for aneurysm rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:479–484.
101. Sato K, Yoshimoto Y. Risk profile of intracranial aneurysms: rupture rate is not constant after formation. *Stroke*. 2011; 42:3376–3381.
102. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E2. doi: 10.3171/2009.2.FOCUS0921.
103. Xiang J, Yu J, Choi H, Dolan Fox JM, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH, Meng H. Rupture Resemblance Score (RRS): toward risk stratification of unruptured intracranial aneurysms using hemodynamic-morphological discriminants [published online ahead of print May 7, 2014]. *J Neurointerv Surg*.
104. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, Hopkins LN, Meng H. Morphology parameters for intracranial Aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008; 63:185–196.
105. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI, Meng H. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42:144–152.
106. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:145–151.
107. Jou LD, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1761–176.
108. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2004; 35:2500–2505.
109. Liu J, Xiang J, Zhang Y, Wang Y, Li H, Meng H, Yang X. Morphologic and hemodynamic analysis of paraclinoid aneurysms: ruptured versus unruptured. *J Neurointerv Surg*. 2014; 6:658–663.
110. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014; 45:1958–1963.
111. Chien A, Liang F, Sayre J, Salamon N, Villablanca P, Viñuela F. Enlargement of small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms in patients with no history of subarachnoid hemorrhage: the different factors related to the growth of single and multiple aneurysms. *J Neurosurg*. 2013; 119:190–197.
112. Mehan WA Jr, Romero JM, Hirsch JA, Sabbag DJ, Gonzalez RG, Heit JJ, Schaefer PW. Unruptured intracranial aneurysms conservatively followed with serial CT angiography: could morphology and growth predict rupture? *J Neurointerv Surg*. 2014; 6:761–766.
113. Güresir E, Vatter H, Schuss P, Platz J, Konczalla J, de Rochement Rdu M, Berkefeld J, Seifert V. Natural history of small unruptured anterior circulation aneurysms: a prospective cohort study. *Stroke*. 2013; 44:3027–3031.
114. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, Capuano AW, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42:3156–3162.



115. Marbacher S, Schläppli JA, Fung C, Hüsler J, Beck J, Raabe A. Do statins reduce the risk of aneurysm development? A case-control study. *J Neurosurg.* 2012; 116:638–642.
116. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Aspirin and Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014; 82:1127–1130.
117. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke.* 2002; 33:1321–1326.
118. Loumiotis I, Wagenbach A, Brown RD Jr, Lanzino G. Small (< 10-mm) incidentally found intracranial aneurysms, part 1: reasons for detection, demographics, location, and risk factors in 212 consecutive patients. *Neurosurg Focus.* 2011; 31:E3.
119. Choxi AA, Durrani AK, Mericle RA. Both surgical clipping and endovascular embolization of unruptured intracranial aneurysms are associated with long-term improvement in self-reported quantitative headache scores. *Neurosurgery.* 2011; 69:128–133.
120. Kong DS, Hong SC, Jung YJ, Kim JS. Improvement of chronic headache after treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Headache.* 2007; 47:693–697.
121. Qureshi AI, Suri MF, Kim SH, Olson K, Siddiqui AM, Yahia AM, Guterman LR, Hopkins LN. Effect of endovascular treatment on headaches in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Headache.* 2003;43:1090–1096.
122. Schwedt TJ, Gereau RW, Frey K, Kharasch ED. Headache outcomes following treatment of unruptured intracranial aneurysms: a prospective analysis. *Cephalalgia.* 2011; 31:1082–1089.
123. Güresir E, Schuss P, Seifert V, Vatter H. Oculomotor nerve palsy by posterior communicating artery aneurysms: influence of surgical strategy on recovery. *J Neurosurg.* 2012; 117:904–910.
124. Hassan T, Hamimi A. Successful endovascular management of brain aneurysms presenting with mass effect and cranial nerve palsy. *Neurosurg Rev.* 2013; 36:87–97.
125. Lv X, Jiang C, Li Y, Wu Z. Clinical outcomes of lower cranial nerve palsies caused by vertebral artery-posteroinferior cerebellar artery aneurysms after endovascular embolization. *Neurol Res.* 2010; 32:796–800.
126. Panagiotopoulos V, Ladd SC, Gizewski E, Asgari S, Sandalcioğlu EI, Forsting M, Wanke I. Recovery of ophthalmoplegia after endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:276–282.
127. Zhang SH, Pei W, Cai XS, Cheng G. Endovascular management and recovery from oculomotor nerve palsy associated with aneurysms of the posterior communicating artery. *World Neurosurg.* 2010; 74: 316–319.
128. Güresir E, Schuss P, Setzer M, Platz J, Seifert V, Vatter H. Posterior communicating artery aneurysm-related oculomotor nerve palsy: influence of surgical and endovascular treatment on recovery: single-center series and systematic review. *Neurosurgery.* 2011; 68:1527–1533.
129. Chen PR, Amin-Hanjani S, Albuquerque FC, McDougall C, Zabramski JM, Spetzler RF. Outcome of oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling. *Neurosurgery.* 2006; 58:1040–1046.
130. Bulsara KR, Jackson D, Galvan GM. Rate of third nerve palsy recovery following endovascular management of cerebral aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2007; 30:307–310.
131. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery.* 2000;46:282–289.
132. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Derdeyn CP, Nesbit GM, Sacks D, Wechsler LR, Bederson JB, Lavine SD, Rasmussen P. Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *Stroke.* 2009; 40:e366–e379.
133. Delgado Almandoz JE, Jagadeesan BD, Refai D, Moran CJ, Cross DT 3rd, Chicoine MR, Rich KM, Diringner MN, Dacey RG Jr, Derdeyn CP, Zipfel GJ. Diagnostic yield of computed tomography angiography and magnetic resonance angiography in patients with catheter angiography-negative subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2012; 117:309–315.
134. Yu DW, Jung YJ, Choi BY, Chang CH. Subarachnoid hemorrhage with negative baseline digital subtraction angiography: is repeat digital subtraction angiography necessary? *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2012; 14:210–215.
135. Yoon DY, Lim KJ, Choi CS, Cho BM, Oh SM, Chang SK. Detection and characterization of intracranial aneurysms with 16-channel multidetector row CT angiography: a prospective comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28:60–67.
136. Teksam M, McKinney A, Casey S, Asis M, Kieffer S, Truwit CL. Multisection mCT angiography for detection of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25:1485–1492.
137. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K, Mull M, Thron A. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology.* 2004; 46:427–434.
138. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:594–602.
139. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Murata Y, Suginozawa K, Omori T, Uemura S, Takahashi M. Preoperative evaluation of intracranial aneurysms: usefulness of intraarterial 3D CT angiography and conventional angiography with a combined unit: initial experience. *Radiology.* 2001; 220:499–505.
140. Kucukay F, Okten RS, Tekiner A, Dagli M, Gocek C, Bayar MA, Cumhur T. Three-dimensional volume rendering digital subtraction angiography in comparison with two-dimensional digital subtraction angiography and rotational angiography for detecting aneurysms and their morphological properties in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur J Radiol.* 2012; 81:2794–2800.
141. Sugahara T, Korogi Y, Nakashima K, Hamatake S, Honda S, Takahashi M. Comparison of 2D and 3D digital subtraction angiography in evaluation of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1545–1552.

142. van Rooij WJ, Peluso JP, Sluzewski M, Beute GN. Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:962–966.
143. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:976–979.
144. Wong SC, Nawawi O, Ramli N, Abd Kadir KA. Benefits of 3D rotational DSA compared with 2D DSA in the evaluation of intracranial aneurysm. *Acad Radiol.* 2012; 19:701–707.
145. Jackson A, Stewart G, Wood A, Gillespie JE. Transient global amnesia and cortical blindness after vertebral angiography: further evidence for the role of arterial spasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(suppl):955–959.
146. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, Okumura A. Rupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; 16:539–542. 320.
147. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke.* 1999; 30:317–320.
148. Serafin Z, Strzeńiewski P, Lasek W, Beuth W. Follow-up after embolization of ruptured intracranial aneurysms: a prospective comparison of two-dimensional digital subtraction angiography, three-dimensional digital subtraction angiography, and time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neuroradiology.* 2012; 54:1253–1260.
149. Ferns SP, Majoie CB, Sluzewski M, van Rooij WJ. Late adverse events in coiled ruptured aneurysms with incomplete occlusion at 6-month angiographic follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31:464–468.
150. Ringer AJ, Lanzino G, Veznedaroglu E, Rodriguez R, Mericle RA, Levy EI, Hanel RA, Lopes DK, Boulos AS. Does angiographic surveillance pose a risk in the management of coiled intracranial aneurysms? A multicenter study of 2243 patients. *Neurosurgery.* 2008; 63:845–849.
151. Wang H, Li W, He H, Luo L, Chen C, Guo Y. 320-Detector row CT angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Clin Radiol.* 2013; 68: e15–e20.
152. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2003;52:624–631.
153. Villablanca JP, Martin N, Jahan R, Gobin YP, Frazee, Duckwiler G, Bentson J, Hardart M, Coiteiro D, Sayre J, Vinuela F. Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2000; 93: 254–264.
154. Pechlivanis I, Koenen D, Engelhardt M, Scholz M, Koenig M, Heuser L, Harders A, Schmieder K. Computed tomographic angiography in the evaluation of clip placement for intracranial aneurysm. *Acta Neurochir (Wien).* 2008; 150:669–676.
155. Sagara Y, Kiyosue H, Hori Y, Sainoo M, Nagatomi H, Mori H. Limitations of three-dimensional reconstructed computerized tomography angiography after clip placement for intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2005; 103:656–661.
156. Uysal E, Ozel A, Erturk SM, Kirdar O, Basak M. Comparison of multislice computed tomography angiography and digital subtraction angiography in the detection of residual or recurrent aneurysm after surgical clipping with titanium clips. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151:131–135.
157. Wallace RC, Karis JP, Partovi S, Fiorella D. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, part II: CT angiographic follow-up of surgically clipped aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28:1207–1212.
158. Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014; 45:119–126.
159. Li MH, Cheng YS, Li YD, Fang C, Chen SW, Wang W, Hu DJ, Xu HW. Large-cohort comparison between three-dimensional time-of-flight magnetic resonance and rotational digital subtraction angiographies in intracranial aneurysm detection. *Stroke.* 2009; 40:3127–3129.
160. Okahara M, Kiyosue H, Yamashita M, Nagatomi H, Hata H, Saginoya T, Sagara Y, Mori H. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction angiographic images: a study of 133 aneurysms. *Stroke.* 2002; 33:1803–1808.
161. Pierot L, Portefaix C, Boulin A, Gauvrit JY. Follow-up of coiled intracranial aneurysms: comparison of 3D time-of-flight and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3T in a large, prospective series [published correction appears in *Eur Radiol.* 2012;22:2282]. *Eur Radiol.* 2012; 22:2255–2263.
162. Li MH, Li YD, Gu BX, Cheng YS, Wang W, Tan HQ, Chen YC. Accurate diagnosis of small cerebral aneurysms  $\leq 5$  mm in diameter with 3.0-T MR angiography. *Radiology.* 2014; 271:553–560.
163. Agid R, Schaaf M, Farb R. CE-MRA for follow-up of aneurysms post stent-assisted coiling. *Interv Neuroradiol.* 2012; 18:275–283.
164. Anzalone N, Scmazzone F, Cirillo M, Cadioli M, Iadanza A, Kirchin MA, Scotti G. Follow-up of coiled cerebral aneurysms: comparison of three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography at 3 tesla with three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 1.5 Tesla. *Invest Radiol.* 2008; 43:559–567.
165. Anzalone N, Scmazzone F, Cirillo M, Righi C, Simionato F, Cadioli M, Iadanza A, Kirchin MA, Scotti G. Follow-up of coiled cerebral aneurysms at 3T: comparison of 3D time-of-flight MR angiography and contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29:1530–1536.
166. Lavoie P, Gariépy JL, Milot G, Jodoin S, Bédard F, Trottier F, Verreault R. Residual flow after cerebral aneurysm coil occlusion: diagnostic accuracy of MR angiography. *Stroke.* 2012; 43:740–746.
167. Serafin Z, Strzeńiewski P, Lasek W, Beuth W. Comparison of remnant size in embolized intracranial aneurysms measured at follow-up with DSA and MRA. *Neuroradiology.* 2012; 54:1381–1388.
168. Takayama K, Taoka T, Nakagawa H, Myouchin K, Wada T, Sakamoto M, Fukusumi A, Iwasaki S, Kurokawa S, Kichikawa K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for followup of coil embolization with the enterprise stent for cerebral aneurysms. *J Comput Assist Tomogr.* 2011; 35:568–572.

169. Weng HH, Jao SY, Yang CY, Tsai YH. Meta-analysis on diagnostic accuracy of MR angiography in the follow-up of residual intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *Interv Neuroradiol*. 2008; 14(suppl 2): 53–63.
170. Kakizawa Y, Seguchi T, Horiuchi T, Hongo K. Cerebral aneurysm clips in the 3-Tesla magnetic field: laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2010; 113:859–869.
171. Pride GL Jr, Kowal J, Mendelsohn DB, Chason DP, Fleckenstein JL. Safety of MR scanning in patients with nonferromagnetic aneurysm clips. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 12:198–200.
172. Shellock FG, Detrick MS, Brant-Zawadski MN. MR compatibility of Guglielmi detachable coils. *Radiology*. 1997; 203:568–570.
173. Serafin Z, Strześniewski P, Lasek W, Beuth W. Methods and time schedule for follow-up of intracranial aneurysms treated with endovascular embolization: a systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2011; 45:421–430.
174. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Starke RM, Hasan D, Wu C, Singhal S, Moukartzel LA, Rosenwasser R, Jabbour P. Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35:546–552.
175. Bruneau M, Rynkowski M, Smida-Rynkowska K, Brotchi J, De Witte O, Lubicz B. Long-term follow-up survey reveals a high yield, up to 30% of patients presenting newly detected aneurysms more than 10 years after ruptured intracranial aneurysms clipping. *Neurosurg Rev*. 2011; 34:485–496.
176. Taki W; PRESAT Group. Factors predicting retreatment and residual aneurysms at 1 year after endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan. *Neuroradiology*. 2012; 54:597–606.
177. Bober MB, Khan N, Kaplan J, Lewis K, Feinstein JA, Scott CI Jr, Steinberg GK. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): expanding the vascular phenotype. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A:960–965.
178. Germain DP, Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Genet*. 2004; 47:1–9.
179. Ong AC. Screening for intracranial aneurysms in ADPKD [published correction appears in *BMJ*. 2009; 339:b4204]. *BMJ*. 2009; 339: b3763.
180. Ring T, Spiegelhalter D. Risk of intracranial aneurysm bleeding in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2007; 72: 1400–1402.
181. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*. 2011; 42: 204–206.
182. Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Warnes CA, Ammash NM, Tajik AJ. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:1491–1499.
183. Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD. Subarachnoid hemorrhage and family history: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 1995; 52:202–204.
184. Woo D, Khoury J, Haverbusch MM, Sekar P, Flaherty ML, Kleindorfer DO, Kissela BM, Moomaw CJ, Deka R, Broderick JP. Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2009; 72:69–72.
185. Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr. The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet*. 2005; 6:17.
186. Foroud T, Sauerbeck L, Brown R, Anderson C, Woo D, Kleindorfer D, Flaherty ML, Deka R, Hornung R, Meissner I, Bailey-Wilson JE, Rouleau G, Connolly ES, Lai D, Koller DL, Huston J 3rd, Broderick JP; FIA Study Investigators. Genome screen to detect linkage to intracranial aneurysm susceptibility genes: the Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study. *Stroke*. 2008; 39:1434–1440.
187. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES; FIA Study Investigators. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009; 40:1952–1957.
188. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010; 74:1671–1679.
189. Takao H, Nojo T, Ohtomo K. Screening for familial intracranial aneurysms: decision and cost-effectiveness analysis. *Acad Radiol*. 2008; 15:462–471.
190. Li LM, Bulters DO, Kirollos RW. A mathematical model of utility for single screening of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms at the age of 50 years. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154:1145–1152.
191. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study: SUAVE study, Japan. *Stroke*. 2010; 41:1969–1977.
192. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*. 2009; 40:313–316.
193. Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, Saito A, Tominaga T. Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg*. 2012; 117:20–25.
194. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:1274–1285.
195. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 1994; 81:837–842.
196. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke*. 1998; 29:1531–1538.
197. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, Raymond J. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:42–48.



198. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2008;148:168]. *Ann Intern Med.* 2007; 147:573–577.
199. Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke.* 2010; 41:1471–1476.
200. Barker FG 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Ogilvy CS, Carter BS. Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000. *Neurosurgery.* 2004; 54:18–28.
201. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS, Carter BS. In-hospital mortality and morbidity after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000: the effect of hospital and surgeon volume. *Neurosurgery.* 2003; 52:995–1007.
202. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke.* 2003; 34:2200–2207.
203. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001–2008. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:1071–1075.
204. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:146–151.
205. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology.* 1999;52:1799–1805.
206. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke.* 2001; 32:597–605.
207. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke.* 2013; 44:988–994.
208. Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Badjatia N, Mayer SA, Berman MF, Solomon RA, Connolly ES Jr. Technological advances in the management of unruptured intracranial aneurysms fail to improve outcome in New York State. *Stroke.* 2011; 42: 2844–2849.
209. Lee T, Baytton M, Sciacca R, Mohr JP, Pile-Spellman J. Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1902–1908.
210. Ohue S, Oka Y, Kumon Y, Ohta S, Sakaki S, Hatakeyama T, Shiraishi T, Takeda S, Ohnishi T. Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol.* 2003;59:269–275.
211. Pereira-Filho AA, Pereira AG, Faria MB, Lima LC, Portuguese MW, Kraemer JL. Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms: an investigation into cognitive outcome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68:770–774.
212. Preiss M, Netuka D, Koblihová J, Bernardová L, Charvát F, Beneš V. Cognitive functions before and 1 year after surgical and endovascular treatment in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Br J Neurosurg.* 2012; 26:514–516.
213. Tuffiash E, Tamargo RJ, Hillis AE. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke.* 2003; 34:2195–2199.
214. Kim DH, Haney CL, Van Ginhoven G. Utility of outcome measures after treatment for intracranial aneurysms: a prospective trial involving 520 patients. *Stroke.* 2005; 36:792–796.
215. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, Sluzewski M, Groen RJ, Lo RT, Tulleken CA. Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils: a prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17:44–52.
216. Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Kaji M, Muta D, Kuratsu J, Fujioka S. Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78:497–500.
217. Hoh BL, Nathoo S, Chi YY, Mocco J, Barker FG 2nd. Incidence of seizures or epilepsy after clipping or coiling of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002–2007. *Neurosurgery.* 2011; 69:644–650.
218. Krabenbühl N, Erdem E, Oinas M, Krisht AF. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke.* 2009; 40:129–133.
219. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg.* 1999; 91:396–401.
220. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke.* 2001; 32:1191–1194.
221. Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T. Risk of subarachnoid hemorrhage after surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Stroke.* 1999; 30:1181–1184.
222. el-Beltagy M, Muroi C, Roth P, Fandino J, Imhof HG, Yonekawa Y. Recurrent intracranial aneurysms after successful neck clipping. *World Neurosurg.* 2010; 74:472–477.
223. Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2003; 52:82–87.
224. Hauck EF, Wohlfeld B, Welch BG, White JA, Samson D. Clipping of very large or giant unruptured intracranial aneurysms in the anterior circulation: an outcome study. *J Neurosurg.* 2008; 109:1012–1018.
225. Nakase H, Shin Y, Kanemoto Y, Ohnishi H, Morimoto T, Sakaki T. Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2006; 46:379–384.



226. Bhatia S, Sekula RF, Quigley MR, Williams R, Ku A. Role of calcification in the outcomes of treated, unruptured, intracerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153:905–911.
227. Grigorian AA, Marcovici A, Flamm ES. Intraoperative factors associated with surgical outcome in patients with unruptured cerebral aneurysms: the experience of a single surgeon. *J Neurosurg*. 2003; 99 :452–457.
228. Ohno K, Arai T, Isotani E, Nariai T, Hirakawa K. Ischaemic complication following obliteration of unruptured cerebral aneurysms with atherosclerotic or calcified neck. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999; 141:699–705.
229. Orz YI, Hongo K, Tanaka Y, Nagashima H, Osawa M, Kyoshima K, Kobayashi S. Risks of surgery for patients with unruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 2000; 53:21–27.
230. Khanna RK, Malik GM, Qureshi N. Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J Neurosurg*. 1996; 84:49–55.
231. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Kallmes DE, Cloft HJ. Effect of age on outcomes of treatment of unruptured cerebral aneurysms: a study of the National Inpatient Sample 2001–2008. *Stroke*. 2011; 42:1320–1324.
232. Asari S. Surgical management of the unruptured cerebral aneurysm accompanied by ischemic cerebrovascular disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992; 94:119–125.
233. Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D, Scott RM. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1983;12:507–511.
234. Cowan JA Jr, Dimick JB, Wainess RM, Upchurch GR Jr, Thompson BG. Outcomes after cerebral aneurysm clip occlusion in the United States: the need for evidence-based hospital referral. *J Neurosurg*. 2003; 99:947–952.
235. Solomon RA, Mayer SA, Tarmey JJ. Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysm performed at New York state hospitals and in-hospital mortality. *Stroke*. 1996; :13–17.
236. Chyatte D, Porterfield R. Functional outcome after repair of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2001;94:417–421.
237. Klopfenstein JD, Spetzler RF, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Han PP, Zabramski JM, Porter RW, Albuquerque FC, McDougall CG, Fiorella DJ. Comparison of routine and selective use of intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective assessment. *J Neurosurg*. 2004; 100:230–235.
238. Nanda A, Willis BK, Vannemreddy PS. Selective intraoperative angiography in intracranial aneurysm surgery: intraoperative factors associated with aneurysmal remnants and vessel occlusions. *Surg Neurol*. 2002; 58:309–314.
239. Tang G, Cawley CM, Dion JE, Barrow DL. Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. *J Neurosurg*. 2002; 96:993–999.
240. Yanaka K, Asakawa H, Noguchi S, Matsumaru Y, Hyodo A, Anno I, Meguro K, Nose T. Intraoperative angiography evaluation of the microsurgical clipping of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002; 42:193–200.
241. Chalouhi N, Theofanis T, Jabbour P, Dumont AS, Fernando Gonzalez L, Starke RM, Dalyai RT, Hann S, Rosenwasser R, Tjoumakaris S. Safety and efficacy of intraoperative angiography in craniotomies for cerebral aneurysms and arteriovenous malformations: a review of 1093 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2012; 71:1162–1169.
242. Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, Rigamonti D, Tamargo RJ. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2002; 96:988–992.
243. Bailes JE, Tantuwaya LS, Fukushima T, Schurman GW, Davis D. Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 1997; 40:965–970.
244. Amin-Hanjani S, Meglio G, Gatto R, Bauer A, Charbel FT. The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery*. 2006;58(suppl 2):ONS-305–ONS-312.
245. Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, Seifert V, Spetzler RF. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2005; 103:982–989.
246. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, Cross DT, Dacey RG Jr. Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2013; 118:420–427.
247. Wicks RT, Pradilla G, Raza SM, Hadelberg U, Coon AL, Huang J, Tamargo RJ. Impact of changes in intraoperative somatosensory evoked potentials on stroke rates after clipping of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2012; 70:1114–1124.
248. Yeon JY, Seo DW, Hong SC, Kim JS. Transcranial motor evoked potential monitoring during the surgical clipping of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Sci*. 2010; 293:29–34.
249. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ, Eddleman CS, Adel JG, Sherma AK, Surdell DL, Bebawy JF, Koht A, Batjer HH. Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review. *Neurosurgery*. 2011;69:815–820.
250. Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol*. 1991; 36:83–90.
251. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, Loftus CM, Craen RA, Schubert A, Mahla ME, Torner JC. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery*. 1999; 44:23–32.
252. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*. 2005; 352:135–145.
253. Yoon JR, Kim YS, Kim TK. Thiopental-induced burst suppression measured by the bispectral index is extended during propofol administration compared with sevoflurane. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24:146–151.

254. Krabenbühl N, Oinas M, Erdem E, Krisht AF. The impact of minimizing brain retraction in aneurysm surgery: evaluation using magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 2011; 69:344–348.
255. Spetzler RF, Sanai N. The quiet revolution: retractorless surgery for complex vascular and skull base lesions. *J Neurosurg*. 2012; 116:291–300.
256. Park J, Woo H, Kang DH, Sung JK, Kim Y. Superciliary keyhole approach for small unruptured aneurysms in anterior cerebral circulation. *Neurosurgery*. 2011;68(suppl operative):300–309.
257. Eskridge JM, Song JK. Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *J Neurosurg*. 1998; 89:81–86.
258. Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV, Johnston SC. The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:768–771.
259. Cowan JA Jr, Ziewacz J, Dimick JB, Upchurch GR Jr, Thompson BG. Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2007; 107:530–535.
260. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frösen J, Niemela M, Jääskeläinen J, Hernesniemi J, Tromp G. Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. *Stroke*. 2003; 34:1370–1374.
261. Mueller OM, Schlamann M, Mueller D, Sandalcioğlu IE, Forsting M, Sure U. Intracranial aneurysms: optimized diagnostic tools call for thorough interdisciplinary treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4:267–279.
262. Murayama Y, Viñuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg*. 1999; 90:207–214.
263. Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, Egelhof T, Schoch B, Stolke D, Forsting M. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23:756–761.
264. Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:127–132.
265. Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, Martin N, Frazee J, Duckwiler G, Jahan R, Gobin YP, Viñuela F. Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25:577–583.
266. Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Itakura T. Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94:87–91.
267. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, Struffert T, Roth C, Reith W. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. *Neurosurgery*. 2006; 58:612–618.
268. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001; 32:1998–2004.
269. Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke*. 2002; 33:210–217.
270. Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P. Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg*. 2000; 93:175–182.
271. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*. 1999; 30:470–475.
272. Goddard AJ, Annesley-Williams D, Gholkar A. Endovascular management of unruptured intracranial aneurysms: does outcome justify treatment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:485–490.
273. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*. 2000;48:11–19.
274. Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg*. 2002; 96:3–42.
275. White PM, Raymond J. Endovascular coiling of cerebral aneurysms using “bioactive” or coated-coil technologies: a systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:219–226.
276. Lanterna LA, Tredici G, Dimitrov BD, Biroli F. Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with Guglielmi detachable coils: case-fatality, morbidity, and effectiveness in preventing bleeding: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2004; 55:767–775.
277. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. 2010; 256:887–897.
278. Pierot L, Spelle L, Vitry F; ATENA Investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*. 2008; 39:2497–2504.
279. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009; 8:427–433.
280. Nguyen TN, Hoh BL, Amin-Hanjani S, Pryor JC, Ogilvy CS. Comparison of ruptured vs unruptured aneurysms in recanalization after coil embolization. *Surg Neurol*. 2007; 68:19–23.
281. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg*. 2008; 108:437–442.
282. Heros RC. International Subarachnoid Aneurysm Trial analysis. *J Neurosurg*. 2008; 108:433–435.

283. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Majoie CB, Wermer MJ, Rinkel GJ. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009; 40:1758–1763.
284. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, Kallmes DF, Fox AJ. Cerecyte Coil Trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either Cerecyte or bare platinum coils. *Stroke*. 2012; 43:2544–2550.
285. White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, Forrester L, Wardlaw JM; HELPS Trial Collaborators. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:1655–1662.
286. Cloft HJ; HEAL Investigators. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28:152–154.
287. Youn SW, Cha SH, Kang HS, Cho YD, Han MH. Matrix2 coils in embolization of intracranial aneurysms: 1-year outcome and comparison with bare platinum coil group in a single institution. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:1745–1750.
288. Kang HS, Han MH, Kwon BJ, Kwon OK, Kim SH, Choi SH, Chang KH. Short-term outcome of intracranial aneurysms treated with polyglycolic acid/lactide copolymer-coated coils compared to historical controls treated with bare platinum coils: a single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26:1921–1928.
289. Pötting M, Pistocchi S, Bartolini B, Blanc R. Intracranial aneurysm coiling with PGLA-coated coils versus bare platinum coils: long-term anatomic follow-up. *Neuroradiology*. 2012; 54:345–348.
290. Wong GK, Yu SC, Poon WS. Clinical and angiographic outcome of intracranial aneurysms treated with Matrix detachable coils in Chinese patients. *Surg Neurol*. 2007; 67:122–126.
291. Khan SH, Nichols C, Depowell JJ, Abruzzo TA, Ringer AJ. Comparison of coil types in aneurysm recurrence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114:12–16.
292. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Levy EI, Hanel RA, Mericle RA, Lopes DK, Lanzino G, Boulos AS. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2009; 65:311–315.
293. Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson PK. Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1777–1781.
294. Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Nagata I. Endovascular treatment of asymptomatic cerebral aneurysms: anatomic and technical factors related to ischemic events and coil stabilization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004; 44:456–465.
295. Fargen KM, Hoh BL, Welch BG, Pride GL, Lanzino G, Boulos AS, Carpenter JS, Rai A, Veznedaroglu E, Ringer A, Rodriguez-Mercado R, Kan P, Siddiqui A, Levy EI, Mocco J. Long-term results of enterprise stent-assisted coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2012; 71:239–244.
296. Hwang G, Park H, Bang JS, Jin SC, Kim BC, Oh CW, Kang HS, Han MH, Kwon OK. Comparison of 2-year angiographic outcomes of stent and nonstent-assisted coil embolization in unruptured aneurysms with an unfavorable configuration for coiling. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:1707–1710.
297. Jahshan S, Abila AA, Natarajan SK, Drummond PS, Kan P, Karmon Y, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. Results of stent-assisted vs non-stent-assisted endovascular therapies in 489 cerebral aneurysms: single-center experience. *Neurosurgery*. 2013; 72:232–239.
298. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg*. 2002; 97:1306–1313.
299. Matrix and Platinum Science (MAPS) Trial. Abstract presented at: 8th Annual Meeting of the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS); July 25, 2011; Colorado Springs, CO.
300. Kallmes DF, Kallmes MH, Cloft HJ, Dion JE. Guglielmi detachable coil embolization for unruptured aneurysms in nonsurgical candidates: a cost-effectiveness exploration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19:167–176.
301. Johnston SC, Gress DR, Kahn JG. Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology*. 1999; 52:1806–1815.
302. Higashida RT, Justason BJ, Clark M, Torbey MT. Endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms may lead to improved outcomes and lower hospital resources. Paper presented at: American Society of Neuroradiology 40th Annual Meeting; May 13–17, 2002; Vancouver, British Columbia, Canada.
303. Huang MC, Baaj AA, Downes K, Youssef AS, Sauvageau E, van Loveren HR, Agazzi S. Paradoxical trends in the management of unruptured cerebral aneurysms in the United States: analysis of nationwide database over a 10-year period. *Stroke*. 2011; 42:1730–1735.
304. Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold JA, Sneade M; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. Treatment pathways, resource use, and costs of endovascular coiling versus surgical clipping after aSAH. *Stroke*. 2008; 39:111–119.
305. Connolly ES Jr, Meyers PM. Cerebral aneurysms: to clip or to coil? That is no longer the question. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5:412–413.
306. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*. 2000; 31:111–117.
307. Fiorella D, Hirsch JA, Woo HH, Rasmussen PA, Shazam Hussain M, Hui FK, Frei D, Meyers PM, Jabbour P, Gonzalez LF, Mocco J, Turk A, Turner RD, Arthur AS, Gupta R, Cloft HJ. Should neurointerventional fellowship training be suspended indefinitely? *J Neurointerv Surg*. 2012; 4:315–319.
308. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, Levy EI, Albuquerque FC, Fiorella DJ, Berentei Z, Marosfoi M, Cekirge SH, Nelson PK. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013; 267:858–86

309. Piano M, Valvassori L, Quilici L, Pero G, Boccardi E. Midterm and long-term follow-up of cerebral aneurysms treated with flow diverter devices: a single-center experience. *J Neurosurg.* 2013; 118:408–416.
310. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25:39–51.
311. Meyers PM, Blackham KA, Abruzzo TA, Gandhi CD, Higashida RT, Hirsch JA, Hsu D, Moran CJ, Narayanan S, Prestigiacomo CJ, Tarr R, Hussein MS; Society for NeuroInterventional Surgery. Society of NeuroInterventional Surgery Standards of Practice: general considerations [published corrections appear in *J Neurointerv Surg.* 2012;4:195 and *J Neurointerv Surg.* 2012;4:115]. *J Neurointerv Surg.* 2012; 4:11–15.
312. Hendee WR, Edwards FM. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin Nucl Med.* 1986;16:142–150.
313. Alexander MD, Oliff MC, Olorunsola OG, Brus-Ramer M, Nickoloff EL, Meyers PM. Patient radiation exposure during diagnostic and therapeutic interventional neuroradiology procedures. *J Neurointerv Surg.* 2010; 2:6–10.
314. Darsaut TE, Findlay JM, Raymond J; CURES Collaborative Group. The design of the Canadian UnRuptured Endovascular versus Surgery (CURES) trial. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38:236–241.
315. Shohji T, Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, Ebara M, Irie K, Takao H, Abe T. Radiation exposure during cerebral artery aneurysm coil embolization: the current situation and measures to prevent radiation injury. *Interv Neuroradiol.* 2007; 13(suppl 1):73–83.
316. Stecker MS, Balter S, Towbin RB, Miller DL, Vañó E, Bartal G, Angle JF, Chao CP, Cohen AM, Dixon RG, Gross K, Hartnell GG, Schueler B, Statler JD, de Baère T, Cardella JF; SIR Safety and Health Committee; CIRSE Standards of Practice Committee. Guidelines for patient radiation dose management. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20(suppl): S263–S273.
317. Miller DL, Balter S, Dixon RG, Nikolic B, Bartal G, Cardella JF, Dauer LT, Stecker MS; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for recording patient radiation dose in the medical record for fluoroscopically guided procedures. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23:11–18.
318. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, Barnwell SL, Creager MA, Gupta R, McDougall CG, Pandey DK, Sacks D, Wechsler LR; American Heart Association. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation.* 2009; 119:2235–2249.
319. Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, Mocco J, Barker FG 2nd. Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006 [published correction appears in *Stroke.* 2011;42:e356]. *Stroke.* 2010; 41:337–342.
320. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke.* 2006; 37:1437–1442.
321. Johnston SC, Dowd CE, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR; CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke.* 2008; 39:120–125.
322. Burns JD, Huston J 3rd, Layton KE, Piepgras DG, Brown RD Jr. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke.* 2009;40:406–411.
323. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, van den Berg R, Velthuis BK, de Kort GA, Sluzewski M, van Zwam WH, Rinkel GJ, Majoie CB. De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature. *Stroke.* 2011; 42:313–318.
324. Jiang T, Wang P, Qian Y, Zheng X, Xiao L, Yu S, Liu S. A follow-up study of autosomal dominant polycystic kidney disease with intracranial aneurysms using 3.0 T three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Eur J Radiol.* 2013; 82:1840–1845.
325. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke.* 2001; 32:485–491.
326. Matsumoto K, Oshino S, Sasaki M, Tsuruzono K, Taketsuna S, Yoshimine T. Incidence of growth and rupture of unruptured intracranial aneurysms followed by serial MRA. *Acta Neurochir (Wien).* 2013; 155:211–216.
327. Miyazawa N, Akiyama I, Yamagata Z. Risk factors for growth of unruptured intracranial aneurysms: follow-up study by serial 0.5-T magnetic resonance angiography. *Neurosurgery.* 2006; 58:1047–1053.
328. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management: update on the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006; 16:383–390.
329. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JL, Link MJ, Brown RD Jr. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:1572–1583.



## Rüptüre Olmamış (Unrüptüre) Beyin Arteriyovenöz Malformasyonlarının (uBAVMs) Tedavisi Üzerine Avrupa Konsensus Konferansı Önerileri (EANS, ESMINT, EGKS ve SINCH Desteğiyle)

Dr. Tolga GEDİZ

2014 yılında, ARUBA, uBAVM'lerin girişimsel tedavisi ve tıbbi yönetimini karşılaştıran randomize bir çalışma, uBAVM'lerin doğal seyrinin herhangi bir tedavi biçiminden daha iyi olduğu sonucuna varmıştır (23). Bu, kasıtlı olarak veya tesadüfen, uBAVM'ler için önemli ölçüde değiştirilmiş tedavi kararlarına neden olmuş olabilir.

ARUBA Çalışması fikren geçerli olmasına rağmen, yayınlanmış birçok raporun sonuçlarıyla ve uBAVM'lerle ilgilenen klinisyenlerin deneyimleriyle eşleşmediğinden, algılanan dış geçerlilik eksikliği nedeniyle bilim topluluğu tarafından birçok eleştirinin konusu olmuştur (3,5,7,11,12, 14,16,18,20,24,30,31,33,36,37,39,40). Temel eleştiriler, tedavi yöntemlerinin geniş heterojenliği, alt grup analizlerinin yokluğu, spesifik tedavilerin sonuçları hakkında ayrıntıların olmaması, tedaviden yararlanılması beklenen süre için yetersiz bir takip süresi (3 yıldan az), küçük bir hasta popülasyonu ve randomize olma kararını etkileyen yüksek riskli ve geri dönüşü olmayan sonuçlara ilişkin önyargıdır.

Sonuçların tartışmalı bir yorumuyla ilişkilendirilen bu önyargılar, tüm uBAVM ve tüm tedavi yöntemlerine genelleştirilemeyen bir varsayımla sonuçlanır.

Bu sonuçlar uBAVM'leri tedavi eden doktorların çoğu tarafından paylaşılmadığından, bu çalışmanın yayınlanmasının yarattığı ikilemin üstesinden gelmenin gerekli olduğu yaygın olarak hissedilmiştir. Bu nedenle, Avrupa düzeyinde AVM tedavisi üzerine bu hastalığın tedavisi ile ilgilenen Avrupa Nöroşirurji Dernekleri Birliği (EANS), Avrupa Girişimsel Terapi Derneği (ESMINT) ve Avrupa Radyocerrahi Derneği'ni (EGKS) içeren bir uzlaşma konferansı düzenlenmesine karar verildi.

Bu topluluklar katılımcıların seçiminde etkili olmuştur.

Uzlaşma konferansının hazırlık çalışmaları ve yürütülmesi, uluslararası üne sahip bir İtalyan Araştırma Enstitüsü olan Mario Negri Enstitüsü'nden bir nörolog ve bir metodolog tarafından koordine edildi.

24 katılımcı vardı. Uzlaşma konferansı tarihinden önceki 6 ayda, katılımcılarla, geçmişleri ve deneyimleri temelinde uBAVM'lerin (endikasyonları ve kontrendikasyonları ile) terapötik stratejilerini araştırmak için bir anket araştırması yapıldı.

Toplantı 1 Aralık 2016'da Milano'da yapıldı. Amaç; ortak bir belge üretme amacı ile birlikte uBAVM'lerinin tedavi talimatlarını ve tedavi yöntemlerini birlikte tartışmaktır. Toplantı, ankette yöneltilen soruların ardından gerçekleştirilmiştir. İlk birkaç soru, katılımcıların ARUBA Çalışması sonuçları ile ilgili genel görüşlerini ele almıştır. Bunu üç terapötik seçeneğin (cerrahi, radyocerrahi, endovasküler tedavi) her birinin uBAVM'lerinin tedavisinde görülen spesifik sorunları ve nüansları ile ilgilenen daha ayrıntılı bir tartışma izledi. Toplantının sonunda ortak bir belge yazıldı.

Tüm katılımcılar, son bildiriye tekrar kontrol ettiler. Burada belirtilen **görüş ve öneriler, düşük kanıt kabul edilen uzman görüşlerinden oluşmaktadır.**

### ■ uBAVM'LERİN YÖNETİMİ İLE İLGİLİ GENEL SORULAR

- **ARUBA Çalışması'nın ana mesajına uygun olarak sizin deneyiminiz, uBAVM'ler tedavi edilmezse daha iyi bir prognoza mı sahiptir?**

Tüm katılımcılar, ARUBA Çalışması'nın mesajının uBAVM'lerine ve tüm tedavi yöntemlerine genelleştiremeyeceğini teyit etti.

- **Bazı uBAVM'lerinin tedavi edilmesi gerektiğini düşünüyor musunuz?**

Tüm katılımcılar olumlu cevap verdi. Bazı uBAVM'lerinin tedavisi zor ve tehlikelidir, ancak bazıları düşük riskle tedavi edilebilir.

- **uBAVM'lerinde kanama riskini artıran unsurlar olduğunu düşünüyor musunuz?**

Ankete göre, anevrizmaların (%95), venöz paternlerin (%75) ve uBAVM'lerinin yerinin (%35) daha yüksek kanama insidansı ile ilişkili olduğu şeklinde yanıtlandı.

Literatürün yakın tarihli incelemesine göre, kanama için net bir risk faktörü tanımlanamaz. Bazı raporlara göre (1, 10, 21), boyut ve infratentoryal yerleşim kanama ile ilişkili en yaygın iki faktördür. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları hakkında genel bir mutabakat yoktu ve panel şu anda kanama için kesin bir risk faktörü tanımlanmadığı sonucuna varmıştır. Önemli olarak, yokluğu hastaları kanamadan koruyan bir faktör de tespit edilmemiştir.

- **Elegans, tedaviye kontrendikasyon teşkil eder mi?**

Elegans sadece cerrahi için ciddi bir sorun olarak kabul edildi. İki (%9) endovasküler radyolog boyutu elegantan daha anlamlı addetmiştir.

Cerrahi için, elegans temel endişe kaynağıdır. Spetzler-Martin Cerrahi Sınıflandırma Ölçeği elegansı ana konulardan biri olarak kabul eder (35, 36). Elegans, Lawton'un Tamamlayıcı Derecelendirme Ölçeği'nde de ilgili bir konudur (17). Büyük boyut ve derin venöz drenaj, derin beyaz maddenin tutulumu ile elegansı etkileyebilir.

İki (%9) cerrah için elegans, Spetzler-Martin derece 1 veya 2 malformasyonlar için bir sorun oluşturmazken derece 3 veya daha yüksek olanlar için bir sorun hâline gelir (26).

Tüm panelistler, hastaya bir tedavi önerisinde dikkate alınmak üzere, yaşam kalitesi açısından küçük bir etki ile sınırlı bir görsel defisitini telafi edilebileceği konusunda anlaştılar.

Elegans, tüm panelistler tarafından diğer tedavi yöntemlerinden ziyade, radyocerrahi seçmek için güçlü bir öneri olarak kabul edildi.

Ankette, genç yaş, katılımcılarının tümü tarafından tedaviyi durdurmak için bir neden olarak değerlendirilmemiştir ve panelin % 85'i cerrahi önermiştir (9, 28, 32).

Panel, tedavi komplikasyonlarının gelecekteki kanama riskinin üstesinden gelebileceğini kabul etmesine rağmen, genç bir kişinin yaşam beklentisinin uzun olduğunu ve düşük dereceli malformasyonlarda, hayatının geri kalanı için kanama riskinin, tedavinin komplikasyonlarından çok daha üstün olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca çocuklar hafif bir defisiti yetişkinlerden daha kolay telafi edecektir. Literatür, düşük dereceli AVM'lerde tedaviye ve doğal öyküye bağlı ciddi nörolojik komplikasyonlar arasındaki geçişin 5 yaşın altında olduğunu bildirmektedir (3, 5).

AVM sahibi olmanın bilinmesinin hastanın yaşam kalitesinde önemli bir sınırlama olduğu ve uBAVM'li hastaların en az üçte birinin asemptomatik olmadığı belirtildi. Bu hastaların şiddetli baş ağrısı veya epilepsisi olabilir. Ayrıca, cerrahi veya endovasküler tedavi riski muhtemelen genç hastalarda yaşlı hastalardan daha düşüktür. Radyocerrahlar, gammaknife'li genç hastalarda yaşlı hastalardan daha etkili görüldüğünü ifade ettiler ve panelin % 96'sı, tedavi önermeden önce tedavi edilebilir bir uBAVM'unun kanamasını beklemek seçeneğiyle aynı fikirde olmadıklarını öne sürdüler.

- **İleri yaş (> 65 yaş) tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

65 yaşın üzerindeki hastalarda, tedavi riskinin kanama riskinden daha ağır basabileceği nedeniyle panelin çoğunluğu tarafından kontrendike kabul edildi. Panelin çoğu (%84) sadece 20 yılın üzerindeki bir yaşam beklentisinin tedavi için bir ön koşul olabileceğini kabul etti. Bununla birlikte radyocerrahlar, radyocerrahinin düşük riskli bir tedavi olduğundan ileri yaşlarda da önerilebileceğini öne sürmüştür.

- **Küçük boyut tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

Küçük malformasyonlar tedavi risklerine daha az duyarlıdır ve iyileşme şansı daha yüksektir (17, 33).

Her üç tedavi yöntemi de kullanılabilir, ancak daha düşük riskli tam bir tedavi elde etmek için en iyi stratejiyi tanımlamak amacıyla tedaviden önce multidisipliner bir tartışma yapılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardı.

Genel bir kural olarak, küçük ve elegant olmayan uBAVM'larda panelin % 67'si cerrahinin (daha önce embolizasyon olsun veya olmasın), %22'si radyocerrahinin ve %11'i de endovasküler tedavinin ilk seçenek olduğunu kabul etti. Buna karşılık, küçük bir elegant uBAVM'de radyocerrahi en iyi seçenektir. Bu öneri yayınlanmış raporlarla desteklenmektedir (4,13,38). Seçilmiş vakalarda endovasküler tedavi düşünülebilir.

Herkes küçük ve elegant olmayan uBAVM'lerde her zaman bir tedavi önerilmesi gerektiğini kabul etti.

- **Büyük boyut tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

Büyük boyutlu uBAVM'ler, panelin % 84'ü tarafından tedavi uygulamamak için bir neden olarak değerlendirildi. Cerrahi açıdan bakıldığında, evre IV ve V malformasyonları genellikle tedavi edilemez olarak kabul edilir (26, 36). Çünkü cerrahi risk çok yüksektir. Tekrarlanan endovasküler seanslarla malformasyon büyüklüğünün azaltılması kanama riskini azaltmamış ve aksine komplikasyon riskini artırdığı görülmüştür (6, 19, 22).

Daha büyük malformasyonların daha yüksek kanama riskine sahip olduğu ve semptomatik olma olasılığının daha yüksek olduğu gerçeğine uygun olarak, kademeli bir radyocerrahi tedavisi, malformasyon boyutunu azaltmak için araştırma tedavisi niteliğinde önerilebilir (2, 25, 27, 34). Kademeli radyocerrahi, tamamen etkili değilse cerrahi veya endovasküler tedavi takip edebilir.

• **Derin besleyiciler tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

İlk olarak Lawton derin besleyici arzının daha kötü bir sonuçla ilişkili olduğunu bulmuştur (8). Ancak daha sonraki bir makalede (17) bu ilişki daha az belirgindir. Günümüzde yapışmaz bipolar gibi cerrahi aletler koagülasyonu kolaylaştırma konusunda daha etkilidir. Eğer birkaç derin besleyici varsa, her ne kadar endovasküler panelistler selektif embolizasyonu düşük riskli bir işlem olarak görmese de ameliyattan önce selektif olarak embolize edilebilirler.

Derin besleyiciler, birkaç lentikülo-striatal damar içerdiklerinde, cerrahi bir problem olarak kabul edilirler, ancak radyocerrahi için bir kontrendikasyon değildirler.

• **Malformasyonun derin yerleşimi tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

Çoğu durumda cerrahi için bir problemdir, ancak radyocerrahi veya endovasküler tedavi için değildir.

• **Yaygınlık tedavi için bir kontrendikasyon mudur?**

Yaygınlık, üç disiplinin tümü için de bir sorundur (8, 17,38). Yaygınlığı tanımlamak kolay değildir. Panelin çoğu, anjiyografi ile birlikte MR'ın nidusun dağılımı tanımlamaya yardımcı olabileceği konusunda hemfikir. Bazı durumlarda yüzeysel pial damar alımı sadece anjiyografik projeksiyonlarda değerlendirildiğinde yaygın olarak yanlış yorumlanabilir ve gerçek yaygınlıktan ayrırt edilmesi gerekir.

• **Yeni bir randomize deneme önerilmeli mi yoksa bir tescil daha iyi olabilir mi?**

ARUBA çıkmazının üstesinden gelmek için daha sağlam bir bilimsel temel sağlamak amacıyla pratik deneyimlerin sayılara çevrilmesi gerektiği konusunda bir anlaşma vardı. Metodoloğa göre panel, başka bir randomize çalışmanın dezavantajları olsa da yapılmasının çok zor olduğunu ve ARUBA Çalışması'nda olduğu gibi hasta seçiminde başarısız olabileceğini kabul etti. Daha, randomizasyon yüksek düzeyde belirsizlik gerektirir ve birçok yüksek hacimli merkezde bu bir seçenek olmayabilir. Çok merkezli uluslararası prospektif bir tescil daha kolay yapılabilir ve uBAVM tedavisi üzerinde daha güvenilir sonuçlar sağlayacaktır. Bir tescil, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için çeşitli nedenlerle değerli bir seçenektir ki bunlar; homojen bir başlangıç kohortunun (örn. tanı anında) kaydedilmesi, farklı kaynaklardan hastaların dâhil edilmesi, önceden planlanmış sonuç ölçümlerinin kabul edilmesi, kayıpların en aza indirilmesi,

temel değişkenlerin standardizasyonu (prognostik ön-görücüler dâhil) ve ölçülecek sonuçlar için yeterli takip ödeneğidir.

Günün sonunda, panel Avrupa Nöroşirurji, Girişimsel Tedavi ve Radyocerrahi Toplulukları adına aşağıdaki ifadeleri ve genel önerileri yaptı:

- Beyin arteriyovenöz malformasyonları(BAVM) potansiyel olarak içinde ciddi problemler bulunduran doğal öykü ile ilişkili, karmaşık bir hastalıktır.
- Randomize bir çalışmanın (ARUBA) sonuçları, tüm rüptüre olmamış beyin arteriyovenöz malformasyonları (uBAVM) ve tüm tedavi yöntemleri için eşit olarak uygulanamaz.
- Mevcut çoklu tedavi yöntemleri göz önüne alındığında, uAVM'lu hastalar, beyin AVM tanısı ve tedavisinde deneyimli beyin cerrahları, nörogirişimsel tedavi uzmanları, radyocerrahlar ve nörologlardan oluşan disiplinler arası bir nörovasküler ekip tarafından değerlendirilmelidir.
- Tedavi edilmemiş uBAVM'ler ile ilgili kanama riskini ve günlük aktivitelerle ilişkili risklerini tedavi riskine karşı dengeleyerek, grade 1 ve 2 (Spetzler-Martin) uBAVM'leri tedavi etmek için yeterli endikasyon vardır. Deneyimli ekibin vakadan vakaya değişen uzlaşma kararına göre, daha yüksek dereceli hastaları tedavi etmek için endikasyonlar olabilir.
- Tedavi endike ise, birincil strateji tedavinin başlamasından önce multidisipliner ekip tarafından tanımlanmalı ve uAVM'un tamamen ortadan kaldırılmasını amaçlamalıdır.
- Yönetim için dikkate alınması gereken ana faktörler şunlardır:
  - o Derece 1 ve 2 (Spetzler-Martin) malformasyonlar için tedaviye bağlı ciddi komplikasyon oranı % 5'ten azdır.
  - o Seçilen tedavi yöntemiyle ilişkili riskin kabul edilmesini haklı kılan yaşam beklentisi (tedaviye bağlı ciddi komplikasyonlar, (mRS 2-6) 12. ayda benzeri görülmemiş kalıcı sakatlığa yol açan komplikasyonlar olarak tanımlanır).
- Bir tescile karşı randomize bir çalışmanın artılarını ve eksilerini göz önünde bulundurduktan sonra panel, prospektif bir Avrupa çok disiplinli tescilini önerdi.



## ■ KAYNAKLAR

- Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2014; 37(3): e12
- Abla AA, Rutledge WC, Seymour ZA, Guo D, Kim H, Gupta N, Sneed PK, Barani IJ, Larson D, McDer-mott MW, Lawton MT. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. *J Neurosurg* 2015; 122(2):419–432.
- Bervini D, Morgan MK, Ritson EA, Heller G. Surgery for unruptured arteriovenous malformations of the brain is better than conservative management for selected cases: a prospective cohort study. *J Neurosurg* 2014; 121(4):878–890.
- Burrow AM, Link MJ, Pollock BE. Is stereotactic radiosurgery the best treatment option for patients with a radiosurgery-based arteriovenous malformation score  $\leq 1$ ? *World Neurosurg* 2014; 82(6): 1144
- Cenzato M, Delitala A, Delfini R, Pasqualin A, Maira G, Esposito V, Tomasello F, Boccardi E. Position statement from the Italian Society of Neurosurgery on the ARUBA study. *J Neurosurg Sci* 2016; 60(1):126–130
- Davies JM, Yanamadala V, Lawton MT. Comparative effectiveness of treatments for cerebral arteriovenous malformations: trends in nationwide outcomes from 2000 to 2009. *Neurosurg Focus* 2012; 33(1), E11
- Ding D, Starke RM, Kano H, Lee JY, Mathieu D, Pierce J, Huang PP, Feliciano C, Rodriguez-Mercado R, Almodovar L, Grills IS, Silva D, Abbassy M, Missios S, Kondziolka D, Barnett GH, Lunsford LD, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for Spetzler–Martin grade III arteriovenous malformations: an international multicenter study. *J Neurosurg* 2017; 15:1–13
- Du R, Keyoung HM, Dowd CF, Young WL, Lawton MT. The effects of diffuseness and deep perforating artery supply on outcomes after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2007; 60(4):638–646
- El-Ghanem M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Alderazi YJ, Amuluru K, Al-Mufti F, Prestigiacomo CJ, Gan-dhi CD. Arteriovenous malformations in the pediatric population: review of the existing literature. *Interv Neurol* 2016; 5(3–4): 218–225.
- Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 2008; 63: 823–831.
- Hong CS, Peterson EC, Ding D, Sur S, Hasan D, Dumont AS, Chalouhi N, Jabbour P, Starke RM. Intervention for a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)—eligible patients: an evidence-based review. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 150: 133–138.
- Javadpour M, Al-Mahfoudh R, Mitchell PS, Kirolos R. Outcome of microsurgical excision of unruptured brain arteriovenous malformations in ARUBA-eligible patients. *Br J Neurosurg* 2016; 30(6):619–622.
- Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjana A, Novotny J Jr, Kon-dziolka D. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, part 1: management of Spetzler–Martin grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2012; 16(1):11–20.
- Korja M, Bervini D, Assaad N, Morgan MK. Role of surgery in the management of brain arteriovenous malformations prospective cohort study. *Stroke* 2014; 45:3549–3555.
- Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemelä M, Hernesniemi J. Risk of hemorrhage in patients with untreated Spetzler–Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a long-term follow-up study in 63 patients. *Neurosurgery* 2011; 68(2):372–377, discussion 378.
- Laakso A, Dashti R, Seppänen J, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Sankila R, Hernesniemi J. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2008; 63(2):244–253.
- Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery* 2010; 66(4): 702–713.
- Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, Ziegler D, Bojanowski MW, Raymond J. Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. *J Neurosurg* 2017; 126(2):486–494
- Martin NA, Khanna R, Doberstein C, Bentson J. Therapeutic embolization of arteriovenous malformations: the case for and against. *Clin Neurosurg* 2000; 46:295–318
- Meling TR, Proust F, Gruber A, Niemela M, Regli L, Roche PH, Vajkoczy P. On apples, oranges, and ARUBA. *Acta Neurochir* 2014; 156(9):1775–1779.
- Mine S, Hirai S, Ono J, Yamaura A. Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 2000; 7(6):503–506.
- Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, Kikuchi H. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000; 46:589–594.
- Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 614–621.
- Moon K, Levitt MR, Almefty RO, Nakaji P, Albuquerque FC, Zabramski JM, Wanebo JE, McDougall CG, Spetzler RF. Safety and efficacy of surgical resection of unruptured low-grade arteriovenous malformations from the modern decade. *Neurosurgery* 2015; 77(6):948–952.
- Moosa S, Chen CJ, Ding D, Lee CC, Chivukula S, Starke RM, Yen CP, Xu Z, Sheehan JP. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2014; 37(3), E18.
- Morgan MK, Wiedmann M, Assaad NN, Heller GZ. Complication-effectiveness analysis for brain arteriovenous malformation surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery* 2016; 79(1):47–57.
- Nagy G, Grainger A, Hodgson TJ, Rowe JG, Coley SC, Kemeny AA, Radatz MW. Staged-volume radiosurgery of large arteriovenous malformations improves outcome by reducing the rate of adverse radiation effects. *Neurosurgery* 2016; 80(2):180–192.



28. Niazi TN, Klimo PJr, Anderson RC, Raffel C. Diagnosis and management of arteriovenous malformations in children. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21(3):443–456.
29. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1991; 28(3):370–379.
30. Potts MB, Lau D, Abula AA, Kim H, Young WL, Lawton MT. Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2015; 122(4):912–920.
31. Rutledge WC, Abula AA, Nelson J, Halbach VV, Kim H, Lawton MT. Treatment and outcomes of ARU-BA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution. *Neurosurg Focus* 2014; 37(3): e22.
32. Sanchez Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2006; 105(2 Suppl):82–87.
33. Schramm J, Schaller K, Esche J, Boström A. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: subgroup outcomes in a consecutive series of 288 cases. *J Neurosurg* 2016; 10:1–8.
34. Seymour ZA, Sneed PK, Gupta N, Lawton MT, Molinaro AM, Young WL, Dowd CF, Halbach VV, Hi-gashida RT, McDermott MW. Volume-staged radiosurgery for large arteriovenous malformations: an evolving paradigm. *J Neurosurg* 2016; 124(1):163–174.
35. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65(4):476–483.
36. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2011; 114:842–849.
37. Starke RM, Kano H, Ding D, Lee JY, Mathieu D, Whitesell J, Pierce JT, Huang PP, Kondziolka D, Yen CP, Feliciano C, Rodriguez-Mercado R, Almodovar L, Pieper DR, Grills IS, Silva D, Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Lunsford LD, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. *J Neurosurg* 2017; 126(1):36–44.
38. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Otten ML, Merkow MB, Garrett MC, Isaacson SR, Connolly ES Jr. A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86(3):191–199.
39. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306:2011–2019.
40. Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M. Microsurgery for ARUBA trial (a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformation)-eligible unruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2017; 48(1):136–144.

# Serebral Kavernöz Malformasyonlar İçin Öneriler

Dr. Ahmet Can ÖZAK

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'cerebral cavernous malformations', 'intracranial cavernomas', 'cerebral cavernous angiomas' ve 'cerebral occult vascular malformations' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler, sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu serebral kavernöz malformasyonlar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelere uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehber seçilmiştir:

1. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel, 2017 (1)

Konular ile ilgili rehberin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır. Öneriler konsensus niteliğindedir.

## ■ GENETİK TEST ve DANIŞMANLIK

### Öneriler

1. Yeni teşhis durumunda; baş ağrısı, felç, anormal MR taraması veya diğer nörolojik komplikasyon belirtirine odaklanan 3 kuşak aile öyküsü edinilmesi önerilir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/I).**
2. Gelişimsel venöz anomali birlikteliği, beyin radyasyon öyküsü veya pozitif aile öyküsü olmayan multipl serebral kavernöz malformasyon olgularında, CCM1-3 genlerinin Sanger veya NextGen sekanslaması yapılarak, delesyon/duplikasyon analizleri ile genetik olarak test edilmesi planlanabilir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I).**
3. Proband mutasyon pozitifliği durumunda, bireye ve aileye otozomal dominant kalıtım konusunda danışmanlık yapılması ve soyağacında risk altındaki bireylerin belirlenmesi önerilir. Yetişkin risk altındaki aile üyelerinin genetik test uygulanması önerilebilir; ancak, asemptomatik bireylerin genetik taramasının

doğuracağı etik sorunlar göz önünde bulundurulması gerekir. Asemptomatik bireylere, karar vermeden önce pozitif testin olası psikolojik sonuçları hakkında bilgi verilmesi önerilir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/I).**

**Kanıtlar:** Kavernöz malformasyonların genetik temeli ortaya konulmuştur (2). Multifokal kavernöz malformasyonlar ve / veya aile öyküsü ile tanımlanan Familial kavernöz malformasyonlar, CCM1 (KRIT1), CCM2 (MGC4607) ve CCM3 (PDCD10) genlerinden birinde fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanır (3, 4). Bu genlerin işlevleri araştırılmaya devam edilmektedir. Genlerin tamamı komşu vasküler hücreleri arasındaki bağlantı bütünlüğünün korunmasından sorumlu sinyal ağlarına dâhil olurlar (5, 6). Endotelial hücrelerinde aynı genlerin bialelik somatik mutasyonları hem ailevi hem de sporadik kavernöz malformasyonların oluşumuna katkıda bulunur (7-9). Olguların yaklaşık %20'sinin otozomal dominant kalıtımla ailesel olduğu tahmin edilmektedir, ancak risk tahminleri, ailelerde bile inkomplet penterasyonlarla komplike hâle gelmektedir. Ailesel vakaların büyük çoğunluğunda multipl kavernom görülür (10, 11). Kavernöz malformasyon vakalarının geri kalan %80'i sporadiktir, sıklıkla tek görülür ve çoğu zaman bir gelişimsel venöz anomali (DVA) ile ilişkili olup, herhangi bir CCM geninin germline mutasyonu görülmez (12, 13).

Ailesel vakaların genetik testi, doğrudan sıralama ve CCM1-3'ün delesyon analizlerini içermelidir (14). Bu protokolü takiben, multipl kavernöz malformasyonları olanlarda en az %75 mutasyon saptama oranı elde edilir (15-17), vakaların yaklaşık %53-65'i CCM1'deki mutasyonlar, %20'si CCM2 ve %10-16'sı CCM3'tür (18-20). CCM1-3'teki mutasyonların çoğu anlamsız, çerçeve kayması ve birleşme bölgesi dâhil olmak üzere fonksiyon kaybı mutasyonlardır ve erken bir durdurma kodonuna ve instabil bir mRNA'ya yol açarlar. Kalıtsal mutasyonlar, kalıtsal bir risktir ancak kavernöz malformasyon gelişimi için yeterli değildir (21). Kavernöz malformasyon gelişimi için "ikinci vuruş" veya somatik mutasyonun gerekli olduğu varsayılmaktadır (7, 8).

Klinik şiddeti oldukça değişkendir, ancak CCM1 gen mutasyonları en az ciddi klinik seyre neden olanlardır ve CCM3 (PDCD10) mutasyonları daha ciddi hastalık

belirtileri ile ilişkilidir (19, 22). CCM3 mutasyon taşıyıcıları, daha çok spontan mutasyon ihtimaline sahiptir, yüksek kavernöz malformasyon yükü ve sıklıkla klinik kanama ile ilişkili olan daha genç yaşlarda görülürler. Ayrıca cilt kavernöz malformasyonları, skolyoz, omurilik kavernöz malformasyonları, bilişsel bozukluklar ve menenjiyom, vestibüler schwannoma, astrositom gibi iyi huylu beyin tümörü gibi diğer durumlarla anlamlı ilişkileri vardır (22). Genotip, serebral kavernomların klinik değişkenliğini tamamen açıklamamaktadır, olası genetik ve çevresel düzenleyicilerin araştırması hâlen devam etmektedir.

## ■ KAVERNOMLARIN TEŞHİSİ

### Öneriler

1. Bilinen veya şüpheli serebral kavernom tanısı ve klinik takibi için beyin MR çekilmesi önerilir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I).**
2. Tek veya daha fazla serebral kavernom olup olmadığını belirlemek için, beyin MR çekimleri, gradient eko veya duyarlılık ağırlıklı sekansları içermesi önerilir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I).**
3. Serebral kavernomların değerlendirmesinde, ayırıcı tanıda arteriyovenöz malformasyon düşünülmedikçe, kateter anjiyografi önerilmez. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf Öneri/III).**
4. Serebral kavernomlarda, takip görüntülemeler, tedavi kararlarına rehberlik etmek veya yeni semptomları araştırmak için düşünülmelidir. Kanama şüphesi durumunda, klinik semptomların başlamasının ardından mümkün olan en kısa sürede beyin görüntüleme yapılması önerilir. Beyin Tomografisi semptomların başlangıcından sonraki 1 hafta içinde kullanılabilir, ancak bundan sonra MR görüntüleme önerilir (ideal olarak semptom başlangıcından sonraki 2 hafta içinde). Yeni veya kötüleşen semptomlar gözlenmesi durumunda; yeni bir serebral kavernom veya yeni kanamayı değerlendirmek için MR tekrarı önerilir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/I).**

**Kanıtlar:** Beyin Tomografisi (BT), multifokal kalsifikasyonlar gibi şüphe uyandıran ancak spesifik olmayan bulgularla birlikte küçük kavernöz malformasyonların tespiti için duyarlı değildir (23). BT yaygın olarak mevcuttur ve akut hematomun görüntülenmesi, kitle etkisi ve hidrosefalinin gösterilmesi için uygundur. Fakat, kavernöz malformasyon oluşumuna yol açabileceği için iyonize radyasyon kullanımı az da olsa risk içerir ve serebral kavernom hastalarında tekrar ihtiyacı olabilir (24).

BT'de kavernöz malformasyon şüphesi durumunda takip görüntüleme magnetik rezonans görüntüleme (MRG) olmalıdır (25). MRG, serebral kavernomların tespiti ve karakterizasyonu için, mükemmel sensitivite ve spesifiteye sahip görüntüleme testidir (26, 27). Diğer ayırıcı tanımlar arasında; hemorajik veya kalsifiye neoplazmlar, özellikle hemorajik metastazlar (melanom, renal hücreli karsinom vb.), oligodendrogliomlar ve pleomorfik ksantoastrositomlar yer alır (28). Kavernöz malformasyonların MRG'deki ayırt edici özelliği, kavernomların içindeki ve etrafındaki kan ürünlerini özellikle yansıtmasıdır (29, 30). Gradient eko veya duyarlılık ağırlıklı sekansları, özellikle ailevi veya radyasyona bağlı serebral kavernomlarda, konvansiyonel MR görüntülemelerinde görülmeyen daha küçük serebral kavernomları ortaya çıkarabilir (31, 32). Özellikle yaşlılardaki amiloid anjiyopati ve hipertansiyon gibi çeşitli durumlarda, serebral kavernomları taklit eden, yalnızca gradient tabanlı tekniklerde görülebilen mikrokamalar da dâhil çok odaklı küçük kanamalar, serebral kavernomları taklit edebilir. Daha büyük, daha tipik serebral kavernomlar olmadan, çok sayıda küçük serebral kavernom oluşması olağan değildir (ancak imkânsız da değildir) (12, 22).

Beyin görüntüleme, kanama veya yeni serebral kavernom oluşumunu göstermek için klinik semptomların başlamasından sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır (29, 33). BT taraması acil olarak çekilir, ancak serebral kavernom hastalarında klinik değişimi değerlendirirken ideal olarak MR ile takip edilmelidir. Anjiyografinin serebral kavernom tanısında rolü sınırlıdır (34). Serebral kavernom ile ilişkili bir gelişimsel venöz anomali, genellikle kontrastlı veya duyarlılık ağırlıklı MR sekanslarında kolayca görülür (12, 35).

Çeşitli aşamalarındaki kan yıkım ürünlerinin tespit edilmesinin önemi nedeniyle hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslar önemlidir. Serebral kavernomların, MR'da saptamasının duyarlılık ağırlıklı sekansları içermesi de oldukça önem arz eder. T2 ağırlıklı gradient eko sekansları, hemosiderinin tespiti için, hızlı spin-eko sekanslarından çok daha hassastır ve volüm toplama, ince kesitler ve son işlem sonrası kullanılan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları daha yüksektir (12, 23, 36).

T1 ağırlıklı gadolinyum kontrastı sekanslar, DVA ve kapiller telenjiyektazilerin değerlendirilmesi (11, 37), neoplazmin ayırıcı tanı olarak ekarte edilmesi (28) veya bazı ailesel serebral kavernom formlarıyla ilişkili olan neoplazmların saptanması için faydalıdır (14, 22). Cerrahi öncesi planlama için, komşu venöz yapıların konumu ve ameliyatta beklenen serebral kavernomun vaskülaritesi gibi diğer faktörler cerrah için önemli olabilir ve gadolinyum uygulamasının önemini artırabilir (38-41).

Serebral kavernomların rutin takibi iyi kurgulanmamıştır; sigortaya, hasta tercihlerine ve nörolojik ve / veya beyin cerrahisi pratisyeninin uygulama standartlarına bağlıdır. Tekrar görüntüleme; nörolojik durumdaki değişiklikler, özellikle serebral kavernom kanamasını düşündüren, değişen veya kötüleşen epilepsi veya yeni nörolojik semptom gelişimi durumlarında planlanabilir. Sürveyans veya takip taramaları için en uygun zamanlama ve göstergeler şu anda temel olarak klinik kararlara dayanmaktadır ve önerilerde bulunmak için nispeten az kanıt mevcuttur.

Serebral CCM'li hastalarda rutin spinal görüntülemeyi, ağrı veya diğer miyelojik semptomların yokluğunda, özellikle de asemptomatik spinal kavernomlar için herhangi bir müdahale önerilmediğinde, haklı çıkaracak kanıt yoktur.

Fonksiyonel MRG ve traktografi, (26) kantitatif duyarlılık haritalaması, (42) dinamik kontrastlı MR kullanılarak geçirgenlik görüntülemeleri (43-45) veya Ferumoxytol kullanımı (46) gibi ileri görüntüleme teknikleri, özellikli durumlarda faydalı olabilirler.

## ■ KAVERNOMLARDA CERRAHİ TEDAVİ

### Öneriler

1. Cerrahi rezeksiyon, asemptomatik olan, özellikle elegant, derin ve beyinsapı yerleşimli veya multipl serebral kavernomlarda önerilmemektedir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/zararlı olabilir/III**).
2. Soliter, asemptomatik, non elegant ve erişimi kolay bölgelerdeki serebral kavernomlarda; gelecekteki kanamayı önlemek amacıyla, psikolojik yük oluşturmaması, pahalı ve zaman alıcı takipleri nedeniyle, yaşam tarzı veya kariyer kararlarını kolaylaştırmak veya hastanın antikoagülasyon kullanım gereksinimi olabileceği düşünülerek, cerrahi rezeksiyon önerilebilir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/ IIB**).
3. Serebral Kavernomlarda, özellikle medikal tedavi dirençli epilepsi olgularında, serebral kavernomun epilepsiye neden olduğu konusunda şüphe olmadığı durumlarda, erken cerrahi önerilebilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta/güçlü öneri/IIa**).
4. Semptomatik ve kolay erişilebilir serebral kavernomlarda cerrahi rezeksiyon; mortalite ve morbiditesi, kavernom ile 2 yıl yaşamaya eşdeğer olduğu durumlarda önerilebilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIB**).
5. Derin yerleşimli, semptomatik veya önceden kanama geçirmiş serebral kavernomlarda cerrahi rezeksiyon;

mortalite ve morbiditesi, kavernom ile 5-10 yıl yaşamaya eşdeğer olduğu durumlarda önerilebilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIB**).

6. Erken postoperatif mortalite ve morbidite riskinin yüksek olması ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri incelendikten sonra, ikinci semptomatik kanamanın ardından, beyinsapı serebral kavernomları daha agresif seyirli olabileceğinden, cerrahi rezeksiyon önerilebilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/ IIB**).
7. Nörolojik bulgu veren tek bir kanama sonrası, beyinsapı kavernomlarının veya spinal kavernöz malformasyonların cerrahi rezeksiyon endikasyonları zayıftır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/ IIB**).
8. Soliter, semptomatik kanamış olan, elegant bölgede yerleşen ve kabul edilemez cerrahi risk taşıyan serebral kavernomlarda radyocerrahi önerilebilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIB**).
9. Asemptomatik, cerrahi olarak ulaşılabilir veya de novo kavernom gelişim şüphesi bulunan ailesel serebral kavernomlarda radyocerrahi önerilmemektedir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf Öneri/III**).

**Kanıtlar:** Kavernomlarla ilgili onlarca yıllık beyin cerrahisi deneyimine rağmen, serebral kavernomların cerrahi rezeksiyonunu destekleyen kanıtlar çelişkili olmaya devam etmektedir. En az 20 semptomatik CCM hastasının dâhil olduğu değerlendirmeler, operasyonların dramatik fayda ve zararını göstermesi bakımından yüksek kaliteli çalışmalar olarak tanımlanmadı. Sadece birkaç çalışmada serebral kavernomların neden olduğu nöbetler için cerrahi rezeksiyonunun yararlı etkileri olduğu ve çalışmaların çoğunun önyargılı olduğu kabul edildi (47, 48).

Son dönemde, cerrahi eksizyonu konservatif tedaviyle karşılaştıran, randomize olmayan, popülasyona dayalı yeni bir çalışma, takip eden 5 yıl boyunca kötü sonuçların ortaya çıktığını ve cerrahi grupta semptomatik kanama ve fokal nörolojik defisit riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koydu (3, 49).

Fakat cerrahi uygulanan hastaların genel sağlık durumları belirtilmedi ve serebral kavernomlardan daha ciddi şekilde etkilenen hastalar, eksizyon grubundaydı. Buna ek olarak, daha önce kanamış olan serebral kavernomlar ile derin ve infratentoryal bölgelerdeki lezyonlar daha agresif davrandıklarından, spesifik klinik senaryolarda ve serebral kavernom lokasyonlarında, serebral kavernomların doğal seyrine göre cerrahi riskini tartmak önemlidir (50). Serebral kavernomlar ile ilişkili intrase-



serebral ve intraventriküler kanamanın yönetimi, erken kan basıncı kontrolü, koagülopatinin tersine çevrilmesi, intrakraniyal basıncın kontrol edilmesi ve herniasyona veya posterior fossa kitle etkisine neden olan kanamaların boşaltılması da dâhil olmak üzere bu durumlar için kanıta dayalı kılavuzlara uyulmalıdır (33).

Vaka serileri genel olarak insidental olarak saptanan asemptomatik serebral kavernomlarda konservatif tedavii savunmaktadır (47, 51). Yeni bir sistematik derleme, CCM rezeksiyonundan sonra ölüm veya ölümcül olmayan inme riskini gösteren genel bir sistemik incelemeyi belgelemiştir. (%6) Bu, hiç kanamamış bir serebral kavernomun benzer doğal riskini (5 yıl boyunca - % 2,4) aşmaktadır (47).

Ameliyat sonrası risk, serebral kavernomun ilk kanamasından sonra tekrarlayan intraserebral hematoma ile ilişkili riske kıyasla daha avantajlı hâle gelir (5 yıl boyunca %29,5). Rezeksiyon riski, serebral kavernomların bulunduğu yere göre büyük ölçüde değişiklik gösterir ve bu cerrahi kararları etkiler (52, 53). Rezeksiyon, genellikle ilk kanamadan sonra artmış risk ve ameliyatla ilgili düşük morbidite göz önüne alındığında semptomatik, kolay erişilebilir kavernomlar için önerilmektedir. Görsel yolakları (54, 55) ve lateral ventrikülü tutulumu olan serebral kavernomlar (56) için başka düşüncelere ihtiyaç vardır.

İnsula, bazal ganglia ve talamusta yer alan derin yerleşimli serebral kavernomlar, kritik nöronal yolakların varlığı ve küçük perforan arterlerin yaralanma riski nedeniyle teknik olarak temkinli cerrahi gerektirir. Dikkatli tekniğe rağmen, bu serebral kavernomlar için postoperatif morbidite oranı %5-18 ve mortalite %2 civarındadır, ancak preoperatif nörolojik dizabilite gelişmiş olan hasta iyileşebilmektedir (53, 57). Beyin sapı serebral kavernomları için ameliyat edilen vakaların yaklaşık yarısında önemli erken morbidite gelişir, ancak çoğu hasta zamanla iyileşir (58, 59).

Görüntü kılavuzluğu, (60-62) nörofizyolojik izlem (62) ve lazer destekli teknik içeren teknik yardımcılarının, (63, 64) diğer alanlarda cerrahi rezeksiyon stratejilerinin sonuçlarını iyileştirdiği düşünülmektedir, ancak spesifik yöntemleri desteklemek için sınırlı kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Cerrahi sonuçlarla ilgili rapor edilen literatürlerin çoğu uzmanlık merkezlerindendir ve bu nedenle, eşdeğer bir deneyim olmadan bu oranların genele yansıtılması uygun olmayacaktır.

Supratentoriyel non-elegan bölge yerleşimli serebral kavernomlarda, yeni nörolojik sekel riski, ilk kanamadan sonra 1-2 yıl boyunca serebral kavernom ile yaşamaya eşdeğerdir (48). Öte yandan, daha elegan bölgelerdeki

serebral kavernomlarda cerrahi ilk kanamadan sonra 5 -10 yıl boyunca serebral kavernom ile yaşamaya eşdeğer yüksek risk ile ilişkilidir.

Serebral kavernomlara bağlı medikal refrakter nöbetler cerrahi rezeksiyon ile güvenli bir şekilde kontrol edilebilir (65-67). Bazı çalışmalar, sadece lezyonektominin, sporadik nöbet ya da nöbet süresi 1 yıldan az olan hastalarda postoperatif nöbet kontrolünün %70-%90 oranında sağlandığını göstermiştir (68, 69). Ameliyat öncesi nöbet süresi daha uzun olan olgularda ameliyat sonrası nöbet kontrol şansı daha düşüktür (70). Sonuç olarak, bazı yazarlar, serebral kavernom nedeniyle medikal refrakter epilepsi için kriterleri karşılamamış olsalar bile, bir ilaç tedavisinden başarısız olan hastalarda erken cerrahi yapmak istediklerini iddia etmişlerdir. Son çalışmalar, kavernöz malformasyonlarda epileptik nöbet tedavisinde lazer lifi ablasyonunun rolü olduğunu düşündürmektedir (71). Epilepsi kontrolünde, lezyonektomi yaklaşımına kıyasla, farklı yaklaşımlar konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sporadik vakaların çoğunda, ilişkili bir gelişimsel venöz anomalinin kavernöz malformasyon oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (72, 73). Serebral kavernom ile ilişkili gelişimsel venöz anomalinin rezeksiyonu ile ilgili çelişkili veriler vardır, çoğu yazar ödem, kanama ve / veya venöz infarktlar gibi ciddi komplikasyonları önlemek için venöz anomalinin diseksiyonundan kaçınmayı savunmaktadır (58, 67).

Stereotaktik radyocerrahi (SRS), semptomatik serebral kavernomlar için diğer alanlarda alternatif bir tedavi olarak önerilmiştir (58, 74). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, beyin sapı serebral kavernomlarının stereotaksik radyocerrahisinden 2 yıl sonra, yıllık kanama oranındaki istatistiksel olarak anlamlı düşüşü ortaya koyan 5 çalışmadan 4'ünü tanımladı. Mortalite oranı %5,61, yeni fokal nörolojik defisit gelişim oranı %11,8 olarak gözlenirken; (58, 75, 76) stereotaksik radyocerrahinin etkilerinin yalnızca serebral kavernomların doğal seyri yansıtmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir (73, 77).

## ■ KAVERNOMLARIN NÖROLOJİK YÖNETİMİ

### Öneriler

1. Serebral kavernom nedeniyle olduğu düşünülen ilk nöbet için antiepileptik tedavi başlanması kuvvetle önerilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
2. Ailesel veya multipl serebral kavernomlu hastalara, gebelikten önce genetik danışmanlık yapılması dü-

şünebilir. (Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/I).

3. Hastalara gebelik sırasındaki nörolojik semptom gelişmesi riskinin, gebe olmadıkları döneme göre farklı olmadığı söylenebilir. (Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü konsensus/IIa).
4. Gebelik sırasında yeni nörolojik semptomlar gelişen serebral kavernomlu hastalarda, MR çekilmesi düşünülmelidir. (Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/IIa).
5. Serebral kavernomlu hastaların genel popülasyonunda, antitrombotik ilaç kullanım riski konusunda çok az veri mevcuttur (Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri).
6. Serebral kavernomlu ve eşlik eden serebral iskemi hastalarında trombolitik tedavilerin güvenlik düzeyi net değildir. (Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri).
7. Fiziksel aktivitenin serebral kavernomların davranış üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. (Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri).

Epilepsi ile serebral kavernom arasındaki ilişki için tanım önerilmiştir. Serebral kavernom ilişkili epilepside, genellikle antiepileptik tedavi önerilmektedir (78-80). Antiepileptik oral tedaviye ile erken cerrahiye değerlendiren bir klinik çalışma olmamıştır. Klinik pratikte antiepileptik ilaçlarla başlamak yaygındır. Nöbetler hemorajik bir serebral kavernom ile ilişkili olduğunda veya medikal tedavi uyumu sağlanamayan hastalarda, gelecekteki kanama riskini azaltmak için erken cerrahi kabul edilebilir. Kavernom ilişkili epilepsinin ilk tanısından sonra, hastaların yaklaşık %50-60'ında antiepileptik ilaç kullanımı ile nöbet kontrolü sağlanacaktır (67, 78, 81, 82). Bilinen epilepsisi olan hastalar, nöbet eşliğini düşürebilecek veya potansiyel olarak zarar verebilecek ilaç ve aktivitelerden kaçınmalıdır. Buna ek olarak, hastalar, epilepsi ve araba kullanma ile ilgili kendi devlet yasalarını veya diğer yönetim yargılarını takip etmelidir.

Serebral kavernom hasta popülasyonunda baş ağrısı görülme sıklığı iyi araştırılmamış olmakla birlikte, baş ağrısı oranları %52'ye kadar çıkabilmektedir (83). Serebral kavernomu olan migren kriterlerini karşılayan hastalarda standart migren tedavisi önerilmektedir. Çok küçük vaka serilerinde, non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) güvenli görünse de çok sayıda hastanın prospektif olarak izlendiği çalışmalar yoktur. Çeşitli nörolojik semptomlar için MR kullanımının artması ile birlikte, insidental serebral kavernomlara sık rastlanmaktadır (84). Bu vakalarda semptomatik kanama riski

düşüktür. İnsidental serebral kavernomlu hastalarda nöbet riski de düşüktür (yılda <% 1); (67, 84) bu durum da konservatif tedaviyi haklı çıkarmaktadır (51).

### Çocuk Hastalarda Serebral Kavernomların Yönetimi

Sporadik ve ailesel serebral kavernomların yaklaşık dörtte biri çocuk yaş gruplarında görülür (15). Pediatriye özgü literatür, büyük serebral kavernom vaka sunumlarında, vaka serilerinde veya beyinsapı (85-87), omurilik (88) ve bazal ganglia (89) gibi belli lokalizasyondaki serebral kavernomların doğal seyri ve cerrahi sonuçlarına dayanan seri yayınlara dayanmaktadır. Küçük çocuklarda görüntüleme, doğru sonuçlar için sedasyon gerektirmesi nedeniyle (tipik olarak 6 yaş altı veya gelişimsel engelli olanlar), ek riskler taşımaktadır.

Pediyatrik popülasyonda küçük nokta benzeri serebral kavernomların yıllık ortalama kanama oranı %1,3'tür (86, 87, 90, 91). Cerrahi girişim uygulanmayan, duyarlılık ağırlıklı görüntülemeye görülemeyen daha büyük serebral kavernomlar daha yüksek kanama oranına sahiptir (92).

İnfanitil hemanjiyomlarda propranololün etkisine ve beyin ve spinal kordu içeren yaygın veya multifokal infanitil hemanjiomatozisin tedavisine dayanarak, serebral kavernom vakalarında propranolol klinik olarak kullanılmıştır. Vaka raporları ve vaka serileri, serebral kavernom mutasyonlarının genetik doğrulaması olmayan pediatrik ve erişkin vakalarda, sınırlı tedavi başarısı bildirmiştir (93-95). Serebral kavernomlarda, henüz kontrollü propranolol çalışmaları yapılmamıştır, bu nedenle bu endikasyon için kullanılmasını önermek için erkendir.

Çocuklarda, yaşamın ilk on yılında 300 Gy'nin üzerindeki terapötik radyasyona yanıt olarak, ilk 10 yılda sık sık BT taraması yapılanlarda, dental grafi çekilenlerde, önceden mevcut sporadik veya ailesel serebral kavernomlar olmadan serebral kavernomlar gelişebilir (96, 97).

### Gebelikte Serebral Kavernomların Yönetimi

Birkaç büyük seri, bazı tartışmalar devam etse de 130 serebral kavernomların klinik semptomları ve kanama riskinin gebe olmayan durumdaki hastalardan farklı olmadığını öne sürdü (98, 99).

Multipl serebral kavernomlu hastalarda, gebeliği düşüncesi olduğunda genetik danışma yapılabilir. Serebral kavernoma bağlı epilepsisi olan hastalarda teratojenik yan etkileri ve folat takviyesini azaltmak için uygun antiepileptik ilacın uygunluğunun görüşülmesi, mümkünse hasta gebe kalmadan önce yapılmalıdır. Fokal nöro-

lojik defisitler, akut, şiddetli baş ağrısı veya nöbetlerde alevlenme görülürse gebelik sırasında, kontrastsız MR taraması düşünülmelidir. Bir hastanın gebelik sırasında beyin kanaması olursa, belirtilerin ciddiyeti ve tekrarlayan kanama riskinin, gebelikte bu noktada cerrahi müdahale riskine karşı tartışılması gerekir. Vajinal doğumun, kanamaya bağlı herhangi bir nörolojik bozulma olmadığı sürece, çoğu hastada uygun olduğu düşünülmektedir (99, 100).

## ■ ANTİKOAGÜLASYONUN GÜVENLİĞİ

Çoğu çalışma, antitrombosit ilaç kullanımının güvenli olduğunu ve antitrombotik ilaç kullanan hastalarda mevcut bir serebral kavernom kaynaklı kanama riskinin düşük olduğunu göstermektedir (101-103). Erdur ve arkadaşları, (104) serebral iskemi için tromboliz uygulanan, 341 hasta ile serebral kavernomlu 9 hastayı karşılaştırdığında; semptomatik intraserebral hematoma ve parankimal kanama oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Östrojenler, non steroid antiinflatuar ilaçlar, triptanlar, diğer potansiyel kan inceltici ajanlar (yeni anti-koagülanlar, E vitamini, balık yağı, seçici serotonin geri alım inhibitörleri) dâhil olmak üzere diğer ilaçların güvenliği, serebral kavernomlu hastalarda çalışılmamıştır. Daha güçlü antiplatelet tedavisi ve yeni antikoagülanların serebral kavernomlu hastalardaki kullanılabilirliği hakkında veri yoktur.

## ■ FİZİKSEL AKTİVİTE

Epilepsi ile birlikte olan veya olmayan serebral kavernomlar için teorik risk taşıyan bazı egzersizler vardır (105, 106). Flemming ve arkadaşları serebral kavernomlarda kanama ve fiziksel aktivite arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır (101).

## ■ POTANSİYEL OLARAK YARARLI DİĞER İLAÇLAR

Statinler, laboratuvar ve prelinik çalışmalarda serebral kavernomlar için potansiyel tedavi olarak önerilmiş, fakat riskleri ve yararları dikkatlice değerlendirilmemiştir. Serebral kavernomlu hastalar, kavernomların yakın izlemi de yapılarak, onaylanmış kolesterol düşürülmesi ve kardiyovasküler endikasyonlar için statin almalıdır. Statinler, klinik çalışmalardan elde edilen kanıtların bulunmadığından, serebral kavernomları tedavi etmek amacıyla kullanılmamalıdır (1).

Serebral kavernom tedavisinde laboratuvar çalışmasından elde edilen D vitamini kullanımının biyolojik kanıtları mevcuttur. Girard ve ark.'nın (107) son çalış-

masında, D vitamini eksikliğinin tarihsel olarak agresif serebral kavernom davranışı ile ilişkisini göstermiştir. D vitamini desteğinin gelecekteki serebral kavernom gelişimini engellediğine dair kanıt yoktur. Laboratuvar çalışmaları, serebral kavernomları stabilize etmeyi veya serebral kavernom oluşumunu önlemeyi amaçlayan farmakolojik tedavi için potansiyel hedefleri belirlemektedir. Bunlar, potansiyel güvenlik ve etkinliğin dikkatlice gözetilerek, klinik değerlendirmeleri bekleyeceklerdir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Akers A, Al-Shahi Salman R, I AA, Dahlem K, Flemming K, Hart B, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. 2017;80(5):665-80.
2. Caton MT, Shenoy VS. Cerebral Cavernous Malformations. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
3. Cavalcanti DD, Kalani MY, Martirosyan NL, Eales J, Spetzler RF, Preul MC. Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease. *J Neurosurg*. 2012;116(1):122-32.
4. Riant F, Bergametti F, Aygnac X, Boulday G, Tournier-Lasserre E. Recent insights into cerebral cavernous malformations: the molecular genetics of CCM. *FEBS J*. 2010;277(5):1070-5.
5. Fischer A, Zalvide J, Faurobert E, Albiges-Rizo C, Tournier-Lasserre E. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis. *Trends Mol Med*. 2013;19(5):302-8.
6. Yadla S, Jabbour PM, Shenkar R, Shi C, Campbell PG, Awad IA. Cerebral cavernous malformations as a disease of vascular permeability: from bench to bedside with caution. *Neurosurg Focus*. 2010;29(3):E4.
7. McDonald DA, Shi C, Shenkar R, Gallione CJ, Akers AL, Li S, et al. Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(16):4357-70.
8. Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, Zabramski JM, Marchuk DA. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet*. 2009;18(5):919-30.
9. Malinverno M, Maderna C, Abu Taha A, Corada M, Orsenigo F, Valentino M, et al. Endothelial cell clonal expansion in the development of cerebral cavernous malformations. *Nat Commun*. 2019;10(1):2761.
10. Haasdijk RA, Cheng C, Maat-Kievit AJ, Duckers HJ. Cerebral cavernous malformations: from molecular pathogenesis to genetic counselling and clinical management. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(2):134-40.
11. Petersen TA, Morrison LA, Schrader RM, Hart BL. Familial versus sporadic cavernous malformations: differences in developmental venous anomaly association and lesion phenotype. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(2):377-82.



