



# **CERRAHİ BİLİMLERDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR**

Editör  
Dr. Ozan BATIGÜN



*BAP*  
**ACADEMY**

CERRAHİ BİLİMLERDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

# CERRAHİ BİLİMLERDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR



**DUVAR**

&



**Editör**  
**Dr. Ozan BATIGÜN**

# Cerrahi Bilimlerde Yenilikçi Yaklaşımlar 2023

*Editör: Dr. Ozan BATIGÜN*

**Genel Yayın Yönetmeni:** Berkan Balpetek

**Kapak ve Sayfa Tasarımı:** BAP Academy

**Baskı:** Eylül 2023

**Yayıncı Sertifika No:** 49837

**ISBN:** 978-625-6507-66-1

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

[www.duvar yayinlari.com](http://www.duvar yayinlari.com)

[duvarkitabevi@gmail.com](mailto:duvarkitabevi@gmail.com)

**Baskı ve Cilt:**REPRO BİR

Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti. İvoğsan

1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim

Yenimahalle/Ankara

**Cerrahi Bilimlerde Yenilikçi  
Yaklaşımlar**

## BAP ACADEMY

**Bişar Amaç Publishing**

**BAP**

### İletişim ve Eser Gönderim:

E-mail: [iletisim@bapacademy.com](mailto:iletisim@bapacademy.com)

Web: <https://bapacademy.com>

### EDİTÖRÜN NOTU

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.



## İçindekiler

<b>BÖLÜM 1</b> .....	7
İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON .....	8
Ece UYSAL .....	8
<b>BÖLÜM 2</b> .....	29
NÖROKÜTANÖZ SENDROMLAR VE AİLESEL TÜMÖRLER .....	30
Ece UYSAL .....	30
<b>BÖLÜM 3</b> .....	48
ÇOCUKLUK ÇAĞI SPİNAL TÜMÖRLERİ .....	49
Hidayet Şafak Çine .....	49
<b>BÖLÜM 4</b> .....	70
SPİNAL ENFEKSİYONLAR ÜZERİNE GÜNCELLEME .....	71
Hidayet Şafak ÇİNE .....	71
<b>BÖLÜM 5</b> .....	91
HER YÖNÜYLE KOKLEAR İMPLANT CERRAHİSİ .....	92
Ata Alperen Erşahan .....	92
<b>BÖLÜM 6</b> .....	103
ANİ SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBINA GÜNCEL YAKLAŞIM .....	104
Ata Alperen Erşahan .....	104
<b>BÖLÜM 7</b> .....	113
NEFROLİTİAZİS TANI VE TEDAVİSİNİN KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	114
Erhan ERDOĞAN .....	114
<b>BÖLÜM 8</b> .....	131
PLASTİK CERRAHİDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI .....	132
Mert ERSAN .....	132
<b>BÖLÜM 9</b> .....	151
RİNOPLASTİ .....	152
Mert ERSAN .....	152
<b>BÖLÜM 10</b> .....	171
BENİGN HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI ve KULLANILABİLECEK YÖNTEMLER .....	172
Mustafa Hakan ACER .....	172

<b>BÖLÜM 11</b> .....	195
SPİNAL ENFEKSİYONLAR.....	196
Hasan TÜRKOĞLU .....	196
<b>BÖLÜM 12</b> .....	212
HİPOFİZ ADENOMLARI .....	213
Hasan TÜRKOĞLU .....	213

# ***BÖLÜM 1***



## İDIYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON

**Ece UYSAL**

*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nöroşirurji Kliniği*

**ORCID ID: 0000-0002-2355-8395**

### **Giriş**

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) ağırlıklı olarak kadınlarda görülür ve altta yatan patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte obezite ile çarpıcı bir ilişkisi vardır. Hidrosefali veya kitle lezyonu olmaksızın kafa içi basıncın artması, normal beyin omurilik sıvısı (BOS) bileşimi ve altta yatan herhangi bir etiyolojinin bulunmaması, İİH tanısı için kabul edilen kriterlerdir. Genel yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış yıllık insidans artmaktadır ve son on yılda (2002 – 2014) 2.4/100.000 olarak bildirilmiştir (1).

İİH ile başvuran hastaların çoğunda, Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, 3. baskı (ICHD-3) tarafından tanımlandığı gibi, giderek daha şiddetli ve sık baş ağrısını içeren semptomlar vardır. Baş ağrısı fenotipi oldukça değişkendir ve diğer birincil baş ağrısı bozukluklarını taklit edebilir. Diğer semptomlar arasında geçici görsel kararmalar (görüşte tipik olarak saniyeler içinde tek taraflı veya çift taraflı kararma), pulsatil kulak çınlaması, sırt ağrısı, baş dönmesi, boyun ağrısı, görme bulanıklığı, kognitif bozukluklar, radiküler ağrı ve tipik olarak yatay diplopi yer alabilir: bunların hiçbiri İİH için patognomonik değildir. Araştırma ve tedavi semptomlara ve bulgulara bağlıdır ve disiplinler arası bir ekip yaklaşımı gerektirir (2).

Bazı hastalarda kalıcı görme kaybı olabilir. Kronik baş ağrısı yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler, İİH'li hastaların yarısından fazlası 12 ayda devam eden baş ağrıları bildirir. Klinik belirsizlik vardır ve İİH yanlış teşhis edilebilir. 2015 Cochrane incelemesi, İİH'de farmakolojik tedaviye rehberlik edecek kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır. Hastalığın nadir görülmesi, altta yatan patolojik mekanizmaların anlaşılmanması ve sınırlı hastalık modifiye edici tedaviler nedeniyle bu alanda randomize klinik araştırmalar şu anda nadirdir (3).

Kesin patogenezi bilinmemekle birlikte, obezite, tipik olarak santral androjen fazlalığı ile güçlü bir ilişki vardır. İİH hastaları ayrıca obeziteden bağımsız olarak normal kardiyovasküler riskin iki katına sahiptir. Çoğu hastada, kilo kaybı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimini azaltan ilaçlarla kontrol edilebilir. Bazı hastalarda, kalıcı görme kaybını önlemek için BOS diverjans cerrahisi veya optik sinir kılıfı fenestrasyon gereklidir (1-3).

### 1. Temel Bulgular

İİH'li hastaların çoğu ya yeni başlayan ya da kötüleşen baş ağrısıyla başvurur ya da gözlükçüleri tarafından tesadüfen papilloödem bulunur. İİH'deki baş ağrısı sıklıkla migrene benzer ve genellikle her gün ortaya çıkar. Hastada "yüksek basınçlı" baş ağrısı semptomları da olabilir, uyanma sırasında baş ağrısı mevcuttur ve Valsalva ile intrakraniyal basıncı daha da artıran manevralarla abduzens sinir felcine sekonder yatay diplopi; azaltılmış çevresel görüş veya keskinlik ve renk duyarlılığı kaybıyla birlikte bulanık görme saptanabilir (4).

Bir kısım hasta ayrıca yatarak daha kötü olan pulsatil kulak çınlamasından (kalp atışlarıyla birlikte kulak çınlaması) şikâyet eder. Diğer semptomlar arasında baş dönmesi, hafif bilişsel bozukluk ve üst servikal veya radiküler ağrı yer alır. Genellikle kilo alma öyküsü vardır. Nadiren diğer tıbbi durumlara ikincil olarak intrakraniyal basınç yükselebilir ve özellikle hasta normal kilodaysa bu da göz önünde bulundurulmalıdır. En yaygın ayırıcı tanılar arasında demir eksikliği anemisi; serebral venöz sinüs trombozu, florokinolonlar ve tetrasiklinler gibi ilaçlar ve A vitamini analogları kullanımı yer alır (4).

### 2. Etiyoloji

Beyin parankiminin fizyolojik hacmi yetişkinlerde nispeten sabit bir değerdir; bununla birlikte, kitle lezyonları veya serebral ödem durumunda ayarlanabilir. Serebral ödem, akut hipoksik ensefalopati, büyük serebral enfarktüs ve ciddi

travmatik beyin hasarı ile ortaya çıkabilir. BOS ve kafa içi boşluktaki kan hacmi, bunlar kafa içi basıncın birincil düzenleyicileri olduğundan düzenli olarak değişecektir. BOS hacmi öncelikle fizyolojik olarak saatte yaklaşık 20 mL hızında koroid pleksus üretimi ve kafatasının venöz sistemine drene olan araknoid granülasyonlar tarafından benzer bir oranda yeniden emilmesi yoluyla düzenlenir. İnme veya travma gibi nörolojik yaralanmalarda uygun BOS basınçlarını korumaya yönelik kontrol mekanizmaları zarar görebilir. Koroid pleksus papillomu gibi, yeniden emilebildiği hızın üzerinde artan BOS üretimi, artan basınca yol açar (4, 5).

BOS'un normal sekresyon hızına uyması için yeterli oranda yeniden emilmemesi başka bir olasılıktır ve bakteriyel menenjitte sonra araknoid granülasyon yapışıklıklarında görülür. Ventriküler obstrüksiyon ayrıca BOS'un geri emiliminin azalmasına neden olarak hidrosefaliye neden olabilir. Kan hacminin birincil düzenleyicisi serebral kan akışıdır. Venöz sinüs trombozu, juguler ven sıkışması gibi venöz çıkışları engelleyen hastalıklar veya boyun cerrahisine bağlı yapısal değişiklikler, kafatası içinde kan birikmesine ve dolayısıyla basıncın artmasına neden olabilir. Psödotümör serebri olarak da bilinen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, bilinen bir yapısal değişiklik olmaksızın bilinmeyen nedenlere bağlı olarak kafa içi basıncın artması için kullanılan bir terimdir (4, 5).