12. de Champfleury NM, Langlois C, Ankenbrandt WJ, Le Bars E, Leroy MA, Duffau H, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral cavernous malformations with susceptibility-weighted imaging. *Neurosurgery*. 2011;68(3):641-7; discussion 7-8.
13. Idiculla PS, Gurala D, Philipose J, Rajdev K, Patibandla P. Cerebral Cavernous Malformations, Developmental Venous Anomaly, and Its Coexistence: A Review. *Eur Neurol*. 2020;1-9.
14. Riant F, Cecillon M, Saugier-Verber P, Tournier-Lasserre E. CCM molecular screening in a diagnosis context: novel unclassified variants leading to abnormal splicing and importance of large deletions. *Neurogenetics*. 2013;14(2):133-41.
15. Spiegler S, Najm J, Liu J, Gkalypoudis S, Schroder W, Borck G, et al. High mutation detection rates in cerebral cavernous malformation upon stringent inclusion criteria: one-third of probands are minors. *Mol Genet Genomic Med*. 2014;2(2):176-85.
16. Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cave-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations. *Ann Neurol*. 2004;55(2):213-20.
17. Cigoli MS, Avemaria F, De Benedetti S, Gesu GP, Accorsi LG, Parmigiani S, et al. PDCD10 gene mutations in multiple cerebral cavernous malformations. *PLoS One*. 2014;9(10):e110438.
18. D'Angelo R, Marini V, Rinaldi C, Origone P, Dorcaratto A, Avolio M, et al. Mutation analysis of CCM1, CCM2 and CCM3 genes in a cohort of Italian patients with cerebral cavernous malformation. *Brain Pathol*. 2011;21(2):215-24.
19. Gault J, Sain S, Hu LJ, Awad IA. Spectrum of genotype and clinical manifestations in cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2006;59(6):1278-84; discussion 84-5.
20. Mondejar R, Solano F, Rubio R, Delgado M, Perez-Sempere A, Gonzalez-Meneses A, et al. Mutation prevalence of cerebral cavernous malformation genes in Spanish patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e86286.
21. Cave-Riant F, Denier C, Labauge P, Cecillon M, Maciazek J, Joutel A, et al. Spectrum and expression analysis of KRIT1 mutations in 121 consecutive and unrelated patients with Cerebral Cavernous Malformations. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(11):733-40.
22. Shenkar R, Shi C, Rebeiz T, Stockton RA, McDonald DA, Mikati AG, et al. Exceptional aggressiveness of cerebral cavernous malformation disease associated with PDCD10 mutations. *Genet Med*. 2015;17(3):188-96.
23. Liu XW, Wang SH, Chi ZF, Su LJ, Zhao XH, Wang SJ. The value of T(2) (\*)-weighted gradient echo imaging for detection of familial cerebral cavernous malformation: A study of two families. *Exp Ther Med*. 2013;5(2):448-52.
24. Golden M, Saeidi S, Liem B, Marchand E, Morrison L, Hart B. Sensitivity of patients with familial cerebral cavernous malformations to therapeutic radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;59(1):134-6.
25. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg*. 1987;67(4):518-24.
26. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2010;29(3):E6.
27. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery*. 1991;28(1):60-4.
28. Sze G, Krol G, Olsen WL, Harper PS, Galicich JH, Heier LA, et al. Hemorrhagic neoplasms: MR mimics of occult vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(6):1223-30.
29. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, Angioma Alliance Scientific Advisory B. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. *Stroke*. 2008;39(12):3222-30.
30. Zafar A, Fiani B, Hadi H, Arshad M, Cathel A, Naeem M, et al. Cerebral vascular malformations and their imaging modalities. *Neurol Sci*. 2020.
31. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422-32.
32. Lehnhardt FG, von Smekal U, Ruckriem B, Stenzel W, Neveling M, Heiss WD, et al. Value of gradient-echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of familial cerebral cavernous malformation. *Arch Neurol*. 2005;62(4):653-8.
33. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
34. Dillon WP. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(10):1839-46.
35. Wilms G, Marchal G, Van Hecke P, Van Fraeyenhoven L, Decrop E, Baert AL. Cerebral venous angiomas. MR imaging at 1.5 tesla. *Neuroradiology*. 1990;32(2):81-5.
36. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC, Jr, Domingues FS, Iasbeck T, Gasparetto EL. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):154-8.
37. Meng G, Bai C, Yu T, Wu Z, Liu X, Zhang J, et al. The association between cerebral developmental venous anomaly and concomitant cavernous malformation: an observational study using magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*. 2014;14:50.
38. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology*. 2017;285(2):546-54.
39. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-82.



40. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3):834-41.
41. Cenzato M, Stefani R, Ambrosi C, Giovannelli M. Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008; 150(9):879-86; discussion 87.
42. Tan H, Liu T, Wu Y, Thacker J, Shenkar R, Mikati AG, et al. Evaluation of iron content in human cerebral cavernous malformation using quantitative susceptibility mapping. *Invest Radiol*. 2014; 49(7):498-504.
43. Hart BL, Taheri S, Rosenberg GA, Morrison LA. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of cerebral cavernous malformations. *Transl Stroke Res*. 2013; 4(5):500-6.
44. Mikati AG, Tan H, Shenkar R, Li L, Zhang L, Guo X, et al. Dynamic permeability and quantitative susceptibility: related imaging biomarkers in cerebral cavernous malformations. *Stroke*. 2014; 45(2):598-601.
45. Mikati AG, Khanna O, Zhang L, Girard R, Shenkar R, Guo X, et al. Vascular permeability in cerebral cavernous malformations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35(10):1632-9.
46. Hamilton BE, Nesbit GM, Dosa E, Gahramanov S, Rooney B, Nesbit EG, et al. Comparative analysis of ferumoxytol and gadoteridol enhancement using T1- and T2-weighted MRI in neuroimaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197(4):981-8.
47. Poorthuis M, Samarasekera N, Kontoh K, Stuart I, Cope B, Kitchen N, et al. Comparative studies of the diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformations in adults: systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155(4):643-9.
48. Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, Hall JM, Counsell CE, Bhattacharya JJ, et al. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations. *Neurology*. 2014; 83(7):582-9.
49. Gomez-Paz S, Maragkos GA, Salem MM, Ascanio LC, Lee M, Enriquez-Marulanda A, et al. Symptomatic Hemorrhage From Cerebral Cavernous Malformations: Evidence from a Cohort Study. *World Neurosurg*. 2020; 135:e477-e87.
50. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(3):E7.
51. Dalyai RT, Ghobrial G, Awad I, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, et al. Management of incidental cavernous malformations: a review. *Neurosurg Focus*. 2011; 31(6):E5.
52. Bilginer B, Narin F, Hanalioglu S, Oguz KK, Soylemezoglu F, Akalan N. Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases. *Childs Nerv Syst*. 2014; 30(8):1355-66.
53. Pasqualin A, Meneghelli P, Giammarusti A, Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir Suppl*. 2014; 119:117-23.
54. Kivelev J, Koskela E, Setälä K, Niemela M, Hernesniemi J. Long-term visual outcome after microsurgical removal of occipital lobe cavernomas. *J Neurosurg*. 2012; 117(2):295-301.
55. Liu JK, Lu Y, Raslan AM, Gultekin SH, Delashaw JB, Jr. Cavernous malformations of the optic pathway and hypothalamus: analysis of 65 cases in the literature. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(3):E17.
56. Carrasco R, Pedrosa M, Pascual JM, Navas M, Liberal R, Sola RG. Cavernous angiomas of the lateral ventricles. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009; 151(2):149-54.
57. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery*. 2009; 65(1):7-18; discussion -9.
58. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR, Du R. Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. *World Neurosurg*. 2013; 80(1-2):89-93.
59. Li D, Zhang J, Hao S, Tang J, Xiao X, Wu Z, et al. Surgical treatment and long-term outcomes of thalamic cavernous malformations. *World Neurosurg*. 2013; 79(5-6):704-13.
60. Flores BC, Whittemore AR, Samson DS, Barnett SL. The utility of preoperative diffusion tensor imaging in the surgical management of brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg*. 2015; 122(3):653-62.
61. Winkler D, Lindner D, Strauss G, Richter A, Schober R, Meixensberger J. Surgery of cavernous malformations with and without navigational support--a comparative study. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006; 49(1):15-9.
62. Zhou H, Miller D, Schulte DM, Benes L, Rosenow F, Bertalanffy H, et al. Transsulcal approach supported by navigation-guided neurophysiological monitoring for resection of paracentral cavernomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(1):69-78.
63. Choudhri O, Karamchandani J, Gooderham P, Steinberg GK. Flexible omnidirectional carbon dioxide laser as an effective tool for resection of brainstem, supratentorial, and intramedullary cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2014; 10 Suppl 1:34-4; discussion 43-5.
64. Steinberg GK, Marks MP, Shuer LM, Sogg RL, Enzmann DR, Silverberg GD. Occult vascular malformations of the optic chiasm: magnetic resonance imaging diagnosis and surgical laser resection. *Neurosurgery*. 1990; 27(3):466-70.
65. von der Brölie C, von Lehe M, Raabe A, Niehusmann P, Urbach H, Mayer C, et al. Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2014; 74(2):147-53; discussion 53.
66. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blumcke I, Carreno M, Gizewski ER, et al. In response to commentary on cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the surgical task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2014; 55(3):466-7.
67. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blumcke I, Carreno M, Gizewski ER, et al. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013; 54(12):2025-35.
68. Ferrolli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci*. 2006; 26(6):390-4.

69. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg.* 1995; 83(2):237-42.
70. von der Brelie C, Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(6):699-705.
71. McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, Saindane AM, Drane DL, Barrow DL, et al. Magnetic Resonance Thermometry-Guided Stereotactic Laser Ablation of Cavernous Malformations in Drug-Resistant Epilepsy: Imaging and Clinical Results. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2016; 12(1):39-48.
72. Zhang P, Liu L, Cao Y, Wang S, Zhao J. Cerebellar cavernous malformations with and without associated developmental venous anomalies. *BMC Neurol.* 2013; 13:134.
73. Lee SH, Choi HJ, Shin HS, Choi SK, Oh IH, Lim YJ. Gamma Knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations: should a patient wait for the rebleed? *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156(10):1937-46.
74. Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F, Uysal B, Gamsiz H, Demiral S, et al. Evaluation of linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery (SRS) for cerebral cavernous malformations: a 15-year single-center experience. *Ann Saudi Med.* 2014; 34(1):54-8.
75. Kim BS, Kim KH, Lee MH, Lee JI. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2019; 130:e648-e59.
76. Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2014; 120(4):982-7.
77. Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg.* 2010; 113(1):23-9.
78. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R, et al. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology.* 2011; 76(18):1548-54.
79. Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus.* 2006; 21(1):e7.
80. Satzer D, Tao JX, Issa NP, Chen Z, Wu S, Rose S, et al. Stereotactic laser interstitial thermal therapy for epilepsy associated with solitary and multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurg Focus.* 2020; 48(4):E12.
81. Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, Trattng S, Knosp E. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery.* 2008; 63(5):888-96; discussion 97.
82. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5(12):659-70.
83. Serra A, Ruff R, Kaminski H, Leigh RJ. Factors contributing to failure of neuromuscular transmission in myasthenia gravis and the special case of the extraocular muscles. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1233:26-33.
84. Moore SA, Brown RD, Jr., Christianson TJ, Flemming KD. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *J Neurosurg.* 2014; 120(5):1188-92.
85. Li D, Hao SY, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT. Hemorrhage risks and functional outcomes of untreated brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg.* 2014; 121(1):32-41.
86. Li H, Ju Y, Cai BW, Chen J, You C, Hui XH. Experience of microsurgical treatment of brainstem cavernomas: report of 37 cases. *Neurol India.* 2009; 57(3):269-73.
87. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, et al. Surgical management of pediatric brainstem cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(5):484-502.
88. Choi H, Kim CH, Lee KY, Lee YJ, Koh SH. A probable cavernoma in the medulla oblongata presenting only as upbeat nystagmus. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(11):1567-9.
89. Gross BA, Smith ER, Scott RM. Cavernous malformations of the basal ganglia in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2013; 12(2):171-4.
90. Li D, Hao SY, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, et al. Clinical course of untreated pediatric brainstem cavernous malformations: hemorrhage risk and functional recovery. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(5):471-83.
91. Nikoubashman O, Wiesmann M, Tournier-Lasserre E, Mankad K, Bourgeois M, Brunelle F, et al. Natural history of cerebral dot-like cavernomas. *Clin Radiol.* 2013; 68(8):e453-9.
92. Gross BA, Du R, Orbach DB, Scott RM, Smith ER. The natural history of cerebral cavernous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 17(2):123-8.
93. Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Pavanello M, Striano P, Zoli ML, et al. Treatment and outcome of children with cerebral cavernomas: a survey on 32 patients. *Neurol Sci.* 2010; 31(2): 117-23.
94. Bigi S, Capone Mori A, Steinlin M, Remonda L, Landolt H, Boltshauser E. Cavernous malformations of the central nervous system in children: presentation, treatment and outcome of 20 cases. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15(2):109-16.
95. Apra C, Dumot C, Bourdillon P, Pelissou-Guyotat I. Could propranolol be beneficial in adult cerebral cavernous malformations? *Neurosurg Rev.* 2019; 42(2):403-8.
96. Faraci M, Morana G, Bagnasco F, Barra S, Polo P, Hanau G, et al. Magnetic resonance imaging in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy: a cross sectional, single center study. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(2):240-6.
97. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer.* 2002; 94(12):3285-91.
98. Kalani MY, Zabramski JM. Risk for symptomatic hemorrhage of cerebral cavernous malformations during pregnancy. *J Neurosurg.* 2013; 118(1):50-5.
99. Witiw CD, Abou-Hamden A, Kulkarni AV, Silvaggio JA, Schneider C, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations and pregnancy: hemorrhage risk and influence on obstetrical management. *Neurosurgery.* 2012; 71(3):626-30; discussion 31.
100. Yamada S, Nakase H, Nakagawa I, Nishimura F, Motoyama Y, Park YS. Cavernous malformations in pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013; 53(8):555-60.
101. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, Brown RD, Jr. Use of antithrombotic agents in patients with intracerebral cavernous malformations. *J Neurosurg.* 2013; 118(1):43-6.

102. Schneble HM, Soumare A, Herve D, Bresson D, Guichard JP, Riant F, et al. Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations. *Stroke*. 2012; 43(12):3196-9.
103. Zuurbier SM, Hickman CR, Tolias CS, Rinkel LA, Leyrer R, Flemming KD, et al. Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2019; 18(10):935-41.
104. Erdur H, Scheitz JF, Tutuncu S, Fiebach JB, Endres M, Werring DJ, et al. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations. *Stroke*. 2014; (6):1846-8.
105. Kumar S, Puri V, Malik R, Gupta S. Cerebral cavernous angioma. *Indian Pediatr*. 1991; 28(6):675-8.
106. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011; 114(3):814-27.
107. Girard R, Khanna O, Shenkar R, Zhang L, Wu M, Jesselson M, et al. Peripheral plasma vitamin D and non-HDL cholesterol reflect the severity of cerebral cavernous malformation disease. *Biomark Med*. 2016; 10(3):255-64.

# Intraserebral/İntraserebellar Kanamalar İçin Öneriler

Dr. Ahmet Can ÖZAK

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, ‘evidence-based recommendation’, ‘guidelines’ kelimeleri ile birlikte ‘intracerebral hemorrhage’, ‘intracranial hemorrhage’, ‘spontaneous intracranial hemorrhage’, ‘hypertensive intracerebral hemorrhage’ ve ‘intracerebellar hemorrhage’ anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu intraserebral kanamalar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) Guideline 2015 (1)
2. Journal of Korean Neurosurgical Society Guideline 2014 (2)

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır. Anlatım sırasında öncelikle öneriler belirtilip, ardından kanıtları gösterilmiştir.

## ■ ACİL TEŞHİS ve DEĞERLENDİRME

İntraserebral Kanama (İSK) tıbbi acil bir durumdur. İSK hastalarının hızlı tanısı ve dikkatli yönetimi çok önemlidir, çünkü İSK başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde erken nörolojik gerileme yaygındır. Hastaların %20’sinden fazlası, hastane öncesi acil tıbbi değerlendirme ile acil servisteki ilk değerlendirme arasındaki sürede Glasgow Koma Skalası (GKS)’nda 2 veya daha fazla puan düşüş yaşayacaktır. Hastaların %15 ile %23’ü hastaneye vardikten sonraki ilk saatler içinde nörolojik gerilemesi devam etmektedir (3, 4). Erken nörolojik gerileme riski ve uzun dönemdeki kötü sonuçların yüksek olması, agresif erken tedaviye duyulan ihtiyacı göstermektedir.

### Öneriler

1. İSK geçiren hastaların ilk değerlendirmelerinde, başlangıç şiddetini belirleyici bir skorlama kullanılması önerilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).

2. İskemik inmeyi İSK’ dan ayırmak için BT veya MRG ile hızlı nörolojik görüntüleme önerilir. (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).
3. BT anjiyo ve kontrastlı BT, hematoma genişleme riski olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir (Sınıf IIb; Kanıt Düzeyi B) ve BT anjiyo, BT venografi, kontrastlı BT, kontrastlı MRG, manyetik rezonans anjiyografi, manyetik rezonans venografi ve kateter anjiyografi, klinik veya radyolojik şüpheli durumlarda; vasküler malformasyonlar ve tümörler dâhil altta yatan yapısal lezyonların değerlendirilmesinde yararlı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

**Kanıt:** Değerlendirme sırasında standardize edilmiş bir şiddet skorlaması kullanılmalıdır, çünkü bu tür ölçekler, değerlendiren sağlık çalışanları açısından değerlendirme ve iletişimi kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. İskemik inme için yaygın olarak kullanılan Ulusal Sağlık İnme Ölçeği Skorlaması (NIHSS) skoru İSK’ da da yararlı olabilir. İSK için özel olarak çok sayıda derecelendirme ölçeği mevcuttur (5-10). Optimal şiddet ölçeği henüz net olmamasına rağmen, en yaygın olarak kullanılan skorlama, “İSK Skorlaması”dır (7, 9, 11-13). Bu şiddet skalaları prognozunu tek göstergesi olarak kullanılmamalıdır.

Ani gelişen fokal nörolojik semptom geliştiği durumlarda, semptomların aksi kanıtlanana kadar vasküler kaynaklı olduğu varsayılır; ancak, sadece klinik özelliklere bakılarak, iskemi veya kanamadan kaynaklanıp kaynaklanmadığını karar vermek mümkün değildir. Kusma, sistolik KB (SKB)’nın 220 mmHg üzeri olması, şiddetli baş ağrısı, koma veya bilinç değişiklikleri ve dakikalar veya saatler içerisinde semptomların ilerlemesi İSK’ yı düşündürür. Ancak bu bulguların hiçbirisi İSK için spesifik değildir, bu nedenle nörolojik görüntüleme yapmak gereklidir (14, 15). BT ve MRG başlangıç değerlendirmesi için uygundur. BT akut kanamanın tespit edilmesi açısından çok hassastır ve “altın standart” olarak kabul edilir; Gradyan eko ve T2 ağırlıklı MRG sekansı, akut kanamanın tespiti için BT kadar duyarlıdır, hatta geçirilmiş önceki kanamanın tanımlanmasında daha duyarlıdır (16, 17). Zaman, maliyet, acil servise yakınlık, hasta toleransı, klinik durum ve MRG mevcudiyeti birçok durumda acil MRG kullanımına engel olabilir (18).



İSK gelişimi sonrası erken nörolojik bozulma, semptomlar ortaya çıkmasından itibaren saatlerce sürebilen aktif kanama ile ilişkilidir (19). Hematom genişlemesi, İSK' da erken dönemde ortaya çıkma eğilimindedir, kötü fonksiyonel sonuçlar ile ölüm riskini artırmaktadır (3, 18, 20-24). İSK başlangıcından sonraki 3 saat içinde beyin BT çekilen hastalarda, %28-38'inde ilk tespit edilen hematomun, kontrol tomografisinde üçte birinden fazla volüm artışı olduğu gözlenmektedir (3, 20). Bu şekilde, hematom büyümesi riski taşıyan hastaların belirlenmesi aktif bir araştırma alanıdır. BT anjiyografi (BTA) ve kontrastlı BT, hematom içinde kontrast varlığına bağlı olarak, hematomda büyüme yüksek olan hastaları tanımlayabilir, genellikle "leke bulgusu (spot sign)" olarak adlandırılır (25-29). Daha fazla sayıda kontrast noktası, hematom büyüme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir (30, 31).

Altta yatan vasküler anormalliklerin erken teşhisi, ICH hastalarında hem klinik yönetimi hem de prognoz konusunda rehberlik edebilir. Altta yatan vasküler anormallikler için risk faktörleri; 65 yaş altı, kadın cinsiyet, sigara kullanmama, lobar İSK, intravenriküler yayılım olması ve hastanın hipertansiyon veya koagülopati öyküsünün olmamasıdır (32, 33). MRG, MR anjiyografi, MR venografi, BT anjiyografi ve BT venografi gibi görüntüleme tetkikleri, arteriyovenöz malformasyonlar, tümörler, Moyamoya ve serebral ven trombozu dâhil olmak üzere kanamanın spesifik nedenlerinin belirlenmesinde kullanılabilir (34-36). BT anjiyografi, vasküler anormalliklerin tespitinde çok sık kullanılan, oldukça duyarlı ve spesifik bir yöntemdir (33, 37-39). Eğer klinik şüphe yüksekse veya noninvaziv çalışmalar altta yatan bir lezyonu düşündürüyorsa, kateter anjiyografi düşünülebilir (40). İSK gelişen bir hastada vasküler anormallikleri düşündüren radyolojik kanıtlar şunlardır; subaraknoid kanama, genişlemiş damarlar veya hematom kenarı boyunca gözlenen kalsifikasyonlar, venöz drenaj yolu boyunca dural venöz sinüs veya kortikal ven içinde hiperatenuasyon (31), anormal hematom görünümü, ödemin varsayılan İSK süresi ile orantılı olmaması, nadir görülen kanama yeri ve beyindeki diğer anormal yapıların varlığı (kitle gibi). Lobar kanama, 55 yaş altı olan ve hipertansiyon öyküsü olmayan hastalarda, kontrastsız BT dışında ek MRG görüntülemesi, ikincil bir İSK nedeninin belirlenmesinde yüksek oranda fayda sağlayabilir (41). Rutin nörolojik görüntülemede, kanama yeri, göreceli ödem hacmi veya anormal sinyaller serebral ven trombozunu gösteriyorsa, MR venografi veya BT venografi kullanılabilir.

## ■ HEMOSTAZ ve KOAGÜLOPATİ, ANTİTROMBOSİT AJANLAR ve DVT PROFİLAKSİSİ

### Öneriler

1. Ağır pıhtılaşma faktörü eksikliği veya ağır trombotopenisi olan hastalara sırasıyla, uygun faktör replasman tedavisi veya trombosit replasman tedavisi verilmelidir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü Öneri/I**).
2. Vitamin K antagonistleri (VKA) nedeniyle INR'si yükselen İSK hastalarının, VKA tedavisi kesilmeli, K vitaminine bağımlı faktörler replase edilmeli, INR düzeltilmeli ve intravenöz K vitamini uygulanmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü Öneri/I**). PCC (Protrombin Kompleks Konsantresi) komplikasyonları daha az olabilir ve INR'yi TDP (Taze Dondurulmuş Plazma)'dan daha hızlı düzeltebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**). rFVIIa tüm pıhtılaşma faktörlerinin yerini almaz ve INR düşürülebilse de, pıhtılaşma in vivo olarak sağlanamayabilir; bu nedenle rFVIIa, İSK' da VKA 'nın geri dönüşümü için rutin olarak önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf Öneri /III**).
2. Dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban alan İSK hastalarında, FEIBA, diğer PCC'ler veya rFVIIa ile hasta bireyselinde tedavi düşünülebilir. En son dabigatran, apiksaban veya rivaroksaban dozu 2 saat önce alınmışsa aktif kömür kullanılabilir. Dabigatran için hemodiyaliz düşünülebilir.
3. Akut İSK hastalarında protamin sülfatın, heparinin etkisini tersine çevirdiği düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).
4. Antiplatelet kullanım öyküsü olan İSK hastalarında trombosit transfüzyonunun yararı belirsizdir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir Öneri/IIb**).
5. rFVIIa koagülopatisi olmayan İSK hastalarında hematom büyümesini sınırlasa da, rFVIIa tromboembolik riskte artışa neden olur ve seçilmemiş hastalarda belirgin klinik yararı yoktur. Bu nedenle, rFVIIa önerilmez (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Zayıf öneri/III**).
6. İSK hastaları, hastaneye yatış gününden itibaren venöz tromboemboli önlenmesi için aralıklı pnömatik kompresyona sahip olmalıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**).
7. Kanamanın durduğunun görüntülemelerle tespitinden sonra, başlangıçtan itibaren 1 ile 4 gün sonra hareket eksikliği olan hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi için düşük doz subkutan düşük

molekül ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparin düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

8. Semptomatik DVT veya PE'li İSK hastalarında sistematik antikoagülasyon veya vena cava inferior filtresi yerleştirilmesi gerekebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**). Bu iki seçenek arasındaki karar verilirken, kanama başlangıcı, kanama durumu, kanamanın nedeni ve genel hasta durumu gibi çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).

**Kanıt:** Altta yatan hemostatik anomaliler, İSK oluşumuna katkıda bulunabilir. Risk altındaki hastalar arasında; oral antikoagülan ilaçlar (OAK), antitrombosit ajanlar, edinilmiş veya konjenital pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve kalıtsal veya edinilmiş kalitatif veya kantitatif trombosit anomalileri olan hastalar bulunur (42). OAK kullanımı olan hastalar, son dekatta giderek yaşanan artan antikoagülan ilaçların popülasyonda artan kullanımı da göz önüne alındığında, İSK hastalarının %12 ile %20'sini oluşturmaktadır (43, 44). Varfarin gibi K vitamini antagonistleri (VKA) en sık reçete edilen OAK'dır, ancak laboratuvar izlemi gerektirmeyen ve pıhtılaşma tarama testlerini uzatmayan yeni ajanlar dabigatran (45), rivaroksaban (46) ve apixaban giderek daha fazla kullanılmaktadır (47). Bu yeni ajanların daha düşük risk ile ilişkili olduğu görülmektedir. İSK hastalarını değerlendiren sağlık çalışanlarının, hastaları ilk değerlendirmesinde antitrombotik ilaç kullanımı veya altta yatan bir koagülopatinin tespit edilmesi oldukça önemlidir, böylece tedavi stratejisi planlarken uygun müdahalelerin yapılması sağlanabilir (48).

Bilinen bir pıhtılaşma faktörü eksikliği veya trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalar için, genellikle hematoloji görüşü alınarak uygun faktör veya trombositlerin değiştirilmesi gerekebilir (49). İntravenöz heparin infüzyonu verilen bir hastada spontan İSK meydana gelirse, protamin sülfat, heparinin infüzyonunun kesilmesinden sonra geçen süreye göre ayarlanan 100 U heparin başına 1 mg'lık bir dozda (maksimum doz 50 mg) intravenöz enjeksiyon ile verilebilir (75). Düşük moleküler ağırlıklı heparin alan hastalarda benzer dozlar kullanılabilir; ancak, geri dönüşüm eksik olabilir (50).

## ■ KAN BASINCI REGÜLASYONU

### Öneriler

1. Sistolik Kan Basıncı (SKB), 150 ve 220 mmHg arasında olan ve akut kan basıncı regülasyonu tedavisine kontrendikasyon olmayan İSK hastaları için, SKB'nın 140 mmHg'ye akut olarak düşürülmesi güvenlidir

(**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**), ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmek için etkili olabilir (**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri**).

2. SKB 220 mmHg üzeri ile başvuran İSK hastalarında, intravenöz infüzyon ve sık kan basıncı takibi ile kan basıncının agresif olarak azaltılması düşünülebilir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri / IIb**),

**Kanıt:** Artmış kan basıncı, akut İSK'da; stres, ağrı, artmış intrakraniyel basınç (İKB) ve yüksek kan basıncında premorbid akut veya kalıcı yükselmeler gibi çeşitli faktörlerden dolayı çok yaygındır (51-53). Yüksek İKB, İSK sonrası daha fazla hematoma büyümesi, nörolojik gerileme, ölüm ve bağımlılık ile ilişkilidir (52, 54-56). İSK ile SKB ile U- veya J-şekilli ilişkilerin gösterildiği iskemik inme karşılaştırıldığında, sadece bir İSK çalışmasında, düşük İKB değerlerinde (<140 mm Hg) kötü klinik sonuçlar gösterilmiştir (57, 58). İleri nörolojik görüntüleme ile yapılan gözlemsel çalışmalarda, BT'de belirgin iskemik penumbra gösterilmemiştir, BT'de görülen düşük atenüasyon gösteren perihematomal rim, ekstrapaze olan plazmaya ilişkilidir (59, 60).

Özellikle küçük ve orta İSK hastalarında, BT-perfüzyon kullanılarak yapılan randomize bir klinik çalışmada, İSK'nın birkaç saat içinde <140 mmHg'lik bir SKB hedefi için, erken ve yoğun kan basıncı düşmesine bağlı perihematomal bölgede serebral kan akımında klinik olarak anlamlı bir azalma tespit edilmedi (61). İSK'nın başlamasından sonraki 3 saat içinde ortalama 160 mmHg'lik bir SKB hedefine ulaşmak için, standart nikardipin bazlı kan basıncı düşürülmesi protokolü alan 211 hastanın klinik kohort çalışmasında, en iyi klinik sonuçlar en düşük İKB değerine (<135 mmHg) sahip grupta görülmüştür (55).

İSK geçiren 80 hastaya 3 saat içerisinde intravenöz nikardipin uygulanarak kan basıncının düşürüldüğü Akut Serebral Hemorajinin Antihipertansif Tedavisi (ATA-CH) çalışmasında ve hasta popülasyonunun çoğunluğunun Çinli hastalar tarafından oluşturulduğu, İSK'nın ilk 6 saatindeki hastaların incelendiği Akut Serebral Kanamada Kan Basıncı Düşürülmesi (INTERACT1) çalışmasında İKB'nın 140 mmHg altına düşürülmesinin güvenli olduğunu tespit edildi (62-64).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### JKNS (2014)

1. Akut İSK geçiren hastalarda önerilen KB hedefleri aşağıda açıklanmıştır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**),

- a) SKB 200 mmHg veya OAB 150 mmHg üzerinde ise, devamlı intravenöz ilaç infüzyonu ile agresif kan basıncını azaltılması ve her 5 dakikada bir sık kan basıncı takibi.
  - b) SKB 180 mmHg veya OAB 130 mmHg üzerinde ise ve İKB yükselme olasılığı varsa, aralıklı veya devamlı intravenöz infüzyon ile İKB ve KB takibi.
  - c) SKB 180 mmHg veya OAB 130 mmHg ise ve İKB yüksekliği bulgusu yoksa, aralıklı veya devamlı intravenöz infüzyon (KB için 160 / 90 mmHg ve OAB için 110 mmHg) ile orta dereceli bir azalma düşünülür ve hastanın klinik olarak her 15 dakikada bir yeniden muayenesi önerilir.
2. Akut İSK geçiren hastalarında, SKB 150 ila 220 mmHg arasında ölçüldüğünde, SKB 1 saat içinde güvenli bir şekilde 140 mmHg'ye indirilebilir (**Kanıt düzeyi yüksek/Ib, Güçlü öneri/A**).

#### Genel Hasta Takibi ve Hemşirelik Bakımı

##### Öneri

1. ICH hastalarının ilk başvuru sonrası takibi ve yönetimi, bu alanda uzman hemşire ve hekimler tarafından, yoğun bakım ünitesinde veya özel inme ünitesinde yapılmalıdır. (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**)

#### Glikoz Yönetimi

##### Öneri

1. Glikoz değerleri mutlaka takip edilmelidir. Normoglisemi önerilir (65-69,76-79) (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü Öneri /I**).

#### Ateş Yönetimi

##### Öneri

1. İSK geçiren hastalarda ateş düşürülmesi için tedavi akılcıdır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri**).

**Kanıt:** Ateş yüksekliğinin, beyin hasarı deneysel modellerinde sonucu kötüleştirdiği gösterilmiştir (75,76). İSK sonrası, özellikle intraventriküler kanaması olan hastalarda ateş sık olarak görülmektedir. Hastane yatışı sonrası ilk 72 saatte hayatta kalan hastalarda, "ateş süresi", hastaların klinik sonuçları ile ilişkilidir ve bu hastalarda bağımsız prognostik faktör gibi görünmektedir (77). Ateş, kanamanın artışı ile ilişkili olabilir, ancak neden-sonuç ilişkisi belirsizdir (78). Bu veriler, İSK hastalarında ateş tedavisi için bir gerekçe oluşturmaya rağmen, normoterminin hastaların sonuçlarına faydalı olduğu açıkça gösterilmemiştir (74,79). Hayvan ve insan

çalışmalarında, terapötik soğutmanın, perihematomal ödemi azaltabileceği öne sürülmüştür (80-82). Ancak İSK hastalarında, hafif düzeyde hipotermi tedavisi ile ilgili araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (82).

#### Epilepsi ve Antiepileptik İlaçlar

##### Öneriler

1. Klinik nöbetler antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).
2. EEG üzerinde elektrografik nöbet geçirdiği tespit edilen mental durum değişikliği olan hastalar antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü Öneri /I**).
3. Beyin hasarı derecesi ile orantılı olmayan mental durum kötüleşmesi olan İSK hastalarında sürekli EEG monitörizasyonu önerilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri /IIa**).
4. Profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/III**).

**Kanıtlar:** Erken dönem (1 hafta içinde) klinik nöbetlerin sıklığı %16' dır ve çoğunlukla semptomların hemen başlangıcında veya hemen sonrasında meydana gelirler (83, 84).

İSK' ların kortikal tutulumu erken klinik nöbetler için en önemli risk faktörüdür (83-85). Büyük tek merkezli bir çalışmada, profilaktik antiepileptik ilaçlar, lobar İSK' dan sonra klinik nöbet sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (86). Ancak, prospektif ve popülasyona yönelik çalışmalarda, klinik nöbetler ile nörolojik sonuç veya mortalite arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (84, 85, 87-89). Bazı yayınlarda İSK hastalarının çoğu profilaktik antiepileptik tedavi almasına rağmen, kohortların %28 ile %31'inde elektrografik nöbetleri olduğu bildirilmektedir (85-88). EEG üzerinde tespit edilen subklinik nöbetlerin klinik etkisi belirsizdir.

Çoğu çalışmada, İSK geçiren hastalarda profilaktik antiepileptik ilaç (özellikle fenitoin) kullanımının artmış mortalite ve morbidite ilişkili olduğunu düşündürmektedir (89, 90). Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, İSK gelişiminden 5 gün sonra hayatta kalanlarda antiepileptik ilaçlar ile klinik hasta sonuçları arasında bir ilişki bulunamamıştır (91, 92). Valproik asit ile yapılan 1 aylık profilaktik tedavinin randomize çalışmasında, 1 yıllık takiplerde (nöbet grubunda %19.5, plasebo grubunda %22.2; p=0.8) nöbet sıklığında azalma görülmemiştir (92). Bu nedenle, profilaktik antikonvülsan ilaçların faydalı olduğu gösterilememiştir.



Mental durum değişikliği olan hastalarda klinik veya elektrografik nöbetler, antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Beyin hasarı derecesine göre orantısız olan mental durum kötüleşmesi olan İSK hastalarında devamlı EEG monitörizasyonu düşünülmelidir.

Epilepsi, İSK geçiren genç hastalarda (18-50 yaş) %10 oranında görülür. İnme sonrası epilepsi riski yaşlı hastalarda daha az olabilir. Epilepsi için risk faktörleri arasında; inme şiddeti, kortikal yerleşimli kanama odağı ve ilk nöbetin geç dönemde ortaya çıkması yer alır (93, 94). Antiepileptik ilaçların erken kullanımının lezyonla ilişkili epilepsiyi önleyeceğini gösteren veri yoktur.

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### JKNS (2014)

1. Klinik nöbetler, uygun antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/Ib, Güçlü öneri/A**).
2. Hastanın mental durumu, beyin hasarı derecesi ile orantılı olmaksızın gerilemesi durumunda, elektrografik nöbet olasılığını dışlamak için EEG izlemesi (sürekli EEG, tercihen) gereklidir. EEG üzerinde elektrografik nöbet geçirdiği tespit edilen hastalar, antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Güçlü öneri/B**).
3. Antiepileptik ilaçların profilaktik kullanımı, nöbet riski ve antiepileptik ilaçların potansiyel zararlı etkilerine bağlı olarak kişiselleştirilmelidir. Tüm hastalarda nöbet riski düşünülmeden antiepileptik ilaçların kullanılması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi orta/IIa, Orta derece öneri/B**).

### Tıbbi Komplikasyonların Yönetimi:

#### Öneriler

1. Tüm hastalarda pnömoni riskini azaltmak için oral alıma başlanmadan önce disfaji için bir tarama uygulamaya uygulanmalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).
2. İSK sonrası, miyokard iskemisi veya infarktüs araştırılması için, elektrokardiyogram ve kardiyak enzimlerle sistematik tarama yapılması akılcıdır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).

### İntrakraniyal Basınç Takip ve Tedavisi

#### Öneriler

1. Bilinç gerilemesi olan ve hidrosefali tespit edilen hastalarda ventriküler drenaj uygulaması akılcıdır. (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

2. GCS skoru 8 ve altında olan, klinik olarak transtentoryal herniasyon gözlenen hastalar veya radyolojide anlamlı düzeyde IVH/ hidrosefali olan hastalar, intrakraniyal basınç (İKB) takip ve tedavisi için düşünülebilir. Serebral otoregülasyon sağlanması için, serebral perfüzyon basıncının (SPB) 50-70 mmHg değerleri arasında tutulması akılcı olabilir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
3. İSK' da intrakraniyal basınç artışının tedavisinde kortikosteroidler uygulanmamalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri**).

**Kanıt:** İSK geçiren hastalarda kafa içi basınç yüksekliğinin sıklığı ve tedavisi ile ilgili veriler kısıtlıdır (95-98). İSK geçiren 243 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında, İKB monitörizasyonu yapılan 57 hastanın 40'ında (%70) en az 40'ında (% 70) en az 1 kez intrakraniyal hipertansiyon (ICP> 20 mmHg olarak tanımlanır) dönemi görülmüştür (98). İntraventriküler kanama (İVK) ve İSK' sı 30 mm<sup>3</sup>' ten az olan 100 hastada intraventriküler tromboliz üzerine yapılan randomize bir çalışmada, 14 hastada ventriküler kateter takılması sırasında ICP 20 mmHg üzerinde olduğu gözlenmiştir (97). Genel olarak bu hastalarda, izleme ve ventriküler drenaj sırasında İKB yüksekliği sık olarak görülmedi. İSK geçiren bazı hastalarda diferansiyel basınç gradyanları için kanıtlar vardır, yani İKB kanama ve çevresindeki bölgede yükselebilir, ancak uzak bölgelerde basınç artışı görülmeyebilir (99). Çünkü İKB artışının sık rastlanılan nedenleri İVK sonrası gelişen hidrosefali veya kanamanın kitle etkisi (veya çevresindeki ödem) dir. Küçük kanamalı ve sınırlı İVK'sı olan hastalar genellikle İKB düşürmek için tedavi gerektirmez. İKB artışı, genç hastalarda ve supratentoryal İSK' sı olan hastalarda daha yaygın olabilir (98). Hidrosefali, akut İSK' da kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir (100-102). Takip verileri olan 902 hastanın değerlendirildiği Uluslararası İntraserebral Cerrahi (STICH) randomize çalışmasında, hastaların 377'sinde İVK görülmüş ve bunların 208'inde hidrosefali (tüm hastaların %23'ü, İVK geçirenlerin %55'i) tespit edilmiştir.

İKB, beyin parankimine veya ventriküllere yerleştirilen cihazlar ile ölçülür. Fiber optik teknolojisi her iki cihazda da kullanılabilir. Lateral ventriküle yerleştirilen bir ventriküler kateter (VK), beyin omurilik sıvısının (BOS) drenajına izin verir, bu da İKB' yi azaltmaya yardımcı olabilir. Beyin parankimine yerleştirilen parankimal kateter ile BOS drenajının sağlanamasa da, İKB izlemi yapılabilir. İKB monitörleriyle ilişkili riskler arasında enfeksiyon ve intrakraniyel kanama bulunur. VK' lerin kanama veya enfeksiyon riskinin, parankimal kateterlere göre daha yüksek olduğu düşünülse de, bu oranlara ilişkin veriler, İSK hastalarından değil, travmatik beyin ya-



ralanması veya anevrizmal subaraknoid kanaması olan hastalardan elde edilmektedir. 108 intraparenkimal cihazın yerleştirildiği bir çalışmada enfeksiyon oranı %2.9 ve intrakraniyal kanama oranı %2.1 (koagülopatili hastalarda %15.3) olarak tespit edilmiştir (103). İntraventriküler tromboliz çalışmasının plasebo kolunda yer alan 22 hastanın (%9) ikisinde ventrikülit gelişmiştir, ancak bu hastalarda enfeksiyon riskini artıran multipl intratekal enjeksiyonlar uygulanmasıdır (97). İntrakraniyel basınç monitörizasyonu için bir uygulama yapılmadan önce hastanın pıhtılaşma durumu değerlendirilmelidir. Antitrombolitik ajan kullanım öyküsü, işlemden önce trombosit transfüzyonunu gerektirebilirken, warfarin kullanımı olan hastalarda, işlem öncesi koagülopatinin düzeltilmesi gerekebilir. VK veya parankimal kateter cihazı kullanılması konusunda karar verirken, hidrosefali veya artmış İKB tedavisi amacıyla BOS drenajına gerek olup olmadığına bakılmalıdır.

İSK geçiren hastalarda, İKB' nin takip ve tedavi endikasyonlarıyla ilgili sınırlı veriler nedeniyle, artmış İKB' nin yönetim prensipleri genellikle travmatik beyin hasarı için geçerli olanlardan genelleştirilir; Kılavuzlarda, GKS 3 ve 8 arasında olan hastalarda, otoregülasyonun sağlanması amacıyla İKB'nin 20 mmHg altında ve SPB' nin 50 ile 70 mmHg değerleri arasında tutulması önerilmektedir (104-106).

Artmış İKB tedavi yöntemleri de, genellikle travmatik beyin yaralanması kılavuzları baz alınarak belirlenir. Temel prensipler arasında, yatağın baş kısmının 30 °'ye yükseltilmesi, hafif sedasyon kullanımı ve servikal damarları daraltabilecek endotrakeal tüp bağlarından kaçınma yer alır (107). Akut İKB yükselmelerinde mannitol veya hipertonic salin kullanılabilir, hipertonic salin daha etkili olabilir (108). Hidrosefali veya ventriküler tuzalanmasına bağlı BOS çıkım yolu obstrüksiyonu olan hastalarda BOS drenajı düşünülmelidir. Hematomun boşaltılması ve dekompresif kraniotomi (DK), İKB artışının tedavisi için seçeneklerdir. Salvaj terapiler arasında barbitürat koması veya hafif hipotermi bulunabilir. Tedavide kortikosteroidler kullanılmamalıdır, çünkü bunlar İSK' da etkili değildir ve hatta komplikasyonları artırır (109).

Küçük vaka serili çalışmalarda, İSK'lı hastalarda beyin doku oksijeni ve serebral mikrodializ monitörizasyonunun kullanımı tanımlanmıştır (110-112). Az sayıda hasta ve sınırlı verileri nedeniyle, şu anda bu teknolojilerin kullanımı ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

## Diğer Rehberlerin Önerileri

### JKNS (2014)

1. Akut İSK geçiren hastaların yoğun bakım ünitesinde İKB ve KB' nin takibi ve olası mekanik ventilasyon veya entübasyon ihtiyacı için tedavi edilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).
2. GCS, skoru 8 ve altında olan, klinik transtentoryal herniasyon bulgusu olan hastalar veya önemli İVK veya hidrosefali olan hastalar İKB takibi ve tedavisi için düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).
3. Bilinç düzeyi düşük olan hastalarda hidrosefali tedavisi için ventriküler drenaj akılcıdır (**Kanıt düzeyi düşük/III, Orta derece öneri/B**).
4. Yüksek İKB' yi kontrol etmek için kademeli bir tedavi düşünülmelidir. Hastanın başı yaklaşık 30 ° yükseltilmelidir. Ağrı ve / veya stabil olmayan durumda olan hastalarda analjezik ve / veya yatıştırıcıların sınırlı kullanımı düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf Öneri /C**).
5. Daha agresif İKB kontrolü için, mannitol ve hipertonic salin solüsyonu, nöromusküler blokaj, hiperventilasyon veya terapötik hipotermi kullanımı denenebilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf Öneri /C**).

## ■ İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (İVK)

### Öneriler

1. İVK'de rtPA'nın intraventriküler uygulaması oldukça düşük bir komplikasyon oranına sahip gibi görünse de, bu tedavinin etkinliği ve güvenliği belirsizdir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
2. İVK'nın tedavisinde, endoskopik tedavinin etkinliği belirsizdir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**).

**Kanıt:** İVK, spontan İSK geçiren hastaların yaklaşık %45'inde görülür ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili bağımsız bir risk faktördür (113-115). İSK ile ilişkili İVK' nin değerlendirildiği 13 çalışma incelendiğinde, ölüm riskinin İVK olmayan hastalarda %20 olduğu görülürken, İVK görülen hastalarda bu oran %51' lere çıkmaktadır (116). İVK primer ortaya çıkabildiği gibi, ventriküllere yakın bölgelerin yayılımı sonucu sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir. Çoğu İVK sekonder olarak gelişir ve bazal ganglionlar / talamusu içeren hipertansif kanamalarla ilişkilidir (114, 117). Bir VK'nin yerleştirilmesi teorik olarak kan ve BOS' un ventriküllerden drenajına yardımcı olması beklenirken, sadece VK kullanımı kateter açıklığının korunmasındaki güçlükler ve intravent-

riküler kanın yavaş drenajı nedeniyle beklenen etkiyi sağlayamayabilir (101). Bu nedenle, İVK gelişmesi durumunda VK yerleştirilmesine ek olarak trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili son dönemde çalışmalar yapılmaktadır.

Hayvan deneyleri ve klinik serilerinin incelendiği çalışmalarda, ürokinaz, streptokinaz ve rekombinant doku tipi plazminojen aktivatör (rtPA) dâhil olmak üzere fibrinolitik ajanların, İVK gelişen hastalarda intraventriküler olarak uygulanmasının kan klirensini ve pıhtı lizisini hızlandırarak morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir (118-126). Ventriküler ürokinaz ile tedavi edilen primer İSK gelişen hastaların %88' inin primer İVK olduğu gözlenen bir retrospektif bir çalışmada, mortalite %50 (21 hasta) ve ventrikülit %26 (11 hasta) oranında gözlemlendi. İntraventriküler rtPA ile tedavi edilen 48 İVK hastası (% 40' ı İSK nedeniyle gelişen) ile sadece VK ile tedavi edilen 49 kontrol hastası karşılaştırıldı (119). rtPA ile tedavi edilen grupta, mortalite %30'dan %10'a düşerken, rtPA grubundaki 2 hastada ventrikülit tespit edilmiştir. Küçük bir prospektif çalışmada, İVK gelişen ve İSK hacmi 30 mm<sup>3</sup> altında olan 16 hasta, sadece VK yerleştirilen veya VK yerleştirilen ve ürokinaz uygulanan hastalar olarak randomize edilmiştir. 214 İVK klerensinin ürokinaz ile tedavi edilen grupta daha hızlı olduğu görülmüştür. Mortalite oranlarının 6 aylık takiplerde VK yerleştirilen ve ürokinaz uygulanan grupta %14 ve sadece VK yerleştirilen grupta %44 olduğu gözlenmiştir (p = 0.22), ancak kalıcı şant ihtiyacı veya ventrikülit gelişimi açısından hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. + randomize çalışma ve 8 gözlem çalışmasının derlendiği bir meta-analizde, sadece VK ile tedavi edilen (n = 149) ve VK ile birlikte fibrinolizis uygulanan (n = 167) hastalar karşılaştırıldığında, mortalite oranının %47' den %23' e düştüğü gözlenmiştir (OR, 0.32; %95 CI, 0.19 - 0.52) 209 Sadece intraventriküler fibrinolitik ajanlar ve sadece VK yerleştirilmesi ile tedavi edilen hasta grupları arasında komplikasyonlar veya kalıcı şant gereksinimi açısından fark tespit edilmemiştir. rtPA ile yapılan çalışmalarda, her 8 veya 12 saatte bir, 1 ile 4 mg arasında değişen çeşitli doz rejimleri uygulanmıştır (97, 127-130).

Intraventriküler fibrinolizis ile ilgili bugüne kadarki en büyük çalışma CLEAR-IVH çalışmasıdır (Pıhtı Lizisi: İVK'nın Hızlandırılmış Çözünürlüğünün Değerlendirilmesi) (129-131). CLEAR-IVH, 30 mm<sup>3</sup> altı hacimlerde İSK geçiren hastalarda, İVK gelişen 100 hastayı (22 plasebo, 78 rtPA) içermiştir (131). Genel olarak, rtPA uygulanan hastaların 3' ünde (%4), plasebo hasta grubunun ise 2' sinde (%9) hastada bakteriyel ventrikülit görülmüştür. rtPA ile tedavi edilen hastalarda, anlamlı olarak daha düşük kafa içi basınç düzeyleri, daha az VK değiştirilme ihtiyacı ve anlamlı derecede daha kısa

VK süresi tespit edilmiştir. rtPA uygulanan hastaların 9' unda (%12) ve plasebo grupta 1 hastada (%5; p=0.33) semptomatik tekrar kanama gözlenmiştir. Plasebo hasta grubunun %14' ünde ve rtPA uygulanan hasta grubunun %6' sında kalıcı şant gereksinimi olduğu gösterilmiştir (p=0.27). Ortalama 30 günlük modifiye Rankin skala skoru her iki grupta 5, mortalite %19 bulunmuştur ve plasebo grup ile rtPA uygulanan grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Faz 3 randomize CLEAR III çalışması hâlen devam etmektedir.

Son dönemde İVK gelişen hastalarda endoskopik kanama boşaltılması ve ventrikülostomi gibi alternatif uygulamalar rapor edilmektedir (132-135). İSK sonrası gelişen sekonder İVK hastalarında, İVK' nın endoskopik olarak boşaltılarak tedavi edildiği 48 hasta ile, daha önceden sadece VK uygulanarak tedavi edilen 48 hasta karşılaştırıldığında, ilk grupta kalıcı BOS diversiyonu ihtiyacı %17 iken, 2. grupta %50 olarak bulunmuştur. Modifiye Rankin ölçeğindeki sonuçların da benzer olduğu gözlenmiştir. Primer İSK sonrası gelişen İVK hastalarında, VK uygulanarak tedavi edilen hastalar ile kanamanın endoskopik olarak boşaltıldığı hasta gruplarını karşılaştıran iki randomize çalışma bildirilmiştir. Çalışmaların birinde, her iki tedavi grubunda da ürokinaz kullanılmıştır (135). VK ile tedavi edilen 44 hasta ile endoskopi ile tedavi edilen 46 hasta karşılaştırıldığında, hasta grupları arasında mortalitenin önemli ölçüde farklı olmadığı gözlenmiştir. Başka bir çalışma da, endoskopi ile 2. ayda GKS skorlarında iyileşme olduğu sonucunu bildirmiştir ancak bu çalışmada kalıcı BOS diversiyon oranı bildirilmemiştir. İVK için bildirilen diğer yönetim stratejileri arasında, erken ventriküloperitoneal şant, endoskopik üçüncü ventrikülostomi veya lomber drenaj yer alır (136, 137). İVK gelişimi sonrası VK yerleştirilmesi ile birlikte lomber drenaj uygulanan 16 hasta ile, tek başına VK yerleştirilerek tedavi edilen 39 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, VK ile birlikte lomber drenaj uygulanarak tedavi edilen hasta grubunun ortalama BOS drenaj süresi daha uzun bulunmuş olsa da, kalıcı BOS diversiyon gereksinimlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (97).

## ■ İSK'NIN CERRAHİ TEDAVİSİ

### Öneriler

1. Nörolojik olarak kötüleşen veya beyinsapı kompresyonu ve/veya ventriküler obsrüksiyon nedeniyle hidrosefali gelişen serebellar kanaması olan hastalarda, kanamanın en kısa zamanda cerrahi olarak boşaltılması önerilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I**). Bu hastalarda kanamanın cerrahi olarak boşaltılması yerine, ilk tedavi olarak ventriküler drenaj uygulanması önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf Öneri /III**).

- Supratentoryal İSK geçiren hastaların çoğunda cerrahinin yararı kesin olarak belirlenememiştir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**). Özel istisnalar ve potansiyel alt grup düşünceleri aşağıda 3 ila 6 numaralı önerilerde özetlenmiştir.
- Erken hematoma boşaltılması prensibi, hastalar kötüleştğinde hematomun boşaltılması prensibine kıyasla, açıkça daha yararlı değildir (**Kanıt düzeyi orta, Zayıf öneri**). Yüzeye 1cm ya da daha yakın ve 30cc ve üzerindeki lobar hematomlarda, standard kraniotomi ile hematoma boşaltılması düşünülebilir (**orta derece kanıt/B, Kabul edilebilir öneri/B**).
- Nörolojik olarak kötüleşen hastalarda supratentoryal hematomun boşaltılması, hayat kurtarıcı bir önlem olarak düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri**).
- Hematoma boşaltılması ile birlikte olsun veya olmasın uygulanan DC, komadaki hastalarda, belirgin orta hat şifti olan büyük hematomlarda veya medikal tedaviye dirençli İKB yüksekliği görülen supratentoryal İSK hastalarında mortaliteyi azaltabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).
- Trombolitik kullanılarak veya kullanılmadan, stereotaktik veya endoskopik aspirasyon ile minimal invaziv kanamanın boşaltılmasının etkinliği belirsizdir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

**Kanıt:** Spontan İSK geçiren hastaların çoğunda cerrahinin rolü tartışmalıdır. Hematomun boşaltılması için teorik gerekçe, herniasyonun önlenmesi, İKB' nin azaltılması ve hematomun çevre doku üzerindeki kitle etkisi ve kan ürünlerinin hücrel toksisitesi gibi patofizyolojik etkilerinin azaltılmasıdır. Cerrahi konservatif tedaviyle karşılaştıran randomize çalışmalar, cerrahi müdahale için belirgin bir yarar gösterememiştir. Dahası, bu çalışmaların sonuçlarının genele uygulanması sorgulanabilir, çünkü herniasyon riski altında olan hastalar muhtemelen dışlanmış ve bu konuda yapılan en geniş kapsamlı, en son yapılan çalışmalarda konservatif tedaviden cerrahi tedavi grubuna yüksek oranda hasta geçişi görülmüştür. Son kılavuzlardan bu yana, İSK geçiren hastalarda, cerrahi tedavi ile konservatif tedaviyi karşılaştıran 2 prospektif randomize çalışma ve 3 meta-analiz tamamlanmıştır (138-141). Diğer bazı çalışmalarda kraniyotomi ile minimal invaziv yaklaşımlar karşılaştırılmıştır. Ek olarak, yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmalar, İSK sonrası gelişen İKB yüksekliklerinde kraniyektomi için yeni bir rol önermiştir (142-146). Mevcut öneriler, travma, anevrizma ve arteriyovenöz malformasyon gibi altta yatan yapısal lezyonların neden olduğu intrakranial kanamalar için geçerli değildir, çünkü bu hastalar tarif edilen İSK cerrahisi çalışmalarına dâhil edilmemiştir.

### Supratentoriyel Kanamalarda Kraniyotomi

Önceki çalışmalardan elde edilen net olmayan verilere dayanarak, nöroşirürjiyen açısından tedavi kararı konusunda belirsizliklerin olduğu durumdaki hastalarda supratentoriyel kanama için, erken cerrahinin, konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azaltıp azaltmadığını ve nörolojik sonuçları iyileştirip iyileştirmedini belirlemek için STICH çalışması yapılmıştır (147). Bu çalışmada, 27 ülkedeki 83 merkezden 1033 hasta erken cerrahi (ilk 24 saat) ve konservatif tedavi olarak iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmada birincil sonlanım noktası olarak 6 aylık sürede 8 puanlık genişletilmiş Glasgow Sonuç Ölçeği skoru olumlu bir sonuç olarak kullanılmıştır. Cerrahi gruptaki hastaların %26' sında olumlu sonuçlar gözlenirken, konservatif tedavi grubunda bu oran %24 olarak bulunmuştur. STICH çalışmasında, tedavi grupları arasında mortalite veya fonksiyonel sonuç açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Konservatif tedavi grubundaki hastaların, çalışma sırasında %26'sı daha sonrasında ameliyat edilmiştir. Alt grup analizlerinde, kortikal yüzeye 1 cm yakınlıkta ve lobar kanaması olan hastaların ameliyattan yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ek alt grup analizinde, koma tablosunda başvuran hastalarda (GCS skoru 8 ve altı) kötü klinik sonuç riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak, STICH II çalışması gerçekleştirilmiştir.

STICH II çalışması, erken cerrahinin kortikal yüzeye 1 cm yakınlıkta, İVK olmayan ve 10 ile 100 mm<sup>3</sup> hacimli yüzeyel lobar kanaması olan, bilinci açık hastalar için yararlı olup olmayacağını incelemiştir. 27 ülkeden 78 merkez çalışmaya katılmıştır. Çalışmada hastalar, erken cerrahi (randomizasyon sonrası 12 saat içinde) ile birlikte medikal tedavi ve sadece tıbbi tedavi uygulanan hastalar olarak randomize edilmiştir. Birincil sonuç, genişletilmiş Glasgow Sonuç Ölçeği skorlarının prognoza dayalı ikiye ayrılmıştır (olumlu ya da olumsuz). Erken cerrahi grubundaki hastaların %41'inde, diğer gruptaki hastalarda %38' inde olumlu sonuçlar gözlenmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (148).

Sadece kötü prognozu olan hastaları (STICH' de kullanılan spesifik bir denklemle tanımlandığı gibi) içeren bir alt grup analizinde, bu hastaların erken cerrahi ile olumlu bir sonuç alma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir; ancak, iyi prognozlu hastalar için erken cerrahinin bir avantajı görülmemiştir. Medikal tedaviye randomize edilen hastaların %21'i, hastanın nörolojik kötüleşmesi nedeniyle cerrahi gruba değiştirilmiştir. STICH II yazarları, 3366 hasta üzerinde rapor edilen cerrahi çalışmaların güncellenmiş bir meta-analizini de gerçekleştirmiştir (140). Tüm hastalar düşünüldüğünde,



cerrahi için önemli bir avantaj gösterilmiştir, ancak verilerde anlamlı bir heterojenite mevcut olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, erken hematoma boşaltılmasının iki büyük randomize çalışmada yararlı olduğu gösterilememiştir, ancak hastaların cerrahi müdahale için yüksek çaprazlama oranları, hasta dâhil edilme kriterlerinin oldukça kısıtlı olması ve STICH ile STICH II'nin erken cerrahiye odaklanması, supratentoryal İSK geçiren hastalarda bazı alt grupların cerrahiden yarar görebileceği konusuna açıklık getirememiştir.

### Posterior Fossa Kanamalarında Kraniotomi

Posterior fossanın dar yapısı nedeniyle, obstrüktif hidrocefali veya beyinsapı üzerindeki lokal kitle etkisine neden olan serebellar kanamalarda, hızla nörolojik bozulmalar meydana gelebilir. Birkaç randomize olmayan çalışmada, 3 cm üzeri serebellar kanaması olan hastaların ve beyin sapı kompresyonu veya hidrocefali ile ilişkili serebellar kanamaları olan hastalarda, cerrahi dekompresyon ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (149-152). İKB'ı, hematoma boşaltılması dışındaki, sadece VK yerleştirilmesi gibi yollarla kontrol etmeye çalışmak tavsiye edilmemektedir ve özellikle sisternlerde kompresyon görülen hastalarda gerçekten zararlı olabileceği için önerilmemektedir (151). Serebellar kanamanın aksine, beyinsapı kanamalarının boşaltılması birçok durumda zararlı olabilir.

### İSK' da Kraniotomi

İSK geçiren hastalarda, DC' nin klinik sonuçları iyileştirme potansiyeli iyi araştırılmamıştır. İlk STICH çalışmasının sonuçlarına dayanarak, birkaç yazar, İSK ile ilişkili yüksek İKB ve kitle etkisi olan seçilmiş hastalar için, dekompressif kraniotomi (DK) uygulanması sonrası klinik sonuçların iyileştirilebileceğini öne sürmüştür (144, 146, 153). Bu çalışmalarda hastalar, komada (GKS skoru 8 altı) ve belirgin orta hat şifti olanlar, büyük hematomlar veya medikal tedavi ile yanıt alınamayan İKB yüksekliği olanlardır. Hematom boşaltılmadan DK uygulanan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, ortalama hematoma hacmi 61.3 mm<sup>3</sup> ve preoperatif ortalama GKS skoru 8 olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda ölen hasta sayısı 3 iken, kontrol grubunda ölü sayısı 8 idi, çalışma grubundaki 9 hastanın sonuçları iyi klinik sonuç olarak tespit edildi (144, 146). Hem putaminal hem de lobar hematomlarda, DK ile birlikte hematoma boşaltılmasının uygulandığı retrospektif bir çalışmada, putaminal kanaması olan hastaların orta hat şiftinde daha fazla azalma ve eşleşen kontrol hastalarına göre daha iyi klinik sonuçlara eğilim olduğu bulunmuştur (153). Spontan İSK sonrası DK uygulanan hastaların sistematik derlemede, DK ile birlikte hematoma boşaltılmasının gü-

venli olabileceği ve klinik sonuçları iyileştirebileceği öne sürülmüştür (154).

### İSK' nın Minimal İnvaziv Cerrahi ile Boşaltılması

Son zamanlarda yapılan bazı randomize çalışmalar minimal invaziv aspirasyonu standart kraniotomi ile karşılaştırmış ve minimal invaziv yaklaşımlarla daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur (139, 143, 155-158).

12 klinik çalışmanın incelendiği bir meta-analiz, minimal invaziv yaklaşımların kraniotomiye göre daha üstün olduğunu öne sürmüştür, ancak bu analizle metodolojik konular ile ilgili eksiklikler olduğu düşünülmüştür (141, 159). Yakın zamanda yapılan 465 hastanın incelendiği randomize bir çalışmada, bazal gangliyon kanamalarının (25-40 mm<sup>3</sup>) iğne aspirasyonu uygulaması sadece medikal tedavi ile karşılaştırıldı. Mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen, aspirasyon grubunda 3 aylık nörolojik sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (139). Minimal İnvaziv Cerrahi ve Rekombinant Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü İSK Boşaltılması Çalışması II (MISTIE II), minimal invaziv cerrahi ile birlikte rtPA uygulanmasının güvenliğini araştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada medikal tedavi uygulanan 39 hasta ile cerrahi uygulanan 79 hasta karşılaştırılmış ve hematoma boşaltılması uygulanan grupta daha iyi klinik sonuçlara eğilim ile perihematoma ödeme önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (143). Minimal invaziv hematoma boşaltılmasının (MISTIE III) randomize faz 3 klinik çalışması hâlen devam etmektedir.

### Ameliyat Zamanlaması

İSK için cerrahi zamanlama tartışmalıdır. Şimdiye kadar yapılan randomize prospektif çalışmalarda, semptomlar başladıktan sonra 4 ile 96 saat arasında değişen geniş bir cerrahi zaman aralığı rapor edilmiştir (138, 147, 160, 161). STICH II'deki hastaların alt grup analizlerinde, 21 saat içerisinde ameliyat edilen hastalar için daha iyi sonuca klinik sonuçlara eğilim olduğu gösterilmiştir. İSK' ların incelendiği 8 cerrahi çalışmada yer alan 2186 hastanın meta-analizinde, kanama sonrası 8 saat içinde uygulanan cerrahinin klinik sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir (162). 24 hastanın incelendiği bir çalışmada, çok erken kraniotomi (4 saat içerisinde), tekrar kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (163).

### Diğer Rehberlerin Önerileri

#### JKNS (2014)

1. Hematomun kitle etkisine bağlı bilinç gerilemesi durumunda, erken kraniotomi düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf Öneri/C**).



2. GKS 9-12 olan, yüzeyden 1 cm içerde yer alan bir lobar kanama için kraniotomi düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi orta/IIB, Orta derece öneri/B**).
3. GKS skoru 9 veya daha fazla olan, hematoma hacmi 25 ile 40 mL arasında olan ve semptomların başlamasından itibaren 72 saat geçmemiş supratentorial İSK'lerde, hematomun boşaltılması için minimal invaziv cerrahi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIB, Orta derece öneri/B**).
4. Maksimal çapı 3 cm veya daha büyük olan veya beyinsapı kompresyonu veya hidrosefali düşündüren semptomları olan serebellar kanamalarda kraniyotomi önerilir (**Kanıt düzeyi orta/IIB, Orta derece öneri/B**).
5. İVK'lar için ventriküler ponksiyon yoluyla tromboliz düşünülebilir (**Kanıt düzeyi düşük/IV, Zayıf Öneri /C**).

#### Klinik Sonuçların Tahmini ve Teknolojik Desteğin Geri Çekilmesi

##### Öneri

1. İSK başlamasından itibaren, DNAR (do not attempt resuscitation/desteğin çekilmesi) kararı en az iki tam gün yatış süresi ertelenerek, hastaya agresif bakım önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**). Önceden DNAR kararı verilmişse, bu hastalar öneriye dâhil değildir. DNAR durumu, aksi açıkça belirtilmedikçe uygun medikal ve cerrahi müdahaleleri sınırlandırmamalıdır.

**Kanıt Açıklama:** Gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalar, akut İSK sonrası klinik sonuçlarla ilişkili çok çeşitli faktörler tanımlamıştır; bu faktörlerin tanımlanması mortalite ve fonksiyonel sonuçları öngörmek için yeni modellerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu tahmin modelleri, GKS veya NIHSS skoru, yaş, hematoma hacmi, yeri, İVK varlığı ve miktarı gibi bireysel hasta özelliklerini içerir (9, 164-172). Bu tahmin modellerinin hiçbirisi, DNAR (do not attempt resuscitation) ve teknolojik desteğin çekilmesi gibi bakım sınırlamalarının etkisini hesaba katılmamaktadır.

İSK sonrası genellikle doktorlar, hastalar ve aileler tarafından prognoz bilinmek istenir, ancak mevcut prognostik modeller bakım sınırlama kararları konusunda önyargılıdır. Bu nedenle sağlık çalışanları, özellikle prognozu belirlemenin amacı, teknolojik desteğin çekilmesi veya DNAR kararı vermek ise, İSK sonrası kesin tahminler sunma konusunda dikkatli olmalıdırlar (173). Bu nedenle, bu tür bir kararın verilmemesi konusunda herhangi bir şüphe taşıyan hastalarda, agresif, rehber uyumlu tedavi önerilmektedir (174-177).

#### İSK' da Rekürrensin Önlenmesi

##### Öneriler

1. Hastaların İSK'sının rekürrens riskini tanımlarken, bu değerlendirme, hastalığın yönetimi kararlarını etkileyebilir. İSK rekürrensi için aşağıdaki risk faktörlerini dikkate almak akılcıdır (1) ilk İSK' nin lobar yeri; (2) ileri yaş; (3) Gradient Echo MRG'de mikrokanaama odaklarının varlığı ve sayısı; (4) devam eden antikoagülasyon; ve (5) apolipoprotein E ε2 veya ε4 alellerinin varlığı (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
2. Kan basıncı tüm İSK hastalarında kontrol edilmelidir (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü Öneri/I**). Kan basıncını kontrol etmek için alınması gereken önlemler, İSK başlangıcından hemen sonra uygulanmaya başlamalıdır (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü Öneri**). Uzun dönem hedef olarak, KB 140/90 mmHg altında değerleri akılcıdır (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
3. Günde 2 içecekten fazla alkol, tütün kullanımı, yasadışı uyuşturucu kullanımından kaçınmak ve obstrüktif uyku apnesinin tedavisi de dâhil olmak üzere, yaşam tarzı değişiklikleri yararlı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
4. Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon tedavisi için varfarin ile uzun süreli antikoagülasyondan kaçınılması, nispeten yüksek nöks riski oluşturan varfarin ilişkili spontan lobar İSK' lardan sonra önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
5. Lobar olmayan İSK' lardan sonra antikoagülasyon ve herhangi bir İSK sonrası antiplatelet monoterapi, özellikle bu ajanlar için güçlü endikasyonlar olduğunda düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIB**).
6. Antikoagülanla ilişkili İSK sonrası oral antikoagülasyona devam etmek için en uygun zaman belirsizdir. Mekanik kalp kapakçığı olmayan hastalarda en az 4 hafta boyunca oral antikoagülasyondan kaçınma, İSK için rekürrens riskini azaltabilir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri**). Endikasyonu varsa, optimal zamanlama belirsiz olmasına rağmen, aspirin monoterapisine İSK' dan günler sonra yeniden başlanabilir (**Kanıt düzeyi zayıf, Zayıf öneri**).
7. Atriyal fibrilasyonu ve geçirilmiş İSK öyküsü olan hastalarda, dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban'ın yararlılığı belirsizdir (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).

8. İSK hastalarında statin kullanımına ilişkin kısıtlamalar hakkında yeterli veri yoktur (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf Öneri / Telkin**).

**Kanıt açıklama:** İSK geçiren hastalar, rekürrens ve diğer majör vasküler hastalıklar açısından yüksek risk altındadır. İSK rekürrensini kümülatif riski yılda %1 ile %5 arasındadır (178-180). Tekrarlayan İnmelere Karşı Perindopril Koruması (PROGRESS) çalışmasında, daha önceden İSK geçiren hastaların, ilk defa İSK geçiren hastalara göre, İSK rekürrensi için risk oranı (HR) 6.60 (% 95 CI, 4.50-9.68) olarak bulunmuştur (179). İSK rekürrensi riski, ilk on yılda en yüksek olmasına rağmen, devam eden risk, özellikle lobar İSK hastalarında yıllarca devam edebilir (6, 180). Hipertansiyon, ileri yaş ve ilk kanamanın yeri İSK rekürrensi için önemli risk faktörleridir (181). Yaşlılarda artan risk, daha yüksek serebral amiloid anjiyopati (SAA) sıklığına ve biriken komorbiditeler sonucu, anti-trombotik ilaçların kullanımının artmasına bağlanmaktadır. SAA, özellikle lobar yerleşimli rekürren İSK için bilinen bir risk faktörüdür (181,182). Apolipoprotein E ε2 veya ε4 alellerinin taşıyıcıları, geçirilmiş İSK öyküsü olan hastalar ve gradyan eko MRG' de daha fazla sayıda mikro kanama odakları (özellikle lobar yerleşimli mikrokanamalar) olan hastalar İSK rekürrensi için daha yüksek risk altında gibi görünmektedir (182-185). Beyazlarda, ilk veya rekürren kanamaların çoğu lobar olma eğilimindeyken, derin kanamalar Asyalılarda daha yaygındır (186). Özellikle İSK' lar ile ortak bir patogenezi paylaşan küçük damar "laküner" iskemik inme öyküsü de, İSK rekürrensinde öngörü açısından yararlı olabilir (187, 188).

Küçük Subkortikal İnmelerin İkincil Önlenmesi (SPS3) çalışmasının sonuçlarına, "daha yoğun" kan basıncı düşürmenin en büyük faydasının, küçük damar inme hastalığı saptanmış hastalarda İSK' nın önlenmesi olduğu gösterilmiştir. Hedef SKB' nin 130 mmHg altına düşürülmesinin İSK riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (183, 189-192). Kan basıncının değişkenliği, obstrüktif uyku apnesi varlığı, obezite ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri gibi diğer faktörler de İSK rekürrensine etkisi ile ilgili sistematik verilerin olmamasına rağmen dikkate alınmalıdır (193, 194). Sık alkol kullanımı (günde 2 üzeri içecek) ve yasadışı uyuşturucu kullanımı yüksek kan basıncı ve İSK gelişimi ile bağlantılıdır ve İSK hastalarında kaçınılmalıdır. Tütün kullanımı da artmış İSK riski ile ilişkilidir ve kesilmelidir (195-201).

Nüksü önlemek için İSK gelişim sonrası kan basıncını düşürmeye başlatmak için en uygun zamanlama bilinmemektedir. INTERACT2'de, SKB' nın birkaç saat içinde hızlı bir şekilde 140 mmHg altına düşürülmesi güvenlidir, bu da bu tedavinin, İSK başlangıcından iti-

baren mümkün olan en kısa sürede güvenli bir şekilde başlatılabileceğini gösterir.

Yaşlanan bir popülasyonda antikoagülan ajanların artan kullanımı, artmış İSK riski ve nüksü ile ilişkilidir (202). Varfarinine yeniden başlanmasından sonra İSK rekürrensi ve mortalite riski ile ilgili popülasyon temelli prospektif veriler konusunda yetersizlik mevcuttur. Kanada İnme Ağı verilerinde, varfarinle ilişkili İSK tespit edilen 284 hastalık kohort çalışmasında, hastanede warfarini yeniden başlanan hastalarda, mortalite oranları daha düşüktü: 30 günde %54.4'e karşılık %31.9 ( $p<0.001$ ) ve 1 yılda %48.1 e karşılık %61 ( $p= 0.04$ ) olarak gözlenmiştir ve kanama oranları artış göstermemiştir (203). Varfarin ile ilişkili İSK gelişen 234 hastanın incelendiği, 2869 hastanın retrospektif bir kohort çalışmasında, 69 haftalık medyan takip süresinde, warfarin kullanımı olan hastalarda, İSK gelişim risk oranı 5,6 olarak bulunmuştur (204). Varfarin ile ilişkili İSK gelişen 48 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, tekrar varfarin başlanan 23 hastanın 1'inde İSK rekürrensi ve 2'sinde travmatik intrakraniyal kanama gelişirken, warfarini yeniden başlanmayan hastaların hiçbirinde intrakraniyal kanama görülmedi. Ancak, yeniden tedavi başlanmayan gruptaki 5 hastada tromboembolik komplikasyon (2 inme) gelişirken warfarini yeniden başlanan grupta tromboembolik komplikasyon gözlenmemiştir (205). SAA, yaşlılarda varfarin ilişkili lobar İSK' nin önemli bir nedenidir. Mikrokanama odaklarının varlığı, konuyla ilgili prospektif veri olmamasına rağmen varfarin kullanan hastalarda İSK rekürrens riskini artırabilir. İSK, iskemik inme veya geçici iskemik atak hastalarının veri analizinde, mikro kanamalar, varfarin kullananlarda, varfarin kullanmayan hastalara göre daha sık olarak bulunmuştur (OR, 2.7; % 95 CI, 1.6-4.4;  $p<0.001$ ). Mikro kanama odaklarının varlığı daha sonraki İSK riski ile ilişkili bulunmuştur. (OR, 12.1; % 95 CI, 3.4-42.5;  $p<0.001$ ) (206).

İSK sonrası antikoagülasyonun yeniden başlamasının gerekli olduğu durumlarda, tedavinin başlanması için en uygun zamanlama belirsizdir ve karar vermek için herhangi bir randomize çalışma verisi mevcut değildir. Antikoagülanla ilişkili İSK gelişen hastalarda yapılan birkaç gözlemsel çalışma, antikoagülasyon tedavisinin devam etmediği durumlarda düşük kardiyembolik olay oranları veya İSK rekürrensinde azalma tespit etmiştir (207-209), ancak sonuçlar nispeten küçük örneklem sayıları ve kısa takip süreleri ile sınırlıdır. Antikoagülasyon yaklaşık 10 hafta sonra yeniden başlatıldığında toplam iskemik ve hemorajik inme riski en az bildirilmiş ve yazarlar İSK' den sonra, antikoagülasyon için en az 1 ay tedaviye ara verilmesini önermişlerdir (204). Pratikte, tedavi başlangıcı için zamanlama antikoagülasyon endikasyonuna

bağlıdır. Protez kalp kapakçığı olan hastalarda, yüksek emboli riski nedeniyle antikoagülasyona erken başlanması gerekebilir. Antitrombolitik ilaç kullanımı ile İSK rekürrens riski ile ilgili çelişkili raporlar olmasına rağmen, özellikle lobar İSK hastalarında, antitrombolitik monoterapi veya perkütan sol atriyal apendiks kapatılması, atriyal fibrilasyonu olan bazı hastalarda varfarine daha güvenli alternatifler olabilir (210-212). Antitrombolitik ajanların hematom genişleme riskini önemli ölçüde artırmadığı görülmektedir ve bu nedenle SAA'nin neden olduğu İSK' lar da dâhil olmak üzere, İSK sonrası kullanım için genellikle güvenli gibi görünmektedir. Her ne kadar dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanın atriyal fibrilasyon hastalarında varfarinden daha düşük İSK riski taşıdığı bildirilmiş olsa da, İSK' den sonra varfarine alternatif olarak bunların yararlı olup olmadıkları konusu belirsizliğini korumaktadır (45, 46, 213).

Meta-analizlerde, aspirin kullanımının İSK insidansı ve mortalitesindeki artışlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak seçilmemiş popülasyonlardaki mutlak İSK riskinin, miyokart infarktüsü ve iskemik inmelere önlemesine göre, daha az olduğu görülmektedir (214, 215). Küçük bir gözlemsel çalışmada, antitrombolitik tedavinin İSK sonrası kullanımının yaygın olduğu ve 127 lobar kanama geçiren hastada (HR, 0.8; % 95 CI, 0.3-2.3; p = 0.73) ve 80 derin kanama geçiren hastada, İSK rekürrens riskinde bir artış ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. (HR, 1.2; % 95 CI, 0.1-14.3; p = 0.88) (216).

ISK'lı hastalarda statin kullanımına ilişkin çelişkili raporlar mevcuttur (217-221). Kolesterol Düzeylerinin Agresif Düşürülmesi ile İnmenin Önlemesi (SPARCL) çalışmasında, yüksek doz atorvastatinin tekrarlayan iskemik inmeyi azaltmada yararlı etkisi, artmış İSK riski ile dengelenmiştir. Ancak, 91588 statin ile tedavi edilen hastayı içeren 31 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, statin kullanımı ile İSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (OR, 1.08; % 95 CI, 0.88-1.32; p = 0.47); Statin tedavisi ile tüm inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite önemli ölçüde azalmıştır (219). Daha önce İSK geçiren hastalarda statin tedavisinin risklerini ve yararlarını değerlendiren Markov analizi, statin kullanımını İSK riskini artırıyorsa, özellikle lobar İSK hastalarında, statin kullanımından kaçınmayı önermiştir (220). Bu sonuçlara uygun olarak, statin kullanımı ve yaş, özellikle kortikal yerleşimli İSK hastalarında, mikrokanaama odakları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık küçük bir retrospektif çalışmada, İSK sonrası statin kullanımının devam etmesi, erken nörolojik iyileşme ve azalmış 6 aylık mortalite ile ilişkili bulunmuştur. İSK hastalarında statinlerin verilir verilmeyeceği konusu hâlen belirsizliğini korumaktadır.

## ■ REHABİLİTASYON ve İYİLEŞME

### Öneriler

1. Potansiyel olarak ciddi seyri, gelişen sakatlıkların karmaşık yapısı ve etkinlik için artan kanıtlar göz önüne alındığında, İSK' lı tüm hastaların multidisipliner rehabilitasyona erişiminin olması önerilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).
2. Rehabilitasyonun mümkün olduğunca erken başlaması, toplumda devam eden, iyileşmeyi desteklemek için iyi koordine edilmiş ("kesintisiz") hızlandırılmış hastane taburculuğu ve ev tabanlı yeniden yerleştirme programı, hasta için yararlı olabilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa**).

## ■ KAYNAKLAR

1. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
2. Kim JE, Ko SB, Kang HS, Seo DH, Park SQ, Sheen SH, et al. Clinical practice guidelines for the medical and surgical management of primary intracerebral hemorrhage in Korea. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56(3):175-87.
3. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1):1-5.
4. Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med*. 2012;19(2):133-8.
5. Lukovits TG, Goddeau RP, Jr. Critical care of patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke: update on recent evidence and international guidelines. *Chest*. 2011;139(3):694-700.
6. Bruce SS, Appelboom G, Piazza M, Hwang BY, Kellner C, Carpenter AM, et al. A comparative evaluation of existing grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):498-505.
7. Hemphill JC, 3rd, Farrant M, Neill TA, Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*. 2009;73(14):1088-94.
8. Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care*. 2013;17(6):R275.
9. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*. 2008;39(8):2304-9.



10. Wei JW, Heeley EL, Wang JG, Huang Y, Wong LK, Li Z, et al. Comparison of recovery patterns and prognostic indicators for ischemic and hemorrhagic stroke in China: the ChinaQUEST (Quality Evaluation of Stroke Care and Treatment) Registry study. *Stroke*. 2010;41(9):1877-83.
11. Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JC, 3rd. External validation of the ICH score. *Neurocrit Care*. 2004;1(1):53-60.
12. Garrett JS, Zarghouni M, Layton KF, Graybeal D, Daoud YA. Validation of clinical prediction scores in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;19(3):329-35.
13. van Asch CJ, Velthuis BK, Greving JP, van Laar PJ, Rinkel GJ, Algra A, et al. External validation of the secondary intracerebral hemorrhage score in The Netherlands. *Stroke*. 2013;44(10):2904-6.
14. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA*. 2005;293(19):2391-402.
15. Rindler RS, Allen JW, Barrow JW, Pradilla G, Barrow DL. Neuroimaging of Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2020;86(5):E414-E23.
16. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35(2):502-6.
17. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-8.
18. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7.
19. Garg R, Biller J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. *F1000Res*. 2019;8.
20. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1175-81.
21. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P, Investigators C. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(11):2993-6.
22. Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012;79(4):314-9.
23. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997;28(12):2370-5.
24. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(6):1160-6.
25. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(12):889-94.
26. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(4):1257-1262.
27. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):307-14.
28. Brouwers HB, Falcone GJ, McNamara KA, Ayres AM, Oleinik A, Schwab K, et al. CTA spot sign predicts hematoma expansion in patients with delayed presentation after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):421-8.
29. Rizos T, Dorner N, Jenetzky E, Sykora M, Mundiyanapurath S, Horstmann S, et al. Spot signs in intracerebral hemorrhage: useful for identifying patients at risk for hematoma enlargement? *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):582-9.
30. Huynh TJ, Demchuk AM, Dowlathshahi D, Gladstone DJ, Krischek O, Kiss A, et al. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PREDICT study. *Stroke*. 2013;44(4):972-977.
31. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Oleinik A, Brouwers HB, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke*. 2010;41(1):54-60.
32. Bekelis K, Desai A, Zhao W, Gibson D, Gologorsky D, Eskey C, et al. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012;117(4):761-6.
33. Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Forero NP, Falla JR, Gonzalez RG, Romero JM. Diagnostic accuracy and yield of multidetector CT angiography in the evaluation of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(6):1213-21.
34. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography "spot sign" in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(4):1177-83.
35. Nussel F, Wegmuller H, Huber P. Comparison of magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging and conventional angiography in cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology*. 1991;33(1):56-61.
36. Yoon HK, Shin HJ, Lee M, Byun HS, Na DG, Han BK. MR angiography of moyamoya disease before and after encephaloduroarteriosynangiosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):195-200.
37. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Kim WK, Lee JH. Multidetector row CT angiography in spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a prospective comparison with conventional angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(5):962-7.
38. Yeung R, Ahmad T, Aviv RI, de Tilly LN, Fox AJ, Symons SP. Comparison of CTA to DSA in determining the etiology of spontaneous ICH. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(2):176-80.



39. Romero JM, Artunduaga M, Forero NP, Delgado J, Sarfaraz K, Goldstein JN, et al. Accuracy of CT angiography for the diagnosis of vascular abnormalities causing intraparenchymal hemorrhage in young patients. *Emerg Radiol*. 2009;16(3):195-201.
40. Delgado Almandoz JE, Jagadeesan BD, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Zipfel GJ, Lee JM, et al. Independent validation of the secondary intracerebral hemorrhage score with catheter angiography and findings of emergent hematoma evacuation. *Neurosurgery*. 2012;70(1):131-40; discussion 40.
41. Kamel H, Navi BB, Hemphill JC, 3rd. A rule to identify patients who require magnetic resonance imaging after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):59-63.
42. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019;14(3):238-46.
43. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011;42(9):2431-5.
44. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116-21.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
46. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
47. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
48. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2019;23(1):206.
49. Sweidan AJ, Singh NK, Conovaloff JL, Bower M, Groysman LI, Shafie M, et al. Coagulopathy reversal in intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(1):29-33.
50. Andrews CM, Jauch EC, Hemphill JC, 3rd, Smith WS, Weingart SD. Emergency neurological life support: intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;17 Suppl 1:S37-46.
51. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri ME, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):32-8.
52. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens*. 2008;26(7):1446-1452.
53. Marcolini E, Stretz C, DeWitt KM. Intracranial Hemorrhage and Intracranial Hypertension. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(3):529-44.
54. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1277-83.
55. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44(7):1846-51.
56. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):857-64.
57. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):938-48.
58. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255(2):257-65.
59. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(7):804-10.
60. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*. 2004;35(8):1879-85.
61. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlathshahi D, Coutts SB, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*. 2013;44(3):620-6.
62. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*. 2010;67(5):570-6.
63. Arima H, Huang Y, Wang JG, Heeley E, Delcourt C, Parsons M, et al. Earlier blood pressure-lowering and greater attenuation of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT pilot phase. *Stroke*. 2012;43(8):2236-8.
64. Arima H, Anderson CS, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Neal B, et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension*. 2010;56(5):852-8.
65. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):349-53.
66. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
67. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2):90-4.
68. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2003;61(10):1351-6.

69. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Mishra S, Bhagra A, Vaidyanathan L, et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):181-6.
70. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
71. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3233-8.
72. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34(3):850-6.
73. Vespa PM. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? *Crit Care*. 2008;12(5):175.
74. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9804):1699-706.
75. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology*. 1991;75(1):130-6.
76. Takagi K. Body temperature in acute stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2154-5; author reply -5.
77. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000;54(2):354-61.
78. Rincon F, Lyden P, Mayer SA. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):45-53.
79. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfaußler B, et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke*. 2009;40(12):e657-65.
80. Fingas M, Penner M, Silasi G, Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Exp Neurol*. 2009;219(1):156-62.
81. Kollmar R, Staykov D, Dorfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):1684-9.
82. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, Dorfler A, Staykov D, Kallmuenzer B, et al. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int J Stroke*. 2012;7(2):168-72.
83. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77(20):1785-93.
84. De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011;77(20):1794-800.
85. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57(11):1617-22.
86. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*. 2002;43(10):1175-80.
87. Mullen MT, Kasner SE, Messe SR. Seizures do not increase in-hospital mortality after intracerebral hemorrhage in the nationwide inpatient sample. *Neurocrit Care*. 2013;19(1):19-24.
88. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*. 2009;110(3):403-10.
89. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia*. 2008;49(6):974-81.
90. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(12):3810-5.
91. Battey TW, Falcone GJ, Ayres AM, Schwab K, Viswanathan A, McNamara KA, et al. Confounding by indication in retrospective studies of intracerebral hemorrhage: antiepileptic treatment and mortality. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):361-6.
92. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res*. 2011;95(3):227-31.
93. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteyn L, van Dijk E, et al. Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One*. 2013;8(2):e55498.
94. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(11):1273-6.
95. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, et al. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:463-6.
96. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, et al. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):403-10.
97. Ziai WC, Melnychuk E, Thompson CB, Awad I, Lane K, Hanley DF. Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1601-8.
98. Kamel H, Hemphill JC, 3rd. Characteristics and sequelae of intracranial hypertension after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;17(2):172-6.
99. Chambers IR, Banister K, Mendelow AD. Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2001;15(2):140-1.
100. Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(7):1352-7.