İntrakraniyal hipertansiyon etiyolojisi iki kategoriye ayrılabilir:

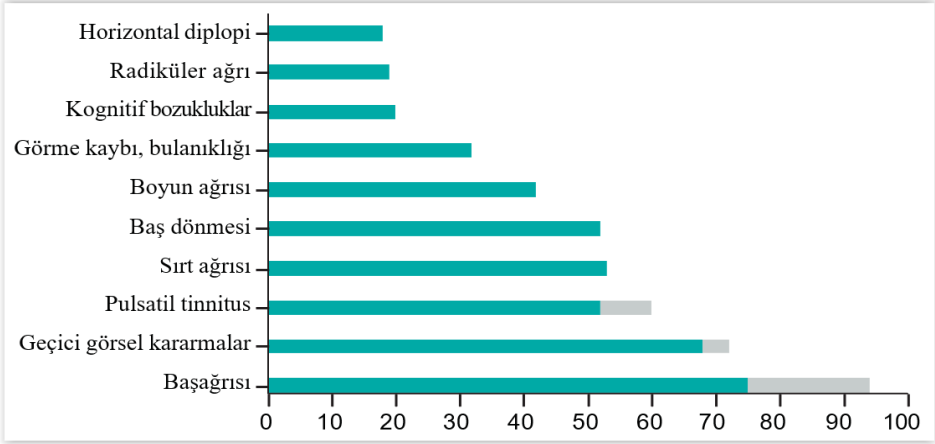
Birincil veya Kafa İçi Nedenler (5):

- Travma (epidural hematoma, subdural hematoma, intraserebral kanama veya kontüzyonlar)
- Beyin tümörü
- İnme
- Travmatik olmayan intraserebral kanama (anevrizma rüptürü)
- İdiyopatik veya iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
- Hidrosefali

- Menenjit

İkincil veya Ekstrakraniyal Nedenler (5):

- Hipoventilasyon (hipoksi veya hiperkarbi)
- Hipertansiyon
- Hava yolu tıkanıklığı
- Metabolik (ilaca bağlı)
- Nöbetler
- Hiperpireksi
- Yüksek irtifa beyin ödemi



**Şekil 1:** İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun en sık görülen semptomları (4, 5)

### 3. Epidemiyoloji

İntrakraniyal hipertansiyonun kesin epidemiyolojisi etiyolojisine bağlıdır. Bununla birlikte, özel not, etkilenen bireylerin %90'a kadarının doğurganlık çağındaki kadınlar olduğu idiyopatik intrakraniyal hipertansiyondur. Kronik

hipertansiyonu veya obezitesi olan kişilerde intrakraniyal hipertansiyon gelişme riski de yüksektir. Görülme sıklığı, genel popülasyonda 100.000'de 1.0, kadınlarda 1.6 ila 3.5 ve fazla kilolu kadınlarda 100.000'de 7.9 ila 20 olarak belirlenmiştir (6).

#### 4. Fیزیopatoloji

Intrakraniyal kan basıncında herhangi bir yükselme olduğunda, doğrudan beyin sapı sıkışmasından veya serebral kan akışındaki azalmadan kaynaklanan müteakip yaralanma riski vardır. Klinik olarak serebral kan akışı, serebral perfüzyon basıncının ölçülmesiyle değerlendirilir; burada (6):

Serebral perfüzyon basıncı = Ortalama arter basıncı - Kafa içi basınç (6)

Daha basit bir ifadeyle serebral perfüzyon basıncı, beyne akan kanın basıncıdır ve nöronal işleyiş için gerekli olan oksijenin iletilmesi için itici güçtür. Normalde bu, otonöregülasyon nedeniyle 50 ila 100 mm Hg arasında sabit bir değerdir. Serebral perfüzyon basıncının sahip olduğu etki, kan akışının daha yüksek konsantrasyonlu bir alandan daha düşük konsantrasyonlu bir alana doğru olacağı konseptindedir. Intrakraniyal kan basıncı yükseldiğinde, serebral perfüzyon basınçları düşer ve beyne giden kan akışının net itici gücü azalır. Serebral perfüzyon basıncındaki bir azalmaya verilen fizyolojik otonöregülasyon yanıtı, ortalama arteriyel basınçları sistemik olarak artırmak ve serebral kan damarlarını vazodilate etmektir. Bu, ICP'yi daha da artıran artan serebral kan hacmi ile sonuçlanır. Paradoksal olarak, bu serebral perfüzyon basıncını daha da düşürür ve serebral akış ve perfüzyonun tamamen azalmasıyla sonuçlanan bir geri besleme döngüsü oluşturur. Bu geri bildirim döngüsünün sonucu, beyin iskemisi ve nöronal ölümle birlikte beyin enfarktüsüdür. Kafa içi hipertansiyonun kanama sonucu olduğu durumlarda, artan kan basıncı kafa içi kanamayı kötüleştirerek kafa içi hipertansiyonu kötüleştirir (7).

#### 4. Muayene Bulguları

Yükselmiş intrakraniyal hipertansiyonun semptomları başlıca nörolojik irritasyon, kompresyon veya yer değiştirme ve papiledemden kaynaklanır. Spesifik olmayan baş ağrıları hemen hemen tüm vakalarda kaydedilir ve muhtemelen beyindeki dura ve kan damarlarındaki trigeminal sinirin ağrı lifleri aracılığıyla eder. Ağrı genellikle Valsalva manevrası ile şiddetlenen sabahları yaygın ve kötüdür. Mide bulantısı ve kusma, yüksek ICP'nin yaygın belirtileridir.

Hastalar çift görme ile en sık basıdan altıncı kraniyal sinir felci ile ilişkili yatay diplopi ile başvurabilirler. Geçici görme anormallikleri sıklıkla meydana gelir ve genellikle gözlerin birinde veya her ikisinde kademeli olarak görme azalması olarak tanımlanır. Görsel anormallikler, duruştaki değişikliklerle kötüleşir. Periferik görme kaybı rapor edilebilir ve en yaygın olarak nazal alt kadranda başlar ve ardından merkezi görme alanı kaybı olur. Bulanıklık veya bozulma ile birlikte görme keskinliğinde değişiklikler meydana gelebilir. Değişken derecelerde renk ayrımı kaybı meydana gelebilir (8).

Daha şiddetli veya kronik vakalarda göz içi kanamaya bağlı olarak ani görme kaybı meydana gelebilir. Sırtüstü veya eğilme pozisyonları ve Valsalva manevraları ile şiddetlenen bir nabız atışı ritmi ile kulak çınlaması meydana gelebilir. Radiküler ağrı, uyuşukluk veya paresteziler mümkündür ve en yaygın olarak beynin lokalize kompresyon veya olası herniasyonu ile ilişkilidir. Nörolojik bulgular ciddi hastalık belirtirlerdir. Fıtığın meydana gelme olasılığının en yüksek olduğu anatomik yerler arasında subfalsin, santral transtentoryal, uncal transtentorial, serebellar tonsiller/foramen magnum ve transkalvarial yollar bulunur. Bu tür değişiklikler, bilinçte veya yanıt vermede azalmaya yol açabilir. Odak nörolojik kümelenmeler, beynin hangi bölgesinin fıtıklaştığına bağlıdır. Çoğu zaman bu, kitle lezyonlarının lokal etkisi veya orta beynin retiküler oluşumları üzerindeki baskı nedeniyle bir stupor durumuna veya daha şiddetli komaya neden olur. Ayrıca solunum yetmezliğine yol açabilir (9).

Fizik muayene bulguları etiyolojiye bağlı olarak çok değişkenlik gösterebilir. Mental durumdaki bir değişiklik veya komadaki hasta derhal değerlendirilmelidir. İntrakraniyal hipertansiyondan şüphelenildiğinde tam bir nörolojik değerlendirme esastır. Kranial sinir değerlendirmesi lezyonların tanımlanması için özellikle önemlidir. Altıncı kraniyal sinir felci en yaygın olanıdır. Pupiller refleksin körelmesi ve bir pupilin sabit dilatasyonu da herniasyon sendromları ile oldukça ilişkilidir. Spontan periorbital morarma da mevcut olabilir. Klasik bir bradikardi, solunum depresyonu ve hipertansiyon üçlüsü, Cushing üçlüsü olarak bilinir ve yüksek oranda intrakraniyal hipertansiyonun göstergesidir. Retinal kanamalar veya papil ödemi arayan fundoskopik inceleme esastır. Solunum tahrikinde ve çabasında değişiklikler meydana gelebilir ve bu da solunum ve oksijenlenmenin başarısızlığına yol açabilir (10).

Papillo-ödemden şüpheleniliyorsa, hastanın acilen bir sağlık kuruluşuna başvurması önerilmelidir. Görme keskinliği, renkli görme, göz bebekleri ve görme alanı değerlendirmesini içeren resmi bir görsel değerlendirme yapılmalıdır. Okülomotor kraniyal sinir felçlerini dışlamak için bir ekstraoküler hareket muayenesi yapılmalıdır. Uzun süredir devam eden IIIH'li hastalarda optik atrofi olabilir. Oküler görüntüleme, optik sinir başı değişikliklerini ortaya çıkarılmasını sağlar. Optik koherens tomografi (OCT), retina yapılarının non-invaziv 3D görüntülenmesine izin verir. Papilloödem ile psödopapilloödem ayırt etmeye yardımcı olabilir, ancak en çok optik sinir başı şişmesinin uzunlamasına, sayısal olarak izlenmesi için yararlıdır ve bu nedenle hasta takibi için idealdir. Bunun dışında nörolojik muayene normal olmalıdır. Malign hipertansiyon (diyastolik kan basıncı  $\geq 120$  mmHg veya sistolik kan basıncı  $\geq 180$  mmHg) dışlanmalıdır (11).

Papilloödemli hastaların en iyi şekilde araştırılması için, çeşitli uzmanlık dalları arasında kesintisiz ortak araştırma için klinisyenler arasında net bir iletişim olmalıdır. Papilloödem araştırmalarının amaçları şunlardır (11):

- Altta yatan tedavi edilebilir bir nedeni zamanında bulun
- Hastanın görmesi risk altında ise, vizyonu koruyun ve gerektiğinde yeniden incelemenin zamanında yapılmasını sağlayın.
- En uygun deneyimli klinisyenin desteği ile hastanın ileriye yönelik bakımını etkinleştirin.

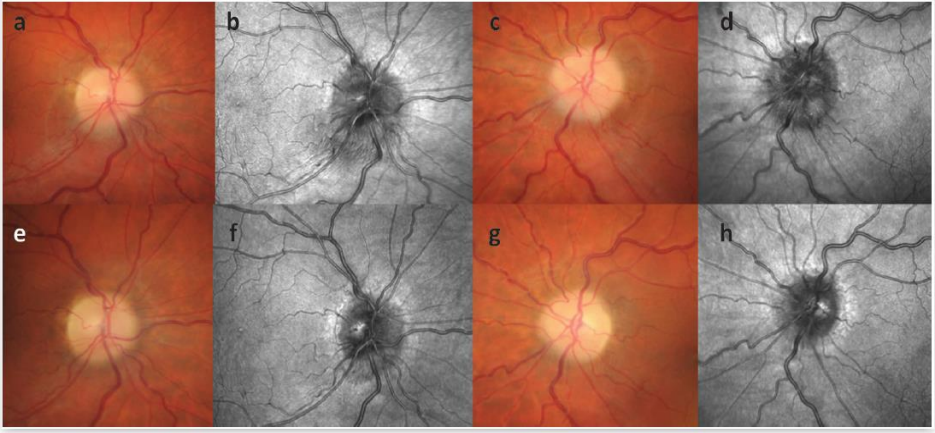
### 4.1. Oftalmoloji Muayenesi

Tüm hastalarda papilloödem doğrulanmış olmalı ve görme işlevlerine yönelik yakın risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Papilloödem varlığında aşağıdakiler kaydedilmelidir (12):

- Görme keskinliği
- Pupilla muayenesi
- Göz içi basıncı (disk şişmesinin nadir bir nedeni olan hipotoniye dışlamak için)

- Görme alanı testi (perimetri)
- Papilödemin ciddiyetini derecelendirmek ve disk şişmesine neden olan oküler nedenleri dışlamak için dilate fundal muayene.

Görme işlevinin tehdit altında olduğu tespit edildiğinde, zamanında yönetimi etkileyeceği için düzenli göz muayenesi yapılmalıdır. Diyastolik kan basıncı 120 mm Hg veya daha yüksek veya sistolik kan basıncı 180 mm Hg veya daha yüksek olarak tanımlanan malign hipertansiyonu dışlamak için kan basıncı ölçülmelidir (12).



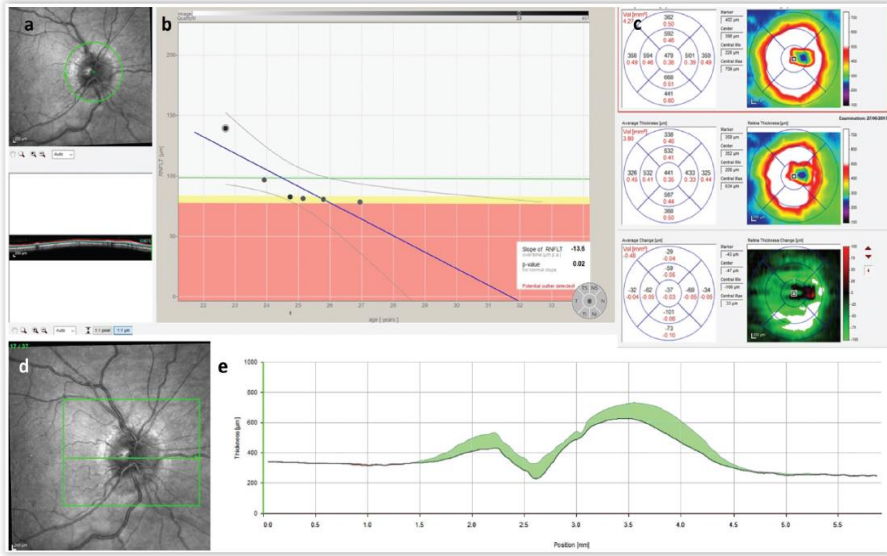
**Şekil 1.** Retina yapılarının progresif optik koherens tomografisi. Papilloödem (a-d) ile başvuran bu hasta lokal olarak tedavi edildi ve papilloödem (e-h) düzelerek 14 ayda kilo kaybının ardından servisimize tekrar sevk edildi. Görüntüler, Heidelberg Spectralis optik koherens tomografi kullanılarak alınan renkli fundus görüntüleri (a, c, e, g) ve kızılötesi görüntüler (b, d, f, h) arasındaki farkı gösterir. a) Sunumda şişlik gösteren sağ optik sinir başı. b) Sağ optik sinir başı şişmesinin aslına daha yakın görüntüsü. c) Sunumda şişlik gösteren sol optik sinir başı. d) Sol optik sinir başı şişmesini gösteren karşılaştırmalı görüntü. e) (a) ile karşılaştırıldığında şişliğin düzeldiğini gösteren sağ optik sinir başı. f) (b) ile karşılaştırıldığında şişlikteki azalmayı gösteren resim. g) (c) ile karşılaştırıldığında şişliğin düzeldiğini gösteren sol optik sinir başı. h) (d) ile karşılaştırıldığında şişliğin çözülmesini gösteren görüntü.



## 4.2. Nörolojik muayene

Kranial sinir muayenesi detaylı bir şekilde yapılmalıdır. İİH'den şüphelenildiğinde, tipik olarak kraniyal sinir tutulumu ve altıncı kraniyal sinir felçleri dışındaki tutulumlar dışlanmalıdır. Diğer kraniyal sinirler ve/veya diğer patolojik bulgular söz konusuysa, alternatif bir tanı düşünülmelidir (13).

Hastaya 24 saat içinde acil beyin MRG yapılması önerilir. Eğer 24 saat içinde gerçekleştirilemezse acil BT çekilerek lezyonlar belirlenmeye çalışılmalıdır. Klinik bulgular incelendiğinde hidrosefali, kitle, yapısal, vasküler lezyon ve anormal meninks bulgusu olmamalıdır. Ek olarak son 24 saat içinde serebral sinüs trombozunu dışlamak için BT veya MR venografi kesinlikle yapılmalıdır (13).



**Şekil 2:** Şekil 1'deki aynı hastadan alınan papilloödem uzunlamasına izlemek için kullanılan taramalar. a) Peripapiller retinal sinir lifi tabakasını (RSLT) gösteren kızılötesi (IR) görüntüleme, yeşil daire verilerin nereden alındığını gösterir. b) RSLT yüksekliğinde zaman içinde çözünürlük. c) Referans taramadan (üstte) mevcut taramaya (ortada) değişiklikleri ve mikron cinsinden ortalama değişimi (altta) gösteren optik sinir başının hacmi. d) IR görüntüleme ve optik sinir başı üzerinden alınan hacim küp taraması. e) Optik sinir başı boyunca orta dilimlerden biri için ayrı çizgi taraması, ince gri çizgi sağ optik sinirin şişmesinin orijinal boyutunu, siyah mevcut taramayı ve yeşil bant şişlikteki azalma miktarını gösterir.