101. Huttner HB, Kohrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S. Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg.* 2006;105(3):412-7.
102. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Kohrmann M, Juttler E, Orakcioglu B, et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke.* 2007;38(1):183-7.
103. Martinez-Manas RM, Santamarta D, de Campos JM, Ferrer E. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(1):82-6.
104. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S37-44.
105. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S59-64.
106. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S55-8.
107. Wolfe TJ, Torbey MT. Management of intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(6):477-85.
108. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011;39(3):554-9.
109. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 1987;316(20):1229-33.
110. Ko SB, Choi HA, Parikh G, Helbok R, Schmidt JM, Lee K, et al. Multimodality monitoring for cerebral perfusion pressure optimization in comatose patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(11):3087-92.
111. Hemphill JC, 3rd, Morabito D, Farrant M, Manley GT. Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):260-70.
112. Miller CM, Vespa PM, McArthur DL, Hirt D, Etchepare M. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduced levels of extracellular cerebral glutamate and unchanged lactate pyruvate ratios. *Neurocrit Care.* 2007;6(1):22-9.
113. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD, Investigators S. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:65-8.
114. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology.* 2008;70(11):848-52.
115. Huttner HB, Hartmann M, Kohrmann M, Neher M, Stippich C, Hahnel S, et al. Repeated digital subtraction angiography after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage? *J Neuroradiol.* 2006;33(2):87-9.
116. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2012;35(4):485-94; discussion 94-5.
117. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol.* 2003;60(1):15-21; discussion -2.
118. Castano Avila S, Corral Lozano E, Vallejo De La Cueva A, Maynar Moliner J, Martin Lopez A, Fonseca San Miguel F, et al. Intraventricular hemorrhage treated with intraventricular fibrinolysis. A 10-year experience. *Med Intensiva.* 2013;37(2):61-6.
119. Dunatov S, Antoncic I, Bralic M, Jurjevic A. Intraventricular thrombolysis with rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(5):343-8.
120. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Parish DC, Smith B, Smisson HF, Johnston KW, et al. Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J.* 2005;98(8):767-73.
121. Gaberel T, Magheru C, Parienti JJ, Huttner HB, Vivien D, Emery E. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.* 2011;42(10):2776-81.
122. Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003692.
123. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery.* 2004;54(3):577-83; discussion 83-4.
124. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2000;247(2):117-21.
125. Pang D, Scialabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1986;19(4):553-72.
126. King NK, Lai JL, Tan LB, Lee KK, Pang BC, Ng I, et al. A randomized, placebo-controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage treated with intraventricular thrombolysis. *J Clin Neurosci.* 2012;19(7):961-4.
127. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, Volbers B, Gerner ST, Kloska SP, et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol.* 2017;81(1):93-103.
128. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Huttner HB, Doerfler A, Schwab S, et al. Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(7):2061-4.
129. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:217-20.



130. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*. 2011;42(11):3009-16.
131. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DE. Resolution of intraventricular hemorrhage varies by ventricular region and dose of intraventricular thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) program. *Stroke*. 2012;43(6):1666-8.
132. Chen CC, Liu CL, Tung YN, Lee HC, Chuang HC, Lin SZ, et al. Endoscopic surgery for intraventricular hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: comparisons of endoscopic surgery and external ventricular drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg*. 2011;75(2):264-8.
133. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus*. 2012;32(4):E4.
134. Yadav YR, Mukerji G, Shenoy R, Basoor A, Jain G, Nelson A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol*. 2007;7:1.
135. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):91-6.
136. Yilmazlar S, Abas F, Korfali E. Comparison of ventricular drainage in poor grade patients after intracranial hemorrhage. *Neurol Res*. 2005;27(6):653-6.
137. Oertel JM, Mondorf Y, Baldauf J, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus due to intracranial hemorrhage with intraventricular extension. *J Neurosurg*. 2009;111(6):1119-26.
138. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408.
139. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009;4(1):11-6.
140. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD000200.
141. Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(11):2923-30.
142. Xiao B, Wu FF, Zhang H, Ma YB. A randomized study of urgent computed tomography-based hematoma puncture and aspiration in the emergency department and subsequent evacuation using craniectomy versus craniectomy only. *J Neurosurg*. 2012;117(3):566-73.
143. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*. 2013;44(3):627-34.
144. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krahenbuhl AK, Gautschi OP, Schucht P, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(12):3207-11.
145. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Otani N, Mori K. Decompressive hemicraniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013;34(5):E5.
146. Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, Hickman ZL, Kellner CP, Sussman ES, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis. *Neurosurg Focus*. 2013;34(5):E4.
147. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-97.
148. Mendelow AD, Gregson BA, Mitchell PM, Murray GD, Rowan EN, Gholkar AR, et al. Surgical trial in lobar intracerebral haemorrhage (STICH II) protocol. *Trials*. 2011;12:124.
149. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*. 1984;6(3):145-51.
150. Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev*. 1991;14(3):191-4.
151. van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;122(3-4):187-93.
152. Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1819-31.
153. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, Elhammady MS. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013;34(5):E3.
154. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2020;24(1):45.
155. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rTPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:147-51.
156. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg*. 1989;70(4):530-5.
157. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol*. 2006;65(6):547-55; discussion 55-6.



158. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(7):679-94.
159. Gregson BA, Rowan EN, Mendelow AD. Letter to the editor by Gregson et al regarding article, "minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Stroke*. 2013;44(5):e45.
160. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke*. 1999;30(9):1833-1839.
161. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihos C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006;66(5):492-501; discussion -2.
162. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1496-504.
163. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001;56(10):1294-9.
164. Bernstein RA, Hemphill JC. Critical care of acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1(6):587-92.
165. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-93.
166. Ariesen MJ, Algra A, van der Worp HB, Rinkel GJ. Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(6):839-44.
167. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(7):1717-22168. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology*. 1994;44(1):133-9.
169. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martinez JJ, Gonzalez-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*. 2007;38(5):1641-4.
170. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*. 1991;29(6):658-63.
171. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1995;23(5):950-4.
172. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):617-21.
173. Hemphill JC, 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(1):27-37, vii-viii.
174. Hemphill JC, 3rd, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(5):1130-4.
175. Mirski MA, Chang CW, Cowan R. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care: evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(2):83-92.
176. Creutzfeldt CJ, Becker KJ, Weinstein JR, Khot SP, McPharlin TO, Ton TG, et al. Do-not-attempt-resuscitation orders and prognostic models for intraparenchymal hemorrhage. *Crit Care Med*. 2011;39(1):158-62.
177. Zahuranec DB, Morgenstern LB, Sanchez BN, Resnicow K, White DB, Hemphill JC, 3rd. Do-not-resuscitate orders and predictive models after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2010;75(7):626-33.
178. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;59(2):205-9.
179. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Boussier MG, Lees KR, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*. 2006;37(6):1497-502.
180. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):836-40.
181. Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol*. 2005;64(2):160-4; discussion 4.
182. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693-8.
183. Tzourio C, Arima H, Harrap S, Anderson C, Godin O, Woodward M, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2008;70(16):1322-8.
184. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(4):240-5.
185. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(6):1415-20.
186. Inagawa T. Recurrent primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan. *Surg Neurol*. 2005;64(1):28-35; discussion -6.
187. Huhtakangas J, Lopponen P, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, et al. Predictors for recurrent primary intracerebral hemorrhage: a retrospective population-based study. *Stroke*. 2013;44(3):585-90.
188. Azarpazhooh MR, Nicol MB, Donnan GA, Dewey HM, Sturm JW, Macdonell RA, et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int J Stroke*. 2008;3(3):158-64.

189. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
190. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-8.
191. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1114-22.
192. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
193. Pontes-Neto OM, Fernandes RM, Sander HH, da Silva LA, Mariano DC, Nobre F, et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(1):36-42.
194. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens*. 2013;2013:193010.
195. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*. 2002;33(5):1190-5.
196. Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 2012;60(4):431-4.
197. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(8):2060-5.
198. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34(12):2792-5.
199. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34(5):1151-5.
200. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
201. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Intern Med*. 2011;171(20):1811-8.
202. Kennedy BS, Kasl SV, Lichtman J, Zhao H. Predicting readmission stroke type among blacks and whites in California. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(6):251-60.
203. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke N. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012;28(1):33-9.
204. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(12):2860-6.
205. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1313-8.
206. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Edinburgh Stroke Study G, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010;41(6):1222-8.
207. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest*. 2001;119(2):478-84.
208. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1064-6.
209. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000;57(12):1710-3.
210. Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, MacWalter RS, Doney AS. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(11):2606-11.
211. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-78.
212. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127(6):720-9.
213. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
214. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280(22):1930-5.
215. Thompson BB, Bejot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2010;75(15):1333-42.
216. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(2):206-9.
217. Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Silesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2364-70.
218. Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *Arch Neurol*. 2012;69(1):39-45.
219. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-56.

220. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011;68(5):573-9.
221. Tapia-Perez JH, Rupa R, Zilke R, Gehring S, Voellger B, Schneider T. Continued statin therapy could improve the outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2013;36(2):279-87; discussion 87.
222. Bai Y, Hu Y, Wu Y, Zhu Y, He Q, Jiang C, et al. A prospective, randomized, single-blinded trial on the effect of early rehabilitation on daily activities and motor function of patients with hemorrhagic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19(10):1376-9.

# Akut İskemik İnme Hastaları İçin Öneriler

Dr. Ahmet Can ÖZAK

Medline, Cochrane ve Embase arama motorları, tarama yöntemi olarak kullanılmış, 'evidence-based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'hemispheric stroke', 'ischemic cerebrovascular diseases', ve 'acute ischemic stroke' anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler, bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, farklı dernek ve kuruluşların danışma kurullarının üyeleri için hazırladıkları metinler ve sistematik tarama ve meta-analizler şeklinde sınıflandırılmıştır. İlk değerlendirme sonucu 'hemisferik infarktlar' için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen kurumların hazırladığı rehberler seçilmiştir:

1. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) Guideline 2018 ve 2019 güncellemeleri (1, 2),
2. Chinese Stroke Association Guideline (CSAG) 2020, (3).

AHA/ASA rehberi temel alınmıştır. Çin'den yayınlanan rehber aynen bu rehberi temel aldığı için, birkaç farklı önerisi belirtilmiştir. Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır. Başlangıçta öncelikle beyin cerrahlarını daha yakından ilgilendiren öneriler belirtilip, ardından diğer öneriler sunulmuştur.

## ■ AKUT İSKEMİK İNME (Aİİ) SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

### Serebellar ve Serebral Ödem

#### Öneriler

1. Serebellar infarkt sonrası gelişen obstrüktif hidrosefali tedavisinde ventrikülostomi önerilmektedir. Ventrikülostomi sonrası veya eşzamanlı uygulanacak dekompresif kraniyektomi; infarkt boyutu, hastanın nörolojik durumu, beyinsapı kompresyonunun derecesi ve medikal tedavinin etkinliği gibi faktörlere bağlı olarak gerekli olabilir veya olmayabilir. **(Kanıt Düzeyi orta/B, Güçlü öneri/1).**

**Kanıt Açıklama:** Ventrikülostomi, akut obstrüktif hidrosefali tedavisi için iyi bilinen etkili bir tedavidir ve akut iskemik serebellar inme hastalarında semptomların giderilmesinde sıklıkla etkilidir (4, 5). Bu neden-

le, serebellar inme sonrası obstrüktif hidrosefali semptomları gelişen hastalarda, acil ventrikülostomi, cerrahi tedavi paradigması açısından akılcıdır. Ventrikülostomi ile serebrospinal diversiyon uygulanması, nörolojik fonksiyonların iyileştirilmesi açısından başarısız olursa dekompresif suboksipital kraniyektomi yapılmalıdır (4-6). Tek başına ventrikülostomi ile yukarı (upward) herniasyon riski bulunmasına rağmen, serebellar infarktın belirgin ödem veya kitle etkisine neden olduğu durumlarda, yukarı herniasyon riski, serebrospinal sıvı drenajının dikkatlice yapılması veya ventrikülostominin hemen ardından dekompresyon uygulanması ile en aza indirilebilir (4, 5).

2. Maksimal medikal tedaviye rağmen beyinsapı basısı nedeniyle nörolojik gerileme gelişen serebellar infarktlı hastalarda, dekompresif suboksipital kraniyektomi ve ekspansil duraplasti yapılmalıdır. Güvenli görüldüğünde ve endikasyonu olduğunda, obstrüktif hidrosefali ventrikülostomi ile dekompresif cerrahi eşzamanlı olarak yapılmalıdır. **(Kanıt Düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/1).**

**Kanıt Açıklama:** Literatür verileri kitle etkisi olan akut iskemik serebellar inmenin tedavisi için, dekompresif serebellar kraniyektomiyi desteklemektedir (4-6). Bu ameliyat, obstrüktif hidrosefali gelişen, medikal tedavi veya ventrikülostomi ile gerekli yanıt alınamayan, serebellar infarkta bağlı serebral ödem görülen ve nörolojik gerileme gelişen vakalarda terapötik bir müdahale olarak endikedir (4, 5).

3. Serebellar infarktlı hastalarda, dekompresif suboksipital kraniyektomi cerrahisi planlandığında, hasta yakınlarını serebellar infarktlı hasta sonuçlarının suboksipital kraniyektomi sonrası iyi olabileceği konusunda bilgilendirmek akılcı olabilir. **(Kanıt Düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb).**
4. Geniş supratentoryel infarkt geçiren hastalar, belirgin beyin ödemi ve kafa içi basıncında artışı için yüksek risk altındadır. Bakım seçeneklerinin ve olası sonuçlarının analizi hızlı bir şekilde yapılmalıdır. Tıp uzmanları ve sağlık çalışanları, özellikle prognoz analizlerinde ve bakımdaki müdahaleleri/kısıtlamaları dikkate alırken, ortak karar verme sürecinde, hasta merkezli tercihleri tespit etmelidirler. **(Kanıt düzeyi zayıf/C, Güçlü öneri/I).**



**Kanıt Açıklama:** Serebral ödem, geniş supratentorial infarkt gelişen hastalarda ciddi ve hatta yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Daha az düzeydeki serebral ödem için, medikal tedavi etkili olabilmesine rağmen, çok ileri düzeydeki hastalarda cerrahi tedavi tek etkili seçenek olabilir. Bu gibi durumlarda, zamanında yapılan dekompresif cerrahinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (7). Bu durumdaki hastalar için kalıcı morbiditenin yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır ve ciddi nörolojik hasar gelişimi durumunda, yaşamın sonlandırılması ve tedavi derecesi hakkında önceden var olan bireysel kararlar dikkate alınmalıdır (7).

5. Majör infarkt gelişen hastalar, beyin ödemi nedeniyle gelişecek komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. İnmeden sonraki ilk günlerde ödem riskini azaltacak önlemler ve hastanın nörolojik kötüleşme belirtileri açısından yakın hasta takibi önerilir. Malign beyin ödemi riski taşıyan hastaların, erken dönemde, nöroşirürjikal girişim uygulanabilecek bir merkeze sevk edilmesi düşünülmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü öneri/I).**
6. Medikal tedaviye rağmen 48 saat içinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı MCA infarktlı 60 yaş ve altı hastalarda, dekompresif kraniotomi ve ekspansil duraplasti akılcıdır, çünkü mortaliteyi %50'ye yakın azaltırken, cerrahi sonrası sağ kalanların %55' i orta düzey disabiliteye (sakatlık) ulaşır veya daha iyi (mRS skoru 2 veya 3) duruma ulaşabilir. Hastaların %18' inin 12 aylık takiplerde, işlerini kendileri yapacak kadar bağımsız (mRS skoru 2) duruma ulaştıkları gözlenmiştir. **(Kanıt düzeyi yüksek/A, Orta/güçlü öneri/IIa).**

**Kanıt Açıklama:** RKÇ'ların derlenmiş sonuçlarında, dekompresif kraniotomi, 60 yaşın altındaki hastalarda malign MCA infarktı sonrası ilk 48 saat içinde uygulandığında, 12 aylık takiplerde mortalitede %50'lik mutlak risk (%95 CI, 34-66) azalması gözlenmiştir (7). Bu bulgular, dâhil edilme ve dışlanma kriterleri, etkilenen MCA bölgesi yüzdesi ve cerrahi zamanlama açısından farklılık gösteren klinik çalışmalarda tespit edildi (8, 9). 12 aylık takiplerde, orta derecede disabilite (yürüme yeteneği) veya daha iyi (mRS skoru 2 veya 3) sonuçlu hastalara göre cerrahi ve cerrahi uygulanmayan grup karşılaştırıldığında; toplam cerrahi grubun % 43'ünde (51 hastanın 22'si) ve sağ kalanların % 55'inde (40 hastanın 22'si) iyi sonuç elde edilirken, toplam cerrahi geçirmeyen hasta grubunun %21' inde (42 hastanın 9' u)(p= 0.045); ve cerrahi geçirmeyen sağ kalan hastaların %75'i nde (12 hastanın 9' u) (p= 0.318) iyi sonuçlar elde edildi. 12 ayda, bağımsızlık (mRS skoru 2) toplam cerrahi grubun %14'ünde (51 hastanın 7'si) ve sağ kalanların %18'inde

(40 hastanın 7'si), toplam cerrahi geçirmeyen grubun %2'si (42 hastanın 1'i) ve cerrahi geçirmeyen sağ kalan hastaların %8'inde (12 hastanın 1' i) elde edildi (7-10).

7. Medikal tedaviye rağmen 48 saat içinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı MCA infarktlı 60 yaş ve üzeri hastalarda, dekompresif kraniotomi ve ekspansil duraplasti düşünülebilir. Mortaliteyi %50' ye yakın bir oranda azaltır, ameliyat sonrası sağ kalanların %11'i orta derecede disabiliteye (sakatlık/özellikle yürüme yeteneği) ulaşır (mRS skoru 3) ama 12 aylık takiplerde hastaların hiçbirinin bağımsız duruma (mRS skoru ≤2) ulaşmadığı gösterilmiştir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb).**

**Kanıt Açıklama:** 60 yaş üstü malign MCA infarktı geçiren hastalarda, inme semptomlarının ortaya çıkmasından itibaren ilk 48 saat içerisinde dekompresif cerrahi uygulanmasının, mortalitede yaklaşık %50 azalma (Cerrahi grupta mortalite: %42, cerrahi geçirmeyen grupta: %76) ortaya çıkarabileceği DESTINY (Malign MCA İn-farktı Gelişen Hastaların Dekompresif Cerrahi ile Tedavisi) II çalışmasında gösterilmiştir (8, 9, 11-15). Ancak, yaşlı hastalarda fonksiyonel sonuçlar, 60 yaşın altındaki hastalardan daha kötü görünmektedir. 12 aylık takiplerde, orta derecede disabilite (sakatlık) veya daha iyi (mRS skoru 2 veya 3) sonuçlu hastalara göre cerrahi ve cerrahi uygulanmayan grup karşılaştırıldığında, toplam cerrahi grubun % 6' sında (47 hastanın 3' ü) ve sağ kalanların % 11'inde (27 hastanın 3' ü) iyi sonuç elde edilirken, toplam cerrahi geçirmeyen hasta grubunun % 5' inde (22 hastanın 3' ü) ve cerrahi geçirmeyen sağ kalan hastaların % 20' sinde (15 hastanın 3' ü) iyi sonuçlar elde edilmiştir.

8. Dekompresif kraniotomi için optimal endikasyon net olmamakla birlikte, cerrahi için hasta seçim kriteri olarak beyin ödemi kaynaklı bilinç düzeyindeki azalmanın kullanılması akılcıdır. **(Kanıt Düzeyi yüksek/A, Orta derece öneri/IIa).**
9. Serebral infarkta bağlı beyin ödemi nedeniyle klinik olarak kötüleşen hastalar için ozmotik tedavinin kullanılması akılcıdır. **(Kanıt Düzeyi düşük/C, Orta derece öneri /IIa).**
10. Beyin ödemi nedeniyle, akut ciddi nörolojik gerileme gelişen hastalarda kısa süreli orta derece hiperventilasyon (Pco2 hedefi 30-34 mmHg), planlanan kesin tedaviye geçişte bir köprü olması bakımından akılcıdır. **(Kanıt Düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/IIa).**

**Kanıt Açıklama:** Hiperventilasyon, beyin ödemi hızla azaltmak için çok etkili bir tedavidir, ancak hipokapni devam eder veya derinleşirse, serebral vazokonstriksiyonu indüklemesi nedeniyle iskeminin artmasına

yol açabilir (16-18). Bu nedenle, hiperventilasyon hızlı bir şekilde indüklenmeli, ancak olabildiğince kısa süreli olarak kullanılmalı ve aşırı hipokapniden (<30 mmHg) kaçınılmalıdır.

**11. İskemik serebral veya serebellar ödem gelişen hastalarda, hipotermi veya barbitüratların kullanımı önerilmez. (Kanıt Düzeyi orta/B, Zayıf öneri/faydalı değil/III).**

**Kanıt Açıklama:** Aİİ yönetimi için hipotermi ve barbitüratların kullanımına ilişkin veriler hâlen sınırlıdır. Bu veriler, sadece az sayıda hasta içeren çalışmaları ve inme başlangıcına ilişkin olarak müdahale zamanlamasının belirsiz olduğu çalışmaları içermektedir. Hipoterminin son zamanlarda yapılan 6 RCT'nin meta-analizinde, inme sonuçları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19). Daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**12. Etkinliğinin kanıtlanmamış olması ve enfeksiyöz komplikasyon riskini artırma potansiyeli nedeniyle, kortikosteroidler (konvansiyonel veya yüksek dozlarda) serebral ödem ve iskemik inme nedeniyle gelişen intrakraniyal basınç artışı tedavisi için uygulanmamalıdır. (Kanıt Düzeyi yüksek/A, Zayıf öneri/zararlı olabilir/III),**

#### Diğer Rehberlerin Önerileri (CSAG) (3)

1. Geniş infarkt alanı olan hastalarda, beyin ödemi ve intrakraniyal hipertansiyon gelişme riski mevcuttur. Hastaların yoğun bakıma transferi düşünülmelidir. İnme sonrası ilk günlerde, ödem riskini azaltmak için alınacak önlemler ve hastaların nörolojik kötüleşme belirtileri açısından yakın izlemi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü öneri/I**).
2. Medikal tedaviye rağmen 48 saat içerisinde nörolojik olarak kötüleşen, tek taraflı MCA infarktı gelişen, 60 yaş ve altı hastalarda, dekompresif kranyektomi ve ekspansil duraplasti uygulanması akılcıdır. (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Orta derece öneri/IIa**).
3. Medikal tedaviye rağmen 48 saat içerisinde nörolojik olarak kötüleşen tek taraflı MCA infarktı gelişen 60 yaş üzeri hastalarda, dekompresif kranyektomi ve ekspansil duraplasti uygulanması düşünülebilir (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
4. Majör supratentoryal infarkt veya serebellar infarkt ile ilişkili bulgular nedeniyle klinik olarak kötüleşen hastalarda salvaj ozmotik tedavi kullanımı akılcıdır (**Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derecede öneri/IIa**).

#### Acil Karotis Endarterektomi (KEA) / Karotis Anjiyoplasti ve İntrakraniyal Pıhtı Olmadan Stentleme

##### Öneriler

1. Klinik göstergeler veya beyin görüntülemesi, risk altındaki geniş bölgeye sahip küçük bir infarkt çekirdeğini gösterdiğinde, kritik bir karotis darlığı veya tıkanıklığından kaynaklanan yetersiz akım nedeniyle veya KEA sonrası akut nörolojik defisit ile birlikte cerrahi bölgenin akut trombozundan şüphelendiğinde, acil karotis endarterektominin yararı tam olarak belirlenmemiştir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**),
2. Stabil olmayan nörolojik durumu olan hastalarda (örn.inme-gelişmekte olan), acil KEA'nın etkinliği tam olarak belirlenmemiştir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

##### Diğer Rehber Önerileri

Karotis arterin ciddi darlığı veya tıkanması nedeniyle yetersiz kan akımı veya şüpheli karotis endarterektomisinden (KEA) sonrası gelişen nörolojik gerileme hâlinde, şüphelenilen akut tromboz için uygulanacak acil KEA'nın etkinliği doğrulanmamıştır.

#### ■ MEKANİK TROMBEKTOMİ

##### Öneriler

1. Aİİ tedavisi için, IV alteplaz verilmesi uygun olan hastalara, endovasküler trombektomi (EVT) düşünülüyor olsa bile, IV alteplaz verilmelidir. (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).
2. Mekanik trombektomi düşünülen hastalarda, IV alteplaz sonrası klinik yanıtı değerlendirmek için gözlem yapılmamalıdır. (**Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/zararlı olabilir/III**)

**Kanıt Açıklama:** MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME ve EXTEND-IA adlı 5 çalışmayı içeren çalışmaların derlemesinde (HERMES [Çoklu Endovasküler İnme Çalışmalarında Değerlendirilen Yüksek Etkili Reperfüzyon] reperfüzyonla ilgili hasta verileri toplanmıştır. Endovasküler trombektomi ile önemli reperfüzyon elde eden 390 hastada, reperfüzyona giden her 1 saatlik gecikmenin, daha az fonksiyonel bağımsızlıkla ilişkili olduğu, (OR, 0,81; %95 CI, 0,71–0,92; ARD, –%5,2; %95 CI, –8,3 ila –2,1) ancak mortalitede değişiklik olmadığı (OR, 1,12; %95 CI, 0,93–1,34; ARD, 1,5 %; %95 CI, –0,9 ila 4,2) tespit edilmiştir (55). Bu veriler, mekanik trombektomiye başlamadan önce klinik yanıtı

değerlendirmek için IV alteplazdan sonra hastaların klinik değerlendirilip değerlendirilmemesi sorusunu doğrudan ele almamaktadır. Ancak, 90 günlük dizabilite sonuçlarının, semptom başlangıcından arteriyel ponksiyona kadar geçen süre ile doğrudan ilişkili olduğu için, IV alteplazdan sonra klinik bir yanıtın gözlemlenmesi dâhil olmak üzere, mekanik trombektomiye kadar herhangi bir gecikme nedeninden kaçınılması gerektiği çıkarılabilir. Bu nedenle, öneri 2015 Endovascular önerilerine göre değiştirilmiştir.

3. Aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılıyorsa, hastalara geri toplanabilir stentler ile mekanik trombektomi uygulanmalıdır: (1) İnme öncesi mRS skoru 0 ila 1 olması; (2) internal karotid arterin veya MCA segment 1 (M1) 'in tıkanması; (3) 18 yaş ve üzeri olması; (4) NIHSS puanı 6 ve üzeri (5), ASPECTS 6 ve üzeri olması ve (6) tedaviye semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde başlanması (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).

**Kanıt Açıklama:** Ağırlıklı olarak geri toplanabilir stentler kullanılarak yapılan 6 yeni randomize mekanik trombektomi çalışmasının (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT, THRACE) sonuçları, 2015 kılavuzlarında açıklandığı gibi tanımlanmış bir hasta grubu için Kanıt Düzeyi I, Öneri gücü A düzeyinde olarak, önerileri destekler (56-61). HERMES birliği tarafından bildirilen bu çalışmalardan 5'inin analizinde, IV alteplaz ile tedavi edilmeyen 188 hastadan oluşan alt grupta tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (cOR, 2.43; %95 CI, 1.30-4.55); bu nedenle IV alteplaz ile ön tedavi uygulanması, önceki önerilerden çıkarılmıştır. HERMES birliğinin hasta düzeyindeki verilerine göre, mekanik trombektominin 80 yaş ve üzerinde hastalarda, standart bakıma göre olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (cOR, 3.68; %95 CI, 1.95-6.92) (62). Yine SEER birliğinin yaptığı derleme analizlerinde mekanik trombektominin 80 yaşındaki hastalarda standart bakıma göre olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (3.46; %95 CI, 1.58-7.60) (63). 5 RKÇ' nin (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT) meta-analizinde, hastaların yaşa göre belirlenen alt gruplarında heterojen etki olmaksızın standart bakıma göre mekanik trombektominin iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. (<70 yaş ve 70 yaş ve üstü, sırasıyla; a: OR, 2.41; %95 CI, 1.51-3.84; ve OR, 2.26; %95 CI, 1.20-4.26) (64). Ancak, bu çalışmalardaki 90 yaş hasta sayısı çok küçüktür ve mekanik trombektominin 90 yaş ve üzeri hastalarda standart bakıma göre faydası net değildir. Yaşlı bir hastada herhangi bir tedavi kararında olduğu gibi, komorbiditelerin ve risklerin dikkate alınması, mekanik trombektomi için karar verme sürecini etkiler.

4. Yararları belirsiz olmasına rağmen, geri toplanabilir stentlerle uygulanan mekanik trombektomi tedavisi, semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde başlatılabilen ve MCA segment 2 (M2) veya MCA segment 3 (M3) segmentlerinde bir nedene bağlı tıkanıklığı olan dikkatle seçilmiş Aİİ hastalarında akılcı olabilir. (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).

**Kanıt Açıklama:** 5 çalışmadan (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME ve EXTEND-IA 5 çalışmayı içeren HERMES) edinilen hasta düzeyindeki verilerde, mekanik trombektominin, standart bakıma göre tedavi etkisi M2 tıkanıklıklarında olumlu olarak saptanmıştır, ancak ayarlanmış ortak OR anlamlı bulunmamıştır (1.28; %95 CI, 0.51-3.21) (62). SEER birliğinin derlemesinde, M2 tıkanıklıklarında mekanik trombektomi için tedavi yönünün standart bakıma göre daha uygun olduğu, ancak OR ve %95 CI anlamlı olmadığı gösterilmiştir (63). SWIFT (Trombektomi Amaçlı Solitaire), STAR (Akut Revaskülarizasyon için Solitaire Akım Düzenleyici Trombektomisi), DEFUSE 2 ve IMS III, M2 tıkanıklığı olan hastalarda, reperfüzyon oldukça iyi fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirildi (mRS skoru 0-1; OR, 2.2; %95 CI, 1.0-4.7) (65). Bu nedenle, M2/M3 tıkanıklıkları için mekanik trombektomi önerisi, 2015 AHA/American Stroke Association odaklı güncellemeden önemli ölçüde değişmemiştir.

5. Yararları belirsiz olmasına rağmen, geri toplanabilir stentlerle uygulanan mekanik trombektomi tedavisi, semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde başlatılabilen ve anterior serebral arter, vertebral arter, baziller arter ve posterior serebral arterlerde nedene bağlı tıkanıklığı olan dikkatle seçilmiş Aİİ geçiren hastalarda akılcı olabilir. (**Kanıt düzeyi düşük/C, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
6. Yararları belirsiz olmasına rağmen, geri toplanabilir stentlerle uygulanan mekanik trombektomi tedavisi, semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde başlatılabilen, mRS skoru 1 üzeri, ASPECTS skoru 6 altı, NIHSS skoru 6 altı ve internal karotid arter veya proksimal M1 segmentinde nedene bağlı tıkanıklığı olan, Aİİ geçiren hastalarda akılcı olabilir. Ancak ek randomize çalışma verilerine ihtiyaç vardır. (**Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb**).
7. Anterior sirkülasyonda büyük damar tıkanıklığı olan ve diğer DAWN veya DEFUSE 3 uygunluk kriterlerini karşılayan, bilinen son normal nörolojik durum hâlinde 6-16 saat arası süre geçen Aİİ hastalarda mekanik trombektomi önerilir. (**Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I**).



**Kanıt Açıklama:** DAWN çalışması, bilinen son normal nörolojik durum hâlinde 6-24 saat arasındaki sürede, mekanik trombektomi ile tedavi için, büyük anterior sirkülasyon damarı tıkanıklığı olan hastaları seçerken, uygunluk kriteri olarak klinik görüntüleme uyumsuzluğunu (NIHSS skoru ve BT perfüzyon veya difüzyon ağırlıklı MR üzerindeki görüntüleme bulgularının bir kombinasyonu) kullanmıştır. Bu çalışma, tedavi grubunun 90 günlük sonuçlarında, fonksiyon sonuçlarında genel bir yarar göstermiştir (mRS skoru 0-2, %49'a karşı %13; düzeltilmiş fark, %33; %95 CI, 21-44) (66). DAWN çalışmasında, etrafında tanık olanın bulunduğu çok az sayıda hasta mevcuttu (%12). DEFUSE 3 denemesi, en son normla görülmenin ardından, 6 -16 saat sonra, geniş anterior dolaşım tıkanıklığı olan hastalarda mekanik trombektomiye uygun hasta seçmek için görüntüleme kriteri olarak perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğunu ve maksimum çekirdek boyutunu kullanmıştır. DAWN ve DEFUSE 3, mekanik trombektominin başlangıcından 6 saat sonra yarar sağladığını gösteren iki çalışmadır. Bu nedenle, hasta seçimi için bu çalışmalardan yalnızca birinden uygunluk kriterleri kullanılmalıdır. Gelecekteki RCT'ler, mekanik trombektomiden yarar gören hastaları seçmek için, ek uygunluk kriterlerinin kullanılabilirliğini gösterebilse de şu anda DAWN veya DEFUSE-3 çalışmalarının önerilerine klinik pratikte kesinlikle uyulmalıdır (66-68).

8. Trombektomi prosedürünün teknik amacı olarak, iyi bir fonksiyonel klinik sonuç olasılığını en üst düzeye çıkarmak için, modifiye Serebral İnfarkt (mTICI) 2b/3 anjiyografik trombolizi ile sonuçlanan reperfüzyon sağlanmalıdır. **(Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I)**

**Kanıt Açıklama:** Mekanik trombektomi, sadece rekanalizasyonu değil, reperfüzyonu sağlamayı amaçlar. Çeşitli reperfüzyon skorları mevcuttur, ancak mTICI skoru, klinik sonuçları tahmin etmede kanıtlanmış değere sahip, tercih edilen mevcut değerlendirme aracıdır (69, 70). Tüm yeni endovasküler denemeler, yüksek oranlara ulaşılan yeterli reperfüzyon için mTICI 2b/3 eşiğini kullanmıştır. HERMES'te 570 hastadan 402'si (%71) mTICI 2b/3 olarak başarıyla reperfüze edilmiştir (62). Daha az verimli cihazlarla yapılan önceki çalışmalarda, daha düşük rekanalizasyon oranları gösterilmiştir. (IMS III, %41; MR RESCUE, %25).

9. IV alteplaz tedavisinde olduğu gibi, endovasküler tedavilerle semptom başlangıcından reperfüzyona kadar geçen süre kısalması, daha iyi klinik sonuçlar ile yüksek oranda ilişkilidir. Yarar sağlamak için, terapötik pencere içinde mümkün olan en erken zamanda mTICI 2b/3 derece reperfüzyon gerçekleştirilmelidir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü öneri/I).**

10. Geri toplayıcı stentlerin kullanımı, Serebral İskemide Mekanik Embolinin Çıkarılması (MERCİ) cihazına tercih edilir. **(Kanıt Düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I).**

11. Mekanik trombektomi için birinci basamak cihazlar olarak geri toplayıcı stentler dışındaki mekanik trombektomi cihazlarının kullanılması, bazı durumlarda akılcı olabilir, ancak geri toplayıcı stentler ilk seçenek olmaya devam etmektedir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/IIb).**

**Kanıt Açıklama:** ASTER çalışması (Kontak Aspirasyon ve Başarılı Revaskülarizasyon için Geri Toplayıcı Stentler), akut anterior sirkülasyon iskemik inmesi ve büyük damar tıkanıklığı olan hastalarda 6 saat içinde başarılı revaskülarizasyon için ilk basamak EVT olarak kontak aspirasyon tekniğini ve standart geri toplayıcı stent tekniğini karşılaştırdı. Tüm girişimlerin sonunda başarılı revaskülarizasyon yapılan hastaların oranı, kontakt aspirasyon grubunda %85,4 (n = 164) iken, geri toplayıcı stent grubunda %83,1 (n = 157) idi (OR, 1,20; %95 CI, 0,68- 2,10; p= 0,53; fark %2,4; %95 GA, -5,4%9,7). ASTER'deki birincil son nokta teknik değerlendirmesiydi (tüm müdahalelerden sonra başarılı revaskülarizasyon) ve çalışma, gruplar arasında daha küçük ancak potansiyel klinik olarak önemli bir farkı saptayacak şekilde güçlendirilmemiştir (71).

12. Geri toplayıcı stentlerle bağlantılı olarak tek başına bir servikal kılavuz kateter yerine, bir proksimal balon kılavuz kateter veya geniş delikli bir distal erişim kateterinin kullanılması yararlı olabilir. Gelecekteki çalışmalar, hangi sistemlerin hedef dışı embolizasyon için en düşük risk ile en yüksek rekanalizasyon oranlarını sağladığını incelemelidir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Orta derece öneri/IIa).**

13. İntra-arteriyel tromboliz dâhil, kurtarma teknik yardımcıların kullanılması, mTICI 2b/3 anjiyografik sonuçlara ulaşmak için akılcı olabilir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Zayıf Öneri /IIb).**

**Kanıt Açıklama:** İntra-arteriyel litik tedavi, son endovasküler çalışmalarda sınırlı bir rol oynamıştır, ancak başlangıç tedavisi olarak değil, kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır. MR CLEAN'de EVT yöntemi operatörün takdirine kalmıştır ve 233 hastanın 40'ı geri toplayıcı stentlerden Trevo /Solitaire veya intraarteriyel alteplaz ile tedavi edilmiştir. Ayrıntılar mevcut değildir, ancak hiçbir hasta tek başına intra-arteriyel alteplaz ile tedavi edilmemiştir. 233 kişiden 24'ü (%10,3) ikinci bir yöntemle tedavi edilmiştir. Tedavi yönteminin bu çalışmadaki sonuçlar üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (72). THRACE'de, maksimum 0,3 mg / kg doza kadar bir intra-arteriyel



litik kullanılmış ve yalnızca mekanik trombektomi denendikten sonra hedef reperfüzyon oluşturmaya izin verilmiştir. Mekanik trombektomi yapılan 141 hastanın 15'ine (%11) ortalama 8,8 mg uygulanmıştır. Tek başına mekanik trombektomi ile karşılaştırıldığında sonuçlar üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır.

**14. Tandem oklüzyonların tedavisinde (hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal oklüzyonlar) EVT ile trombektomi akılcı olabilir. (Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf öneri/IIb).**

**Kanıt Açıklama:** Mekanik trombektominin tek başına medikal tedaviye göre yararını gösteren son endovasküler çalışmalarda tandem oklüzyonlar dikkate alınmıştır. HERMES meta-analizinde, 1254 tandem tıkanıklıktan 122 hasta (RR, 1,81; %95 CI, 0,96-3,4) ve 1254 nontandem tıkanıklık 1132 hasta (RR, 1,71; %95 CI, 1,40-2,09) rapor edilmiştir (62). THRACE'de, 196 tandem tıkanıklığın 24'ü (RR, 1,82; %95 CI, 0,55-6,07) ve 196 nonandem tıkanıklığın 172'si (RR, 1,34; %95 CI, 0,87-2,07), tek başına IV alteplaz ile karşılaştırılmıştır (60). HERMES'te, proksimal ekstrakraniyal karotis tıkanıklığına yönelik tedavi yöntemlerinin heterojenitesi vardır (proksimal lezyonlara revaskülarizasyon uygulanmaması / anjiyoplasti/stentleme) Çoklu geriye dönük raporlar, tandem oklüzyonlar için EVT'nin teknik başarısını detaylandırır, ancak karşılaştırmalı yaklaşımlar hakkında spesifik bilgi sağlamaz. Bu nedenle, tandem oklüzyonlu hastalar için optimum tedavi yaklaşımı hakkında herhangi bir sonuç çıkarmak mümkün değildir.

**15. Aİ geçiren hastalar için endovasküler tedavi sırasında, hasta risk faktörlerinin, prosedürün teknik performansının ve diğer klinik özelliklerin kişiselleştirilmiş değerlendirmesine dayalı bir anestezi tekniği seçmek akılcıdır. Daha fazla randomize çalışma verisine ihtiyaç vardır. (Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa).**

**16. Mekanik trombektomi uygulanan hastalarda, işlem sırasında ve sonrasında 24 saat boyunca KB' nı 180/105 mmHg ve altında korumak akılcıdır (Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa).**

**Kanıt Açıklama:** Mekanik trombektomi geçiren hastalarda işlem sırasında ve sonrasında kan basıncı tedavisine rehberlik edecek çok sınırlı veri vardır. Bu ortamda optimum kan basıncı yönetimi yaklaşımlarına ilişkin RKÇ verileri mevcut değildir. 6 saatin altındaki RKÇ' lerdeki hastaların büyük çoğunluğu IV alteplaz almıştır ve çalışma protokolleri, bu katılımcılar için uygulama sırasında ve sonrasında 24 saat boyunca KB 180/105 ve altında olacak şekilde, yerel kılavuzlara göre yönetilmesini gereklilik görmüştür. İki çalışma protoko-

lü ek öneriler sağlamıştır. ESCAPE protokolü, sistolik KB 150 mmHg'nın üzerinde, arter oklüze kalırken kolateral akışı yeterli tutmada ve desteklemede muhtemelen yararlı olduğunu ve reperfüzyon sağlandıktan sonra KB' nı kontrol etmenin ve o birey için normal bir KB' nı hedeflemenin akılcı olduğunu belirtir. Düşük dozlar da Labetalol veya metoprolol gibi bir IV bloker önerilir. 104 DAWN protokolü, mekanik trombektomi sonrası reperfüzyon sağlanan hastalarda, ilk 24 saatte sistolik KB 140 mm Hg altında korunmasını önermiştir. (üçte ikiden fazla MCA bölge reperfüzyonu elde etmek olarak tanımlanır) (73).

### Diğer Rehberlerin Önerileri (CSAG) (3)

1. Semptomatik intrakraniyal arter stenozu olan hastalarda, antiplatelet tedaviye en kısa sürede başlanmalı ve uzun süre kullanılmalıdır. Alternatif antiplatelet ilaçlar aspirin, klopidogrel ve silostazoldür **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri).**
2. Yüksek riskli intrakraniyal arter darlığı olan (%70-%99) ve minor inme geçiren hastalar için, 90 günlük ikili antiplatelet tedaviden (aspirin ve klopidogrel) sonra tekli antiplatelet tedavi alınması önerilir. 90 gün içinde ikili antitrombosit tedavi ile birlikte stent tedavisi uygulanması önerilmemektedir **(Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb).**
3. İntrakraniyal arteriyel stenozu olan inmeli hastalarda, tromboembolizmin neden olduğu erken inme nüksü riskini azaltmak için aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanımı önerilir. Bir hafta sonra, kombinasyon tedaviye devam edip etmeyeceğinin belirlenmesi amacıyla risk yeniden değerlendirilir. İkili antiplatelet tedaviye, hastalığın başlangıcından sonra 3 ay devam edilebilir. İkincil korunma için rutin antikoagülan tedavi önerilmemektedir **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri).**

### Epileptik Nöbet

**ÖNERİ 1:** İnme sonrası ortaya çıkan tekrarlayan nöbetler, diğer akut nörolojik durumlardaki nöbetlere benzer şekilde tedavi edilmelidir ve antiepileptik ilaçlar, hasta özelliklerine göre seçilmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü öneri/I)**

**ÖNERİ 2:** Aİ geçiren hastalarda, antiepileptik ilaçların profilaktik kullanımı önerilmemektedir. **(Kanıt Düzeyi orta/B, Zayıf öneri/faydalı değil/III)**

**Kanıt Açıklama:** İskemik infarkt sonrası bildirilen nöbet insidansı çalışmalar arasında büyük ölçüde değişkenlik gösterse de, çoğu rapor insidansı %10 altında olarak belirtmektedir (20, 21). Hemorajik transformasyonu

olan hastalarda iskemik infarkt sonrası nöbet insidansında artış bildirilmiştir (22). Tekrarlayan ve geç başlangıçlı nöbet insidansında da farklı çalışmalarda farklı oranlar göze çarpmaktadır (23, 24). İnme hastalarında, nöbetlerin tedavisinde antikonvülzanların etkinliği hakkında çok az veri mevcut olduğundan, mevcut öneriler, herhangi bir nörolojik hastalık sırasında ortaya çıkan nöbetlerin yönetim esasına dayanmaktadır. Bugüne kadar hiçbir çalışma iskemik inmeden sonra profilaktik antikonvülzan kullanımının bir yararı olduğunu göstermemiştir ve nöbetten sonra antikonvülzanların uzun süreli kullanımına ilişkin endikasyonlar hakkında çok az bilgi mevcuttur.

## ■ Aİİ GEÇİREN HASTALARDA GENEL DESTEK TEDAVİSİ

### İnme Üniteleri

#### Öneriler

1. Rehabilitasyonu içeren kapsamlı özel inme bakımının (inme ünitelerinin) kullanılması önerilir. **(Kanıt düzeyi yüksek/A, Güçlü öneri/I)**
2. Genel tedavi yönetiminin iyileştirilmesi için, standarde edilmiş inme bakımı, hasta tedavi şemalarının kullanılması önerilir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri)**

#### Oksijen Destek Tedavisi

1. Bilinç gerilemesi olan veya hava yolunun bozulmasına neden olacak düzeyde bulber disfonksiyonu olan akut inmeli hastaların tedavisinde, hava yolu desteği ve ventilatör kullanımı önerilmektedir. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü Öneri)**
2. Oksijen saturasyonunu %94' ün üzerinde tutmak için ilave oksijen desteği sağlanmalıdır. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü Öneri)**
3. Aİİ nedeni ile hastaneye yatırılan hipoksisi olmayan hastalarda, ilave oksijen desteği önerilmemektedir. **(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/yararsız)**

**Kanıt Açıklama:** 2013 Aİİ kılavuzuna göre değişmemiş öneri için ek destek, başvuru sonrası ilk 24 saat içinde rastgele seçilen 8003 katılımcıdan oluşan bir RKC tarafından sağlanmaktadır. Oksijen uygulamasının 90 günlük sonuçları değerlendirildiğinde, 72 saat sürekli veya 3 gece boyunca sadece geceleri 2 L/dk (başlangıç O<sub>2</sub> saturasyonu %93 üzeri) veya 3 L/dk (başlangıç O<sub>2</sub> saturasyonu %93 ve altı) oksijen desteği sağlanmasının hastaların fonksiyonel sonuçlarına yarar sağlamadığı gösterilmiştir (25).

### Kan Basıncı Kontrolü

#### Öneriler

1. Aİİ geçiren hastalarda, eşlik eden hastalıklar (örneğin eşzamanlı akut koroner olay, akut kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, tromboliz sonrası gelişen İSK veya preeklampsi/eklampsi) nedeniyle gereklilik durumu varsa, hipertansiyonun erken tedavisi gerekir. Başlangıçta kan basıncını %15 oranında düşürmek güvenli olabilir. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü Öneri)**

**Kanıt Açıklama:** Aİİ geçiren hastalar, ciddi komplikasyonları önlemek için acil KB düşürülmesi gerektiren akut komorbiditeler ile başvurabilir. Ancak, kan basıncının ani düşürülmesinin bazen serebral iskemiyi kötüleştirebileceğini akılda tutmak önemlidir (26). Bu durumlarda ideal tedavi hastaya özgü tedavidir, ancak genel olarak, ilk kan basıncını %15 oranında düşürmek makul bir hedeftir.

2. IV alteplaz almayan veya endovasküler trombektomi (EVT) uygulanmayan, akut antihipertansif tedavi gerektiren komorbiditesi olmayan, KB 220 / 120 mmHg ve üzeri olan hastalarda, hipertansiyon tedavisini ilk 48 ila 72 saat içinde başlatmanın yararı belirsizdir. İnme başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde kan basıncını %15 oranında düşürmek akılcı olabilir. **(Kanıt düzeyi orta, Zayıf Öneri / Telkin)**

**Kanıt Açıklama:** Şiddetli hipertansiyonu olan hastalar için (en yaygın olarak > 220/120 mmHg), Aİİ sonrası geleneksel olarak kan basıncının düşürülmesi önerilmiştir. Ancak şiddetli hipertansiyon olan ve akut alevlenme olasılığı bulunan komorbid durumların yokluğunda, bu tür tedavinin yararı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır.

3. Nörolojik olarak stabil, KB 140/90 mmHg üzerinde olan hastalarda, hastanede yatışı sırasında antihipertansif tedaviye başlanması ve kontrendike olmadıkça uzun vadeli KB kontrolünün sağlanması akılcıdır. **(Kanıt düzeyi orta/B, Orta derece öneri/IIa).**

**Kanıt Açıklama:** Antihipertansif ilaçların başlanmasının taburculuk sonrası kan basıncının daha iyi kontrol edilmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (31, 32). Bu nedenle, hasta hipertansif kaldığında ve nörolojik olarak stabil olduğunda hastanede antihipertansif ilaçlara başlamak akılcıdır (32,33,34).

4. Organ fonksiyonlarını destekleyen gerekli sistemik perfüzyon düzeylerini korumak için, hipotansiyon ve hipovolemi düzeltilmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü öneri /I)**

**Kanıt:** En iyi hasta sonuçlarını elde etmek için Aİİ'li hastalarda, idame ettirilmesi gereken KB seviyesi bilinmemektedir. Bazı gözlemsel çalışmalar, daha düşük kan basıncı ile daha kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, diğerlerinde bu durum gözlenmemektedir (35-40). İnme hastalarında düşük kan basıncının tedavisine yönelik hiçbir çalışma yoktur. Koloidlerle kristaloidleri karşılaştıran 12 çalışmanın sistematik bir analizinde, ölüm veya hasta bağımlılık oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Parenteral sıvı infüzyonunun hacmini ve süresini yönlendirecek hiçbir veri yoktur (41). Farklı izotonik sıvıları karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur.

### Vücut Isı Kontrolü

#### Öneriler

1. Hipertermi nedeni (38°C üstü) belirlenmeli ve tedavi edilmelidir. İnmeli hipertermik hastalarda ateş düşürücü ilaçlar kullanılarak, vücut ısı normal değerlere getirilmesi önerilir. **(Kanıt düzeyi düşük/C, Güçlü konsensus/öneri/I).**

**Kanıt:** Bu öneri için 2013 Aİİ Kılavuzlarından değişmeyen ek destek, Avustralya, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık'ta yoğun bakım ünitelerinde takip edilen, 2005 ile 2013 yılları arasında geniş bir retrospektif kohort çalışması ile sağlanmaktadır. İlk 24 saatte <37 °C ve >39 °C'de pik sıcaklık, Aİİ geçiren 9366 hastada normotermiye kıyasla hastane içi ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (42).

2. İskemik inmeli hastaların tedavisinde, indüklenmiş hipotermi yararı tam olarak belirlenmemiştir. Hipotermi yalnızca devam eden klinik araştırmalar için önerilmelidir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Zayıf Öneri/IIB)**

**Kanıt:** Hipotermi umut verici bir nöroprotektif stratejidir, ancak Aİİ geçiren hastalarda yararı kanıtlanmamıştır. Çoğu çalışma, hipotermi indüksiyonunun, pnömoni de dâhil olmak üzere enfeksiyon riskinde bir artış ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (43-46). Bu hâliyle terapötik hipotermi, yalnızca bir klinik araştırma için uygulanmalıdır.

### Glukoz Düzeyinin Kontrolü

#### Öneriler

1. Kanıtlar, Aİİ gelişimi sonrası ilk 24 saat boyunca kalıcı hastane içi hipergliseminin normoglisemiden daha kötü hasta sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir ve bu nedenle, 140 ila 180 mg / dL aralığında kan şekeri seviyelerine ulaşmak için hipergliseminin tedavi edilmesi ve hipoglisemiyi önlemek için has-

taların yakın takip edilmesi akılcıdır. **(Kanıt düzeyi zayıf/C, Orta derece öneri/IIa)**

3. Aİİ geçiren hastalarda hipoglisemi (kan şekeri <60 mg / dL) tedavi edilmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü konsensus/öneri/I).**

### ■ DERİN VEN TROMBOZU PROFLAKSİSİ

#### Öneriler

1. İmmobil inme hastalarında, kontrendikasyon yoksa derin ven trombozu (DVT) riskini azaltmak için rutin bakıma (aspirin ve hidrasyon) ek olarak, intermittan pnömatik kompresyon (İPK) önerilir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Güçlü Öneri/I).**

**Kanıt:** CLOTS 3, Birleşik Krallık'taki 94 merkezde 2867 hastanın dâhil edildiği ve venöz tromboembolizm profilaksisi için immobil inme hastalarında rutin bakıma İPK eklendiği hastalarla, eklenmediği hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Uygun hastalar, akut inme sonrası ilk 3 gün içinde, başka bir kişinin yardımı olmadan tualete gidemeyen hastalar olarak belirlendi. Rutin bakım, non hemorajik inmelerde aspirin kullanımı, hidrasyon ve kompresyon çorapları olarak tanımlandı. Hastaların %31'i profilaktik/tam doz heparin veya DMAH almıştır, ancak bu hastalar her iki grup arasında eşit olarak dağılmıştır. DVT, 1267 İPK kullanan hastanın 122'sinde (%9,6), 1245 İPK kullanmayan hastanın 174'ünde (%14,0) meydana geldi. (OR, %95 CI, 0.51–0.84; p = 0.001). İPK ile tedavi edilen hastalar arasında, 6 aya kadar sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (HR, 0.86; %95 CI, 0.73-0.99; p = 0.042), ancak hastaların disabilite durumlarında herhangi bir iyileşme gösterilememiştir. İPK'na bağlı kontrendikasyonlar, dermatit, kangren, şiddetli ödem, venöz staz, şiddetli periferik vasküler hastalık, postoperatif ven ligasyonu veya greft gibi bacak ile ilgili durumlar ve ayrıca mevcut bir DVT'nin varlığıdır (47, 48). Bu çalışmayı da içeren bir meta-analiz ve 2 küçük çalışmada da bu sonuçlar doğrulanmıştır (49).

2. Aİİ geçiren immobil hastalarda, profilaktik doz subkutan heparinin (fraksiyone olmayan heparin [UFH] veya DMAH) yararı tam olarak belirlenmemiştir. **(Kanıt düzeyi yüksek/A, Kabul edilebilir öneri/IIB).**

**Kanıt:** Aİİ geçiren hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi için kullanılan farmakolojik ilaçların en yeni ve kapsamlı meta-analizi, 1 büyük kapsamlı çalışma (n = 14 578), 4 küçük UFH çalışması, 8 küçük DMAH veya heparinoid çalışması ve 1 heparinoid çalışmasını içermektedir (49). Profilaktik antikoagülan kullanımı,



hastaların son takiplerinde mortalite veya fonksiyonel durum üzerinde önemli bir etki ile ilişkilendirilememiştir. Ancak, semptomatik pulmoner embolilerde (OR, 0.69; %95 CI, 0.49-0.98) ve çoğu asemptomatik DVT' lerde (OR, 0.21; %95 CI, 0.15-0.29) istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu görülmüştür. Semptomatik intrakraniyal kanamalarda (OR, 1.68; %95 CI, 1.11-2.55) ve semptomatik ekstrakraniyal kanamalarda (OR, 1.65; %95 CI, 1.0-2.75) istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Venöz tromboembolizm riskini azaltarak edinilecek yararın, intrakraniyal ve ekstrakraniyal kanama risklerindeki artışı dengeleyecek kadar yüksek olduğu bir hasta alt grubu olabilir; ancak böyle bir alt grubu tanımlayacak hiçbir tahmin aracı tanımlanmamıştır (49-54).

3. Profilaktik antikoagülasyon kullanımında, profilaktik doz DMAH'nin, profilaktik doz UFH'ye göre yararı belirsizdir. **(Kanıt düzeyi orta/B, Kabul edilebilir öneri/IIb)**

**Kanıt:** Aİİ geçiren hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi için, DMAH veya heparinoid ile UFH'yi karşılaştıran en yeni ve kapsamlı meta-analiz, 1 büyük çalışma (n = 1762), DMAH ile UFH'yi karşılaştıran 2 küçük çalışma ve heparinoidler ile UFH'yi karşılaştıran 4 küçük çalışmayı içermektedir. UFH ile DMAH / heparinoidler karşılaştırıldığında, ölüm veya disabilite açısından önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir (49). DMAH / heparinoid kullanımı, genellikle asemptomatik seyreden DVT' lerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR, 0.55; %95 CI, 0.44-0.70), ancak majör ekstrakraniyal kanama riskinin artırdıkları gözlenmiştir (OR, 3.79; %95 CI, 1.30-11.03). DMAH günde bir kez uygulanabilir ve bu nedenle hemşireler için daha uygun ve hastalar için daha rahattır. Yüksek maliyet ve böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda artmış kanama riski, DMAH'nin akılda tutulması gereken dezavantajlarıdır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
3. Liu L, Chen W, Zhou H, Duan W, Li S, Huo X, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(2):159-76.
4. Agarwalla PK, Stapleton CJ, Ogilvy CS. Craniectomy in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2014;74 Suppl 1:S151-62.
5. Raco A, Caroli E, Isidori A, Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1061-5; discussion 5-6.
6. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int*. 2013;4:28.
7. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaute E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215-22.
8. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA Stroke: an Update on Surgical Decompression and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(7):40.
9. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2015;13(4):230-40.
10. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, Bhatnagar N, Chang Y, Fei Y, et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(11):e014390.
11. Sundseth J, Sundseth A, Jacobsen EA, Pripp AH, Sorteberg W, Altmann M, et al. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):301-6.
12. Suyama K, Horie N, Hayashi K, Nagata I. Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg*. 2014;82(6):1158-63.
13. Yu JW, Choi JH, Kim DH, Cha JK, Huh JT. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2012;14(2):65-74.
14. Juettler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1091-100.
15. Zhao J, Su YY, Zhang Y, Zhang YZ, Zhao R, Wang L, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care*. 2012;17(2):161-71.
16. Conte V, Paterno R, Citerio G, Stocchetti N. Comment on: 'Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit'. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1923.
17. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1348-59.
18. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: Evidence for harm. *Crit Care Med*. 2011;39(1):229-30.



19. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2736-47.
20. Kilincer C, Asil T, Utku U, Hamamcioglu MK, Turgut N, Hicdonmez T, et al. Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(6):587-94; discussion 94.
21. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ.* 1997;315(7122):1582-7.
22. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):715-20.
23. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand.* 1999;99(5):265-8.
24. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(7):1769-1775.
25. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(12):1125-35.
26. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD, Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology.* 2006;66(12):1878-81.
27. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke.* 2001;32(2):461-5.
28. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke.* 2003;34(7):1699-703.
29. Potter J, Mistri A, Brodie F, Chernova J, Wilson E, Jagger C, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHHIPS)--a randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009;13(9):iii, ix-xi, 1-73.
30. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):48-56.
31. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):767-75.
32. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(5):479-89.
33. Manning LS, Mistri AK, Potter J, Rothwell PM, Robinson TG. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke.* 2015;46(6):1518-24.
34. Muscari A, Puddu GM, Serafini C, Fabbri E, Vizioli L, Zoli M. Predictors of short-term improvement of ischemic stroke. *Neurol Res.* 2013;35(6):594-601.
35. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, et al. Low blood pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with decreased survival. *J Hypertens.* 2015;33(2):339-45.
36. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Syntetos A, Manios E, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med.* 2004;255(2):257-65.
37. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita S. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens.* 2005;23(6):1217-23.
38. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD, Jr. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology.* 2005;65(8):1179-83.
39. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke.* 2004;35(2):520-6.
40. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2002;33(5):1315-20.
41. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD011138.
42. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):823-32.
43. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke.* 2016;47(12):2888-95.
44. Geurts M, Petersson J, Brizzi M, Olsson-Hau S, Luijckx GJ, Algra A, et al. COOLIST (Cooling for Ischemic Stroke Trial): A Multicenter, Open, Randomized, Phase II, Clinical Trial. *Stroke.* 2017;48(1):219-21.
45. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2014;45(2):486-91.
46. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke.* 2010;41(10):2265-70.
47. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9891):516-524.
48. Rogers SK, Hughes M. Forgetting "routine" deep venous thrombosis and stroke during COVID-19 is a parallel pandemic that will be costly if ignored. *J Vasc Surg.* 2020;72(2):761-3.
49. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, European Stroke O. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2016;1(1):6-19.

50. Whiteley WN, Adams HP, Jr., Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2013;12(6):539-45.
51. Munn D, Abdul-Rahim AH, Fischer U, Werring DJ, Robinson TG, Dawson J. A survey of opinion: When to start oral anticoagulants in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation? *Eur Stroke J.* 2018;3(4):355-60.
52. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD000024.
53. Valente M, Leung S, Wu P, Oh DH, Tran H, Choi PMC. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack on anticoagulants: outcomes in the era of direct oral anticoagulants. *Intern Med J.* 2020;50(1):110-3.
54. Atterman A, Asplund K, Friberg L, Engdahl J. Use of oral anticoagulants after ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation and cancer. *J Intern Med.* 2020;288(4):457-68.
55. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1279-88.
56. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-306.
57. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-95.
58. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.
59. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-18.
60. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138-47.
61. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
62. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31.
63. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke.* 2016;47(3):798-806.
64. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147287.
65. Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, et al. Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology.* 2016;86(8):762-70.
66. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
67. Albers GW, Marks MP, Lansberg MG. Thrombectomy for Stroke with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1849-50.
68. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-18.
69. Yoo AJ, Simonsen CZ, Prabhakaran S, Chaudhry ZA, Issa MA, Fugate JE, et al. Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy. *Stroke.* 2013;44(9):2509-12.
70. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, Kemp S, McTaggart R, Zaharchuk G, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICI reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(10):724-8.
71. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):443-52.
72. Dippel DW, Majoie CB, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Influence of Device Choice on the Effect of Intra-Arterial Treatment for Acute Ischemic Stroke in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke.* 2016;47(10):2574-81.
73. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke.* 2017;12(6):641-52.



Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# KAFA TRAVMASI REHBERLERİ

Dr. Gökhan ÇAVUŞ, Dr. Ali İhsan ÖKTEN

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| Erişkin Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler .....         | 267 |
| Pediyatrik Ağır Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler ..... | 281 |
| Eksternal Ventriküler Drenaj İçin Öneriler .....                     | 286 |





# Erişkin Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler

Dr. Gökhan ÇAVUŞ

## ■ AMAÇ ve GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH), 18-45 yaş grubundaki hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Mağdurların büyük kısmı hem hastalar hem de aileleri için büyük bir sosyoekonomik yüke yol açan ciddi engelli olarak yaşamlarını sürdürmektedir. TBH'nın önde gelen nedenleri, trafik kazaları ve düşmedir. TBH rehberleri, TBH ile hastaneye yatırılan hastalar için yüksek kalitede bakım ve sonuçlarda iyileşme sağlamayı amaçlayan protokol tabanlı yönetim stratejileridir (1).

Klasik olarak, TBH şiddetinin klinik sınıflandırması, yaygın kullanılan Glasgow Koma Skoru (GKS) ile yapılmaktadır (2). GKS hafif TBH'ı 13 olarak ve orta TBH'ı 9-12 GKS olarak tanımlamıştır (3). 1991 Travmatik Koma Veri Bankasından kabul edilen şiddetli TBH (şTBH)'nın klinik tanımı, GKS 3-8 olmasıdır (4).

TBH ardından, birincil yaralanma, travma sırasında kafatasına ve beyine uygulanan kuvvetlerin mekanik etkisinden kaynaklanır. Birincil yaralanma, kan-beyin bariyeri parçalanmasına, beyin ödemine, intrakraniyal basınçta artışa ve nihayetinde apoptosis ve nekroz ile hücre ölümüne neden olan endojen bir nöroinflamatuvar yanıtı başlatan nöronal hasara sebep olur. Sekonder yaralanma, primer yaralanmadan hemen sonra başlar ve kısa sürede küresel ve fokal iskemiye, genel durumun kötüleşmesine ve morbiditeye neden olur. Sekonder yaralanma kaskadına, klinik durumu iyileştirmek için müdahale edilebilir (5).

TBH erken dönem tedavisinin genel prensipleri yeterli oksijenasyonu, stabil serebral perfüzyon, kan şekeri kontrolü ve elektrolitlerin bakımını sağlamaktır. TBH hastalarında klinik tedavi hedefi ikincil beyin hasarını önlemek için zamanında ve uygun tedaviyi başlatmaktır.

TBH tedavisinin temel taşı, hipoksi ve hipotansiyon gibi olaylarla ilişkili ikincil yaralanmaları önlemek için hava yoluna, oksijenasyona, yeterli hemodinamik desteğe, medikal tedavisine dikkat ederek bu hastaların yoğun bakım tedavisi ve cerrahi tedavisidir. Amaç TBH ile ilgili sistematik taramada elde edilen yazılar içinden, sistematik metodoloji içeren rehberlerin değerlendirilmesi sonucu, en uygun bulunan rehberdeki önerilerini sunmaktır.

## ■ YÖNTEM

Rehber için TBH'na yönelik sistematik araştırma (Ocak 2013- Ocak 2019) dört veritabanı (MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Kütüphanesi) kullanılarak yapılmıştır. Aşağıdaki anahtar kelimeler tüm aramalar için bir arada kullanıldı: kafa travmaları (Head Trauma), travmatik beyin hasarı (Traumatic Brain Injury), rehberler (Guidelines). Ayrıca, TBH ile ilgili makaleler, TBH'ını hedef alan rehberlerin alıntıları için gözden geçirildi. Literatür taramasında TBH ve kafa travmaları başlığı altında 45513 makale tespit edildi. Bu anahtar kelimelere Guideline kelimesi eklenerek Ocak 2013-Ocak 2019 yılları arasında olan 958 makale değerlendirildi. Bu yayınlar içinden literatürlerde guideline için AGREE, PRISMA, GRADE yöntemlerinin kullanıldığı 35 yayın değerlendirildi. Brain Trauma Foundation's Guidelines'in Kafa Travması yönetimi Rehberi 2017 yılında güncellenmiş önerileri sunduğu için temel alındı (Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery 2017; 80: 6-15).

Kanıt kalitesinin yazılarda aşağıdaki gibi derecelendirildiği görüldü:

- Yüksek kaliteli kanıtlar: daha fazla araştırma, etkinin tahminine duyulan güveni değiştirmek için pek mümkün değildir;
- Ortalama kalite kanıtı: daha fazla araştırmanın etkinin tahmininde güven üzerinde bir etkisi olması muhtemeldir ve etkinin tahminini değiştirebilir;
- Düşük kalite kanıtı: daha fazla araştırmanın etkinin tahmininde güven üzerinde bir etkisi olması ve etkinin tahminini değiştirmesi muhtemeldir;
- Çok düşük kaliteli kanıt: etkinin herhangi bir tahmini çok düşüktür.

Öneri seviyesi ikili (pozitif veya negatif) yani; güçlü ya da zayıf olarak değerlendirildi:

- Güçlü öneri: öneririz veya önermiyoruz
- Zayıf öneri: öneririz veya önermeyiz

## Öneriler

### 1. TBH Hastalarının Başlangıçtaki Hasar Düzeyi Nasıl Değerlendirilir?

**Öneri 1.1:** TBH düzeyi, Glasgow Koma Skoru, hastanın özellikle motor yanıtı, pupil büyüklüğü ve pupillerin ışık reaksiyonu değerlendirilerek saptanır.

#### Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü Öneri.

**Kanıt:** TBH'nın başlangıçtaki klinik değerlendirmesinde; Yaş, başlangıç Glasgow koma skalası ve pupiller büyüklüğü ve reaktivitesi yakın tarihli çalışmalarda bile, 6 aylık nörolojik sonuçların anahtar parametreleridir (6, 7).

Glasgow koma skalası, 3 açıklamaya göre tanımlanmalıdır, yani Göz-Sözel-Motor yanıtıdır (8, 9).

Bununla birlikte, Glasgow koma skoru ile sonuç arasındaki korelasyon son çalışmalarda daha az belirgin hâle gelmiştir (10). Sedasyon ve trakeal entübasyonun yaygın kullanımı, göz ve sözel tepkilerin değerlendirilmesini engellemiştir. Sedasyonlu hastalarda motor komponenti sağlam kalır ve kafa travmasının şiddeti ile iyi koreledir. Motor cevabını temel alan TBI hastalarının basitleştirilmiş bir değerlendirmesi önerilmiştir (11, 12).

Sekonder nörolojik kötüleşmeyi tespit etmek için, hastanın ilk tedavisi sırasında klinik muayene tekrarlanmalıdır (13-15). Bu tekrarlayan muayenenin ne zaman yapılacağı, sorumlu doktorun takdirine bırakılmıştır, ancak hastaneye yatırıldıktan sonra da muayene devam ettirilmelidir (13, 16).

Orta dereceli kafa travması olan hastalarda, yani 9 ile 13 arasında bir Glasgow koma skoru olanlarda, nörolojik durumunda bozulma riski vardır (16). Bu durumda, nörolojik muayenesinin şu şekilde yapılması gerekir (17); ilk 2 saat boyunca her 30 dakikada bir ve daha sonra 4 saat boyunca her saat (18); veya ilk 2 saat boyunca her 15 dakikada bir ve ardından 12 saat boyunca her saat (19). Glasgow koma skorunda değişiklik olmadan sekonder bir nörolojik defisit ortaya çıkması veya en az iki puanlık Glasgow koma skorunda düşüş durumunda ikinci bir BT çekilmelidir (20).

**Öneri 1.2:** Sekonder serebral hasara sebep olabilecek sistemik faktörleri araştırma ve düzeltme önerilir.

#### Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü Öneri.

**Kanıt:** TBH'nın başlangıç evresindeki arteriyel hipotansiyon, 6 ayda kötü prognoz ile ilişkili anahtar bir konudur (11, 21). Travmatik Koma Veri Bankası, arteriyel

hipotansiyon ataklarının (sistolik kan basıncı 90 mmHg) altında en az 5 dakika boyunca meydana gelmesinin, nörolojik morbidite ve mortalitede önemli bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (22). Hastane öncesi ve hastanede arteriyel hipotansiyon, mortalitenin artması ile ilişkilidir (23). Şiddetli TBH hastalarında ortalama arteriyel basıncı 80 mmHg ve üzeri olarak korunması önerilir.

Hipoksemi travmatik beyin hasarı olan hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar (24). Mortalite artışı ve ağırlaşmış nörolojik sonuçlarla ilişkilidir. IMPACT çalışması, hipoksi varlığının 6 aydaki kötü nörolojik sonuçla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (11). Ayrıca, hipoksemik atakların süresi (SaO<sub>2</sub>%90) mortalitenin önemli bir göstergesidir (25).

Arteriyel hipotansiyon ve hipoksemi birlikteliği, %75 ölüm oranı ile özellikle tehlikelidir (26). Bu ikincil zarar veren durumların tespiti ve düzeltilmesine ilişkin protokoller, beyin hasarlı hastaların sonuçlarının iyileştirilmesi ile ilişkilidir (26).

**Öneri 1.3:** TBH'nın şiddetinin, klinik ve radyolojik kriterler üzerinden değerlendirmesi önerilir (BT taraması).

#### Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri.

**Kanıt:** Beyin BT taramaları, herhangi bir şiddetli (GKS 3-8) veya orta düzeyde (GKS 9-13) TBH'da gecikmeden yapılmalıdır.

Hafif TBH (GKS 14-15) olan hastalar, aşağıdakileri karşıarlarsa beyin BT taraması yapılmalıdır: kafa tabanı kırık bulguları (retroauriküler hematoma, periorbital hematoma), deprese kafatası kırığı, travma sonrası epilepsi, fokal nörolojik defisit, pıhtılaşma bozuklukları, antikoagulan tedavi (14, 18, 20).

**Öneri 1.4:** TBH'nın ciddiyetini değerlendirmek için transkranyal Doppler kullanması önerilir.

#### Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri.

**Kanıt:** TBH hastalarında, serebral perfüzyon basıncı (SPB), diyastolik, sistolik ve ortalama kan akış hızlarının ölçümünden türetilen bir parametre olan Pulsatilite İndeksi (PI) hesaplanabilir. Transkranyal Doppler (TKD), yoğun bakımda beyin hemodinamiğini değerlendirmede kullanıldığı için önem kazanmaya başlamıştır (27). Ancak, travmatik beyin hasarı olan hastaların hastaneye geldiklerinde TKD kullanımı yaygın olmadığından elimizde sınırlı veri mevcuttur. Yapılan çalışmalar, 28 cm/s'nin altındaki ortalama kan akış hızı (Vm) veya düşük Vm ve yüksek PI (28) kombinasyonu arasında yüksek mortalite oranı ile bir ilişki olduğunu göstermiştir. Orta

veya hafif TBH hastalarından sonra (Glasgow koma skoru 9-14), travma sonrası ilk hafta içinde sekonder nörolojik kötüleşmesi olan hastalarda başvuru sırasındaki PI değeri daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli TBH hastalarında (GKS<9), acil servise başvuruda TKD ölçümlerine dayanan bir strateji tanımlanmıştır (29): eğer hastada Vd <20 cm / s ve PI> 1.4 ise, beyin perfüzyonunu iyileştirmek için terapötik önlemler alınmıştır. Hastaneye varışta TKD kullanımı, çoklu travma hastalarının başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır.

**Öneri 1.5: Travmatik beyin hasarı hastalarının başlangıç ciddiyetini değerlendirmek için biyobelirteçlerin, klinik rutinde kullanılması önerilmez.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Glasgow koma Skalası (GKS) ve beyin BT görüntülemesi kullanılarak yapılan ilk değerlendirmeye ek olarak, TBH'nın ciddiyeti hakkında daha fazla bilgi sağlamak için biyobelirteçlerin kullanılması önerilmiştir.

3. ve 6. aydaki nörolojik sonuçlarla aşağıdaki biyobelirteçler arasında bir ilişki bulunmuştur: plazma S100b (30, 31), nöron spesifik enolaz (NSE) (32,33), Ubikuitin C terminal Hidrolaz-L1 (UCH-L1) (34, 35), miyelin-protein (MBP) (36, 37) ve tau proteini (38). S100b proteini, UCH-L1, SBDPs (39, 40) ve tau proteinli (41) beyin omurilik sıvısında da benzer bulgular gözlenmiştir. Ancak, TBH hastalarının başlangıç şiddetini değerlendirmek için bu biyobelirteçlerin, özellikle de serum biyobelirteçlerinin performansında belirsizlikler devam etmektedir (42).

## **2. TBH Hastaları İçin Hastane Öncesi Tedavi Yöntemleri Nelerdir?**

**Öneri 2.1: TBH hastalarının, olay yerindeki bir hastane öncesi, tıbbi ekip tarafından yönetilmesi ve onları en kısa zamanda beyin cerrahisi uzmanı olan bir merkeze aktarması önerilir.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Travma yaralanmalarında, TBH'nın bu konuda tecrübeli merkezlere transferi sağlanmalıdır. Tecrübeli merkezlerde, sağkalım oranları açısından, en fazla olumlu sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (43). TBH hastalarının uzmanlaşmış bir yoğun bakımdaki tedavisi, sonuçların iyi olmasını sağlar (44).

Aynı şiddete sahip travmalı hastalar için, nöroşirürji merkezlerinde, diğer merkezlere göre, nöroşirürji uygulamayı gerektirmeyen hastalarda bile ölüm oranı düşük bulunmuştur (45).

**Öneri 2.2: Yetişkinlerde, serebral perfüzyon basıncını ölçmeden önce, sistolik kan basıncının 110 mmHg üzerinde olması önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Nörolojik sonuç, TBI'nın erken evresindeki tek bir hipotansiyon bölümünden (sistolik kan basıncı <90 mmHg) sonra şüphesiz kötüleşir. Daha yakın zamanlarda, sistolik kan basıncının başvuru sırasında 110 mmHg altına düştüğünde ölüm oranının belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir.

Herhangi bir arteriyel hipotansiyon gelişiminin önlenmesi kritiktir. Hipotansiyon gelişimini önlemek için; sedasyon sağlamak amacıyla hipotansiyona sebep olabilecek ajan kullanılmamalı, bolus sedasyondan ziyade, sürekli sedasyon yapılmalı, hipovolemi düzeltilmeli, santral venöz dönüşü kolaylaştırmak için varsa mekanik ventilasyon ayarları düzenlenmelidir (46). Arteriyel hipotansiyonun hızlı düzeltilmesi, fenilefrin ve norepinefrin gibi vazopressör ilaçları içermelidir. Azalan sakinleştirici dozları veya artan sıvı, hemodinami üzerinde geciktirici etkilere neden olabilir.

**Öneri 2.3: Ağır travmatik beyin hasarı hastalarının, hastane öncesi dönemde bile trakeal entübasyon ile ventilasyonunun kontrol edilmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Hava yolu kontrolü bir önceliktir ve hastane öncesi trakeal entübasyon, travma hastalarının ölüm oranını azaltır. Arteriyel CO<sub>2</sub> kısmi basıncının (PaCO<sub>2</sub>) beyin dolaşımı üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Hipokapni, serebral vazokonstriksiyonu indükler ve beyin iskemisi için risk faktörüdür (47). Entübe edilmiş hastalarda endtidal CO<sub>2</sub>'nin (EtCO<sub>2</sub>) izlenmesi, trakeal tüpün doğru yerleştirilmesini kontrol etmek, PaCO<sub>2</sub>'yi normal aralıkta tutmak ve kardiyak debide olası bir düşüşü tespit etmek için kritik öneme sahiptir. Mekanik ventilasyonu ayarlamak için, arteriyel gaz numuneleri almadan önce 30-35 mmHg arasında bir EtCO<sub>2</sub> önerilir (48).

## **3. Ağır Travmatik Beyin Hasarı Hastalarında Görüntüleme Stratejileri**

**Öneri 3.1: Travmatik beyin hasarı hastalarında, gecikmeden Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT) taraması yapılması önerilir.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri (düzey I).**

**Kanıt:** Tüm beynin, milimetrelilik kalınlıkta kesitler hâlinde çekilen BBT ile değerlendirilmesi TBH'daki referans yöntemdir. Kesitler hem parankim hem de kemik dozunu içermelidir. Koma veya anormal nörolojik



muayene durumunda gecikmeden gerçekleştirilmelidir. Çekilen BBT, beyin cerrahisi tedavi uygulamalarını ve monitörizasyon tekniklerini yönlendirebilir (49, 50).

**Öneri 3.2: Risk faktörü olan hastalarda, BT anjiyografi kullanarak supra aortik ve intrakranyal arterlerin erken dönemde değerlendirilmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Supra aortik ve intrakranial arterlerin travmatik diseksiyonu için risk faktörleri şunlardır:

- Servikal omurganın kırığının varlığı;
- Beyin görüntüleme yöntemleri ile açıklanmayan fokal nörolojik defisit;
- Claude Bernard-Horner sendromu;
- Lefort II veya III tipi yüz kırıkları;
- Kafa tabanı kırıkları;
- Boyundaki yumuşak doku lezyonları.

Bu risk faktörleri, supra aortik ve intrakranial damarların BT anjiyografisi ile değerlendirilmesini gerektirir. Bu risk faktörlerinin yokluğunda bile, özellikle nörolojik muayenenin sınırlı olabileceği en ağır hastalarda, BT anjiyo ile supra aortik ve intrakranial vasküler yapıların değerlendirilmesi önerilir. Arteriyel diseksiyon şüphesi olması durumunda, MR-anjiyografi veya kateter anjiyografisi (DSA) ile normal bir BT-anjiyografi çekilmelidir.

#### 4. Nöroşirürji Girişimleri İçin Endikasyonlar (Serebral Monitörizasyon Hâric)

**Öneri 4.1: İntrakraniyal basınç (İKB) artışına bağlı sekonder beyin hasarı gelişimini engellemek için, sedasyon yapılması yerine eksternal ventriküler drenaj takılması önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Beyin omurilik sıvısının (BOS) normal veya küçük hacimli ventriküllerden drenajı, intrakraniyal basıncı kontrol etmek için terapötik bir seçenektir. Çalışmalarda bahsedilmesine rağmen, bu uygulamaların etkinliği güçlü kanıtlardan yoksundur (51). Küçük bir BOS hacminin çıkarılması kafa içi basıncı belirgin şekilde azaltabilir. Eksternal ventriküler drenaj, nöronavigasyon kullanılarak yerleştirilebilir (52).

Eğer intrakraniyal hipertansiyon EVD takılarak tedavi edilemiyorsa, KİB'ı düşürmek için kitle etkisi yapan kanamaların cerrahi ile boşaltılması da bir seçenektir (53).

**Öneri 4.2: İnatçı intrakranial hipertansiyonun olduğu travmatik beyin hasarının erken evresinde intrakraniyal basıncı kontrol etmek için, geniş (12x15cm) frontotemporoparietal dekompresif kraniyektomi yapılması önerilir.**

**Bifrontal DK önerilmez.**

**Kanıt düzeyi orta/IIa, Güçlü öneri/I.**

**Kanıt:** 1000'den fazla hastayı içeren dört klinik çalışma da TBH sonrası dekompresif kraniyektomi (DK)'nin etkinliği araştırılmıştır (54-58). Kraniyektominin tedavi stratejisindeki yeri duruma göre değişiklik göstermektedir. İnatçı intrakraniyal hipertansiyonda bir kurtarma stratejisi olarak veya terapötik hipotermi ve barbitüratların başlamasından önceki ilk 72 saat içinde kullanılabilir. En sık kullanılan teknik, genişletilmiş duraplastiyle birlikte büyük frontotemporoparietal kraniyektomidir (100 cm<sup>2</sup> üzeri). Bazı çalışmalarda diffüz lezyonu olan hastalarda bifrontal kraniyektomi yapılmıştır. Karar vaka bazında alınmalıdır. DECRA çalışmasında bifrontal kraniyektomi kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. RESCUE-ICP çalışmasında, inatçı intrakranial hipertansiyonu olan dekompresif kraniyektomi veya barbitürat koma tedavisi randomize olarak yapılan hastalar arasında, dekompresif kraniyektomi yapılan grupta mortalite oranı %26,9 iken medikal tedavi yapılan grupta bu oran %48,9 bulunmuştur. Altıncı aydaki olumlu sonuç, iki grup arasında farklı bulunmamıştır (59).

Editör Notu; Rehber, 2020 yılında tamamlanmış olan DECRA dikkate alınarak, dekompressif kraniyektomi (DK) önerilerini güncellemiştir (DK1, DK2). Buna göre;

- Geç inatçı İKB yükselmesi için uygulanan DK, mortalite ve olumlu sonucu iyileştirmek için önerilir,
- Erken inatçı İKB yükselmesi için DK uygulanması, mortalite ve olumlu sonucu düzeltmede önerilmez,
- Sekonder DK hem erken hem de geç İKB yükselmesi için tedavi olarak, İKB'ı ve yoğun bakım süresini azaltmak için önerilir, ancak bu etkiler ile olumlu sonuç arasındaki ilişki belirsizdir,

DK1. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Patient outcome at twelve months after early decompressive craniectomy for diffuse traumatic brain injury in the randomized DECRA clinical trial. J Neurotrauma 2020; 37(5): 810-816.

DK2. Hawryluk GWJ, Rublano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury: 2020 update of the decompressive craniectomy recommendations.

Neurosurgery 2020; 87: 427-434.

## 5. Sedasyon ve Analjezi

**Öneri 5.1: İntrakraniyal hipertansiyon ve konvülsif status epileptikus tedavisinde, TBH'li hastalarda sedasyon ve analjezinin sürdürülmesi ve kesilmesi, beyin hasarı olmayan hastalar için kullanılan kılavuzlara uymalıdır.**

**Kanıt düzeyi düşük, zayıf öneri/uzman görüşü.**

**Kanıt:** Çok az çalışma olmasına rağmen, sedasyon ve analjeziyi yönetmek için klinik skorların kullanılması ve protokollerin uygulanması fayda sağlayabilir. Günlük sedasyon kesintisi, intrakraniyal kompliansı düşük olan hastalarda serebral hemodinamik için zararlı olabilir (60). Bir sedatif veya opioid ajanın travmatik beyin hasarı hastalarında diğerlerinden daha fazla etkinlik sağladığına dair kanıt bulunamadı. Arteriyel hipotansiyon barbitüratlar, midazolam bolusu veya opioid bolusu ile görülebilir (61, 63). İlaç seçiminde ve uygulama şekillerinde sistemik hemodinamiğin kontrolüne dikkat edilmelidir. Travmatik beyin hasarı hastalarında halojenli ajanlar ve deksmedetomidin kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

**İntrakraniyal hipertansiyon gelişimine karşı profilaksi amaçlı barbitürat uygulaması önerilmez.**

**Standart medikal ve cerrahi tedavilere rağmen, inatçı artmış intrakraniyal basınç hâlinde hemodinamik stabilite korunarak barbitürat önerilir (orta düzey kanıt, orta seviye öneri).**

## 6. Travmatik Beyin Hasarı Hastalarında Serebral Monitörizasyon Endikasyonları ve Modaliteleri

**Öneri 6.1: Aşağıdaki durumlarda intrakraniyal hipertansiyonu tespit etmek için, TBH sonrası İKB izlemesi önerilir:**

- BBT taramasında yüksek İKB belirtileri;
- Ekstrakraniyal cerrahi uygulamalar (hayatı tehdit eden durumlar hârici);
- Nörolojik değerlendirme mümkün olmadığında.

**Kanıt düzeyi orta/IIb, Orta-Güçlü öneri/I/Ia.**

**Kanıt:** İntrakraniyal basınç izlemesinin hasta sonuçları üzerindeki yararı açıkça gösterilmemesine rağmen, bu teknik travmatik beyin hasarı hastalarının yönetiminin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir (64). Retrospektif ve gözlemsel çalışmalar, travmatik beyin hasarı sonrası intrakraniyal basınç artışı riskini göstermiştir (65-67). Yüksek İKB insidansı %17 ile 88 arasında değişmektedir. 20-40 mmHg'lık bir İKB, yaklaşık 4 kat ölüm riski ve

kötü nörolojik sonuç riski ile ilişkilidir. 40 mmHg'lık bir İKB'nın üzerinde ölüm riski yaklaşık 7 kat daha yüksektir (68).

İntrakraniyal hipertansiyonun sonuç üzerine etkisi, nörolojik değerlendirmesi uygun olmayan hastalarda İKB izlemesinin kullanılmasını gerektirir.

İlk çekilen BBT anormal olduğunda, hastaların %50'sinden fazlasında intrakraniyal hipertansiyon bulgularını gösterecektir. İntrakraniyal hipertansiyonda beyin BT kriterleri;

- Serebral ventriküllerin kaybolması,
- Orta hatta 5 mm'den fazla şift,
- İntraserebral hematoma hacminin 25 mL'den fazla olması (69),
- Bazal sisternlerin sıkışmasıdır (70).

Bazal sisternlerin olmaması, vakaların %70'inden fazlasında 30 mmHg'dan daha yüksek bir İKB'ı gösterir (71). Ancak, bazal sisternlerin görünürlükleri intrakraniyal hipertansiyonu dışlayamaz. Travmatik subaraknoid kanama varlığı intrakraniyal hipertansiyon riski ile ilişkilidir (72).

Acil ekstrakraniyal cerrahi durumunda, birkaç çalışmada yüksek İKB ile ilişkili arteriyel hipotansiyona bağlı olarak serebral hipoperfüzyon insidansı yüksek bulunmuştur. Azalmış perfüzyon basıncı, primer ve sekonder beyin hasarını şiddetlendirir ve beyin ödemi kötüleştirir (73-75).

**Öneri 6.2: İlk serebral BT' de, klinik kötüleşme ve/veya transkraniyal Doppler anormalliklerine dair kanıt yoksa, intrakraniyal basıncın izlemesi önerilmez.**

**Kanıt düzeyi düşük, orta derece/2A).**

**Kanıt:** Her ne kadar normal bir beyin BT, komatoz hastalarda müteakip intrakraniyal hipertansiyon riskini göz ardı edemese de, ilk beyin BT normal olduğunda (%0-8) İKB artışı insidansı özellikle düşüktür (76, 77). Beyin BT görüntülemesindeki son gelişmeler BT'nin intrakraniyal hipertansiyonu ekarte etmek için iyi performansını açıklayabilir.

Randomize kontrollü bir çalışma olan BEST-TRIP çalışmasında, tekrarlanan BT taramaları ile İKB izleme ve klinik sürveyans arasında nörolojik sonuçta fark bulunamamıştır (78-81). Tamamen normal BT taraması olan travmatik beyin hasarı hastalarında, risk-fayda dengesi, invaziv İKB izlemesi için endikasyonu desteklememektedir. Nörolojik sürveyans mümkün değilse ve/veya has-

tanın hemodinamik dengesizliği varsa, risk-fayda dengesi durum bazında göz önünde bulundurulmalıdır. İKB izlemesi gerekirse, intraventriküler drenajlar (risk-fayda dengesi) yerine intraparenkimal proplar tercih edilebilir.

**Öneri 6.3: Travmatik intrakraniyal hematoma boşaltılmasından sonra (subdural, epidural veya intraparenkimal), İKB' ın izlenmesi önerilir (sadece 1 kriter gereklidir):**

- Ameliyat öncesi Glasgow Koma Skalası 5 ve altında olması,
- Preoperatif anizokori veya bilateral midriyazis,
- Preoperatif hemodinamik instabilite,
- Serebral görüntülemelerde preoperatif şiddet işaretleri (silinmiş bazal sisternler, orta hatta 5 mm şift, diğer kafa içi lezyonların varlığı),
- İntraoperatif serebral ödem,
- Serebral görüntülemelerde postoperatif yeni intrakraniyal lezyonların görünümü.

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Hiçbir randomize çalışma, travma sonrası intrakraniyal hematoma (subdural, epidural veya intraparenkimal) boşaltılmasından sonra, postoperatif İKB' ı izlemenin faydasını değerlendirmemiştir. İKB'daki bir artış, dekompresyon veya reperfüzyon sonrası ikincil kanamaya veya artan beyin ödeme bağlı olabilir. Retrospektif çalışmalar, dekompresif kranyektomi sonrası postoperatif İKB izlemenin faydalarını bulmuştur (82, 83).

**Öneri 6.4: Transkraniyal Doppler ve/veya beyin dokusu oksijenasyon basıncı ölçümleriyle multimodal izleme, TBH hastalarında beyin kan akışını ve oksijenlenmeyi optimize etmek için kullanılabilir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/uzman görüşü.**

**Kanıt:** Transkraniyal Dopplerde pulsatilite indeksi ile serebral perfüzyon basıncı arasındaki ilişki tartışmalıdır (84-87). Transkraniyal Doppler ayrıca pulsatilite indeksi belirli değerleri ile şiddetli intrakraniyal hipertansiyon riskini de dışlayabilir (88).

Beyin dokusu oksijenasyon basıncı (PbtO<sub>2</sub>), beyin dokusunun interstisyel alanındaki oksijen beslemesini ve yayılımını yansıtır. Beyin iskemisi için farklı iskemik eşikler önerilmiştir. (89-91).

PbtO<sub>2</sub> izlemesi normal serebral perfüzyon basıncına rağmen serebral iskemiye önlemede önem kazanmıştır. Bu izleme optimal serebral perfüzyon basıncını belirlemek için kullanılabilir (92). Bu strateji, beyin hasarının tedavisinin optimize edilmesine yardımcı olabilir. Ancak öneriler niteliği nispeten düşük çalışmalardan çıkmıştır (93, 94).