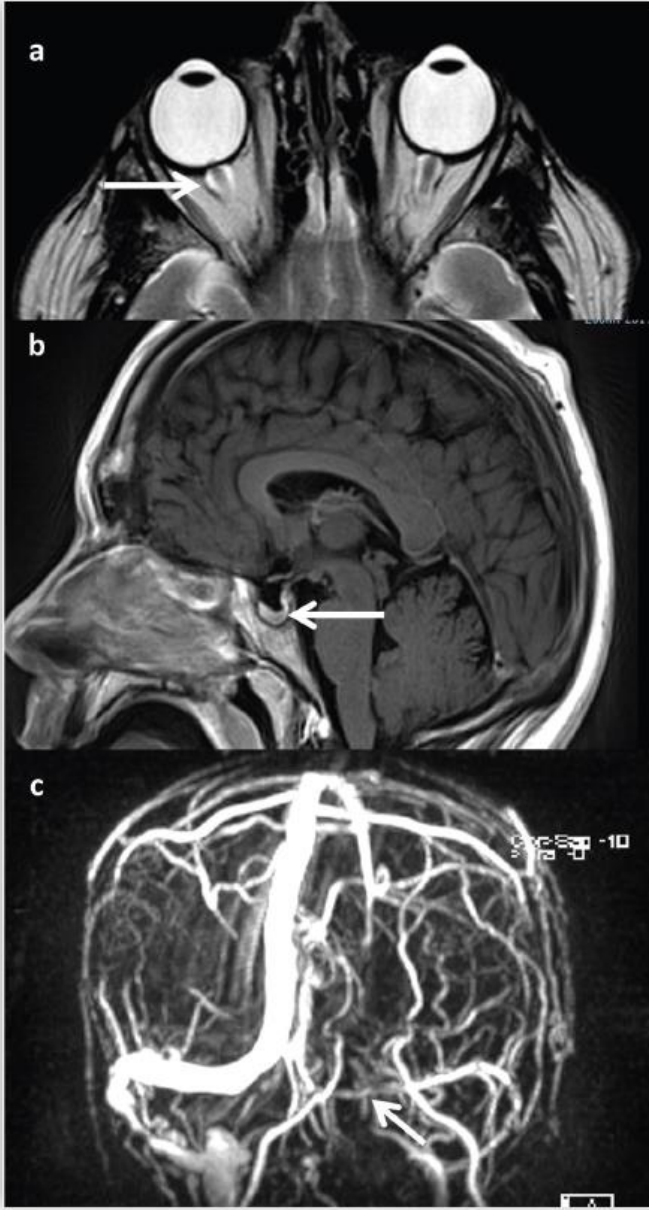
### 5. Tanı

Tam kan sayımı ve tam metabolik panel genellikle enfeksiyon, anemi ve elektrolit anormalliklerini değerlendirmek için kafa içi hipertansiyon şüphesi olan tüm hastalarda kontrol edilir (14).

İlk değerlendirme bir bilgisayarlı tomografi (BT) taramasını içermelidir. Sıkıştırılmış bazal sisternler ve orta hat kayması gibi serebral ödemin BT taraması bulguları, yüksek intrakraniyal basıncın habercisidir. Ancak bu bulguların olmaması intrakraniyal hipertansiyonu dışlamaz. MRG'de, yüksek intrakraniyal basıncı değerlendirmede ve potansiyel etiyoolojiyi aramada BT'ye kıyasla daha iyi sonuçlar verebilir (15, 16).

Başucu ultrasonografisi, intrakraniyal hipertansiyonu belirlemek için optik sinir kılıfının çapını ölçmek için de kullanılabilir. Ancak, bu çalışma operatör becerisi ile sınırlıdır ve sıklıkla kullanılmaz. Tanı için bazen lomber ponksiyon (LP) gerekebilir. Ancak özellikle herniasyon şüphesi olanlarda nörogörüntülemeye kadar ertelenmelidir. LP yapıldığında, açılış basınçlarının ölçülmesine ek olarak, enfeksiyon ve diğer olası etiyojiler için BOS da test edilmelidir. ICP'nin invaziv ölçümü tanı için kesindir ve sağlayıcının yeterli serebral perfüzyon basıncını (CPP) sürdürme yeteneğini geliştirir. İntrakraniyal basıncın klinik ölçümü için kullanılan dört ana anatomik bölge vardır: intraventriküler, intraparakimal, subaraknoid ve epidural. Bir ventrikülostomi kateteri, intrakraniyal basıncı izleme için tercih edilen cihazdır ve intrakraniyal basıncı düşürmek için terapötik BOS drenajı için bile kullanılabilir (15).

Ventriküller kanüle edilemediğinde, mikrosensörler ve fiberoptik transdüserler kullanan parankimal cihazlar kullanılabilir. Subdural ve epidural monitörler, entrikülostomi ve parankimal monitörler kadar doğru değildir (16).



**Şekil 3:**

*Artmış kafa içi basıncın tipik radyolojik özellikleri.*

*a) Normalde sağlıklı bireylerde zor görülebilen perioptik boşlukların (ok) genişlemesini gösteren aksel T2 ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI).*

*b) Artan beyin omurilik sıvısı basıncı ile ön hipofiz bezinin düzleşmesi, kısmen boş bir sella (ok) ile sonuçlanır, bu en iyi sagittal T1 ağırlıklı beyin MRG'de takdir edilir.*

*c) Burada MRI venografi (ok) ile gösterilen transvers sinüsün sol ekstrinsik kompresyonu.*

## 6. Ayırıcı Tanı

Papilloödem doğrulanırsa, artmış intrakraniyal basınç nedenlerini dışlamak önemlidir. Bu nedenle uygun ve zamanında görüntüleme önemlidir. Doğrulanmış papillaödemli olan tüm hastalara 24 saat içinde MR veya BT venografi ile acil manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya kafanın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmelidir. Yükselmiş intrakraniyal basıncın belirli nörogörüntüleme özellikleri sıklıkla IHH'de gözlenir ve varsa, tanıyı destekler ancak tek başına tanısal değildir (17).

Beyin görüntülemenin normal olduğu doğrulandıktan sonra, bir sonraki adım lomber ponksiyon (LP) manometrisi ile BOS açılma basıncını değerlendirmektir. BOS bileşenleri normal olmalıdır. Açma basıncı, hasta lateral dekübit pozisyonunda ve mümkünse bacakları uzatılmış durumdayken ölçülür. İntrakraniyal basıncı geçici olarak değiştirebileceğinden nefes tutma, hiperventilasyon ve Valsalva'dan kaçınılmalıdır. Obez hastalarda LP zordur ve ultrason işlemi kolaylaştırmaya yardımcı olabilir (17).

LP başarısız olursa, röntgen kılavuzluğunda yapılabilir. IHH tanısı için BOS açılış basıncının 250 mm'den yüksek olması gerekir. BOS açılış basıncı 250 mm altındaysa ancak IHH'ye dair güçlü klinik şüphe varsa, tekrarlanan LP incelemesi bilgilendirici olabilir. Şu anda ne kadar BOS çıkarılması gerektiğine veya kapatma basıncının ne olması gerektiğine dair bir kanıtlar yeterli değildir. Çoğu hasta, LP'yi takiben baş ağrılarında bir miktar iyileşme yaşar, ancak faydası oldukça az ve genellikle kısa ömürlüdür. LP sonrası baş ağrısı alevlenmesi yaygındır ve bazılarında uzun süreli ve şiddetlidir.

IHH kılavuzları, IHH'de terapötik LP önermez (18).

## 7. Tedavi

### 7.1 Farmakolojik Tedavi

Kronik intrakraniyal hipertansiyonun tedavisi esas olarak etiyolojiyi tedavi etmeye ve tersine çevirmeye odaklanır (17).

İntrakraniyal basınçta ani bir artış, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ortamında yakın izleme gerektiren bir beyin cerrahisi acil durumudur. Akut intrakraniyal hipertansiyon için, bir hasta önce hemodinamik stabiliteyi amaçlayan ve intrakraniyal hipertansiyonu şiddetlendirebilecek veya hızlandırabilecek

faktörleri önleyen ve tedavi eden sağlık uzmanları ile stabilize edilmelidir. Bu hastalarda kalp atış hızı, kan basıncı, vücut ısısı, ventilasyon ve oksijenasyon, kan şekeri, giriş ve çıkış ve EKG yakından izlenmelidir. İntrakraniyal hipertansiyon şüphesi olan hastalarda, özellikle şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda da intrakraniyal kan basıncı takibi yapılmalıdır (17).

İntrakraniyal hipertansiyonu şiddetlendirebilecek veya hızlandırabilecek faktörleri önlemek ve tedavi etmek hayati önem taşır. Bu müdahaleler, altta yatan etiyoloji belirlenip düzeltilene kadar zaman kazanmak için kullanılır (17).

Venöz çıkış direncini en aza indirmek ve beyin omurilik sıvısının intrakraniyalden spinal bölmeğe yer değiştirmesini iyileştirmek için başı 30 dereceye kadar yüksekte ve nötr konumda tutulması gerekir (19).

Hipoksi ve hiperkapni intrakraniyal kan basıncını artırabilir. Optimum solunum yönetimi yoluyla intrakraniyal kan basıncını kontrol etmek çok önemlidir. Normal kısmi karbondioksit basıncını ( $PaCO_2$ ) sürdürmek ve PEEP'i artırmadan yeterli oksijenasyonu devam ettirmek için ventilasyonun kontrol edilmesi esastır (20).

Ajitasyon ve ağrı kan basıncını ve intrakraniyal kan basıncını artırabilir. Yeterli sedasyon ve analjezi önemli bir yardımcı tedavidir. Sakinleştirici ilaçların çoğu kan basıncını etkileyebileceğinden, hipotansif etkisi minimum olan ilaçlar tercih edilmelidir. Hipovolemi, hipotansif yan etkileri hızlandırabilir ve sedatif ajanlar uygulanmadan önce tedavi edilmelidir. Daha kısa etkili ajanlar, nörolojik durumu değerlendirmek için sedasyonun kısa süreliğine kesilmesine izin verme avantajına sahiptir (21).

Ateş, beyin metabolizma hızını artırabilir ve güçlü bir damar genişleticidir, bu da serebral kan akışını arttırır ve intrakraniyal kan basıncının artmasına neden olur. Ateş düşürücü ve serinletici battaniyelerle ateş kontrol altına alınmalı ve enfeksiyöz nedenler ekarte edilmelidir (21).

İntrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda, özellikle travmatik beyin hasarı nedeniyle yüksek kan basıncı sıklıkla görülür. Tedavi edilmemiş kafa içi kitle lezyonları olan hastalarda, serebral perfüzyon daha yüksek kan basıncı ile korunur ve sistemik hipertansiyon tedavi edilmemelidir. Kafa içi kitle lezyonunun olmaması, sistemik hipertansiyon tedavisinde daha bireyselleştirilmiş, tartışmalı bir karar sunar. Antihipertansif ilaçlar

kullanıldığında, tercih edilen tedavi, intrakraniyal kan basıncını etkilemeden kan basıncını düşürdükleri için labetalol ve esmolol gibi beta blokerleri veya kalsiyum kanal blokerlerini içerir. Kısa yarı ömürlü ajanlar tercih edilmelidir. Sodyum nitroprussid, nitrogliserin ve nifedipin gibi vazodilatörlerden kaçının (21).

Nöbetler, yüksek intrakraniyal kan basıncına katkıda bulunabilir ve bunu karmaşıktırabilir ve özellikle ciddi travmatik beyin yaralanmalarında profilaktik ilaçlarla önlenmelidir (20).

Sürekli kafa içi hipertansiyonu olan hastalarda, intrakraniyal kan basıncını kontrol etmek için ek önlemlere ihtiyaç vardır.

Ani intrakraniyal hipertansiyon olduğunda veya tıbbi tedaviye dirençli olduğunda acil cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Sakinleştiricilerle birlikte nondepolarizan kas gevşeticiler, duruş, öksürme veya ajitasyonun neden olduğu kafa içi hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılabilir. Bir nöromüsküler blokaj kullanıldığında, konvülsif durumları dışlamak için EEG izlenmelidir (20).

Hiperosmolar tedavi şiddetli, akut intrakraniyal hipertansiyon için kullanılır.

Mannitol yaygın olarak bir hiperosmolar ajan olarak kullanılır ve genellikle 0.25 ila 1 g/kg vücut ağırlığı bolus olarak verilir. Tedavinin böbrek yetmezliği, hipokalemi ve hipozozmolarite gibi yan etkilerinden kaçınmak için serum ozmolalitesi 320 mOsm'nin altında tutulmalıdır (20, 21).

Hipertonik salin ayrıca sağlam bir kan-beyin bariyerinin varlığında beyin parankiminin interstisyel alanından intravasküler bölmeye ozmotik bir kayma yaratabilir. Hipertonik salin, hipovolemik ve hipotansif hastalarda mannitole göre avantajlıdır. Hipertonik salin uygulamasının olumsuz etkileri hematolojik ve elektrolit anormalliklerini içerir. Santral pontin miyelinoliz riskini azaltmak için hipertonik salin uygulanmadan önce hiponatremi dışlanmalıdır (22).

Hiperventilasyon, klinik herniasyon belirtileri varsa veya şiddetli intrakraniyal hipertansiyon varsa, intrakraniyal kan basıncında hızlı bir azalma için kullanılabilir. Hiperventilasyon, serebral arterlerin vazokonstriksiyonuna neden olan PaCO<sub>2</sub>'yi azaltır, bu da serebral kan akışının azalmasına ve kafa içi basıncın düşmesine neden olur (22).

Dirençli intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda barbitürat koma düşünülmelidir.

Rutin hipotermi indüksiyonu endike değildir; bununla birlikte, orta dereceli hipotermi, diğer tıbbi tedavilere yanıt vermeyen artmış intrakraniyal kan basıncı için etkili bir yardımcı tedavi olabilir (21).

Asetazolamid karbonik anhidrazı inhibe eder ve bu nedenle BOS üretimini azaltır ve en sık reçete edilen ilaçtır. Asetazolamidin yaygın kullanımına rağmen, yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, mevcut klinik araştırma verilerine dayanarak kullanımını öneremez veya reddedemez. Reçeteleme sırasında, tipik bir asetazolamid dozu günde iki kez 250 mg'dır, faydalara ve tolere edilebilirliğe göre günde maksimum 4 g'a titre edilir. Hastalar ishal, kusma, moral bozukluğu, parestezi, böbrek taşları ve teratojenisite gibi olası yan etkiler konusunda uyarılmalıdır (23).

Asetazolamid genellikle zayıf bir şekilde tolere edilir ve hastalar sıklıkla karbonik anhidrazı da inhibe eden ve iştah bastırma ve migreni önleme gibi ek faydaları olan topiramata'ya geçer, ancak İİH'de etkinliğine dair randomize bir kanıt yoktur. Tipik olarak günde bir kez 25 mg'lık bir dozla başlanır ve günde iki kez 50 mg'lık bir idame dozu elde edilene kadar birkaç haftada bir 25 mg artırılır (23).

Doğum kontrol hapının etkinliğini azaltmasının yanı sıra, topiramata teratojeniktir (%3 majör malformasyon riski) ve gebelikte kullanılmamalıdır. Diğer yaygın yan etkiler arasında düşük ruh hali ve bilişsel yavaşlama. Nadiren akut glokom ve böbrek taşlarına neden olabilir.

GLP-1 reseptörü agonistleri gibi yeni terapötik seçenekler, CSF sekresyonunu azalttıkları ve obezite önleyici etkileri olabileceği için İİH'de denenmektedir. İİH'de baş ağrısının kronik migren olarak yönetilmesi gerektiği yönünde artan bir görüş vardır (23).

Daha yaygın olarak reçete edilen migren önleyici ilaçlar, ruh hali bozukluğunu şiddetlendirebilir veya kilo alımına neden olabilir ve bu nedenle bu yan etkiler, bunların İİH'de kullanımlarını sınırlar. İlaç mümkün olan en düşük dozda başlatılmalı ve fayda ve tolerabiliteye göre yavaşça titre edilmelidir (23).

Tolere edilen maksimum dozda 3 ay sonra baş ağrısında anlamlı bir azalma olmadıysa, alternatifler denenmelidir. Botulinum toksini veya daha yeni anti-kalsitonin geni ile ilişkili peptit monoklonal antikorlarının bir rolü olup olmadığı



belirsizliğini koruyor. İİH'li hastaların üçte birine kadar aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı gelişir. Bu nedenle hastalar, belirli bir haftada 2 veya 3 günden fazla ağrı kesici, özellikle afyon almamaları konusunda uyarılmalıdır (23).

Steroidler yaygın olarak primer ve metastatik beyin tümörlerinde vazojenik beyin ödemi azaltmak için kullanılır. Travmatik beyin hasarı veya spontan intraserebral kanama gibi diğer beyin cerrahisi bozuklukları için, steroidlerin fayda sağlamadığı ve hatta bazen zararlı olabileceği gösterilmiştir (23).

### 7.2 Cerrahi Tedavi

Yüksek intrakraniyal kan basıncına neden olan kitle lezyonlarının rezeksiyonu mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır (24).

BOS drenajı kafa içi hacmi azaltarak intrakraniyal kan basıncını hemen düşürür. Bu modalite, intrakraniyal hipertansiyonu düşürmek için önemli bir yardımcı tedavi olabilir. Bununla birlikte, beyin diffüz olarak şiştiğinde ve ventriküller çöktüğünde sınırlı bir faydası vardır (24).

Dekompresif kraniyektomi, şiddetli kontrolsüz intrakraniyal hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılır. Kafatasında bir pencere oluşturmak için kalvaria'nın bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasını içerir ve basıncı azaltmak için şişmiş beynin kemik penceresinden herniasyonuna izin verir (24).

### 8. Prognoz ve Komplikasyonlar

Prognoz, etiyolojiye bağlı olarak oldukça değişkendir ve iyi huyludan ölüme kadar değişir. Çocuklar genellikle daha yüksek kafa içi basıncını daha uzun süre tolere edebilirler. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) herhangi bir spesifik mortalite riski ile ilişkili değildir, ancak cerrahi tedaviler morbidite ve mortaliteye neden olabilir. İİH'nin morbiditesi, papilödem nedeniyle görme işlevi üzerindeki etkilerle ilişkilidir. Tedavi edilmezse disk ödemi geri dönüşü olmayan optik nöropatiye ve renkli görme kaybına neden olabilir (24).

### 8. Hasta Eğitimi

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu olan ve aşırı kilolu olan hastalara kilo vermeleri önerilmelidir çünkü vücut ağırlığının %6'sı kadar az bir kayıp bozukluğu sonlandırabilir. Hastalar ayrıca körlüğe neden olma potansiyeli konusunda eğitilmelidir, bu nedenle herhangi bir görme bozukluğu için en kısa zamanda bir göz doktoruna başvurmalıdırlar. Tetrasiklin gibi intrakranial



hipertansiyonu şiddetlendiren birkaç ilaç vardır, hastalara bu tür ajanlardan kaçınmaları önerilmelidir. Bir hasta zaten böyle bir ilaç alıyorsa, derhal durdurulmalıdır (25).