## 7. Artmış İntrakraniyal Basıncın Medikal Tedavisi

**Öneri 7.1: İntrakraniyal basınç ve serebral perfüzyon basıncı hedeflerinin bireyselleştirilmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** Literatürde kötü nörolojik prognoz ile ilişkili İKB düzeyi değişkendir. 20-25 mmHg'den daha yüksek bir İKB, genellikle tedavileri başlatmak için bir kriter olarak kabul edilir. Retrospektif ve prospektif çalışmalar, olumsuz sonuçlarla ilişkili İKB değerlerini belirlemiştir, ancak İKB monitörizasyonunun sonuç üzerindeki etkileri değişiktir (95, 96). Yüksek İKB'nın süresi, kötü prognoz faktörüdür (97), ancak İKB monitörizasyonunun doğrudan yararı tartışmalıdır (98). Dahası, kesin bir İKB eşikliği sonuçla ilişkilendirilmemiştir. Bu bağlamda, son araştırmalar, İKB ile ortalama arter basıncı (Basıncı Reaktivite İndeksi veya PRx) arasındaki ilişkiden, serebral otonöregülasyon değerlendirmesine dayanan kişiselleştirilmiş bir tedavinin faydalarını tartışmaktadır (99).

"Optimal" beyin perfüzyon basıncı (BPB), beyin kan akışının otonöregülasyonunun en iyi vasküler yanıtı gösterdiği BPB değerine karşılık gelir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, gerçek BPB optimum hesaplanan BPB' na yakın olduğunda en iyi sonucun elde edilebileceği belirtilmiştir. Bu optimal BPB'dan herhangi bir sapma, zayıf sonuç ile ilişkilidir (100). Bu çalışmalar otonöregülasyon durumuna göre kişiselleştirilmiş bir BPB yaklaşımını desteklemektedir.

**Öneri 7.2: Yetişkinlerde, multimodal izlemenin yokluğunda, serebral perfüzyon basıncının 60 ila 70 mmHg arasında tutulması önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Güçlü öneri.**

**Kanıt:** İKB ölçümü, beyin perfüzyon basıncının (BPB=Ortalama Arter Basıncı (OAB)-İKB) belirlenmesine izin verir. BPB'nın 60 mmHg altında olması kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

90 mmHg'den daha yüksek bir BPB değeri, vazojenik serebral ödemin olası bir şekilde artmasına bağlı olarak nörolojik sonucun kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur (102).

İsveç ve İskoçya'da iki merkezde yürütülen çalışmada iki strateji karşılaştırılmış, İsveç'te, birincil amaç İKB'ı  $<20$  mmHg ve ikincil amaç olarak BPB'nı (düşük BPB) yaklaşık 60 mmHg tutmak, İskoçya'da ise birincil amaç BPB  $>70$  mmHg ve ikincil amaç olarak İKB'ı  $<25$  mmHg (yüksek BPB) olarak korumaktır. Değişmiş serebral oto-regülasyonu olan hastalar, İKB tabanlı protokolle (düşük BPB), korunmuş otoregülasyonu olan hastalar ise BPB bazlı protokol ile daha iyi sonuç vermiştir (103-106).

**Sistolik kan basıncının (SKB) 50-69 yaş arası 100 mmHg ve üzeri, 15-49 yaş arası ve 70 yaş üzerinde 110 mmHg ve üzerinde tutulması sonuçların iyileşmesi ve mortalitenin azalmasını sağlayabilir (kanıt düzeyi düşük).**

**Öneri 7.3: İntrakraniyal hipertansiyon veya beyin herniasyonu belirtilerini tedavi etmek için 250 mOsm dozunda, 15-20 dakika infüzyonda mannitol %20 veya hipertonic salin çözeltisi kullanması önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta/düşük, Orta derece öneri.**

**Kanıt:** Osmoterapi, ekstrasellüler alanın ozmolaritesinde geçici bir artışa neden olarak kan-beyin bariyeri üzerinde ozmotik bir basınç gradyanına ve hipertonic ortama suyun yer değiştirmesine neden olur. Osmoterapi, 10-15 dakika sonra ve 2-4 saatlik bir süre boyunca gözlemlenen maksimum etki ile İKB'ı azaltır. İKB'ı düşüren uygulamadan, yani mannitol, eksternal ventriküler drenaj ve hiperventilasyondan, sadece mannitol düzelmiş serebral oksijenasyon ile ilişkili bulunmuştur (107). Osmoterapi, beyin herniasyonu (midriyazis, anizokori) ve / veya sistemik bir nedene bağlı olmayan nörolojik kötüleşme belirtileri olan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir. Öte yandan, intrakraniyal hipertansiyon belirtisi olmayan hastalara hipertonic salin solüsyonunun profilaktik olarak verilmesi kristaloid verilmesinden üstün değildir (108, 109).

Equiosmotic dozda (yaklaşık 250 mOsm), mannitol ve hipertonic salin, intrakraniyal hipertansiyonu tedavi etmede karşılaştırılabilir bir etkiye sahiptir (110, 111). Tedavide bu ozmotik ajanların yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır: mannitol, ozmotik diürezi indükler ve hipertonic salin hipernatremi ve hiperkloremiye neden olurken sıvı hacim telafisi gerektirir. Her iki durumda da sıvı- elektrolit (sodyum ve klorür) dengelerinin izlenmesi gereklidir.

**Hiperosmolar ajanlar ciddi TBİ de yararlı olduğuna inanılır, ancak kanıtlar bu önerileri tam olarak desteklememektedir (komite yeni görüş).**

**Öneri 7.4: İntrakraniyal hipertansiyonu tedavi etmek için uzun süreli hipokapninin kullanılmasını önerilmez.**

**Kanıt düzeyi düşük, Orta derece öneri/IIA).**

**Kanıt:** Hipokapni, intrakraniyal hipertansiyon tedavisinde seçeneklerden biri olarak bildirilmiştir. Ancak şiddetli ve uzun süreli hipokapninin (5 gün boyunca  $25 \pm 2$  mmHg) normokapniye ( $35 \pm 2$  mmHg) kıyasla etkisini inceleyen tek prospektif randomize çalışmada, hipokapnik grupta kötüleşmiş nörolojik sonuçlar bulunmuştur (112).

İntrakraniyal hipertansiyonu kontrol etmek için uzun süreli ve / veya şiddetli hiperventilasyon, serebral oksijen ölçümü yokluğunda önerilmemektedir.

**Unkal herniasyon yokluğunda, ciddi TBİ hastaları için normoventilasyon ve  $\text{PaCO}_2$  35-45 mmHg aralığında amaçlanır. Herniasyon bulgusu varlığında geçici hiperventilasyon gerekli olabilir.**

**Öneri 7.5: TBI hastalarında %4 Albümin çözeltisi kullanılması önerilmez.**

**Kanıt düzeyi düşük, Orta derece öneri/2A).**

**Kanıt:** Yaklaşık 7000 hastayı değerlendiren SAFE çalışmasında (113), yoğun bakıma yatırılan hastalara %0,9'luk serum fizyolojik ve %4'lük albümin verilmesini karşılaştırılmış., 28. günde, iki grup arasında organ yetmezliği açısından fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, %4 albümin çözeltisi alan TBH hastalarında mortalite oranları, %0,9 salin serumu alanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (114, 115). Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) beyin yaralanmasından sonra albümin çözeltisi kullanılmasını önermemiştir (116).

## **8. Ağır Travmatik Beyin Hasarı ile Çoklu Travmanın Tedavisi**

**Öneri 8.1: TBH ile birlikte olan multipl travmalı hastalarda, hemodinamik ve solunum fonksiyonu stabilize edildiğinde tüm vücut BT'si çekilmelidir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/uzman görüşü.**

**Kanıt:** Hemodinamisi stabil olmayan travma hastalarında, nöroşirürji lezyonlarının görülme sıklığı acil cerrahi hemostaz gerektiren lezyonlara göre düşüktür (%2,5'e karşılık %21). Unstabil hastalarda, tüm vücut BT taraması yapılmadan önce hemostaz ve hemodinamik stabilite sağlanmalıdır. Tüm vücut BT taramasının travmatik beyin hasarı olan hastaların mortalitesi üzerinde-ki faydaları anlamlı olmamasına rağmen (RR: 0.91, %95



CI: 0.79-1.05), ölüm oranını azaltmak için tüm vücut BT taraması segmental BT taramasına göre daha etkili bulunmuştur (117-119).

**Öneri 8.2: Acil cerrahi müdahale gerektiren hayatı tehdit eden durumlar dışında, intrakraniyal hipertansiyon kapsamında, cerrahi uygulama önerilmemektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/uzman görüşü.**

**Kanıt:** TBH hastalarında, intrakraniyal kanama için yapılan cerrahi işlemler sırasında oluşabilecek düşük arteriyel kan basıncı, sekonder beyin hasarına katkıda bulunabilir ve ilk yaralanmayı ve beyin ödemi ağırlştırabilir, ciddi akciğer hasarı veya hatta çoklu organ yetmezliği gelişme riskini artırabilir.

Hemorajik olmayan cerrahi işlemler, örn. ortopedik cerrahi, intrakraniyal hipertansiyonun bulunmadığı durumlarda, stabil beyin hasarlı hastalarda erken dönemde (ilk 24 saatte) yapılabilir (120).

**Öneri 8.3: TBH hastalarda, erken ekstrakraniyal cerrahi uygulama sırasında intrakranial basıncın ölçülmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi orta, Orta derece öneri.**

**Kanıt:** Bu hastaların İKB'nın monitörize edilmesi, serebral perfüzyon basıncının düşme ataklarını sınırlamak için gereklidir. Pietropaoli ve ark. ekstrakraniyal cerrahinin hemodinamik etkilerini, TBH sonrası ilk 72 saat içinde araştırmış, hastaların %32'sinde intraoperatif arteriyel hipotansiyon atağı (sistolik kan basıncı 90 mmHg altı) saptanmıştır. Bu hastalarda mortalite %82 iken, intraoperatif arteriyel hipotansiyon atağı olmayan hastalarda bu oran %32 olarak bulunmuştur (121).

## 9. Travma Sonrası Nöbetlerin Tespiti ve Önlenmesi

**Öneri 9.1: Travma sonrası, nöbetlerin görülme sıklığını azaltmak için (erken veya geç) antiepileptik ilaçların profilaktik kullanılması önerilmez.**

**Kanıt düzeyi orta/IIa, Güçlü öneri/I).**

**Kanıt:** TBH hastalarında travma sonrası nöbet geçirme çalışmasında erken dönem klinik nöbet insidansı (beyin hasarından sonraki 7 gün içinde) %2,2, geç nöbet insidansı (7 gün sonra) %2,1 iken, birinci yılda görülen nöbet oranı %11,9 olarak bildirilmiştir (122). 4541 minör, orta ve şiddetli TBH olan hasta ile yapılan bu retrospektif çalışma, antiepileptiklerin profilaktik olarak kullanımından veya elektroensefalogram kayıtlarından bahsetmemektedir. Bu çalışmada, gecikmiş klinik epileptik nöbetler için risk faktörleri olarak, beyin kontüz-

yonu, akut subdural hematoma, kafatası kırığı, bilinç kaybı, 24 saatten uzun süren amnezi ve 65 yaş üstü olmak olarak belirtilmiştir (123). Son zamanlarda kraniektomi, travma sonrası erken dönem nöbetleri için olası bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (124).

Üçü prospektif ve 8'i retrospektif 11 klinik çalışmada, posttravmatik nöbetlerin primer önlenmesi incelenmiştir: 2 çalışma fenitoini plaseboya karşı ya da hiç tedavi verilmeyenlerle (1101 hasta) (125, 126), 7 çalışma fenitoinine karşı levitirasetamı (1392 hasta) (127-132) ve 2 çalışma valproatı fenitoinine karşı ya da tedavi verilmeyenlere karşı karşılaştırmıştır (291 hasta) (133, 134). Üç çalışmada elektroensefalogram kayıtları yapılmıştır (132-134). İki meta-analiz eklenmiştir (135, 136). Radic ve ark. (131), travma sonrası nöbet için risk faktörlerini spesifik olarak değerlendirmiştir.

Tüm çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. Yapılan çalışmalarda antiepileptik ilaçların, travma sonrası erken veya geç nöbetlerin ortaya çıkmasını önlediğine dair anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Ayrıca, fenitoinin yan etkilerinin arttığı (138) ve hatta antiepileptiklerle nörolojik sonucun kötüleştiği gösterilmiştir.

Genel olarak, antiepileptik ilaçlarla travma sonrası nöbetlerin önlenmesi önerilmemektedir. Risk faktörleri varlığında, örneğin kronik subdural hematoma veya geçmiş epilepsi öyküsü durumunda antiepileptik kullanımı düşünülebilir.

## 10. Biyolojik Homeostaz (Ozmolarite, Serum Glukoz, Adrenal Döngü)

**Öneri 10.1: Yetişkinlerde, TBH hastalarında intrakraniyal basıncı kontrol etmek için, uzun süreli hipernatremi kullanılması önerilmez.**

**Kanıt düzeyi düşük, Orta derece öneri/ 2A).**

**Kanıt:** Hipernatreminin teorik olarak yararlı etkisi olması ve ozmotik bir gradyan oluşturmaları için sağlam bir kan-beyin bariyeri (KBB) olması gerekir. HS'nin verilmesi, bozulmuş KBB ile beyin kontüzyonlarının boyutunu artırarak zararlı olabilir (139, 140);

- Beyin hücre hacminin hızlı düzenlenmesi, uzun süreli bir hiperosmolaritenin etkinliğini sınırlar: hücre içi osmoller, normal hücre hacmini eski hâline getirmek için sentezlenir. Bu durumda, hipernatreminin düzeltilmesi sırasında İKB'nın "REBOUND" riski vardır;
- Serum sodyum ve İKB arasındaki ilişki zayıftır (141);
- Hipernatremi, böbrek fonksiyonları için zararlı olabilecek hiperkloremi hiperklor ile ilişkilidir (142).

**Öneri 10.2: TBH sonrası yüksek doz glukosteroid kullanılması önerilmez.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri (seviye I).**

**Kanıt:** 10.000'den fazla TBH hastasına sahip CRASH çalışması, yüksek doz glukokortikoid grubunda, plaseboya göre daha yüksek bir ölüm oranı bulmuştur (143).

**Öneri 10.3: TBH hastalarında (yetişkinler ve çocuklar) serum glukoz konsantrasyonunun 8 mmol / L (1.4 g / L) ve 10–11 mmol / L (1.8-2 g / L) arasında tutulması önerilir.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri (seviye I).**

**Kanıt:** TBH sonrası hiperglisemi nadir değildir. Bu strese bağlı hiperglisemi, karşı düzenleme hormonları ve / veya insülin direnci ile indüklenir (144). Gözlemsel çalışmalar açıkça bir TBH sonrası hipergliseminin mortalite riskinde artış ve kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (145, 146). Hiperglisemi, hasarlı beyin dokusuna sekonder bir hasar olarak kabul edilir.

Genel YBÜ'de katı glisemik kontrolün ilk pozitif sonuçları daha henüz doğrulanmamıştır. Yoğun insülin tedavisi ile ilişkili hipoglisemi riskinin artması ihmal edilemez (147).

Yedi randomize kontrollü çalışmada, TBH hastalarında glisemik kontrolün etkileri değerlendirilmiş (148-154), hepsinde sıkı bir serum glukoz kontrolünün, nörolojik sonucu veya mortaliteyi iyileştirmede, hipoglisemi riskinin arttığı bulunmuştur. 2012 yılında 1248 TBH hastası ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında, mortalite üzerinde sıkı bir glikoz kontrolünün faydası olmadığını ve daha büyük bir hipoglisemi riski taşıdığını göstermiştir (155).

Sonuç olarak, TBH hastaları için 8 mmol / L (1,4 g / L) ve 10 mmol / L (1.8 g / L) arasında bir hedef serum glikoz konsantrasyonu önerilir. Bu, venöz veya arteriyel kan örneklerinden kan glikoz konsantrasyonlarının düzenli olarak ölçülmesini gerektirir.

**Posttravmatik 5-7. Günden itibaren bazal kalorik desteğin başlanması önerilir.**

## ■ KAYNAKLAR

1. Lee KS. Estimation of the incidence of head injury in Korea: an approximation based on national traffic accident statistics. J Korean Med Sci 2001; 16: 342-6.
2. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974; 304: 81-4.

3. Kay T, Harrington D, Adams R, et al. Definition of mild traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil. 1993; 8: 86-7.
4. Foulkes M, Eisenberg H, Jane J, et al. The Traumatic Coma Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. J Neurosurg.1991;78: S8-13.
5. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma. 1993; 34: 216-22.
6. Management of severe head injuries in the early stage. Recommendations. Ann Fr Anesth Reanim 1999;18(1):15-22.
7. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of Impact modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2012;29(1):47-52.
8. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. Acta Neurochir (Wien) 1976;34:45-55.
9. Teasdale G, Jennett B, Murray L, Murray G. Glasgow coma scale: to sum or not to sum. Lancet 1983;2(8351):678.
10. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the Impact study. J Neurotrauma 2007;24(2):329-37.
11. Singh B, Murad MH, Prokop LJ, Erwin PJ, Wang Z, Mommer SK, et al. Metaanalysis of Glasgow coma scale and simplified motor score in predicting traumatic brain injury outcomes. Brain Inj 2013;27(3):293-300.
12. Ananda A, Morris GF, Juul N, Marshall SB, Marshall LF, Executive committee of the international selfotel trial. The frequency, antecedent events, and causal relationships of neurologic worsening following severe head injury. Acta Neurochir Suppl 1999; 73: 99-102.
13. Servadei F, Teasdale G, Merry G, Neurotraumatology committee of the World federation of neurosurgical S. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. J Neurotrauma 2001;18(7):657-64.
14. Compagnone C, d'Avella D, Servadei F, Angileri FF, Brambilla G, Conti C, et al. Patients with moderate head injury: a prospective multicenter study of 315 patients. Neurosurgery 2009;64(4): 690-6.
15. Ratanalert S, Chompikul J, Hirunpat S. Talked and deteriorated head injury patients: how many poor outcomes can be avoided? J Clin Neurosci 2002;9(6): 640-3.
16. Motor Accident Authorities New South Wales. Guidelines for mild traumatic brain injury following closed head injury. 2008. <http://www.maanswgovau/default.aspx?MenuID=148>.
17. Guidelines NICE. Head injury: assessment and early management; 2014 [<http://niceorguk/guidance/cg176>].
18. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C, The scandinavian neurotrauma committee. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. J Trauma 2000;48(4):760-6.
19. Unden J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. BMC Med 2013; 11: 50.

20. Utomo WK, Gabbe BJ, Simpson PM, Cameron PA. Predictors of in-hospital mortality and 6-month functional outcomes in older adults after moderate to severe traumatic brain injury. *Injury* 2009;40(9):973–7.
21. Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data-Bank. *Acta Neurochir* 1993; 121–5.
22. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury – Frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 2001;136(10):1118–23.
23. Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. *J Trauma* 1996;40(5):764–7.
24. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6(1):4–14.
25. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma* 2006;61(5):1134–41.
26. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl. 1): S7–13.
27. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg* 1996;84(1):79–84.
28. Chan KH, Miller JD, Dearden NM. Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(9):787–91.
29. McQuire JC, Sutcliffe JC, Coats TJ. Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. *J Neurosurg* 1998;89(4):526–529.
30. Goyal A, Carter M, Niyonkuru C, Fabio A, Amin K, Berger RP, et al. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe TBI. *J Neurotrauma* 2012.
31. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004;21(11):1553–61.
32. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004;62(8):1303–10.
33. Guzel A, Er U, Tatli M, Aluclu U, Ozkan U, Duzenli Y, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow coma scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* 2008;31(4):439–44 [discussion 44–5].
34. Brophy GM, Mondello S, Papa L, Robicsek SA, Gabrielli A, Tepas J, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *J Neurotrauma* 2011; 28(6):861–70.
35. Mondello S, Akinyi L, Buki A, Robicsek S, Gabrielli A, Tepas J, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury. *Neurosurg* 2011.
36. Thomas DG, Palfreyman JW, Ratcliffe JG. Serum-myelin-basic-protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. *Lancet* 1978;1(8056):113–5.
37. Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. *Surg Neurol* 1995;43(3):267–70.
38. Liliang PC, Liang CL, Weng HC, Lu K, Wang KW, Chen HJ, et al. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *J Surg Res* 2010;160(2):302–7.
39. Pineda JA, Lewis SB, Valadka AB, Papa L, Hannay HJ, Heaton SC, et al. Clinical significance of alpha II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24(2):354–66.
40. Mondello S, Robicsek SA, Gabrielli A, Brophy GM, Papa L, Tepas J, et al. Alpha II spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 2010;27(7):1203–13.
41. Ost M, Nylen K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullberg M, Wikkelsö C, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67(9):1600–4.
42. Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, Mebazaa A, Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit Care* 2014;18(2):220.
43. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury* 2012;43(11):1833–7.
44. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002;28(5):547–53.
45. Patel HC, Bouamra O, Woodford M, King AT, Yates DW, Lecky FE, et al. Trends in head injury outcome from 1989 to 2003 and the effect of neurosurgical care: an observational study. *Lancet* 2005;366(9496):1538–44.
46. Pepe PE, Lurie KG, Wigginton JG, Raedler C, Idris AH. Detrimental hemodynamic effects of assisted ventilation in hemorrhagic states. *Crit Care Med* 2004;32(9 Suppl.): S414–20.
47. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, Fortlage D, Holbrook T, Marshall LK, et al. The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2003;54(3):444–53.
48. Caulfield EV, Dutton RP, Floccare DJ, Stansbury LG, Scalea TM. Prehospital hypoxia and poor outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2009;66(6):1577–82 [discussion 83].
49. Kim JJ, Gean AD. Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2011;8(1):39–53.
50. Roberts DJ, Chaubey VP, Zygun DA, Lorenzetti D, Faris PD, Ball CG, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic angiography for blunt cerebrovascular injury detection in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;257(4):621–32.



51. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370(22):2121–30.
52. Jakola AS, Reinertsen I, Selbekk T, Solheim O, Lindseth F, Gulati S, et al. Threedimensional ultrasound-guided placement of ventricular catheters. *World Neurosurg* 2014;82(3–4) [536 e5–9].
53. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. *J Neurosurg* 2010;112(5):1139–45.
54. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, et al. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001;17(3):154–62.
55. Qiu W, Guo C, Shen H, Chen K, Wen L, Huang H, et al. Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute post-traumatic brain swelling after severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2009;13(6): R185.
56. Jiang JY, Xu W, Li WP, Xu WH, Zhang J, Bao YH, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma* 2005;22(6):623–8.
57. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011;364(16):1493–502.
58. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016.
59. Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ, Stuart MR, Fernandez L, Connolly SE, et al. Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain injured patients. *Crit Care* 2012;16(6):R226.
60. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000033.
61. Papazian L, Albanese J, Thirion X, Perrin G, Durbec O, Martin C. Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 1993;71(2):267–71.
62. Albanese J, Viviani X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 1999;27(2):407–11.
63. Cnossen MC, Polinder S, Lingsma HF, Maas AI, Menon D, Steyerberg EW, et al. Variation in structure and process of care in traumatic brain injury: provider profiles of European neurotrauma centers participating in the Center-TBI study. *Plos One* 2016;11(8):e0161367.
64. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56(5):650–9.
65. Mizutani T, Manaka S, Tsutsumi H. Estimation of intracranial pressure using computed tomography scan findings in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 1990;33(3):178–84.
66. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, Mirza KL, El Falaky OM. Relationship of aggressive monitoring and treatment to improved outcomes in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010;112(5):1105–12.
67. Yuan Q, Liu H, Wu X, Sun Y, Zhou L, Hu J. Predictive value of initial intracranial pressure for refractory intracranial hypertension in persons with traumatic brain injury: a prospective observational study. *Brain Inj* 2013;27(6):664–70.
68. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care* 2007;6(2):104–12.
69. Hara M, Kadowaki C, Shiogai T, Takeuchi K. Correlation between intracranial pressure (ICP) and changes in CT images of cerebral hemorrhage. *Neurol Res* 1998;20(3):225–30.
70. Eisenberg HM, Gary Jr HE, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 1990;73(5):688–98.
71. Toutant SM, Klauber MR, Marshall LF, Toole BM, Bowers SA, Seelig JM, et al. Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous predictors of outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1984;61(4):691–4.
72. Kouvarellis AJ, Rohlwick UK, Sood V, Van Breda D, Gowen MJ, Figaji AA. The relationship between basal cisterns on CT and time-linked intracranial pressure in paediatric head injury. *Childs Nerv Syst* 2011;27(7):1139–44.
73. Flierl MA, Stoneback JW, Beauchamp KM, Hak DJ, Morgan SJ, Smith WR, et al. Femur shaft fracture fixation in head-injured patients: when is the right time? *J Orthop Trauma* 2010;24(2):107–14.
74. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;39(1):55–73.
75. Reynolds MA, Richardson JD, Spain DA, Seligson D, Wilson MA, Miller FB. Is the timing of fracture fixation important for the patient with multiple trauma? *Ann Surg* 1995;222(4):470–8.
76. O'Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, Miller JD, Dearden NM, Piper IR, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg* 1994;80(1):46–50.
77. Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, Cordobes F, Castro S, Munoz MJ, et al. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *J Neurosurg* 1986;65(6):784–9.
78. Stein SC, Spettell C, Young G, Ross SE. Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. *Neurosurgery* 1993;32(1):25–30.
79. Poca MA, Sahuquillo J, Baguena M, Pedraza S, Gracia RM, Rubio E. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71:27–30.



80. Stocchetti N, Picetti E, Berardino M, Buki A, Chesnut RM, Fountas KN, et al. Clinical applications of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury: report of the Milan consensus conference. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(8):1615–22.
81. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. Atrial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;367(26):2471–81.
82. Huang YH, Ou CY. Prognostic impact of intracranial pressure monitoring after primary decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2016; 88: 59–63.
83. Kim DR, Yang SH, Sung JH, Lee SW, Son BC. Significance of intracranial pressure monitoring after early decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury. *J Korean Neurosurg Soc* 2014;55(1):26–31.
84. Behrens A, Lenfeldt N, Ambarki K, Malm J, Eklund A, Koskinen LO. Intracranial pressure and pulsatility index. *Neurosurgery* 2011;69(4): E1033–4 [author reply E4].
85. Gura M, Elmaci I, Sari R, Coskun N. Correlation of pulsatility index with intracranial pressure in traumatic brain injury. *Turk Neurosurg* 2011; 21(2):210–5.
86. Giulioni M, Ursino M, Alvisi C. Correlations among intracranial pulsatility, intracranial hemodynamics, and transcranial Doppler wave form: literature review and hypothesis for future studies. *Neurosurgery* 1988;22:807–12.
87. Voulgaris SG, Partheni M, Kaliora H, Haftouras N, Pessach IS, Polyzoidis KS. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Med Sci Monit* 2005;11(2):CR49–52.
88. Wakerley BR, Kusuma Y, Yeo LL, Liang S, Kumar K, Sharma AK, et al. Usefulness of transcranial Doppler-derived cerebral hemodynamic parameters in the noninvasive assessment of intracranial pressure. *J Neuroimaging* 2015;25(1):111–6.
89. Haitsma IK, Maas AI. Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(2):115–20.
90. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46(4):868–76.
91. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996;38(1):21–31.
92. Marin-Caballeros AJ, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Dominguez A, Dominguez-Roldan JM, Rincon-Ferrari MD, Valencia-Angueta J, et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9(6):R670–6.
93. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 2009;111(4):672–82.
94. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010;113(3):571–80.
95. Karamanos E, Teixeira PG, Sivrikoz E, Varga S, Chouliaras K, Okoye O, et al. Intracranial pressure versus cerebral perfusion pressure as a marker of outcomes in severe head injury: a prospective evaluation. *Am J Surg* 2014;208(3):363–71.
96. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, Brekelmans GJ, Moons KG, Leenen LP, et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2207–13.
97. Guiza F, Depreitere B, Piper I, Citerio G, Chambers I, Jones PA, et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2015;41(6):1067–76.
98. Biersteker HA, Andriessen TM, Horn J, Franschman G, van der Naalt J, Hoedemaekers CW, et al. Factors influencing intracranial pressure monitoring guideline compliance and outcome after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012;40(6):1914–22.
99. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, et al. Patient-specific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2014;120(4):893–900.
100. Dias C, Silva MJ, Pereira E, Monteiro E, Maia I, Barbosa S, et al. Optimal cerebral perfusion pressure management at bedside: a single-center pilot study. *Neurocrit Care* 2015;23(1):92–102.
101. Kosty JA, Leroux PD, Levine J, Park S, Kumar MA, Frangos S, et al. Brief report: a comparison of clinical and research practices in measuring cerebral perfusion pressure: a literature review and practitioner survey. *Anesth Analg* 2013; 117(3):694–8.
102. Rao V, Klepstad P, Losvik OK, Solheim O. Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practice. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21: 78.
103. Huang SJ, Hong WC, Han YY, Chen YS, Wen CS, Tsai YS, et al. Clinical outcome of severe head injury using three different ICP and CPP protocol-driven therapies. *J Clin Neurosci* 2006;13(8):818–22.
104. Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive committee of the International Selfotel trial. *J Neurosurg* 2000;92(1):1–6.
105. Howells T, Elf K, Jones PA, Ronne-Engstrom E, Piper I, Nilsson P, et al. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg* 2005;102(2):311–7.
106. Johnson U, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, Howells T, Enblad P. Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels. *Neurosurgery* 2011;68(3):714–21.
107. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 1995;39(6):1091–7.
108. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Outof- hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(13):1455–64.
109. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(11):1350–7.

110. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill 3rd JC, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011;39(3):554–9.
111. Rickard AC, Smith JE, Newell P, Bailey A, Kehoe A, Mann C. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J* 2014;31(8):679–83.
112. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75(5):731–9.
113. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247–56.
114. Safe study investigators, Australian New Zealand intensive care society clinical trials group, Australian red cross blood study, George institute for international health, Myburgh J, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874–84.
115. Duranteau J, Ashenoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant JY. Recommandations sur la re'animation du choc he'morragique. *Anesth Reanim* 2015;1(1):62–74.
116. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38(3):368–83.
117. Sierink JC, Saltzherr TP, Reitsma JB, Van Delden OM, Luitse JS, Goslings JC. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. *Br J Surg* 2012;99(Suppl. 1):52–8.
118. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(4):534–9.
119. Jiang L, Ma Y, Jiang S, Ye L, Zheng Z, Xu Y, et al. Comparison of whole-body computed tomography vs selective radiological imaging on outcomes in major trauma patients: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014; 22: 54.
120. Mrozek S, Gaussiat F, Geeraerts T. The management of femur shaft fracture associated with severe traumatic brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32(7–8):510–5.
121. Pietropaoli JA, Rogers FB, Shackford SR, Wald SL, Schmoker JD, Zhuang J. The deleterious effects of intraoperative hypotension on outcome in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1992;33(3):403–7.
122. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338(1):20–4.
123. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 10):18–20.
124. Huang YH, Liao CC, Chen WF, Ou CY. Characterization of acute post-craniectomy seizures in traumatically brain-injured patients. *Seizure* 2015; 25: 150–4.
125. Debenham S, Sabit B, Saluja RS, Lamoureux J, Bajsarowicz P, Maleki M, et al. A critical look at phenytoin use for early post-traumatic seizure prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2011;38(6): 896–901.
126. Bhullar IS, Johnson D, Paul JP, Kerwin AJ, Tepas 3rd JJ, Frykberg ER. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;76(1): 54–60 [discussion -1].
127. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, Falcione B, Benedict N, Jankowitz BT, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008;25(4): E3.
128. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care* 2010;12(2):165–72.
129. Caballero GC, Hughes DW, Maxwell PR, Green K, Gamboa CD, Barthol CA. Retrospective analysis of levetiracetam compared to phenytoin for seizure prophylaxis in adults with traumatic brain injury. *Hosp Pharm* 2013;48(9): 757–61.
130. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, Kornbluth J, Thomas KP, Slater LA, et al. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: a shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care* 2013;28(5) [883 e9–13].
131. Radic JA, Chou SH, Du R, Lee JW. Levetiracetam versus phenytoin: a comparison of efficacy of seizure prophylaxis and adverse event risk following acute or subacute subdural hematoma diagnosis. *Neurocrit Care* 2014;21(2): 228–37.
132. Gabriel WM, Rowe AS. Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother* 2014;48(11):1440–4.
133. Ma CY, Xue YJ, Li M, Zhang Y, Li GZ. Sodium valproate for prevention of early posttraumatic seizures. *Chin J Traumatol* 2010;13(5):293–6.
134. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91(4):593–600.
135. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS. Phenytoin versus leviteracetam for seizure prophylaxis after brain injury – a meta analysis. *BMC Neurol* 2012; 12: 30.
136. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD009900.
137. Inaba K, Menaker J, Branco BC, Gooch J, Okoye OT, Herrold J, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(3):766–71 [discussion 71–3].
138. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg* 1999;91(4):588–92.

139. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26(7):1265–70.
140. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, Preteux F, Coriat P, Puybasset L. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006;34(12):3029–33.
141. Wells DL, Swanson JM, Wood GC, Magnotti LJ, Boucher BA, Croce MA, et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. *Crit Care* 2012;16(5):R193.
142. Roquilly A, Mahe PJ, Latte DD, Loutrel O, Champin P, Di Falco C, et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. *Crit Care* 2011;15(5): R260.
143. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364(9442):1321–8.
144. Sonnevile R, Vanhorebeek I, den Hertog HM, Chretien F, Annane D, Sharshar T, et al. Critical illness-induced dysglycemia and the brain. *Intensive Care Med* 2015;41(2):192–202.
145. Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, Chittock DR. Glucose control and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;11(3):311–6.
146. Meierhans R, Bechir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Brandi G, Haberthur C, et al. Brain metabolism is significantly impaired at blood glucose below 6 mM and brain glucose below 1 mM in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2010;14(1): R13.
147. Vespa P, McArthur DL, Stein N, Huang SC, Shao W, Filippou M, et al. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: a randomized controlled within-subjects trial. *Crit Care Med* 2012;40(6):1923–9.
148. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64(8):1348–53.
149. Yang M, Guo Q, Zhang X, Sun S, Wang Y, Zhao L, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009;46(6):753–8.
150. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009;110(3):611–9.
151. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9(2):159–66.
152. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial. *J Trauma* 2010;68(4):904–11.
153. Nice sugar study investigators for the Australian New Zealand intensive care society clinical trials group, the Canadian critical care trials group, Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med* 2015;41(6):1037–47.
154. Cinotti R, Ichai C, Orban JC, Kalfon P, Feuillet F, Roquilly A, et al. Effects of tight computerized glucose control on neurological outcome in severely brain injured patients: a multicenter sub-group analysis of the randomized-controlled open-label CGAO-REA study. *Crit Care* 2014;18(5):498.
155. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(5): R203.

# Pediyatrik Ağır Travmatik Beyin Hasarlı Hastalar İçin Öneriler

Dr. Gökhan ÇAVUŞ

## ■ AMAÇ ve GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH) rehberleri, TBH ile hastaneye yatırılan hastalar için yüksek kalitede bakım ve sonuçlarda iyileşme sağlamayı amaçlayan protokol tabanlı yönetim stratejileridir (1). TBH hastalarında klinik tedavi hedefi ikincil beyin hasarını önlemek için zamanında ve uygun tedaviyi başlatmaktır. Pediyatrik travmatik beyin hasarlı hastaların yönetimini içeren rehberler incelenerek, seçilen rehber önerileri, kanıtlar belirtilerek verilmeye çalışılacaktır.

## ■ YÖNTEM

Literatür taramasında pediyatrik travmatik beyin hasarı (pediatric traumatic head injury) ve kafa travmaları (head injury) başlığı altında 3745 makale tespit edildi. Bu anahtar kelimelere ek Guideline kelimesi eklenerek Ocak 2013-Ocak 2019 yılları arasında olan 106 makale değerlendirildi. Bu yayınlar içinden literatürlerde guideline için AGREE, PRISMA, GRADE yöntemlerinden birinin kullanıldığı 13 yayın değerlendirildi.

Bunlar, ağır TBI (3-8 Glasgow Koma Skala skoru olarak tanımlanmış) olarak tanımlanan pediyatrik hastaları (yaş ≤ 18 yaş) kapsamaktadır.

Öneriler düzey I, düzey II veya düzey III olarak değerlendirilmiştir. Öneri seviyesi, dâhil edilen çalışmaların sınıfını içeren ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, kanıtların kalitesinin değerlendirilmesiyle belirlenir.

Bu yazılarda öneri seviyesi değerlendirmesi:

1. Düzey I öneriler, yüksek düzey kanıtlara dayanıyor.
2. Düzey II öneriler, orta düzey kanıtlara dayanıyor.
3. Düzey III öneriler, düşük düzey kanıtlara dayanıyor.

Öneri seviyesi ikili (pozitif veya negatif) yani; güçlü ya da zayıf olarak değerlendirildi:

- Güçlü öneri: öneririz veya önermiyoruz (Grade 1+ veya 1-);
- Zayıf öneri: öneririz veya önermeyiz (Grade 2+ veya 2-).

Kanıt kalitesi aşağıdaki gibi derecelendirildi:

- Yüksek kaliteli kanıtlar: daha fazla araştırma, etkinin tahminine duyulan güveni değiştirmek için pek mümkün değildir;
- Ortalama kalite kanıtı: daha fazla araştırmanın etkinin tahmininde güven üzerinde bir etkisi olması muhtemeldir ve etkinin tahminini değiştirebilir;
- Düşük kalite kanıtı: daha fazla araştırmanın etkinin tahmininde güven üzerinde bir etkisi olması ve etkinin tahminini değiştirmesi muhtemeldir;
- Çok düşük kaliteli kanıt: etkinin herhangi bir tahmini çok düşüktür.

Brain Trauma Foundation's Guidelines'ın Pediyatrik Kafa Travmaları hasta yönetimi rehberi, 2019 yılında güncellenmiş önerileri sunduğu için temel alındı (Kochanek PM, Tasker RC, Carney N et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. Neurosurgery 2019; 84: 1169-1178).

## Öneriler

### Travmatik Beyin Hasarının Pediyatrik Özellikleri

**Öneri 1: Pediyatrik ağır TBH sonrası kafa içi basıncı (KİB)'nın, darp edilmiş bebekler de dâhil olmak üzere ölçülmesi önerilir.**

#### Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.

**Kanıt:** Ağır beyin hasarlı çocuklarla yapılan son çalışmalar, KİB monitörizasyonunun nörolojik sonuç üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (4-7), ancak bu etki hastanın global yönetiminden ayrılamaz. Ek olarak çalışmalar, serebral perfüzyon basıncı seviyesinin, KİB'in izole değerinden daha yüksek sonuç ile ilişkili olduğunu bulmuştur (8).

KİB monitörizasyonu 2 yaşından küçük çocuklarda daha az yapılır. Bununla birlikte bu grup, yüksek KİB ve kötü sonuç riski altındadır (9, 10). 2 yaşın altındaki TBH çocuklarda, yüksek KİB insidansı yüksek bulunmuş ve serebral perfüzyon basıncı ile nörolojik sonuç arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (11). Çocuklarda ve bebeklerde KİB'a bağlı komplikasyon oranları, yetişkinlerden farklı bulunmamıştır (12).



**Öneri 2: 0-5 yaş arası çocuklar için 40 mmHg, 5-11 yaş arası 50 mmHg ve 11 yaşından büyük çocuklar için 50-60 mmHg arası minimum serebral perfüzyon basıncı değerinin hedeflenmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** 40 mmHg' nin altındaki Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB) olan çocuklar, bu SPB eşiğinin altında geçirilen zaman dikkate alındığında, ölüm veya ciddi sakatlık dâhil, kötü prognoz riski altındadır (13). Her ne kadar hiçbir çalışma SPB'ni 40 mmHg üzeri olarak sürdüren bir stratejinin etkisini araştırmamış olsa da hastanın yaşına göre olumlu sonuç ile SPB eşikleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. SPB 30 mmHg altı ve 35 mmHg altı olan 0-5 yaş arası ve 6-11 yaş arası çocukların, sırasıyla SPB 40 mmHg ve 50 mmHg üzerinde olanlardan daha kötü bir klinik sonuç alması muhtemeldir. SPB <50 mmHg olan 12-17 yaş arası çocuklar, SPB > 60 mmHg olanlara göre 2,35 kat daha yüksek kötü sonuç riskine sahiptir (8).

Azalan ölüm riskiyle ilişkili minimal SPB eşiği, 8 ve 7 yaşındaki çocuklar için sırasıyla 55 mmHg ve 60 mmHg' dir (14). 10 yaşındaki çocuklar için optimal SPB 58 mmHg' dir (15). Minimal bir SPB değerinin, her hasta için araştırılması gereken en uygun bir SPB anlamına gelmediğine dikkat edilmelidir.

Çocuklarda KİB ölçümleri ile sonuç arasındaki ilişki, KİB 20 mmHg üzerinde ise başlatılan tedavilerle araştırılmıştır. Bu çalışmalar sürekli olarak KİB 20 mmHg ile Glasgow Sonuç Skalası ölçümlerine (defisit yok, küçük veya orta düzeyde sakatlık) dayanan olumlu sonuç arasında güçlü bir ilişki bulmuştur (16). KİB 40 mmHg üzeri (veya bazen 35 mmHg) ile olumsuz sonuç (ölüm, vejetatif durum, ciddi sakatlık) arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir (17). Buna göre, 2012 Amerikan Kılavuzları (18), çocuklarda yüksek KİB tedavisinin, KİB 20 mmHg'ı geçerse dikkate alınması gerektiğini doğrulamıştır. Bununla birlikte, bazı veriler bu KİB eşiğinin küçük çocuklarda daha düşük olması gerektiğini önermektedir. Fizyolojik olarak KİB ve BPB, çocukların yaşlarına oranla azalırken, yetişkinlerle karşılaştırılabilir değerler 6-8 yaşları arasında gözlenmektedir (19). Bu yaşa bağlı KİB değerlerini dikkate alan stratejileri desteklemektedir. KİB değerleri ile sonuç arasındaki ilişki yaşa bağlıysa, genç grupta KİB 20 mmHg'nin altında tutulmalıdır (20). Ancak, bu verileri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Öneri 3: Pediatrik kafa travması geçirmiş hastalarda radyolojik görüntüleme yapılması önerilir. Ancak başlangıç BT ile İKB artışını dışlamak önerilmemektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri.**

**Kanıt:** Beyin BT, şiddetli pediatrik kafa travma mağdurları için intrakraniyal yaralanmanın hızlı tespiti, kitle etkisinin belirtileri ve / veya beyin ödemi için mevcut tercih edilen görüntüleme tekniğidir. Akut BT görüntüleme, ciddi şekilde yaralanan bu hastalar arasında kafa içi hasarının tespiti için yaygın kullanılır (21, 22). İntrakraniyal yaralanmayı, beyin cerrahisi uygulamalarına olan ihtiyacı ve intrakraniyal hipertansiyon belirtilerini değerlendirmek için akut bir BT çekilir. Ancak, rutin tekrarlama BT görüntülemesi daha tartışmalıdır. Şiddetli TBH'lı çocuklarda BT taramasının tekrarlanması genellikle 1) nörolojik iyileşme kanıtı olmadığı zaman göz önünde bulundurulur; 2) kalıcı veya artan KİB veya 3) nörolojik durumu değerlendirme yetersizliği durumunda yapılır (23). BT nin rutin yeniden değerlendirmede kullanılması için yeterli kriter yoktur. Bu nedenle beyin cerrahisi müdahaleleri hakkında kararlar almak için, seri BT taramalarının kullanılmasına karşı öneriyi desteklemek için kanıt düzeyi düşüktür.

**Öneri 4: Pediatrik kafa travmalı hastalarda kafa içi basıncı 20 mmHg altında tutulmalıdır.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Şiddetli TBH'lı çocuklarda, ölüm genellikle KİB'daki refrakter sürekli artışlardan kaynaklanmaktadır. Pediatrik yoğun bakımdaki şiddetli travmatik beyin hasarlı hastaların yönetimi büyük ölçüde, artmış KİB'nin yönetimine ve serebral perfüzyonu basıncı korunmasına odaklanmıştır. Şiddetli intrakraniyal hipertansiyonun önlenmesinin, sıklıkla ölümcül sekellerin bir kademesine yol açan serebral herniasyon olaylarını önlemek için de önemli olduğu düşünülmektedir (24). Genel olarak 20 mmHg'lik bir KİB eşiği kullanılmasına rağmen, daha da düşük bir eşik bebekler ve küçük çocuklar için fizyolojik olarak uygun olabilir. KİB eşiğini tanımlayan çalışmaların bazılarının, agressif hiperventilasyon veya orta dereceli hipotermi gibi artık rutin olarak önerilmeyen tedavileri kullandığı da bilinmelidir. Son olarak, pediatrik TBH'da patoloji ve patofizyolojinin heterojenliği ışığında, bazı durumlarda KİB yönetiminin bireyselleştirilmesi gerekebilir (25).

**Öneri 5: Pediatrik kafa travmalı hastalarda serebral perfüzyonu basıncı minimum 40 mmHg düzeyinde korunmalıdır.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Eğer otoregülasyon TBH'dan sonra bozulursa, SPB'daki bir düşüş serebral iskemi yaratabilir. SPB, bölgesel ve küresel iskemiden kaçınmaya çalışan müdahale-

lelerle izlenebilir ve manipüle edilebilir. 40 ila 50 mmHg arasında bir SPB hedefi önerilir. Minimum 40 mmHg değerinin ihlal edilmediğinden emin olunmalıdır (14).

**Öneri 6: KİB yüksek olan pediatrik TBH'lı hastalarda hiperosmolar tedavi önerilir.**

**Kanıt düzeyi düşük/orta, Orta derece öneri/II.**

**Kanıt:** İntrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda bolus hipertonic salin solüsyonu (%3) önerilir. Akut kullanım için önerilen etkili dozlar 10 ila 20 dakika içinde 2 ila 5 mL / kg arasındadır. Sürekli %3 salin infüzyonu olarak önerilen etkili dozlar, saatte 0.1 ile 1.0 mL / kg arasında değişmektedir (26). KİB'ı 20 mmHg'nin altında tutmak için gereken minimum doz önerilmektedir. KİB artışı durumunda Mannitol kullanımı da KİB'ını düşürmektedir. Mannitol uygulaması aynı zamanda, suyun beyin parankiminden sistemik dolaşıma yavaş yavaş hareket etmesinden dolayı daha yavaş gelişen (15-30 dakikadan fazla) bir ozmotik etki ile KİB'ı azaltır. Bu etki 6 saate kadar devam eder ve sağlam bir kan-beyin bariyeri gerektirir (27). Mannitol uzun süre kullanıldığında, yaralı beyin bölgelerinde birikir ve muhtemelen KİB'ı artırır. Bu durumun, mannitolün uzun süre kullanıldığında ortaya çıktığı bilinmektedir (28). KİB artışı durumlarda hiperosmolar ajanların dikkatli kullanılması önerilmektedir. Hiperosmolar tedavinin komplikasyonu olan trombositopeni ve anemiden kaçınmak için serum Na düzeyinin 170 mEq/L'den düşük, derin ven trombozu gelişiminden kaçınmak için serum Na düzeyinin 160 mEq/L'den düşük tutulması gereklidir.

**Öneri 7: KİB ile ilgili tedavilerin yanı sıra rutin yoğun bakım ünitesi sürecinde, beyin hipoperfüzyon riskleri nedeniyle, midazolam ve/veya fentanilin bolus uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Analjeziklerin, sedatiflerin ve nöromusküler bloke edici ajanların spesifik endikasyonları, tercihleri ve dozları tedavi eden doktora bırakılmalıdır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) rehberliğine dayanarak, sedasyon veya refrakter intrakraniyal hipertansiyon yönetimi için propofolun uzun süreli sürekli infüzyonu önerilmemektedir. Nöromusküler bloke edici ajanlar, hasta ventilatör etkileşimlerini optimize ederek veya kasılmaları önleyerek KİB'ı azaltabilir (29).

**Öneri 8: KİB'ını kontrol altında tutmak için BOS drenajı önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Eksternal ventriküler drenaj (EVD), sadece TBH sonrası çocuklarda KİB'ı ölçmek için kullanılmaz, aynı zamanda beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajının ilave terapötik faydasını da sağlayabilir. EVD yoluyla BOS drenajı intraventriküler kanama ve hidrosefali olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Pediatrik literatürde aralıklı veya sürekli BOS drenajı için EVD veya Lomber drenaj (LD) gibi farklı BOS drenaj teknikleri rapor edilmiştir. Bu işlemler sırasında hemoraji ve malpozisyon gibi komplikasyon riski bulunduğu unutulmamalıdır (30).

**Öneri 9: Erken dönem (ilk 7 gün) posttravmatik nöbet riskini azaltmak için profilaktik antiepileptik tedavi önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Travma sonrası nöbetler, yaralanmadan sonraki 7 gün içinde olanlar erken dönem nöbetler, 8 gün geçtikten sonra görülen geç dönem nöbetler olarak tanımlanır (31). Travma sonrası nöbetlerin ortaya çıkması ile ilişkili risk faktörleri arasında lezyonun yeri, serebral kontüzyonlar, kafatası çökme kırığı, fokal nörolojik defisitler, bilinç kaybı, 10'dan daha büyük Glasgow Koma Skalası (GKS), yaralanma şiddeti, travma sonrası amnezi uzunluğu, subdural veya epidural hematoma, penetran yaralanma ve yaş bulunur. Bebeklerde ve çocuklarda nöbet eşiği daha düşüktür (32). Pediatrik hastalarda antiepileptik kullanımı önerilmektedir. Ancak, erken posttravmatik nöbetin önlenmesinde fenitoinin ya da levetirasetaminin üstünlüğü konusunda yeterli kanıt yoktur.

**Öneri 10: Pediatrik travmatik beyin hasarı olan hastalarda inatçı artmış kafa içi basınç kontrolü için barbitürat tedavisi, kardiyovasküler stabilite korunarak önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**İlk 48 saat içinde PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg altında olacak şekilde profilaktik hiperventilasyon önerilmez.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Pediatrik TBI hastalarında sonuçları iyileştirmek için hipotermi (32-33 derece) önerilmez (orta derece öneri/II). Artmış KİB için ılımlı hipotermi uygulanacak ise komplikasyonlardan kaçınmak için adım adım yapılmalıdır (Zayıf öneri/III).**

**Kanıt:** Yüksek doz barbitürat, metabolizmayı baskılayarak ve vasküler tonusu değiştirerek bölgesel kan akışını arttırır, beyin dokusunun oksijenasyonunu artırır ve KİB'ı düşürür (33). Bu nedenle maksimum tıbbi ve cer-

rahi tedaviye rağmen, refrakter intrakranial hipertansiyonu olan hemodinamik olarak stabil hastalarda yüksek doz barbitürat tedavisi önerilmektedir.

**Öneri 11: Pediatrik travmatik beyin hasarı olan hastalarda, nörolojik bozulma, herniasyon bulgusu durumunda veya inatçı artmış KİB kontrolü için dekompresif kraniotomi önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** TBH için Dekompresif Kraniotomi (DK), daha yaygın olarak bir tedavi seçeneği olarak kabul edilen bir uygulamadır. Tartışma, açıkça tanımlanmış endikasyonları olmasından, invazif olmasından, optimal olarak belirlenmiş bir cerrahi tekniğin bulunmamasından, raporlanan sonuçlarda değişkenlikten ve komplikasyonlar açısından önemli riskleri olmasından kaynaklanmaktadır (34). Terapötik dekompresif kraniotomi; nörolojik muayenede bozulma olması, KİB artması veya KİB'ın tıbbi tedaviye dirençli olması durumunda önerilmektedir.

**Öneri 12: Pediatrik travmatik beyin hasarı olan hastalarda sonuçların iyileştirilmesi veya KİB'nın azaltılması için kortikosteroid kullanımı önerilmektedir.**

**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III.**

**Kanıt:** Kortikosteroidler vasküler geçirgenliği değiştirebilir, tümörün neden olduğu anjiyogenezi inhibe edebilir, ödem ve BOS üretimini azaltabilir ve serbest radikal üretimini azaltabilir (35). Bu etkiler, nörolojik hastalıklarda potansiyel steroid faydası için bir neden sağlar. Sonuçların iyileştirilmesi veya KİB'nın azaltılması için kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir.

**Öneri 13: TBH olan çocukların, pediatrik travma merkezinde veya pediatrik uzmanlığa sahip yetişkin travma merkezinde yönetilmesi önerilir.**

**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I.**

**Kanıt:** Pediatrik travma merkezinde veya varsayılan olarak pediatrik uzmanlığı olan yetişkin bir travma merkezinde TBH'lı çocukların, özellikle ağır TBH'ın yönetimi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıyla ilişkilidir (36).

## ■ KAYNAKLAR

1. Lee KS. Estimation of the incidence of head injury in Korea: an approximation based on national traffic accident statistics. J Korean Med Sci 2001; 16: 342-6.

2. Kochanek PM, Tasker RC, Bell MJ, et al. Pediatric Severe Traumatic Brain Injury: 2019 Consensus and Guidelines-Based Algorithm for First and Second Tier Therapies. Pediatr Crit Care Med. 2019;20(3):269-279.
3. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary. Neurosurgery. 2019;84(6):1169-1179.
4. Javouhey E, Guerin AC, Martin JL, Floret D, Chiron M, group S. Management of severely injured children in road accidents in France: impact of the acute care organization on the outcome. Pediatr Crit Care Med 2009;10(4):472-8.
5. Bennett TD, Riva-Cambrin J, Keenan HT, Korgenski EK, Bratton SL. Variation in intracranial pressure monitoring and outcomes in pediatric traumatic brain injury. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166(7):641-7.
6. Pineda JA, Leonard JR, Mazotas IG, Noetzel M, Limbrick DD, Keller MS, et al. Effect of implementation of a paediatric neurocritical care programme on outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. Lancet Neurol 2013;12(1):45-52.
7. Alkhoury F, Kyriakides TC. Intracranial pressure monitoring in children with severe traumatic brain injury: National trauma data bank-based review of outcomes. JAMA Surg 2014;149(6):544-8.
8. Allen BB, Chiu YL, Gerber LM, Ghajar J, Greenfield JP. Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2014;15(1):62-70.
9. Morris KP, Forsyth RJ, Parslow RC, Tasker RC, Hawley CA, Group UKPTBIS et al. Intracranial pressure complicating severe traumatic brain injury in children: monitoring and management. Intensive Care Med 2006;32(10): 1606-12.
10. Rhine T, Wade SL, Makoroff KL, Cassedy A, Michaud LJ. Clinical predictors of outcome following inflicted traumatic brain injury in children. J Trauma Acute Care Surg 2012;73(4 Suppl. 3): S248-53.
11. Mehta A, Kochanek PM, Tyler-Kabara E, Adelson PD, Wisniewski SR, Berger RP, et al. Relationship of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure with outcome in young children after severe traumatic brain injury. Dev Neurosci 2010;32(5-6):413-9.
12. Anderson RC, Kan P, Klimo P, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JR. Complications of intracranial pressure monitoring in children with head trauma. J Neurosurg 2004;101(1 Suppl.):53-8.
13. Vavilala MS, Kernic MA, Wang J, Kannan N, Mink RB, Wainwright MS, et al. Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury. Crit Care Med 2014;42(10):2258-66.
14. Kapapa T, König K, Pfister U, Sasse M, Woischneck D, Heissler H, et al. Head trauma in children, part 2: course and discharge with outcome. J Child Neurol 2010;25(3):274-83.
15. Chambers IR, Jones PA, Lo TY, Forsyth RJ, Fulton B, Andrews PJ, et al. Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(2): 234-40.

16. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 2: trauma systems, pediatric trauma centers, and the neurosurgeon. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(3 Suppl.):S5-8.
17. Cruz J, Nakayama P, Imamura JH, Rosenfeld KG, de Souza HS, Giorgetti GV. Cerebral extraction of oxygen and intracranial hypertension in severe, acute, pediatric brain trauma: preliminary novel management strategies. *Neurosurgery* 2002;50(4):774-9.
18. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents – second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(Suppl 1): S1-82.
19. Welch K. The intracranial pressure in infants. *J Neurosurg* 1980;52(5):693-9.
20. Sigurta A, Zanaboni C, Canavesi K, Citerio G, Beretta L, Stocchetti N. Intensive care for pediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2013;39(1): 129-36.
21. Levi L, Guilburd JN, Linn S, et al: The association between skull fracture, intracranial pathology and outcome in pediatric head injury. *Br J Neurosurg* 1991; 5: 617-625.
22. Stein SC, Spettell C, Young G, et al: Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: Radiological demonstration. *Neurosurgery* 1993; 32: 25-30.
23. Hollingworth W, Vavilala MS, Jarvik JG, et al: The use of repeated head computed tomography in pediatric blunt head trauma: Factors predicting new and worsening brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 348-356; CEU quiz 357.
24. Stein DM, Hu PF, Brenner M, et al: Brief episodes of intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion are associated with poor functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2011; 71: 364-373.
25. McLaughlin MR, Marion DW: Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 1996; 85: 871-876.
26. Kapapa T, König K, Pfister U, et al: Head trauma in children, part 2: Course and discharge with outcome. *J Child Neurol* 2010; 25: 274-283.
27. Bennett TD, Statler KD, Korgenski EK, et al: Osmolar therapy in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2012; 40: 208-215.
28. Bouma GJ, Muizelaar JP: Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 1992; 9(Suppl 1): S333-S348.
29. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, et al: Increases in spinal fluid osmolality induced by mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 584-590.
30. Kerr ME, Weber BB, Sereika SM, et al: Effect of endotracheal suctioning on cerebral oxygenation in traumatic brain-injured patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2776-2781.
31. Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, et al: Continuous ventricular cerebrospinal fluid drainage with intracranial pressure monitoring for management of posttraumatic diffuse brain swelling. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 79-84.
32. Yablon SA: Posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 983-1001.
33. Holmes GL: Effects of seizures on brain development: Lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1-11.
34. Chen HI, Malhotra NR, Oddo M, et al: Barbiturate infusion for intractable intracranial hypertension and its effect on brain oxygenation. *Neurosurgery* 2008; 63: 880-886.
35. Honeybul S, Ho KM, Gillett GR: Long-term outcome following decompressive craniectomy: An inconvenient truth? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 97-104.
36. Pappius HM, McCann WP: Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch Neurol* 1969; 20: 207-216.
37. Wang NE, Saynina O, Vogel LD, Newgard CD, Bhattacharya J, Phibbs CS. The effect of trauma center care on pediatric injury mortality in California, 1999 to 2011. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(4): 704-16.



# Eksternal Ventriküler Drenaj İçin Öneriler

Dr. Vedat AÇIK

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “*evidence-based recommendation, guidelines*” kelimeleri ile birlikte “*external ventricular drain, hydrocephalus*” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Sonuçta Fried HI ve arkadaşları tarafından yazılan “*The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement*” adlı makale tek guideline olarak değerlendirilmeye alınmıştır (Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The insertion and management of external ventricular drains: An evidence-based consensus statement. *Neurocrit Care* 2016; 24: 61-81).

## ■ GİRİŞ

Eksternal ventriküler drenaj (EVD) bir yüzyıldan uzun bir süredir hidrosefaliyi rahatlatmak için kullanılmaktadır. Lundberg tarafından beyin tümörü hastalarında, kafa içi basıncı incelemek için kullanılan EVD’ler fizyolojik bir ölçüm aracı olarak ek değerlerini ortaya koymuştur (1,2). Hâlen EVD yerleştirilmesi, en yaygın olarak gerçekleştirilen kraniyal girişimlerden bir tanesidir (3). Uzun yıllar boyunca, EVD’ler, Kafa İçi Basıncı’nın (KİB) tek güvenilir monitörü ve KİB’in ölçümü için altın standart olarak kabul edilmiştir. Bugün bu amaçla hem EVD’ler hem de intraparenkimal KİB monitörleri önerilmektedir (4).

Akut hidrosefali, subaraknoid kanama (SAK), intraventricüler kanama (IVK), intraparenkimal kanama (IPK), enfeksiyon, beyin tümörleri veya şant yetmezliği, EVD için en yaygın endikasyonlardır. EVD’ler ayrıca ciddi travmatik beyin hasarının (TBH) tedavisi için “*Brain Trauma Foundation Guidelines*”da yer almaktadır (5). Bununla birlikte, bu uygulamanın geçmişi ve sıklığına rağmen, enfeksiyon, malpozisyon ve kanama gibi komplikasyonların oranı çok fazladır. Ayrıca EVD yerleştirme ve yönetim tekniklerinde önemli farklılıklar vardır (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12). Kesin uygulama standartları, optimal kateter yerleşimi, uygulamaya bağlı kanama ve ventrikülostomi ile ilişkili enfeksiyon (VİE) için belirlenmiş tanımlar yoktur. Neurocritical Care Society (NCS), klinik verileri kullanarak EVD yerleştirilmesi ve yönetimi ile ilgili kanıta dayalı bir bildirinin yapılmasının faydalı olacağını değerlendirmiş ve bildiri içerisinde tartışmalı ikilemlere yer vermemiştir (13).

Yazarlar makaleyi hazırlarken nöroşirürji, nöroloji, nöroenfeksiyöz hastalıklar, dâhili tıp bilimleri, nörolojik yoğun bakım konularında uzmanlaşmış kişilerden bir komite oluşturularak PubMed, Embase ve Cochrane veri tabanlarından konu ile ilgili 1960-2014 tarihleri arasındaki makalelerden veri taraması yapılmıştır.

Rehber önerileri değerlendirirken GRADE sistemini kullanmıştır. Yapılması veya yapılmaması söylenen öneriler güçlü (ÖNERİ) veya duruma bağlı (TAVSİYE) niteliğindedir. Güçlü öneriler birçok kurum tarafından kabul gören ve kullanılan öneriler iken tavsiye niteliğinde olanlar klinikler ve enstitülerin değerlendirmelerine bağlı olarak uyguladıkları önerilerdir (14, 15, 16, 17). Komite öneriler için nihai kararını verdikten sonra “*American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons*”, “*Infectious Diseases Society of America and Society for Critical Care Medicine*” gibi kuruluşlardan öneriler alınmıştır.

## Eksternal Ventriküler Drenajın Ameliyathane Dışında Takılması Enfeksiyon, Malpozisyon Gibi Komplikasyonları Artırır mı?

EVD’ler, kritik hastalıkları ve/veya ani nörolojik kötüleşmesi olan hastalara çok sık yerleştirilir. Bazen, EVD acil yerleştirilirken steril ameliyathane koşulları sağlanamayabilir. Bu nedenle EVD’lerin ameliyathane dışında yerleştirilmesi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yaygın hâle gelmiştir. EVD yerleştirme ortamının olumsuz mekanik olayları etkileyip etkilemediğini değerlendirirken, komite sadece iki küçük retrospektif vaka serisini belirlemiş ve randomize kontrollü çalışma (RKÇ) belirlemediği. Gardner ve ark. ameliyathane ve YBÜ’deki 188 EVD yerleştirilmesini retrospektif olarak gözden geçirmiş, işlem sonrası kanama oranı ve boyutu gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (11). Foreman tarafından yapılan ikinci bir retrospektif çalışmada ameliyathane içinde veya dışında 138 EVD yerleştirilmesi ve bunların komplikasyonlarının (kanama, enfeksiyon veya kateter malpozisyonu) bileşik sonuçlarıyla ilişkisi değerlendirilmiştir (18). Kateterler ameliyathanenin dışında yerleştirildiğinde genel olarak komplikasyonlar daha sık (%21.5’e karşı % 6.7) bulunmuş, ancak malpozisyon veya enfeksiyon riski arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ameliyathane dışında EVD yerleştirildiğinde, VİE riski ile ilgili çalışmalar, geriye dönük çalışmalar ile sınırlıdır. Trick ve ark. nöroşirürji ameliyathanesine yerleştirilmiş EVD'lerde *Pseudomonas Aeruginosa* ventrikülit gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (29). Yazarlar, ameliyathanede gözlenen yüksek enfeksiyon oranının steril pansuman eksikliği ile ilişkili olduğunu sonucuna varmışlardır. Schodel ve ark, EVD'lerin ameliyathane ve YBÜ'de yerleştirilmesini karşılaştırmış, ameliyathane grubundaki hastalarda daha fazla ventriküler enfeksiyon geliştiği (%4,9 ve %6,8) sonucuna varmışlardır (20). Arabi ve ark. değerlendirme yaparken ventriküler enfeksiyonları da göz önüne almış, ventriküler enfeksiyon gelişmesi açısından ameliyathane dışında EVD takılan hastaların daha çok risk altında olduğunu ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (21).

Sonuç olarak komite ameliyathane dışında EVD takılan hastalarda enfeksiyon gelişimi ve malpozisyon açısından riskin arttığına dair anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır.

Editör notu; 2020 sistematik taramada, EVD takılmasında komplikasyonlar, YBÜ de biraz daha fazla olmasına karşılık, ameliyathane ve YBÜ takılan EVD ler arasında önemli fark bulunmamıştır (EVD1).

EVD1. Dawod G, Henkel N, Karim V, et al. Does the setting of EVD placement affect morbidity. A systematic literature review comparing ICU versus operating room procedures. *World Neurosurgery* 2020; 140: 131-141.

### Öneri

EVD yerleştirme yerinin belirlenmesinde, klinik ve hasta karakteristiklerinin göz önüne alınması gerekir.

### Koşullu Öneri (Düşük kaliteli kanıt)

EVD'nin ameliyathane dışında takılması düşük komplikasyon oranı ile uygulanabilir bir yöntemdir. Uygulama yerinden çok, uygulama şeklinin standardize edilmesi komplikasyon oranını azaltır.

### EVD Uygulanan Hastalarda Uygulamayı Yapan Kişinin Tecrübesi Gelişebilecek Komplikasyon Oranını Etkiler mi?

EVD yerleşimi sürekli olarak düşük riskli bir uygulama olarak görülmekle birlikte, kanama, enfeksiyon ve malpozisyon gibi komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir. Bu nedenle cerrahın eğitim ve deneyim seviyesi komplikasyon oranlarını etkileyen olası bir değişken olarak önerilmiştir. (7, 22, 23).

O'Neill ve ark. 932 beyin cerrahı ve 100 beyin cerrahisi asistanına anket uygulamışlar, tecrübeli nöroşirürjiyenlerin genç olanlara göre ventrikülün başarılı kanülasyonunu elde etmek için daha az sayıda denemeye ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir (7). Kakarla ve arkadaşları farklı eğitim seviyelerindeki nöroşirürji asistanlarının taktıkları 346 EVD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada EVD yerleştirme doğruluğu oranında anlamlı farklılık saptamamıştır (10). EVD'nin yerleştirilmesi için simülasyon eğitiminin yararlı olabileceği önerilmektedir (24).

### İyi Klinik Uygulamalar (GPP), Kanıt yok.

EVD yerleştirilmesi sırasında gelişebilecek komplikasyonlarla uygulamayı yapan kişinin tecrübesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

### EVD Uygulanırken Hemoraji Gelişme Riski Nedir? Önlenebilir mi?

Bazı yayınlar EVD'nin yerleştirilmesiyle ilgili kanama insidansına değinmiştir (25, 26). Bu iki meta-analiz ve sistematik taramada kanama riski tahminleri arasındaki geniş farklılık saptanmıştır. Çalışmalarda oranların %0 kadar düşük veya %41 kadar yüksek olduğu görülmüştür (25, 27, 28). Kanama riskinin gerçek bir tahminini elde etmek için, standart bir kanama tanımıyla birlikte, EVD'nin yerleştirilmesinden sonra belirli bir aralıkta BT taramasının yapılması gerekir. Kakarla ve ark. EVD takılan 346 hastayı değerlendirmiş ve işlem sonrası derhal BT taraması yapmıştır (10). Hastaların %3,8'inde kateterin geçiş yolunda, % 1,5'inde ekstra axial veya intraventriküler kanama saptanmıştır. Maniker, hepsi nöroşirürjiyenler tarafından EVD yerleştirilen ve öncesi ve sonrası BT taraması yapılan 160 hastada katetere yakın yeni kanamaların EVD ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve hastaların %33'ünde kanama görülmüş. Gardner ve ark, 188 EVD olgusunun %41'inde sadece kateter çıkarıldıktan sonra görülen yeni kanama bulunmuş (11). Bu yeni kanamaların yaklaşık yarısı (%51,9) önemsiz, punktat intraparenkimal veya eser subaraknoid hemorajiler olarak tanımlanmıştır. Bu ve benzeri çalışmaların klinik olarak önemli kanamaların gerçek insidansını yansıtabileceği unutulmamalıdır (25).

Literatürde EVD yerleştirilmesi ile ilişkili ve klinik olarak anlamlı kanama oranları çok düşüktür. Yerleştirme sırasındaki kan basıncı, koagülopati ve başarılı kanülasyon öncesi geçiş sayısı gibi uygulamalar, kanama için potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini ele alan yeniden yapılandırılmış bir çalışma tespit edilmemiştir. Hastaya ait koagülopatinin düzeltilmesi veya antikoagülan veya antitrombotik ilaçların önceden kesilmesi, acil durumlar hâric EVD yerleştirilmeden önce uygulanma-

lıdır. Ayrıca, güvenli yerleştirme için PTT, INR eşiği hiç-bir zaman standartlaştırılmamış veya doğrulanmamıştır (27).

### İyi Klinik Uygulamalar (GPP)

Acil ventriküler dekompresyon gerektiren durumlar hâric, EVD yerleştirilmeden önce koagülopati değerlendirilmesi yapılmalı ve standartlara uygun hâle getirilmelidir.

### Kateter Malpozisyonunu Önleyecek Prosedural Faktörler Nelerdir?

Kakarla ve ark. ventriküler kateterleri bulunduğu yere ve fonksiyonuna göre kategorize etmiştir (10). Grade I; ipsilateral frontal boynuzda veya üçüncü ventrikülde optimal yerleştirme, Grade 2; fonksiyonel kontralateral ventriküle veya non fonksiyone parankimal yerleşim, Grade 3; BOS drenajı olmayan parankimal yerleşim. 346 yatak başı yerleşiminin retrospektif olarak gözden geçirilmesinde %77 Grade I, %10 Grade II ve %13 Grade III kateter yerleşimleri bildirmişlerdir. Diğer serilerde bu oranlar sırası ile Grade I / Grade III %49 /%23, %56 /%22,4, % 76 / % 4 ve % 79 /% 7 olarak bildirilmiştir (29-32).

Serbest elle yerleştirme sırasında kullanılan anatomik işaretler EVD yerleştirme doğruluğunu etkileyebilir. Normal ventrikülü olan 10 hastada görüntüleme simülasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada, kateter yönünü belirlemek için ipsilateral medial kanthus'un kullanılması durumunda kateterlerden %90'ının lateral ventrikülü kaçıracağı gösterilmiştir (33). Kontralateral medial kanthus (%10 hata) ve kafatasına dik (%0 hata) trajeksiyonlarda daha iyi sonuç alınmıştır. BT taraması normal olan 101 hastada yapılan başka bir görüntüleme simülasyonu çalışmasında, erişkinlerde Kocher noktasından kafa tabanına dik trajeksiyonla gönderilen kateterlerde %67,8 Grade I, %20,8 Grade II ve %10,4 Grade III yerleştirme sağlanmış. Kateter 6,5 cm'den daha derin yerleşirse ve BOS gelmiyorsa kesinlikle malpozisyon vardır (34).

Ventrikülostomi sırasında BT, stereotaktik navigasyon, intraoperatif ultrason, elektromanyetik navigasyon gibi teknolojik yardımcı maddelerin kullanımının, EVD yerleştirme doğruluğunu iyileştirdiği bildirilmiş olmasına rağmen, veriler düşük kalitede, potansiyel olarak çelişkili ve anlamlı karşılaştırma grupları yoktur (34-38).

### Öneri (Koşullu öneri; Düşük kaliteli kanıt)

Ventriküler anatomi normal olduğunda, Kocher noktasının giriş olarak kullanılması, kafatasına dik bir yö-rüngede hareket edilmesi veya kontralateral medial kan-

tusun hedeflenmesi önerilmektedir. CSF ile karşılaşılma-dan önce kateter kafatası yüzeyinden 6,5 cm'den daha fazla ilerletilmemelidir. Çarpık ventriküler anatomi veya alışılmadık derecede küçük ventriküllerin olması duru-munda, görüntü rehberliğinde kateter yerleştirilmelidir. Gözlemsel klinik seriler ve bilgisayar simülasyonları, yu-karıdaki yer işaretlerinin en yüksek başarılı yerleştirme oranlarını sağladığını göstermektedir.

### EVD yerleştirilen Hastalarda Derin Ven Trombozu (DVT) Profilaksisi İçin En Uygun Yöntem Nedir ve Ne Zaman Uygulanmalıdır?

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli-yi (PE) içeren venöz tromboembolizm (VTE), cerrahi hastalarda önemli, önlenebilir morbidite ve mortalite nedenidir. Tromboprofilaksi için kanıtlanmış birkaç yaklaşım vardır: farmakolojik (antitrombotik ajanlarla) ve mekanik (elastik çoraplar, sıralı kompresyon cihazları veya aralıklı pnömatik kompresyon cihazları) (39). Far-makolojik tromboprofilaksi VTE riskini azaltmada etki-lidir ancak artmış kanama riski ile ilişkili olabilir. EVD takılan hastalarda, en uygun VTE profilaksisi için hasta iyi değerlendirilmeli hemoraji komplikasyonu gözden kaçırılmamalıdır.

EVD'li hastalarda VTE'nin başlangıç insidansı hak-kında veri yoktur. Nöroşirürji uygulamaları geçiren veya akut nörolojik yaralanması olan hastalar yüksek risk altındadır. EVD yerleştirildikten sonra heparin profi-laksisinin zamanlamasını değerlendiren retrospektif bir çalışmada VTE insidansı %7.2 olarak bildirmiştir (12). VTE profilaksisi veya elastik çorap uygulaması olmayan nöroşirürji uygulamaları uygulanan hastalarda proksi-mal DVT ve PE oranları %14-16 arasında bildirilmiştir (35). Diğer çalışmalarda %33 gibi yüksek oranlar bildi-rilmiştir (32,33). Tromboprofilaksisi olmayan ve elastik çorap kullanmayan nöroşirürji hastalarında DVT ve PE oranının %14-16 arasında olduğu bildirilmektedir (40-42). İntraserebral kanama ve rüptüre anevrizması olan hastalarda proksimal DVT ve PE insidansı %1-3.5 ara-sında değişmektedir (43-45). Primer SSS maligniteleri (%7.5) ve metastatik hastalığı (% 17) olan hastalarda VTE riski daha fazladır (43). Dikkate değer bir risk araş-tırması intraserebral hemoraji sonrası VTE ile ilişkili tek anlamlı faktörün bir EVD yerleştirilmesi olduğu bulun-muştur (44).

Radyografik ve semptomatik DVT ve PE'yi önlemede antitrombotiklerin kullanımı etkilidir (39, 46, 47). Çe-şitli nöroşirürji uygulamaları geçiren hastaların popü-lasyonlarında farmakolojik profilaksi %30-50 arasında nispi bir risk azalması sağlar (40-42). Bir meta-analiz çalışmasında heparin profilaksisinin VTE riskinde %45 azalma sağladığı gösterilmiştir (48).



VTE profilaksisi için antitrombotik ajanların kullanımı, kanama komplikasyonlarında bir artış ile ilişkilidir. Yayınlanmış derlemelerde ve meta-analizlerde nöroşirürji hastalarında farmakolojik VTE profilaksisinin neden olduğu kafa içi kanama oranı %0,35-1,5 arasında değişmektedir (39,49,50). Kapsamlı bir inceleme ve rehber çalışmasında, hiçbir profilaksi uygulanmayanlar ile karşılaştırıldığında, hem fraksiyone heparin (FH) hem de düşük molekül ağırlıklı heparin (LM-WH) tromboprofilaksisinin intrakraniyal kanama riskini önemli artırdığını bulmuşlardır (39). Kanıtlanmış VTE'si olan ve antikoagülan tedavi için mutlak bir kontrendikasyon veya planlı bir majör cerrahi olan hastalarda inferior vena cava filtresi takılması endikedir (51-52).

EVD uygulanan hastalarda tromboprofilaksi ile ilgili uygulamaya rehberlik edecek yüksek dereceli kanıtlar bulunmamıştır. Bir çalışmada preoperatif olarak başlatılan aralıklı pnömatik sıkıştırma cihazları ve LM-WH'yi IPC ve FH ile karşılaştıran çalışma postoperatif kanama veya VTE'de bir fark bulamamıştır (53). Danish ve ark. kraniyotomi uygulanan hastalarda sadece mekanik profilaksi, mekanik profilaksi ve FH, LM-WH ile mekanik profilaksiyi değerlendiren bir analiz yapmışlar, en iyi yönetim stratejisinin sadece mekanik profilaksi olduğunu bildirmişler (50).

Yayınlanmış literatürde farmakolojik profilaksinin başlatılma zamanlaması hakkında kesin bir öneri yapmak için yeterli kanıt yoktur (54,55). Bu nedenle, kanama riskinin kabul edilebilir derecede düşük olduğu tespit edildiğinde, muhtemelen ilk 72 saat içinde (en geç) mevcut herhangi bir kanamanın stabil olması durumunda VTE profilaksisinin başlanması düşünülebilir.

### Öneri

1. İmmobilizasyon süresince hastalara DVT profilaksi yapılması önerilir (**Düşük kalitede kanıt, Güçlü öneri**).
2. Belirgin bir kontrendikasyonu yok ise öncelikle farmakolojik profilaksi önerilmektedir (**Düşük kaliteli kanıt, Koşullu öneri**).
3. DVT profilaksisinde vena kava filtrelerinin kullanımı önerilmemektedir (**Düşük kaliteli kanıt, Güçlü öneri**).
4. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanması kontrendike olan hastalarda, mekanik DVT profilaksi (pnömotik çoraplar) önerilmektedir (**Düşük kalitede kanıt, Koşullu öneri**).

## ■ ENFEKSİYON RİSKİ ÖNLEME ve YÖNETİM

Ventrikül ilişkili Enfeksiyon (VİE) olarak bilinen EVD sisteminin enfeksiyonu, kateter yerleştirilmesinden sonra birincil endişe kaynağıdır. Bildirilen enfeksiyon oranları %0-%32 arasında değişmektedir(56-58). Değişken enfeksiyon kontrol uygulamaları şüphesiz bu riski etkilese, EVD enfeksiyon literatürünü yorumlamanın temel zorluklarından biri tutarlı bir 'enfeksiyon' tanımının olmamasıdır. VİE için tanı ölçütlerini standartlaştırmak zordur, çünkü organizmalar kateteri kolonize edebilir veya BOS'nın enfeksiyonuna neden olabilir. VİE teşhisi için kesin "altın standartlar" yoktur.

### EVD'si Olan Yetişkin Hastalarda Enfeksiyon Riski, Yerleştirme Süresi İle Artar mı?

Kateter yerleştirme süresi ile enfeksiyon riski arasında pozitif bir ilişki vardır. Bununla birlikte, bu riskin doğrusal olup olmadığı ve nedeni ve sonucu temsil edip etmediği belirsizdir (21,59-66). Bazı araştırmacılar da yerleştirme süresi ile VİE arasındaki bu pozitif ilişkiyi not etmişler ve enfeksiyonu sınırlamak için kateterin rutin olarak değiştirilmesini önermişlerdir.

### Yetişkin Hastalarda Profilaktik Sistemik Antibiyotikler VİE İnsidansını Azaltır mı? Kullanılabilir Bir İşlem veya Süre Standardı Olmalı mı?

VİE riski yüksek ve sonuçlar potansiyel olarak ciddi olduğundan, profilaksi uygulanması doğru bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. Çoğu VİE çalışması prospektif veya retrospektif büyük vaka serileridir, ancak çok az randomize kontrollü çalışma mevcuttur (69-71). Bu konuda iki görüş vardır: Birincisi antibiyotik profilaksisi sadece EVD takmadan önce veya yerleştirme sırasında (periprocedural) (59, 62, 64), ikincisi EVD'nin uygulandığı süre boyunca devam edebilir (25,67-70). Ancak bu çalışmaların sonuçları kesin değildir. Saini, periprocedural kullanım ile ve EVD kaldığı sürece seftazidim kullanarak karşılaştırmışlar ve enfeksiyon oranı her iki grupta da yaklaşık %7 olarak bulunmuştur (70). Alleyne (68) tarafından sefuroksim ve Dellit (67) tarafından sefazolin ile yapılan retrospektif çalışmalar da aynı sonuca ulaşmıştır. Trimetoprim sülfametoksazol kullanan Blomstedt, benzer şekilde iki rejim türü arasında anlamlı bir fark tespit edememiştir (72). 228 hastanın randomize bir çalışmasında Poon ve ark. periprocedural ve EVD kalış süresinde uygulanan profilaktik rejimleri karşılaştırmış, EVD süresi boyunca antibiyotik alan hastalarda daha az VİE geliştiğini belirtmiştir (69).



### EVD Uygulanacak Erişkin Hastalarda Antibiyotik İle Kaplanmış Kateterlerin Enfeksiyonun Önlenmesinde Rolü Var mıdır?

Antimikrobiyal ve gümüş emdirilmiş kateterler EVD gerektiren hastalarda potansiyel olarak VİE'nu azaltabilir.

Komite, standart ve antimikrobiyal emdirilmiş EVD (AI-EVD) kateterlerini kullanarak VİE oranlarını karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) (73-75) ve dört gözlemsel çalışmayı (76-79) gözden geçirmiştir. Zabramski ve ark. toplam 288 hastayı AI-EVD veya standart silikon katetere randomize etmiş, pozitif BOS kültürleri antibiyotik emdirilmiş kateterleri olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az bulmuştur (%9,4 ve %1,3) (73). Pople ve ark. 357 hastada enfeksiyon oranlarını AI-EVD kateterleri ve bir kontrol grubunda karşılaştırmış kontrol grubundaki enfeksiyon oranı çok daha düşük ve sonuç olarak AI-EVD kateterlerinin VRI üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur (75). Harrop ve ark., 1961 EVD uygulamasında antibiyotik emdirilmiş kateterlerin, VİE oranının %8,2'den %1'e düştüğünü vurgulamışlardır (76). Gümüş emdirilmiş EVD (SI-EVD) kateterleri de VRI riskini azaltmada etkili görünmektedir. Keong ve ark. 278 hastada SI-EVD kateterlerinin standart kateterlerle doğrudan karşılaştırılması yapmış ve sonuçta, gümüş emdirilmiş kateterleri olan hastalarda VRI gelişme olasılığını daha düşük bulmuşlardır (80). Üç kohort çalışması da SI-EVD kateterlerin standart kateterlerle göre daha düşük VİE riskine sahip olduğunu göstermiştir (81-83).

#### Öneri

1. Hastalarda EVD uygulanmadan önce tek doz antibiyotik verilmesi önerilmektedir (**Düşük kalitede kanıt, Koşullu öneri**).
2. EVD kaldığı süre içerisinde antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (**Düşük kalitede kanıt, Güçlü öneri**).
3. Antibiyotik kaplı EVD kateterlerinin kullanımı enfeksiyon oranını azaltmaktadır (**Orta düzeyde kanıt, Güçlü öneri**).
4. Intravenöz antibiyotiklerin yetersiz kaldığı durumlarda intraventriküler antibiyotik kullanımı önerilmektedir (**Orta kalitede kanıt, Güçlü öneri**).

#### İyi Klinik Uygulamalar (GPP)

Hastalar klinik olarak uygun olduğu an EVD çıkarılmalıdır. Profilaktik antibiyotik seçiminde belirgin kanıt yoktur. Seçim yaparken elektif vakalarda lokal antibiyogramlardan yararlanılabilir.

### ■ EVD YÖNETİMİ

#### EVD Takılı Hastalarda; Düzenli BOS Örnekleme Yapılması İle, Gerekli Hallerde BOS Örnekleme Yapılması Arasında Enfeksiyon Açısından Fark Var mıdır?

Klinik belirtiler ve bulgular genellikle birincil hastalık süreci tarafından maskelenmiş olduğundan, EVD ile ilişkili enfeksiyonların teşhisi zor olabilir. Ek olarak, en yaygın nedensel patojenler (yani stafilokoklar) başlangıçta BOS'ta hafif bir inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu sorunların üstesinden gelmek için, bazı merkezler rutin BOS örnekleri alma politikasına yönelmiştir. Drenaj sisteminin potansiyel kontaminasyonu ile ilgili endişeleri dile getiren diğer merkezler, sadece klinik ve nörolojik muayenedeki açıklanamayan bir değişiklik veya etiyolojisi bilinmeyen bir ateş olduğunda örnek alınması yönünde görüş belirtmiştir. BOS örnekleme sıklığı ile artmış enfeksiyon riski birbirine bağlı olsa da, komite bu ilişkiyi doğrudan ele alan sadece beş gözlemsel çalışma tanımlamıştır. Üçü yeterince güçlü kanıtı sahip bulunmamıştır. Bu üç çalışmadan ikisi, örnek alma sıklığına bağlı enfeksiyon oranında bir fark bulamamışken (21,84) bir tanesi günlük BOS örnekleme protokolü ile enfeksiyon insidansında azalma olduğunu bildirmiştir (85). 2011 yılında Williams ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 382 hastada VİE oranı gözden geçirilmiştir (86); Kontrol grubundaki 206 hastaya günlük kültür, 176 hastaya ise 3 günde bir kültür uygulanmış, kültür pozitif enfeksiyon riskinin, üç günde bir örnekleme ile %10'dan %3'e düştüğü belirtilmiştir. Williamson ve ark. (87), 2014 yılında 5 yıl boyunca 410 hastayı gözden geçirmiş, BOS örnekleme sayısı arttıkça enfeksiyon oranında artış olduğunu bildirmişlerdir. Komite ayrıca antibiyotik emdirilmiş EVD kateterlerinin kullanılmasından bu yana birçok merkezde %2'den daha düşük enfeksiyon oranlarının bildirmiştir (73, 74, 76, 88-90).

#### Öneri

Rutin BOS örnekleme alınmasından kaçınılması, klinik gereklilik hâlinde BOS örneği alınması önerilmektedir.

#### EVD'nin Uzun Süreli Kullanımında Kateter Veya Kateter Yeri Değişiminin Enfeksiyonun Önlenmesinde Etkisi Var mıdır?

Bu konuda literatür taramasında toplam altı gözlemsel çalışma (21,59,84,91-93) ve seçim kriterlerini karşılayan bir küçük randomize kontrollü çalışma tespit edilmiştir (94). Sadece Mayhall ve ark. ventrikülostomi alanının değiştirilmesini önermiştir (59). Wong ve ark. (94), 103 hasta ile yaptıkları çalışmada 51 hastanın, her

5 günde bir kateter bölgesinin rutin değişimi yapılırken 52 hastada hiçbir değişiklik yapılmamış, değişiklik yapılmayan grupta rutin değişiklik grubuna göre daha az VİE tanısı konulmuştur (%3,8-7,8), ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Lo ve ark. (92), 269 EVD yerleşimi uygulanan 199 hastayı retrospektif olarak gözden geçirmiş, EVD yerleştirme sayısı ile enfeksiyon gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Her ek EVD'nin enfeksiyon riskini 4 kat artırdığını belirlemişlerdir.

### Öneri

Enfeksiyonun önlenmesi için kateter yerinin değiştirilmesi önerilmemektedir. (**Orta düzeyde kanıt, Güçlü öneri**)

### EVD ile BOS Boşaltılmasının Kademeli Olarak Azaltılması İle Birden Kesilmesi Arasında Şant İhtiyacının Doğması Açısından Fark Var mıdır?

EVD'ler rutin olarak subaraknoid kanama, intraventriküler kanama ve travmatik beyin hasarı olan hastaları izlemek ve tedavi etmek için kullanılır. Bu koşullarda, BOS drenaj yollarının kan tarafından tıkanması akut hidrosefali ve artmış KİB'a yol açar. EVD yerleşimi, akut hidrosefali döneminde CSF akışının geçici olarak yönlendirilmesine izin verir. Zamanla, BOS akış dinamikleri, bu hastaların çoğunda normale döner ve kalıcı bir VP şantına ihtiyaç duymadan EVD'nin kesilmesine izin verir. Bununla birlikte, diğerlerinde, kronik hidrosefali gelişir ve bir VP şantının yerleştirilmesi gereklidir. EVD'leri olan hastalarda EVD drenajının hangi sıklıkta ve miktarda azaltılacağı konusunda kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış, kademeli ve hızlı olarak EVD drenajının azaltılmasının sonuçlarını karşılaştıran sadece küçük ve randomize bir çalışma bulunmuştur (95). Bu çalışmada kademeli ve hızlı drenaj yapılan gruplarda, VP şant ihtiyacı açısından hiçbir fark bulunmamış. Komite, çalışma popülasyonunun az olduğunu ve şant gerektiren hidrosefali insidansının yaygın olarak bildirilenden daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

### İyi Klinik Uygulamalar (GPP)

Enfeksiyon riski göz önünde bulundurulduğunda, EVD'nin olabilecek en kısa sürede çıkarılması uygun olacaktır.