İntrakraniyal hipertansiyonun yönetimi, bir nörolog, beyin cerrahı, yoğun bakım uzmanı, YBÜ hemşireleri, dahiliyeci ve göğüs hastalıkları uzmanından oluşan multidisipliner bir ekiple yapılmalıdır. Kronik intrakraniyal hipertansiyonun tedavisi esas olarak etiyolojiyi tedavi etmeye ve tersine çevirmeye odaklanır. Bu hastaların yoğun bakıma alınması ve sürekli izlenmesi gerekir. Ayrıca hastalarda kalp atış hızı, kan basıncı, vücut ısısı, ventilasyon ve oksijenasyon, kan şekeri, giriş ve çıkış ve EKG yakından izlenmelidir. İntrakraniyal hipertansiyon şüphesi olan hastalarda, özellikle ciddi travmatik beyin hasarı olan hastalarda da intrakraniyal kan basıncının takibi yapılmalıdır. Kafa içi basıncı yüksekliği kısa süreli olan ve hemen tedavi edilen hastalarda prognoz iyidir, ancak tedavide gecikme veya malign bir neden olan hastalarda prognoz kötüdür. Hayatta kalanlar bile kalıcı nörolojik bozukluklar geliştirir (25).

Düşük ruh hali ve kaygı, obstrüktif uyku apnesi ve polikistik over sendromu sıklıkla İİH'de birlikte bulunur. İİH nadirdir ve bu nedenle hastalar, durumu olan diğer hastalarla konuşmaktan ve hasta bilgi literatürünü okumaktan fayda görebilir. İİH'li hastalarda normal kardiyovasküler hastalık riski iki kat fazladır ve bu nedenle değiştirilebilir risk faktörleri (örn. sigarayı bırakma) erken ele alınmalıdır (25).

İİH'li hastalar ara sıra kötüleşir veya nüks eder, özellikle hızlı kilo alımını takiben. Bu nedenle, hastaların kilo kaybının sürdürülmesi için uzun vadeli çözümler bulma konusunda yardıma ihtiyacı vardır. Hamilelik sırasında özel tavsiyeler önemlidir, örneğin asetazolamid ve topiramid kesilmelidir. Gebelikte İİH gelişenler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerildiği gibi, her üç aylık dönemde uygun ve güvenli kilo alma seviyeleri hakkında daha fazla takip ve tavsiyeye ihtiyaç duyarlar. Papilloödem hafif olduğunda ve doğumun ikinci aşamasının uzaması beklenmediğinde, genellikle hastalık düzelir ve yardımcı doğuma gerek kalmaz (25).

### 9. Sonuç

İdiyopatik intrakraniyal hipotansiyona spinal duradaki defektler ve müteakip BOS ekstrasvazasyonu neden olur. Hastalar klasik olarak düşük veya normal

ortostatik baş ağrısı ile başvururlar. Lomber ponksiyonda BOS açılış basıncı ve MR görüntüleme de diffüz pakimeningeal kontrastlanma sık görülür.

Pek çok radyolojik ve klinik bulgu, bu klasik bulguları taklit edebilir ve bunun tersine, İİH'den kaynaklanan ikincil değişiklikler, diğer durumları taklit eden semptomlara yol açabilir. İİH tedavi edilebilir bir durum olduğundan, doktorların klasik olmayan sunumlarını tanıması ve radyolojik ve klinik bulgularının ayırıcı tanılarına aşina olması önemlidir.

### **Kilit Noktalar**

- İdiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİH) tanısında papilloödem tanınması yaygın bir hata kaynağıdır. Bu bulguya hem eksik hem de fazla teşhis konur. Bu nedenle, nerede şüphe olduğunu teyit eden uzman bir doktorun bulunması kritik öneme sahiptir.
- Serebral venöz sinüs trombozunu dışlamak için bilgisayarlı tomografi venografi veya manyetik rezonans venografi nörogörüntüleme ile birlikte yapılmalıdır.
- Lomber ponksiyon açma basıncında 250–300 mmCSF arası eşik olarak düşünülmelidir.
- Hızla ilerleyen görme kaybı olanlar için (fulminan olarak adlandırılır), görmeyi kurtarmak için cerrahi müdahale gerekir.
- Hastaların çoğunda migren benzeri baş ağrısı görülür.
- İİH, migren tedavisinde sıklıkla kullanılan koruyucu ilaçlara yanıt verir.

## Kaynakça

1. Fargen KM, Coffman S, Torosian T, Brinjikji W, Nye BL, Hui F. "Idiopathic" intracranial hypertension: An update from neuro interventional research for clinicians. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):3331024231161323. doi: 10.1177/03331024231161323. PMID: 36924237.
2. Sharma S, Hashmi MF, Kumar A. Intracranial Hypertension. 2023 May 8. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939588.
3. Biousse V, Newman NJ. The expanding spectrum of idiopathic intracranial hypertension. *Eye (Lond)*. 2022 Dec 12. doi: 10.1038/s41433-022-02361-3. Epub ahead of print. PMID: 36509997.
4. Caldwell AS, Mehta N, Subramanian PS. Malignant Idiopathic Intracranial Hypertension. *Ophthalmology*. 2022 Oct 10:S0161-6420(22)00693-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.09.006. Epub ahead of print. PMID: 36229275.
5. Rana R, Patel S, Mareguddi RR, Kumawat D. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Oman J Ophthalmol*. 2022 Sep 16;15(3):409-410. doi: 10.4103/ojo.ojo\_447\_20. PMID: 36760947; PMCID: PMC9905892.
6. Robelin F, Lenfant M, Ricolfi F, Béjot Y, Comby PO. Hypertension intracrânienne idiopathique : des mécanismes physiopathologiques à la décision thérapeutique [Idiopathic intracranial hypertension: From physiopathological mechanisms to therapeutic decision]. *Rev Med Interne*. 2022 Nov;43(11):661-668. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.08.012. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36114039.
7. Sarrami AH, Bass DI, Rutman AM, et al. Idiopathic intracranial hypertension imaging approaches and the implications in patient management. *Br J Radiol*. 2022 Aug 1;95(1136):20220136. doi: 10.1259/bjr.20220136. Epub 2022 May 19. PMID: 35522777; PMCID: PMC10162046.
8. Sarrami AH, Bass DI, Rutman AM, Alexander MD, Aksakal M, Zhu C, Levitt MR, Mossa-Basha M. Idiopathic intracranial hypertension imaging approaches and the implications in patient management. *Br J Radiol*. 2022 Aug 1;95(1136):20220136. doi: 10.1259/bjr.20220136. Epub 2022 May 19. PMID: 35522777; PMCID: PMC10162046.

9. Barrero Ruiz E, Iglesias Moroño S, Ros López B, Morales Martinez A, Díaz T, Arráz Sánchez MÁ. Life-threatening idiopathic intracranial hypertension: the role of venous sinus stenting. *Childs Nerv Syst.* 2022 Aug;38(8):1433-1443. doi: 10.1007/s00381-022-05564-x. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35687167.
10. Savastano LB, Duarte JÁ, Bezerra T, Castro JTS, Dalaqua M, Reis F. Idiopathic intracranial hypertension: an illustrated guide for the trainee radiologist. *Radiol Bras.* 2022 Sep-Oct;55(5):312-316. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0091-en. PMID: 36320371; PMCID: PMC9620841.
11. Chen BS, Britton JOT. Expanding the clinical spectrum of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Neurol.* 2023 Feb 1;36(1):43-50. doi: 10.1097/WCO.0000000000001131. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36444979; PMCID: PMC9835678.
12. Seay MD, Digre KB. Idiopathic Intracranial Hypertension from Benign to Fulminant: Diagnostic and Management Issues. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Oct;25(Suppl 2):S59-S64. doi: 10.4103/aian.aian\_203\_22. Epub 2022 Jun 9. PMID: 36589036; PMCID: PMC9795713.
13. Zafar S, Panthangi V, Cyril Kurupp AR, et al. A Systematic Review on Whether an Association Exists Between Adolescent Obesity and Idiopathic Intracranial Hypertension. *Cureus.* 2022 Aug 16;14(8):e28071. doi: 10.7759/cureus.28071. PMID: 36127965; PMCID: PMC9477550.
14. Piccus R, Thaller M, Sinclair AJ, Mollan SP. Current and emerging diagnostic and management approaches for idiopathic intracranial hypertension. *Expert Rev Neurother.* 2023 May;23(5):457-466. doi: 10.1080/14737175.2023.2206567. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37114519.
15. Ong F, Phillips T, Selkirk G, McAuliffe W. Intracranial venous stenting for idiopathic intracranial hypertension. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2023 Jan 16. doi: 10.1111/1754-9485.13505. Epub ahead of print. PMID: 36645196.
16. Nitzan-Luques A, Bulkowstein Y, Barnoy N, Aran A, Reif S, Gilboa T. Improving pediatric idiopathic intracranial hypertension care: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022 Nov 10;12(1):19218. doi: 10.1038/s41598-022-23960-w. PMID: 36357479; PMCID: PMC9649632.

- 17.Korsbæk JJ, Jensen RH, Høgedal L, Molander LD, Hagen SM, Beier D. Diagnosis of idiopathic intracranial hypertension: A proposal for evidence-based diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2023 Mar;43(3):3331024231152795. doi: 10.1177/03331024231152795. PMID: 36786317.
- 18.Thaller M, Homer V, Mollan SP, Sinclair AJ. Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension: Prevalence and prognosis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023 May 27. doi: 10.1111/ceo.14256. Epub ahead of print. PMID: 37243483.
- 19.Mairot K, Gascon P, Levy N, Comet A, Denis D, Stolowy N, David T. Acute Macular Neuroretinopathy Associated With Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2022 Oct 18. doi: 10.1097/WNO.0000000000001728. Epub ahead of print. PMID: 36255099.
- 20.Digre KB. Good News? Bad News? Idiopathic intracranial hypertension and migraine. *Headache*. 2023 May;63(5):573-574. doi: 10.1111/head.14489. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36988045.
- 21.Kini A, Pahwa S, Sudhakar P. Double-Hit Mimics of Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2023 Apr 19. doi: 10.1097/WNO.0000000000001831. Epub ahead of print. PMID: 37075284.
- 22.Farzam K, Abdullah M. Acetazolamide. 2022 Dec 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30335315.
- 23.Sureshababu S, Mathew S, Joseph M, et al. Familial idiopathic intracranial hypertension: a unique and rare entity with dramatic response to weight reduction. *Acta Neurol Belg*. 2022 Dec;122(6):1623-1626. doi: 10.1007/s13760-021-01745-8. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34251614.
- 24.Eshtiaghi A, Margolin E, Micieli JA. Inaccuracy of idiopathic intracranial hypertension diagnosis in case reports. *Eye (Lond)*. 2023 Mar 16. doi: 10.1038/s41433-023-02499-8. Epub ahead of print. PMID: 36928224.
- 25.Aung AB, Chen BS, Wicks J, et al. Presumptive Idiopathic Intracranial Hypertension Based on Neuroimaging Findings: A Referral Pattern Study. *J Neuroophthalmol*. 2023 Mar 1;43(1):55-62. doi: 10.1097/WNO.0000000000001660. Epub 2022 Jul 8. PMID: 36166790.

# ***BÖLÜM 2***

## NÖROKÜTANÖZ SENDROMLAR VE AİLESEL TÜMÖRLER

**Ece UYSAL**

*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nöroşirurji Kliniği*

**ORCID ID: 0000-0002-2355-8395**

### 1. Giriş

Adından da anlaşılacağı gibi, nörokütanöz sendromlar, sinir sistemi ve cildi ilgilendiren bozukluklardır. Klinisyenler için nörokütanöz sendromlarla ilişkili cilt bulgularını tanımak önemlidir, çünkü bu, durumla ilişkili olası komplikasyonların gözetiminde ve yönetiminde yol gösterecektir. Fakomatoz olarak adlandırılan en yaygın nörokütanöz sendromlardan ikisi nörofibromatoz (NF) ve tüberoz skleroz kompleksidir (TSC) (1).

Tüberoz skleroz, zihinsel ve psikiyatrik semptomlarla birlikte deri lezyonları, merkezi ve periferik sinir sistemi tümörleri ve beyin malformasyonları ile karakterize, baskın olarak kalıtsal bir hastalıktır. Nörolojik belirtiler, hafif veya hatta hiç olmamasından aşırı şiddetli semptomlara kadar değişir. En yaygın nörolojik bulgular nöbetlerdir, ancak farklı derecelerde mental retardasyon, epilepsi, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları, otizm ve obstrüktif hidrosefali (ikincil) gibi diğer belirtiler de sıklıkla görülür. Diğer ana TS klinik belirtileri kalp, böbrekler, gözler, yüz, kemikler, akciğerler, mide ve dışlardaki olası değişiklikleri içerir. Bildirilen tüberoskleroz insidansı 1.000.000'de 1 ila 10.000'de 1 arasında değişir. Bu farklılıklar tanı kriterleri ve hastalığın kısmi formlarının sunumu ile açıklanabilir (2).

TSC'nin fenotipik ifadesi oldukça değişkindir ve bazı durumlarda kesin bir klinik tanı koymak zor olabilir. Bu anlamda, Roach ve arkadaşları tarafından önerilen ve TS ile ilişkili klinik değişiklikleri minör ve majör özellikler olarak kategorize eden kriterler, uygun tanının konmasında faydalıdır. Çoğu çalışma, prevalansın 6.000-10.000 canlı doğumda 1 olduğunu, etnik kümelenme olmaksızın olduğunu ve de novo mutasyonların tüm vakaların üçte ikisinde suçlandığını öne sürüyor (3).

Ailesel vakalar ilk kez 1910'da rapor edildi ve otozomal dominant bir model kalıtım 1935'te kabul edildi. Erkek ve dişi bireyler eşit derecede etkilenir ve bunu yavruya aktarma şansı %50'dir. Bazı durumlarda, aile içi fenotip varyasyonu genetik mozaik ile açıklanabilir. Bu nedenle, TS Al teşhisi konulan hastaların ailesel geçmişini dikkate almak önemlidir, ancak birçok rapor TS'nin genetik ve sistemik özelliklerini teşhis etmeyi ele almış olsa da, oral özelliklerin önemini değerlendiren az sayıda çalışma vardır (4).

Bu hastalık grubu temelde aşağıdaki sendromlardan oluşmaktadır (5):

- *Nörofibromatoz (NF-1 & NF-2).*
- *Tuberoskleroz.*
- *von Hippel Lindau hastalığı.*
- *Ataksi-Telanjiektazi.*
- *Sturge Weber Sendromu.*
- *Klippel-Trenaunay-Weber Sendromu.*
- *Osler-Rendu-Weber Sendromu.*
- *Wyburn-Mason Sendromu.*
- *Fabry Hastalığı.*

## 2. Etiyoloji

NF'de sinir kılıflarının tümörleri gelişir. Nörofibromini kodlayan 17q11.2 kromozom bölgesi üzerindeki NF1 geninde bir mutasyon tanımlanmıştır.



Nörofibromin, onkogen Ras'ın bir inhibitörüdür ve bu genin işlev bozukluğu, Ras'ın aşırı aktivasyonuna yol açarak tümörlerin gelişmesine yol açacaktır. NF için kalıtım modu otozomal dominanttır, ancak vakaların %50'si de novo mutasyondan kaynaklanır (4).

NF2 geni, 22q1.11 kromozomu üzerinde merlin veya schwannomin adlı bir proteini kodlar. Durum ayrıca otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve vakaların yaklaşık yarısı de novo mutasyondan kaynaklanır (4).

TSC'li bir hastada altta yatan kusur TSC1 (9q34.13) veya TSC2 (16p13.3) genindeki bir mutasyondur. Bu bozukluk aynı zamanda, tam penetrasyona sahip, ancak değişken ifadede otozomal dominant bir kalıtım modeline sahiptir. Yine, vakaların en az %50'si, bir de novo mutasyonun sonucu olarak sporadiktir (4).

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), 1:25.000 prevalansı olan Nörofibromatozis tip 2'ye (NF2) kıyasla 1:3.000 prevalansı ile tüm nörokutanöz sendromlar arasında en yaygın olanıdır. Tuberoskleroz Kompleksi (TSC) dünya çapında 1:6.000 birey prevalansına sahiptir. Bu bozuklukların hiçbirinde etnik köken, cinsiyet, ırk veya coğrafya tercihi yoktur (4).

### 3. Alt Tipler

#### 3.1 Nörofibromatozis 1

Von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen nörofibromatozis tip 1 (NF1), 4.000'de 1 prevalansı ile en yaygın genetik sendromlardan biridir. %100 penetrasyon ve %50 spontan mutasyon oranı ile otozomal dominant bir hastalıktır. NF1 geni, 17q11.2 kromozomuna eşlenmiştir ve tümör baskılayıcı protein nörofibromini kodlar. Bu bozukluğu olan hastalarda, kafe-au-lait lekeleri, Lisch nodülleri, koltuk altı çilleri ve kemik anormallikleri dahil olmak üzere bir dizi anormallik görülür. NF1'deki baskın CNS tümörleri, optik yol ve beyin sapı gliomalarıdır. Optik yol gliomları (OPG'ler) patolojik olarak pilositik astrositomlardır. NF1 hastalarındaki beyin sapı gliomları (BSG'ler) ağırlıklı olarak astrositomlardır, ancak bu tümörlerin daha yavaş olduğu ve NF1 olmayan hastalardaki BSG'lerden önemli ölçüde daha iyi prognoza sahip olduğu kaydedilmiştir (6).



Şekil 1:Nörofibramtozis

NF1'deki tipik periferik sinir sistemi (PNS) tümörü, genellikle paraspinal ve kranial sinirleri tutan pleksiform nörofibrom. NF1'deki CNS ve PNS tümörlerinin çoğu yavaş bir seyir izler. İlginç bir şekilde, manyetik rezonans görüntüleme (MR) görülen nörofibromatozis parlak nesnelere (NBO'lar) olarak adlandırılan bazı lezyonlar spesifik olarak NF1 ile ilişkilidir. Çoğunlukla globus pallidus ve beyin sapında (özellikle orta beyinde) bulunurlar. Bu NBO'ların kesin doğası belirsizdir, ancak çoğu 20 yaşına kadar gerileyen iyi huylu bir seyir izler (6).