### Pansumanın Şekli EVD'ye Bağlı Enfeksiyon Gelişmesini Önerir mi?

Kraniyal yara örtüleri cerrahi alanları korumak için yaygın olarak kullanılır. Cerrahi sonrası insizyon yönetiminde kullanılan pansumanlar sıklıkla EVD saha bakımında da kullanılır, ancak klinik yönetimin bu yönüne rehberlik edecek çok az kanıt vardır. Şeffaf biyo-oklüzif

pansumanlar, kafa sarma, klorheksidin diskleri, antibiyotikli merhemler gibi pansumanda kullanılan enstrümanları değerlendiren randomize bir çalışma bulunmamıştır. Bookland ve ark. sadece dren çıkış yerinin bakımında kullanılan biyooklusif materyalin kullanımını karşılaştırmışlar, VİE'da %15,1'den %3,54'e kadar azalma bildirmişler (96). Komite, bu tür pansumanın önerilmesinden önce randomize bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. İlgili bir pediatrik çalışmada kesik kafa derisi yaralarında pansuman yapmak yerine, yaranın günlük temizlenmesi ve saç şampuanlanması önerilmiş, 702 operasyonda ameliyat sonrası enfeksiyon oranı %0.48/1000 gün olarak saptamışlardır (97). Honda ve ark yerleştirme bölgesine uygulanan ve her 48 saatte bir değişen steril bir gazlı bez sargı içeren bir sargı protokolü ile VİE'nin 3.2 ila 2.17/1000 kateter gün oranına düşmesini sağlamıştır (98). Daha sonra bu pansuman protokolü ile antimikrobiyal madde ile kaplı bir kateterin kullanılması insidansın daha da azalmasına neden olmuş ve VİE oranını 0.87/1000 kateter güne düşürmüştür. Yazarlar örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık gösterememiş, ancak VRI insidansında %76'lık bir azalma bildirmişlerdir.

### İyi Klinik Uygulamalar (GPP)

İşlem sırasında sahanın temizlenmesi ve sonrasında pansumanın yapılması güvenli ve efektif bir yöntemdir.

### Tüp ve Toplayıcı Sistemin Rutin Değiştirilmesi Enfeksiyon Riskini Azaltır mı?

Herhangi bir invaziv işlemde olduğu gibi, kapalı bir EVD sisteminin sterilitesini ihlal etmek patojenlerin girme riskini artırır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) toplama torbasını boşaltırken veya değiştirirken veya BOS örnekleme istendiğinde ihlaller meydana gelir. "American Association of Neuroscience Nurses" uzman konsensus bildirimi EVD parçalarının rutin değiştirilmesine karşıdır (99). Ayrıca enfeksiyon riskini azaltmak için EVD'nin herhangi bir parçasının zorunlu olmadıkça değiştirilmesini önermektedir (100).

### İyi Klinik Uygulamalar (GPP)

Toplama sistemi mümkün olduğunca az maniple edilmelidir.

### Yetişkin Hastalarda, EVD Yönetiminin Bir Protokole Bağlanması EVD'ye Bağlı Enfeksiyonu Azaltır mı?

Kublay ve ark, ventriküler drenajı yerleştirme ve bakımının yapılmasının bir standart üzerinden yapılmasının, VİE azaltmada başarılı olduğunu öne sürmüşlerdir (89). Standart bir yöntemle yaklaşan hastaneler enfek-

siyon oranlarını %1'in altında bildirmektedir (76,101). Standart yönetimdeki yaygın uygulamalar arasında steril tekniğe dikkat edilmesi, kateterin cilt altından geçirilmesi, sadece periprocedural antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal kaplı kateter kullanımı, kapalı bir sistem kullanımı, rutin BOS örneklemesinin yapılmaması, steril pansuman kullanımı ve EVD yerleştirildikten sonra yer değişikliğinin yapılmaması yer almaktadır (60,102,103). Konu ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamıştır. Kubilay ve ark. kateter takılması sırasında steril uygulamayı izlemek için bir kontrol listesi ve bir hemşirelik gözlem formunun kullanımının enfeksiyon oranlarını %9,2'den %0'a düşürdüğünü belirtmiştir (89). Harrop ve ark. standart yaklaşımının önemli bir bileşeni olarak antimikrobiyal kaplı kateter kullanımını desteklemiştir (76). Araştırmacılar standardizasyon yöntemlerine ek olarak antimikrobiyal kaplı bir kateter kullanımının VİE oranını %6,1'den %0,2'ye düşürdüğünü kaydetmiştir. Flint ve ark. hem antimikrobiyal kaplı kateterleri hem de kateter bölgesini antibiyotik emdirilmiş bir diskle pansuman yapmayı içeren bir protokol tanımlamıştır (104). Bu yöntemle VİE oranının %6,3'ten %0,8'e düştüğünü belirtmişlerdir. Honda ve ark. steril teknik, standart bir gazlı bez, yapışkan sargı ve antibiyotik emdirilmiş kateter kullanımı içeren üç bileşenli bir protokol kullanarak VİE oranlarında %76'luk önemli bir azalma göstermiştir (98).

### Öneri

VİE azaltmak için aseptik yerleştirme, kapalı sistemin manipülasyonunun minimuma indirilmesi, steril pansuman, drenajın standardize edildiği bir protokolün kullanılması önerilir. (**Orta kalitede kanıt, Güçlü öneri**)

### KAYNAKLAR

1. Srinivasan VM, O'Neill BR, Jho D, Whiting DM, Oh MY. The history of external ventricular drainage. *J Neurosurg.* 2014; 120:228–36.
2. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand.* 1960; 36: 1–193.
3. Sussman ES, Kellner CP, Nelson E, et al. Hemorrhagic complications of ventriculostomy: incidence and predictors in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2014;120: 931–6.
4. Chesnut R, Videtta W, Vespa P, Le Roux P. Participants in the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring. *Neurocrit Care.* 2014;21(Suppl 2): S64–84.
5. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma.* 2007;24(Suppl 1): S45–54.
6. Rossi S, Buzzi F, Paparella A, Mainini P, Stocchetti N. Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients. *Acta Neurochir Suppl.* 1998; 71: 91–3.
7. O'Neill BR, Velez DA, Braxton EE, Whiting D, Oh MY. A survey of ventriculostomy and intracranial pressure monitor placement practices. *Surg Neurol.* 2008; 70: 268–73; discussion 73.
8. Rehman T, Rehman AU, Rehman A, et al. A US-based survey on ventriculostomy practices. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114: 651–4.
9. Maniker AH, Vaynman AY, Karimi RJ, Sabit AO, Holland B. Hemorrhagic complications of external ventricular drainage. *Neurosurgery.* 2006;59: ONS419–24; discussion ONS24–5.
10. Kakarla UK, Kim LJ, Chang SW, Theodore N, Spetzler RF. Safety and accuracy of bedside external ventricular drain placement. *Neurosurgery.* 2008;63: ONS162–6; discussion ONS6–7.
11. Gardner PA, Engh J, Atteberry D, Moossy JJ. Hemorrhage rates after external ventricular drain placement. *J Neurosurg.* 2009; 110:1021–5.
12. Tanweer O, Boah A, Huang PP. Risks for hemorrhagic complications after placement of external ventricular drains with early chemical prophylaxis against venous thromboembolisms. *J Neurosurg.* 2013; 119:1309–13.
13. NCS Guidelines. 2015. <http://www.neurocriticalcare.org/education-training/ncs-guidelines>. Accessed 16th Aug 2015.
14. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66: 726–35.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J.* 2008; 336:1049–51.
16. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol.* 2014. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.10.011.
17. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68: 597–600.
18. Foreman PM, Hendrix P, Griessenauer CJ, Schmalz PG, Harrigan MR. External ventricular drain placement in the intensive care unit versus operating room: evaluation of complications and accuracy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015; 128: 94–100.
19. Trick WE, Kioski CM, Howard KM, et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis among patients in a neurosurgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 204–208.
20. Schodel P, Proescholdt M, Ullrich OW, Brawanski A, Schebesch KM. An outcome analysis of two different procedures of burr-hole trephine and external ventricular drainage in acute hydrocephalus. *J Clin Neurosci.* 2012; 19: 267–70.

21. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2005; 33:137–43.
22. Pollock BE, Brown RD Jr. Management of cysts arising after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2001; 49: 259–64; discussion 64–5.
23. Pollock JR, Hayward RD. Adverse operative events in neurosurgical training: incidence, trends and proposals for prevention. *Br J Neurosurg*. 2001; 15: 312–8.
24. Kirkman MA, Ahmed M, Albert AF, Wilson MH, Nandi D, Sevdalis N. The use of simulation in neurosurgical education and training systematic review. *J Neurosurg*. 2014; 121: 228–46.
25. Dey M, Stadnik A, Riad F, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage: a systematic review in comparison with adjudicated adverse events in the ongoing Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III (CLEAR-III IHV) trial. *Neurosurgery*. 2015; 76: 291–300; discussion 1.
26. Naff N, Williams MA, Keyl PM, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*. 2011; 42: 3009–16.
27. Bauer DF, McGwin G Jr, Melton SM, George RL, Markert JM. The relationship between INR and development of hemorrhage with placement of ventriculostomy. *J Trauma*. 2011; 70: 1112–7.
28. Binz DD, Toussaint LG 3rd, Friedman JA. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 253–6.
29. Patil V, Lacson R, Vosburgh KG, et al. Factors associated with external ventricular drain placement accuracy: data from an electronic health record repository. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155:1773–9.
30. Bergdal O, Springborg JB, Holst AV, et al. Accuracy of tunneled vs. bolt-connected external ventricular drains. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115:1972–5.
31. Huyette DR, Turnbow BJ, Kaufman C, Vaslow DF, Whiting BB, Oh MY. Accuracy of the freehand pass technique for ventriculostomy catheter placement: retrospective assessment using computed tomography scans. *J Neurosurg*. 2008;108: 88–91.
32. Abdoh MG, Bekaert O, Hodel J, et al. Accuracy of external ventricular drainage catheter placement. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154:153–9.
33. Muirhead WR, Basu S. Trajectories for frontal external ventricular drain placement: virtual cannulation of adults with acute hydrocephalus. *Br J Neurosurg*. 2012; 26: 710–6.
34. Rehman T, Rehman A, Ali R, et al. A radiographic analysis of ventricular trajectories. *World Neurosurg*. 2013; 80: 173–8.
35. Greenfield JP, Schwartz TH. Catheter placement for Ommaya reservoirs with frameless surgical navigation: technical note. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008; 86: 101–5.
36. Crowley RW, Dumont AS, Asthagiri AR, et al. Intraoperative ultrasound guidance for the placement of permanent ventricular cerebrospinal fluid shunt catheters: a single-center historical cohort study. *World Neurosurg*. 2014; 81: 397–403.
37. Banerjee PP, Luciano CJ, Lemole GM Jr, Charbel FT, Oh MY. Accuracy of ventriculostomy catheter placement using a head-and-hand-tracked high-resolution virtual reality simulator with haptic feedback. *J Neurosurg*. 2007; 107: 515–21.
38. Hayhurst C, Beems T, Jenkinson MD, et al. Effect of electromagnetic navigated shunt placement on failure rates: a prospective multicenter study. *J Neurosurg*. 2010; 113: 1273–8.
39. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e227S–77S.
40. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998; 339: 80–5.
41. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011; 114: 40–6.
42. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1996; 75: 233–8.
43. Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 1999; 8: 139–42.
44. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 28–34.
45. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005; 65: 865–9.
46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of vte in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: e195S–226S.
47. Hart R, Aguilar M. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 26–32.
48. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2327–32.
49. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008; 134:237–49. *Neurocrit Care* (2016) 24: 61–81
50. Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. *Neurosurgery*. 2005; 56: 1286–92; discussion 92–4.
51. Scales DC, Riva-Cambrin J, Le TL, Pinto R, Cook DJ, Granton JT. Prophylaxis against venous thromboembolism in neurointensive care patients: survey of Canadian practice. *J Crit Care*. 2009; 24: 176–84.



52. British Committee for Standards in Haematology Writing. G, Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol.* 2006; 134: 590–5.
53. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol.* 2003; 59: 363–72; discussion 72–4.
54. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 2032–60.
55. Nathens AB, Cryer HG, Fildes J. The American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *Surg Clin N Am.* 2012; 92: 441–54, x–xi.
56. Chan KH, Mann KS. Prolonged therapeutic external ventricular drainage: a prospective study. *Neurosurgery.* 1988; 23: 436–8.
57. Omar MA, Mohd Haspani MS. The risk factors of external ventricular drainage-related infection at hospital kuala lumpur: an observational study. *Malays J Med Sci.* 2010;17:48–54.
58. Lozier A, Sciacca R, Romagnoli M, Connolly. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2002; 51: 170–81; discussion 81–2.
59. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med.* 1984; 310: 553–9.
60. Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain-related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147:39-45; discussion-6.
61. Scheithauer S, Burgel U, Ryang YM, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 1381–5.
62. Arif SH, Bhat AR, Wani MA, et al. Infective and non-infective complications of external ventricular drainage. *JK Pract.* 2012; 17: 27–32.
63. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg.* 2005; 103: 468–72.
64. Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection.* 2011; 39: 47–51.
65. Chi H, Chang KY, Chang HC, Chiu NC, Huang FY. Infections associated with indwelling ventriculostomy catheters in a teaching hospital. *Int J Infect Dis.* 2010;14: e216–9.
66. Lyke K, Obasanjo O, Williams M, O'Brien M, Chotani R, Perl T. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:2028–33.
67. Dellit TH, Chan JD, Fulton C, et al. Reduction in *Clostridium difficile* infections among neurosurgical patients associated with discontinuation of antimicrobial prophylaxis for the duration of external ventricular drain placement. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35:589–90.
68. Alleyne CH Jr, Hassan M, Zabramski JM. The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000; 47: 1124–7; discussion 7–9.
69. Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl.* 1998; 71: 146–8.
70. Saini NS, Dewan Y, Grewal SS. Efficacy of perioperative vs extended use of antibiotics in patients with external ventricular drains—a randomized trial. *Indian J Neurotrauma.* 2012; 9: 30–2.
71. Wong GK, Poon WS, Lyon D, Wai S. Cefepime vs. Ampicillin/Sulbactam and Aztreonam as antibiotic prophylaxis in neurosurgical patients with external ventricular drain: result of a prospective randomized controlled clinical trial. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31: 231–5.
72. Blomstedt GC. Results of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures. A double-blind randomized trial. *J Neurosurg.* 1985; 62: 694–7.
73. Zabramski J, Whiting D, Darouiche R, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg.* 2003; 98: 725–30.
74. Wong GK, Ip M, Poon WS, Mak CW, Ng RY. Antibiotic-impregnated ventricular catheter versus systemic antibiotics for prevention of nosocomial CSF and non-CSF infections: a prospective randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81: 1064–7.
75. Pople I, Poon W, Assaker R, et al. Comparison of infection rate with the use of antibiotic-impregnated vs standard extraventricular drainage devices: a prospective, randomized controlled trial. *Neurosurgery.* 2012; 71: 6–13.
76. Harrop JS, Sharan AD, Ratliff J, et al. Impact of a standardized protocol and antibiotic-impregnated catheters on ventriculostomy infection rates in cerebrovascular patients. *Neurosurgery.* 2010; 67: 187–91.
77. Muttaiyah S, Ritchie S, John S, Mee E, Roberts S. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drain catheters. *J Clin Neurosci.* 2010; 17: 296–8.
78. McLaughlin N, St-Antoine P, Bojanowski MW. Impact of antibiotic-impregnated catheters on the timing of cerebrospinal fluid infections in non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2012; 154:761–6; discussion 7.
79. Mikhaylov Y, Wilson TJ, Rajajee V, et al. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drains in reducing ventriculostomy-associated infections. *J Clin Neurosci.* 2014; 21: 765–8.
80. Keong NC, Bulters DO, Richards HK, et al. The SILVER (Silver Impregnated Line Versus EVD Randomized trial): a double-blind, prospective, randomized, controlled trial of an intervention to reduce the rate of external ventricular drain infection. *Neurosurgery.* 2012; 71: 394–403; discussion 4.
81. Lackner P, Beer R, Broessner G, et al. Efficacy of silver nanoparticles-impregnated external ventricular drain catheters in patients with acute occlusive hydrocephalus. *Neurocrit Care.* 2008; 8: 360–5.
82. Fichtner J, Guresir E, Seifert V, Raabe A. Efficacy of silver-bearing external ventricular drainage catheters: a retrospective analysis. *J Neurosurg.* 2010; 112: 840–6.

83. Lajcak M, Heidecke V, Haude KH, Rainov NG. Infection rates of external ventricular drains are reduced by the use of silverimpregnated catheters. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155: 875–81.
84. Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. Ventriculostomyrelated infections—an epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 83: 20–3.
85. Kitchen WJ, Singh N, Hulme S, Galea J, Patel HC, King AT. External ventricular drain infection: improved technique can reduce infection rates. *Br J Neurosurg*. 2011; 25: 632–5.
86. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, van Heerden PV. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg*. 2011; 115:1040–6.
87. Williamson RA, Phillips-Bute BG, McDonagh DL, et al. Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *J Crit Care*. 2014; 29: 77–82.
88. Abba AA, Zabramski JM, Jahnke HK, Fusco D, Nakaji P. Comparison of two antibiotic-impregnated ventricular catheters: a prospective sequential series trial. *Neurosurgery*. 2011;68: 437–42; discussion 42.
89. Kubilay Z, Amini S, Fauerbach LL, Archibald L, Friedman WA, Layon AJ. Decreasing ventricular infections through the use of a ventriculostomy placement bundle: experience at a single institution. *J Neurosurg*. 2013; 118:514–20.
90. Sloffer CA, Augspurger L, Wagenbach A, Lanzino G. Antimicrobial- impregnated external ventricular catheters: does the very low infection rate observed in clinical trials apply to daily clinical practice? *Neurosurgery*. 2005; 56: 1041–4; discussion 4.
91. Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg*. 1996; 85: 419–24.
92. Lo CH, Spelman D, Bailey M, Cooper DJ, Rosenfeld JV, Brecknell JE. External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg*. 2007; 106: 378–83.
93. Park P, Garton HJ, Kocan MJ, Thompson BG. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery*. 2004; 55: 594–9; discussion 9–601.
94. Wong GK, Poon WS, Wai S, Yu LM, Lyon D, Lam JM. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 759–61.
95. Klopstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, et al. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg*. 2004; 100: 225–9.
96. Bookland MJ, Sukul V, Connolly PJ. Use of a cyanoacrylate skin adhesive to reduce external ventricular drain infection rates. *J Neurosurg*. 2014; 121:189–94.
97. Winston KR, McBride LA, Dudekula A. Bandages, dressings, and cranial neurosurgery. *J Neurosurg*. 2007; 106:450–4.
98. Honda H, Jones JC, Craighead MC, Diringner MN, Dacey RG, Warren DK. Reducing the incidence of intraventricular catheterrelated ventriculitis in the neurology-neurosurgical intensive care unit at a tertiary care center in St Louis, Missouri: an 8-year followup study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 1078–81.
99. American Association of Neuroscience Nurses. Care of the patient undergoing intracranial pressure monitoring/external ventricular drainage or lumbar drainage. In: Blissitt P, editor. *Clinical Practice Guidelines Series*, American Association of Neuroscience Nurses. Chicago: American Association of Neuroscience Nurses; 2014. p. 8–12.
100. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39: S1–34.
101. Bader MK, Littlejohns L, Palmer S. Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: in search of a 0% infection rate. *Heart Lung*. 1995; 24: 166–72.
102. Camacho EF, Boszczowski I, Freire MP, et al. Impact of an educational intervention implanted in a neurological intensive care unit on rates of infection related to external ventricular drains. *PLoS One*. 2013;8:e50708.
103. Dasic D, Hanna SJ, Bojanic S, Kerr RS. External ventricular drain infection: the effect of a strict protocol on infection rates and a review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2006; 20: 296–300.
104. Flint AC, Rao VA, Renda NC, Faigeles BS, Lasman TE, Sheridan W. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections. *Neurosurgery*. 2013; 72: 993–9; discussion 9.



Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# PEDİATRİK BEYİN CERRAHİSİ REHBERLERİ

Dr. Vedat AÇIK, Dr. Mustafa Emre SARAÇ,  
Dr. İsmail İŞTEMEN, Dr. Emre BİLGİN, Dr. Ali İhsan ÖKTEN

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| Çocukluk Çağı Hidrosefali İçin Öneriler .....                    | 299 |
| Miyelomeningosel İçin Öneriler .....                             | 324 |
| Kraniosinostoz Tanısı Olan Hastaların Bakımı İçin Öneriler ..... | 328 |
| Pozisyonel Plagiosefali Hastaları İçin Öneriler .....            | 334 |
| Çocukluk Çağı Beyin ve Spinal Kord Tümörleri .....               | 338 |





## Çocukluk Çağı Hidrosefali İçin Öneriler

Dr. Vedat AÇIK

### ■ PREMATÜRE İNFANTLARDA POSTHEMORAJİK HİDROSEFALİNİN YÖNETİMİ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmıştır. Anahtar kelime olarak “Evidence-based recommendation”, ‘guidelines’ kelimeleri ile birlikte ‘premature infants hydrocephalus’, ‘posthemorrhagic hydrocephalus’, anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneriler Mazzola ve ark.nın yaptığı “Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 2: Management Of Posthemorrhagic Hydrocephalus In Premature Infants” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu makalenin seçilme nedeni çoğunluğu kanıt derecesi 1-3 düzeyinde olan toplam 68 çalışmanın değerlendirmeye alınması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

#### Giriş

Araştırmalar yakın zamanda yayınlanmış olmasına rağmen, bebeklerde posthemorajik hidrosefali (PHH) tedavisi için kılavuzlar veya kanıta dayalı öneriler azdır. Çok düşük doğum ağırlığı (DDA) ve düşük gebelik yaşı ile doğan bebeklerde ölüm riski anlamlı derecede yüksektir (2).

Nörogelişimsel sonucu değerlendirmek için, her biri 401 gr. ile 1000 gr. arasında ağırlığa sahip 15.454 aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeğin, takibi devam edebilen 7693 çocukla çalışma gerçekleştirilmiştir (3). Bebeklerden 2530’unda (%33) intraventriküler kanama (IVK) öyküsü saptanmıştır. 7693 bebeğin 998’inde (%13) grade III veya IV IVK saptandı. Dikkat çekici bir şekilde, takip eden 7693 ADDA bebeğin sadece 246’sında (%3) post hemorajik hidrosefali (PHH) için şant gereksinimi olmuştur.

Prematüre bebeklerde posthemorajik hidrosefali (PHH) için en uygun tedavi stratejileri nelerdir? Özellikle, aşağıda belirtilen konular için, kanıtlar araştırılmak istenmiştir:

- Ventriküler rezervuarlar, eksternal ventriküler drenler (EVD’ler), ventrikülosubgaleal (VSG) şantlar ve lomber ponksiyonlar (LP’ler) gibi kalıcı olmayan cerrahi yöntemlerinin kullanılması,

- Prematüre bebeklerde şant ihtiyacını azaltmak veya hidrosefali ilerlemesini önlemek için seri LP’lerin rutin kullanımı,
- PHH’li prematüre bebeklerde şant yerleştirme ihtiyacını azaltmak için, doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz ve streptokinaz dâhil intraventriküler trombolitik ajanların kullanılması,
- PHH’li prematüre bebeklerde şant yerleşimi ihtiyacını azaltmak için asetazolamid veya furosemid kullanımı,
- Bu popülasyonda endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV)’nin etkinliği,
- PHH olan prematüre bebeklerde şantın zamanlamasını yönlendirmek için özel CSF parametreleri.

#### Prematüre Bebeklerde Posthemorajik Hidrosefali (PHH) İçin En Uygun Tedavi Stratejileri Nelerdir?

##### Öneri 1

Ventriküler erişim cihazları (VEC); (Ommaya rezervuar), Eksternal ventriküler drenler (EVD), ventrikülosubgaleal (VSG) şantlar veya lomber ponksiyonlar (LP), PHH’nin geçici tedavisinde tedavi seçenekleridir. Klinik değerlendirmeye göre karar verilir.

**Öneri Seviyesi: Kabul edilebilir öneri/II, (Orta düzeyde klinik kanıt).**

##### Öneri 2

Kanıtlar VSG şantların, VEC’lara göre günlük BOS boşaltma ihtiyacını azalttığını göstermiştir.

**Öneri Seviyesi: Kabul edilebilir öneri/II, (Orta düzeyde klinik kanıt).**

**Kanıtlar:** VEC’ları EVD’lara kıyasla, morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Kanıt olarak üç klas II ve 7 klas III çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalar VEC’lerin güvenliğini ve etkinliğini belgelemiştir. Ommaya rezervuarların BOS aspirasyonu ile ventrikül içi basıncı düşürdüğü, dekompresyon sağladığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (4-11).

İki klas II çalışmanın yazarları, ventriküler rezervuarların enfeksiyöz ve non enfeksiyöz şant komplikasyonla-

rının görülmesi sıklığını azalttığını söylemiştir (4,6) Bir klas II çalışmada ve bir klas III çalışmada, bir VEC'dan tekrarlanan BOS aspirasyonu, enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırmamıştır (6,9) Üç klas III çalışmada ventriküler rezervuarların, kalıcı şant yerleştirme ihtiyacını önemli ölçüde azaltmadığı gösterilmiştir (7,8,10). Bir klas III çalışmada VEC'lar ve EVD'lar, DDA'lı bebeklerde drenaj açısından karşılaştırılmış ve VEC kullanımının mortalite ve morbidite oranını önemli ölçüde azalttığı söylenmiştir (6).

PHH olan erken doğmuş bebeklerde hidrosefalinin tedavisi için EVD yerleştirilmesi, 1 klas II ve 7 klas III çalışmada gösterildiği gibi bir seçenektir (12-19). Üç klas III çalışması, EVD'nin VP şant kullanım ihtiyacını 1/3 oranda azalttığını bildirmiştir (12, 16, 18). PHH olan erken doğmuş bebeklerin %50'sinden fazlası, bir EVD'nin çıkarılmasından sonra kalıcı VP şant yerleşimi gerekmemiştir (16-19).

VSG şant yerleştirilmesinin kalıcı şant yerleştirme ihtiyacını azaltabileceği bildirilmiştir. Klas II ve klas III çalışmalarının yazarları şant bağımsızlığına yönelik eğilimler bildirmiştir, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20,21). Klas II raporunda, VSG şantın, günlük BOS aspirasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı ve bunun de novo BOS enfeksiyonu riskini azaltabileceği ve BOS aspirasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu enfeksiyon veya diğer komplikasyon risklerini azaltabilir. Prospektif bir çalışma, VSG şantları ile tedavi edilen bebeklerde kalıcı şant ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (21).

DDA'lı infantlarda PHH tedavisine yönelik müdahalenin zamanlaması ile ilgili bir klas III çalışmada yazarlar, 95 hastada ventriküler dilatasyonla değerlendirilen erken ve geç müdahaleyi karşılaştırmış, erken tedaviyi LP ve / veya rezervuar yerleşiminin kullanılmasına bakılmaksızın güvenli ve etkili bulmuşlar (22). Erken müdahale, bir VP şant gereksinimi ve orta ile şiddetli sakatlılık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan başka bir klas III çalışmada LP, EVD, VSG şant kullanımının güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (23).

### Diğer Literatür Önerileri

Bock ve ark. (24), yaptıkları çalışmada 1995-2015 yılları arasında intraventricüler hemorajiye bağlı gelişen ve posthemorajik hidrosefalisi olan 99 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalardan 76'sına önce ventriküler rezervuar yerleştirilip BOS temizlendikten sonra 72'sine şant takılmış ve 23 tanesine ise direkt şant takılmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde direkt şant takılan hastaların ilk şant revizyon zamanında öncesinde rezervuar

kullanılanlara göre belirgin bir farklılık gözlenmezken, 5 yıllık takipte ortalama direkt şant takılanlarda revizyon oranlarında belirgin artış farkı olduğu gözlenmiştir. Bu durumda PHH'li hastalarda şant takılmadan önce rezervuar kullanılmasının rasyonel bir tedavi olduğu vurgulanmıştır.

Wellons ve ark. (25), yaptıkları çalışmada 1500 gr. altı, grade 3-4 intraventricüler hemorajisi olan 145 hastayı değerlendirmeye almışlardır. Bunlardan 11'ine direkt VP şant, 4'üne ETV, 36'sına VSG şant, 66'sına ise ventriküler rezervuar uygulaması yapılmıştır. Sonuçta ventriküler rezervuar ve VSG şant uygulaması yapılan hastalarda enfeksiyon açısından ve kalıcı şant uygulanma oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

### Seri LP'lerin Rutin Kullanımı Gerekli midir?

#### Öneri

Seri lomber ponksiyonun (LP) rutin kullanımı, şant yerleşimi ihtiyacını azaltmak veya prematüre bebeklerde hidrosefali ilerlemesini önlemek için önerilmez.

**Öneri Seviyesi: Güçlü öneri/I, (Kanıt düzeyi yüksek).**

**Kanıt:** Bir klas I çalışmada prematüre olup PHH tanısı olan bebeklerde sadece gözlem ve günlük LP yapılması arasında istatistiksel bir fark olmadığını bildirmiştir (26). Aynı zamanda şant ihtiyacında azalma da görülmemiştir (26,27). LP kalıcı bir VP şant ihtiyacını öngörmez veya önlemez (15). Başka bir klas III çalışmada bebeklerin LP ile tedavi edilip edilmesi ile çıkış skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (28). Seri LP'ler sonrası müteakip zamanlarda, şant enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren klas III bir çalışma vardır (29).

### Cerrahi Olmayan Geçici Önlemler Nelerdir?

#### Intraventricüler Trombotik Ajanlar

#### Öneri

Intraventricüler trombotik ajan (t-PA, ürokinaz, streptokinaz) kullanımı, PHH tedavisinde ve şant ihtiyacının azaltılması için önerilmez.

**Öneri Seviyesi: Güçlü öneri/I, (Kanıt düzeyi yüksek).**

**Kanıt:** Bir yüksek kaliteli klas I çalışmaya dayanarak, DRIFT uygulama (Drenaj Irrigasyon Fibrinolitik Terapi) (intraventricüler tPA) PHH tedavisi şant ihtiyacını azaltmamakla birlikte artmış parankimal hematoma riskini de beraberinde taşıdığı için önerilmemektedir (30).

Bu çalışmada preterm infantlardan DRIFT uygulanan bebeklerin %35'inde standart tedavi uygulananların ise %8'inde yeni bir hematoma rastlanmıştır. Bu sonuçlar, ventriküler irrigasyon ve pıhtılaşmayı azaltmak için düşük doz ürokinaz veya tPA ile fibrinolitik tedavi kullanıldığında kalıcı şant yerleştirme ihtiyacında azalma oranının bildirildiği daha önceki Sınıf II ve Sınıf III çalışmalardan farklıdır (31-34).

#### Asetazolamide ve Furasemide

##### Öneri

PHH'si olan prematüre infantlarda şant gereksinimini azaltmak için furasemide ve asetazolamide kullanımı önerilmez.

**Öneri Seviyesi: Güçlü öneri/I, (Kanıt düzeyi yüksek).**

**Kanıt:** Asetazolamid ve furosemid ile tedavi edilen PHH tanısı olan erken doğmuş bebeklerin nörolojik komplikasyon, morbidite ve mortalite açısından daha yüksek riskler gösterdiğini bildiren iki tane klas I çalışma vardır. Uluslararası Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon (PHVD) İlaç Deneme Grubu, asetazolamid ve furosemid uygulamasının standart tedaviye kıyasla daha yüksek şant takma oranlarına ve morbiditeye yol açtığını bildirmiştir (35). Kennedy ve ark. (36) PHVD tedavisinin asetazolamid ve furosemid ile şant yerleştirme oranını azaltmadığını göstermiştir.

#### Şant Yerleştirme Zamanı

##### Öneri

PHH'li prematüre bebeklerde şant yerleştirme zamanlamasını yönlendirmek için belirli bir bebek ağırlığı veya BOS parametresi önermek için yeterli kanıt yoktur.

**Öneri Seviyesi: Zayıf öneri/III, (Kanıt düzeyi düşük).**

**Kanıt:** İlk şant yerleştirilmesi sırasında bebek ağırlığının alt sınırlarını değerlendiren iki klas III çalışma vardı (4,26). Benzel'in çalışmasında 1500 g ağırlık VP şant yerleşimi için bir kriter olarak güvenli bulunmuştur (4). Diğer çalışma, BOS hücre sayısı, protein ve glukoz seviyelerinin çalışma popülasyonunda şant yetmezliği veya enfeksiyon oluşumu ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığını, bu nedenle şant yerleştirilmesinin bebeğin yaşı, kilosu ve genel stabilitesi izin verdiğinde yapılmasını önermişlerdir (37).

#### Endoskopik Third Ventrikülostomi

##### Öneri

PHH tanısı olan prematüre infantlarda endoskopik third ventrikülostomi (ETV) öneren yeterli kanıt yoktur.

**Öneri Seviyesi: Zayıf öneri/III, (Kanıt düzeyi düşük).**

ETV'nin hidrosefalide yaygın kullanımı olsa da PHH'si olan prematüre infantlarda kullanımına dair yazı bulunamamıştır. Ancak normal infant ve çocukların hidrosefali tedavisinde kullanılmaktadır (38).

Editör notu: 2020 yılında CNS pediatrik hidrosefali tedavi rehberi güncellenmiştir (hidrosefali1). Yeni öneriler konuların sonunda verilecektir.

İntraventriküler pıhtıların uzaklaştırılması için nöro-endoskopik yıkama uygun ve güvenlidir, şant gereklilik oranını düşürebilir (**Zayıf öneri/III**).

Hidrosefali1: Bauer DF, Baird LC, Klimo P, et al. Congress of Neurosurgical Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the treatment of Pediatric Hydrocephalus Update of the 2014 Guidelines. Neurosurgery 2020; 0; 1-5.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD Jr, Rogido M, Mitchell L, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. J Neurosurg Pediatrics (Suppl) 2014; 14: 8-23.
2. Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 2011; 59: 1-30.
3. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R: Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. Pediatrics 2008; 121: e1167-e1177.
4. Benzel EC, Reeves JP, Nguyen PK, Hadden TA: The treatment of hydrocephalus in preterm infants with intraventricular haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1993; 122:200-203.
5. Brouwer AJ, Groenendaal F, van den Hoogen A, Verboon-Macielek M, Hanlo P, Rademaker KJ, et al: Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992- 2003). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 92: F41-F43, 2007
6. Gurtner P, Bass T, Gudeman SK, Penix JO, Philput CB, Schinco FP: Surgical management of posthemorrhagic hydrocephalus in 22 low-birth-weight infants. Childs Nerv Syst 1992; 8: 198-202.



7. Heep A, Engelskirchen R, Holschneider A, Groneck P: Primary intervention for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birthweight infants by ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2011; 747–51.
8. Hudgins RJ, Boydston WR, Gilreath CL: Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant with a ventricular access device. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29: 309–313.
9. Kormanik K, Praca J, Garton HJ, Sarkar S: Repeated tapping of ventricular reservoir in preterm infants with post-hemorrhagic ventricular dilatation does not increase the risk of reservoir infection. *J Perinatol* 2010; 30: 218–221.
10. Willis B, Javalkar V, Vannemreddy P, Caldito G, Matsuyama J, Guthikonda B, et al: Ventricular reservoirs and ventriculoperitoneal shunts for premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: an institutional experience. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009; 3: 94–100.
11. Yu B, Li S, Lin Z, Zhang N: Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants with subcutaneous reservoir drainage. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45: 119–125.
12. Berger A, Weninger M, Reinprecht A, Haschke N, Kohlhauser C, Pollak A: Long-term experience with subcutaneously tunneled external ventricular drainage in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 103–110.
13. Cornips E, Van Calenbergh F, Plets C, Devlieger H, Casaer P: Use of external drainage for posthemorrhagic hydrocephalus in very low birth weight premature infants. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 369–374.
14. Harbaugh RE, Saunders RL, Edwards WH: External ventricular drainage for control of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg* 1981; 55: 766–770.
15. Kazan S, Güra A, Ucar T, Korkmaz E, Ongun H, Akyuz M: Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol* 64 Suppl 2005; 2: S77–S81.
16. Kreusser KL, Tarby TJ, Taylor D, Kovnar E, Hill A, Conry JA, et al: Rapidly progressive posthemorrhagic hydrocephalus. Treatment with external ventricular drainage. *Am J Dis Child* 1984; 138:633–637.
17. Rahman N, Murshid WR, Jamjoom ZA, Jamjoom A: Neurosurgical management of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *J Pak Med Assoc* 1993; 43: 195–200.
18. Rhodes TT, Edwards WH, Saunders RL, Harbaugh RE, Little CL, Morgan LJ, et al: External ventricular drainage for initial treatment of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: surgical and neurodevelopmental outcome. *Pediatr Neurosci* 1987; 13: 255–262.
19. Weninger M, Salzer HR, Pollak A, Rosenkranz M, Vorkapic P, Korn A, et al: External ventricular drainage for treatment of rapidly progressive posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery* 1992; 31: 52–58.
20. Lam HP, Heilman CB: Ventricular access device versus ventriculostomy shunt in post hemorrhagic hydrocephalus associated with prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1097–1101.
21. Limbrick DD Jr, Mathur A, Johnston JM, Munro R, Sagar J, Inder T, et al: Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 224–230.
22. de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, Smit BJ, Sie L, Rademaker KJ, et al: Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002; 91: 212–217.
23. Perlman JM, Lynch B, Volpe JJ: Late hydrocephalus after arrest and resolution of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 725–729.
24. Bock HC, Feldmann J, Ludwig HC: Early surgical management and long-term surgical outcome for intraventricular hemorrhage-related posthemorrhagic hydrocephalus in shunt-treated premature infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2018 Jul;22(1):61-67.
25. Wellons JC 3rd, Shannon CN, Holubkov R, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Whitehead W, Browd S, Rozzelle C, Simon TD, Tamber MS, Oakes WJ, Drake J, Luerssen TG, Kestle J; Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017 Jul;20(1):19-29.
26. Anwar M, Kadam S, Hiatt IM, Hegyi T: Serial lumbar punctures in prevention of post-hemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 107:446–450.
27. Müller W, Urlesberger B, Maurer U, Kuttig-Haim M, Reiterer F, Moradi G, et al: Serial lumbar tapping to prevent posthaemorrhagic hydrocephalus after intracranial haemorrhage in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110:631–634.
28. Chaplin ER, Goldstein GW, Myerberg DZ, Hunt JV, Tooley WH: Posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Pediatrics* 1980; 65: 901–909.
29. Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M: Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 985–989.
30. Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroblewska J, Mander M, et al: Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007; 119: e1071–e1078.
31. Inagaki T, Kawaguchi T, Yamahara T, Kitamura N, Ryu T, Kinoshita Y, et al: Management of intraventricular hemorrhage in preterm infants with low birth weight. *Acta Neurochir Suppl* 2012; 113: 173–175.
32. Richard E, Cinalli G, Assis D, Pierre-Kahn A, Lacaze-Masmonteil T: Treatment of post-haemorrhage ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 334–340.
33. Whitelaw A, Pople I, Cherian S, Evans D, Thoresen M: Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 2003; 111:759–765.

34. Whitelaw A, Saliba E, Fellman V, Mowinckel MC, Acolet D, Marlow N: Phase I study of intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 75: F20–F26, 1996
35. International PHVD Drug Trial Group: International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. Lancet 1998; 352:433–440.
36. Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, Elbourne D, Hope P, Johnson A: Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: follow-up at 1 year. Pediatrics 2001; 108:597–607.

### ■ ŞANT TAKILMASINDA YARDIMCI OLARAK KULLANILAN ENDOSKOPI, TOMOGRAFİ, NAVİGASYON ve ULTRASONOGRAFİ’NİN ETKİNLİĞİ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, anahtar kelime olarak “*evidence-based recommendation, guidelines, cerebrospinal fluid shunt, hydrocephalus, ventricular catheter, computer assisted image guided, electromagnetic ultrasound, endoscopy*” kelimeleri girilerek tarama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneriler Flannery ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 3: Endoscopic Computer-Assisted Electromagnetic Navigation And Ultrasonography As Technical Adjuvants For Shunt Placement.*” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu makalenin seçilme nedeni kanıt düzeyi I olan 1, kanıt düzeyi II olan 1 ve kanıt düzeyi III olan 6 çalışmanın değerlendirmeye alınması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

#### Giriş

Navigasyon, görüntüleme teknikleri ve endoskopinin şant yerleştirilirken kullanılması nöroşirürji pratiğinde giderek artmaktadır. Cerrahların bu yöntemleri kullanmasındaki temel amaç potansiyel komplikasyonları azaltıp, proksimal kateteri iyi yerleştirerek şantın ömrünü uzatmaktır. Bu spesifik inceleme aşağıdaki soruya cevap vermek için yapılmıştır:

Ventriküler şantın endoskopik yerleştirilmesi, bilgisayar destekli elektromanyetik (EM) rehberlik veya ultrason rehberliği gibi teknik destekler ventriküler şant işlevini geliştirir mi?

37. Fulkerson DH, Sivaganesan A, Hill JD, Edwards JR, Shoja MM, Boaz JC, et al: Progression of cerebrospinal fluid cell count and differential over a treatment course of shunt infection. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2011; 8: 613–619.
38. Limbrick DD Jr, Baird LC, Klimo P Jr, Riva-Cambrin J, Flannery AM: Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatr 2014; 14 (Suppl):30–34.

#### Endoskopi

##### Öneri

Ventriküler kateter yerleştirilirken, endoskop kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur.

##### Öneri Seviyesi: Güçlü konsensus (Kanıt yok).

Ventriküler kateterlerin yerleştirilmesinde endoskopi kullanımını değerlendirmek için dört çalışma belirlenmiştir. Vries ve ark. (2), endoskopik olarak kateter yerleştirilen hastaların %79’unda şant revizyonu gerektirmediğini bildirmişlerdir. Kellnar ve ark. (3), 14 hastada ventriküler kateter yerleştirmek için nöroendoskopinin kullanıldığı vaka serisinde, 18 aylık takip süresi boyunca kateter malpozisyonu nedeniyle revizyon yapılmadığını ifade etmişler. Villavicencio ve ark. (4), tarafından yapılan çalışmada, nöroendoskopi kılavuzluğu ile yerleştirilen şantlar ile kılavuzsuz yerleştirilen şantlar arasında, disfonksiyon açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kestle ve ark. (5), şant gerektiren 393 hasta ile yapılan ve hastaların endoskopi grubu ve standart gruba randomize edildiği kontrollü bir çalışmada gruplar arasında genel şant revizyon oranında veya ameliyat sonrası optimal kateter yerleşiminin değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunmamış ve her iki grupta da şant disfonksiyonun en sık nedeni proksimal obstrüksiyon tespit edilmiştir.

#### Ultrasonografi

##### Öneri

Ultrasonografi eşliğinde kateter yerleştirilmesi bir seçenektir.

Öneri Seviyesi: Zayıf öneri/III (Kanıt düzeyi düşük/orta).

Ventriküler kateterlerin yerleştirilmesinde ultrasonun faydasını değerlendirmek için çok az çalışma yapılmıştır. Destekleyici kanıtlar postoperatif takibi yetersiz, kontrol veya karşılaştırma grupları olmayan 1 klas III çalışmadan oluşmaktadır. Whitehead ve ark. (6), kapalı fontanelleri olan pediatrik hastalarda ventriküler kateteri ultrasonografi ile yerleştirme tekniği erken postoperatif dönemde yapılan görüntüleme ile kateterin koroid pleksustan uzağa yerleştirildiğini doğrulamışlardır. Şant disfonksiyonu ile ilgili sonuçların analizi yoktur.

### Diğer Literatür Önerileri

Nesvick ve ark. (7), yaptıkları meta-analiz çalışmasında; 136 hastada ultrasonografi eşliğinde, 168 hastada sterotaksi eşliğinde ve 434 image guided kullanılmadan yerleştirilen ventriküler kateterleri karşılaştırmışlar ve sonuçta image guide kullanmanın şant kalım süresinde yararlı olduğunu gösteren kesin sonuçlar olmadığını belirtmişlerdir.

Kullmann ve ark. (8), yaptıkları çalışmada 128 pediatrik hastayı değerlendirmişler, bunlardan 85 tanesine ultrasonografi eşliğinde ventriküler kateteri yerleştirmişler ve ultrasonografi eşliğinde yerleştirilen ventriküler kateterlerde obstrüksiyon oranının daha az olduğunu vurgulamışlardır. Sonuç olarak pediatrik hastalarda şant takılırken ultrasonografi kullanımının standart hâle getirilebileceğini söylemişlerdir.

### Elektromanyetik Navigasyon Eşliğinde Şant Takılması

#### Öneri

Bilgisayar destekli elektromanyetik (EM) navigasyonun şant takılırken kullanılması bir seçenektir.

**Öneri Seviyesi: Zayıf öneri/III, (Kanıt düzeyi düşük).**

Bir klas II çalışma ve 1 klas III çalışma bu konuyu destekleyen kanıt olarak dâhil edilmiştir. 2008 yılında yayınlanan Clark ve ark. (9), özellikle küçük ve slit ventrikülü olan veya kompleks yerleşimli hidrosefalisi olan 23 hastada EM navigasyon kılavuzluğunun kullanılmasının etkili olduğunu bildirmiştir. 7 aylık takip periyodunda %9'luk bir proksimal revizyon oranı göstermiş ve bu değer %35 başarısızlık oranının olduğu bir kontrol grubuyla karşılaştırılmışlar ve kısa bir takip süresine sahip olduklarından ve az sayıda hastayı içerdiğinden, bu kanıtları güçlendirmek için randomize kontrollü bir çalışma önermişlerdir.

Hayhurst ve ark. (10) tarafından; standart şant yerleşiminin hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda EM

görüntü kılavuzlu şant yerleşimi ile karşılaştırıldığı randomize edilmemiş prospektif bir kohort çalışması tarif edilmiştir. Pediatrik olgular şant başarısızlığı açısından standart kohortta %30 ve EM görüntü rehberlik kohortunda %20 başarısızlık gösterilmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Hem yetişkin hem de pediatrik hastaları içeren tüm kohortta, proksimal tıkanma oranı %17'den %6'ya düşmüş olarak bulunmuştur.

Levitt ve ark. (11) tarafından yazılan makale de EM navigasyon kullanımı ile standart şant yerleştirilmesi arasındaki fark değerlendirilmiştir. Yazarlar pediatrik hastalarda frontal kateter yerleşimli 102 vakada EM navigasyon kullanılanlarda proksimal uç disfonksiyon oranını %25 iken standart yolla opere edilenlerde %22 olarak bulunmuştur. EM navigasyon kullanılanlarda kateter pozisyonu anlamlı derecede iyi bulunurken, bunun şant disfonksiyonu üzerinde olumlu etkisi bulunmamıştır.

### Diğer Literatür Önerileri

Moran ve ark. (12), yaptıkları çalışmada şant takılan 535 hastayı değerlendirmişler, sonuçta bilgisayar destekli elektromanyetik navigasyon kullanımının ventrikül içine şantın daha doğru yerleştirilmesi ile istatistiksel olarak sıkı bir ilişkisi olmadığı, ancak özellikle psödötümör serebri hastalarında, anatomik yapısı bozuk hastalarda ve cerrah tecrübesinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

### ■ KAYNAKLAR

1. Flannery AM, Duhaime AC, Tamber MS, Kemp J; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 3: Endoscopic computer-assisted electromagnetic navigation and ultrasonography as technical adjuvants for shunt placement. J Neurosurg Pediatr. 2014; 14: 24-29.
2. Vries JK: Endoscopy as an adjunct to shunting for hydrocephalus. Surg Neurol 1980; 13: 69-72.
3. Kellnar S, Boehm R, Ring E: Ventriculocopy-aided implantation of ventricular shunts in patients with hydrocephalus. J Pediatr Surg 1995; 30: 1450-1451.
4. Villavicencio AT, Leveque JC, McGirt MJ, Hopkins JS, Fuchs HE, George TM: Comparison of revision rates following endoscopically versus nonendoscopically placed ventricular shunt catheters. Surg Neurol 2003; 59: 375-380.
5. Kestle JR, Drake JM, Cochrane DD, Milner R, Walker ML, Abbott R III, et al: Lack of benefit of endoscopic ventriculoperitoneal shunt insertion: a multicenter randomized trial. J Neurosurg 2003; 98: 284-290.
6. Whitehead WE, Jea A, Vachhrajani S, Kulkarni AV, Drake JM:

- Accurate placement of cerebrospinal fluid shunt ventricular catheters with real-time ultrasound guidance in older children without patent fontanelles. Technical note. J Neurosurg 2007; 107 (5 Suppl):406–410.
7. Nesvick CL, Khan NR, Mehta GU, Klimo P Jr Image Guidance in Ventricular Cerebrospinal Fluid Shunt Catheter Placement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurgery 2015; 77: 321–331.
8. Kullmann M, Khachatryan M, Schuhmann MU. Ultrasound-guided placement of ventricular catheters in first-time pediatric VP shunt surgery. Childs Nerv Syst. 2018; 34: 465–471.
9. Clark S, Sangra M, Hayhurst C, Kandasamy J, Jenkinson M, Lee M, et al: The use of noninvasive electromagnetic neuronavigation for slit ventricle syndrome and complex hydrocephalus in a pediatric population. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2008; 2: 430–434.
10. Hayhurst C, Beems T, Jenkinson MD, Byrne P, Clark S, Kandasamy J, et al: Effect of electromagnetic-navigated shunt placement on failure rates: a prospective multicenter study. Clinical article. J Neurosurg 2010; 113:1273–1278.
11. Levitt MR, O'Neill BR, Ishak GE, Khanna PC, Temkin NR, Ellenbogen RG, et al: Image-guided cerebrospinal fluid shunting in children: catheter accuracy and shunt survival. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2012; 10: 112–117.
12. Moran D, Kosztowski TA, Jusué-Torres I, Orkoulas-Raziz D, Ward A, Carson K, Hoffberger J, Elder BD, Goodwin CR, Rigamonti D. Does CT wand guidance improve shunt placement in patients with hydrocephalus? Clin Neurol Neurosurg. 2015; 132: 26–30.

## ■ HİDROSEFALİ TEDAVİSİNDE ENDOSKOPİK THIRD VENTRİKÜLOSTOMİ VEYA ŞANT UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmıştır. Anahtar kelime olarak “*evidence-based recommendation, guidelines ve endoscopic third ventriculostomy, pediatric hydrocephalus, hydrocephalus treatment*” kelimeleriyle eşleşme yapılarak arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneri Limbrick ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 4: Cerebrospinal Fluid Shunt Or Endoscopic Third Ventriculostomy For The Treatment Of Hydrocephalus In Children*” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu yazının tercih edilme nedeni kanıt derecesi I-III düzeyinde olan 6 makaleyi değerlendirilerek sonuca ulaşması ve konu ile ilgili tek guideline olmasıdır.

### Giriş

Pediyatrik hidrosefali tedavisi için uygun cerrahi yöntemin şant takılması mı, yoksa endoskopik third ventrikülostomi mi (ETV) olduğu önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. ETV savunucuları yüksek başarı şansı ve düşük komplikasyon oranlarını uygulamanın ana avantajları olarak belirtirken, ventriküloperitoneal (VP) şant takılmasının önerenler, ETV'nin hidrosefaliyi yeterince tedavi etmediği, nörokognitif fonksiyonlardaki etkisinin yeterince bilinmediği gibi argümanları ileri sürmektedir (2,3,4). Şant ve ETV hakkında çok sayıda literatür varken hem şant yerleşimi hem de ETV'nin değerlendirilmesini tanımlayan makalelerin

göreceli eksikliği vardır ve herhangi bir randomize çalışma yoktur. Endoskopik üçüncü ventrikülostomi, BOS akışında net bir şekilde saptanan tıkanıklığa alternatif bir yol olarak faydalı olabilir. Hemoraji ile giden infant hidrosefalisinde etkili olmayacağı aşikardır. Mevcut analizde, şantların ETV'ye karşı etkinliğini detaylandıran literatür sistematik olarak gözden geçirilmiştir. Bu rehber 1 yaşından büyük bebekler için geçerlidir.

### Öneri

Hem şant hem de ETV pediyatrik hidrosefali tedavisinde kullanılabilir alternatiflerdir. **(Kabul edilebilir şarh öneri, Orta/düşük düzey kanıt/II/III).**

Şantlar ve ETV, incelenen klinik senaryolarda eşdeğer sonuçlar göstermiştir. Dâhil etme ve hâric tutma için planlananlar da dâhil olmak üzere tüm ilgili makalelerden 5 klas III ve 1 Klas II makale çalışmaya dâhil edildi.

Tuli ve ark, kanıt tablosunda klas II olarak değerlendirilen tek makaleyi yayınlamıştır (10). Yazarlar, ETV (n = 32) veya VP şantlar ile (n=210) tedavi edilen 242 ardışık hastada sonuçları araştıran, tek merkezli, randomize edilmemiş, prospektif bir kohort çalışmasının sonuçlarını bildirmişlerdir. Gruplar arasında hasta yaşları ve hidrosefali etiyojisi farklıdır (ETV uygulanan hastalar daha yaşlı ve aqueduct stenozu olması muhtemel). ETV uygulanan hastalarda %44 başarısızlık oranı görülürken şant takılan hastalarda bu oran %45' di.

Kalan 5 makale klas III çalışma idi. Appelgren ve ark. (5), retrospektif yaptıkları bir çalışmaya prospektif olarak veri girişi yaptılar. VP şant takılan 76 hasta ve ETV yapılan 22 hastanın sonuçları karşılaştırılmış, hastaların



şant takılmasındaki başarısızlık %58 iken ETV de bu oran %55 olarak bildirilmiştir.

De Ribaupierre ve ark. (6), bir literatür incelemesi kapsamında 48 hastada yapılan 55 uygulama (24 ETV ve 31 VP şant yerleşimi) retrospektif değerlendirmesinin sonuçlarını bildirmişlerdir. Yazarlar ETV grubunda daha düşük başarısızlık oranına (VP şant %42, ETV %26) doğru bir eğilim olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar gruplar arasında hasta yaşı, cinsiyeti ile hidrosefali etiolojisinde anlamlı olmayan farklılıklar olduğunu kabul etmişlerdir.

Shimizu ve ark. (9), enfekte şantların çıkarılmasından sonra ETV (9 hasta) veya VP şant cerrahisinin (36 hasta) yapıldığı çalışmada reenfeksiyon oranları veya uygulama açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Garton ve ark. (9), ETV'nin VP şant cerrahisi ile karşılaştırıldığı retrospektif bir kohort çalışması rapor ettiler. Her birinde 28 hasta olan VP şant ve ETV grubunu karşılaştırdılar. Sonuçta hastalardaki başarı oranları hastaların yatış süreleri ve maliyetleri arasında anlamlı fark olmadığını söylediler.

Kulkarni ve ark. (8), tarafından yapılan büyük, çok merkezli, karşılaştırmalı çalışmada 2 grup vardı: ETV için retrospektif bir grup (n = 489) ve VP şantları için prospektif olarak elde edilen verilerin önceki 2 klinik çalışmadan elde edildiği ve bu çalışma için yeniden analiz edilen grup (n = 720) oluşturuldu. Yazı klas III olarak derecelendirilmiş olmasına rağmen, Kulkarni ve ark. VP şant cerrahisine karşı, ETV'nin geniş ölçekte karmaşık bir analizini tanımlamıştır. Erken dönem düzeltilmemiş sonuçlar değerlendirildiğinde, ETV'deki başarısızlık oranı daha düşük bulundu. Ancak hasta yaşı ve hidrosefali etiyojisi değerlendirmeye dâhil edildiğinde karşılaştırma daha karmaşık hâle geldi. Bu hâliyle erken dönem başarısızlık ETV için şant yerleştirilmesinden daha yüksekti, ancak 3 ay sonraki takiplerde ETV başarısızlık oranı şant cerrahisinden daha düşüktü. Bu bulgulara dayanarak, yazarlar ETV'nin uzun süreli tedavi ve sağ kalım açısından avantajlı olabileceği sonucuna vardılar.

### Diğer Çalışmaların Önerileri

Dewan ve ark. (11), posterior fossa tümör rezeksiyonu sonrası gelişen hidrosefalinin tedavisinde endoskopik third ventrikülostomi ve şant takılmasını karşılaştırmıştır. Çalışmada 124 şant takılan ve 284 endoskopik third ventrikülostomi yapılan toplam 408 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda endoskopik third ventrikülostomide erken süreçte yetersizlikler ortaya çıktığı ancak uzun vadede sonuçlarının şant takılmasına göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca komplikasyon ora-

nının, şant takılanlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak çalışmada bazı eksikliklerin olduğu ve gerçekçi sonuçların prospektif çalışmalarla ortaya konulabileceği söylenmiştir.

Cheng ve ark. (12), non komünikan hidrosefali hastalarında şant takılması ve endoskopik third ventrikülostomi uygulanmasının karşılaştırıldığı, toplam 652 hastalık 5 prospektif ve 3 retrospektif çalışmayı değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda non komünikan hidrosefali tedavisinde şant veya endoskopik third ventrikülostominin uygulanabileceği, endoskopik third ventrikülostominin kısa cerrahi süresi, komplikasyon ve reoperasyon oranının az olması gibi üstünlüklerinin olduğu söylenmiştir.

Jernigan ve ark. (13), yaptıkları çalışmada 4544 şant takılan ve 872 endoskopik third ventrikülostomi uygulanan toplam 5416 infantı değerlendirmişlerdir. Çalışmada endoskopik third ventrikülostomi uygulanan hastaların şant uygulananlara göre daha fazla prematüre doğumlu olduğu ve intraventriküler hemoraji oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda 1 yıllık takip neticesinde endoskopik third ventrikülostomide yetmezlik oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunda third ventrikülostominin prematürelere yapılması ve hastaların çoğunda intraventriküler hemoraji olmasının olumsuz yönde etkili olabileceği bildirilmiştir.

Rasul ve ark. (14), yaptıkları çalışmada toplam 504 nonkomünikan hidrosefali hastasında endoskopik third ventrikülostomi ve şant takılması sonucunda gelişen disfonksiyonları değerlendirmişler, sonuçta disfonksiyon oranının her ikisinde de yüksek olduğu ve özellikle aqueduct stenozu gibi patolojilerde endoskopik third ventrikülostominin avantajlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Sonuçta, bu sistematik değerlendirmede bazı sınırlamalar vardır. Bu projenin kapsamını, özellikle hidrosefali tedavi yöntemini (VP şant veya ETV) değerlendirmeye odaklanmak üzere daraltırken, ETV'nin başarısını etkilediği bilinen; hasta yaşı, hidrosefali etiyojisi ve önceki hidrosefali cerrahisi öyküsü gibi çeşitli anahtar faktörler değerlendirilmemiştir (10). Bu nedenle yazıda sunulan tavsiye özel durumlarda cerrahi karar vermekte yetersizdir. Ayrıca hastaya ETV uygulaması yapılırken beraberinde koroid pleksus koterizasyonu yapılabilen ve bunun için prematürelere görülen posthemorajik hidrosefali iyi bir endikasyon teşkil etmektedir. Bunun gibi özel durumların sayısının artması gelecekte yeni rehberlerin yazılmasını gerektirecektir (15). Herhangi bir etiyojiiye bağlı ortaya çıkan hidrosefalinin tedavisinde kullanılacak yöntemi belirlemek için Level II kanıt içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

**Öneri:** Hidrosefali tedavisinde hem VP şant hem ETV, tedavide bir alternatiftir. Her ikisi için kurgulanan klinik senaryolarda eşit sonuçlar ortaya konulmuştur.

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

## ■ KAYNAKLAR

1. Limbrick DD, Baird LC, Klimo P, Riva-Cambrin, Flannery AM Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Nov;14 Suppl 1: 30-4.
2. Buckley RT, Yuan W, Mangano FT, Phillips JM, Powell S, McKinstry RC, et al: Longitudinal comparison of diffusion tensor imaging parameters and neuropsychological measures following endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus. Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 630–635.
3. Di Rocco C, Massimi L, Tamburrini G: Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1573–1589.
4. Kulkarni AV, Drake JM, Kestle JR, Mallucci CL, Sgouros S, Constantini S: Predicting who will benefit from endoscopic third ventriculostomy compared with shunt insertion in childhood hydrocephalus using the ETV Success Score. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 6: 310–315, 2010 (Erratum in *J Neurosurg Pediatr* 7:221, 2011)
5. Appelgren T, Zetterstrand S, Elfversson J, Nilsson D: Longterm outcome after treatment of hydrocephalus in children. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46: 221–226.
6. de Ribaupierre S, Rilliet B, Vernet O, Regli L, Villemure JG: Third ventriculostomy vs ventriculoperitoneal shunt in pediatric obstructive hydrocephalus: results from a Swiss series and literature review. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 527–533.
7. Garton HJ, Kestle JR, Cochrane DD, Steinbok P: A cost-effectiveness analysis of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 2002; 51: 69–78.
8. Kulkarni AV, Drake JM, Kestle JR, Mallucci CL, Sgouros S, Constantini S: Endoscopic third ventriculostomy vs cerebrospinal fluid shunt in the treatment of hydrocephalus in children: a propensity score-adjusted analysis. *Neurosurgery* 2010; 67: 588–593.
9. Shimizu T, Luciano MG, Fukuhara T: Role of endoscopic third ventriculostomy at infected cerebrospinal fluid shunt removal. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 320–326.
10. Tuli S, O'Hayon B, Drake J, Clarke M, Kestle J: Change in ventricular size and effect of ventricular catheter placement in pediatric patients with shunted hydrocephalus. *Neurosurgery* 1999; 45: 1329–1335.
11. Dewan MC, Lim J, Shannon CN, Wellons JC. The durability of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunts in children with hydrocephalus following posterior fossa tumor resection: a systematic review and time-to-failure analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2017 May;19(5):578-584.
12. Cheng H, Hong W, Mei Z, Wang X. Surgical management of non-communicating hydrocephalus in patients: meta-analysis and comparison of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt. *J. Craniofacial Surgery* 2015 26 (2): 481-486.
13. Jernigan SC, Berry JG, Graham DA, Goumnerova L. The comparative effectiveness of ventricular shunt placement versus endoscopic third ventriculostomy for initial treatment of hydrocephalus in infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Mar;13(3):295-300.
14. Rasul FT, Marcus HJ, Toma AK, Thorne L, Watkins LD. Is endoscopic third ventriculostomy superior to shunts in patients with non-communicating hydrocephalus? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 May;155(5):883-9. doi: 10. 1007/s00701-013-1657-5
15. Warf BC, Campbell JW, Riddle E: Initial experience with combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization for post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity: the importance of prepontine cistern status and the predictive value of FIESTA MRI imaging. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1063–1071.

## ■ ŞANT ETKİNLİĞİNDE SEÇİLEN VALFİN ÖNEMİ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “*evidence-based recommendation, guidelines, hydrocephalus, valve type, treatment, shunt*” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneriler Baird ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 5: Effect Of Valve Type On Cerebrospinal Fluid Shunt Efficacy*” adlı çalışmadan alınmıştır (1). Bu makalenin seçilme nedeni kanıt derecesi seviye I olan 1, seviye II olan 11 ve seviye III olan 10 çalışmayı değerlendirmeye almış olması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır. Valf isimleri makalede geçtiği şekilde kullanılmıştır.

### Giriş

Hidrosefali, çocuk beyin cerrahlarının tedavisi ettiği en yaygın durumdur. Nulsen ve Spitz’in (2), 1949 yılında ilk implante edilebilir şanti yerleştirmesinden sonra şant sistemleri distal slit valfler, proksimal slit valfler ve diyafram valfleri şeklinde gelişmiştir. Yapay valfler ve silikon tüplerin daha sonraki gelişimi, şant tasarımını önemli ölçüde geliştirerek başlangıçta basit diferansiyel basınç valfleri varken, ardından otoregülasyon yapan, ayarlanabilir, anti gravitasyon, antisifon valfler ortaya çıkmıştır. Şant valfleri arasında kanıta dayalı fark var mıdır?

### Sonuçlar

Dâhil edilen makalelerden sadece biri klas I çalışmadır. Kestle ve ark. (3) tarafından 2000 yılında yapılmıştır. Araştırmacılar 3 çeşit valfi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Standart diferansiyel basınç valfi, antisifon mekanizmalı bir Delta valfi ve değişken direnç ve akış sınırlama mekanizması olan Orbis-Sigma valfi kullanılmıştır. 340 hastaya rastgele bir valf tipi yerleştirilmiş ve ilk şant başarısızlığı ortaya çıkana kadar takip edilmiştir. Değerlendirilen sonuç değişkenleri şant obstrüksiyonu, aşırı drenaj, ventriküler lokalizasyonlar ve enfeksiyon olmuştur. Araştırmacılar, kısa süreli veya uzatılmış takipte 3 valf tipi arasında şant sağ kalımı açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (3,4).

Onbir klas II çalışmada (5-15) farklı valf tiplerinin karşılaştırılması yapılmış, sonuçta şant sağkalımı değerlendirildiğinde üstün bir valf tipi saptanamamıştır. Jain ve ark. (7), prospektif kohort çalışmasında diferansiyel basınçlı valfler ile delta akım regülasyonlu valfleri karşılaştırmışlar, 5 yıllık şant sağ kalımı sonucunda 2 grup arasında enfeksiyon ve over drenaj konularında farklılık bulmuşlardır. Warf ve ark. (15), prospektif randomize bir çalışmada Codman-Hakim mikropreseksiyon valfi ile

daha ucuz olan Chhabra valfi karşılaştırmışlar. Sonuçlarda her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Smely ve Van Velthoven (14), infantlar üzerinde yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 66 ventriküloperitoneal yerleştirilen Cordis Orbis-Sigma şant sistemi ile ventriküloatriyal yerleştirilen 53 Codman Holter şant sistemini karşılaştırmışlar, Orbis-Sigma valfi olan hastaların %48’i bir veya daha fazla revizyon gerektirirken, Holter Valfli hastaların %98,1’i 1 veya daha fazla revizyon gerektirmiştir.

### Antisifon Mekanizma

Antisifon mekanizmasını değerlendiren üç klas II çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Liniger ve ark. (12), 27 infantla yaptığı prospektif kohort çalışmada PS Medical orta basınç, akış kontrollü pompayı, PS Medical 1,0 Delta antisifon mekanizmalı pompa ile karşılaştırmış, Delta valf grubunda slit ventrikül sendromu insidansını (%6,25), akış kontrollü kapak grubundan (%9) daha düşük bulmuşlardır; ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şant revizyon insidansı Delta grubunda (0.12 revizyon/hasta/yıl) akış kontrollü valf grubuna (0.19 revizyon/hasta/yıl) göre daha düşük bulunmuştur. Bu da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Khan ve ark. (8), randomize kontrollü bir çalışmada antisifon mekanizmanın rolünü incelemiştir. Şant yerleştirme uygulanan 40 hasta randomize edilerek bir gruba antisifon valfi ile birlikte (Vygon şant), diğer gruba antisifon valfi olmadan diferansiyel basınçlı pompa (Chhabra veya Cedrain şantları) yerleştirilmiştir. Hastalar şant disfonksiyonu, şant enfeksiyonu, over drenaj ve oksipitofrontal çap olarak değerlendirilmiştir. Overdrainage antisifon cihazı olmayan gruptaki hastaların %10’unda görülürken, antisifon cihazı olan grupta hiç görülmemiştir. Antisifon grubunda ise enfeksiyon ve obstrüksiyon oranı daha fazla bulunmuştur. 475 hasta ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, Davis ve ark. (5), antisifon fonksiyonlu Delta valf şant ile tedavi edilen hastalarla, antisifonu olmayan 2 farklı diferansiyel basınç valfinden biriyle tedavi edilen hastaları şant sağkalımı ve subdural koleksiyonun gelişimini değerlendirmiştir. Üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Antisifon mekanizmasını değerlendiren Sınıf III çalışmaların birinde Gruber ve ark. (16), bir antisifon cihazının primer veya sekonder yerleştirilmesinden önce ve sonra 41 hastayı değerlendirmiş. Antisifon cihazın sekonder yerleştirildiği grupta daha az komplikasyon ve proksimal obstrüksiyon saptamışlardır. Ancak yazarlar tarafından istatistiksel bir kanıt gösterilememiştir. Başka bir çalışmada Virella ve ark. (17), şant yerleştirme uygulanan 101 hastanın retrospektif kohort incelemesinde distal slit valf yerleştirilen hastalar ile bir antisifon bile-

şenli Delta valf yerleştirilen hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Distal slit valf grubundaki hastaların %31'inin tek bir şant revizyonu ve %8'inin ikinci bir revizyona ihtiyaç duyduğunu, Delta kapak grubundaki hastaların %30'unun tek bir revizyona ve %20'sinin ikinci revizyona ihtiyaç duyduğunu bildirilmiştir. Kaiser ve ark. (18), geleneksel bir orta basınç valfi ile Delta valfi arasında prospektif ancak tam olarak tarif edilmemiş bir karşılaştırma çalışması rapor etmiştir. Yazarlar her iki grup arasında şant revizyonlarının sayısında bir fark bulamamıştır.

Kan ve ark. (19), diferansiyel basınç valf, Delta valf veya Orbis-Sigma valf primer şant sistemi yerleştirilen ve en az 1 yıllık takibi olan 244 hastada şant yerleştirildikten sonra, retrospektif olarak ventrikül boyutunda daha yavaş azalma, daha yavaş akış ve ventrikülün daha büyük boyutta korunduğunu saptamışlardır.

### Programlanabilir Şantlar

Programlanabilir şantlar Beş klas II çalışma (6,10-13) ile değerlendirmiştir. Pollack ve ark (13), programlanabilir Codman Hakim şant pompasını, deney ve kontrol grupları arasında şant sağ kalımında, etkinlik ve güvenlik konusunda programlanabilir şant lehine istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyi sonuçlar olduğunu göstermiştir. Hatlen ve ark. (6), programlanabilir Strata ve Codman Hakim valfleri, çok sayıda programlanamayan valf ile karşılaştırılmış ve önemli ölçüde daha düşük sağ kalım oranlarına sahip (% 19.8'e karşı % 45.8) oldukları bulunmuştur. Programlanabilir valfler (Strata veya Codman-Medos) ile programlanamayan valfler (Medtronic PS Medical) arasındaki bir başka retrospektif karşılaştırma Mangano ve ark. tarafından yapılmıştır (10). Bu çalışmada, programlanabilir valflerde malfonksiyon oranı %11 iken, programlanamayan valflerde bu oran %0'dır. Yazarlar, programlanamayan grupta daha uzun valf ve şant ömrü yönünde bir eğilim göstermişler, ancak ikisi de istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. McGirt ve ark, programlanabilir (Strata veya Codman Hakim) veya programlanamayan (PS Medical Delta) valf içeren şant sistemlerinin yerleştirildiği 279 hastayı retrospektif olarak incelemiş, programlanabilir valf yerleştirilen hastalarda revizyon oranının (%35/%54) ve obstrüksiyon oranının (%12/%28) daha düşük olduğunu bulmuşlardır (11). Notarianni ve ark. (12), programlanabilir (Strata veya Codman Hakim) veya programlanamayan (basınç kontrollü veya belirtilmemiş) bir valf ile şant yerleştirilen 253 hastanın retrospektif olarak gözden geçirilmesinde şant yetmezliği oranında anlamlı fark bulamamışlardır (%76,1/%80).

Li ve ark., yaptıkları meta-analiz çalışmasında 3 randomize kontrollü ve 8 gözlemsel çalışmada toplam 2622

hastayı değerlendirmişler, programlanabilir şantlarda revizyon ve overdrenaj oranının daha düşük olduğu, ancak toplam komplikasyon oranında belirgin bir düşüşün olmadığını belirtmişlerdir (20).

### Diğer Karşılaştırma Grupları

Değişken şant valflerini karşılaştıran birkaç klas III çalışma incelemeye dâhil edildi. Miranda ve ark. (24), tarafından prematüre posthemorajik hidrosefali nedeniyle şant takılan 103 hastanın retrospektif incelemesinde 2000 gr'dan daha ağır çocuklarda orta basınç valf takılanlardaki obstrüksiyon oranının düşük basınçlı valf takılanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın aksi olan sonuçlara Robinson ve ark. (22), 158 hasta üzerinde şant disfonksiyonunu değerlendiren çalışmasında 5 yıllık takipler sonunda düşük basınç grubunda şant disfonksiyon oranı %72 iken orta basınç grubunda %47 olarak bildirmiş, çalışmanın sonunda şant disfonksiyonu ile ilgili kontrol edilebilir tek etkenin şant valf basıncı olduğu söylenmiştir. Sainte-Rose ve ark. (23), mekanik komplikasyonları değerlendirmek için şant takılan 1719 hastayı gözden geçirmiş, flanşlı ventriküler kateterin daha yüksek proksimal oklüzyon riski ile ilişkili olduğunu, açık uçlu distal kateterlerin daha az distal obstrüksiyonla ve proksimal orta basınç valf olan şantların, slit valfi olan şantlara göre daha az disfonksiyon oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Tuli ve ark. (24), 839 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada şant valf tipinin, şant disfonksiyonu ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Ramadwar ve ark. (25), 28 hastada Delta valf ile multipurpose valfin etkisini karşılaştırmış; delta valf olan hastaların %69'u, multipurpose valf olan hastaların %53'nün revizyona ihtiyaç duyduğunu belirtmişlerdir. Serlo ve ark. (26), tarafından yapılmış 148 hastanın olduğu bir çalışmada Pudenz-Heyer valf ile Cordis Hakim valf karşılaştırılmış sonuçta genel şant etkinliğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### Öneri

Herhangi bir şant sisteminin diğerine üstün olduğu net belirleyen yeterli kanıt yoktur. Tüm sistemler hidrosefali tedavisi için kullanılabilir.

**Öneri Seviyesi: Güçlü öneri/I, (Yüksek derecede kanıt).**

### Öneri

Programlanabilir şantların diğerlerine üstünlüğünü ortaya koyan yeterli kanıt yoktur. Programlanabilir ve konvansiyonel şantlar hidrosefali tedavisi için kullanılabilir.



**Öneri Seviyesi: Kabul edilebilir öneri/II, (Orta derecede kanıt).**

Bir şant bileşeninin diğeriyle karşılaştırıldığı mevcut literatür belirgin bir üstünlük ortaya koyamamıştır. Standart diferansiyel basınç valfleri ile daha yüksek over drenaj oranları görülmüştür; ancak, incelenen sonuç değişkenleri istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Antisifon mekanizmalı valfler aşırı drenaj komplikasyonlarını önlemede daha üstün olabilirken, mevcut tıbbi literatürde bu eğilimi desteklemek için istatistiksel olarak önemli bir veri yoktur. Programlanabilir ve programlanabilir olmayan valfleri değerlendiren çalışmalar, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterememiş ve uzun vadeli, prospektif, kontrollü bir analiz ihtiyacına işaret etmiştir. Uzun dönem klinik değerlendirmedeki büyük eksikliklere rağmen birçok çağdaş valf tasarımı mevcuttur. Bu valflerin uygun klinik kullanımını daha iyi araştırmak iyi tasarlanmış karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

■ KAYNAKLAR

1. Baird LC, Mazzola CA, Auguste KI, Klimo P Jr, Flannery AM; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 5: Effect of valve type on cerebrospinal fluid shunt efficacy. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14: 35-43.
2. Nulsen FE, Spitz EB: Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surg Forum* 1951; 399-403.
3. Kestle J, Drake J, Milner R, Sainte-Rose C, Cinalli G, Boop F, et al: Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 230-236.
4. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J Jr, et al: Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 1998; 43: 294-305.
5. Davis SE, Levy ML, McComb JG, Sposto R: The delta valve: how does its clinical performance compare with two other pressure differential valves without antisiphon control? *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 58-63.
6. Hatlen TJ, Shurtleff DB, Loeser JD, Ojemann JG, Avellino AM, Ellenbogen RG: Nonprogrammable and programmable cerebrospinal fluid shunt valves: a 5-year study. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 462-467.
7. Jain H, Natarajan K, Sgouros S: Influence of the shunt type in the difference in reduction of volume between the two lateral ventricles in shunted hydrocephalic children. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 552-558.
8. Khan RA, Narasimhan KL, Tewari MK, Saxena AK: Role of shunts with antisiphon device in treatment of pediatric hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:687-690.
9. Liniger P, Marchand S, Kaiser GL: Flow control versus antisiphon valves: late results concerning slit ventricles and slitventricle syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 13 (Suppl 1): S3-S6.
10. Mangano FT, Menendez JA, Habrock T, Narayan P, Leonard JR, Park TS, et al: Early programmable valve malfunctions in pediatric hydrocephalus. *J Neurosurg* 2005; 103 (6 Suppl): 501-507.
11. McGirt MJ, Buck DW II, Sciubba D, Woodworth GF, Carson B, Weingart J, et al: Adjustable vs set-pressure valves decrease the risk of proximal shunt obstruction in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 289-295.
12. Notarianni C, Vannemreddy P, Caldito G, Bollam P, Wylen E, Willis B, et al: Congenital hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunts: influence of etiology and programmable shunts on revisions. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 547-552.
13. Pollack IF, Albright AL, Adelson PD: A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. *Neurosurgery* 1999; 45: 1399-1411.
14. Smely C, Van Velthoven V: Comparative study of two customary cerebrospinal fluid shunting systems in early childhood hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139:875-882.
15. Warf BC: Comparison of 1-year outcomes for the Chhabra and Codman-Hakim Micro Precision shunt systems in Uganda: a prospective study in 195 children. *J Neurosurg* 2005; 102 (4 Suppl):358-362.
16. Gruber R, Jenny P, Herzog B: Experiences with the anti-siphon device (ASD) in shunt therapy of pediatric hydrocephalus. *J Neurosurg* 1984; 61: 156-162.
17. Virella AA, Galarza M, Masterman-Smith M, Lemus R, Lazareff JA: Distal slit valve and clinically relevant CSF overdrainage in children with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 15-18.
18. Kaiser GL, Horner E, Marchand S, Jost A: Conventional versus Delta valve in the treatment of hydrocephalus in early infancy. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7 (Suppl 1):45-46.
19. Kan P, Walker ML, Drake JM, Kestle JR: Predicting slitlike ventricles in children on the basis of baseline characteristics at the time of shunt insertion. *J Neurosurg* 2007; 106 (5 Suppl): 347-349.
20. Li M, Wang H, Ouyang Y, Yin M, Yin X: Efficacy and safety of programmable shunt valves for hydrocephalus: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017; 44: 139-146.
21. Miranda P, Simal JA, Menor F, Plaza E, Conde R, Botella C: Initial proximal obstruction of ventriculoperitoneal shunt in patients with preterm-related posthaemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2011; 47: 88-92.
22. Robinson S, Kaufman BA, Park TS: Outcome analysis of initial neonatal shunts: does the valve make a difference? *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 287-294.
23. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, et al: Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg* 1992; 17: 2-9.
24. Tuli S, Drake J, Lawless J, Wigg M, Lamberti-Pasculli M: Risk factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 2000; 92: 31-38.
25. Ramadwar RH, Carachi R, Young DG: Infantile hydrocephalus: a comparison of the Delta valve and multipurpose valve. *Eur J Pediatr Surg* 1997; 7 (Suppl 1):44-45.
26. Serlo W, von Wendt L, Heikkinen ES, Heikkinen ER: Ball and spring or slit and core valve for hydrocephalus shunting? *Ann Clin Res* 1986; 18 (Suppl 47):103-106.

## ■ PEDIATRİK HİDROSEFALİ HASTALARINDA ŞANT TAKILMADAN ÖNCE PROFLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANILMASI

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmıştır. Anahtar kelime olarak “*evidence-based recommendation, guidelines, hydrocephalus, pediatric, antimicrobial prophylaxis, preoperative antibiotic*” kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneri Klimo ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 6: Preoperative Antibiotics For Shunt Surgery In Children With Hydrocephalus: A Systematic Review And Meta-Analysis*” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu yazının tercih edilme nedeni kanıt değeri I- III düzeyinde olan 8 çalışmanın makale içerisinde değerlendirilerek sonuca ulaşılması ve konu ile ilgili bulunan tek rehber olmasıdır.

### Giriş

Beyin omurilik sıvısı şant uygulamaları pediatrik beyin cerrahları tarafından yapılan en yaygın uygulamalar arasındadır. Ancak enfeksiyon, önlenmesi zor bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. İnfekte şantları olan hastaların bakımı genellikle uzun süreli hastaneye yatış uzun süreli intravenöz antibiyotik uygulaması ve çoklu cerrahi uygulamalar gerektirir. Bu nedenle, şant enfeksiyonlarının, tedavi için en pahalı, implant ile ilişkili komplikasyonlar arasında olması şaşırtıcı değildir. Bildirilen şant enfeksiyonu oranı literatürde önemli ölçüde değişmektedir, ancak son çalışmalarda insidans tipik olarak %5-15 arasında değişmektedir. Preterm yenidoğanlarda ve yakın zamanda şant enfeksiyonu için tedavi edilen hastalar da risk daha yüksektir (2-6). Şant enfeksiyonu genellikle ameliyattan sonraki 2 ay içinde ortaya çıkar. İnfeksiyonlara tipik olarak, koagülaz negatif *Staphylococcus*, *S. epidermidis* ve *S. aureus* gibi hastanın cildini kolonize eden gram pozitif fırsatçı patojenler neden olur (2).

Bu konuda üç meta-analiz dâhil çok sayıda çalışma hem yetişkin hem de pediatrik hastalar için şant enfeksiyonuna karşı profilaksi olarak preoperatif antibiyotik kullanımını araştırmıştır (7-9). Biyani ve ark. (10), 9 pediatrik beyin cerrahından “profilaktik antibiyotik kullanımlarını detaylandırmalarını” istedikleri bir araştırma yapmıştır. Anketi yanıtlayan 45 kişinin, antibiyotik kullandığı bununla birlikte ilaç seçiminde farklı ajanları, ilaç verme zamanı ve ilaç verme sürelerini de farklı olarak uyguladıkları tespit edilmiştir.

### Sonuçlar

İnceleme sürecinde 4 klas I, 3 klas II ve 2 klas III çalışma tespit edilmiştir (11-19). Genel olarak, sadece 2 çalışma preoperatif antibiyotiklerin şant enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu bulmuştur. Yedi randomize kontrollü çalışma dâhil edilme kriterlerini karşılamamış, bu nedenle 3’ü ciddi hatalar nedeniyle klas II kalitesine indirilmiştir (12,13,16). Blum ve ark. (12), az sayıda hasta ile yaptıkları çalışmada enfeksiyon oranında belirgin fark saptamamıştır. Djindjian ve ark. (13), yaptıkları çalışma zayıf bir şekilde rapor edildiği için klas II grubuna düşürülmüş, tedavi grubundaki enfeksiyon oranı, kontrol grubundakiler ile karşılaştırıldığında belirgin fark saptanmamıştır. Odio ve ark. (16), olumsuz ilaç reaksiyonları nedeniyle çalışmayı durdurmuş, yazarlar ayrıca metodolojileri hakkında önemli ayrıntılar verememişlerdir.

Klas I çalışmalardan Walters ve ark. (18), perioperatif oral rifampin’in randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmasını gerçekleştirmiş, tüm cerrahi uygulamalara göre, enfeksiyon oranları antibiyotikle tedavi edilen ve kontrol grupları için sırasıyla %9 ve %15 bulunmuş. Her iki gruptaki enfeksiyon oranları, çalışmaya başlamadan önceki enfeksiyon oranlarından önemli ölçüde yüksek olduğu için çalışma erken sonlandırılmış, enfeksiyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Wang ve ark. (19), ventriküloperitoneal (VP) şant uygulanan 120 hastada intravenöz sülfametoksazol ve trimetoprim verdikleri randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişler, enfeksiyon insidansı antibiyotikle tedavi edilen grup (%7,3) ve kontrol grubu (%7,7) ile hemen hemen aynı bulunmuştur. Rieder ve ark. (17), yaptığı başka bir araştırmada VP şant yerleştirilen 63 hastada sefalotin (insizyondan önce 25 mg / kg sefalotin ve ardından her 6 saatte 3 postoperatif doz) uygulandığı çift kör, plasebo kontrollü RKC yapılmış, enfeksiyon oranı tedavi grubunda %6 ve plasebo grubunda %10 olarak anlamlı bulunmamıştır. Haines ve Taylor (14) tarafından yapılan RKC, elektif VP şant yerleştirme uygulanan 74 hastada metisilin uygulanan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Metisilin grubunda daha önceki şant enfeksiyonları, plasebo grubunda ise şant revizyonları fazla olan çalışmada enfeksiyon oranı metisilin grubu için %5,7 ve plasebo grubu için %12,8 bulunmuştur.

Klas III, 2 retrospektif kohort gözlemsel çalışma ayrıca değerlendirilmiştir. Ajir ve ark. (11), 6 yıllık bir süre içinde VP şant uygulamaları uygulanan 171 hastayı retrospektif olarak incelemiş, 105 hastaya antibiyotik verilmemiş, 66 hastaya anestezi indüksiyonundan sonra ve cilt insizyonundan önce metisilin (50 mg / kg) verilmiş.

İnfeksiyon oranı tedavi grubunda %4,5, kontrol grubunda %7,6 olarak bulunmuş. Yazarlar şant cerrahisi için tek bir metisilin bolus hâlinde yeterli olduğu görüşüne varmışlar. Bir başka retrospektif çalışmada, McCullough ve ark. (15), 9,5 yıllık bir dönemde 435 şant operasyonu geçiren 257 bebeği ve çocuğu değerlendirmiş, enfeksiyon oranları tedavi grubunda %2,7 ve kontrol grubunda %8 olarak bulunmuş. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve antibiyotiklerin koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmalar haricinde Kumar ve ark. (20), yaptıkları çalışmada 156 hastanın şant materyalini kültüre göndermişler, çoğunluğunda *Stafilokokus aerus* olmak üzere hepsinde mikroorganizma ürediği belirtmişler. Çalışmanın sonunda yazarlar profilaktik antibiyotik tedavisinin verilmesini önermişlerdir. Wu ve ark. (21), yaptığı çalışmada 384 şant uygulanan hastayı değerlendirmeye almışlar, bunlarda yıllık bazda değişmekle birlikte enfeksiyon oranını %2-12,5 arasında bulmuşlar ve en sık etkenin Gr (-) olduğunu belirtmişlerdir. İnfeksiyonun engellenmesi için preoperatif ve perioperatif antibiyotik verilmesini önermişlerdir.

Profilaktik antibiyotik uygulanmayan 674 şant operasyonunda 72 enfeksiyon saptanmış (%10,7), profilaksi uygulanan 643 operasyonda 38 enfeksiyon görülmüştür (%5,9).

## Sonuç

## Öneri

Hidrosefali hastalarında şant enfeksiyonunu önlemek için preoperatif antibiyotik kullanılması önerilebilir. Çocuklarda şant cerrahisi için preoperatif antibiyotik kullanımının şant enfeksiyonu riskini azalttığı, çeşitli güçsüz çalışmaların (meta-analiz) sonuçları birleştirilerek gösterilmiştir.

**Kanıt Seviyesi: Kabul edilebilir öneri/II, (Orta düzeyde kanıt).**

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

## ■ KAYNAKLAR

1. Klimo P Jr, Van Poppel M, Thompson CJ, Baird LC, Duhaime AC, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 6: Preoperative antibiotics for shunt surgery in children with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Pediatr. 2014 Nov;14 Suppl 1:44-52.
2. Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, Heep A, Molitor E, Volz S, et al: Epidemiology, prevention and management of VP shunt infections in children. Pediatr Neurosurg 2009; 45: 325-336.
3. Simon TD, Hall M, Dean JM, Kestle JR, Riva-Cambrin J: Reinfection following initial cerebrospinal fluid shunt infection. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2010; 6: 277-285.
4. Simon TD, Hall M, Riva-Cambrin J, Albert JE, Jeffries HE, Lafleur B, et al: Infection rates following initial cerebrospinal fluid shunt placement across pediatric hospitals in the United States. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2009; 4: 156-165.
5. Simon TD, Whitlock KB, Riva-Cambrin J, Kestle JR, Rosenfeld M, Dean JM, et al: Revision surgeries are associated with significant increased risk of subsequent cerebrospinal fluid shunt infection. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 551-556.
6. Wong JM, Ziewacz JE, Ho AL, Panchmatia JR, Bader AM, Garton HJ, et al: Patterns in neurosurgical adverse events: cerebrospinal fluid shunt surgery. Neurosurg Focus 2012; 33(5): E13.
7. Haines SJ, Walters BC: Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a metaanalysis. Neurosurgery 1994; 34: 87-92.
8. Langley JM, LeBlanc JC, Drake J, Milner R: Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. Clin Infect Dis 1993; 17: 98-103.
9. Ratilal B, Costa J, Sampaio C: Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systematic review. J Neurosurg Pediatr 2008; 1: 48-56.
10. Biyani N, Grisaru-Soen G, Steinbok P, Sgouros S, Constantini S: Prophylactic antibiotics in pediatric shunt surgery. Childs Nerv Syst 2006; 22: 1465-1471.
11. Ajir F, Levin AB, Duff TA: Effect of prophylactic methicillin on cerebrospinal fluid shunt infections in children. Neurosurgery 1981; 9: 6-8.
12. Blum J, Schwarz M, Voth D: Antibiotic single-dose prophylaxis of shunt infections. Neurosurg Rev 1989; 12: 239-244.
13. Djindjian M, Fevrier MJ, Otterbein G, Soussy JC: Oxacillin prophylaxis in cerebrospinal fluid shunt procedures: results of a randomized open study in 60 hydrocephalic patients. Surg Neurol 1986; 25: 178-180.
14. Haines SJ, Taylor F: Prophylactic methicillin for shunt operations: effects on incidence of shunt malfunction and infection. Childs Brain 1982; 9: 10-22.
15. McCullough DC, Kane JG, Harleman G, Wells M: Antibiotic prophylaxis in ventricular shunt surgery. II. Antibiotic concentrations in cerebrospinal fluid. Childs Brain 1980; 7: 190-194.
16. Odio C, Mohs E, Sklar FH, Nelson JD, McCracken GH Jr: Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. Am J Dis Child 1984; 138: 17-19.
17. Rieder MJ, Frewen TC, Del Maestro RF, Coyle A, Lovell S: The effect of cephalothin prophylaxis on postoperative ventriculoperitoneal shunt infections. CMAJ 1987; 136:935-938.
18. Walters BC, Goumnerova L, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Levinton C: A randomized controlled trial of perioperative rifampin/trimethoprim in cerebrospinal fluid shunt surgery. Childs Nerv Syst 1992; 8: 253-257.



19. Wang EE, Prober CG, Hendrick BE, Hoffman HJ, Humphreys RP: Prophylactic sulfamethoxazole and trimethoprim in ventriculoperitoneal shunt surgery. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. JAMA 1984; 251:1174-1177.
20. Kumar V, Shah AS, Singh D, Loomba PS, Singh H, Jagetia A. Ventriculoperitoneal shunt tube infection and changing pattern of antibiotic sensitivity in neurosurgery practice: Alarming trends. Neurol India. 2016 Jul-Aug;64(4):671-6.

21. Wu X, Liu Q, Jiang X, Zhang T. Prevention options for ventriculoperitoneal shunt infections: a retrospective analysis during a five-year period. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15;8(10):19775-80. eCollection 2015

### ■ ANTİBİYOTİK KAPLI ŞANT SİSTEMLERİ İLE STANDART ŞANT SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmıştır. Anahtar kelime olarak “*evidence-based recommendation, guidelines, antibiotic coated shunt, shunt, hydrocephalus, treatment*” taranmıştır. Konu ile ilgili öneri Klimo ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 7: Antibiotic-Impregnated Shunt Systems Versus Conventional Shunts In Children: A Systematic Review And Meta-Analysis*” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu yazının tercih edilme nedeni Kanıt Düzeyi III olan 6 çalışmanın makale içerisinde değerlendirilerek sonuca ulaşılması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

#### Giriş

Şant enfeksiyonunun önlenmesi, özellikle pediatrik hastaları tedavi ederken beyin cerrahları için bir önceliklidir. Enfeksiyon, şant disfonksiyonuna neden olabilir. Şant enfeksiyonu, ventriküllerin esnekliğinin azalmasına ve lokule beyin omurilik sıvısı (BOS) birikimine neden olarak hastanın hidrosefali karmaşıklığını artırabilir. Bu durum, artan nöbet riski ve psikomotor gerileme ile sonuçlanabilir (2-6). Enfeksiyonun önlenmesi için değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi uzun yıllardır aktif araştırma konusu olmuştur. Ameliyat süresi (7,8), beyin cerrahının beceri ve deneyimi (9,10,11), ameliyathanedeki personel sayısı (12,13,14), saç tıraşı (8,15), profilaktik sistemik antibiyotikler (16-18), intratekal antibiyotikler (19), yara temizliği (20) antibiyotik emdirilmiş sütür (21,22) ve çift eldiven (23,24) kullanımı bu konulardan bazılarıdır.

Antibiyotik kaplı şantlar (AKŞ) ilk kez 1977’de Roger Bayston tarafından tanımlanmıştır (25). Piyasada bulunan AKŞ sistemleri, en yaygın patojenleri (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) hedef alan

%0,054 rifampin ve %0,15 klindamisin içerir. Rifampin ve klindamisin bakteriyel yapışmayı azaltmaya da bu antibiyotik kombinasyonunun bakterileri öldürdüğü ve in vitro çalışmalarda 56 güne kadar ve in vivo olarak 127 güne kadar kolonizasyonu önlediği gösterilmiştir (26-28). Birçok çalışma, AKŞ’ların standart şantlara göre enfeksiyonun önlenmesindeki üstünlüğünü değerlendirmiştir (29-46).

**Sonuçlar:** Rehber makalede şant enfeksiyonu yazarlar tarafından farklı tanımlansa da genel olarak yakın zamanda şant operasyonu geçiren hastalarda görülen şant disfonksiyonu, BOS kültüründe organizma saptanması, şant kesisinde veya abdomende pürülan sıvı, psodokist olması, ateş varlığı, şant trasesi boyunca kızarıklık, BOS da pleositoz olması şant enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Değerlendirilmiş sadece 2 makale, antibiyotik kaplı şantların enfeksiyonda koruyucu etkisi olduğunu savunurken, diğerlerinde böyle bir sonuca ulaşılmamıştır.

Scuba ve ark. (44), yaptıkları çalışmada 208 klasik şant takılan hasta ile 145 antibiyotik kaplı şant takılan hastayı karşılaştırmış, AKŞ takılan hastalarda enfeksiyon oranı %1,4, normal şant takılan hastalarda %12 bulunmuştur.

Aryan ve ark. (30), Bactiseal sistemi (Codman, Johnson & Johnson) ve standart şant kullanarak yaptıkları çalışmada her iki grubu karşılaştırmıştır. Her ne kadar şant enfeksiyonu oranı Bactiseal grubunda (%3,1) standart gruba göre (%15,2) daha düşük olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kan ve Kestler (36), 80 Bactiseal sistemi ve 80 standart şant yerleştirilen hastayı karşılaştıran retrospektif çalışmada, şant enfeksiyonu oranını her iki grupta aynı bulunmuştur (%5).

Hayhurst ve ark. (35), yaptıkları çalışmada AKŞ takılan hastaları; 1. de novo grup, 2. non enfekte revizyon yapılan grup, 3. eksternal ventriküler drenaj (EVD) takı-



lip BOS'da enfeksiyon saptanmayanlar, 4. ise EVD takılıp BOS da enfeksiyon saptanan grup olarak 4 gruba ayırmış, kontrol grubu olarak 65 pediyatrik hastaya uygulanan 77 operasyonda standart şant kullanılmıştır. Her ne kadar yazarlar neonatal hastalarda enfeksiyon gelişimi açısından AKŞ'ları daha üstün bulsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Eymann ve ark. (31), hem yetişkin hem de pediyatrik hastalar için klinik ve maliyet verilerini araştırmışlar, enfeksiyon oranı standart şant kullanılan grupta %13,6, Bactiseal grubunda %3,8 olarak bulunmuştur. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak yazarlar hem yetişkin hem de pediyatrik sonuçları birleştirdiklerinde, AKŞ kullanılan hastalarda maliyetin daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Kandasamy ve ark. (37), yaptıkları çok merkezli çalışmada AKŞ takılan 581 hasta ile, standart şant takılan 1963 hastayı karşılaştırmışlar, AEŞ takılan hastalarda enfeksiyon oranı %5,2 standart şant takılan hastalarda %7,9 hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

#### Literatürdeki Diğer Çalışmalar

Jaeger ve ark. (50), yaptıkları çalışmada 24 neonatal hastaya silastik, 23 neonatal hastaya antibiyotik kaplı shunt takmışlar ve antibiyotik kaplı şantlarda enfeksiyon oranının daha az olduğunu belirtmişlerdir.

Raffa ve ark. (51), yaptıkları çalışmada 22 antibiyotik kaplı şant takılan hasta ile 26 silikon şant takılan hastayı karşılaştırmışlar ve sonuçta antibiyotik kaplı şant kullanılan hastalarda enfeksiyon oranının daha az olduğu sonucuna varmışlardır.

Parker ve ark. (52), yaptıkları çalışmada 12.589 yetişkin ve pediyatrik hastayı değerlendirmişler, silikon ve antibiyotik kaplı şant sistemlerini karşılaştırmışlar sonuçta antibiyotik kaplı şant sistemlerinde enfeksiyon oranını daha az bulmuşlardır.

Toplamda standart şant sisteminin yerleştirildiği 2396 uygulamada enfeksiyon oranı %8,6 iken, AKŞ takılan 1078 prosedürde enfeksiyon oranı %5,5 olarak bulunmuştur.

#### Sonuç

#### Öneri

Pediyatrik hidrosefali hastalarında AKŞ kullanımı düşük enfeksiyon oranı ile ilişkili olabilir (**Zayıf öneri/III, Kanıt düzeyi düşük**).

Mevcut Klas III kanıtlara dayanarak, AKŞ (rifampin ve klindamisin) şant enfeksiyonu riskini düşürebilir. Rehber makaledeki 6 çalışmanın tüm verileri bir araya toplandığında (meta-analiz), hastalarda enfeksiyon oranında zayıf kanıtlı olarak düşüş gösterilmiştir.

Editör notu: 2020 yılı güncellemede, AKŞ'lar konvansiyonel şantlarla karşılaştırıldığında, şant enfeksiyon riskini azalttığı belirtilmiş ve bu nedenle kullanılması önerilmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**) (Hidrosefali1: Neurosurgery 2020; 0: 1-5).

#### ■ KAYNAKLAR

1. Klimo P Jr, Thompson CJ, Baird LC, Flannery AM; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 7: Antibiotic-impregnated shunt systems versus conventional shunts in children: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Pediatr. 2014 Nov;14 Suppl 1: 53-9.
2. Chaddock W, Adametz J: Incidence of seizures in patients with myelomeningocele: a multifactorial analysis. Surg Neurol 1988; 30: 281-285.
3. Jamjoom AB, Mohammed AA, al-Boukai A, Jamjoom ZA, Rahman N, Jamjoom HT: Multiloculated hydrocephalus related to cerebrospinal fluid shunt infection. Acta Neurochir (Wien) 1996; 138:714-719.
4. Mapstone TB, Rekate H, Nulsen FE, Dixon MS Jr, Glaser N, Jaffe M: Relationship of CSF shunting and IQ in children with myelomeningocele: a retrospective analysis. Childs Brain 1984; 11: 112-118.
5. Vanaclocha V, Sáiz-Sapena N, Leiva J: Shunt malfunction in relation to shunt infection. Acta Neurochir (Wien) 1996; 138:829- 834.
6. Walters BC, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP: Cerebrospinal fluid shunt infection. Influences on initial management and subsequent outcome. J Neurosurg 1984; 60: 1014-1021.
7. Kontny U, Höfling B, Gutjahr P, Voth D, Schwarz M, Schmitt HJ: CSF shunt infections in children. Infection 1993; 21: 89-92.
8. Ratanalert S, Musikawat P, Oearsakul T, Saeheng S, Chowchuvech V: Non-shaved ventriculoperitoneal shunt in Thailand. J Clin Neurosci 2005; 12: 147-149.
9. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ, Børgesen SE: Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. Acta Neurochir (Wien) 1995; 136:1-7.
10. Cochrane DD, Kestle JR: The influence of surgical operative experience on the duration of first ventriculoperitoneal shunt function and infection. Pediatr Neurosurg 2003; 38: 295-301.
11. Kestle JR, Cochrane DD, Drake JM: Shunt insertion in the summer: is it safe? J Neurosurg 2006; 105 (3 Suppl):165-168.
12. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G: Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. J Neurosurg 1992; 77: 875- 880.

13. Kestle JR, Hoffman HJ, Soloniuk D, Humphreys RP, Drake JM, Hendrick EB: A concerted effort to prevent shunt infection. *Childs Nerv Syst* 1993; 9: 163–165.
14. Pirotte BJ, Lubansu A, Bruneau M, Loqa C, Van Cutsem N, Brotchi J: Sterile surgical technique for shunt placement reduces the shunt infection rate in children: preliminary analysis of a prospective protocol in 115 consecutive procedures. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 1251–1261.
15. Horgan MA, Piatt JH Jr: Shaving of the scalp may increase the rate of infection in CSF shunt surgery. *Pediatr Neurosurg* 1997; 26: 180–184.
16. Haines SJ, Walters BC: Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a metaanalysis. *Neurosurgery* 1994; 34: 87–92.
17. Ratilal B, Costa J, Sampaio C: Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 48–56.
18. Zentner J, Gilsbach J, Felder T: Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: a prospective randomized trial in 129 patients. *Neurosurg Rev* 1995; 18: 169–172.
19. Ragel BT, Browd SR, Schmidt RH: Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents. *J Neurosurg* 2006; 105:242–247.
20. Hayashi T, Shirane R, Kato T, Tominaga T: Efficacy of intraoperative wound irrigation for preventing shunt infection. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 25–28.
21. Sciubba DM, Lin LM, Woodworth GF, McGirt MJ, Carson B, Jallo GI: Factors contributing to the medical costs of cerebrospinal fluid shunt infection treatment in pediatric patients with standard shunt components compared with those in patients with antibiotic impregnated components. *Neurosurg Focus* 2007; 22(4): E9.
22. Stone J, Gruber TJ, Rozzelle CJ: Healthcare savings associated with reduced infection rates using antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt procedures. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46: 19–24.
23. Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M: Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J Neurosurg* 2001; 94: 195–201.
24. Rehman AU, Rehman TU, Bashir HH, Gupta V: A simple method to reduce infection of ventriculoperitoneal shunts. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 569–572.
25. Bayston R, Grove N, Siegel J, Lawellin D, Barsham S: Prevention of hydrocephalus shunt catheter colonisation in vitro by impregnation with antimicrobials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 605–609.
26. Bayston R, Ashraf W, Bhundia C: Mode of action of an antimicrobial biomaterial for use in hydrocephalus shunts. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 778–782.
27. Bayston R, Lambert E: Duration of protective activity of cerebrospinal fluid shunt catheters impregnated with antimicrobial agents to prevent bacterial catheter-related infection. *J Neurosurg* 1997; 87: 247–251.
28. Pattavilakom A, Kotasnas D, Korman TM, Xenos C, Danks A: Duration of in vivo antimicrobial activity of antibioticimpregnated cerebrospinal fluid catheters. *Neurosurgery* 2006; 58: 930–935.
29. Albanese A, De Bonis P, Sabatino G, Capone G, Marchese E, Vignati A, et al: Antibiotic-impregnated ventriculo-peritoneal shunts in patients at high risk of infection. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:1259–1263.
30. Aryan HE, Meltzer HS, Park MS, Bennett RL, Jandial R, Levy ML: Initial experience with antibiotic-impregnated silicone catheters for shunting of cerebrospinal fluid in children. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 56–61.
31. Eymann R, Chehab S, Strowitzki M, Steudel WI, Kiefer M: Clinical and economic consequences of antibiotic-impregnated cerebrospinal fluid shunt catheters. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 444–450.
32. Govender ST, Nathoo N, van Dellen JR: Evaluation of an antibiotic- impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg* 2003; 99: 831–839.
33. Gutiérrez-González R, Boto GR: Do antibiotic-impregnated catheters prevent infection in CSF diversion procedures? Review of the literature. *J Infect* 2010; 61: 9–20.
34. Gutiérrez-González R, Boto GR, Fernández-Pérez C, del Prado N: Protective effect of rifampicin and clindamycin impregnated devices against *Staphylococcus* spp. Infection after cerebrospinal fluid diversion procedures. *BMC Neurol* 2010; 10: 93.
35. Hayhurst C, Cooke R, Williams D, Kandasamy J, O'Brien DF, Mallucci CL: The impact of antibiotic-impregnated catheters on shunt infection in children and neonates. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 557–562.
36. Kan P, Kestle J: Lack of efficacy of antibiotic-impregnated shunt systems in preventing shunt infections in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 773–777.
37. Kandasamy J, Dwan K, Hartley JC, Jenkinson MD, Hayhurst C, Gatscher S, et al: Antibiotic-impregnated ventriculoperitoneal shunts-a multi-centre British paediatric neurosurgery group (BPNG) study using historical controls. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 575–581.
38. Klimo P Jr, Thompson CJ, Ragel BT, Boop FA: Antibiotic impregnated shunt systems versus standard shunt systems: a meta- and cost-savings analysis. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 600–612.
39. Parker SL, Anderson WN, Lilienfeld S, Megerian JT, McGirt MJ: Cerebrospinal shunt infection in patients receiving antibiotic- impregnated versus standard shunts. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 8: 259–265.
40. Parker SL, Attenello FJ, Sciubba DM, Garces-Ambrossi GL, Ahn E, Weingart J, et al: Comparison of shunt infection incidence in high-risk subgroups receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 77–83, 85.
41. Pattavilakom A, Xenos C, Bradfield O, Danks RA: Reduction in shunt infection using antibiotic impregnated CSF shunt catheters: an Australian prospective study. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 526–531.
42. Richards HK, Seeley HM, Pickard JD: Efficacy of antibiotic impregnated shunt catheters in reducing shunt infection: data from the United Kingdom Shunt Registry. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 389–393.

43. Ritz R, Roser F, Morgalla M, Dietz K, Tatagiba M, Will BE: Do antibiotic-impregnated shunts in hydrocephalus therapy reduce the risk of infection? An observational study in 258 patients. BMC Infect Dis 2007; 7: 38.
44. Sciubba DM, Stuart RM, McGirt MJ, Woodworth GF, Samdani A, Carson B, et al: Effect of antibiotic-impregnated shunt catheters in decreasing the incidence of shunt infection in the treatment of hydrocephalus. J Neurosurg 2005; 103 (2 Suppl): 131–136.
45. Steinbok P, Milner R, Agrawal D, Farace E, Leung GK, Ng I, et al: A multicenter multinational registry for assessing ventriculoperitoneal shunt infections for hydrocephalus. Neurosurgery 2010; 67: 1303–1310.
46. Thomas R, Lee S, Patole S, Rao S: Antibiotic-impregnated catheters for the prevention of CSF shunt infections: a systematic review and meta-analysis. Br J Neurosurg 2012; 26: 175–184.
47. Crowther M, Lim W, Crowther MA: Systematic review and meta-analysis methodology. Blood 2010; 116:3140–3146.
48. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (eds): Analysing data and undertaking meta-analyses, in Higgins JPT, Green S (eds): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011 [Accessed July 24, 2014]
49. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7: 177–188.
50. Jaeger W, Lee S, Vineet D, Keil A, Agarwal N, Rao S. Ventriculoperitoneal shunts in neonates: a retrospective study of outcomes with antibiotic-impregnated catheters and a modified peri-operative antibiotic protocol. Bri J Neurosurg. 2017 Dec; 31(6): 672-676.
51. Raffa G, Marseglia L, Gitto E, Germano A: Antibiotic-impregnated catheters reduce ventriculoperitoneal shunt infection rate in high-risk newborns and infants. Childs Nerv Syst. 2015 Jul;31(7): 1129-38.
52. Parker SL, McGirt MJ, Murphy JA, Megerian JT, Stout M, Engelhart L. Comparative effectiveness of antibiotic-impregnated shunt catheters in the treatment of adult and pediatric hydrocephalus: analysis of 12,589 consecutive cases from 287 US hospital systems. J Neurosurg. 2015 Feb 122 (2): 443 -8

## ■ HİDROSEFALİ HASTALARINDA ŞANT İNFEKSİYONUNUN YÖNETİMİ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “*evidence-based recommendation, guidelines, shunt infection, cerebrospinal fluid shunt infection, VP shunt infection*” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneriler Tamber ve ark. nın yaptığı “Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 8: Management Of Cerebrospinal Fluid Shunt Infection” adlı çalışmadan alınmıştır (1). Bu yazının tercih edilme nedeni içerisinde 27 adet Class I-III düzeyinde makale olması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

### Giriş

Şant enfeksiyonu hidrosefali tedavisinin en sık komplikasyonudur. Şant takılmasından sonraki 24 ay içerisinde yaklaşık %11’i infekte olmaktadır. Bu komplikasyonun yüksek insidansına rağmen, şant enfeksiyonunun optimal yönetimi henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle farklı merkezler arasında şant enfeksiyonu tedavi protokollerinde önemli farklılıklar olması şaşırtıcı değildir (2). Amaç şu soruyu cevaplamaktır: Hidrosefali hastalarında şant enfeksiyonu için en uygun tedavi stratejisi nedir?

Konu hakkındaki çoklu derleme ve makalelerde şant enfeksiyonunun tedavisinde ideal yönetim şekli, “*Şantın tamamen çıkarılarak EVD ile BOS drenajının sağlanması ve BOS steril olduktan sonra tekrar şant takılması*” olarak tanımlanmıştır (2-7). İntratekal antibiyotik tedavisi BOS’ da antibiyotik konsantrasyonunu yüksek tutsa da nörotoksisite gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı hâlâ tartışmalıdır. İntratekal tedavi endikasyonları iyi belirlenmemiştir. Sistemik antibiyotikten fayda görmeyen ve Gram (-) enfeksiyonlarda intratekal kullanım önerilmektedir.

Genel olarak, bu öneriyle ilgili kanıtların metodolojik kalitesi zayıf bulunmuştur.

Class III veriler baskın olmasına rağmen, 13 makalede (8-19) sunulan öneriler şant enfeksiyonunun, şantın tamamen veya kısmen çıkarılıp antibiyotik tedavisi ile desteklenmesidir,

İntratekal antibiyotik tedavisinin etkinliğini ortaya koyan çalışmaların çoğunluğu Class 3’dür. Bu çalışmalar 2 farklı grubu içermektedir; şant çıkarılmayan (8, 10-12, 18, 20) veya şantın kısmen çıkarıldığı grup (21-24). Şant çıkarılmayıp sadece intratekal antibiyotik verilip tedavinin başarılı olduğunu gösteren sadece bir klas III çalışma vardır (12). Ayrıca Bayston ve Rickwood (8), sadece

antibiyotik tedavisi uygulanan 43 hastanın 5'inde stafilokok enfeksiyonunun eradike edildiğini bildirmiştir. Şant çıkarılması ile birlikte antibiyotik tedavisi verilen hastalarda görülebilecek daha kompleks senaryolar James ve Bradley tarafından yapılan non randomize kontrollü bir çalışma (22) ve Arnell ve ark. (21), tarafından yapılan klas III bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada pozitif tedavi sonuçları elde edilmiştir. Son olarak, James ve Bradley'in (25) bir başka retrospektif vaka serisinde, sistemik ve intratekal antibiyotiklerle birlikte şantın tamamen çıkarıldığı, komplike olmayan şant enfeksiyonuna sahip hastalarda yüksek iyileşme oranları gösterilmiştir.

Kanıtta sunulan makaleler değerlendirildiğinde şantın kısmen veya tamamen çıkarılmasının birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (21-34). Bunun nedeni aynı hasta popülasyonunun kullanılması ve intratekal antibiyotik tedavisinin sonuçları etkilemesinden kaynaklanmaktadır.

#### Sonuçlar

##### Öneri

Kısmi veya tam olarak şant donanımının çıkarılması ile antibiyotik tedavisinin desteklenmesi, şant enfeksiyonu yönetiminde bir seçenektir (**Kabul edilebilir öneri, Orta derece kanıt/II**).

##### Öneri

Şant enfeksiyonunun tedavisi için şantın eksternalizasyonu veya tam olarak çıkarılmasını önermek için yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, klinik değerlendirme gereklidir (**Zayıf öneri, Düşük derece kanıt/III**).

##### Öneri

İnfekte şantın tam olarak çıkarılamadığı veya çıkarılmasından sonra tedavi bitmeden yeni şantın takılması gereken veya şant enfeksiyonuna belirli organizmaların neden olduğu hastalar için, intratekal ve sistemik antibiyotiklerin kombinasyonunu önermek için yeterli kanıt yoktur. İntratekal antibiyotik tedavisinin potansiyel nörotoksitesi rutin kullanımını sınırlandırabilir (**Zayıf öneri, Düşük derece kanıt/III**).

#### Literatürdeki Diğer Analizler

Von der Brelie ve ark. (35), yaptıkları çalışmada 92 şant enfeksiyonunu değerlendirmeye almışlardır. Bunların tamamına cerrahi uygulamışlardır. 83 tanesinin şantını tamamen çıkarmışlar ve hastalara antibiyotik tedavisi vermişlerdir. Ortalama antibiyotik kullanma süresi 14 gün olarak belirtilmiş olup 2 aylık enfeksiyon rekürrensi

%13,2, ayın sonunda ise %0 olarak belirtilmiştir. Yazının sonunda, tedavide enfekte şantın mutlaka çıkarılması gerekliliğine vurgu yapılmıştır.

Pelegrin ve ark. (36), yaptıkları çalışmada 86 şant enfeksiyonu olan hastayı değerlendirmişlerdir. Bunlardan 37 tanesinin şantını çıkarıp, BOS steril olduktan sonra ikinci kez şantı takmışlar, 24 tanesine şantı çıkarıp antibiyotik tedavisini vermiş, ancak tekrar şant takmamışlar, 19 tanesine aynı seansta şantı çıkarıp yeni şant takıp antibiyotik tedavisi vermişler ve 6 tanesine sadece antibiyotik tedavisi vermişlerdir. Sonuçta en uygun tedavinin, şantı çıkartıp BOS steril olduktan sonra ikinci şantı takmak olduğunu vurgulamışlardır.

Yakut ve ark. (37), yaptıkları çalışmada şant enfeksiyonu geçiren 290 hastayı değerlendirmişlerdir. 211 hastada şantı çıkartıp, BOS steril olduktan sonra ikinci şantı takmışlar ve 65 hastaya da şantı çıkarmadan antibiyotik tedavisi vermişlerdir. Çalışmanın sonunda BOS protein değerinin 100'ün üstünde olmasının, enfeksiyonun tekrarı için risk oluşturduğu sonucuna varmışlardır.

Simon ve ark. (38), yaptıkları çalışmada 233 enfekte şant hastasını değerlendirmişlerdir. Bunlardan 175 tanesinin şantı çıkarılıp, eksternal ventriküler drenaja alınarak antibiyotik tedavisi verilmiştir. Toplam 38 hastada reenfeksiyon saptanmıştır. Yazının sonunda enfekte şantı olup tedavi edilen hastalarda reenfeksiyon riskini en çok artıran faktörün, şantın total olarak çıkarılmayıp BOS steril olduktan sonra ikinci takılması olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında bağımsız faktör olarak hastalarda Rifampisin kullanımının şant reenfeksiyon riskini azalttığı belirtilmiştir.

Şant enfeksiyonunun tedavisinde multimodalite yaklaşım gerektiği görülmektedir. Mevcut kanıtların gözden geçirilmesi ile şant enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili şantın tam çıkarılması ile birlikte uygulanan antibiyotik tedavisinin orta düzeyde klinik kesinlikle etkili olduğu söylenebilirken, şantın kısmi olarak çıkarılması ile ilgili yeterli delil yoktur. Bunun dışında şantın çıkarılamadığı veya çıkarılsa dahi enfeksiyon tedavi edilmeden tekrar takılmak zorunda olduğu durumlarda uygulanacak intratekal tedavinin etkinliği ile ilgili kesin delil yoktur.

Ventriküler şant enfeksiyonunu tedavi etmek için belki de en iyi strateji, şant tedavisinin bu önemli komplikasyonunun önlenmesine odaklanmaktır.

2020 güncellenmesinde yeni öneri yoktur.



## ■ KAYNAKLAR

1. Tamber MS, Klimo P Jr, Mazzola CA, Flannery AM: Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. J Neurosurg Pediatr. 2014 Nov;14 Suppl 1: 60-71.
2. Whitehead WE, Kestle JR: The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. Pediatr Neurosurg 2001; 35: 205-210.
3. Anderson EJ, Yogev R: A rational approach to the management of ventricular shunt infections. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 557-558.
4. Fan-Havard P, Nahata MC: Treatment and prevention of infections of cerebrospinal fluid shunts. Clin Pharm 1987; 6: 866-880.
5. Gutiérrez-González R, Boto GR, Pérez-Zamarrón A: Cerebrospinal fluid diversion devices associated with shunting for hydrocephalus. Br J Hosp Med 1995; 53: 368-373.
7. Yogev R: Cerebrospinal fluid shunt infections: a personal view. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 113-118.
8. Bayston R, Rickwood AM: Factors involved in the antibiotic treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Z Kinderchir 1981; 34: 339-345.
9. Forrest DM, Tabara ZB, Towu E, Said AJ: Management of the colonised shunt. Z Kinderchir 1987; 42 (Suppl 1): 21-22.
10. James HE, Walsh JW, Wilson HD, Connor JD: The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. Acta Neurochir (Wien) 1981; 59: 157-166.
11. James HE, Walsh JW, Wilson HD, Connor JD, Bean JR, Tibbs PA: Prospective randomized study of therapy in cerebrospinal fluid shunt infection. Neurosurgery 1980; 7: 459-463.
12. McLaurin RL: Treatment of infected ventricular shunts. Childs Brain 1975; 1: 306-310.
13. Morrice JJ, Young DG: Bacterial colonisation of Holter valves: a ten-year survey. Dev Med Child Neurol 1974; 16 (6 Suppl 32):85-90.
14. Nicholas JL, Kamal IM, Eckstein HB: Immediate shunt replacement in the treatment of bacterial colonisation of Holter valves. Dev Med Child Neurol 1970; 12 (Suppl 22):110-113.
15. Odio C, McCracken GH Jr, Nelson JD: CSF shunt infections in pediatrics. A seven-year experience. Am J Dis Child 1984; 138: 1103-1108.
16. Schoenbaum SC, Gardner P, Shillito J: Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. J Infect Dis 1975; 131:543-552.
17. Shurtleff DB, Foltz EL, Weeks RD, Loeser J: Therapy of Staphylococcus epidermidis: infections associated with cerebrospinal fluid shunts. Pediatrics 1974; 53: 55-62.
18. Wald SL, McLaurin RL: Cerebrospinal fluid antibiotic levels during treatment of shunt infections. J Neurosurg 1980; 52: 41-46.
19. Walters BC, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP: Cerebrospinal fluid shunt infection. Influences on initial management and subsequent outcome. J Neurosurg 1984; 60: 1014-1021.
20. Sells CJ, Shurtleff DB, Loeser JD: Gram-negative cerebrospinal fluid shunt-associated infections. Pediatrics 1977; 59: 614-618.
21. Arnell K, Enblad P, Wester T, Sjölin J: Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children using systemic and intraventricular antibiotic therapy in combination with externalization of the ventricular catheter: efficacy in 34 consecutively treated infections. J Neurosurg 2007; 107 (3 Suppl):213-219.
22. James HE, Bradley JS: Management of complicated shunt infections: a clinical report. J Neurosurg Pediatr 2008; 1: 223-228.
23. Ronan A, Hogg GG, Klug GL: Cerebrospinal fluid shunt infections in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 782-786.
24. Wang KC, Lee HJ, Sung JN, Cho BK: Cerebrospinal fluid shunt infection in children: efficiency of management protocol, rate of persistent shunt colonization, and significance of 'off-antibiotics' trial. Childs Nerv Syst 1999; 15: 38-44.
25. James HE, Bradley JS: Aggressive management of shunt infection: combined intravenous and intraventricular antibiotic therapy for twelve or less days. Pediatr Neurosurg 2008; 44: 104-111.
26. James HE, Bejar R, Gluck L, Coen R, Merritt A, Mannino F, et al: Ventriculoperitoneal shunts in high risk newborns weighing under 2000 grams: a clinical report. Neurosurgery 1984; 15: 198-202.
27. Kestle JR, Garton HJ, Whitehead WE, Drake JM, Kulkarni AV, Cochrane DD, et al: Management of shunt infections: a multicenter pilot study. J Neurosurg 2006; 105 (3 Suppl):177-181.
28. Kontny U, Höfling B, Gutjahr P, Voth D, Schwarz M, Schmitt HJ: CSF shunt infections in children. Infection 1993; 21: 89-92.
29. Mancao M, Miller C, Cochrane B, Hoff C, Sauter K, Weber E: Cerebrospinal fluid shunt infections in infants and children in Mobile, Alabama. Acta Paediatr 1998; 87: 667-670.
30. Scarff TB, Nelson PB, Reigel DH: External drainage for ventricular infection following cerebrospinal fluid shunts. Childs Brain 1978; 4: 129-136.
31. Schuhmann MU, Ostrowski KR, Draper EJ, Chu JW, Ham SD, Sood S, et al: The value of C-reactive protein in the management of shunt infections. J Neurosurg 2005; 103 (3 Suppl): 223-230.
32. Shimizu T, Luciano MG, Fukuhara T: Role of endoscopic third ventriculostomy at infected cerebrospinal fluid shunt removal. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2012; 9: 320-326.
33. Stamos JK, Kaufman BA, Yogev R: Ventriculoperitoneal shunt infections with gram-negative bacteria. Neurosurgery 1993; 33: 858-862.
34. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, Kocabas E, Erman T, Alhan E, et al: Cerebrospinal fluid shunt infections in children. Pediatr Neurosurg 2005; 41: 131-136.
35. Von der Brölie C, Simon A, Gröner A, Molitor E, Simon M. Evaluation of an institutional guideline for the treatment of cerebrospinal fluid shunt-associated infections. Acta Neurochir (Wien). 2012; 154:1691-1697.

36. Pelegrín I, Lora-Tamayo J, Gómez-Junyent J, Sabé N, García-Somoza D, Gabarrós A, Ariza J, Viladrich PF, Cabellos C. Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Adults: Analysis of Risk Factors Associated With Treatment Failure. Clin Infect Dis. 2017; 64: 989-997.
37. Yakut N, Soysal A, Kepenekli Kadayıfci E, Dalgic N, Yılmaz Ciftoglu D, Karaaslan A, Akkoc G, Ocal Demir S, Cagan E, Celikboya E, Kanik A, Dagcinar A, Yilmaz A, Ozer F, Camlar M, Turel O, Bakir M. Ventriculoperitoneal shunt infections and re-infections in children: a multicentre retrospective study. Br J Neurosurg. 2018; 32: 196-200.

38. Simon TD, Kronman MP, Whitlock KB, Gove NE, Mayer-Hamblett N, Browd SR, Cochrane DD, Holubkov R, Kulkarni AV, Langley M, Limbrick DD, Luerssen TG, Oakes WJ, Riva-Cambrian J, Rozzelle C, Shannon C, Tamber M, Wellons JC, Whitehead WE, Kestle JRW. Reinfection after treatment of first cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective observational cohort study. J Neurosurg Pediatr 2018; 21: 346-358.

## ■ VENTRİKÜLER GİRİŞ NOKTASININ ETKİNLİĞİ VE POZİSYON

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “*evidence-based recommendation, guidelines, ventricular catheter, entry zone, cerebrospinal fluid, treatment, hydrocephalus*” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneri Kemp ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 9: Effect Of Ventricular Catheter Entry Point And Position*” (1) adlı çalışmadan alınmıştır. Bu yazının tercih edilme nedeni kanıt değeri düzey II olan 1 ve kanıt düzeyi III olan 4, toplamda 5 makaleyi değerlendirilerek sonuca ulaşması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

### Giriş

Şant disfonksiyonu hidrosefali hastalarında önemli bir morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. Şant başarısızlığını etkileyen bir değişken ventriküler kateterin giriş noktası ve konumudur. Ventriküle ulaşmak için kullanılan giriş deliği, hassas alandan uzak olmalıdır. Optimal hedef net olmamakla birlikte, ventriküler kateter ucunun ventrikül duvarından ve koroid pleksustan uzağa yerleştirilmesinin şant disfonksiyonunu azaltacağı ileri sürülmüştür.

Genel olarak, bu amaçla en sık kullanılan giriş noktaları frontal veya oksipito-parietaldir. Pek çok cerrah oksipital horn ve atriumu hedeflese de kateter proksimal ucu daha çok koroid pleksustan uzak olan frontal horn da sonlanır. Pek çok ventriküler kateter konumlandırılırken yardımcı cihaza ihtiyaç duyulmaz.

Mevcut literatürün ilk incelemesi, ventriküler kateter için oksipital girişin daha uzun şant sağ kalımı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tuli ve ark. (2), tarafından yayınlanan bir çalışmada, yazarlar çocuklara ilk şant yerleştirildikten sonra 0-18 yaş arasında topladıkları verileri

randomize kontrollü bir çalışma olarak sunmuşlardır. Yazarlar kateter uçlarının özelliklerini gözden geçirmiş ve proksimal uç yerleşimini frontal horn, oksipital horn, lateral ventrikül gövdesi, üçüncü ventrikül, parankim içine gömülmüş veya bilinmeyen olarak tanımlamışlardır. Yazarlar oksipital yerleşimin frontal lokasyondan daha yüksek şant sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bierbrauer ve ark. (3), tarafından yapılan bir çalışmada, kateter pozisyonunun prospektif bir analizi yapılmış posteriyora yerleştirilen şantların %70’inde revizyon gerekmezken, anteriora yerleştirilen şantların %59’unda revizyon ihtiyacı olmamıştır. Şant sağ kalımı oksipital bölgede daha fazladır. Bununla birlikte randomizasyonun iyi yapılmaması nedeni ile çalışmanın gücü zayıf kalmıştır. Sainte-Rose ve ark. (4), tarafından yapılan 1719 hastanın büyük bir retrospektif çalışması benzer bulgular göstermiştir: Proksimal uçları ventrikül atriyumunda olan kateterlerde uçları frontal horn da olan kateterlere göre daha düşük proksimal oklüzyon riski vardır. Bu farklılık daha çok ilk yerleştirmeden 1 yıl sonra ortaya çıkmıştır.

Oksipital giriş noktası kafatası ve beyin büyümesinin son kateter pozisyonu üzerindeki etkileri nedeniyle bebeklerde avantajlı olabilir (3). Nakahara ve ark. (5), bebeklik dönemine yerleştirilen şantlarda, frontal yerleşim kullanıldığında ventriküle göre büyüme ile birlikte daha yüksek derecede ventriküler kateter kısalması olduğunu göstermiştir. Bu ilk yerleştirme optimal olsa bile zaman içinde yetersiz kateter yerleşimi ile sonuçlanabilir

Bu sonuçlar Albright ve ark. (6), tarafından 1988’de yayınlanan retrospektif bir incelemeyle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, frontal giriş yerinin 1 yaşından küçük çocuklarda şant uzun ömürlülüğü açısından avantajlı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca yazarlar frontal girişin şantın optimal yerleşiminde avantajlı olduğunu ve frontal yerleşimi olan hastalardaki şantın uzun sağ kalım oranının (%70) oksipital horn girişine göre (%40) daha

yüksek olduğunu not etmişlerdir. Bu yazarların analizi pekçok vakada veri toplamanın yetersiz olması nedeni ile kusurlu bulunmuştur.

Kateterin optimal pozisyonunda kalmasının katetere BOS ile çevrili bir ortam sağladığı ve bu şekilde koroid pleksus, ependim veya glial dokulardan uzak kalarak tıkanma riskinin azaldığına inanılmaktadır (7). Tuli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2), ventriküler kateter ucunun BOS ile çevrili olduğu durumlarda şant sağkalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu değişkenin, kateter ucunun konumundan bağımsız olarak şant başarısızlığının en büyük prediktörü olduğu bulunmuştur.

Konu ile ilgili pek çok makale tespit edilmiş, incelenen sorun veya popülasyonla ilişkili olmadığı için değerlendirme dışı tutulmuştur. Farahmand ve ark. (8), erişkinlerde ventriküler kateterin giriş noktasını şant yetmezliği için bir risk faktörü olarak analiz ettiler, ancak bu çalışmada takip süresi sadece 6 aydı. Bu prospektif çalışma, sağ frontal giriş noktasının oksipital yaklaşıma göre daha avantajlı olduğunu belirtmiştir.

Başka bir çalışmada proksimal ucun endoskop yardımı ile yerleştirilmesi ele alınmış, yazarlar koroid pleksustan uzak yerleştirilen proksimal kateterlerin daha avantajlı olduğu söylemişlerdir (9). Bunlar dışında yine bazı çalışmalar değişik nedenlerle değerlendirmeden çıkarılmıştır (10-16).

## Sonuçlar

### Öneri

Oksipital veya frontal girişin birbirine üstün olduğunu belirten yeterli kanıt yoktur. Her iki giriş noktası proksimal ucun yerleştirilmesi için kullanılabilir (**Zayıf öneri, Düşük kalitede kanıt/III**).

Hangi değişkenin (giriş noktası ve/veya kateter konumu) şant sağkalımını etkilediği belirsizdir. Başka bir deyişle, frontal veya oksipital girişte nihai kateter pozisyonunu tam olarak belirlemez. Örneğin, frontal olarak yerleştirilmiş şantların çoğu frontal boynuzda bulunur, ancak bazıları ventrikül gövdesinde veya parankimde olabilir. Oksipital yerleştirme, oksipital horn, atriyum veya frontal horn'da yer alan bir kateter ile sonuçlanabilir. Hiçbir çalışmada preoperatif ventrikül konfigürasyonunun kateter giriş yerinin seçimini nasıl etkilediğini değerlendirmemiştir. Sınırlı sayıda çalışma olması nedeni ile ventriküler kateterin giriş noktası veya pozisyonu için kesin öneriler oluşturulması zordur. Hastanın ameliyat sırasındaki yaşı, ventriküler konfigürasyon, hidrosefali etiyojisi klinik karar vermede etkili olabilecek analiz

edilmesi gereken diğer faktörlerdir. Mevcut veriler giriş için kullanılacak noktanın seçiminin klinik senaryoya ve cerrahın deneyimine dayanarak alınması gerektiği tavsiyesinde bulunmaktadır. Kanıtlar, kateter ucunu CSF ile çevrelenecek ve bitişik dokulara temas etmeyecek şekilde yerleştirmeyi destekliyor görünmektedir. Çoğu zaman olduğu gibi, ek randomize kontrollü çalışmalar veya daha büyük serilerle bu bulgular desteklenmelidir.

### Literatürdeki Diğer Analizler

Whitehead ve ark. (17), yaptıkları çalışmada ventriküler kateterin giriş ve sonlanma yeri açısından yapılan 3 çalışmayı analiz etmişler, sonuçta malpozisyonlar dışında ventriküler kateter ucunun sonlandığı yerden çok giriş yerinin önemli olduğunu, frontal girişlerde proksimal ucun ventrikül duvarından ve koroid pleksusdan daha uzak kalacağı ve böylece tıkanıklıkların daha az olacağı kanatine varmışlardır. Ancak yazarlar makalede değerlendirilen çalışmalarda standart bir postoperatif takip süresinin olmaması, şant giriş yerinin seçilmesinde tercihin cerraha bırakılması, çalışmaya revizyon cerrahisi yapılan hastaların dâhil edilmemesi gibi kısıtlamaların olduğunu belirtmişlerdir.

Lind ve ark. (18), yaptığı 138 hastalık çalışmada anterior veya posterior girişimin birbirlerine istatistiksel üstünlüğü olmadığını vurgulamışlardır.

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Kemp J, Flannery AM, Tamber MS, Duhaime AC. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 9: Effect of ventricular catheter entry point and position. J Neurosurg Pediatr. 2014; 14: 72-76.
2. Tuli S, O'Hayon B, Drake J, Clarke M, Kestle J: Change in ventricular size and effect of ventricular catheter placement in pediatric patients with shunted hydrocephalus. Neurosurgery 1999; 45: 1329-1335.
3. Bierbrauer KS, Storrs BB, McLone DG, Tomita T, Dauser R: A prospective, randomized study of shunt function and infections as a function of shunt placement. Pediatr Neurosurg 1990-1991; 16: 287-291.
4. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, et al: Mechanical complications in shunts. Pediatr Neurosurg 1991-1992; 17: 2-9.
5. Nakahara K, Shimizu S, Utsuki S, Suzuki S, Oka H, Yamada M, et al: Shortening of ventricular shunt catheter associated with cranial growth: effect of the frontal and parieto-occipital access route on long-term shunt patency. Childs Nerv Syst 2009; 25: 91-94.
6. Albright AL, Haines SJ, Taylor FH: Function of parietal and frontal shunts in childhood hydrocephalus. J Neurosurg 1988; 69: 883-886.

7. Sekhar LN, Moossy J, Guthkelch AN: Malfunctioning ventriculoperitoneal shunts. Clinical and pathological features. J Neurosurg 1982; 56: 411–416.
8. Farahmand D, Hilmarsson H, Högfeldt M, Tisell M: Perioperative risk factors for short term shunt revisions in adult hydrocephalus patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1248–1253.
9. Kestle JR, Drake JM, Cochrane DD, Milner R, Walker ML, Abbott R III, et al: Lack of benefit of endoscopic ventriculoperitoneal shunt insertion: a multicenter randomized trial. J Neurosurg 2003; 98: 284–290.
10. Albright AL: Hydrocephalus shunt practice of experienced pediatric neurosurgeons. Childs Nerv Syst 2010; 26: 925–929.
11. Berry JG, Hall MA, Sharma V, Goumnerova L, Slonim AD, Shah SS: A multi-institutional, 5-year analysis of initial and multiple ventricular shunt revisions in children. Neurosurgery 2008; 62: 445–454.
12. Howard MA III, Srinivasan J, Bevering CG, Winn HR, Grady MS: A guide to placement of parietooccipital ventricular catheters. Technical note. J Neurosurg 1995; 82: 300–304.
13. Kast J, Duong D, Nowzari F, Chaddock WM, Schiff SJ: Timerelated patterns of ventricular shunt failure. Childs Nerv Syst 1994; 10: 524–528.
14. Sood S, Canady AI, Ham SD: Evaluation of shunt malfunction using shunt site reservoir. Pediatr Neurosurg 2000; 32: 180–186.
15. Steinbok P, Poskitt KJ, Cochrane DD, Kestle JR: Prevention of postshunting ventricular asymmetry by transseptal placement of ventricular catheters. A randomized study. Pediatr Neurosurg 1994; 21: 59–65.
16. Thomale UW, Hosch H, Koch A, Schulz M, Stoltenburg G, Haberl EJ, et al: Perforation holes in ventricular catheters—is less more? Childs Nerv Syst 2010; 26: 781–789.
17. Whitehead WE, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV, Wellons JC, Rozzelle CJ, Tamber MS, Limbrick DD Jr, Browd SR, Naftel RP, Shannon CN, Simon TD, Holubkov R, Illner A, Cochrane DD, Drake JM, Luerssen TG, Oakes WJ, Kestle JR; for the Hydrocephalus Clinical Research Network. Ventricular catheter entry site and not catheter tip location predicts shunt survival: a secondary analysis of 3 large pediatric hydrocephalus studies. J. Neurosurg Pediatr. 2017; 19: 157–167.
18. Lind CR, Tsai AM, Lind CJ, Law AJ Ventricular catheter placement accuracy in non-stereotactic shunt surgery for hydrocephalus. J Clin Neurosci. 2009; 16: 918–920.

## ■ PEDIATRİK HİDROSEFALİ HASTALARINDA ŞANT TAKILMASI SONRASI VENTRİKÜL BOYUTUNUN ÖLÇÜLMESİ ŞANTIN ETKİNLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDE PREDİKTİF BİR DEĞER MİDİR?

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “*evidence-based recommendation, guidelines, shunt, ventricle size, measurement, cerebrospinal fluid, effective treatment, hydrocephalus*” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Konu ile ilgili öneri Nikas ve ark.nın yaptığı “*Pediatric Hydrocephalus: Systematic Literature Review And Evidence-Based Guidelines. Part 10: Change In Ventricle Size As A Measurement Of Effective Treatment Of Hydrocephalus*” adlı çalışmadan alınmıştır (1). Bu yazının tercih edilme nedeni kanıt derecesi III düzeyinde olan 6 makaleyi değerlendirilerek sonuca ulaşması ve konu ile ilgili tek rehber olmasıdır.

### Giriş

Hidrosefali tedavisinde hangi yöntemin (endoskopyik third ventrikülostomi (ETV), şant kullanılacağı farklı etkenlere bağlıdır. Sonucun başarılı olduğunu belirlemek için klinik ve görüntüleme bulgularının korele edilmesi gerekir. Görüntüleme bulguları, ventrikül boyutu, ETV alanında flow void tespit edilmesi, periventriküler

ödem miktarıdır. Bu sistematik derlemenin amacı şu soruyu cevaplamaktır: Tedaviden sonra ventrikül boyutu, pediatrik hidrosefali hastalarında cerrahi müdahalenin etkinliği için prediktif bir değere sahip midir?

Müdahale öncesi ve sonrası ventrikül boyutu, tedavinin başarısını veya başarısızlığını değerlendirmek için kullanılan hazır bir ölçümdür. ETV sonrası ventrikül boyutundaki değişikliklere özellikle dikkat edilmiştir (2,3,4). ETV sonrası nörogelişimsel düzelme ile ETV alanında flow void saptanması başarılı müdahalenin göstergesidir (5,6,7,8). Nörogelişimsel düzelmenin infantlar ve küçük çocuklarda daha net değerlendirilmesi ve flow void tespitinin ETV yapılan hastalara özgü olması nedeni ile tedavi etkinliğini belirlemek zordur. Bu derleme tedavi etkinliğini değerlendirmede sınırlı bulgu vermesine rağmen ventrikül boyutunu esas almıştır. Ventrikül boyutu her yaş grubunda ve her tedavi modalitesinde etkinliği belirlemek için kullanılabilir.

Kulkarni ve ark. (3), ETV uygulanan ve ventrikül büyüklüğü her iki ameliyattan önce FOR (frontal ve oksipital horn oranı) kullanılarak 4 bağımsız gözlemci tarafından değerlendirilen 29 çocuktan oluşan retrospektif, gözlemsel çalışmanın preoperatif ve postoperatif sonuçlarını yayınlamıştır. Postoperatif dönemde tedavi başarısızlığı görülen olgularda (semptomların tekrarladığı veya hiç çözülmediği 8 hasta) ventrikül boyutundaki or-



talama azalma %7 ve klinik olarak başarılı olan olgularda %16 bulunmuş (21 hasta). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiş. Yazarlar, her iki hasta grubunda da ventrikül boyutunun bir miktar azalmış olduğu sonucuna varmışlar, ancak klinik olarak başarılı olgularda ventrikül boyutundaki azalma anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Yazarlar ayrıca görüntüleme sonuçlarını değerlendirerek ETV alanında flow void saptanan hastalarda tedavinin daha başarılı olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmanın en önemli eksikliği retrospektif olmasıdır. Cerrahin ölçüm yaparken önyargılı davranmış olması ve işlemin yapıldığı zamanla, ölçümün yapıldığı zaman arasındaki ölçüm kalitesi sonuçları etkileyebilir bulunmuştur.

2009 yılında yayınlanan bir başka retrospektif çalışmada, Warf ve ark. (9), miyelomeningosel ve hidrosefalisi olan bebeklerde nörokognitif fonksiyon sonuçları ile ventrikül hacmi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Çalışmada 55 hastaya ETV + koroid pleksus koterizasyonu, 19 hastaya VP şant takılması uygulanmış. 19 hastaya ise hiçbir girişim yapılmamış. Bu üç gruptaki hastaların tedavi öncesi fronto oksipital horn oranında (FOR) belirgin farklılık bulunmamış. Gruplar tedavi sonrasında nörokognitif fonksiyon sonuçları açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark tespit edilmemiş. FOR'nın nörokognitif performans ile korele olmadığı belirtilmiştir.

Chakraborty ve ark. (10), tarafından miyelomeningosel popülasyonu ile yapılan klas III tek merkezli retrospektif bir çalışma yayınlanmıştır. Bu yazarlar belirlenen katılım kriterlerini karşılayan 54 kişilik bir gruptan seçilen 28 hastayı incelemişlerdir. Hastalara şant takılmadan önce sıkı bir gözden geçirme yapan yazarlar hastaların sadece %51,9'una şant takmışlar ve yazının sonunda miyelomeningoselli hastalarda hastaların şant takılmadan önce sıkı şekilde değerlendirilmesi ile kötü sonuçlar olmadan şant gereksiniminin azalacağı belirtilmiştir.

George ve ark.'nın az sayıda denekle sınırlı bir çalışmasında yazarlar, ETV uygulanmış çoklu tanıları olan 13 hastayı değerlendirdiler (4). Yazarlar ameliyat sonrası ventriküler hacim ölçümlerinin ameliyat öncesi elde edilen ölçümlerden daha düşük, fakat hasta yaşları ve cinsiyetleri için geçerli normal değerlerinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ventrikül büyüklüğündeki değişim paterni, post operatif 3-6 aylık takiplerde başlangıçta büyük ventriküler hacme sahip olanlarda daha fazla iken; başlangıçta küçük ventriküler hacme sahip olanlarda daha az bulunmuş. Bu süreden sonra hacmin stabilize olduğu veya hafifçe düştüğü görülmüştür.

Buxton ve ark (5), Kim ve ark (11), yaptıkları çalışmalarda sadece ETV yapılan hastaları değerlendirmişlerdir. Çalışmaların sonucunda etkili hidrosefali tedavisinin ventrikül boyutu ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

### Sonuçlar

**Öneri:** Hidrosefali hastaları şant veya ETV ile tedavi edildikten sonra ventrikül hacminin ölçülmesinin, tedavinin etkinliğini gösterdiği konusunda kanıtlar yetersizdir (**Zayıf öneri, Düşük kalitede kanıt/III**).

Hidrosefali tedavisinin amacı, etkilenen bir bebeğin veya çocuğun beyindeki BOS basıncını mümkün olduğunca normale döndürmektir. Bu değişiklikleri gerçekleştirmeye yönelik şu anda elimizde olan cerrahi enstrümanlar VP şant ve ETV'dir. Kafa içi basıncı ve bunun beyin fonksiyonu üzerindeki etkisi kolayca ölçülemez. Bu nedenle tedavi etkinliğini değerlendirmenin alternatif bir yolu gereklidir. Ultrasonografi, BT ve MR görüntüleme dâhil olmak üzere bir dizi görüntüleme yöntemiyle ortaya çıkan ventriküllerin boyutu sıklıkla tedavi etkinliğinin bir ölçüsü olarak kullanılır. Çalışmaları değerlendirdiğimizde ventrikül büyüklüğü ölçümünün tedavi etkinliğini belirlemede yeterli olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ancak şu an elimizde bu değerlendirmeyi yapmak için başka bir enstrüman yoktur.

### Literatürdeki Diğer Analizler

Kanno ve ark. (12), yaptığı çalışmada normal basınçlı hidrosefali hastalarında difüzyon tensor imaging kullanarak, kullanılan şantın beyaz cevher üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve sonuçta korona radiata, sylvian fissur, lateral ventrikül de fraksyonel anizotropinin şant takılan hastalarda azaldığını belirtmişlerdir.

Mangano ve ark. (13), yaptığı çalışmada difüzyon tensor imaging kullanarak hidrosefalisi olup şant takılan 54 hasta ve 64 kontrol grubunu değerlendirmişlerdir. Hastaların preoperatif, postoperatif 3, 6, 12. aylarda değerlendirmesini yapmışlar, ventrikül boyutunun diffüzyon tensor imaging ölçümleri, nörofizyolojik skorlar ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

2020 güncellemede yeni öneri yoktur.

### ■ KAYNAKLAR

1. Nikas DC, Post AF, Choudhri AF, Mazzola CA, Mitchell L, Flannery AM; Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 10: Change in ventricle size as a measurement of effective treatment of hydrocephalus. J Neurosurg Pediatr. 2014; 14 : 77-81.

2. Cinalli G, Spennato P, Ruggiero C, Aliberti F, Zerah M, Trischitta V, et al: Intracranial pressure monitoring and lumbar puncture after endoscopic third ventriculostomy in children. *Neurosurgery* 2006; 58: 126–136.
3. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB: Imaging correlates of successful endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2000; 92: 915–919.
4. St. George E, Natarajan K, Sgouros S: Changes in ventricular volume in hydrocephalic children following successful endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2004; 20: 834–838.
5. Buxton N, Turner B, Ramli N, Vloeberghs M: Changes in third ventricular size with neuroendoscopic third ventriculostomy: a blinded study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 385–387.
6. Goumnerova LC, Frim DM: Treatment of hydrocephalus with third ventriculocisternostomy: outcome and CSF flow patterns. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27: 149–152.
7. Jack CR Jr, Kelly PJ: Stereotactic third ventriculostomy: assessment of patency with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 515–522.
8. Wilcock DJ, Jaspan T, Worthington BS, Punt J: Neuroendoscopic third ventriculostomy: evaluation with magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 1997; 52: 50–54.
9. Warf B, Ondoma S, Kulkarni A, Donnelly R, Ampeire M, Akona J, et al: Neurocognitive outcome and ventricular volume in children with myelomeningocele treated for hydrocephalus in Uganda. Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4: 564–570.
10. Chakraborty A, Crimmins D, Hayward R, Thompson D: Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 361–365.
11. Kim SK, Wang KC, Cho BK: Surgical outcome of pediatric hydrocephalus treated by endoscopic III ventriculostomy: prognostic factors and interpretation of postoperative neuroimaging. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 161–169.
12. Kanno, Saito M, Kashinoura T, Nishio Y, Iizuka O, Kikuchi H, Takagi M, Iwasaki M, Takahashi S, Mori E. A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistics study. *Fluids Barriers CNS*. 2017 Jan 30;14(1):1
13. Mangano FT, Altaye M, McKinstry RC, Shimony JS, Powell SK6, Phillips JM, Barnard H, Limbrick DD Jr, Holland SK, Jones BV, Dodd J, Simpson S, Mercer D, Rajagopal A, Bidwell S, Yuan W. Diffusion tensor imaging study of pediatric patients with congenital hydrocephalus: 1-year postsurgical outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2016; 18: 306–319.

## Miyelomeningosel İçin Öneriler

Dr. Mustafa Emre SARAÇ

Tarama yöntemi olarak Medline, Cochrane ve Embase arama motorları kullanılmış, “evidence-based recommendation, guidelines” kelimeleri ile birlikte “myelomeningocele, spina bifida, myelomeningocele risk factors, myelomeningocele treatment” anahtar kelimeleriyle arama yapılmıştır. Bulunan literatürler; bilimsel metodoloji içeren rehberler, konsensus metinleri, meta analizler ve derlemeler şeklinde sınıflandırılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda miyelomeningosel (MMC) için kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun hazırlanmış, en güncel yayın ‘Congress of Neurological Surgeons (CNS) Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele’ (2019) temel rehber olarak belirlenmiş ve kullanılmıştır (Mazzola CA, Assassi N, Baird LC, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. Neurosurgery 2019; 85: 299-301). Sonrasında güncel meta analizler, konsensus metinleri ve derlemeler de incelenmiştir. MMC yönetimi ile ilgili alt başlıklarda, seçilen rehberin önerileri belirtilmiş, kanıt bölümünde ilgili önerileri destekleyen yayınlara yer verilmiştir. Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü’ne (NIH) göre, spina bifida (SB) en yaygın vertebral füzyon defekti türüdür ve miyelomeningosel (MMC) SB’nin en ağır ve aynı zamanda en yaygın şeklidir (10). ABD’de her yıl yaklaşık 1.500 bebek spina bifida ile dünyaya gelmektedir (7). Ayrıca ABD’de şu anda SB ile yaşayan yaklaşık 166.000 kişinin olduğu tahmin edilmektedir (17). Gebe kalma ve hamilelik sırasında folik asit eksikliği nedeniyle dünya çapında gelişmekte olan ülkelerde her yıl binlerce kişi daha bu patoloji ile doğmaktadır (4,18).

MMC cerrahisi yapılan hastalardaki lezyonun boyutu, şekli, seviyesi ve serebral yapıların görünümü değişkenlik gösterir (12,14). Chiari tip II, hemen tüm MMC vakalarında görülmekte, hidrosefali yaklaşık olarak hastaların yarısına eşlik etmektedir. Ayrıca tethered kord, diastomatomyeli, skolyoz ve alt ekstremité anormallikleri eşlik eden diğer patolojilerdir. Gebelikte yetersiz beslenmeye bağlı folik asit eksikliği olan annelerin bebekleri MMC için en önemli risk grubunu oluşturur. (4, 5, 12, 14).

**Tanı önerileri;** Zamanında ve doğru tanı MMC tedavisinin planlanmasında büyük önem taşır.

### Öneriler

1. Prenatal dönemde MMC şüphesi olanlar, ilk olarak maternal ultrasonografi (US) ile değerlendirilmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**
2. Maternal US’de ek anomaliler saptandığında veya operasyon planlandığında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. **(Kanıt düzeyi düşük, Konsensus)**

### Kanıt

US ve MRG, prenatal MMC tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleridir (15).

### Tedavi Yönetimi

Birçok klinisyen ve araştırmacı, teknolojinin gelişimiyle birlikte MMC için intrauterin veya doğum öncesi onarım olasılığını ve avantajlarını savunmaktadır.

### Prenatal Tedavinin Ambulasyon Üzerine Etkisi

MMC teşhisi konulan hastalara gerekli radyolojik incelemeler yapıldıktan sonra mümkün olduğunca intrauterin dönemde MMC kapama ameliyatı yapılması, hastanın alt ekstremité motor fonksiyonları üzerinde etkili olabilir.

### Öneriler

1. Maternal ve fetal MOMS (Management of Myelomeningocele Study) kriterlerine uyan MMC hastalarına mümkün olan en kısa zamanda prenatal kapama operasyonu yapılmasının ambulasyon üzerinde kısa vadede olumlu etkisi olabilir. **(Kanıt düzeyi düşük, Orta derece öneri/II).**
2. Prenatal kapamanın ambulasyon üzerine olumlu etkisi uzun vadede bilinmemektedir. Prenatal veya postnatal kapama yapılan olgular, tethered kord gelişimi açısından dikkatlice takip edilmelidir. **(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/III).**

**Kanıt**

Prenatal dönemde MMC tamir yapılan vakalar, doğum sonrasında ameliyat edilen meningo-myeloel vakaları ile karşılaştırıldığında alt ekstremité fonksiyonlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (2, 21, 25).

Doğum öncesi MMC ameliyatları hem anne için hem de fetus için kalıcı riskler içerir. Bunlar arasında fetus ölümü, erken membran rüptürü, erken doğum ve maternal enfeksiyon sayılabilir. Doğum öncesi MMC tamiri ile geleneksel olarak doğum sonrası yapılan MMC ameliyatlarının karşılaştırmasını yapan ilk ve tek çalışma MOMS'tur (16). İnfant ve anne için riskler ve faydalar belirlendikten sonra bu ameliyatların kararı cerrahlara bırakılmalıdır. Ek olarak, MMC defektinin intrauterin tamiri birçok uzman tarafından savunulsa da bu uygulamanın uzun vadeli olumlu ve olumsuz etkileri hakkında henüz yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden yaygın uygulanan bir tedavi seçeneği değildir.

**Prenatal Tedavinin Hidrosefali Üzerine Etkisi**

Intrauterin dönemde MMC kapama ameliyatları doğum sonrası şant bağımlı hidrosefali gelişimi üzerinde etkili olabilir.

**Öneriler**

1. Maternal ve fetal MOMS kriterlerini karşılayan hastalarda, şanta bağımlı hidrosefali gelişme riskini azaltmak için, MMC defektinin prenatal onarımı önerilir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I).**

**Kanıt**

Prenatal dönemde MMC tamiri yapılan hastalarda doğumdan sonra ventriküloperitoneal şant takılma insidansının daha az olduğu gözlenmiştir. Doğumdan sonra kalıcı şant gerektiren hidrosefali gelişiminde ilgili maternal ve fetal faktörlerin yanında MMC tamir ameliyatının zamanlaması önemlidir. Yakın geçmişte yapılan çalışmalar prenatal MMC onarımının doğum sonrası şant gereksinimini azalttığını göstermiştir (1,6). Aynı şekilde takip eden daha büyük araştırmalar da bu bilgiyi desteklemiştir (21,22,23). Ayrıca SB'lı infant ve çocuklarda hidrosefali ve ventriküloomegalinin tedavisi henüz netleşmemiştir. Birtakım uzmanlar bu hastalardaki hidrosefalinin tedavisi için doğumdan hemen sonra koroid pleksus koagülasyonu ve endoskopik third ventrikülotomi (ETV) savunsa da bir kısmı da bu seçeneklerin uzun vadedeki etkinliği hakkındaki endişelerinden dolayı doğumda ventriküloperitoneal şant (VPS) yerleştirmeyi tercih etmektedir. Bir başka grup ise ventriküloperitoneal şantın olası komplikasyonlarından ötürü cerrahi dışındaki konservatif yöntemleri savunmaktadır (2,21).

**Hidrosefalisi olan MMC Hastalarında Nörobilişsel Gelişim**

Hidrosefalisi olan MMC hastalarında ventriküllerin sürekli genişlemesinin, nörobilişsel gelişim üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

**Öneri**

Günümüze kadar olan süreçte ventriküler boyut ve morfolojinin nörobilişsel gelişimi etkilediği sonucuna varmak için yeterli veri yoktur. **(Kanıt Düzeyi düşük/yok, Nötral)**

**Kanıt**

Warf ve ark.nın 2009 yılında 93 Dođu Afrikalı çocuk üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada ventrikül boyutu ile bilişsel sonlanım arasında bir bağlantı elde edilememiştir (24).

**Prenatal Tedavinin Tethered Kord Üzerine Etkisi**

Tethered kord sendromu, MMC hastalarına sıklıkla eşlik eden, ambulator disfonksiyonun yanında idrar ve gaita inkontinansına neden olan önemli bir antitedir. Prenatal MMC tamiri yapılan hastalarla doğum sonrası dönemde MMC tamiri yapılan hastalar arasında, tethered kord sendromu gelişime oranı açısından fark vardır.

**Öneri**

Intrauterin MMC tamiri yapılan hastalarda, doğum sonrası opere edilenlere göre tekrarlayan tethered kord gelişme riski artmıştır. **(Kanıt Düzeyi orta/II, Orta derece öneri).**

**Kanıt**

MMC operasyonu geçiren çocuklarda tethered kord sendromu gelişme riski açısından yapılan izlemlerde, MMC'in prenatal tamirinin postnatal tamirine oranla tekrarlayan tethered kord sendromu gelişme riskini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Farmer ve ark. 2003 yılında intrauterin kapatılan bebeklerde tethered cord sendromu gelişme riskinin doğum sonrası kapatılan bebeklere benzer veya daha yüksek olabileceğini göstermiştir (11). MOMS çalışmasından önce, 2008 yılında, prenatal tamiri yapılan 54 MMC hastası ile yapılan çalışmada tethered kord sendromunun ortalama 27 ayda %30 oranında geliştiği bildirilmiş ve tethered kord sendromu gelişen hastaların %63'ünde intradural inklüzyon kisti ile ilişkili bulunmuştur (8). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada, prenatal onarım yapılan hastalarda daha fazla inklüzyon kisti ve tethered kord sendromu görülmesine rağmen anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (2). 2008 yılında 54 MMC hastası ile yapılan çalışmanın



devamı olarak uzun süreli takiplerde, intrauterin onarım yapılan bu hastalarda tethered kord sendromuna neden olan inklüzyon kisti gelişme riskinin hafifçe artış gösterdiği belirtilmiştir (9). Tethered kord sendromu ve inklüzyon kistleri gelişimi açısından MMC onarımının zamanlamasına karar verirken diğer ilgili maternal ve fetal faktörler birlikte düşünülmelidir.

### Postnatal Dönemde Defektin Kapanması

Doğum sonrası dönemde MMC kapatıldıktan sonra postoperatif enfeksiyon, komşu nöral yapılar ve menenjit riski nedeniyle bir endişe kaynağıdır. Menenjit öyküsü olan çocuklar ince motor fonksiyonlar ve zekâda gerileme ile beraber davranış bozukluğu ile seyreden kötü entelektüel durum ile karşı karşıyadır. Ek olarak, enfeksiyon daha fazla reoperasyon gerektiren yara yeri problemlerine ve beyin omurilik sıvısı sızıntısına yol açabilir. Bu nedenle, postoperatif enfeksiyon ve neden olduğu komplikasyonları en aza indirecek cerrahi zamanlamaya ilişkin veriler oldukça yararlı olacaktır.

### Öneriler

1. MMC'lerin 48 saat içinde kapatılmasının yara enfeksiyonu riskini azalttığını doğrulamak için yeterli kanıt yoktur. (**Kanıt Düzeyi zayıf/yok, Zayıf öneri/III**).
2. Yenidoğanlarda MMC kapanması 48 saatten fazla gecikirse antibiyoterapi başlanması tavsiye edilir. (**Kanıt Düzey orta, Orta derece öneri/II**).

### Kanıt

Ne yazık ki, operasyon zamanlamasının enfeksiyon üzerine etkisi konusunda randomize kontrollü çalışmaların azlığı, uygun kılavuzların geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu muhtemelen MMC'in nadir görülmesinden ve enfeksiyon oranının bu hastalarda ortalama %7-12 gibi bir değerde seyretmesinden kaynaklanmaktadır (19). Ayrıca daha eski çalışmalar 48 saat içinde yapılan cerrahinin düşük enfeksiyon oranı ile ilişkisini değerlendirmesine rağmen operasyonun hangi zamanda yapılacağının değerlendirilmesinde yetersiz kalmışlardır (13,20). Sonuç olarak, MMC'nin 48 saat içinde kapatılmasının yara yeri enfeksiyonu ve menenjit gibi diğer komplikasyonları belirgin olarak azalttığını gösteren kesin kanıtlar görülmektedir. Bununla birlikte, MMC kapatılması 48 saatten sonraya ertelenirse, bebeği ventrikülite karşı korunmak için antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.

### ■ KAYNAKLAR

1. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998; 352(9141): 1675-1676.
2. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364(11): 993-1004.
3. Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 10-17.
4. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Public Health*. Jan 2016; 106(1): e24-34.
5. Beuriat PA, Szathmari A, Rousselle C, Sabatier I, Di Rocco F, Mottet C. Complete reversibility of the Chiari type II malformation after postnatal repair of myelomeningocele. *World Neurosurg* 2017; 108: 62-68.
6. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA*. 1999; 282(19): 1819-1825.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Data & Statistics on SpinaBifida.2018; <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html>. Accessed December 31, 2018.
8. Danzer E, Adzick NS, Rintoul NE, et al. Intradural inclusion cysts following in utero closure of myelomeningocele: clinical implications and follow-up findings. *J. Neurosurg. Pediatr*. 2008; 2(6): 406-413.
9. Danzer E, Thomas NH, Thomas A, et al. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016; 214(2): 269.e261269. e268.
10. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. About Neural Tube Defects (NTDs). 2018; <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/ntds/conditioninfo>. Accessed December 31, 2018.
11. Farmer DL, von Koch CS, Peacock WJ, et al. In utero repair of myelomeningocele: experimental pathophysiology, initial clinical experience, and outcomes. *Arch. Surg*. 2003; 138(8): 872-878.
12. Januschek E, Röhrig A, Kunze S, Fremerey C, Wiebe B, Messing-Jünger M. Myelomeningocele – a single institute analysis of the years 2007 to 2015. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1281-1287.
13. John W, Sharrard W, Zachary RB, Lorber J, Bruce AM. A Controlled Trial of Immediate and Delayed Closure of Spina Bifida Cystica. *Arch. Dis. Child*. 1963; 38(197): 18-22.
14. Juranek J. Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 23-30.
15. Maurice, P, Garel, J, Garel, C, Dhombres, F, Friszer, S, Guilbaud, L, Maisonneuve, E, Ducou Le Pointe, H, Blondiaux, E, Jouannic, J-M. New insights in cerebral findings associated with fetal myelomeningocele: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG* 2020; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16185>. 00: 1- 8.

16. Moldenhauer JS, Adzick NS. 2017. Fetal surgery for myelomeningocele: After the Management of Myelomeningocele Study (MOMS). *Semin Fetal Neonatal Med* 22(6):360–6.
17. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Spina Bifida Fact Sheet. 2018; <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/SpinaBifida-Fact-Sheet>. Accessed December 31, 2018.
18. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(12):1008-1016.
19. Schroeder HK, Nunes JC, Madeira L, Moritz JL, Walz R, Linhares MN. Postsurgical infection after myelomeningocele repair: a multivariate analysis of 60 consecutive cases. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012; 114(7): 981-985.
20. Smyth BT, Piggot J, Forsythe WI, Merrett JD. A controlled trial of immediate and delayed closure of myelomeningocele. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1974; 56(2): 297-304.
21. Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, et al. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr. Neurosurg.* 1999; 31(4): 183-188.
22. Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP, Cohen BM, Johnson M, Adzick NS. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 2003; 38(1): 27-33.
23. Tulipan N, Wellons JC, 3rd, Thom EA, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2015; 16(6): 613-620.
24. Warf B, Ondoma S, Kulkarni A, et al. Neurocognitive outcome and ventricular volume in children with myelomeningocele treated for hydrocephalus in Uganda. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2009; 4(6): 564-570.
25. Zamlynski J, Olejek A, Koszutski T, et al. Comparison of prenatal and postnatal treatments of spina bifida in Poland-a non-randomized, single-center study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(14): 1409-1417.

#### Kanıt düzeyi Kanıt tipi

|     |                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia  | Randomize kontrol çalışmalarının homojenize meta analizi                                                                 |
| Ib  | En azından bir adet randomize kontrol çalışması                                                                          |
| IIa | En azından bir adet iyi dizayn edilmiş randomize olmayan kontrollü çalışma                                               |
| IIb | En azından bir adet iyi dizayn edilmiş deneysel çalışma                                                                  |
| III | En azından bir adet deneysel olmayan tanımlayıcı çalışma (karşılaştırma çalışması, korelasyon çalışması, vaka sunumları) |
| IV  | Uzman komitesi raporları, görüşleri ve/veya saygın yazarların deneyimleri                                                |

#### neri derecelerinin sınıflandırılması

##### neri düzeyi öneri tipi

|    |                                                  |
|----|--------------------------------------------------|
| A  | Güçlü neri (Güçlü kanıtlara dayanan)            |
| B  | neri (Orta dereceli kanıtlara dayanan)          |
| C1 | Dikkate alınmaya değer (Zayıf kanıtlara dayanan) |
| C2 | Nötral (Destekleyen ya da reddeden kanıt yok)    |
| D  | nerilmez (Destekleyen kanıt yok)                |

# Kraniosinostoz Tanısı Olan Hastaların Bakımı İçin Öneriler

Dr. İsmail İŞTEMEN

## ■ GİRİŞ

Bebeklerde ve çocuklarda başın şekil bozuklukları çeşitli sebeplerle görülebilir. Bu hastaların tanısını koymak, patolojiyi tespit etmek, tedavilerini ve rehabilitasyonunu düzenlemek önemlidir. Şekil bozuklukları sinositoza bağlı veya sinositoz olmadan da olabilir. Tanı koyarken fizik muayene ve radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Sadece kask kullanılarak, yatış pozisyonu değiştirilerek veya fizik tedavi ile düzelebildiği gibi cerrahi tedavi de gerekebilir (1,2). Hastaların tanı ve tedavisinde farklı yaklaşımlar önerilebilmektedir.

## ■ YÖNTEM

Cochrane ve Pubmed üzerinden konuyla ilgili tarama yapıldı. Taramada “Craniosynostosis, Craniosynostosis management, Syndromic craniosynostosis, skull deformities, Craniofasial abnormality”, ile birlikte: “Guidelines, Evidence based recommendations, Systematic review, Meta analysis” anahtar kelimeleri tarandı. İlk değerlendirme sonucu kraniosinostoz olan hastalar için hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun aşağıda belirtilen tek rehber tespit edilmiştir.

1. Mathijssen IM. Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. J Craiofac Surg. 2015 Sep;26(6):1735-807

Günümüzden, önerilerin yapıldığı tarihten 5 yıl öncesine kadar olan süreçteki yayınlar değerlendirildi. 614 adet makale saptandı, ancak bunlar içerisinde AGREE, PRISMA, GRADE yöntemleri ile yapılan çalışmalar olmasına dikkat edilerek makaleler arasında eleme yapıldı. 18 makale değerlendirildi. Rehberlerde verilen öneriler, son dönem literatür verileri eşliğinde tekrar değerlendirildi. Konu ile ilgili rehber önerileri paylaşılırken yazılı metinlere sadık kalındı, değişiklik yapılmadı.

## ■ TANI ve YÖNLENDİRME

### Temel Sorular

1. Birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında tanı konulmasını nasıl uygun hâle getiririz?
2. Yönlendirme nasıl organize edilmelidir?
3. Üçüncü basamak sağlık kurumlarında hangi ek tanısal uygulamalar uygulanmalıdır?

## Öneriler 1: Birinci ve İkinci Basamak Sağlık Kurumlarında Tanı Konulması ile İlgili Öneriler

**Öneri 1.1:** Kafasında şekil bozukluğu ile gelen çocukların tanınması etkili olmalıdır ve hızlı şekilde uygun uzmana yönlendirilmelidir (**Konsensus, Kanıt düzeyi düşük**) (3).

**Öneri 1.2:** Kraniosinostoz sıklıkla zor tanınır. 90’lı yıllarda karyola ölümlerini önlemek için supin pozisyonda uyku önerildiğinden beri artan pozisyonel şekil bozukluklarının artışıyla beraber tanı daha da karmaşık hâle gelmiştir (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (4).

**Öneri 1.3:** Kraniosinostoz, nonsinotik oksipital plagiosefaliden klinik öykü ve muayene ile ayırt edilebilir (**Zayıf öneri/ Kanıt düzeyi düşük/III**) (3).

**Öneri 1.4:** Birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarında bilgisayar destekli, kolayca erişilebilir fizik muayene bulguları ve hasta takip sistemleri olması, bakım kalitesini artırır (**Zayıf öneri/Kanıt düzeyi düşük/III**) (5)

Başında şekil bozukluğu ile başvuran bebeklerde ve çocuklarda tanı konulması için fizik muayene önemlidir ve sıklıkla yeterlidir. 2013 yılında yayınlanan kanıt derecesi düzey III makalede, 1228 olguda, pediatrik nöroşirürji alanında tecrübeli hemşireler tarafından muayene edilerek yeterli ve güvenli biçimde tanı konulduğu bildirilmiştir (6).

## Öneriler 2: Yönlendirme Nasıl Organize Edilmelidir?

**Öneri 2.1:** Tedavinin gecikmesini ve komplikasyon gelişmesini önlemede erken tanı ve erken uzmana yönlendirme önemlidir (**Zayıf öneri/Kanıt düzeyi düşük/III**) (4).

**Öneri 2.2:** Pediatrist veya diğer birinci ikinci basamak hekimleri tarafından yapılacak ek görüntüleme tetkikleri, uzmana yönlendirmeyi geciktireceğinden dolayı önerilmez (**Zayıf öneri/Kanıt düzeyi düşük/III**) (4).

## Öneriler 3: Üçüncü Basamak Sağlık Kurumlarında Hangi Ek Tanısal Uygulamalar Uygulanmalıdır?

**Öneri 3.1:** Röntgen görüntüleme kraniosinostozda ilk tercih olmalıdır (**Konsensus/Kanıt düzeyi düşük/III**) (7).

**Öneri 3.2:** Şüphenin devam etmesi hâlinde üç boyutlu tomografi önerilir (**Konsensus/Kanıt düzeyi düşük/III**) (8).

**Öneri 3.3:** Ultrason alternatif tanı araçları arasında ilk seçenek olmalıdır (**Zayıf öneri/Kanıt düzeyi düşük/III**) (9).

Ancak 2019 yılında Sertorio ve ark. 35 hastalık deneyimlerini sunmuşlar ve ultrasonografiyi ucuz, hızlı ve radyasyona maruz kalınmadığından dolayı ilk seçenek tercih olarak bildirmişlerdir (10). Linz ve ark. da 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında röntgen ve ultrasonografinin yeterli olduğu yönünde sonuç bildirmişlerdir (11).

## ■ GENETİK TANI

### Öneriler 4: Hangi Durumlarda Genetik Tanıya Başvurmalıyız?

**Öneri 4.1:** Apert, Crouzon ve Pfeiffer sendromlarına, FGFR2 gen mutasyonunun yol açtığı gösterilmiştir. Akantozis nigrikansı olan Crouzon hastalarında ise FGFR3 gen mutasyonu vardır (**Kanıt düzeyi yüksek/I**) (12).

**Öneri 4.2:** Saethre Chotzen sendromuna, TWIST1 genindeki mutasyonlar ve silmelerin neden olduğu gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/I**) (13).

**Öneri 4.3:** Muenke sendromunun FGFR3'teki P250R mutasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/I**) (14).

**Öneri 4.4:** Kraniofrontonasal displazinin, het EFNB1 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (**Kanıt düzeyi yüksek/I**) (15).

**Öneri 4.5:** Nonsendromik trigonofefali ve skafoselalide hemen hemen hiçbir genetik anormallik bulunmaması muhtemeldir. DNA testi, sagittal sütürün veya metopik sütürün kraniosinostozunun yanında pozitif aile öyküsü durumunda veya diğer doğum kusurları olan hastalarda önerilir (**Orta derece öneri, Kanıt düzeyi orta/II**) (16).

**Öneri 4.6:** FGFR2, FGFR3 ve TWIST1 mutasyonlarının neredeyse sadece koronal sütürlerin kraniosinostozisi olan hastalarda tespit edildiğine dair göstergeler vardır (**Kanıt düzeyi orta/II**) (16).

**Öneri 4.7:** FGFR2 gen mutasyonu ile ailesel skafoselali arasında ilişki olduğuna dair göstergeler vardır (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (17).

**Öneri 4.7:** Sendromik trigonosefali veya kompleks sınıflandırılmayan kraniosinostoz olan hastalarda ek tanısal çalışmaların, etiyolojiyi saptamada rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (18).

## ■ PERİOPERATİF BAKIM

### Öneriler 5: Kraniosinostoz Hastalarında Uygun ve Güvenli Perioperatif Bakım İçin Hangi Organizasyon Koşulları Minimum Düzeyde Bulunmalıdır?

**Öneri 5.1:** Postoperatif ilk 24 saatte oluşan ağrıların yeterli şekilde tedavisi için parasetamol yeterlidir (**Güçlü öneri, Kanıt düzeyi yüksek/I**) (19).

**Öneri 5.2:** Bazı preoperatif önlemler (eritropoietin artı demir preparatı, kan otolog transfüzyon için örnek-leme) hem kan kaybını hem de kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır (**Orta derece öneri, Kanıt düzeyi orta/II**) (20).

**Öneri 5.3:** Kraniofasial sendromlar, pansinositoz, 18 aydan küçük yaş ve ameliyat süresinin yüksek olması, masif kan kaybını beraberinde getiren durumlardır (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (21).

**Öneri 5.4:** Perioperatif stratejilerden hiçbirisi (cilt infiltrasyonu, anti-Trendelenburg pozisyonu, hemodilüsyon ve antifibrinolitik) kanamayı azaltmak ve/veya homolog kan kullanımını önlemek veya azaltmak için tatmin edici etkiler göstermemiştir (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (22).

## ■ NONSENDROMİK KRANİOSİNOSTOZDA CERRAHİ TEDAVİ

### Öneriler 6: Genel Olarak Cerrahi Prensipler Neler Olmalıdır?

**Öneri 6.1:** Cerrahi müdahalenin kafa içi basınç artışı engellediği, kozmetik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (**Orta derece öneri, Kanıt düzeyi orta/II**) (23).

**Öneri 6.2:** Cerrahi bir yaşından sonra yapılmışsa, kafa içi basıncı riski artmış görülebilir (**Kanıt düzeyi orta/II**) (23).

**Öneri 6.3:** Bazı hafif kraniosinostoz tiplerinde, örneğin bitemporal daralma olmadan metopik sütürün muayenesi sırasında elle tutulur kemik sırtı varlığında veya sagittal sütürün pariyetal sinostozisinde cerrahi tedavi endikasyonu yoktur (**Zayıf öneri, Kanıt derecesi düşük/III**) (24).



**Öneri 6.4:** Erken ancak sınırlı cerrahilerden sonra, geç fakat geniş düzeltme yapılan cerrahilerde, nöks etme olasılığı daha düşüktür (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (25).

**Öneri 6.5:** Sadece sinotik sütürün alınması yetersiz cerrahi sonuçlar doğurmaktadır (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (26).

**Öneri 6.6:** Değişik cerrahi teknikler arasında (strip çıkarım ve kask, genişletilmiş strip çıkarım ve tümüyle kranial remodeling) kafa içi basıncı ve morfolojik sonuçlar açısından fark yoktur, ancak cerrahi süre ve kan kaybı açısından fark vardır (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (27).

**Öneri 6.7:** Genişletilmiş strip çıkarım daima yeterli kafa içi hacim artışı sağlamaz (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (28).

**Öneri 6.8:** Sadece sinotik sütürün alınması, orbital deformitesi olan hastalarda yeterli sonuç vermez (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (29).

**Öneri 6.9:** Çok küçük bebeklerde, mini plak ve vida kullanılması, bunların kafa içi migrasyonuna yol açabilir (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (30).

## ■ SENDROMİK KRANİOSİNOSTOZDA CERRAHİ TEDAVİ: KRANİAL GENİŞLETME

**Öneriler 7: Hangi Tip Kranial Genişletme Operasyonu, Hangi Zamanda, Değişik Tiplerde Sendromik Kraniosinostozislerin İlk Tedavisi Olarak Gösterilmektedir**

**Öneri 7.1:** Posterior dekompresyon, Apert, Crouzon/Pfeiffer sendromlarında ilk seçenek olmalıdır. Çünkü monoblok çıkarım veya Lefort III tekniğine kıyasla düşüktür. Saethre Chotzen ve Muenke sendromlarında, frontoorbital ilerletme, kranial kubbe genişlemesi için ilk tercih olan girişimdir. Çünkü bu profili düzeltir ve üstüne monoblok veya Lefort III cerrahileri eklemeye gerek kalmaz (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (31).

**Öneri 7.2:** Monoblok ilerletme ciddi exorbitizm ve ciddi obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda yeterli sonuçlar sağlar (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (32).

**Öneri 7.3:** Sendromik kraniosinostozu olan hastalarda ilk 1 yıl içinde genişletici cerrahi tedavi yapılması, mental açıdan daha iyi sonuçlar vermektedir (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (8).

## ■ Kafa İçi Basınç Artışı

**Öneriler 8: Çeşitli Tiplerdeki Kraniosinostozlarda Kafa İçi Basınç Değişimi Cerrahi Öncesi ve Sonrasında Nasıldır, Zamanında Tespit Etmek İçin Hangi Takipler Yapılmalıdır ve Nasıl Tedavi Edebiliriz?**

**Öneri 8.1:** Non-sendromik kraniosinostozis hastalarında preoperatif artmış kafa içi basıncı prevalansı skafoselali için %12 (%5-%24 aralığında), trigonosefali için %9 (%0-%33 aralığında), bilateral koronal plagiosefali için %10 (%0-%22 aralığında) ve bilateral koronal sütür sinositozu için %37 (%31-%50 aralığında) bulunmuştur (**Kanıt düzeyi orta/II**) (23,28).

**Öneri 8.2:** Sendromik Kraniosinostozis hastalarında preoperatif artmış kafa içi basıncı prevalansı, Apert sendromu için %40-%50, Crouzon ve Pfeiffer için %50-%70, Saethre-Chotzen için %35-%45, Kompleks Kraniosinostozis için %50-%80 aralığında bulunmuş, Muenke Sendromunda saptanmamıştır (**Kanıt düzeyi orta/II**) (33).

**Öneri 8.3:** Klinik semptomlar ve radyolojik bulgular kafa içi basıncı için güvenilir tanı araçlarıdır. Fontanel şişkinliği ve papil ödemi önemli kanıtlardır, ancak yoklukları kafa içi basıncının düşük olduğunu göstermez (**Kanıt düzeyi orta/II**) (34).

**Öneri 8.4:** İnvaziv kafa içi basınç ölçümü tanıda altın standarttır ancak komplikasyonları nedeni ile rutin olarak kullanılmaz. Bazal ölçüm sonucu (12 saat uyku sonrası) 15 mmHg üzerinde ise ve/veya 20 dakika içinde 3 kez 35 mmHg üzerine çıkarsa artmış kafa içi basıncı tanısı koyulur (**Zayıf öneri, Kanıt düzeyi düşük/III**) (34).

**Öneri 8.5:** Nonsendromik kraniosinostozisi olan hastalarda, ilk kranial genişletme operasyonundan sonra düşük oranda kafa içi basınç artışı gelişme riski vardır, bu da vizyonun düşmesine neden olabilir (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (28).

**Öneri 8.6:** VEP, funduskopi sonrasında kafa içi basıncı değerlendirmesinde ek monitörizasyon sağlar (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (35).

## ■ HİDROSEFALİ

**Öneriler 9: Kraniosinostozlu Hastalarda Hidrosefalinin Sıklığı, Nedenleri, Sonuçları Nelerdir, Hangi Yöntemler Zamanında Tanı Koydurur, Tedavi Ne Zaman Gereklidir ve Uygun Tedavi Ne Olmalıdır?**

**Öneri 9.1:** Ventrikülomegali insidansı Crouzon-Pfeiffer'de %30-%70 ve Apert sendromunda %40-%90 arasındadır, ancak ilerleyici şekilde artan kafa içi basıncı ile olan ventrikülomegali, Crouzon-Pfeiffer sendromunda Apert sendromunda olduğundan daha sık görülür. (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (36).

**Öneri 9.2:** Hidrosefali muhtemelen bozulmuş venöz drenaj ve Chiari I malformasyonu ile seyreden çok küçük bir posterior kranial fossa nedeni ile sıvı emilimindeki bozulma sonucu oluşur (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (36).

**Öneri 9.3:** Prensip olarak şant takılması, kranial genişleme ameliyatlarına karşıt durum sergiler (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (37)

**Öneri 9.4:** Chiari I malformasyonu oranı, Crouzon-Pfeiffer sendromunda %70, Apert sendromunda oldukça düşüktür (**Kanıt düzeyi orta/II**) (38).

**Öneri 9.5:** Chiari I malformasyonu sendromik hastalarda sıklıkla asemptomatiktir ve Manyetik Resonans Görüntüleme ile saptanır (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (38).

**Öneri 9.7:** Asemptomatik Chiari I malformasyonunun cerrahi tedavisinin kanıtlanmış veya etkili olmadığı, komplikasyon riski ile ilişkili olabileceğine dair göstergeler vardır (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (40).

## ■ BİLİŞSEL ve DAVRANIŞSAL FONKSİYONLAR

**Öneriler 10: Kraniosinostozu Olan Hastalarda Bilişsel ve Davranışsal Bozukluklar Ne Sıklıktadır, Muhtemel Risk Faktörleri Nelerdir, Saptanmasında ve Tedavi ve Takibinde Hangi Değerlendirmeler Yapılmalıdır?**

**Öneri 10.1:** Nonsendromik kraniosinostozda bilişsel yetersizlikler görülmez, IQ 70'in üzerindedir (**Kanıt düzeyi orta/II**) (41).

**Öneri 10.2:** Skafoselali olan 3 yaş ve üzeri çocuklarda, konuşma ile ilgili problem olma riski artmıştır. Normal popülasyonda bu risk %6 iken, bu çocuklarda %37 düzeyindedir (**Kanıt düzeyi orta/II**) (42).

**Öneri 10.3:** Nonsendromik gençlerde hafıza ve tepki baskılanması, normal kontrol grubuna göre daha belirgindir. (**Kanıt düzeyi orta/II**) (43).

**Öneri 10.4:** Skafoselali ve non sendromik trigonosefali olan çocuklarda IQ 85 üzerindeyse, davranış bozukluğu için yüksek risk beklenmez (**Kanıt düzeyi orta/II**) (44).

**Öneri 10.5:** Entellektüel kapasitesi düşük olan çocuklarda, davranış bozukluğu görülme riski yüksektir (**Kanıt düzeyi orta/II**) (45).

**Öneri 10.6:** Sendromik sinositozlu hastalarda malformasyonun ciddiyeti, beyin anormalliklerinin varlığı veya yokluğu, doğumdaki IQ, sosyoekonomik durum, cinsiyet, ameliyat sırasındaki yaş, ameliyat olup, olmaması ile bilişsel işlemler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (**Kanıt düzeyi orta/II**) (46-47).

**Öneri 10.7:** Apert sendromu olan çocuklarda entellektüel gerilik olması olasılığı yüksektir (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (48).

**Öneri 10.8:** Apert sendromu olan çocuklarda konuşmada gerilik olması olasılığı yüksektir (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (49).

**Öneri 10.9:** Crouzon, Muenke ve Saethre-Chotzen sendromu olan çocuklarda entellektüel gerilik olması olasılığı yüksektir (**Kanıt düzeyi düşük/III**) (50).

**Öneri 10.10:** Sendromik trigonosefali olan ve IQ 70 altında olan hastalarda entellektüel kapasitede bozukluk olma riski artmıştır (**Kanıt düzeyi orta/II**) (44).

## ■ KAYNAKLAR

1. Abbott AH, Netherway DJ, Moore MH, et al. Computer tomography determined intracranial volume of infants with deformational plagiocephaly: a useful "normal"? J Craniofac Surg. 1998; 9(6):493-503.
2. Bruner TW, David LR, Gage HD, Argenta LC. Objective outcome analysis of softshell helmet therapy in the treatment of deformational plagiocephaly. J Craniofac Surg. 2004; 15(4):643-650.
3. Bredero-Boelhouwer H, Treharne LJ, Mathijssen IMJ. A triage system for referrals of pediatric skull deformities. J Craniofac Surg 2009; 20:242-245
4. White N, Warner RM, Noons P, et al. Changing referral patterns to a designated craniofacial centre over a four-year period. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010; 63:921-925
5. Grol R. Between evidence-based practice and total quality management: the implementation of cost-effective care. Int J Qual Health Care 2000; 12:297-304
6. Kuang AA, Bergquist C, Crupi L, Oliverio M, Selden NR. Effectiveness and safety of independent pediatric nurse practitioners in evaluating plagiocephaly. Plastic and reconstructive surgery. 2013;132(2):414-418.
7. Ridgeway EB, Weininger HL. Skull deformities. Pediatr Clin North Am 2004;51: 359-387
8. Mathijssen IMJ, Arnaud E. Benchmarking for craniosynostosis. J Craniofac Surg 2007; 18:436-442
9. Simanovsky N, Hiller N, Koplewitz B, et al. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. Eur Radiol 2009; 19:687-692

10. Sertorio F, Pacetti M, Schiaffino S, Secci F, Cama A, Consales A, Magnano GM. Ultrasonography as first line imaging for the diagnosis of positional plagiocephaly: our experience and literature review. *Minerva Pediatr*. 2019 Mar 21. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05424-0. [Epub ahead of print]
11. David DJ, Menard RM. Occipital plagiocephaly. *Br. J. Plast. Surg.* 2000;53(5):367-377.
12. Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, et al. Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII-IgIII linker of FGFR2. *Human Molec Genet* 1997; 6:137-143
13. Chun K, Teebi AS, Jung JH, et al. Genetic analysis of patients with the Saethre-Chotzen phenotype. *Am J Med Genet* 2002;110: 136-143
14. Kress W, Schropp C, Lieb G, et al. Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006;14: 39-48
15. Wallis D, Lacbawan F, Jain M, et al. Additional EFNB1 mutations in craniofrontonasal syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2008- 2012
16. Wilkie AO, Bochukova EG, Hansen RM, et al. Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1941-1949
17. McGillivray G, Savarirayan R, Cox TC, et al. Familial scaphocephaly syndrome caused by a novel mutation in the FGFR2 tyrosine kinase domain. *J Med Genet* 2005;42: 656-662
18. Shimojima K, Yamamoto T. Investigation of the candidate region for trigonocephaly in a patient with monosomy 9p syndrome using array- CGH. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1076-1080
19. Prins SA, Van Dijk M, Van Leeuwen P, et al. Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth* 2008;18: 582-592
20. Meneghini L, Zadra N, Aneloni V, et al. Erythropoietin therapy and acute preoperative normovolaemic haemodilution in infants undergoing craniosynostosis surgery. *Paediatr Anaesth* 2003;13: 392-396
21. White N, Marcus R, Dover S, et al. Predictors of blood loss in frontoorbital advancement and remodeling. *J Craniofac Surg* 2009;20: 378- 381
22. Di Rocco C, Tamburrini G, Pietrini D. Blood sparing in craniosynostosis surgery. *Semin Pediatr Neurol* 2004;11: 278-287
23. Mathijssen I, Arnaud E, Lajeunie E, et al. Postoperative cognitive outcome for synostotic frontal plagiocephaly. *J Neurosurg* 2006;105: 16-20
24. Van Veelen-Vincent MLC, Mathijssen IMJ, Arnaud E. Non-syndromic craniosynostosis. In Lumenta CB, Di Rocco C, Haase J, Mooij B JJA, eds. Chapter 7.2.1 Neurosurgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010:501-521. ISBN 978-3-540-79564-3.
25. Fearon JA, Ruotolo RA, Kolar JC. Single sutural craniosynostoses: surgical outcomes and long-term growth. *Plast Reconstr Surg* 2009;123: 635-642
26. Selber J, Reid RR, Gershman B, et al. Evolution of operative techniques for the treatment of single-suture metopic synostosis. *Ann Plast Surg* 2007;59: 6-13
27. Lauritzen CG, Davis C, Ivarsson A, et al. The evolving role of springs in craniofacial surgery: the first 100 clinical cases. *Plast Reconstr Surg* 2008;121: 545-554
28. Florisson JMG, Van Veelen MLC, Bannink N, et al. Papilledema in isolated single suture craniosynostosis: prevalence and predictive factors. *J Craniofac Surg* 2010;21: 20-24
29. Stelnicki E, Heger I, Brooks CJ, et al. Endoscopic release of unicoronal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2009;20: 93-97
30. Persing JA, Posnick J, Magge S, et al. Cranial plate and screw fixation in infancy: an assessment of risk. *J Craniofac Surg* 1996;4: 267-270
31. De Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;83: 1635-1641
32. Fitzgerald O'Connor EJ, Marucci DD, Jeelani NO, et al. Ocular advancement in monobloc distraction. *Plast Reconstr Surg* 2009;123: 1570-1577
33. Bannink N, Joosten KF, van Veelen ML, et al. Papilledema in patients with Apert, Crouzon, and Pfeiffer syndrome: prevalence, efficacy of treatment, and risk factors. *J Craniofac Surg* 2008;19: 121-127
34. Woods RH, Ul-Haq E, Wilkie AOM, et al. Reoperation for intracranial hypertension in TWIST1-confirmed Saethre-Chotzen syndrome: a 15- year review. *Plast Reconstr Surg* 2009;123: 1801-1810
35. Liasis A, Nischal KK, Walters B, et al. Monitoring visual function in children with syndromic craniosynostosis: a comparison of 3 methods. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1119-1126
36. Collmann H, Sorensen N, Krauss J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2005;21: 902-912
37. Renier D, Arnaud E, Marchac D. [Craniosynostosis: functional and morphologic postoperative results]. *Neurochirurgie* 2006;52: 302-310
38. Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C, et al. Chiari malformation in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 2005;21: 889-901
39. Al-Otibi M, Jea A, Kulkarni AV. Detection of important venous collaterals by computed tomography venogram in multisutural synostosis. *J Neurosurg* 2007;107: 508-510
40. Martinez-Perez D, Vander Woude DL, Barnes PD, et al. Jugular foramen stenosis in Crouzon syndrome. *Pediatr Neurosurg* 1996;25: 252-255
41. Boltshauser E, Ludwig S, Dietrich F, et al. Sagittal craniosynostosis: cognitive development, behaviour, and quality of life in unoperated children. *Neuropediatr* 2003;34: 293-300
42. Shipster C, Hearst D, Somerville A, et al. Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. *Dev Med Child Neurol* 2003;45: 34-43
43. Toth K, Collett B, Kapp-Simon KA, et al. Memory and response inhibition in young children with single-suture craniosynostosis. *Child Neuropsychol* 2007;26: 1-14

44. Van der Vlugt JJ, Van der Meulen JJ, Creemers HE, et al. The risk of psychopathology in children with craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2009;124: 2054–2060
45. Dekker MC, Koot HM, Van der Ende J, et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43: 1087–1098
46. Starr JR, Kapp-Simon KA, Cloonan YK, et al. Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: comparison with controls. *J Neurosurg* 2007;107: 103–110
47. Kapp-Simon, Speltz ML, Cunningham ML, et al. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst* 2007;23: 269–281
48. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, et al. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1996; 85: 66–72 277.
49. Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, et al. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord* 2002;37: 325–343
50. Flapper WJ, Anderson PJ, Roberts RM, et al. Intellectual outcomes following protocol management in Crouzon, Pfeiffer, and Muenke syndromes. *J Craniofac Surg* 2009;20: 1252–1255



# Pozisyonel Plagiosefali Hastaları İçin Öneriler

Dr. İsmail İŞTEMEN

## ■ GİRİŞ

Pozisyonel plagiosefali bebeklerde ve çocuklarda zaman zaman ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda tanı koymak ve tedaviyi düzenlemek önemlidir. Tanı koyarken fizik muayene ve radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Sadece kask kullanılarak, yatış pozisyonu değiştirilerek veya fizik tedavi ile düzelebildiği gibi cerrahi tedavi de gerekebilir (1,2). Pozisyonel plagiosefalisi olan hastalarda farklı yaklaşımlar önerilebilmektedir.

## ■ YÖNTEM

Cochrane ve Pub med üzerinden konuyla ilgili tarama yapıldı. Taramada 'evidence based recommendation', 'guidelines' kelimeleri ile birlikte 'Positional Plagiosefali', 'Plagiosefali' anahtar kelimeleri tarandı. Günümüzden, önerinin yapıldığı tarihten 5 yıl öncesine kadar olan süreçteki yayınlar değerlendirildi. 758 adet makale saptandı, ancak bunlar içerisinde AGREE, PRISMA, GRADE yöntemleri ile yapılan çalışmalar olmasına dikkat edilerek makaleler arasında eleme yapıldı. Pozisyonel plagiosefali ile ilgili kanıta dayalı tıp ilkelerine uygun olarak hazırlanmış aşağıda belirtilen rehberler seçildi.

1. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Diagnosis of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Imaging (17)
2. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Role of Cranial Molding Orthosis (Helmet) Therapy for Patients With Positional Plagiocephaly (28)
3. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Management of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Repositioning (29)
4. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Physical Therapy (30)

Rehberler dışında son yıllarda bu rehberlerin önerilerine katkıda bulunabilecek 26 makale daha çalışmaya alınmıştır.

Konular ile ilgili rehberlerin önerileri paylaşılrken yazılı metinlere sadık kalınmış, değişiklik yapılmamıştır.

## 1. Pozisyonel Plagiosefali Hastalarında Görüntülemenin Yeri

**Öneri 1.1:** Plagiosefali tanısı koyarken klinik muayene bulguları yeterlidir, muayenenin belirsiz kaldığı durumlarda görüntüleme kullanılması önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/zayıf öneri/III**).

**Öneri 1.2:** Fizik muayenenin belirsiz olduğu durumlarda şüpheli sütür için röntgen ve ultrasonografi önerilir (**Orta derece öneri, Kanıt düzeyi orta/II**).

**Öneri 1.3:** Sinostozu olmayan plagiosefali hastalarında, fizik muayenenin belirsiz olduğu durumlarda beyin tomografisi veya stereofotogrametri önerilmektedir (**Kanıt düzeyi düşük/zayıf öneri/III**).

**Öneri 1.4:** Röntgen ve ultrasonografi tetkiklerinin yetersiz olduğu hastalarda beyin tomografisi kesin tanı konulması için önerilir (**Kanıt düzeyi düşük/zayıf öneri/III**).

Başında şekil bozukluğu ile başvuran bebeklerde ve çocuklarda tanı konulması için fizik muayene önemlidir ve sıklıkla yeterlidir. 2013 yılında yayınlanan kanıt derecesi düzey III makalede 1228 olguda, pediatrik nöroşirürji alanında tecrübeli hemşireler tarafından muayene edilerek yeterli ve güvenli biçimde tanı konulduğunu bildirilmiştir (3). Fizik muayenenin yetersiz kaldığı durumlarda röntgen ve ultrasonografi kullanılmalıdır. Yayınlanan iki farklı düzey II çalışmada ultrasonografi ile sütürde sinostozu saptamada, sırası ile %95,7 ve %100 spesifite, %71,4 ve %89 sensitivite bildirilmiştir (4,5). Birçok çalışmada röntgen ve ultrasonografinin yeterli olduğu yönünde sonuç bildirilmiştir (6-9). 2019 yılında Sertorio ve arkadaşları 35 hastalık deneyimlerini sunmuşlardır ve ultrasonografi ucuz, hızlı ve radyasyon maruziyeti olmadığından dolayı ilk seçenek tercih olarak bildirmişlerdir (10). Birçok kanıt derecesi düzey III çalışmada tomografinin tanı koymada oldukça başarılı olduğu ancak radyasyona maruziyetin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (8,11-15) Tomografinin diğer yöntemler yetersiz kalırsa kullanılması önerilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ile ilgili fazla yayın yoktur. 2018 yılında Kuusela L. ve arkadaşlarının

makalesinde başvuran 408 hastanın 15'inde görüntüleme ihtiyacı bildirilmiştir. Bu hastalarda radyasyondan kaçınmak için black-bone manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Bu tekniğin hem sütürleri gösterdiği hem de beyin gelişimi hakkında daha fazla bilgi verdiği bildirilmiştir (16). Ancak 2016'da yayınlanan rehberde manyetik rezonans görüntülemenin plagiosefali tanısında kabul görmüş yeri olmadığı bildirilmiştir (17).

## **2. Pozisyonel Plagiosefali Hastalarında Kranial Ortez (Kask) Kullanımının Rolü**

**Öneri 2.1:** Orta ila şiddetli derecede plagiosefalisi olan hastalarda fizik tedavi ve/veya repozisyon tedavisi sonrası kask tedavisi önerilmektedir (**Orta derece öneri/II**).

**Öneri 2.2:** Orta ila şiddetli derecede plagiosefalisi olan ve ilerlemiş yaşta başvuran hastalarda kask tedavisi önerilir (**Orta derece öneri/II**).

Steinberg J.P. ve arkadaşlarının çalışmasında konservatif yöntemler uygulanan 4378 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 997'sine kask tedavisi uygulanmıştır. Birinci basamak tedavi olarak kask tedavisi alan hastaların yüzde 94,4'ünde ve konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda kask tedavisi alan bebeklerin yüzde 96,1'inde tam düzeltme sağlanmıştır. Kask tedavisinin başarısızlığı ise uyum sorunu ve uygun olmayan yaş olarak bildirilmiştir (18).

Van Wijk R.M. ve arkadaşlarının 2014 yılında sonuçlarını bildirdikleri randomize kontrollü çalışmada 42 hastaya kask tedavisi uygulanmış, 42 hasta ise doğal seyrine bırakılmıştır. Bu çalışma bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmadır. 8., 12. ve 24. aylarda yapılan ölçümler ile hastalar değerlendirilmiştir. İki grup arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlarla orta ila şiddetli kafatası deformasyonu olan sağlıklı bebekler için standart bir tedavi olarak kask kullanılması önerilmemiştir (19).

William C. Gump ve arkadaşları Pubmed üzerinden 23 yıllık süreyi dâhil ettikleri derleme çalışmasında kask tedavisinin komplikasyonlarını araştırmışlardır. Genel olarak literatürde %1 ve daha az oranda komplikasyon bildirilmiştir. Ancak hiç risk olmadığı anlamı çıkarılamaması gerektiği bildirilmiştir. En sık bildirilen komplikasyon cilt lezyonları ve yüzeysel enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir. İyi hijyenin önemli olduğu bildirilmiştir (20).

Amanda B ve arkadaşları tarafından 2000-2011 yılları arasını kapsayan bilimsel derleme yazısında, en iyi düzelmenin ortalama 3 ayda olduğu bildirilmiştir. Kask tedavisinin önemli bir zararının olmadığını belirtmiştir.

Tedavinin 6 aylıkken başlarsa daha etkili olacağını, sadece uyurken kullanılan kaskların, gün içinde 20-23 saat boyunca takılan kasklara göre daha düşük oranda iyileşme gösterdiği bildirilmiştir (21).

## **3. Pozisyonel Plagiosefali Hastalarında Repozisyon ile Tedavi**

**Öneri 3.1:** Repozisyon ile tedavi etkili bir tedavi seçeneğidir. Fizik tedavi repozisyona göre daha üstün bir yöntemdir (**Güçlü öneri/I**).

**Öneri 3.2:** Kask tedavisi repozisyona göre daha üstün bir tedavi yöntemidir (**Orta derece öneri/II**).

Van Vlimmeren ve arkadaşları, 65 hastayla yaptıkları kontrollü randomize çalışmada hastaları iki grupta incelemişler ve fizik tedavi uygulanan grupta repozisyon eğitimi verilen gruba göre daha fazla düzelme saptamışlardır (22). Wilbrand ve arkadaşları 50 hasta üzerinde iki grupta yastıkla pozisyon vererek ve fizyoterapi uygulayarak tedavi uygulamışlardır. Komplikasyon açısından fark saptamamışlar ve benzer iyileşme sağlanmıştır. Fakat fizyoterapiyi daha güvenilir olarak bildirilmiştir (23). Amerikan Pediatri Akademisi bebek ölümlerinin önlenmesi adına yatakta bu yastıklar gibi yumuşak ürünler önermemektedir (24). Loveday ve ark. repozisyonla tedavi edilen 45 bebeği, kask kullanılarak tedavi edilen 29 bebek ile kıyasladıkları randomize kontrollü çalışmada gruplar arasında benzer sonuçlar elde etmişlerdir (25). Vles ve ark. kask kullanılan 66 hasta ile repozisyonla tedavi uygulanan 39 hastayı karşılaştırdıklarında kask kullanılan grubun daha çabuk ve fazla düzeldiğini bildirmişlerdir (26). Mulliken ve ark. kontrollü prospektif olarak yaptıkları çalışmada, kask kullanılan 36 hastada repozisyon uygulanan 17 hastaya göre aynı sürede daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir (11).

## **4. Pozisyonel Plagiosefali Hastalarında Fizyoterapinin Rolü**

**Öneri 4.1:** 7 hafta ve daha büyük bebeklerde infantil pozisyonel plagiosefali prevalansını azaltmak için tek başına repozisyon eğitimin üzerine, fizik tedavi önerilmektedir (**Güçlü öneri/I**).

**Öneri 4.2:** Pozisyonel plagiosefali hastalarında fizik tedavi etkilidir. Bebeklerde güvenli uyku için Amerikan Pediatri Akademisinin de kullanılmamasını önerdiği yastıkla repozisyon tedavisine üstündür ve güvenlidir (**Orta derece öneri/II**).

Plagiosefali hastalarında fizyoterapi ile ilgili uygun çalışma sayısı azdır. Van Vlimmeren ve arkadaşları, 65 hastayla yaptıkları kontrollü randomize çalışmada has-

talari iki grupta incelemişler ve 7 haftalık civarındaki bebeklerde fizik tedavi uygulanan grupta repozisyon eğitimi verilen gruba göre daha fazla düzelme saptamışlardır. Ancak literatürde 7 haftadan büyük veya küçük çocuklarda sonuçlar olmadığından her yaş için genelleme yapılabilir mi açık değildir (22). Wilbrand ve arkadaşları 50 hasta üzerinde iki grupta yastıkla pozisyon vererek ve fizyoterapi uygulayarak tedavi uygulamışlardır. Komplikasyon açısından fark saptamamışlar ve benzer iyileşme sağlanmıştır. Fakat fizyoterapiyi daha güvenilir olarak bildirilmiştir (23). Van Wijk ve ark. yaşları 2-4 ay arasında değişen 657 bebeği fizyoterapi ile tedavi etmişler ve yetersiz sonuç alınan %44,6 oranında hasta bildirmişlerdir. Bunun sebebinin, başlangıçta ailenin uyumsuzluğu, başlangıç deformitesinin ciddi derecede olması ve tedaviye 3 ayıktan sonra başlanması olduğunu bildirmişlerdir (19).

## ■ KAYNAKLAR

- Abbott AH, Netherway DJ, Moore MH, et al. Computer tomography determined intracranial volume of infants with deformational plagiocephaly: a useful "normal"? *J Craniofac Surg.* 1998; 9(6):493-503.
- Bruner TW, David LR, Gage HD, Argenta LC. Objective outcome analysis of softshell helmet therapy in the treatment of deformational plagiocephaly. *J Craniofac Surg.* 2004; 15(4):643-650.
- Kuang AA, Bergquist C, Crupi L, Oliverio M, Selden NR. Effectiveness and safety of independent pediatric nurse practitioners in evaluating plagiocephaly. *Plastic and reconstructive surgery.* 2013; 132(2):414-418.
- Krimmel M, Will B, Wolff M, et al. Value of high-resolution ultrasound in the differential diagnosis of scaphocephaly and occipital plagiocephaly. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2012; 41(7):797-800.
- Sze RW, Parisi MT, Sidhu M, et al. Ultrasound screening of the lambdoid suture in the child with posterior plagiocephaly. *Pediatric radiology.* 2003; 33(9):630-636.
- Linz C, Collmann H, Meyer-Marcotty P, et al. Occipital plagiocephaly: unilateral lambdoid synostosis versus positional plagiocephaly. *Arch Dis Child.* 2015;100(2):152-157.
- O'Broin ES, Allcutt D, Earley MJ. Posterior plagiocephaly: proactive conservative management. *Br. J. Plast. Surg.* 1999; 52(1):18-23.
- Pollack IF, Losken HW, Fasick P. Diagnosis and management of posterior plagiocephaly. *Pediatrics.* 1997; 99(2):180-185.
- David DJ, Menard RM. Occipital plagiocephaly. *Br. J. Plast. Surg.* 2000;53(5):367-377.
- Sertorio F, Pacetti M, Schiaffino S, Secci F, Cama A, Consales A, Magnano GM. Ultrasonography as first line imaging for the diagnosis of positional plagiocephaly: our experience and literature review. *Minerva Pediatr.* 2019 Mar 21. doi:10.23736/S0026-4946.19.05424-0.
- Mulliken JB, Vander Woude DL, Hansen M, LaBrie RA, Scott RM. Analysis of posterior plagiocephaly: deformational versus synostotic. *Plastic and reconstructive surgery.* 1999;103(2):371-380.
- Schweitzer T, Bohm H, Meyer-Marcotty P, Collmann H, Ernestus RI, Krauss J. Avoiding CT scans in children with single-suture craniosynostosis. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2012;28(7):1077-1082.
- Lo LJ, Marsh JL, Pilgram TK, Vannier MW. Plagiocephaly: differential diagnosis based on endocranial morphology. *Plastic and reconstructive surgery.* 1996;97(2):282-291.
- Vu HL, Panchal J, Parker EE, Levine NS, Francel P. The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *The Journal of craniofacial surgery.* 2001;12(6):527-532.
- Captier G, Leboucq N, Bigorre M, et al. Plagiocephaly: morphometry of skull base asymmetry. *Surgical and radiologic anatomy: SRA.* 2003;25(3-4):226-233.
- Kuusela L, Hukki A, Branstack N, Autti T, Leikola J, Saariko A: Use of black-bone MRI in the diagnosis of the patients with posterior plagiocephaly. Doi: 10.1007/s00381-018-3783-0. Epub 2018 Mar 29.
- Mazzola C, Baird LC, Bauer DF, Beier A, Durham S, Klimo P Jr, Lin AY, McClung Smith C, Mitchell L, Nikas D, Tamber MS, Tyagi R, Flannery AM. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Diagnosis of Patients with Positional Plagiocephaly: The Role of Imaging. *Neurosurgery.* 2016 Nov;79(5): E625-E626.
- Steinberg JP, Rawlani R, Humphries LS, Rawlani V, Vicari FA: Effectiveness of conservative therapy and helmet therapy for positional cranial deformation. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):833-42.
- Van Wijk RM, van Vlimmeren LA, Groothuis-Oudshoorn CG, Van der Ploeg CP, Ijzerman MJ, Boere-Boonekamp MM: Helmet therapy in infants with positional skull deformation: randomised controlled trial. *BMJ* 2014 May 1;348: g2741.
- William C. Gump, m.D., Ian S. Mutchnick, m.D., m.S., and Thomas M. Moriarty, m.D., ph.D. Complications associated with molding helmet therapy for positional plagiocephaly: a review *Neurosurg Focus* 2013; 35 (4): E3.
- Amanda B. Kack Flannery, MS, RN, CNP, Wendy S. Looman, PhD, RN, CNP, & Kristin Kemper, MS, RN, CNP: Evidence-based care of the child with deformational plagiocephaly, part II: management. *J Pediatr Health Care.* 2012 Sep-Oct; 26(5):320-31.
- Van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, L'Hoir MP, Helden PJ, Engelbert RH. Effect of pediatric physical therapy on deformational plagiocephaly in children with positional preference: a randomized controlled trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2008;162(8):712-718.
- Wilbrand JF, Seidl M, Wilbrand M, et al. A prospective randomized trial on preventative methods for positional head deformity: physiotherapy versus a positioning pillow. *The Journal of pediatrics.* 2013;162(6):1216-1221.

24. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleeprelated infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011;128(5): e1341-e1367.
25. Loveday BP, de Chalain TB. Active counterpositioning or orthotic device to treat positional plagiocephaly? *The Journal of craniofacial surgery*. 2001;12(4):308-313.
26. Vles JS, Colla C, Weber JW, Beuls E, Wilmink J, Kingma H. Helmet versus nonhelmet treatment in nonsynostotic positional posterior plagiocephaly. *The Journal of craniofacial surgery*. 2000;11(6):572-574.
27. van Wijk RM, Pelsma M, Groothuis-Oudshoorn CG, MJ IJ, van Vlimmeren LA, Boere-Boonekamp MM. Response to pediatric physical therapy in infants with positional preference and skull deformation. *Phys. Ther*. 2014;94(9):1262-1271
28. Tamber MS, Nikas D, Beier A, Baird LC, Bauer DF, Durham S, Klimo P Jr, Lin AY, Mazzola C, McClung-Smith C, Mitchell L, Tyagi R, Flannery AM. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Role of Cranial Molding Orthosis (Helmet) Therapy for Patients With Positional Plagiocephaly. *Neurosurgery*. 2016 Nov;79(5): E632-E633
29. Klimo P Jr, Lingo PR, Baird LC, Bauer DF, Beier A, Durham S, Lin AY, McClung-Smith C, Mitchell L, Nikas D, Tamber MS, Tyagi R, Mazzola C, Flannery AM. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Management of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Repositioning. *Neurosurgery*. 2016 Nov;79(5): E627-E629
30. Baird LC, Klimo P Jr, Flannery AM, Bauer DF, Beier A, Durham S, Lin AY, McClung-Smith C, Mitchell L, Nikas D, Tamber MS, Tyagi R, Mazzola C. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Positional Plagiocephaly: The Role of Physical Therapy. *Neurosurgery*. 2016 Nov;79(5): E630-E631



## Çocukluk Çağı Beyin ve Spinal Kord Tümörleri

Dr. Vedat AÇIK, Dr. Emre BİLGİN, Dr. Ali İhsan ÖKTEN

Konu ile ilgili taramalarda ortaya konulmuş belirgin bir rehber bulunamamıştır. Fakat günlük nöroşirurji pratiğinde sık karşılaşılan bir konu olması nedeni ile Amerikan National Cancer Institute (NCI) tarafından pediatrik serebral ve spinal kord tümörlerinin yönetimi ile ilgili hazırlanan Physican Data Query (PDQ) kullanılarak bu eksiklik kapatılmak istenmiştir (1). Buradaki bilgiler sistemik bir rehber veya öneri olmayıp, üyeleri için konsensusa dayalı bilgileri içeren derleme tarzındadır.

Son yıllarda kanser tedavisi ile ilgili gelişmeler yaşam süresini artırmıştır. Pediatrik hastalar aynı zamanda gelişim çağında olduklarından yapılan tedavilerin uzun dönem etkileri mutlaka değerlendirilmelidir. Primer beyin tümörleri çocukluk çağında en sık görülen solid tümörlerdir. Tümörün histolojisi önemlidir, ancak yerleşim yeri ve yayılım derecesi, prognozu etkileyen faktörlerdir. Son zamanlarda yapılan sınıflamalarda immünohistokimyasal analizler ve sitogenetik bulgular ön plana çıkmıştır (2).

Tümörler kabaca supratentorial, infratentorial, parasellar ve spinal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Spinal tümörler %1-2 oranında görülür ve primer serebral tümörlerle arasında fark yoktur.

### ■ İNFRATENTORİAL TÜMÖRLER

1. Serebellar Astrositoma: En sık pilositik, daha az oranda diffüz, nadiren anaplastik astrositom veya glioblastoma
2. Medulloblastoma: Klasik, desmoplastik, anaplastik, large cell.
3. Ependimoma: Papiller, clear cell, tanystic, anaplastik
4. Beyin Sapı Gliomaları: Diffüz ortahat gliomalar, Servikomeduller gliomalar, Tektal gliomalar, Ekzofitik gliomalar, Pilositik astrositomalar
5. Atipik teratoid / rhabdoid tümörler
6. Koroid pleksus tümörleri (papilloma, karsinoma)

### ■ SUPRATENTORİAL TÜMÖRLER

1. Düşük evreli serebral hemisferik astrositomalar (Evre 1 Pilositik Astrositom, Evre 2 Diffuz Astrositom

2. Yüksek evreli veya malign tümörler: Anaplastik Astrositoma, Glioblastoma Multiforme
3. Oligodendrogliomalar: Düşük evreli, Anaplastik ve miks oligoastrositomalar
4. Nöronal ve miks nöronal+glial tümörler: Ganglioglioma, desmoplastik infantil astrositoma, disembriyoblastik nöroepiteliyal tümörler, papiller glionöronal tümörler.
5. Subependimal dev hücreli tümörler, Pleomorfik xantostrositomalar
6. Embriyonal tümörler: Nöroblastomalar, gangli-nöroblastomalar
7. Atipik teratoid, rhabdoid tümörler
8. Ependimomlar: Papillom, clear cell, tanystik, anaplastik
9. Menenjiomalar: Tipik, atipik, anaplastik veya malign menenjioma
10. Koroid pleksus tümörleri: Papillomalar, karsinomalar, atipik koroid pleksus tümörleri
11. Pineal bölge tümörleri: Pineositoma, pineoblastoma, germ hücreli tümör
12. Metastaz

### ■ PARASELLAR TÜMÖRLER

1. Kraniofarangioma
2. Diensefalik astrositoma: Talamik, hipotalamik astrositomalar
3. Germ hücreli tümörler: Germinomalar

### ■ SPİNAL KORD TÜMÖRLERİ

1. Düşük dereceli astrositoma: Pilositik, diffüz astrositoma
2. Yüksek dereceli astrositoma: Anaplastik astrositoma ve glioblastoma
3. Gangliogliomalar
4. Ependimomalar

Çocukluk çağı beyin tümörlerinin pek çoğunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Uygun tedavi, doğru tanı konulduğunda ve doğru evreleme yapıldığında gerçekleştirilebilir. Primer beyin veya omurilik tümörlü çocuklarda optimal sonuçlar için, nöroşirürji, nöropatoloji, radyasyon onkolojisi, pediatrik onkoloji, nöro-onkoloji, nöroloji, rehabilitasyon, nöroradyoloji alanlarında uzmanlaşmış ekiplerin koordineli çabası gereklidir. Uzun vadede sonuçların daha iyi olması için psikoloji ve endokrinoloji desteğine gereksinim olabilir.

Çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde belirgin bir modalite yoktur. Tedavi verilirken çocukların gelişim çağında olduğu asla unutulmamalıdır. Hastalara verilen radyoterapinin büyümeleri üzerine negatif etkileri olabilir. Verilen kemoterapi ile radyoterapinin ötelenebilmesi ihtimali araştırılmaktadır (3). Tedaviler neticesinde yaşam süresinin uzaması sekonder tümörlerin ortaya çıkma oranını artırmıştır.

## ■ ASTROSİTOMALAR

Astrositomalar çocukluk çağında en sık görülen gliyal tümörlerdir. Tümörün yerleşim yeri, boyutu, büyüme hızı, çocuğun yaşı hastaların kliniğini ve yaşam süresini etkilemektedir. Örneğin diensefalik yerleşimli bir tümör görme bozukluğu, gelişememe, makrosefali ile gelebilir (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında yaptığı yeni sınıflamada bazı moleküler bulgular değerlendirmeye alınmıştır (2).

## Yeni Tanı Almış Düşük Grade Astrositomalarında Tedavi

### 1. Gözlem

Rastlantısal saptanan veya Nörofibromatozis (NF) tip 1 ile birlikte seyreden asemptomatik kitlelerde takip önerilebilir (5,6). Optik gliomalar da NF-1'le birlikte olsun veya olmasın spontan regresyon bildirilmiştir (7,8).

### 2. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon çocukluk çağı düşük grade astrositomlarda primer tedavidir (8,9,10). Serebellar lezyonlar %90-95 oranında komplet veya komplete yakın rezeksiyon edilir. Optik sinire yerleşik gliomalarda ise total rezeksiyon küratif olmasına rağmen körlükle sonuçlanır. Literatür taramasında ardışık olmayan ve total mortalite odaklı vaka serilerinde; orta hat yerleşimli kitlelerde (hipotalamus, thalamus, beyin sapı, spinal kord) uzun süreli kontrol için total rezeksiyon önerilmiştir (11,12,13). Ardışık olmayan ve sağ kalım odaklı vaka serilerinde infiltratif yapıda ve derin yerleşimli tümörlerde sadece biyopsi önerilmiştir (14). Düşük evreli kitlelerde rezeksiyon miktarının tayini için ilk 48 saatte alınan kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleri değerlidir. Sağ kalım odaklı yapılan vaka serilerinde ilk 3-6 ayda yapılan MR görüntülemelerinin etkinliğinin kesin olmadığı belirtilmiştir.

| TİP                                     | WHO GRADE         |
|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Diffüz astrositik tümörler</b>       |                   |
| -Diffüz astrositom IDH mutant           | II                |
| -Anaplastik astrositoma IDH mutant      | III               |
| -Glioblastoma, IDH -Wild tip            | IV                |
| -Glioblastoma, IDH mutant               | IV                |
| -Diffüz ortahat gliomalar H3K27M mutant | IV                |
| <b>Diğer astrositik tümörler</b>        |                   |
| -Pilositik astrositom                   | I                 |
| -Pilomiksoid astrositom                 | Grade kesin değil |
| -Pleomorfik xantoastrositom             | II                |
| -Anaplastik pleomorfik xantoastrositom  | III               |
| -Subependimal giant cell astrositom     | I                 |
| <b>Diğer Gliomalar</b>                  |                   |
| -Anjiyosentrik glioma                   | I                 |
| -Koroid gliomalar                       | II                |
| -Astroblastomalar                       | Grade kesin değil |

Çocuk onkoloji grubu tarafından yapılan bir çalışmada ameliyat edilen 518 düşük dereceli astrositom hastasında 8 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %78 ve toplam sağ kalım oranı %96 olarak bulunmuştur (10). Aynı çalışmada serebellar veya serebral astrositomlarda, orta hat veya kiazmatik gliomalara göre; pilositik astrositomlar da non pilositik olanlara göre; total rezeksiyon yapılanlarda, rezidü bırakılanlara göre yaşam süresinin daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada <1 yaş çocuklarda yaşam süresi daha düşük bulunmuştur (17).

Hayat kalitesi odaklı ardışık olmayan vaka serilerinde sadece ameliyatla tedavi edilen düşük dereceli glioma hastalarının tam ölçekli ortalama IQ'ları normal popülasyona yakın bulunmuştur. Bununla birlikte, bu hastalarda uzun vadeli tıbbi, psikolojik ve eğitimsel eksiklikler olabileceği vurgulanmıştır (18,19,20).

### 3. Adjuvant Tedavi

Total rezeke edilen düşük dereceli astrositomalarda nüks görülmediği sürece adjuvant tedavi gerekmez. Adjuvant tedavi nüks eden veya rezidü kalan hastalarda uygulanır. Seçenek olarak farklı yöntemler izlenebilir.

- A. Gözlem: Tümör rezeksiyonu sonrası büyüme hızının düşük olacağı düşünülen hastalarda uygulanabilir. Gross total rezeksiyondan daha az tümörü çıkarılıp 5-8 yıl progresyon olmadan takip edilen vakalar bildirilmiştir (10).
- B. Radyoterapi: Radyoterapi progresif ilerleme septanana kadar bekletilmeli ve kemoterapi kullanılarak olabildiğince geciktirilmelidir (22). Non randomize kontrollü çalışmalarda kiazmatik gliomalar da verilen radyoterapinin endokrinolojik ve entellektüel bozukluklar serebrovasküler hasarlanmaları içeren bazı sorunlara neden olabileceği vurgulanmıştır (23,24). Ayrıca NF-1 hastaların verilen radyoterapiye bağlı nörotoksik etkilere daha fazla duyarlı olduğu ve radyoterapiye bağlı sekonder tümörlerin daha çok geliştiği çalışmalarda gösterilmiştir (25).
- C. Sekonder cerrahi: Radyoterapiye alternatif olarak kullanılabilir ancak etkililiği konusunda kesin veriler yoktur.
- D. Kemoterapi: Kemoterapi pek çok hastada radyoterapi ihtiyacını geciktirmek amacıyla kullanılmıştır. Özellikle optik gliomlarda ve hipotalamik gliomalarda tümörün küçülmesini sağlamıştır (26). Carboplatine, Vincristine, Thioguanine, Procarbazine, Lomustine, Temozolamide gibi ajanlar kullanılabilir.

### Tekrarlayan Düşük Evreli Astrositomalarda Tedavi

Hastaların tedavisini planlamada yaş, tümör lokalizasyonu, önceki tedaviler önemlidir. Multifokal yayılımlar görülse de genellikle primer lokalizasyonda nüks görülür. Rekürrensler genelde düşük evrelidir. Nüksün teyidi bazen mümkün olmayabilir. Bu durumlarda cerrahi rezeksiyon veya biyopsi gerekebilir. Cerrahi girişim gereksinimi başlangıç tümör tipi, ilk tedaviden nükse kadar geçen süre, klinik gidiş göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

1. **İkinci cerrahi:** Sadece cerrahi ile tedavi edilen düşük evreli astrositomalarda ikinci cerrahi düşünülmelidir (27).
2. **Radyoterapi:** Primer tedavi veya nüks tedavisinde radyoterapi kullanımı prensipleri aynıdır. Daha önce hiç radyasyon uygulanmadıysa lokal radyoterapi düşünülebilir. Ancak kemoterapi kullanımı daha önceliklidir (28,29).
3. **Kemoterapi:** Nüks alanı daha önce rezeke edilemeyen bir yerde ise kemoterapi düşünülebilir. Daha önce radyoterapi ve cerrahi tedavi yapılan hastalarda kemoterapi dikkate alınmalıdır. Kemoterapi uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilir (30). Vinblastine ve Temazolamide tek başına veya Temozolamide Vincristine ve Carboplatinle kombine kullanılabilir.
4. **Kemoterapi ile veya Kemoterapi Olmaksızın Hedefe Yönelik Tedavi:** Antitümör aktivitesi kesinleşmiş olan Bevacizumab'ın İrinotekan ile kombinasyonunun bazı vakalarda klinik düzelme veya görmede iyileşme sağladığı belirtilmiştir (31).

### Yüksek Evreli Astrositomalarda Tedavi

Yüksek dereceli astrositomaların tedavisi multidisipliner takım çalışması gerektirir. Bu tedavinin deneyimli ellerde yapılması gereklidir.

### Yeni Tanı Almış Yüksek Evreli Astrositomalarda Tedavi

Yüksek evreli astrositomların pediatrik yaşlardaki prognozu erişkin yaşda görülenlere göre daha iyidir. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına veya kombine kullanılabilir.

#### 1. Cerrahi

Total rezeksiyon iyi prognoz ile ilişkilidir. Cerrahi kemoterapi ve radyoterapi ile kombine tedavi edilen hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %19±3, sağ kalım

oranı ise %40 olarak bildirilmiştir (32). Mortalite bazı nonrandomize kontrollü çalışmalarda multi ajan kemo-terapi ve radyoterapi alan hastalarda semptomsuz sağ kalım %13 iken, total rezeksiyon yapılanlarda bu oran %48 olarak bulunmuştur (33).

## 2. Radyoterapi

Radyoterapi tümör lojuna rutin olarak uygulanmaktadır. Buna rağmen sağ kalım oranları düşüktür. Ardışık olmayan mortalite bazı çalışmalarda primeri spinal kord tümörü olan veya orta hat talamik yüksek dereceli kitlelerde sağ kalım kötü olduğu ve tedaviye mutlaka radyoterapi eklenmesi gerektiği belirtilmiştir (34-37).

## 3. Kemoterapi

Yapılan bir çalışmada radyoterapi ile birlikte kemoterapi alan glioblastomalı hastalardaki yaşam süresi sadece radyoterapi alanlara göre daha iyi bulunmuştur (38). Aynı zamanda subtotal rezeksiyon yapılan ve O-6 metilguanin DNA metil transferaz overekspresyonuna sahip glioblastomalı hastalarda Lomustine ek olarak Temozolamide verilmesinin çıkış skorlarını iyileştirdiği bir çalışmada gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada izositrat dehidrogenaz (IDH) 1 mutasyonu olanlarda 1 yıllık survey %100 iken, IDH 1 wild tipte bu oran %80 olarak bulunmuştur (40). Tüm bu bulgular tümörün moleküler yapısının önemine dikkat çekmiştir. İleri yaş çocuklarda kemoterapi radyoterapi ihtiyacını ortadan kaldırabilir veya kullanım zamanını geciktirebilir (41,42).

## Yüksek Evreli Astrositomalarda Tedavi

Yüksek evreli astrositomalı çocuklarda rekürrens genelde üç yılın sonunda olur. Daha çok primer tümör sahasında veya bazen başka bir santral sinir sistemi alanında görülebilir. Sistemik yayılım nadirdir. Nüksün teyidi için biyopsi veya cerrahi tedavi gerekebilir. Cerrahi kök hücre transplantasyonu ile birlikte kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler nüks hastalarda kullanılabilir.

Cerrahi tedavinin gerekliliği ilk tümör tipi, ilk tedavi ile nüks arasında geçen süre, nüksün yeri, taze tümör dokusuna olan gereksinim göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. İlk tedaviden fayda görmeyen hastalar ikinci tedaviden fayda görebilir. Ardışık olmayan mortalite bazı çalışmalarda özellikle hastalarda kemik iliği ablasyonu sağlayacak yüksek doz kemoterapinin kök hücre nakli ile birlikte verilmesinin rekürrens tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (43,44).

## Çocukluk Çağı Beyin Sapı Kitleleri

Beyin sapı kitlelerini de içeren primer beyin tümörleri çocukluk çağının sık görülen solid tümörleridir. İm-

münohistokimyasal analizler ve moleküler çalışmalar tümörün davranışı ve tedaviye cevabını değerlendirmede önemli hâle gelmiştir. Beyin sapı glial tümörleri terim olarak pons, mesensefalon, medulla oblongatayı tutan glial orijinli kitleleri tanımlamaktadır. Genelde iki farklı histolojik yapı görülür.

- Diffüz İntrinsik Pontine Glioma (DIPG)
- Beyin sapı boyunca uzanan Piloitik Astrositoma

DIPG beyin sapı kitlelerinin yaklaşık %75-80'ini oluşturur, kalan kısmı fokal pilositik astrositomalardır. Genelde 5-10 yaşlarda saptanır. Hastalar genellikle hidrocefali, ataksi, hemiparazi, kranial sinir tutulumu ile başvururlar. DIPG'da yaşam süresi yaklaşık 1 yıldır ancak %10 oranında 2 yıl ve üzeri olabilir. Astrositomlar için 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %90'dır (45). Genellikle klinik bulgular ve görüntüleme ile tanı konulur. DIPG olmayan hastalarda veya pontine kitlelerde biyopsi veya rezeksiyon yapılarak histolojik tanı konulabilir. Nörofibromatozis NF-1 hastaları beyin sapı gliomu gelişmesi açısından risk altındadır.

Beyin sapı gliomalarının çoğu astrositik tümörlerdir ve genellikle tectuma yerleşikler. Prognozları iyidir. DIPG'ların patolojisi ise çoğunlukla anaplastik astrositomadır (WHO Grade 3), ancak diffüz astrositoma (Grade 2) veya glioblastoma (Grade 4) olabilir (46,47).

DIPG'nın yaklaşık %4'ünde tanı 3 yaş altında konulur. Bunlarda 2 yıllık yaşam oranı %28 iken 3-10 yaş arası %8 ve 10 yaş üstü çocuklarda %14 olarak bulunmuştur. Bu durum farklı yaş gruplarında tümörün biyolojik karakterinin farklı olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (48,49). NF 1 hastalarında prognoz diğerlerine nazaran daha iyidir. Semptom süresinin uzun olması iyi prognoz ile ilişkilidir. Semptom süresi 6 aydan kısa olan hastalarda 2 yıllık yaşam süresi %7 iken, 24 ay ve daha uzun olanlarda %29 olarak bulunmuştur (47).

## Yeni Tanı Almış DIPG'da Tedavi

Mortalite odaklı nonrandomize ve ardışık olmayan çalışmalarda yeni tanı almış DIPG hastalarının tedavisinde etkisi ispatlanmış tek yöntem radyoterapidir (50-54). Radyoterapiye (RT) eklenen kemoterapinin (KT) veya immünoterapinin tedavide etkili olmadığı vurgulanmıştır (55). RT'de 54-60 Gy radyasyon lokal olarak verilir. Hastaların %90'ı RT'ye rağmen 18 ay içerisinde ölür (56). Yüksek doz RT yaşam süresini uzatmak açısından etkili değildir. RT'nin terapötik etkisini artırmak için değişik radyosensitizatörler kullanan çalışmalar yapılmış ancak belirgin etkisi gösterilememiştir (57,58).



**Yeni Tanı Almış Fokal Beyin Sapı Kitlesinde Tedavi**

1. **Cerrahi Tedavi:** Maksimum rezeksiyon hedeflenmelidir. Rezidü kalan hastalara RT, KT önerilebilir.
2. **Takip:** Küçük tektal lezyonlar nörolojik defisit oluşturmuyorsa takip edilebilir. NF-1 hastalarında görülen gliomalar uzun süreli tedavi gerektirmeyebilir (59).
3. **Rezektabl Olmayan Tümörlerde RT, KT:** Seçilmiş vakalarda cerrahi yapılmadan KT, RT verilebilir. Sterotaktik olarak verilen Iyot 125'in etkili olduğunu belirten yayınlar vardır (60).

**Tekrarlayan DIPG'larda Tedavi**

DIPG'larda nüks genelde tedavi başlangıcından 1 yıl sonra görülür. Nüks görüldüğünde biyopsi yapılması genelde önerilmez. Sadece radyasyon nekrozu yönünde şüphe varsa düşünülebilir. Hastaya tekrar RT verilmesinin yaşam üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (61,62). Bunun yanında hastalığın ilerleyici ve ölümcül olması nedeni ile hastanın yaşam kalitesini maksimum düzeye çıkaracak tedbirler alınmalıdır.

**Tekrarlayan Fokal Beyin Sapı Kitlelerinde Tedavi**

Tedavi seçenekleri nüks zamanı, daha önce uygulanan tedaviler, nüksün lokalizasyonuna göre değişmektedir. Hastanın klinik durumu, bası etkisi, tümörün başlangıçtaki tipi göz önüne alınarak tekrar cerrahi önerilebilir. Sadece RT verilebileceği gibi fokal ekzofitik lezyonlarda Karboplatin ve Vincristin'in etkili olduğunu belirten yayınlar da vardır (63).

**Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Embriyonal Tümörleri**

Biyolojik olarak heterojen yapıya sahip ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yolu ile yayılabilen solid kitlelerdir. Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %20-25'ini oluştururlar. Çocukluk yaş grubunun erken dönemlerinde daha sık görülürler. Sıklıkla bulantı, kusma, letarji, ataksi, nistagmus ve papilödem ile kendilerini belli ederler. Tümörün laterale yerleşmesi durumunda hidrosefali görülmez. Bu hastalar daha çok serebellar bulgularla başvururlar. Embriyonal tümörler kabaca Medulloblastoma, Medulloepitelyoma, Nöroblastoma, Ganglionöroblastoma, Atipik Teratoid/Rabdoid tümörler olarak isimlendirilebilir. Pineoblastomalar geleneksel olarak embrional tümörlerle birlikte tartışılrsa da WHO tarafından pineal parankimal tümörler içinde kategorize edilmiştir.

Tümörün beyin sapındaki yayılımı, tanı konulma yaşı, cerrahi sonrası kalan rezidü doku miktarı, tümör histopatolojisi, tümör hücrelerinin moleküler yapısı sağ kalımı etkiler. 3 yaş üstü, tümör dokusu total veya totale yakın rezeke edilen ve metastatik lezyonu olmayan hastalar ortalama risk grubunda değerlendirilirken; 3 yaşından büyük, cerrahi rezeksiyon sonrası 1.5 cm<sup>2</sup> ve altında lezyonu kalan, metastatik lezyonu olan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.

**Yeni Tanı Almış, 3 Yaş Üzeri, Ortalama Risk Taşıyan Medulloblastomalarda Tedavi**

1. **Cerrahi:** Tümörün total ya da totale yakın çıkarılması optimal kabul edilir.
2. **Radyoterapi:** Genellikle cerrahi sonrası tek başına veya KT ile birlikte verilir. Toplam mortalite bazlı randomize çift kör çalışmalarda cerrahi sonrası ilk 4-6 hafta içerisinde verilen RT'nin yaşam süresini uzatmada en etkili yöntem olduğu söylenmiştir (64-66). Ortalama RT dozu 54,55 Gy'dir. Yaygın olmayan lezyonlarda tek başına RT ile 5 yıllık semptomsuz yaşam süresi %50-65 oranındadır (67,68). Hastalığın kontrolü için minimal doz RT'nin spinal bölgeye uygulanması konusunda kesinlik yoktur. Bazı yayınlarda KT olmadan düşük doz spinal RT verilmesinin leptomeningeal relaps insidansını artırdığı bildirilmiştir (69).
3. **Kemoterapi:** KT'nin RT ile birlikte veya RT kesildikten sonra verilmesinin orta düzeyde riskli medulloblastom hastalarında sağkalım üzerinde iyileştirici etkisi olduğu prospektif randomize çalışmalarda gösterilmiştir (65,65,66,70). Düşük doz RT'nin KT ile verilemesinin uzun dönem nörokognitif sekelleri azaltabileceği çalışmalarda belirtilmiştir (66,71). Medulloblastoma KT'ye sensitif olsa da RT öncesi KT verilmesinin sağ kalımı iyileştirici etkisi gösterilememekle birlikte bazı yayınlarda bu oranları kötüleştirdiği gösterilmiştir (65,67).

**Yüksek Riskli 3 Yaş Üzeri Medulloblastomalı Çocukların Tedavisi**

Yüksek risk sahibi 3 yaş üzeri hastalardan, yeni tanı almış, subtotal rezeksiyon yapılmış veya metastatik lezyonu olanlarda tedavi modalitesi aynıdır.

1. **Cerrahi Tedavi:** Gerekli durumlarda gross total rezeksiyon en uygun yöntem olarak kabul edilir.
2. **Adjuvan RT, KT:** RT'de standart doz 36 Gy'dir. Orta düzeyde risk grubu olan çocuklarda KT'de yaygın olarak Cisplatin, Lomustine, Siklofosamid, Etoposide, Vinkristine kullanılmaktadır.

### Üç Yaş ve Daha Küçük Çocuklarda Tedavi

Mortalite bazlı non randomize çalışmalarda medulloblastomalı küçük çocuklarda hastalıktan bağımsız 5 yıllık yaşam süresi oranının %30-70 arasında olduğu ve hastaların çoğunun gross total rezeksiyon yapılan, yayılımı olmayan, yapısında desmoplazi içeren hastalardan oluştuğu gösterilmiştir (72, 73, 74). 3 yaşından küçük çocuklarda RT verilmesinden kaçınılmıştır. Bunun sonuçları değişken olmuştur.

### Üç Yaş ve Daha Küçük Yeni Tanı Almış Medulloblastomalı Hastalarda Tedavi

1. **Cerrahi:** Eğer mümkünse total rezeksiyon yapılması önerilir. Total rezeksiyon histolojik yapı ile ilişkilidir. Desmoplastik medulloblastoma, klasik olana göre daha rahat rezeke edilir.
2. **Kemoterapi:** Siklofosfamid, Etoposide, Cisplatine, Vincristine, yüksek doz intratekal veya intraventriküler Metotreksat kullanılmaktadır. Mortalite bazlı non randomize pek çok çalışmada desmoplastik varyantın klasik medulloblastoma göre daha iyi prognozlu olduğu ortaya konulmuştur (75, 76, 77). Başka bir tedavi ise kemik iliğini baskılayıcı KT ile birlikte kök hücre nakli yapılmasıdır (74, 78).

### Yeni Tanı Almış Medulloblastoma Dışı Embriyonal Tümörlerde Tedavi

### Üç Yaşından Büyük Çocuklarda Tedavi

1. **Cerrahi:** Agresif cerrahi ilk hedef olmalıdır. Mortalite bazlı nonrandomize kontrollü klinik çalışmalarda total rezeksiyonun sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (79). Medulloblastoma dışı embriyonal tümörler total rezeke edilebilir. Vaka serilerinde total rezeksiyon oranı %50-60 olarak bildirilmiştir (80).
2. **Radyoterapi, Kemoterapi:** Medulloblastomalı hastalarda olduğu gibi RT tüm nöroaksis boyunca verilebileceği gibi lokal uygulamalar da olabilir. Her ikisinin de birbirine üstünlüğü ortaya konulmamıştır. RT ile birlikte ve sonrasında verilen KT rejimleri medulloblastoma hastaları ile aynıdır. Non randomize klinik çalışmalarda 3-5 yıllık yaşam oranı %25-50 olarak bulunmuştur (79,81).

### Üç Yaşından Küçük Çocuklarda Tedavi

Tedavide bu yaş grubunda medulloblastoma hastalarına uygulanan yöntemler geçerlidir. Non randomize bazlı klinik çalışmalarda KT'nin tek başına verilmesi durumunda 5 yıllık yaşam süresi %0-50 olduğu belirtilmiştir (82). KT'ye ek olarak RT'nin kullanımı başarı oranını artırır ancak nörolojik gelişmeyi kötü etkiler.

### Yeni Tanı Almış Pineoblastomalarda Tedavi

**Üç Yaşından Büyük Çocuklar:** Tedavi temel olarak cerrahi, RT ve KT seçeneklerini içerir.

1. **Cerrahi:** Tanı ve tedavi için genellikle öncelikle cerrahi yöntem tercih edilir. Total veya totale yakın rezeksiyon nadirdir. Cerrahi rezeksiyonun derecesinin yaşam süresine etkisi bilinmemektedir.
2. **Radyoterapi, Kemoterapi:** Genellikle cerrahi sonrası direkt RT uygulanır. Ancak RT öncesi KT verilmesinin iyi olacağını söyleyen yayınlar vardır. Total doz tümör lojuna 54-55.8 Gy'dir. Disseminasyonu önlemek için kraniospinal alana 23.4-36 Gy dozlarında RT verilebilir. KT rejimi yüksek riskli medulloblastoma hastalarına uygulanan tedavi ile aynıdır. Non dissemine vakalarda 5 yıllık yaşam %50'nin üzerindedir (83). Dissemine vakalarda bu oran daha kötüdür.

**Üç Yaşından Büyük Çocuklar:** Hastalarda ilk tanı için öncelikle biyopsi önerilir. Tedavinin devamı KT ile yapılır. KT'ye ek olarak RT verilip verilmeyeceği ve RT'nin etkinliği net değildir. Verilen tüm tedavilere rağmen prognoz kötüdür. Yüksek doz kemik iliği baskılayıcı KT'nin ardından kök hücre nakli yapılması ile başarı sağlandığını belirten yayınlar vardır (82).

### Çocukluk Çağı Rekürrens Santral Sinir Sistemi Embriyonal Tümörlerin Tedavisi

Embriyonal tümörlerin nüksü nadir görülen bir durum değildir. Sıklıkla ilk tedaviden 36 ay sonra ortaya çıkarlar. Yıllar sonra da rekürrens görülebilir. Genellikle tümörün başlangıç noktasında rekürrens olmakla birlikte farklı alanlarda relaps görülebilir. Ekstranöral alanda rekürrens nadirdir ama görülebilir ve sıklıkla tedavide sadece RT verilen hastalarda görülür.

Yapılan çalışmalarda tanıda disseminasyon bulguları olmayan hastaların 1/3'nün ilk tümör alanında, 1/3'nün hem tümör lojunda hem de lojdan uzak alanda, 1/3'nün ise tümör alanında nüks olmaksızın uzak alanda rekürrens gösterdiği ortaya konulmuştur (68,71).

Nüksün tedavisinde çoğunlukla palyatif kalınır. Küçük çocuklarda daha önce RT almamış olanlarda, uzun dönemli kontrol cerrahi ve RT ile sağlanabilir.

1. **Cerrahi:** Hasta değerlendirilirken gerçek nüks, radyasyon nekrozu ayrımını yapmak için cerrahi veya biyopsiye gereksinim olabilir. Cerrahi müdahale ihtiyacı ilk tümör tipi, ilk müdahale ile lezyonun tekrar ortaya çıkması arasındaki süre klinik bulgular göz önüne alınarak ortaya konulmalıdır.

2. **Radyoterapi:** İlk tanıdan sonra RT ve KT alan hastalar nüks ettiğinde RT ve KT almak için aday olabilirler. Verilecek RT sterotaktik, kraniospinal ve fokal olabilir.
3. **Kemoterapi:** Mortalite bazlı non randomize kontrollü çalışmalarda rekürren santral sinir sistemi embriyonal tümörlerin KT'ye (Siklofosfamid, Cisplatin, Carboplatin, Lomustine, Etoposide, Topotecan, Temozolamide) duyarlı olduğu gösterilmiştir (84-87). Hastaların %30-50'si tedaviye yanıt verir. Ancak uzun dönem kontrol nadirdir. Tanı konulduktan sonra sadece KT ile tedavi edilen infant ve küçük çocuk hastaların lokal rekürrenslerinde KT'ye RT eklenmesi uzun dönem kontrol sağlayabilir. Bu sonuçlar nüks kısmın komplet rezeksiyonu yapılan hastalarda daha çok sağlanır (88,89).

Mortalite bazlı nonrandomize ardışık olan ve olmayan çalışmalarda kök hücre nakli ile birlikte verilen yüksek doz KT'nin hastaların %50-75'inde etkili olduğu ancak uzun süreli etkinliğin ancak hastaların %30'unda görüldüğü söylenmiştir (90,91).

#### **Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Atipik Teratoid ve Rabdoid Tümörlerinde Tedavi**

SSS atipik Teratoid/Rabdoid tümörler (AT/RBT) nadirdir. 3 yaş ve daha küçük çocuklarda sık görülmekle birlikte daha ileri yaş genç hastalarda da görülebilir. Yaklaşık yarısı posterior fossada görülür. Tanı için MR görüntüleme ve BOS örneklemesi yeterlidir. Tedavide cerrahi RT, KT seçenekleri mevcuttur.

Tümörün insidansı için farklı görüşler vardır. İki Kuzey Amerika çalışmasında 3 yaş ve daha küçük çocuklarda görülme sıklığı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (92). Başka bir çalışmada 3 yaş ve daha küçük hastalarda primitif veya embriyonal tümörlerin yaklaşık %26'sını oluşturduğu söylenmiştir (93). Başka bir çalışmada ise pik insidansının ilk 2 yaş olduğu ve yeni tanı almış malign beyin tümörlerinin %6,1'ini oluşturduğu söylenmiştir (94).

Tümör genelde köşe veya kısmen daha orta hatta yakın yerleşimlidir. Kranial sinir tutulumları görülebilir. Hastalarda bulguların ortaya çıkması hızlıdır. Sabah baş ağrısı, kusma, letarji, kafa çapında artma, ataksi, motor becerilerin gerilemesi gibi bulgularla başvurabilirler. Hastaların %20'sinde disseminasyon ve aynı zamanda multifokal tümör odakları (böbrek) görülebilir.

Tanısında MR ve BOS tetkikleri kullanılır. Abdominal USG multifokal odaklar için yapılmalıdır. Tanı için sadece diagnostik tetkikler yeterli değildir. Cerrahi ge-

reklidir, SMARCB1 protein ekspresyon kaybı için immün boyama kullanılmalıdır.

Germline mutasyon, 2 yaşından küçük hasta, metastaz saptanması, subtotal rezeksiyon kötü prognozla ilişkilidir. AT/RBT hastaların sonuçları hakkında yayınlanmış veriler çok azdır. Yapılan bir çalışmada gross total rezeksiyon yapılanlarda, subtotal yapılanlara göre yaşam süresi daha iyi bulunmuştur. Ancak RT'nin tedavi üzerindeki etkisi açık değildir (95). 3 yaş ve üzeri olan çocuklarda operasyon sonrası KT, RT verilenlerde sürenin daha uzun olduğu ve leptomeningeal yayılımın infant yaşlarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (96). Başka bir çalışmada cerrahi sonrası RT ve intratekal KT verilen hastalarda 2 yıllık progresyonsuz süre oranı %53, toplam 2 yıllık oran %70 olarak bulunmuştur (97).

#### **Yeni Tanı Almış Santral Sinir Sistemi Atipik Teratoid ve Rabdoid Tümörlerinde Tedavi**

Yeni tanı almış hastalarda standart bir tedavi yoktur. Tümörün agresifliği göz önüne alındığında hastalara multimodal tedavi verilmesi uygundur ancak hastaların yaşının küçük olması RT'nin kullanımını kısıtlar.

Cerrahi sırasında total rezeksiyon ilk amaç olmalıdır. Ancak tümörün invaziv olması çoğunlukla bunu önler. KT 3 yaşından küçük çocuklarda kullanılan başlıca tedavidir. Hastalarda tek başına standart KT kullanılmasının yaşam oranını kötüleştirdiği gösterilmiştir (92). Multi ajan KT kullanılan 3 yaşından küçük çocuklarda 2 yıllık semptomsuz yaşam süresi oranı %14 olarak saptanmıştır (98). Çeşitli yüksek doz KT kombinasyonlarının kullanıldığı yoğun rejimler, intratekal KT, RT'nin bazı hastalarda sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (99,100,101). Seçilmiş 15 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Head Start III KT protokolü uygulanan 2 hastanın 47 aydan uzun sağkalıma sahip olduğu vurgulanmıştır (102). Yeni tanı almış SSS AT/RBT ile ilgili çok merkezli prospektif bir çalışmada multimodal tedavi 5 faza ayrılmıştır. Preirridasyon, kemoradyasyon, konsolidasyon, koruma ve sürdürme tedavisi. İntratekal tedavi lomber ve ventriküller olarak verilebilir. Radyasyon dozu fokal 54 Gy veya kraniospinal 36 Gy olarak (hastaların yaşı ve hastalığın yayılım düzeyine göre) planlanmıştır. Gross total rezeksiyon yapılan ve metastaz olmayan hastalarda 2 yıllık semptomsuz sağ kalım oranı %53, 2 yıllık tüm olgularda sağ kalım %70 oranında bulunmuştur (103).

#### **Rekürrent Santral Sinir Sistemi Atipik Teratoid ve Rabdoid Tümörlerinde Tedavi**

Tekrarlayan AT/RBT hastalarda standart bir tedavi yoktur. Erişkinlerde kullanılan EZH2 inhibitörü "Tazemetostat"ın çocuklardaki etkinliği klinik değerlendirme altındadır.

## Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Germ Hücreli Tümörü

Primer SSS Germ Hücreli Tümör (GHT) heterojen bir grup olup Asya kökenlilerde, 10-19 yaş grubunda kadınlarda ve pineal bölgede daha sık görülür. Primer beyin tümörleri içinde %4 oranındadır. GHT klinikopatolojik, laboratuvar bulgularına göre germinatöz ve non germinatöz olmak üzere 2 gruba ayrılırlar (104). Bunun dışında Japonlar tarafından iyi prognozlu (germinoma), orta prognozlu (teratoma), kötü prognozlu (yolk sak tümörü, embrional karsinoma) olarak sınıflandırılmıştır (104).

Klinik bulgular yerleşim yerine göre değişir. Suprasellar yerleşimli tümörler diabet insipitus, görme bozuklukları, hidrocefali; pineal bölge tümörleri diplopi, baş ağrısı, kusma, parinaud sendrom bulguları ile başvurabilir. Bunun dışında enürezis, psikiatrik semptomlar, anoreksia gibi non spesifik bulgular olabilir.

Tanıda kranial MR, BOS Alfa Fetoprotein (AFP), BOS beta Human Koryonik Gonodotropin (beta HCG), hormonal tetkikler, görme alan muayenesi yapılmalıdır. Tümör tanısı için genelde biyopsi gerekir. Aynı zamanda tedavi protokolünü değiştirecek evrelemenin olması için de biyopsi gereklidir.

### Yeni Tanı Almış Santral Sinir Sistemi Germinomalarında Tedavi

- 1. Radyoterapi:** Germinomlar yüksek oranda radyosensitif tümörlerdir. Kraniospinal ışınlama dozu 24-36 Gy, lokal tümör dozu 40-50 Gy'dir. Total mortalite bazlı nonrandomize çalışmalarda 5 yıllık toplam yaşam süresi %90 olarak bulunmuştur (105,106). RT'nin yan etkilerinden kurtulmak için dozu azaltma yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Lokalize germinomalarda tümörün relapsı ile ilgili kraniospinal iridasyon ile volümü azaltılmış RT karşılaştırıldığında kraniospinal RT'nin lokalize germinomalarda ihmal edilebileceği ortaya çıkmıştır (107).
- 2. Kemoterapi:** Kemoterapi RT'nin toksik etkilerini azaltmak için ortaya atılmıştır. Pek çok yayında sağ

kalımı iyileştirdiğine dair bulgular olsa da kullanılabilirliği azdır (108,109). Uluslararası bir çalışma grubu küçük çocuklarda sadece KT içeren bir tedavi denemileri, bu tedaviyi alan hastaların %50'sinde relaps görülmüş ve hastalara RT verilmesi ihtiyacı doğmuştur (110). Bu değerlendirmenin sonrasında yapılan mortalite bazlı non randomize kontrollü çalışmalar elde edilen verileri desteklemiştir (111,112).

Bifokal lezyonlarda optimal tedavi kesin değildir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında sadece kraniospinal RT ile progresyon olmadan iyi sonuçlar elde edildiği ve KT'ye ek olarak lokal RT'nin de iyi sonuçlar verdiği söylenmiştir.

### Yeni Tanı Almış Santral Sinir Sistemi Teratomlarında Tedavi

Tedavide cerrahi, RT, KT, stereotaktik radyocerrahi kullanılacak yöntemlerdir. İlk tedavi cerrahidir ve hedef maksimal düzeyde rezeksiyondur. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda KT ve RT'nin ve stereotaktik radyocerrahinin etkinliği tartışmalıdır (113,114).

### Yeni Tanı Almış Non Germinatöz Germ Hücreli Tümörlerde Tedavi

Non germinatöz germ hücreli tümörler (NGGHT) radyosensitifdir. Ancak standart kraniospinal ışınlamanın ardından sağ kalım %20-45 arasındadır. Tümör nüksü ilk 18 ay içinde ortaya çıkar.

- 1. Kemoterapiyi Takiben Radyoterapi:** KT'de Karboplatin, Etoposide, Bleomisin, Vinblastine kullanılır. KT sonrası RT verilmesi sağ kalımı uzatır, ancak doz, zamanlama, optimal RT alanı konuları tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar disseminasyon göstermeyen hastalarda kraniospinal RT dozundan daha az doz verilmesini önermişlerdir (115,116). Çocuk onkoloji grup çalışmasında NGGHT'li hastalarda Karboplatine/Etoposide, Ifosfamide /Etoposide kombinasyonları 6 kür uygulanmış ve arkasından 54 Gy tümör yatağına ve beraberinde 36 Gy kraniospinal alana RT verilmiştir. Tedavi alan hastaların %87'si tedaviye kısmen veya tamamen yanıt vermiş, hastaların 5 yıllık semp-

| Tümör tipi          | Beta HCG                 | AFP                     |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|
| Germinoma           | Normal veya hafif artmış | Negatif                 |
| Embrional karsinoma | Artmış                   | Artmış                  |
| Yolk sac tümör      | Negatif                  | Artmış                  |
| Koryokarsinom       | Artmış                   | Negatif                 |
| Teratoma            | Negatif                  | Artışı tanısal değildir |

AFP: Alfa FetoProtein, HCG: Human Koryonik gonadotropin



tomsuz yaşam oranı %85 ve 5 yıllık tüm yaşam oranı %93 olarak belirtilmiştir (117). Avrupa çalışmasında yayılım göstermeyen hastalara 4 kür Cisplatine/Etoposide/Ifosfamide tedavisi sonrası 54 Gy RT verilmiş, hastaların 5 yıllık semptomsuz sağ kalım oranı %72, 5 yıllık toplam sağ kalım ise %82 olarak belirtilmiştir (118).

2. **Cerrahi:** Nadiren de olsa hastaların tümör belirteçleri normale dönse de radyografik olarak tümörde küçülme gözlenmeyebilir. Bu durum büyüyen teratom olarak adlandırılır. Bu hastalarda kitle etkisini ortadan kaldırmak ve histolojik tanı sağlamak için cerrahi gerekir. Ayrıca ikinci cerrahi fibrozis veya tümör nüksünün ayırımını yapmakta güçlük çekilirse gerekli olabilir.

#### **Tekrarlayan Santral Sinir Sistemi Germ Hücreli Tümörlerde Tedavi**

Nükslerin çoğunluğu tümörün primer yerleşim yerinde olur. %30'luk bir kısımda ise tümör daha uzak bir alanda veya leptomeninkslerde nüks eder. Nongerminatöz germ hücreli tümörlerin nüksünde sonuç genellikle kötüdür. Kemoterapi, daha önce tedavi edilen hastalar sadece tekrar KT, arkasından RT uygulanmasından fayda görürler (119,120). Öncesinde RT alan hastalarda kemik iliği baskılayıcı KT ile birlikte kök hücre nakli kullanılabilir (121). Ancak küçük bir hasta grubunda etkili olur ve sistemik nongerminatöz germ hücreli tümör geliştirme potansiyeline sahiptir (120).

#### **Çocukluk Çağı Kraniofarengioma Tedavisi**

Çocukluk çağının nadir görülen primer beyin tümörüdür. Tüm intrakranial tümörler içinde %6 oranında görülür. Konjenital orijinli olduğu ve rathe kleft kisti artıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Genelde suprasellar yerleşimlidir. Tanısında beyin MR ve BT kullanılabilir. Tomografide kalsifikasyonların görülmesi diagnostiktir. Tedavi sonrası uzun dönem semptomsuz yaşam oranı %65, 5-10 yıllık toplam yaşam oranı %90'dır. Histolojik olarak adamantimatöz ve papiller tipleri vardır. Adamantimatöz tip daha çok çocuklarda görülür. Kalsifiye epitelyal doku adacıklarından oluşan solid komponent ve koyu yağlı bir kistik komponenti vardır. Papiller olanlara göre lokal nüks oranları daha sıktır. Papiller tip daha çok erişkinlerde görülür.

#### **Yeni Tanı Almış Kraniofarengiomalarda Tedavi**

Yeni tanı almış kraniofarengiomalarda tedavi konusunda ortak bir konsensus yoktur. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, uzanımı göz önüne alınarak tedavi bireyselleştirilebilir.

#### **Radyoterapi ile veya Radyoterapi Olmaksızın Komplet Rezeksiyon**

Ardışık ve ardışık olmayan mortalite ve sağ kalım bazlı çalışmalarda görülebilen tümör dokusunun total çıkarılmasının uzun dönem hastalık kontrolü sağlayabileceği belirtilmiştir (122,123,124). Gross total rezeksiyon teknik olarak zordur. Çünkü tümör dokusu karotid arter, optik kiazma ve hipotalamusu sardığı için rezeksiyon yapılamaz. Cerrahi için transsfenoidal yol veya pterional yaklaşım tercih edilebilir. Küçük olan tümörlerde transsfenoidal yaklaşım kullanılabilir. Transkranyal yaklaşımlarda tümör dokusu karotis arter, optik sinir, hipotalamusa yapışık olduğu için gross total rezeksiyonda postoperatif dönemde farklı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Ardışık olmayan vaka serilerinde subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda verilen RT nin erken progresyonu önlediği bildirilmiştir (125).

#### **Radyoterapi ile Birlikte Subtotal Rezeksiyon**

Komplikasyonlardan kaçınmak adına subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda erken dönemde RT yapılması önerilmektedir. Ardışık olan ve olmayan mortalite ve sağ kalım bazlı çalışmalarda cerrahiye takiben verilen RT ile olaysız 5 yıllık sürenin %70-90, 10 yıllık tüm sağ kalımın ise %90 olduğu belirtilmiştir (126-128). Sağ kalım bazlı ardışık olmayan 109 hastalık vaka serisinde RT ile birlikte subtotal rezeksiyonla sağlanan oranın gross total rezeksiyon yapılan hastalarla benzer olduğu ve subtotal rezeksiyon yapıp RT almayan hastalarda sağ kalım süresinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (128). Tümörün progresyonu durumunda seçilmiş vakalarda sella içerisindeki küçük lezyonlarda stereotaktik radyocerrahi kullanılabilir (129).

#### **Radyoterapi ile Birlikte veya Radyoterapi Olmaksızın Kist Drenajı**

Hastalarda stereotaktik olarak veya açık cerrahi ile kist içerisine kateter konularak kist aralıklı olarak boşaltılabilir. Bu iki avantaj sağlar. Birincisi kist boşaltılarak baskı etkisi ortadan kaldırılıp, RT verilmesi için zaman kazanılır ve intrakistik kemoterapi ajanları verilebilir. İkincisi kisti boşaltıp semptomları azaltarak rezeksiyon için daha rahat bir ortam sağlanır (130).

İntrakistik İnterferon Alfa, primer kistik lezyonlarda diğer alternatif tedavileri geciktirmek için farklı bir yöntem olabilir.

#### **Rekürren Çocukluk Çağı Kraniofarengiomalarında Tedavi**

Rekürrent tümörler ortalama %35 oranında görülür. Tedavide cerrahi, radyoterapi, intrakaviter fosfat 32, alfa

interferon, sistemik interferon tedavileri kullanılabilir. Tedavinin ne şekilde olacağını daha çok ilk tedavide ne yapıldığı belirler. İkinci operasyonda total rezeksiyon şansı daha azdır ve hastalık kontrolü daha zordur (131). Daha önceden kullanılmadıysa stereotaktik radyo cerrahi tedavi seçenekleri içerisinde yer alır. Non randomize, ardışık olan ve olmayan mortalite ve sağ kalım bazlı çalışmalarda intrakistik Fosfor 32, Bleomisin, Alfa İnterferon kullanımının nüks tedavisinde bir alternatif olduğu ortaya konulmuştur (132-135). Bu tedavi stratejilerinin riski düşüktür ve kistik alanda etkinliği yeterlidir. Ancak tümörün solid kısmına etkisi gösterilememiştir.

### Çocukluk Çağı Ependimomaları

Ependimomalar çocukluk çağı intrakranial tümörlerin %9'unu oluşturur. Beyin tümörü histolojik olarak sınıflandırılır, fakat tümör lokalizasyonu, yeri, yayılım derecesi tedavi ve prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Ependimomalar ependim hücrelerinden kaynaklanır. Ependim hücreleri BOS üretir. Ventrikül duvarı, BOS geçiş yolları ve spinal kordun santralinde bulunurlar. Çocukluk çağında daha çok 4. ventrikül içinde veya çevresinde ortaya çıkan infratentorial tümörlerdir. 2016 WHO sınıflamasına göre 5 alt gruba ayrılırlar (104).

- Subependimoma (WHO Grade 1)
- Miksopapiller ependimoma (WHO Grade 1)
- Ependimoma (WHO Grade 2)
- Ependimoma, RELA füzyon (+) (WHO Grade 2,3)
- Anaplastik ependimoma (WHO Grade 3)

Hastaya uygulanacak tedavi belirlenirken ependimomun subtipi, tümörün ne kadar çıkarıldığı, SSS'ne yayılımı, çocuğun yaşı göz önüne alınır. Tümörün %65-75'i 4. ventrikül ve çevresine yerleşir. Spinal korda yerleşenler daha çok miksopapiller formdadır.

Hastaların EPN-PFA gen ekspresyonuna sahip olması, 1q25 geninde kırılma olması, kranial yerleşim, tanının genç yaşta konulması, anaplastik histoloji, subtotal rezeksiyon, düşük doz radyasyon kötü prognoz kriterleridir.

### Yeni Tanı Almış Çocukluk Çağı Subependimoma Tedavi

Subependimomalar çocuklarda nadir görülür ve tedavideki tecrübeler daha çok erişkin hastalardaki deneyimlere bağlıdır. Hastalarda ilk tespit edildiklerinde total olarak çıkarılması küratiftir. Nadiren tespit edildiklerinde gözlemlenebilirler. Sıklıkla hidrosetaliye neden olurlar ve şant takılması gerekir.

### Yeni Tanı Almış Çocukluk Çağı Miksopapiller Ependimoma Tedavi

Miksopapiller ependimoma SSS'ne yayılma eğilimine sahiptir. Bu nedenle tanı aldığında tüm spinal aksın mutlaka görüntülenmesi gerekir. Hastanın tanısı konulduğunda tedavide esas olan tek başına cerrahi veya cerrahi+RT'dir. Sağ kalım bazlı ardışık olmayan vaka serilerinde disseminasyon bulgusu olan hastalarda ve komplet rezeksiyonun yapılamadığı hastalarda RT verilmesi önerilmiştir (136-138).

### Yeni Tanı Almış Çocukluk Çağı Ependimoma, Anaplastik Ependimoma, RELA Füzyon Pozitif Ependimoma

#### 1. Cerrahi

Tüm hastalara cerrahi uygulanır. Cerrahi uygulanan hastalarda yapılacak olan devam tedavisinde ne yapılacağı çıkarılan tümörün miktarına ve tümörün dissemine olup olmamasına bağlıdır. Ardışık olan sağ kalım bazlı vaka serilerinde olabilecek maksimum seviyede yapılan rezeksiyonun yaşam süresini iyi yönde etkilediği belirtilmiştir (139-142). Operasyon sonrası kranial MR ile rezeksiyon miktarı belirlenmelidir. Preoperatif dönemde yapılan BOS sitolojisi ile disseminasyon olup olmadığı saptanmalıdır. Rezidü tümörü kalmayan hastalarda RT'ye rağmen relaps riski %20-40 arasındadır. Bazı vaka serilerinde anaplastik olmayan astrositomalarda ve intradural spinal kord ependimomalarında total rezeksiyonun tek başına yeterli olduğu bildirilmiştir (143,144).

#### 2. Destekleyici Tedavi

##### A) Rezidü Olmayan ve BOS Disseminasyonu Saptanmayan Hastalarda Tedavi

**i) Radyoterapi:** Radyoterapi 3 yaşından daha büyük çocuklarda 54-54.9 Gy dozunda tümör sahasına verilir. Çünkü tümör genelde lokal olarak başlangıç noktasından nükseder. Daha ileri merkezlerde konformal radyasyon terapi veya partikül radyasyon terapi verilebilir. Bir çalışmada 1-21 yaş arası 74 hastaya cerrahi sonrası konformal radyoterapi uygulanmış ve 3 yıllık nüks olmadan sağ kalım %77,6 olarak bulunmuştur (145). Başka bir seride 107 hastaya konformal radyoterapi uygulanmış ve 7 yıllık nüks olmadan bu oran %77 olarak bulunmuştur (140). Proton radyoterapi de amaç olabildiğince normal nöroendokrin dokuyu korumaktır. Yapılan 2 çalışmada 3 yıllık lokal kontrol %83-85, toplam sağ kalım %90-95 olarak bulunmuştur (146,147).

**ii) Kemoterapi:** Kemoterapinin tedavide etkinliği gösterilememiştir (148). Komplet rezeke edilen hastalarda standart tedavi içerisinde yoktur.

**B) Rezidü Kitlesi Olup Disseminasyonu Olmayan Hastalarda Tedavi**

- i) Cerrahi:** Tümör dokusunun gross total rezeksiyonunun sağ kalımda iyi yönde etkisi bilinmektedir. Bu nedenle rezidü kalan hastalarda farklı bir yöntemle gross total rezeksiyon yapılabileceği düşünülüyorsa ikinci cerrahi yapılmalıdır.
- ii) Radyoterapi:** Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda RT ile 5 yıllık sağ kalım oranı %30-50'dir (145). Spinal kord ependimomalarında sağ kalım oranı daha iyidir.
- iii) Radyoterapi Öncesi Kemoterapi:** Bir çalışmada subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda RT öncesi KT verilmesinin gross total rezeksiyon yapıp RT alan hastalara benzer sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (149). Bu konuda çocuk onkoloji grubunun yaptığı çalışmanın sonuçları beklenmektedir. Yüksek doz KT'nin kök hücre nakli ile verilmesinin faydalı olduğu gösterilememiştir.

**C) Santral Sinir Sistemi Yayılımı Olan Hastalarda Tedavi**

- i) Radyoterapi:** Bu hastalar tümörün rezeksiyon derecesine bağlı olmaksızın tüm spinal alana, beyne ve lokal büyüyen alana RT verilir. RT dozu 41-50.4 Gy arasında değişir.
- ii) Kemoterapi:** Kemoterapinin dissemine ependimomalarda etkinliği ispatlanmamıştır.

**D) Üç Yaşından Büyük Hastalarda Tedavi**

- i) Kemoterapi:** Üç yaşından küçük çocuklarda total rezeksiyon sonrası sadece KT verilerek uzun dönem yaşam süresi sağlandığını bildiren nonrandomize sağ kalım bazlı çalışmalar mevcuttur (150).
- ii) Radyoterapi:** Tarihsel olarak 3 yaş altı hastalarda astrositom tedavisi için RT uygulanmamıştır. Ancak çocuk onkoloji grubu son yaptıkları çalışmada RT uygulama yaşını 1 yaş seviyesine çekmiştir. Ancak çalışma henüz yayınlanmamıştır. Yapılan retrospektif çalışmalarda 3 yaşın altında ependimoma tanısı alıp arkasından RT verilen hastalarda tümörün rezeksiyon miktarına bakılmaksızın 10 yıllık sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (151). Konformal RT hastalarda normal nöral doku hasarını en aza indirmek üzere tasarlanmış bir yöntemdir. Buna rağmen konformal RT alan hastalarda entellektüel gerileme ve zamanla düzelen nörolojik hasarlanmalara rastlanmıştır (145,152).

**Tekrarlayan Çocukluk Çağı Ependimomalarında Tedavi**

Tedavi edilmiş ependimomalar ilk tedaviden yıllar sonra nüks edebilir. 10-15 yaşlarında nüksler bildirilmiştir. Genelde nüks primer tümör sahasından olur. Dissemine yayılım nadirdir. Nüks olması durumunda tüm spinal alan mutlaka taranmalıdır.

- 1. Cerrahi:** Tümörün nüksü durumunda tümörün uzanımı ve tekrar ortaya çıkışı için geçen zaman göz önüne alınarak cerrahi yapılabilir. Bazı hastalarda cerrahi RT'ye alternatif olarak kullanılır.
- 2. Radyoterapi ve/veya Kemoterapi:** Işın tedavisi olarak stereotaktik radyo cerrahi, module foton terapi, proton terapi kullanılabilir. Anti kanser ajan olarak Siklofosfamide, Cisplatin, Karboplatin, Lomustine ve Etoposide kullanılabilir. Tüm tedavi rejimlerine rağmen prognoz kötüdür.

**■ KAYNAKLAR**

1. Childhood Brain and Spinal Cord Tumors Treatment Overview (PDQ®): Health Professional Version. AuthorsPDQ Pediatric Treatment Editorial Board SourcePDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.2017 Aug 2.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131 (6): 803-820.
3. Mason WP, Grovas A, Halpern S, et al.: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. J Clin Oncol 1998; 16 (1): 210-21.
4. Kilday JP, Bartels U, Huang A, et al.: Favorable survival and metabolic outcome for children with diencephalic syndrome using a radiation-sparing approach. J Neurooncol 2014; 116 (1): 195-204.
5. Campbell JW, Pollack IF: Cerebellar astrocytomas in children. J Neurooncol 1996; 28 (2-3): 223-31.
6. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al.: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol 2007; 61 (3): 189-98.
7. Walker DA, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S, Packer R, St Rose C. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method.; CPN Paris 2011 Conference Consensus Group. Neuro Oncol. 2013 Apr;15(4):462-468
8. Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, et al.: Spontaneous regression of optic pathway gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. Childs Nerv Syst 2006; 22 (10): 1332-7.

9. Due-Tonnessen BJ, Helseth E, Scheie D, et al.: Long-term outcome after resection of benign cerebellar astrocytomas in children and young adults (0-19 years): report of 110 consecutive cases. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37 (2): 71-80.
10. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al.: Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011; 68 (6): 1548-54; discussion 1554-5.
11. Tseng JH, Tseng MY: Survival analysis of 81 children with primary spinal gliomas: a population-based study. *Pediatr Neurosurg* 2006; 42 (6): 347-53.
12. Ahmed R, Menezes AH, Torner JC: Role of resection and adjuvant therapy in long-term disease outcomes for low-grade pediatric intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18 (5): 594-601.
13. Milano MT, Johnson MD, Sul J, et al.: Primary spinal cord glioma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database study. *J Neurooncol* 2010; 98 (1): 83-92.
14. Sawamura Y, Kamada K, Kamoshima Y, Yamaguchi S, Tajima T, Tsubaki J, Fujimaki T: Role of surgery for optic pathway/hypothalamic astrocytomas in children. *Neuro Oncol* 2008; 10 (5): 725-33.
15. Sutton LN, Cnaan A, Klatt L, et al.: Postoperative surveillance imaging in children with cerebellar astrocytomas. *J Neurosurg* 1996; 84 (5): 721-5.
16. Dorward IG, Luo J, Perry A, et al.: Postoperative imaging surveillance in pediatric pilocytic astrocytomas. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6 (4).
17. Mirow C, Pietsch T, Berkefeld S, et al.: Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG 1996 for children with low grade glioma (LGG). *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (3): 457-63.
18. Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD, et al.: Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 5198-204.
19. Turner CD, Chordas CA, Liptak CC, et al.: Medical, psychological, cognitive and educational late-effects in pediatric low-grade glioma survivors treated with surgery only. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (3): 417-23.
20. Daszkiewicz P, Maryniak A, Roszkowski M, et al.: Long-term functional outcome of surgical treatment of juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebellum in children. *Childs Nerv Syst* 2009; 25 (7): 855-60.
21. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al.: Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997; 86 (5): 747-54.
22. Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, et al.: Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol* 2012; 14 (10): 1265-84.
23. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, et al.: Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer* 2016; 122 (8): 1261-9.
24. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al.: Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27 (22): 3691-7.
25. Grill J, Couanet D, Cappelli C, et al.: Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999; 45 (3): 393-6.
26. Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, et al.: Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer* 1998; 83: 1-4.
27. Austin EJ, Alvord EC Jr: Recurrences of cerebellar astrocytomas: a violation of Collins' law. *J Neurosurg* 1988; 68 (1): 41-7.
28. Scheinemann K, Bartels U, Tsangaris E, et al.: Feasibility and efficacy of repeated chemotherapy for progressive pediatric low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (1): 84-8.
29. de Haas V, Grill J, Raquin MA, et al.: Relapses of optic pathway tumors after first-line chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (5): 575-80.
30. Packer RJ, Lange B, Ater J, et al.: Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993; 11 (5): 850-6.
31. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, et al.: Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (1): 111-4.
32. Fouladi M, Hunt DL, Pollack IF, et al.: Outcome of children with centrally reviewed low-grade gliomas treated with chemotherapy with or without radiotherapy on Children's Cancer Group high-grade glioma study CCG-945. *Cancer* 2003; 98 (6): 1243-52.
33. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, et al.: Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer* 2010; 116 (3): 705-12.
34. Kramm CM, Butenhoff S, Rausche U, et al.: Thalamic high-grade gliomas in children: a distinct clinical subset? *Neuro Oncol* 2011; 13 (6): 680-9.
35. Tendulkar RD, Pai Panandiker AS, Wu S, et al.: Irradiation of pediatric high-grade spinal cord tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (5): 1451-6.
36. Wolff B, Ng A, Roth D, et al.: Pediatric high grade glioma of the spinal cord: results of the HIT-GBM database. *J Neurooncol* 2012; 107 (1): 139-46.
37. Ononiwu C, Mehta V, Bettegowda C, et al.: Pediatric spinal glioblastoma multiforme: current treatment strategies and possible predictors of survival. *Childs Nerv Syst* 2012; 28 (5): 715-20.
38. Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al.: The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989; 7 (2): 165-77.
39. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, et al.: Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol* 2016; 18 (10): 1442-50.



40. Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, et al.: IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst* 2011; 27 (1): 87-94.
41. Dufour C, Grill J, Lellouch-Tubiana A, et al.: High-grade glioma in children under 5 years of age: a chemotherapy only approach with the BBSFOP protocol. *Eur J Cancer* 2006; 42 (17): 2939-45.
42. Espinoza JC, Haley K, Patel N, et al.: Outcome of young children with high-grade glioma treated with irradiation-avoiding intensive chemotherapy regimens: Final report of the Head Start II and III trials. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1806-13.
43. McCowage GB, Friedman HS, Moghrabi A, et al.: Activity of high-dose cyclophosphamide in the treatment of childhood malignant gliomas. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30 (2): 75-80.
44. Finlay JL, Dhall G, Boyett JM, et al.: Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children and adolescents with recurrent malignant astrocytoma: outcome compared with conventional chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 806-11.
45. Klimo P Jr, Pai Panandiker AS, Thompson CJ, et al.: Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11 (3): 274-81.
46. Ballester LY, Wang Z, Shandilya S, et al.: Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas. *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (9): 1357-64.
47. Hoffman LM, DeWire M, Ryall S, et al.: Spatial genomic heterogeneity in diffuse intrinsic pontine and midline high-grade glioma: implications for diagnostic biopsy and targeted therapeutics. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 1.
48. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, et al.: Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol* 2018; 36 (19): 1963-1972.
49. Broniscer A, Laningham FH, Sanders RP, et al.: Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma. *Cancer* 2008; 113 (3): 566-72.
50. Broniscer A, Leite CC, Lanchote VL, et al.: Radiation therapy and high-dose tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of a Brazilian cooperative study. Brainstem Glioma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1246-53.
51. Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, et al.: Carboplatin before and during radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumours: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Eur J Cancer* 2002; 38 (6): 815-9.
52. Wolff JE, Westphal S, Mölenkamp G, et al.: Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide. *Br J Cancer* 2002; 87 (9): 945-9.
53. Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, et al.: Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2): 227-30.
54. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al.: Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011; 13 (4): 410-6.
55. Warren K, Bent R, Wolters PL, et al.: A phase 2 study of pegylated interferon  $\alpha$ -2b (PEG-Intron  $^{\circledast}$ ) in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer* 2012; 118 (14): 3607-13.
56. Janssens GO, Jansen MH, Lauwers SJ, et al.: Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 315-20.
57. Freeman CR, Kepner J, Kun LE, et al.: A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 561-4.
58. Bradley KA, Zhou T, McNall-Knapp RY, et al.: Motexafin-gadolinium and involved field radiation therapy for intrinsic pontine glioma of childhood: a children's oncology group phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (1): e55-60.
59. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, et al.: Brainstem tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45 (10): 1897-902.
60. Ruge MI, Kickingeder P, Simon T, et al.: Stereotactic iodine-125 brachytherapy for treatment of inoperable focal brainstem gliomas of WHO grades I and II: feasibility and long-term outcome. *J Neurooncol* 2012; 109 (2): 273-83.
61. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, et al.: Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *Eur J Cancer* 2017; 73: 38-47.
62. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, et al.: Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (6): e26988.
63. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al.: Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2641-7.
64. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al.: Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (4): 1184-93.
65. von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al.: Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT $^{\circledast}$ 91. *Eur J Cancer* 2009; 45 (7): 1209-17.
66. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al.: Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4202-8.
67. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al.: Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25 (3): 166-78.

68. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al.: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1581-91.
69. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al.: Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 3004-11.
70. Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Scott JG, et al.: Persistent psychosocial problems in children who develop posterior fossa syndrome after medulloblastoma resection. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (5): 723-6.
71. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, et al.: Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (21): 4726-34.
72. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, et al.: Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005; 6 (8): 573-80.
73. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al.: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 978-86.
74. Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, et al.: Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol* 2015; 53 (1): 31-46.
75. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al.: Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4961-8.
76. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, et al.: Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 2011; 13 (6): 669-79.
77. Leary SE, Zhou T, Holmes E, et al.: Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma: a report from the children's oncology group. *Cancer* 2011; 117 (14): 3262-7.
78. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, et al.: Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (24): 4881-7.
79. Jakacki RI, Burger PC, Kocak M, et al.: Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (5): 776-83.
80. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, et al.: Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer* 2000; 88 (9): 2189-93.
81. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, et al.: A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro Oncol* 2009; 11 (1): 33-40.
82. Fangusaro J, Finlay J, Spoto R, et al.: Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2): 312-8.
83. Gururangan S, McLaughlin C, Quinn J, et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2187-91.
84. Gentet JC, Doz F, Bouffett E, et al.: Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol* 1994; 23 (5): 422-7.
85. Friedman HS, Oakes WJ: The chemotherapy of posterior fossa tumors in childhood. *J Neurooncol* 1987; 5 (3): 217-29.
86. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, et al.: A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (1): 39-44.
87. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al.: Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 511-7.
88. Ridola V, Grill J, Doz F, et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 2007; 110 (1): 156-63.
89. Bakst RL, Dunkel IJ, Gilheeney S, et al.: Reirradiation for recurrent medulloblastoma. *Cancer* ;2011; 117 (21): 4977-82.
90. Pizer B, Donachie PH, Robinson K, et al.: Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study. *Eur J Cancer* 2011; 47 (9): 1389-97.
91. Massimino M, Gandola L, Spreafico F, et al.: No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (5): 1358-63.
92. Packer RJ, Biegel JA, Blaney S, et al.: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (5): 337-42.
93. Ho DM, Hsu CY, Wong TT, et al.: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2000; 99 (5): 482-8.
94. Woehrer A, Slavc I, Waldhoer T, et al.: Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996-2006. *Cancer* 2010; 116 (24): 5725-32.
95. Lafay-Cousin L, Hawkins C, Carret AS, et al.: Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer* 2012; 48 (3): 353-9.
96. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, et al.: Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (7): 1491-9.

97. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, et al.: Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 385-9.
98. Geyer JR, Spoto R, Jennings M, et al.: Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7621-31.
99. Nicolaides T, Tihan T, Horn B, et al.: High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Neurooncol* 2010; 98 (1): 117-23.
100. Gardner SL, Asgharzadeh S, Green A, et al.: Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (2): 235-40.
101. Finkelstein-Shechter T, Gassas A, Mabbott D, et al.: Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32 (5): e182-6.
102. Zaky W, Dhall G, Ji L, et al.: Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (1): 95-101.
103. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, et al.: Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 385-9.
104. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th rev.ed. Lyon, France: IARC Press, 2016
105. Shibamoto Y, Abe M, Yamashita J, et al.: Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 285-90.
106. Cho J, Choi JU, Kim DS, et al.: Low-dose craniospinal irradiation as a definitive treatment for intracranial germinoma. *Radiother Oncol* 2009; 91 (1): 75-9.
107. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH: Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 2005; 6 (7): 509-19.
108. Cheng S, Kilday JP, Laperriere N, et al.: Outcomes of children with central nervous system germinoma treated with multi-agent chemotherapy followed by reduced radiation. *J Neurooncol* 2016; 127 (1): 173-80.
109. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al.: Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (1): 42-6.
110. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al.: Chemotherapy without irradiation--a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996; 14 (11): 2908-15.
111. da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, et al.: Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (3): 377-83.
112. Calaminus G, Kortmann R, Worch J, et al.: SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease. *Neuro Oncol* 2013; 15 (6): 788-96.
113. Huang X, Zhang R, Zhou LF: Diagnosis and treatment of intracranial immature teratoma. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45 (5): 354-60.
114. Lee YH, Park EK, Park YS, et al.: Treatment and outcomes of primary intracranial teratoma. *Childs Nerv Syst* 2009; 25 (12): 1581-7.
115. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al.: Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 857-65.
116. Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al.: A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (3): 625-31.
117. Goldman S, Bouffet E, Fisher PG, et al.: Phase II Trial Assessing the Ability of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery to Eliminate Measurable Disease for Nongerminomatous Germ Cell Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (22): 2464-71.
118. Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al.: Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol* 2017; 19 (12): 1661-1672.
119. Merchant TE, Sherwood SH, Mulhern RK, et al.: CNS germinoma: disease control and long-term functional outcome for 12 children treated with craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (5): 1171-6.
120. Sawamura Y, Ikeda JL, Tada M, et al.: Salvage therapy for recurrent germinomas in the central nervous system. *Br J Neurosurg* 1999; 13 (4): 376-81.
121. Modak S, Gardner S, Dunkel IJ, et al.: Thiotepa-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1934-43.
122. Mortini P, Losa M, Pozzobon G, et al.: Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series. *J Neurosurg* 2011; 114 (5): 1350-9.
123. Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, et al.: Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5 (1): 30-48.
124. Zhang YQ, Ma ZY, Wu ZB, et al.: Radical resection of 202 pediatric craniopharyngiomas with special reference to the surgical approaches and hypothalamic protection. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44 (6): 435-43.
125. Lin LL, El Naqa I, Leonard JR, et al.: Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1 (2): 126-30.



126. Merchant TE, Kun LE, Hua CH, et al.: Disease control after reduced volume conformal and intensity modulated radiation therapy for childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (4): e187-92.
127. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, et al.: The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol* 2012; 108 (1): 133-9.
128. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, et al.: A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2013; 29 (2): 231-8.
129. Kobayashi T: Long-term results of gamma knife radiosurgery for 100 consecutive cases of craniopharyngioma and a treatment strategy. *Prog Neurol Surg* 2009; 22: 63-76.
130. Schubert T, Trippel M, Tacke U, et al.: Neurosurgical treatment strategies in childhood craniopharyngiomas: is less more? *Childs Nerv Syst* 2009; 25 (11): 1419-27.
131. Vinchon M, Dhellemmes P: Craniopharyngiomas in children: recurrence, reoperation and outcome. *Childs Nerv Syst* 2008; 24 (2): 211-7.
132. Kickingeder P, Maarouf M, El Majdoub F, et al.: Intracavitary brachytherapy using stereotactically applied phosphorus-32 colloid for treatment of cystic craniopharyngiomas in 53 patients. *J Neurooncol* 2012; 109 (2): 365-74.
133. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, et al.: Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer* 2007; 109 (10): 2124-31.
134. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, et al.: Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus* 2010; 28 (4): E12.
135. Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L, et al.: Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro Oncol* 2017; 19 (10): 1398-1407.
136. Pica A, Miller R, Villà S, et al.: The results of surgery, with or without radiotherapy, for primary spinal myxopapillary ependymoma: a retrospective study from the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (4): 1114-20.
137. Agbahiwe HC, Wharam M, Batra S, et al.: Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 421-7.
138. Jeibmann A, Egensperger R, Kuchelmeister K, et al.: Extent of surgical resection but not myxopapillary versus classical histopathological subtype affects prognosis in lumbo-sacral ependymomas. *Histopathology* 2009; 54 (2): 260-2.
139. Kothbauer KF: Neurosurgical management of intramedullary spinal cord tumors in children. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43 (3): 222-35.
140. Merchant TE, Li C, Xiong X, et al.: Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (3): 258-66.
141. Cage TA, Clark AJ, Aranda D, et al.: A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11 (6): 673-81.
142. Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, et al.: Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34 (21): 2468-77.
143. Volpp PB, Han K, Kagan AR, et al.: Outcomes in treatment for intradural spinal cord ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (4): 1199-204.
144. Ghia AJ, Mahajan A, Allen PK, et al.: Supratentorial gross-totally resected non-anaplastic ependymoma: population based patterns of care and outcomes analysis. *J Neurooncol* 2013; 115 (3): 513-20.
145. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, et al.: Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (15): 3156-62.
146. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, et al.: Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol* 2018; 57 (5): 644-648.
147. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al.: Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 2013; 15 (11): 1552-9.
148. Zacharoulis S, Levy A, Chi SN, et al.: Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (1): 34-40.
149. Garvin JH Jr, Selch MT, Holmes E, et al.: Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1183-9.
150. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, et al.: Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8 (8): 696-705.
151. Snider CA, Yang K, Mack SC, et al.: Impact of radiation therapy and extent of resection for ependymoma in young children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (3): 5-12.
152. von Hoff K, Kieffer V, Habrand JL, et al.: Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer* 2008; 8: 15.





Beyin ve Sinir Cerrahisinde Kanıta Dayalı Rehberler

# FONKSİYONEL BEYİN CERRAHİSİ REHBERLERİ

Dr. Semih Kıvanç OLGUNER, Dr. Ali İhsan ÖKTEN

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu İçin Öneriler ..... | 357 |
| Trigeminal Nevralji Hastaları İçin Öneriler .....                   | 362 |



# Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu İçin Öneriler

Dr. Semih Kıvanç OLGUNER

Parkinson Hastalığı (PH) hastalarında motor semptomların ve levodopa ile indüklenen diskinezilerin tedavisinde bilateral derin beyin stimülasyonunun (DBS) etkinliği iyi bilinmektedir (1-7). Bugüne kadar, PH'nın motor semptomlarının tedavisinde subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GPi) hedef olarak önerilmiştir. Bu iki farklı hedef noktanın stimülasyonun medikal tedavi ile birlikte kullanımı yalnızca medikal tedaviye göre üstün olduğu bilinmemektedir. Ancak hedef noktalardan hangisinin tek olarak üstün olduğu tartışmalıdır (6). STN ve GPi stimülasyonun benzer faydalar sağlayıp sağlamadığı da bilinmemektedir. Cochrane, Medline, Embase ve Pubmed tarama platformları kullanılarak "Deep Brain Stimulation, Parkinson Disease, Guideline, Systematic Review" kelimeleri arama motoruna girilerek literatür tarandı. Toplam 99 makaleden AGREE, GRADE, PRISMA (8) yöntemine göre son 5 yılda yapılan 1 makale bulundu ve incelendi. Konu ile ilgili öneriler Rughani ve ark.'nın 2018 yılında oluşturduğu (Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary/CNS Guidelines. Neurosurgery 2018; 82(6): 753-756) rehber temel alınarak hazırlanmıştır. Rehberde 7 soru belirlenerek tek tek incelenmiş, öneriler hazırlanıp kanıtlar sunulmuştur.

## ■ MOTOR İYİLEŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UPDRS-III skorları sıklıkla dopaminerjik ilaç tedavisi alan hastalarda ("ilaç açık") veya ilaç kesildiğinde ("ilaç kapalı") motor semptomlarının ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır. DBS implantasyonundan sonra, UPDRS-III skoru dopaminerjik ilaçlar ("açık / kapalı" ilaçlar) veya DBS ("açık / kapalı" stimülasyonu) ile veya bunlar olmadan ölçülebilir. Başlangıçtaki puandaki yüzdelik iyileşme, 2 tedavi grubunun karşılaştırılmasını sağlamaktadır.

## ■ DİSKİNEZİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diskinezilerdeki azalma hem hasta günlükleri hem de klinik gözlem ile ölçüldü. Rahatsız edici diskinezilerin günlük saati hastalar tarafından kaydedildi. Dis-

kinezilerin şiddeti, genellikle CDRS (klinik diskinezi derecelendirme ölçeği, 0-28) derecelendirme ölçeği ile değerlendirildi. Benzer şekilde, UPDRS'nin 32 ve 33. Maddeleri diskinezilerin süresi ve şiddetini değerlendirmekte kullanıldı (9).

NSTAPS Çalışma Grubu (10, 11) ve Veteran Affairs (VA) Çalışma Programı 468 (12,13) gibi aynı hasta grubunun alt analizleri kullanıldı. Bu gibi durumlarda, kanıtın gücü önceki yayından bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

**Soru 1. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan motor iyileşme ölçüm endeksleri gözetilerek (UPDRS-3); bilateral STN DBS uygulamasının, bilateral Globus Pallidus interna (GPi) uyarılmasına göre etkinliği daha az, daha çok ya da aynı derecede midir?**

### Öneri

Bilateral STN DBS uygulaması motor becerileri geliştirmede UPDRS skorlarına göre en az bilateral GPi DBS uygulaması kadar etkindir. Motor iyileşme amacıyla her iki hedef de tercih edilebilir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I)**

### Kanıt

Sınıf I kanıt üç çalışma ile sağlanmıştır (11,12,14). Büyük bir randomize kontrollü çift kör çalışmada, Odekerken ve ark. (11), ameliyat sonrası 1. yılda STN DBS ile tedavi edilen (ilaç kapalı) (stimülasyon açık) hastalarda GPi DBS ile tedavi edilenlere göre UPDRS-III skorlarında anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Bu bulgu 3 yıllık takipten sonra da sürdü (15). Bu çalışma aynı zamanda STN ve GPi DBS ile tedavi edilen hastaların, (ilaç açık) ve (stimülasyon açık) şekilde değerlendirildiğinde UPDRS-III skorlarında benzer bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Daha küçük bir Sınıf I çalışmada, Anderson ve ark. (14), 1 yılda STN veya GPi DBS alan hastalar arasında iyileşme açısından bir fark olmadığını göstermiştir (ilaç kapalı- stimülasyon açık, ilaç açık- stimülasyon açık).

VA kooperatif çalışmasında, Follett ve ark. (12) ameliyat sonrası 2 yılda STN veya GPi DBS arasında motor düzelmede farklılık tespit etmemiştir. Aynı kohortun üç yıllık takibi sonucunda bu iki grupta da benzer bir sonuç görülmüştür (13). Bu verilerin gücünün sınıflandırılması



zor olduğundan 2 yıllık takip Sınıf I (12) iken 3 yıllık takip Sınıf II olarak kabul edilmiştir (13). 2 yıllık çalışmada (12) hem deneklerin hem de değerlendiricilerin hedefe kör olduğunu, 3 yıllık takip çalışmasında ise (13) değerlendiricilerin kişisel iletişim kurma ihtimali nedeniyle çalışmanın çift kör olamayabileceği düşünülmüştür.

Sınıf III retrospektif bir çalışmada (n = 13 hasta), 6 aydaki motor skorlarının STN grubunda (ilaç kapalı, stimülasyon açık durumundaki hastalarda) GPi grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur (9). Ancak bu fark, hastalar 'ilaç açık / stimülasyon açık' olarak değerlendirildiğinde azalmıştır. Başka bir küçük retrospektif Sınıf III çalışmada 'ilaç kapalı / stimülasyon açık' olan hastalarda benzer bir bulgu elde edilmiştir (16). STN grubunda %56,6, GPi grubunda %41,7 oranında düzelme 12 ay sonunda tespit edilmiştir. Yazarlar STN stimülasyonunun üstün olduğu sonucuna varmış olsalar dahi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterememişlerdir. Bu bulgular, 6 ila 60 ay arasında takip bildiren STN ve GPi grupları arasında bir fark göstermeyen altı Sınıf II ve III çalışmaları ile çelişmektedir (17-22).

Özetle, iki Sınıf I (12,14), iki Sınıf II (13,17) ve altı Sınıf III (16,18-22) çalışmada, çeşitli ilaç tedavilerinde ve stimülasyon koşullarında ameliyat sonrası 5 yıla kadar motor skor iyileşmelerinde iki hedef arasında bir fark bulunamamıştır. Buna karşılık, bir Sınıf I (11) çalışma içeren 2 çalışmada, STN stimülasyonunun 'ilaç kapalı / stimülasyon açık' koşullarında değerlendirildiğinde motor skorlarda daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada STN kohortunda görülen avantaj 3 yıllık takipte devam etmiştir (15). Bugüne kadar yapılan hiçbir çalışmada, ilaç açık / stimülasyon açık durumundaki STN veya GPi DBS uygulamasına verilen motor yanıtında bir fark göstermemiştir.

**Soru 2: İki taraflı STN DBS uygulaması, dopaminerjik ilaçların azaltılmasında bilateral GPi DBS kadar mı, daha az mı yoksa daha etkili midir?**

#### Öneri

Bilateral STN DBS uygulaması bilateral GPi DBS uygulamasına göre dopaminerjik medikasyonu azaltmada daha etkilidir. (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I**)

#### Kanıt

İki Sınıf I çalışma (11,12), iki Sınıf II çalışması (13,15) ve dört Sınıf III çalışmada (18,20-22), STN uyarımını takiben GPN uyarımı ile karşılaştırıldığında dopaminerjik ilaçlarda belirgin bir şekilde azalma gösterdiği saptanmıştır. Bir Sınıf I çalışmada STN grubunda ilaç dozlarının

da azalma yönünde önemli bir eğilim gösterilmemiştir (14). Sınıf III bir çalışmada, farkın önemini bildirmeden (STN grubunda daha büyük) dopaminerjik ilaç kullanımında bir azalma olduğunu göstermiştir (17). Başka bir Sınıf III çalışmada 24 hasta retrospektif incelenmiş ve 6 ayda ilaç azalmasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (19). Özetle, STN sonrası dopaminerjik ilaçlarda GPi DBS'ye göre daha fazla azalma gösteren üç Sınıf I çalışma, iki Sınıf II çalışma ve altı Sınıf III çalışmadan kanıtlar elde edilmiştir.

**Soru 3: PH ile ilişkili diskinezi tedavisinde 2 taraflı STN DBS uygulaması, 2 taraflı GPi DBS uygulaması kadar etkili midir?**

#### Öneri

Bilateral STN ve GPi DBS uygulamalarından her ikisi de diskinezi tedavisinde etkindir. Diskinezilerin azaltılması için hedef seçimiyle ilgili genellenebilir bir öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, dopaminerjik ilacın azaltılması beklenmediğinde ve 'ilaç açık' diskinezi şiddetinin azaltılması için GPi hedeflenmelidir. (**Güçlü öneri/I**).

#### Kanıt

Levodopa ile indüklenen diskinezilerin, subtalamik stimülasyondan ziyade pallidal stimülasyon ile önemli ölçüde azaldığı tek bir çalışmada Sınıf I kanıt mevcuttur (11). 12 aylık takipli NSTAPS çalışmasında ilaç tedavisindeki diskinezilerin pallidal stimülasyon ile bazal değerden %57 oranında azaldığını, STN stimülasyonu ile %21 oranında azaldığını klinik diskinezi derecelendirme ölçeği ile ortaya koymuştur (p=0.01). Bu bulgu, diskinezilerin şiddetinin klinik ortamda azaldığını ortaya koyarken, her iki tedavi grubunun da benzer özellikler gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Pallidal stimülasyonu olan hastalar, "açık" fazda, diskinezi olmadan günde 2 saat, STN stimülasyonu ile ek 2,1 saat bildirmişlerdir (p=0.85). NSTAPS çalışmasında GPi grubunda görülen iyileşme 3 yıllık takipte devam etmiştir (15).

Sınıf I iki çalışmanın sonuçları, pallidal stimülasyonun ardından diskinezi klinik semptomlarının iyileşmesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (12,14). Erken randomize kontrollü bir çalışma pallidal stimülasyonun, subtalamik stimülasyona (%62; P =0.27) kıyasla bazal diskinezileri %89 oranında iyileştirdiğini göstermiştir (14). VA CSP çalışmasında 24 ay sonunda GPi stimülasyonu ile diskinezide günde 3,2 saat azalma ve STÇ stimülasyonu ile günde 2,6 saat azalma kaydedilirken benzer bulgular 36 ay sonunda da rapor edilmiştir (p=0.20) (12). VA çalışmasında gözlenen diskinezilerde her iki grupta da 3 yıllık takip sonunda benzer bir iyileş-

me gözlenmiştir (13). Sekiz sınıf III çalışmada bir DBS hedefinin diğerine kıyasla diskinezi şiddetinde azalmada önemli bir farklılık göstermediği bulunmuştur (16 -18, 20-24).

Özetle, tek bir Sınıf I çalışmada, ilaç tedavisi “açık” diskinezilerin pallidal stimülasyonun ardından subta-lamik stimülasyona göre daha büyük ölçüde azaldığına dair kanıtlar sunmaktadır. Kalan iki Sınıf I çalışma, bu cerrahi hedefler arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

**Soru 4: İki taraflı STN DBS uygulaması, yaşam kalitesi ölçekleri iyileştirilmesinde iki taraflı GPi DBS kadar etkili midir?**

#### Öneri

Bilateral STN ve GPi uyarılmasının her ikisi de yaşam kalite ölçütlerinin iyileşmesinde eşit derecede etkilidir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I)**

#### Kanıt

Yaşam kalitesinde iyileşme ile ilgili hiçbir çalışmada iki hedef arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Üç çalışmadan elde edilen Sınıf I kanıtlar neticesinde süre bazında karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir (11, 12, 14). Bu argümanları kullanarak yaşam kalitesindeki iyileşme, GPi ve STN grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadan %9 ile %28 arasında değişmektedir. VA çalışmasında değerlendirilen PDQ-39 endeksi neticesinde ve başka bir Sınıf II çalışmada da gösterildiği gibi, iki cerrahi hedef arasında bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır (13). Altı Sınıf III çalışmada iki hedef arasında fark olmadan DBS’yi takiben yaşam kalitesinde gelişmeler olduğu gösterilmiştir (17, 18, 20, 21, 23, 24).

**Soru 5: Bilateral STN DBS uygulaması, bilateral GPi DBS’ e göre nörobilişsel işlev üzerinde daha büyük, daha az veya benzer bir etkiye sahip midir?**

#### Öneri

Bilateral STN DBS uygulaması bilateral GPi DBS’e göre daha çok nörobilişsel gerilemeye neden olmaktadır. DBS uygulanan bir hastada bilişsel bozulma konusunda endişeler varsa, özellikle de işlem hızı ve çalışma hafızası konusunda kaygılanıyorsa, klinisyen cerrahi hedefleri göz önüne alırken STN stimülasyonundan ziyade GPi stimülasyonunu kullanmayı düşünmelidir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I)**

#### Kanıt

Nörobilişsel işlev çeşitli piller kullanılarak 5 çalışmada değerlendirilmiştir (10-13, 25). Hastaların ve değerlendiricilerin stimülasyon noktasını bilmediği 3 farklı çalışmadan Sınıf I kanıtlar elde edilmiştir (10-12). STN grubunda 12. ay sonunda nörokognitif değerlendirme sonucunda %35 düşüş izlenirken, GPi grubunda %27 düşüş izlenmiştir (11). Daha detaylı bir çalışma da yine STN grubunda GPi grubuna göre daha çok nörobilişsel bozulma izlenmiştir (10). Bu sonuçlar Follett ve ark. nın 24 aylık takip sonucu elde ettiği sonuçlar ile paralellik göstermektedir (12). Aynı kohort grubunun 36 aylık takip sonucunda da STN grubunda nörokognitif olarak GPi grubuna göre daha fazla bozulma izlenmiştir (13).

Sınıf III kanıt sağlayan bir çalışmada, GPi stimülasyonu ile tedavi edilen hastalarda STN DBS alanlara kıyasla reaksiyon süresinde daha uzun gecikme saptanmıştır (25). Özetle, STN DBS uyarılması GPi DBS ile karşılaştırıldığında; nörobilişsel görevlerde daha büyük bir düşüşe neden olduğunu gösteren Sınıf I kanıt mevcuttur.

**Soru 6: Bilateral STN DBS uygulamasının duygudurum bozukluğu riski, GPi DBS’ e göre daha yüksek, düşük veya benzer midir?**

#### Öneri

Bilateral STN DBS uygulaması bilateral GPi DBS’e göre daha çok duygudurum bozukluğuna neden olmaktadır. DBS uygulanan bir hastada depresyon riski konusunda önemli bir endişe varsa, klinisyen cerrahi hedefleri göz önüne alırken STN uyarımı yerine GPi kullanmayı düşünmelidir. **(Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri/I)**

#### Kanıt

VA çalışmasından elde edilen I. Sınıf kanıtlar neticesinde Beck Depresyon ölçeğine göre GPi grubunda (%5,8) iyileşme, STN grubunda (%11,6) ise hafif bir kötüleşme saptanmıştır (12). Bu kohort grubunda intihar düşüncesi ve intihar davranışları değerlendirildiğinde UPDRS-I ölçeğine göre 6., 12. ve 24. ayda gruplar arasında farklılık yoktur (26).

NSTAPS’ ın 3 yıllık takip çalışması duygudurum, bilişsel ve davranışsal etkilerin bir bileşimi ile ölçüm yaparken hedefler arasında fark olmadığını göstermiştir (Sınıf II) (15).

İki sınıf III kanıt bildiren retrospektif çalışma STN grubunda ve GPi grubunda duygudurum bozukluğu olduğunu bildirmiştir (22, 25).

Yalnızca 1 sınıf I çalışmada STN grubunda GPi grubuna göre daha çok duyudurum bozukluğu olduğu bildirilmiştir.

**Soru 7: İki taraflı STN DBS uygulaması, GPi DBS ile yan etkileri açısından karşılaştırıldığında daha yüksek, düşük veya benzer nitelikte midir?**

#### Öneri

Bilateral DBS uygulaması ardından yan etki riskini en aza indirmek için seçilecek hedefler arasında, öneri sunacak kadar yeterli kanıt yoktur. **(Kanıt Yok)**

#### Kanıt

Yan etkiler bildirilirken metodoloji ve kategorizasyon hakkında geniş bir çeşitlilik sunulmuştur. Bazı çalışmalarda sistematik anketler varken, bazı çalışmalar da daha fazla şiddeti, süresi ve ameliyatla olan ilişkisini kategorize ederken, pek çok çalışmada yan etki bildirilmemiştir (11,12,27). Hiçbir çalışma da hedef noktalarla ilgili yan etki açısından farklılık yoktur. NSTAPS çalışmasından elde edilen üç yıllık takip verilerinde önemli bir bulgu elde edilmiştir (15). GPi grubundaki hastaların %17'si revizyon ameliyatı geçirirken, STN grubundaki hastaların sadece %2,3'ü revizyon ameliyatı geçirdi ( $p = 0,03$ ).

#### ■ KAYNAKLAR

1. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. Apr 11 2006; 66(7): 983-995.
2. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*. Nov 2014; 261(11): 2051-2060.
3. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. Feb 2012; 11(2): 140-149.
4. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. Dec 2012; 27(14): 1718-1728.
5. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. Aug 31 2006; 355(9): 896-908.
6. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. Jan 07 2009; 301(1): 63-73.
7. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine*. Feb 14 2013; 368(7): 610-622.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. Oct 2009; 62(10): e1-34.
9. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*. Mar 1998; 121 (Pt 3): 451-457.
10. Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. Mar 31 2015; 84(13): 1355-1361.
11. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. Jan 2013; 12(1): 37-44.
12. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. Jun 3 2010; 362(22): 2077-2091.
13. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. Jul 3 2012; 79(1): 55-65.
14. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Archives of neurology*. Apr 2005; 62(4): 554-560.
15. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. Feb 23 2016; 86(8): 755-761.
16. Scotto di Luzio AE, Ammannati F, Marini P, Sorbi S, Mennonna P. Which target for DBS in Parkinson's disease? Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. Feb 2001; 22(1): 87-88.
17. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. Apr 15 2010; 25(5): 578-586.
18. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. Sep 27 2001; 345(13): 956-963.
19. Evidente VG, Premkumar AP, Adler CH, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Lyons MK. Medication dose reductions after pallidal versus subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*. Sep 2011; 124(3): 211-214.
20. Miguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Jan 2005; 76(1): 34-39.

21. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain: a journal of neurology*. Oct 2005; 128(Pt 10): 2240-2249.
22. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*. Feb 27 2001; 56(4): 548-551.
23. Krause M, Fogel W, Heck A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Apr 2001; 70(4): 464-470.
24. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. Jun 15 2009; 24(8): 1154-1161.
25. Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. Aug 8 2000; 55(3): 411-418.
26. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Oct 2013; 84(10): 1113-1118.
27. Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C, Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation G. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. Feb 15 2008; 23(3): 416-421.



# Trigeminal Nevralji Hastaları İçin Öneriler

Dr. Semih Kıvanç OLGUNER

Trigeminal nevroalji (TN), teşhis ve tedavi etmesi zor olabilecek son derece ağrılı bir hastalıktır. TN hastaları birçok farklı uzmanlık alanı tarafından tedavi edilmektedir. Cochrane, Medline, Embase ve Pubmed tarama platformları kullanılarak TN Guideline, Systematic Review kelimeleri arama motoruna girilerek literatür tarandı. Literatürün sistematik bir incelemesi yapıp son 5 yılda yayınlanan GRADE'e uygun yapılan kılavuzlar incelendi. Tek rehber olan Bendtsen ve ark.'nın hazırladığı 2019 yılında yapılan Avrupa Nöroloji Akademisi Trigeminal Nevralji ile ilgili kılavuz kullanıldı (Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. European Journal of Neurology 2019; 26: 831-849).

Avrupa Nörolojik Dernekler Federasyonu'nun (EFNS) TN hakkındaki ilk kılavuzu Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ile iş birliği içinde 2008'de yayınlanmıştır (1). O zamandan beri tanı, klinik özellikler ve görüntüleme konusunda önemli yeni bilgiler ortaya çıkmış ve yeni ilaçlar bulunmuştur. Ayrıca, kılavuzların hazırlanmasına yönelik tavsiyeler de güncellenmiştir (2). Öneriler oluşturmak için tercih edilen yöntem olarak özellikle, Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) (2) tarafından Önerilerin Derecelendirilmesi, Belirlenmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi (GRADE) sistemi kurulmuş ve onaylanmıştır.

Önceki AAN-EFNS kılavuzunun yayınlanmasından sonra meydana gelen değişikliklerden biri, sınıflandırma ve terminoloji ile ilgilidir. Karışıklığa neden olan terminolojiyi ve Uluslararası Ağrı İnceleme Derneği ile Uluslararası Baş Ağrısı Derneği arasındaki farklı düzenlemeleri gidermek amacıyla yeni bir sınıflandırma üç etiyolojik kategori ortaya koymuştur: İdiyopatik TN [trigeminal kökün morfolojik değişiklikleri olmadan nörovasküler kompresyon (NVK) var veya NVK yok], klasik TN (trigeminal kökün morfolojik değişiklikleriyle beraber nörovasküler kompresyona bağlı) ve sekonder TN (serebellopontin açılı tümörleri veya multipl skleroz gibi majör nörolojik hastalıklar nedeniyle). Ayrıca iki fenotip sınıflandırılmıştır: tamamen paroksizmal TN (sadece paroksizmal ağrılı) ve eşzamanlı sürekli ağrılı TN (3). Bu sınıflandırma ve terminoloji, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırmasının (4) ve Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının son baskısında paylaşılmıştır (5).

## Sekonder TN tanısı hangi klinik testlerle koyulur?

Hiçbir klinik özellik, sekonder TN hastalarını saptamak için yüksek duyarlılığa sahip değildir. Sekonder TN hastaları daha genç görünmektedir ve trigeminal duyu bozukluklara ve bilateral ağrıya sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Bununla birlikte, bu özelliklerin yokluğu sekonder TN'yi dışlamaz ve bu nedenle TN hastalarında erken incelemenin bir parçası olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilmektedir.

## Öneri

Düşük kanıtlara dayanarak, hiçbir klinik özellik sekonder TN'yi dışlayamaz. TN hastalarında incelemenin bir parçası olarak MRG kuvvetle önerilmektedir. **(Kanıt düzeyi düşük, Güçlü konsensüs/öneri/A)**

## Kanıt

Primer olanı sekonder TN'den ayırmak için klinik özelliklerin tanısal doğruluğunu inceleyen makaleler araştırılmıştır. Önceki kılavuzda yer alan makalelere ek olarak (6-11), iki yeni makale saptanmıştır (12,13). Sekonder TN'de ilk trigeminal dalın tutulumu ve tedaviye zayıf yanıt arasında anlamlı ilişki yoktur. Sekonder TN hastaları primer TN hastalarına göre anlamlı derecede daha gençti. Trigeminal duyu kayıpları sekonder TN'li hastalarda anlamlı olarak daha yaygındı. Bununla birlikte, duyu bozuklukları olmayan birçok hastada sekonder TN varlığı düşük duyarlılığı göstermektedir. Bilateral sekonder TN, multipl skleroz (MS) nedeniyle çok sık görülmektedir, ancak kitlelere bağlı TN çalışmalarında görülmemiştir. Bu nedenle iki taraflı ağrı MS nedeniyle sekonder TN ile ilişkilidir, fakat çoğu sekonder TN hastalarının düşük havuzlanmış bir duyarlılıkta gösterildiği gibi unilateral ağrıları vardır.

## Fasiyel ağrısı olan hastalarda sekonder TN'yi teşhis etmek için hangi laboratuvar testler gerekmektedir? Hangi laboratuvar testler primer TN'yi diğer nöropatik fasiyel ağrı koşullarından ayırmaktadır?

## Öneri

MRG'nin kontrendike olduğu veya olmadığı durumlarda, sekonder TN'yi primer TN'den ayırmak için trigeminal reflekslerin kullanımı kuvvetli bir şekilde önerilmektedir. **(Güçlü öneri-Grade A)**

TN'li hastalarda anormal trigeminal sinir uyarılmış potansiyeller muhtemelen artmış sekonder TN riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, primer TN ve sekonder TN hastalarında bu öngörünün klinik olarak yararlı olduğunun düşünülmesi için çok fazla örtüşme vardır. Sekonder TN'yi saptamak için uyarılmış potansiyellerin kullanılması güçlü bir şekilde önerilmektedir. (**Güçlü öneri-Grade A**)

Farklı nöropatik fasiyel ağrı durumları olan hastalarda, trigeminal afferent hasarın tespiti için trigeminal refleksler ve uyarılmış potansiyeller gerekmektedir.

#### Kanıt

Sekonder TN'i primer TN'den ayırt etmek için trigeminal refleks testinin ve uyarılmış potansiyellerin tanınasal doğruluğunu bildiren makaleler aranmıştır. Diğer nöropatik ağrı durumlarında trigeminal afferent hasarın saptanmasında laboratuvar testlerinin rolünü ele alan makaleler de aranmıştır. Sekiz çalışmada, TN hastalarında trigeminal bulgular bildirmiştir (6,14-20). Sekonder TN hastalarını saptamak için trigeminal reflekslerin tanınasal doğruluğu %59-%100 duyarlılık ve %93-%100 özgüllük; %94 havuzlanmış duyarlılık; %88 havuzlanmış özgüllük ile göreceli olarak yüksek bulunmuştur. Altı çalışmada TN hastalarında uyarılmış potansiyel bulguları bildirilmiştir (17,19,21-24). Trigeminal reflekslerin aksine, uyarılmış potansiyeller idiyopatik veya klasik TN'de bile değişebilir. %84 havuzlanmış duyarlılık ve %52 havuzlanmış özgüllük bulunmuştur.

İki çalışma, postherpetik nevraljili hastalarda trigeminal refleks ve uyarılmış potansiyel bulguları bildirmiştir (25,26). Etkilenen taraftaki trigeminal afferent hasarın tespitinde nörofizyolojik testlerin tanınasal doğruluğu, %100 havuzlanmış duyarlılık, sırasıyla %100 ve %88 havuzlanmış özgüllük ile yüksektir. Bir çalışmada, mandibular sinirlerde iyatrojenik hasarda masseter inhibitör bulgular bildirilmiştir (27). Özgüllük ve duyarlılık sırasıyla %99 ve %51'dir. Bu bulgular, neredeyse kesin bir özgüllük sergileyen masseter inhibitör refleks testinin, sinir hasarını güvenilir bir şekilde gösterirken, göreceli olarak düşük duyarlılığın sinir hasarını dışlamak için normal bir masseter inhibitör refleksini hiçbir şekilde yeterli kılmadığını işaret etmektedir. Jaaskelainen ve arkadaşları (28), cerrahi uygulamalar nedeniyle trigeminal nöropati hastaların %38'inde anormal mental ve lingual sinir göz kırpmaya reflekslerini bulmuşlardır. Trigeminal refleks kaydı özellikle erken evrelerde, unilateral paroksizmal ağrı ile kendini gösterebilen, nadir görülen trigeminal izole duyuşal nöropati ve fasiyel başlangıçlı duyuşal motor nöropati sendromu vakalarında yararlıdır (29).

### Nöro Vasküler Kompresyon (NVK)'nın primer TN'deki rolü nedir?

#### Öneri

Yüksek bir kanıt kalitesine dayanarak, idiyopatik TN'nin, morfolojik değişiklik olmayan NVK ile orta derecede ilişkili olduğuna ve klasik TN'nin, morfolojik değişikliklerle birlikte olan NVK ile yüksek derecede ilişkili olduğuna güçlü bir şekilde işaret edilmektedir. Bu nedenle, NVK'nun gösterilmesi, TN tanısını doğrulamak için kullanılmamalıdır. Tersine, bir hastanın mikrovasküler dekompresyon (MVD) için sevk edilip edilmeyeceğine ve ne zaman sevk edileceğine karar vermede yardımcı olabilir. (**Kanıt düzeyi yüksek, Güçlü öneri /A**)

#### Kanıt

Geniş spektrumlu primer TN hastalarının prospektif çalışmaları, körleştirilmiş semptomatik ve asemptomatik tarafın yüksek çözünürlüklü MRG ile karşılaştırılması ve NVK'nun trigeminal sinirin morfolojik değişikliklerinin olup olmadığına göre derecelendirilmesiyle aranmıştır. Arama kriterlerini karşılayan üç çalışma belirlenmiştir (30-32). Her üç çalışma da prospektif kohort çalışmalarıdır.

Trigeminal nevralji semptomatik tarafta herhangi bir tür NVK ile ilişkili ve semptomatik tarafta morfolojik değişikliklerle birlikte olan NVK ile yüksek oranda ilişkilidir. Morfolojik değişiklik içermeyen NVK normal nöroanatominin sık görülen bir varyasyonu olduğundan, NVK fasiyel ağrısı olan hastalarda TN'yi teşhis etmek veya dışlamak için tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Sonucun bağımsız değerlendiricilerini kullanan yeni bir prospektif çalışmada, klasik TN hastalarının mikrovasküler dekompresyondan (MVD) sonra idiyopatik TN hastalarına kıyasla daha başarılı bir sonuç alma şansı olduğu gösterilmiştir (33). Bununla birlikte, idiyopatik TN hastalarının önemli bir kısmında MVD sonrası çok iyi ağrı giderilmesi görülmüştür (33). Böylece, morfolojik değişikliklere sahip olmayan bir NVK'nun, bu nedenle gerçekten "idiyopatik" olmayan bazı idiyopatik TN hastalarında rol oynadığı görülmektedir. İdiyopatik TN'de ve muhtemelen daha az ölçüde klasik TN'de, hâlen bilinmeyen diğer etiyolojik faktörler olasılıkla önemli bir rol oynamaktadır.

### TN'li hastalarda NVK'nu göstermek ve diğer TN nedenlerini dışlamak için ne tür görüntüleme yapılmalıdır?

#### Öneri

Tüm hastalarda sekonder TN nedenlerini dışlamak için manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Üç yüksek çözünürlüklü sekansın bir kombinasyonu- 3D

T2 ağırlıklı, 3D TOF-MRA ve 3D T1-Gad- olası bir NVK'nun tespit edilmesine yardımcı olur. Nöroradyolog ağrı tarafı hakkında körleştirilmiş olmalıdır. Damar temasının sinirde morfolojik değişikliklere neden olup olmadığı açıklanmalıdır. Bu öneriler düşük kanıt kalitesine dayanmaktadır. **(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri/C)**

#### Kanıt

MRG, üç boyutlu (3D) görüntüleme, 3D T2 ağırlıklı görüntüleme, 3D uçuş zamanı (time-of-flight) (TOF) manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve 3D T1 ağırlıklı gadolinyumlu (T1-Gad) kullanılarak NVK'nu değerlendiren trigeminal nevralsi çalışmaları aranmıştır. Görüntüleme protokollerini kullanan çalışmalar TN'nin tanısını kolaylaştırmak ve intraoperatif verilere kıyasla NVK'nun varlığını tespit etmek için araştırılmıştır. Kabul edilebilir çalışmalar için aşağıdaki kriterler belirlenmiştir: (i) belirlenen tanı kriterleri; (ii) preoperatif görüntüleme analizi ile karşılaştırma yapmak için MVD uygulanan en az 20 hasta; (iii) Belirtilen MRG özellikleri (düzenek ve sekanslar); (iv) körleştirilmiş kontrol çalışmaları ve (v) NVC'nin tespiti için duyarlılık ve/veya özgüllük için anlaşılır verilerdir.

Hiçbir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) saptanmamıştır. NVK'nun varlığını öngörmek için preoperatif görüntüleme incelemesinin doğruluğunu araştıran 15 çalışma bulunmuştur (34-48). Tüm çalışmalar preoperatif görüntüleme analizini cerrahi verilerle karşılaştırmıştır. Dokuz çalışma 1.5 T MR tarayıcı (34,36,38,40-43,45,46), altı tanesi 3 T tarayıcı (35,37,39,44,47,48) kullanılarak yapılmıştır, beş çalışma yalnızca 3D TOF-MRA (34,37,40,43,45) ile; beşi 3D T2 ağırlıklı ve 3D TOF-MRA'nın bir kombinasyonu ile (36,38,39,42,46); ikisi 3D T2 ağırlıklı, 3D TOF-MRA ve 3D T1-Gad (41,48) kombinasyonuyla; ikisi 3D TOF-MRA ve 3D T1 Gad'nun (35,47) bir kombinasyonu ile ve bir çalışma 3D T2 ağırlıklı ve 3D sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımının (FLAIR) bir kombinasyonu ile (44) görüntüleme protokolü uygulamıştır. Görüntüleme protokolün NVK'nu tespit etmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %67 ile %100 ve %50 ile %100 arasında değişmektedir.

Standart MRG, MS ve tümörler gibi sekonder intrakraniyal patolojiyi dışlamak için kullanılabilir, ancak damar sinir temasını saptamak veya dışlamak için yeterli olduğu kanıtlanmamıştır. Yüksek uzaysal çözünürlükte 3D T2 sekanslarının (etkin denge, DRIVE; kararlı durumda yapısal girişim, CISS; kararlı durum kullanan hızlı görüntüleme, FIESTA) hepsi yüksek performanslı sisternografi oluşturan beyin omurilik sıvısı (artmış sinyal) ile nörovasküler yapılar (azalmış sinyal) arasında mükemmel kontrast sağlamaktadır (48). Sınırlamalar,

sadece arterler ve venler arasında ve damarlar ve sinirler arasında değil, aynı zamanda beyin parankimi içinde sinyal ayrımının olmamasıdır. 3D TOF-MRA, azalmış sinyal gösteren beyin omurilik sıvısı ile zıt olarak, artmış sinyal gösteren arterlerin iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlamaktadır. Sinirler görülebilir, ancak ara düzey sinyalleri nedeniyle ayırt edilmeleri zordur (48). Düşük akımlarından dolayı venler, özellikle de eğer bir presaturasyon filtresi uygulanmışsa, genellikle görünmez. 3D T1-Gad, sinirlerin beyin omurilik sıvısı ile ilişkili olarak orta sinyalde görüntülenmesini sağlar ve hem arterleri hem de venleri artmış sinyal olarak gösterir (48). Muhtemelen 1,5 T ince kesit yerine üç tesla tercih edilir. İnce kesitler kullanılmalıdır. Bir damar temasının, sinirde morfolojik değişikliklere neden olup olmadığı açıklanmalıdır. NVK'nun değerlendirilmesinde yanlışlığı önlemek için nöroradyologun ağrı tarafı hakkında körleştirilmiş olması önerilir. MRG yoksa veya kontrendike ise kontrastlı bilgisayarlı tomografi taraması tümörleri ekarte etmek için düşünülmelidir.

#### ■ FARMAKOLOJİK TEDAVİ

**Primer TN hastalarında ağrının akut alevlenmelerinin tedavisinde hangi girişimler etkilidir?**

#### Öneri

Çok düşük kanıt kalitesi göz önüne alındığında, ağrının akut alevlenmelerinde intravenöz fosfenitoin ve lidokain kullanımı için zayıf bir öneri bulunmaktadır. **(Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri/ C)**

#### Kanıt

TN'nin acil tedavisinde intravenöz ilaçların kullanımı ile ilgili raporlar araştırılmıştır.

Akut alevlenmede intravenöz lidokain kullanımı ile ilgili bir RKÇ bulunmuştur (49). Bu çalışmada, infüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde, tek doz intravenöz lidokain (60 dakika boyunca 5 mg/kg) ağrı yoğunluğunu azaltmada, plaseboya kıyasla daha üstün bulunmuştur. En sık karşılaşılan yan etki somnolanstır. Akut alevlenmeleri olan, 2 gün süren ağrıda rahatlama ile intravenöz fenitoin veya fosfenitoin infüzyonuna yanıt veren toplam beş hastanın üç raporu bulunmuştur (50-52), ancak hiçbir RKÇ gerçekleştirilmemiştir. TN'nin akut alevlenmelerinde opioidlerin kullanımını destekleyen herhangi bir rapor bulunamamıştır.

Akut alevlenmelerde, antiepileptik ilaçların titrasyonu ve rehidrasyon için hastanede tedavi gerekli olabilir. Akut ağrı giderilmesi, oral ilaçları ayarlamak ve olası bir



beyin cerrahisi müdahalesini göz önünde bulundurarak ağrıyı kontrol etmek üzere bir fırsat penceresi açmak için çok önemlidir. Opioidlerin TN'nin akut alevlenmelerinde etkili olmadığı bilinmektedir. Fosfenitoin ve lidokain intravenöz infüzyonunun akut alevlenmelerde ağrının giderilmesinde etkili olduğu, ancak kanıtların bulunmadığı belirtilmiştir. İntravenöz infüzyon sadece uzman gözetiminde gerçekleştirilmelidir, çünkü hastaneye yatış ve kardiyak izlem gereklidir.

**Primer TN hastalarında, hangi ilaçlar uzun vadede ağrının tedavisinde etkilidir?**

**Karbamazepin**

**Öneri**

Orta dereceli bir kanıt kalitesine dayanarak, karbamazepinin TN'nin uzun süreli tedavisi için kullanılması önerilmektedir. (**Kanıt düzeyi orta, Orta/Güçlü öneri-Grade A**)

**Kanıt**

Sistemantik incelemelerden (53) ve RKÇ'lerden (54-58) elde edilen sonuçlara göre, karbamazepin plaseboya kıyasla ağrıları azaltmada daha etkili gibi gözükse de karbamazepin kullanırken, plaseboya göre daha fazla hasta yan etkileri nedeniyle bırakmıştır. Bazıları açık etiketli takiplere dönüştürülmüş olmasına, ağrı sonuçları için basit ölçümler kullanılmasına ve yaşam kalitesi sonuçlarını bildirmemesine rağmen bazı RKÇ'ler küçük ve kısa vadeli, Bir RKÇ, ropivakain enjeksiyonları eklenirse daha iyi sonuç olduğunu göstermiştir (59).

Karbamazepin, TN'nin ilk tıbbi tedavisi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Karbamazepinin, plaseboya kıyasla ağrı azalmasını artırdığı, ancak uyku hâli, baş dönmesi, döküntü, karaciğer hasarı ve ataksi gibi advers etkilere neden olduğu ve çoklu ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Konsensus uzman görüşü karbamazepinin uzun süreli (5-10 yıl) ağrı kontrolü için %50 başarısızlık oranına sahip olabileceğini göstermektedir (58,60). Yayınlanmış kanıtların gücüne dayanarak, karbamazepin TN için en iyi desteklenen standart tıbbi tedavi olmaya devam etmektedir.

**Okskarbazepin**

**Öneri**

Çok düşük bir kanıt kalitesi, ancak TN'de okskarbazepin etkisinin klinik deneyimlerinden elde edilen yüksek güvene dayanarak, TN'nin uzun süreli tedavisi için okskarbazepinin kullanılması güçlü bir şekilde önerilmektedir. (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü Konsensus**)

**Kanıt**

TN'de okskarbazepinle ilgili tam olarak bildirilen hiçbir RKÇ bulunamamıştır. 4-6 haftalık tedaviden sonra ağrıyı hafifletmek için okskarbazepin ve karbamazepinin karşılaştırıldığı küçük bir RKÇ bulunmuştur (61). Sistemantik olmayan bir derleme (62), okskarbazepin ve karbamazepinin, TN ataklarında (ağrı, global semptomlar) benzer azalmalarla ilişkili olduğunu bulmuştur; bununla birlikte, okskarbazepin muhtemelen karbamazepinden daha az yan etki ile ilişkili olabilir, ancak her iki ilaç da kadınlarda azalmış tolere edilebilirlik göstermektedir (63).

Okskarbazepin, TN tedavisinde etkili olarak kabul edilir. Okskarbazepin ve karbamazepinin ağrıyı hafifletmede nasıl karşılaştırıldığı bilinmemektedir. Klinik deneyim, karbamazepin ve okskarbazepin ile tedavi edildiğinde, tek tek hastalarda hem etki hem de yan etkilerin farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (63). İlaçlar arasında çapraz alerji bildirilmiştir.

**Lamotrijin**

**Öneri**

Çok düşük bir kanıt kalitesine dayanarak, lamotrijinin, TN'nin uzun süreli tedavisi için monoterapi veya ilave tedavi olarak kullanılması için zayıf bir tavsiye vardır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri- Grade C**)

**Kanıt**

Karbamazepin veya fenitoin alan hastalarda plaseboya karşılık lamotrijin ekleme tedavisini karşılaştıran bir küçük çift kör çapraz RKÇ bulunmuştur (64). 2 haftalık tedavi sonrası lamotrijin muhtemelen plaseboya üstün olarak bulunmuştur (64). Lamotrijin, karbamazepini ve okskarbazepini tolere edemeyen hastalarda veya ikincisi daha az etkili hâle geldiğinde karbamazepin veya okskarbazepine ek olarak kullanılabilir. Lamotrijin dozu, döküntüleri önlemek için yavaşça artırılmalıdır ve bu nedenle TN'nin akut tedavisi için uygun değildir.

**Gabapentin**

**Öneri**

Düşük kanıt kalitesine dayanarak, gabapentinin, TN'nin uzun süreli tedavisi için monoterapi veya ilave tedavi olarak kullanılmasına dair zayıf bir tavsiye bulunmaktadır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri- Grade C**)

**Kanıt**

Hepsi Çince olarak yayınlanmış 16 RKÇ'ya dayanan, gabapentin ile karbamazepini karşılaştıran bir sistemantik



derleme bulunmuştur (65). Ancak, kullanılan tanı kriterleri açıklığa kavuşturulmamış ve kullanılan dozajlar değişkendir. Gabapentin muhtemelen karbamazepin ve okskarbazepinden daha az advers etki ile ilişkilidir.

Klinik deneyim gabapentinin karbamazepin ve okskarbazepinden daha düşük bir etkiye sahip olduğunu ancak daha az advers olay görüldüğünü göstermektedir. Gabapentin, karbamazepin ve okskarbazepini tolere edemeyen hastalarda karbamazepine veya okskarbazepine ek olarak kullanılabilir.

#### **Botulinum Toksini Tip A (Botox)**

##### **Öneri**

Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, TN'nin orta vadeli tedavisi için ek tedavi olarak botulinum toksin tip A'nın kullanılması zayıf bir şekilde önerilmektedir. (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri- Grade C**)

##### **Kanıt**

RKÇ'ları içeren sistematik bir derleme (66) bulunmuştur. Kullanılan doz 25 ila 100 U arasında değişmiştir. 12 hafta botulinum toksini tip A'nın diğer sistemik ilaçların devam edilmesi ile birlikte ağrı şiddetinde ve sıklığında %50'lik bir düşüşe yol açabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Kaynak, dozaj ve uygulama yöntemi oldukça değişkendir. Açık etiketli bir çalışma hastaların %25'inin enjeksiyondan 14 ay sonra ağrısız kaldığını tespit etmiştir (67).

#### **Farmakolojik Tedavi ile İlgili Nihai Öneriler**

Akut alevlenmelerde, antiepileptik ilaçların titrasyonu, rehidrasyon ve fosfenitoin veya lidokain intravenöz infüzyonu için hastanede tedavi gerekli olabilir. Uzun süreli tedavi için karbamazepin (200–1200 mg/gün) veya okskarbazepin (300–1800 mg/gün), özellikle TN'nin erken evrelerinde en etkili ilaç olmayı sürdürmektedir. Bazen daha da yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Gecikmeli (yavaş salıverme) preparatlar mevcuttur, ancak bunları konvansiyonel formlarla karşılaştıracak çalışmalar yoktur. Bununla birlikte, eğer bu ilaçlar etkisiz hâle gelirse veya düşük tolere edilebilirliğe yol açarsa, o zaman diğer ilaçların düşünülmesi gerekir. Düşük ila çok düşük kanıt kalitesine bağlı olarak, birinci basamak ilaçlar, etkililik veya tolere edilebilirlik nedeniyle başarısız olduğunda, lamotrijin, gabapentin, botulinum toksini tip A, pregabalın, baklofen ve fenitoin monoterapi veya karbamazepin veya okskarbazepin ile kombine olarak kullanılabilir. Parsiyel veya tam remisyon dönemler görüldüğünde, hastalar ağrı şiddetine ve yan etkilere bağlı olarak dozlarını değiştirme konusunda teşvik edilmelidirler (68). Bununla birlikte, hastalara birkaç gün içinde dozları

yavaşça artırmalarını ve azaltmalarını söylemek çok önemlidir. Beyin cerrahisi görüşüne başvurmadan önce tüm ilaçları denemek şart değildir. Hastanın nöroşirürji seçeneklerinden haberdar olması ve tedavi seçimi konusunda bilinçli bir karar vermesi tedavi eden doktorun sorumluluğundadır.

#### **■ CERRAHİ TEDAVİ**

##### **Primer TN hastalarında cerrahi teklif edilmeden önce kaç ilaç test edilmelidir?**

##### **Öneriler**

Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, TN için cerrahi önerilmeden önce tıbbi tedavi önerilmektedir. Ağrıları tıbbi olarak kontrol altına alınmıyorsa veya tıbbi tedavi iyi tolere edilmiyorsa hastalara cerrahi sunulmalı ve erken evrede böyle bir olasılık olduğuna dair bilgilendirilmelidir. (**Kanıt düzeyi çok düşük, Zayıf öneri- Grade C**)

##### **Kanıt**

Cerrahinin ne zaman yapılması gerektiğine dair üç tanımlayıcı çalışma mevcuttur (68-70). Çalışmalar medikal tedaviye dirençli TN'si olan hastaların muhtemelen erken bir cerrahi seçeneği tercih edeceğini göstermiştir. 156 TN hastasından oluşan bir seride çoğu hasta (%88) tıbbi tedavi yerine cerrahi seçeneği tercih etmiştir (71). Prospektif bir çalışma (72), bir uzman merkeze sevk edilen hastaların %65'inin sevk edildikten 2 yıl sonra tıbbi olarak iyi bir şekilde tedavi edilebildiğini, %35'inin de cerrahiye sevk edildiğini bildirmiştir. TN için tıbbi olarak tedavi edilen 200 hastanın retrospektif bir çalışması, sadece azınlığın zaman içinde ağrı ve/veya geç direnç gelişimi yaşadığını göstermiştir (73).

Uzman görüşüne dayanarak, TN için cerrahi tedavi sunmadan önce yeterli dozda tıbbi tedavi ve düzenli izleme önerilmektedir. Mevcut veriler, tüm hastaların cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymadığını, aynı zamanda bazı hastaların da çok geç cerrahi için sevk edilebileceğini göstermektedir. Cerrahiden önce kaç tane ilacın test edilmesi gerektiğini gösteren hiçbir veri yoktur.

##### **Hangi cerrahi teknik, en az komplikasyon ile en uzun ağrısız dönemi sağlamaktadır?**

##### **Öneriler**

Düşük kalitedeki kanıtlara ve kapsamlı klinik deneyimlere dayanarak, klasik TN'li hastalarda mikrovasküler dekompresyon'un (MVD), Gamaknife (GK) cerrahisine tercih edildiğine dair güçlü bir öneri bulunmaktadır. (**Kanıt düzeyi düşük, Güçlü Konsensus**)

Düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, MVD'nin diğer nöroablatif tedavilere parsiyel sensoriyal rizotomi (PSR), radyofrekans termokoagülasyon (RFTK), balon kompresyon (BK), internal nöroliz (IN) ve gliserol rizolizis (GR) göre tercih edilebileceği konusunda zayıf bir öneri bulunmaktadır. (**Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri-Grade C**)

Bir MRG taraması önemli bir sinir kompresyonu göstermediğinde (İdiyopatik TN), herhangi bir nöroablatif tedavi arasında veya bunlar ile MVD arasında seçim yapılması için herhangi bir öneri yoktur. MRG herhangi bir NVK göstermiyorsa, nöroablatif tedaviler tercih edilen seçenek olmalıdır

### Kanıt

Mikro Vasküler Dekompresyon (MVD), diğer posterior fossa cerrahisi Parsiyel Sensoriyal Rizotomi (PSR) ve İnternal Nöroliz (IN)), Gamma Knife Cerrahisi (GKC), Radyo Frekans Termo Koagülasyon (RFTK), Balon Kompresyon (BK) ve Gliserol Rizolizis (GR) ile ilgili çalışmalar Ocak 2018'e kadar aranmıştır. İki farklı arama hedefi tanımlanmıştır: (i) Yukarıdaki girişimsel tedavilerin herhangi ikisini içeren karşılaştırmalı çalışmalar; (ii) ayrı ayrı her cerrahi müdahalenin klinik çalışmaları. Analize dâhil edilebilmesi için, karşılaştırmalı çalışmanın sadece en az 1 yıllık izlemi olan klasik veya idiyopatik TN hastalarını içermesi ve sonucu, ağrısız [Barrow Nöroloji Enstitüsü (BNI) skoru I] veya nadiren ağırlı olan ancak ilaç tedavisine gerek olmayan hastaların oranı olarak bildirmesi gereklidir. Tekli tedavi çalışmalarında kabul edilebilir çalışmalar için aşağıdaki kriterler belirlenmiştir: (i) en az 3 yıllık takip süresi; (ii) TN için tedavi edilen en az 25 hasta; (iii) klasik veya idiyopatik TN ile ilgili çalışma; (iv) belirlenmiş tanı kriterleri; (v) bildirilen başarı tanımı; (vi) bildirilen nüksün tanımı; (vii) bildirilen aralık ve ortalama ile takip süresi; (viii) kullanılan sonuç ölçüsünün açık tanımı; (ix) belirtilen mortalite oranı ve (x) komplikasyonların bildirilmesi.

**Nöroablatif tedavilere karşı mikrovasküler dekompresyon.** Hiçbir RKÇ tespit edilmemiştir. Toplam 561 hastada (MVD, N = 287; GKC, N = 274) ilk kez GKC'ye kıyasla ilk kez MVD'nin uzun vadeli (> 1 yıl) etkisini karşılaştıran dört randomize prospektif çalışma bulunmuştur (74-77). Tüm çalışmalar, orta ve uzun vadede kayda değer bir etki büyüklüğüne sahip MVD'nin GKS'e üstünlüğünü göstermiştir. Post-operatif 1.-2. yılda MVD yapılan hastaların %68-88'i ilaca ihtiyaç duymadan ağrısız (BNI I) olduğunu bildirirken, GKC'den sonra bu oran %24-%71'dir

4.-5. yılda, yüzdeler MVD için %61-%88 ve GKC için %33-%56 olarak bulunmuştur. Toplam 957 hastayı içe-

ren dört randomize olmayan retrospektif çalışma hem orta hem de uzun vadede GKC'ye göre ilk kez MVD'nin benzer bir üstünlüğünü göstermiştir (78-81). Çeşitli dâhil etme kriterleri kullanan bağımsız tedavi kohortlarından elde edilen yayınlanmış sonuçları karşılaştıran üç sistematik derleme, GKC'ye kıyasla MVD için cerrahi sonrası ağrısız durumun daha uzun olduğunu göstermiştir (82-84). Randomize edilmemiş bir prospektif çalışma, GR veya RFTK'ye göre MVD'den sonraki 3. yıldaki (85) sonuçları değerlendirmiştir; MVD'nin, GR ve RFTK'ye kıyasla 36. ayda ağrısız durumu daha büyük oranda sağladığını göstermiştir. 2-3 yıllık bir takiple yapılan retrospektif bir çalışma, BK'dan anlamlı derecede daha fazla hastanın MVD'den sonra tamamen ağrısız olduğunu göstermiştir (86).

**Nöroablatif Tedavilerin Karşılaştırılması:** GKC, GR, BK ve RFTK arasındaki uzun vadeli etkinliği karşılaştıran yukarıdaki dâhil etme kriterlerini karşılayan herhangi bir randomize ya da randomize olmayan çalışma bulmak mümkün olmamıştır.

### Tek Müdahale Çalışmaları

Hiçbir RKÇ tespit edilmemiştir. Arama kriterlerini karşılayan 45 randomize olmayan kohort çalışması (RFTK, GR, BK, GKC, IN ve MVD için sırasıyla 7, 3, 5, 8, 1 ve 21 çalışma) bulunmuştur. Uygulamalar genelinde gözlem sürelerinde bir miktar değişkenlik olduğu kabul edildiğinde, uzun süreli izlemede hastaların ortalama %77'sinin (%62 -%89) ağrısız olması ile birlikte MVD lehine bir eğilim var gibi görünmektedir. IN, GKC, BK, RFTK ve GR için aynı oranlar sırasıyla %72, %58 (%30-%66), %68 (%55-%80), %58 (%26-%82) ve %28 (%18-%59)'dir. PSR'nin etkinliğine ilişkin olgu serilerinin hiçbiri dâhil edilme kriterlerini karşılamamıştır.

### Komplikasyonlar

Anekdotsal olarak RFTK ve BK'nin geçmişte nadiren hastanın ölümüyle sonuçlandığı bilinmesine rağmen sadece MVD bildirilen mortalite ile ilişkilidir. Komplikasyonların dağılımı operasyonun doğasını yansıtmaktadır. GKC ile ilgili az sayıda komplikasyon dikkat çekicidir. Bildirilen komplikasyonların çoğu geçicidir ve ciddi kalıcı advers etkiler nadirdir. Nöroablatif tedavileri takiben görülen fasiyel hipoestezinin bunların herhangi birinin yokluğundan daha iyi uzun süreli bir yanıtla ilişkili olduğu vurgulanmalıdır. Tüm müdahaleler genelinde çeşitli komplikasyonların karşılaştırılmasına yardımcı olmak için, hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere bir girişimde bulunulmuştur (82). Bu etkiyi ölçen beklenen fayda puanları MVD ve GKC arasında benzer olarak bildirilmiştir (82).

Her ne kadar MVD ve GKC'yi karşılaştıran incele-  
nen yayınlanmış çalışmaların kalitesi düşük veya çok  
düşük olsa da klasik ve idiyopatik TN'de karşılaştırılabi-  
lir komplikasyon oranları ile MVD'nin GKC'ye üstünlü-  
ğünü tutarlı olarak göstermeleri dikkat çekicidir. Daha  
önce cerrahi geçirmemiş, farmakoterapiden faydalanma-  
yan ve beyin cerrahisi geçirmeye istekli olan ve güvenle  
geçirebilecek klasik TN'li tam bilgilendirilmiş hastalar-  
da, MVD'nin GKC'den daha uzun süreli post-operatif  
ağrısız bir durum sağlaması olasıdır. İki karşılaştırmalı  
çalışmadan elde edilen düşük kaliteli kanıtlar ve kohort  
çalışmalardan gelen dolaylı veriler, MVD'nin RFTK, BK  
ve GR'ye göre ağrıdan kurtulmada daha etkili olabilece-  
ğini göstermektedir. Sınırlı ve çelişkili sonuçlar nedeni-  
yle, herhangi bir perkütan nöroablatif işlem bir başkasına  
göre tercih gösterilemez. Hepsinin kayda değer bir etkin-  
lik gösterdiği ve MVD'ye giremeyen veya tercih etmeyen  
hastalar için düşünülmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

**Sekonder TN hastalarına primer TN hastalarında  
olduğu gibi aynı farmakolojik ve cerrahi ağrı  
tedavisi mi önerilmelidir?**

#### **Öneri**

Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, sekonder TN  
hastalarının tıbbi tedavisi, primer TN hastalarına ben-  
zer olmalıdır. Cerrahi müdahaleler, Gasserian gangliyon  
uygulamalarını ve MVD'yi göz önünde bulundurmalıdır.  
(Kanıt düzeyi düşük, Zayıf öneri- Grade C)

#### **Kanıt**

Sekonder TN'nin tıbbi tedavisi için bir sistematik  
derleme (87) bulunmuş, ancak hiçbir RKÇ bulunma-  
mıştır, ancak birkaç küçük vaka serisi lamotrijin (88-90),  
karbamazepin (89), misoprostol (91,92), gabapentin (88  
93), topiramat (94,95) ve botulinum toksin tip A (96) ile  
başarılı bir tedavi bildirmiştir. Bu çalışmaların çoğu MS'e  
sekonder TN'yi incelemiştir. Cerrahi tedavi, sekonder  
TN'de tedavi sonuçlarını bildiren küçük bir vaka serisi  
ile değerlendirilmiştir ve bu popülasyonda genel olarak  
daha az etkililiğe meyil olmuştur. Çoğu yazar, MRG'de  
trigeminal sinirin kesin bir vasküler kompresyonunun  
tespit edilmediği sürece Gasserian gangliyon uygula-  
malarının kullanılmasını önermektedir. Radyofrekans  
termokoagülasyonu dental uygulamaların ardından sek-  
onder TN'de düşünülebilir (97). Vaka raporları, MS'li  
hastalar için bir MVD faydası bildirmiştir, ancak MS'li  
olmayan hastalara göre daha az etkililiği düşündürmü-  
ştür (98,99). Ortanca 55 aylık (17-99 ay arası) bir gözlem  
süresi boyunca MS'li 15 hastayı araştıran retrospektif  
bir kohort çalışmasında, yedi hastanın (%47) tamamen  
paroksizmlerden kurtulduğu ve ilave dördünde (%27)  
epizodik ağrıda anlamlı bir rahatlama (>%50) olduğu

bildirilmiştir. Sabit bir ağrı bileşeni olan sekiz hastanın  
hepsinde devamlı ağrılar kaybolmuştur ve dördünde  
(%50) epizodik ağrı yoktur (100). Primer ve sekonder  
TN hastalarında elektriksel transkütan stimülasyonun  
etkili olduğu bildirilmiştir, fakat yazarlar sonuçları de-  
ğerlendirirken hasta tipleri arasında net bir ayrım yap-  
mamıştır (101).

Sekonder TN hastaları genellikle konvansiyonel veya  
cerrahi tedaviye daha kötü yanıt vermiştir. Hiçbir teda-  
vinin sekonder TN hastalarındaki spesifik etkililiğini ka-  
nıtlayabilecek yeterli kanıtları olmadığından, primer TN  
hastalarına benzer şekilde tedavi edilmelidir. Gasserian  
gangliyon uygulamaları düşünülebilir. MS'li hastalarda,  
MRG'de saptanmış bir NVK varsa, MVD düşünülebilir.

**Klinik soru 4.2: Primer TN'li hastalar için, başka  
hangi farmakolojik olmayan ve cerrahi olmayan  
destek sağlanabilir?**

#### **Öneriler**

Çok düşük kanıt kalitesine dayanarak, hastalara psi-  
kolojik ve gözetim desteği sunulması önerilmektedir.  
Hastalar bunların mevcut olduğu ulusal destek grupları-  
na yönlendirilmelidir.

#### **Kanıt**

TN'li hastalarda depresyon, anksiyete ve kötü başa  
çıkma mekanizmalarının yaygın olduğuna ve yaşam  
kalitesinin düşük olduğuna dair kanıtlar artmaktadır  
(68,102-105). Bu özellikler, cerrahi tedavilerden sonra  
ilaçların etkileri ve komplikasyonlar ile daha da artmak-  
tadır. Bilişsel davranışçı tedavinin kronik ağrı için etki-  
li olduğuna (106) ve migren ve gerilim tip baş ağrısına  
yönelik özyönetim müdahalelerinin sağlanan normal  
bakımdan daha iyi olabileceğine dair iyi kanıtlar vardır  
(107). İngiltere, ABD ve Avustralya'daki üç hasta tarafın-  
dan organize edilen ulusal toplantıda yapılan bir değer-  
lendirme, bunlara bilgi ve anlayışlarını geliştirmek için  
bir fırsat olarak hastalar tarafından çok değer verildiğini  
göstermiştir (108).

TN hastalarının sadece şiddetli ağrıdan değil, aynı  
zamanda depresyon ve anksiyete gibi diğer faktörlerden  
de şikâyet ettiğinin dikkate alınması önemlidir. Birleşik  
Krallıkta bir grup bilişsel davranış programı kullanan  
küçük bir pilot çalışma yürütülmüştür ve yüksek oranda  
değerlendirilmiştir. Bu günümüzde reçete de yazabilen  
bir klinik hemşire uzmanı tarafından sunulan bir telefon  
servisi ile desteklenmiştir ve hastalar bunu çok faydalı  
bulmuşlardır. Bu programlar hastaların diğerleriyle ta-  
nışmasını ve acil servislere ve birinci basamak doktorla-  
ra daha az ziyaretle sonuçlanabilecek olan alevlenmelerle  
baş başa çıkma stratejileri geliştirmesini sağlamaktadır. TN



hastaları tarafından yürütülen destek grupları ilk kez ABD ve İngiltere'de kurulmuştur ve şimdi Avustralya, Kanada, Danimarka, Almanya, İspanya ve Fransa'da da yürütülmektedir. Hastalar, bu topluluğun ihtiyaçlarını anlayan destek grubu gönüllülerinden alabilecekleri destek ve tavsiyeye büyük ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir. Telefon ve e-posta yardım hatları, web tabanlı forumlar, yerel gruplar, ulusal toplantılar ve konferanslar aracılığıyla üyelerle ve diğerleriyle düzenli iletişim, bu hastalar için çok yararlı olabilir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013–1028.
2. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1505–1510.
3. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016; 87: 220–228.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
5. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156: 1003–1007.
6. Cruccu G, Biasiotta A, Galeotti F, Iannetti GD, Truini A, Gronseth G. Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology* 2006; 66: 139–141.
7. De Simone R, Marano E, Brescia MV, et al. A clinical comparison of trigeminal neuralgic pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2005; 26(Suppl. 2): 150–151.
8. Sato J, Saitoh T, Notani K, Fukuda H, Kaneyama K, Segami N. Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 18–22.
9. Goh BT, Poon CY, Peck RH. The importance of routine magnetic resonance imaging in trigeminal neuralgia diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 424–429.
10. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1294–1296.
11. Nomura T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. Trigeminal neuralgia: differentiation between intracranial mass lesions and ordinary vascular compression as causative lesions. *Neurosurg Rev* 1994; 17: 51–57.
12. Liu P, Liao C, Zhong W, Yang M, Li S, Zhang W. Symptomatic trigeminal neuralgia caused by cerebellopontine angle tumors. *J Craniofac Surg* 2017; 28: 256–258.
13. Truini A, Prosperini L, Calistri V, et al. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 2094–2099.
14. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. *Neurology* 1970; 20: 574–583.
15. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 1225–1230.
16. Kimura J. Clinical uses of the electrically elicited blink reflex. *Adv Neurol* 1983; 39: 773–786.
17. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1034–1042.
18. Cruccu G, Biasiotta A, Di RS, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009; 143: 186–191.
19. Squintani G, Turri M, Donato F, et al. Trigeminal laser-evoked potentials: a neurophysiological tool to detect post-surgical outcome in trigeminovascular contact neuralgia. *Eur J Pain* 2015; 19: 253–259.
20. Liao MF, Lee M, Hsieh MJ, et al. Evaluation of the pathophysiology of classical trigeminal neuralgia by blink reflex study and current perception threshold testing. *J Headache Pain* 2010; 11: 241–246.
21. Leandri M, Parodi CI, Favale E. Early trigeminal evoked potentials in tumours of the base of the skull and trigeminal neuralgia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 114–124.
22. Cruccu G, Leandri M, Iannetti GD, et al. Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001; 56: 1722–1726.
23. Mursch K, Schafer M, Steinhoff BJ, Behnke-Mursch J. Trigeminal evoked potentials and sensory deficits in atypical facial pain – a comparison with results in trigeminal neuralgia. *Funct Neurol* 2002; 17: 133–136.
24. Obermann M, Yoon MS, Eise D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007; 69: 835–841.
25. Truini A, Galeotti F, Haanpää M, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008; 140: 405–410.
26. Truini A, Haanpää M, Provitera V, et al. Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Front Neuroanat* 2015; 9: 105.
27. Biasiotta A, Cascone P, Cecchi R, et al. Iatrogenic damage to the mandibular nerves as assessed by the masseter inhibitory reflex. *J Headache Pain* 2011; 12: 485–488.
28. Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. *Pain* 2005; 117: 349–357.
29. Cruccu G, Pennisi EM, Antonini G, et al. Trigeminal isolated sensory neuropathy (TISN) and FOSMN syndrome: despite a dissimilar disease course do they share common pathophysiological mechanisms? *BMC Neurol* 2014; 19: 248.



30. Masur H, Papke K, Bongartz G, Vollbrecht K. The significance of three-dimensional MR-defined neurovascular compression for the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *J Neurol* 1995; 242: 93–98.
31. Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain* 2015; 138: 311–319.
32. Antonini G, Di PA, Cruccu G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain* 2014; 155: 1464–1471.
33. Heinskou TB, Rochat P, Maarbjerg S, et al. Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: a prospective systematic study using independent assessors. *Cephalalgia* 2018; 39: 197–208.
34. Meaney JF, Eldridge PR, Dunn LT, Nixon TE, Whitehouse GH, Miles JB. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia with magnetic resonance imaging. Comparison with surgical findings in 52 consecutive operative cases. *J Neurosurg* 1995; 83: 799–805.
35. Ni S, Su W, Li X, et al. Enhanced three-dimensional fast spoiled gradient recalled MRI combined with magnetic resonance angiography for preoperative assessment of patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 1555–1559.
36. Satoh T, Omi M, Nabeshima M, Onoda K, Date I. Severity analysis of neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia: assessment with the inner view of the 3D MR cisternogram and angiogram fusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 603–607.
37. Zhou Q, Liu Z, Li C, Qu C, Ni S, Zeng Q. Preoperative evaluation of neurovascular relationship by using contrast-enhanced and unenhanced 3D time-of-flight MR angiography in patients with trigeminal neuralgia. *Acta Radiol* 2011; 52: 894–898.
38. Vergani F, Panaretos P, Penalosa A, English P, Nicholson C, Jenkins A. Preoperative MRI/MRA for microvascular decompression in trigeminal neuralgia: consecutive series of 67 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 2377–2381.
39. Lee A, McCartney S, Burbidge C, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia occurs and recurs in the absence of neurovascular compression. *J Neurosurg* 2014; 120: 1048–1054.
40. Han-Bing S, Wei-Guo Z, Jun Z, Ning L, Jian-Kang S, Yu C. Predicting the outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia using magnetic resonance tomographic angiography. *J Neuroimaging* 2010; 20: 345–349.
41. Leal PR, Hermier M, Froment JC, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M. Preoperative demonstration of the neurovascular compression characteristics with special emphasis on the degree of compression, using high-resolution magnetic resonance imaging: a prospective study, with comparison to surgical findings, in 100 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 817–825.
42. Granata F, Vinci SL, Longo M, et al. Advanced virtual magnetic resonance imaging (MRI) techniques in neurovascular conflict: bidimensional image fusion and virtual cisternography. *Radiol Med* 2013; 118: 1045–1054.
43. Fukuda H, Ishikawa M, Okumura R. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with magnetic resonance imaging: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg Neurol* 2003; 59: 93–99.
44. Cha J, Kim ST, Kim HJ, et al. Trigeminal neuralgia: assessment with T2 VISTA and FLAIR VISTA fusion imaging. *Eur Radiol* 2011; 21: 2633–2639.
45. Boecher-Schwarz HG, Bruehl K, Kessel G, Guenther M, Perneczky A, Stoeter P. Sensitivity and specificity of MRA in the diagnosis of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia. A correlation of MRA and surgical findings. *Neuroradiology* 1998; 40: 88–95.
46. Akimoto H, Nagaoka T, Nariai T, Takada Y, Ohno K, Yoshino N. Preoperative evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia by use of three-dimensional reconstruction from two types of high-resolution magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2002; 51: 956–961.
47. Chun-Cheng Q, Qing-Shi Z, Ji-Qing Z, Zhi-Gang W. A single-blinded pilot study assessing neurovascular contact by using high-resolution MR imaging in patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Radiol* 2009; 69: 459–463.
48. Leal PR, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Froment JC, Sindou M. Visualization of vascular compression of the trigeminal nerve with high-resolution 3T MRI: a prospective study comparing preoperative imaging analysis to surgical findings in 40 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2011; 69: 15–25.
49. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Siafaka I. The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *ISRN Pain* 2014; 2014: 853826.
50. Tate R, Rubin LM, Krajewski KC. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2059–2061.
51. Cheshire WP. Fosphenytoin: an intravenous option for the management of acute trigeminal neuralgia crisis. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 506–510.
52. Vargas A, Thomas K. Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 187–188.
53. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD005451.
54. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265–267.
55. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968; 19: 129–136.
56. Nicol CF. A four year double-blind study of tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54–57.
57. Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129–136.
58. Rasmussen P, Riishede J. Facial pain treated with carbamazepine (Tegretol). *Acta Neurol Scand* 1970; 46: 385–408.

59. Lemos L, Fontes R, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res* 2010; 3: 201–212.
60. Taylor JC, Brauer S, Espir ML. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1981; 57: 16–18.
61. Liebel JT, Menger N, Langor H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminalneuralgie. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 461–465.
62. Beydoun A, Schmitt D, D'Souza J. Oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia: a meta-analysis of three double blind comparative trials. *Neurology* 2002; 58(suppl. 3): 02–08.
63. Besi E, Boniface DR, Clegg R, Zakrzewska JM. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *J Headache Pain* 2015; 16: 563.
64. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223–230.
65. Yuan M, Zhou HY, Xiao ZL, et al. Efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis. *Pain Pract* 2016; 16: 1083–1091.
66. Morra ME, Elgebaly A, Elmarazy A, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2016; 17: 63.
67. Li S, Lian YJ, Chen Y, et al. Therapeutic effect of botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain* 2014; 15: 43.
68. Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017; 158: 1166–1174.
69. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain* 2002; 95: 259–266.
70. Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, Coakham HB. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2005; 56: 1304–1311.
71. Spatz AL, Zakrzewska JM, Kay EJ. Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: how patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions. *Pain* 2007; 131: 302–310.
72. Heinskou T, Maarbjerg S, Roach P, Wolfram F, Jensen RH, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – a coherent cross-specialty management program. *J Headache Pain* 2015; 16: 66.
73. Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014; 15: 34.
74. Brisman R. Microvascular decompression vs. gammaknife radiosurgery for typical trigeminal neuralgia: preliminary findings. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; 85: 94–98.
75. Linskey ME, Ratanatharathorn V, Penagaricano J. A prospective cohort study of microvascular decompression and gamma knife surgery in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2008; 109: 160–172.
76. Pollock BE, Schoeberl KA. Prospective comparison of posterior fossa exploration and stereotactic radiosurgery dorsal root entry zone target as primary surgery for patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2010; 67: 633–638.
77. Wang DD, Raygor KP, Cage TA, et al. Prospective comparison of long-term pain relief rates after first-time microvascular decompression and stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2018; 128: 68–77.
78. Dai ZF, Huang QL, Liu HP, Zhang W. Efficacy of stereotactic gamma knife surgery and microvascular decompression in the treatment of primary trigeminal neuralgia: a retrospective study of 220 cases from a single center. *J Pain Res* 2016; 9: 535–542.
79. Nanda A, Javalkar V, Zhang S, Ahmed O. Long term efficacy and patient satisfaction of microvascular decompression and gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 818– 822.
80. Inoue T, Hirai H, Shima A, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2127–2135.
81. Oh IH, Choi SK, Park BJ, Kim TS, Rhee BA, Lim YJ. The treatment outcome of elderly patients with idiopathic trigeminal neuralgia: micro-vascular decompression versus gamma knife radiosurgery. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44: 199–204.
82. Berger I, Nayak N, Schuster J, Lee J, Stein S, Malhotra NR. Microvascular decompression versus stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a decision analysis. *Cureus* 2017; 9: e1000.
83. Gubian A, Rosahl SK. Meta-analysis on safety and efficacy of microsurgical and radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 2017; 103: 757–767.
84. Mendelson ZS, Velagala JR, Kohli G, Heir GM, Mammis A, Liu JK. Pain-free outcomes and durability of surgical intervention for trigeminal neuralgia: a comparison of gamma knife and microvascular decompression. *World Neurosurg* 2018; 112: e732–e746.
85. Haridas A, Mathewson C, Eljamel S. Long-term results of 405 refractory trigeminal neuralgia surgeries in 256 patients. *Zentralbl Neurochir* 2008; 69: 170–174.
86. Jellish WS, Benedict W, Owen K, Anderson D, Fluder E, Shea JF. Perioperative and long-term operative outcomes after surgery for trigeminal neuralgia: microvascular decompression vs percutaneous balloon ablation. *Head Face Med* 2008; 4: 11–14.
87. Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite TS. A systematic review of the management of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg* 2018; 111: 291–306.

88. Leandri M, Lundardi G, Inglese M, et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 556–558.
89. Solaro C, Messmer UM, Uccelli A, Leandri M, Mancardi GL. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 44: 45–48.
90. Lunardi G, Leandri M, Albano C, et al. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1714–1717.
91. Reder AT, Arnason BG. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a prostaglandin E analogue. *Neurology* 1995; 45: 1097–1100.
92. DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 542–545.
93. Solaro C, Lunardi GL, Capello E, et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 609–611.
94. Solaro C, Uccelli MM, Brichetto G, Gasperini C, Mancardi G. Topiramate relieves idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 367–368.
95. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000; 55: 1587–1588.
96. Lunde HM, Torkildsen O, Bo L, Bertelsen AK. Botulinum toxin as monotherapy in symptomatic trigeminal neuralgia. *Headache* 2016; 56: 1035–1039.
97. Kim JH, Yu HY, Park SY, Lee SC, Kim YC. Pulsed and conventional radiofrequency treatment: which is effective for dental procedure-related symptomatic trigeminal neuralgia? *Pain Med* 2013; 14: 430–435.
98. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004; 55: 830–838.
99. Eldridge PR, Sinha AK, Javadpour M, Littlechild P, Varma TR. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 57–64.
100. Sandell T, Eide PK. The effect of microvascular decompression in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2010; 67: 749–753.
101. Yameen F, Shahbaz NN, Hasan Y, Fauz R, Abdullah M. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and its different modes in patients with trigeminal neuralgia. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 437–439.
102. Wu TH, Hu LY, Lu T, et al. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2015; 16: 64.
103. Macianskyte D, Januzis G, Kubilius R, Adomaitiene V, Sciupokas A. Associations between chronic pain and depressive symptoms in patients with trigeminal neuralgia. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 386–392.
104. Tolle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract* 2006; 6: 153–160.
105. Allsop MJ, Twiddy M, Grant H, et al. Diagnosis, medication, and surgical management for patients with trigeminal neuralgia: a qualitative study. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1925–1933.
106. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD007407.
107. Probyn K, Bowers H, Mistry D, et al. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open* 2017; 7: e016670.
108. Zakrzewska JM, Jorns TP, Spatz A. Patient led conferences – who attends, are their expectations met and do they vary in three different countries? *Eur J Pain* 2009; 13: 486–491.

## YAZARLAR

|                                           |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uzm. Dr. Vedat AÇIK</b>                | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Dr. Öğr. Üyesi Sinan BAHADIR</b>       | Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı                                                                                                  |
| <b>Uzm. Dr. Aydır Talat BAYDAR</b>        | SB Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                                  |
| <b>Prof. Dr. Deniz BELEN</b>              | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                     |
| <b>Uzm. Dr. Emre BİLGİN</b>               | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                   |
| <b>Uzm. Dr. Gökhan ÇAVUŞ</b>              | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Uzm. Dr. Zeynep DAĞLAR</b>             | SB Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                                  |
| <b>Uzm. Dr. Denizhan DİVANLIOĞLU</b>      | SB Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                                  |
| <b>Uzm. Dr. Tolga GEDİZ</b>               | Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                         |
| <b>Uzm. Dr. Uğur Kemal GÜNDÜZ</b>         | SB Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                                  |
| <b>Uzm. Dr. İsmail İŞTEMEN</b>            | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Uzm. Dr. Semih Kıvanç OLGUNER</b>      | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Doç. Dr. Ali İhsan ÖKTEN</b>           | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Prof. Dr. Mehmet Bülent ÖNAL</b>       | Acıbadem Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu, Acıbadem Eskişehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                              |
| <b>Uzm. Dr. Ahmet Can ÖZAK</b>            | Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                                                           |
| <b>Prof. Dr. Selçuk PALAOĞLU</b>          | Hacettepe Üniversitesi Emekli Öğr. Üyesi, Serbest Hekim, Beyin ve Sinir Cerrahisi                                                                                           |
| <b>Doç. Dr. Derya Burcu HAZER ROSBERG</b> | Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı<br>Department of Translational Medicine-Hand Surgery, Lund University, Malmö; Sweden |
| <b>Uzm. Dr. Mustafa Emre SARAÇ</b>        | Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü                                                                      |
| <b>Prof. Dr. Mehmet Recai TUNCER</b>      | Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı                                                                                                 |







**Türk Nöroşirürji Derneği**

Taşkent Caddesi 13/4  
Bahçelievler-06500 ANKARA  
Tel: + 90 312 212 64 08  
Faks: + 90 312 215 46 26  
E-Mail: [info@turknorosirurji.org.tr](mailto:info@turknorosirurji.org.tr)



ISBN: 978-605-4149-22-3