### 3.2 Nörofibromatozis 2

Santral nörofibromatozis olarak da adlandırılan nörofibromatozis tip 2 (NF2), yakın zamanda NF1'den ayrı bir sendrom olarak tanınan otozomal dominant bir hastalıktır. NF2'nin prevalansı NF1'den çok daha düşüktür (50.00063'te 1) ve tüm nörofibromatozis vakalarının yalnızca %10'unu oluşturur. Tümör baskılayıcı bir gen olduğu hissedilen NF2 geni, 22q12 kromozomunda yer alır ve merlin (veya schwannomin) adlı bir proteini kodlar. Hem germ hattı hem de somatik mutasyonlar tanımlanmıştır. NF2'nin kutanöz özellikleri, intrakutan plak benzeri lezyonlar ve ara sıra kafe-au-lait lekeleri dahil olmak üzere NF1'den daha nadir ve belirsizdir. Oftalmolojik özellikler de NF2'de (özellikle kataraktlarda) belirgindir. NF2'deki baskın CNS tümörleri, sıklıkla iki taraflı olarak ortaya çıkan kranial sinir VIII (vestibüler) schwannomalar ve kranial meningiomlardır. NF2'deki periferik tümörler, spinal schwannomaları ve nörofibromları içerir ve ağrı ile kendini gösterebilirler (6, 7).

### 3.3 Von Hippel-Lindau

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, aynı zamanda, yüksek düzeyde ifade değişkenliği ve 65 yaşına kadar yaklaşık %80 ila %90 penetransı olan otozomal dominant bir hastalıktır. Doğu İngiltere'de doğum insidansı 36.000,71'de 1'dir. VHL geni, 3p25-p26.72 kromozomuna eşlenmiştir Protein ürünü (pVHL), genellikle VHL'de mutasyona uğrayan bir protein kompleksi (CBCVHL) oluşturur. VHL genindeki mutasyonlar VEGF'nin yukarı regülasyonuna yol açar, bu da anjiyogenezin VHL'nin patogenezinin altında yatan ana faktör olduğu gözlemini doğrular. VHL'nin ana klinik özelliği, hemen hemen her zaman arka fossa ve/veya üst servikal omuriliği tutmak için infratentoryal olarak ortaya çıkan hemanjiyoblastomadır (8, 9).

Diğer VHL lezyonları arasında retina anjiyomları (hemanjiyoplastomlar), renal hücreli karsinomlar, feokromositomalar, pankreas ve böbrek kistleri ve endolenfatik kese tümörleri yer alır. Her biri kendi ilişkili tümör tiplerine sahip olan ve her biri farklı tipte VHL gen mutasyonları tarafından belirlenen birkaç VHL alt tipi vardır. Bu ilginç genotip-fenotip korelasyonu, genel olarak kanserin genetik mekanizmalarının daha fazla değerlendirilmesinin yanı sıra genetik danışmanlıkta yararlı olabilir (8).

### 3.4 Tüberoz Skleroz

Daha önce Bourneville hastalığı olarak adlandırılan tüberoz skleroz (TS), yaklaşık 10.000 doğumda 1'i etkileyen otozomal bir hastalıktır ve ikinci en yaygın nörokutanöz hastalıktır (NF1'in arkasında). TS, iki farklı lokusla ilişkilendirilmiştir: TS kompleksi- 1 (TSC1) kromozom 9q34 üzerinde bulunur ve hamartin proteinini kodlar, TSC2 ise 16p13.3 kromozomuna eşlenmiştir ve tuberin proteinini kodlar. Her iki proteinin de tümör baskılayıcı genler olduğu ileri sürülmüştür. TS ailelerinin yaklaşık %50'si TSC1 ve TSC2'ye genetik bağlantı gösterir, ancak bunlar temelde aynı sendromlarla sonuçlanır (9).

TS'nin klasik klinik üçlüsü (nöbetler, mental retardasyon ve fasiyal anjiyofibromlar) sadece şiddetli TS vakalarında görülür. TS'nin başlıca sistemik özellikleri arasında kül yaprağı lekeleri, tüylü yamalar, periungual fibromlar, adenoma sebaceum (yüz anjiyofibromları), retinal hamartomlar ("dut lezyonları"), kardiyak rabdomiyomlar ve renal anjiyomiyolipomlar bulunur. TS'deki ayırt edici CNS tümörü, subependimal dev hücreli astrositomdur. TS hastalarının %5 ila %10'unda görülürler ve patolojik olarak iyi huyludurlar (Dünya Sağlık Örgütü [WHO] derece I). Bununla birlikte, TS hastalarında önemli bir ölüm nedenidirler (10).

Beyin omurilik sıvısının (BOS) ventriküler akışını engelleyebilecekleri ve beyin sapı herniasyonuna neden olabilecekleri Monro foramenlerine yakın pik bir konumda yer alırlar (10). TS'deki diğer tipik CNS lezyonları, kortikal yumruları ve subependimal glial nodülleri ("mum olukları") içerir. Bu lezyonlar aynı zamanda iyi huylu olsalar da, kortikal yumrular obstrüktif hidrosefali ve nöbet odakları olarak morbiditeye neden olabilirken, yüksek sayıda subependimal nodül artmış infantil spazmlar ve zeka geriliği (zeka katsayısı [IQ] < 70) ile ilişkilendirilmiştir (11).



**Şekil 2:** Tuberoskleroz

### 3.5 Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu (LFS), çocukları ve genç yetişkinleri etkileyen nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır ve TP53 germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. LFS mutasyonu, p53 geninin 5 ve 9. eksonları arasındaki bölgede bulunur. LFS ailelerinin bazı üyelerinde, LFS ile ilişkili olası bir tümör baskılayıcı gen olan insan kontrol noktası kinaz 2'de (hCHK2) bir germ hattı mutasyonu bulunmuştur. Şimdiye kadar, bu sendroma sahip 100'den fazla aile üzerinde çalışılmıştır ve en sık gözlemlenen tümörler arasında meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, osteosarkomlar, lösemi ve adrenokortikal karsinomlar bulunur (12).

LFS ile ilişkili CNS tümörleri, daha az sıklıkla ilişkili olan ilkel nöroektodermal tümörler (PNET'ler) ile malign nöroepitelyal tümörlerdir (AA'lar ve GBM'ler). LFS'nin patogenezinde p53 mutasyonları belirlenmiş nedensel olaylar olmasına rağmen, LFS'nin moleküler genetiği hala tam olarak anlaşılmadı. p53 mutasyonunun yalnızca bir ana olay olması ve LFS'nin çoklu

hücre döngüsü düzenleyici genler ve yollar ile etkileşimleri içermesi muhtemeldir (13).

### 3.6 Optik Gliomalar

Anterior optik yolun gliomları, NF1 hastalarının %15'e kadarında ortaya çıkar ve genellikle optik siniri veya kiazmayı veya hipotalamusu etkiler. Neredeyse yalnızca 7 yaşından küçük çocuklarda görülen sporadik optik yol gliomlarının aksine, NF1'deki optik gliomalar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.2Bu lezyonlarla ilgili semptomlar arasında baş ağrısı, görsel şikayetler, propto, endokrin bozukluklar ve lokal kitle etkisinden veya hidrosefaliden kaynaklanan diğer bulgular yer alır. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) bu lezyonlar için tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve prognoz belirlemede yararlı olabilir: kanıtlar, kontrast oluşturmayan optik gliomaların (neredeyse %60'ını teşkil edebilir) ilerlemediğini göstermektedir. NF1'li hastalarda optik yol gliomları genellikle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) derece I astrositomlar, ancak yakın tarihli bir çalışmada bu bölgede de daha yüksek dereceli lezyonlar olduğu bildirildi (14).

NF1'li hastalardaki çoğu beyin cerrahisi lezyonunda olduğu gibi, optik gliomalar için optimal tedavi stratejisi muhtemelen MRG progresyonu belgelenene veya semptomlar gelişene kadar konservatif izlemeyi içerir. Bununla birlikte, NF1 hastalarında optik gliomaların tedavisi, sporadik optik gliomaları olan hastalardan farklı olabilir, çünkü eski hastalar çok daha yavaş bir klinik seyir sergileyebilir (14).

Optik yol gliomaları olan hastalarda çoğu yazar cerrahiye önermektedir. Müdahale sadece MRG'de atipik bir görünüme sahip hastalarda biyopsiyi teşvik etmelidir veya ilerleyici semptomları olan hastalarda kraniyotomi ve debulking yapılmalıdır. Subtotal rezeksiyon kabul edilebilir ve hatta tercih edilebilir. optik aparatın yakınında agresif rezeksiyon. Adjuvan tedavi tipik olarak vinkristin ve karboplatin birinci basamak ajanlar olmak üzere kemoterapiyi içerir. Radyasyon tedavisi de düşünülebilir ancak radyasyon nekrozu, kognitif problemler, görme kaybı, sekonder malignite ve hatta moyamoya hastalığı risklerini taşır. Optimal tedaviyi planlarken, NF1 hastalarında lezyon stabilitesi ve hatta lezyonların gerilemesi potansiyelinin farkında olunmalıdır (14).



### 3.7 Beyin Sapı Gliomaları

Beyin sapı gliyomları genellikle çocukluk çağı neoplazmalarının daha kötü huylu olanlarından birini temsil etse de nörofibromatozis uzun süredir olumlu bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Aslında araştırmalar, NF1'deki beyin sapı gliyomlarının, karakteristik olarak yavaş seyirli olduklarını göstermiştir. Tabii ki, NF1 olmayan hastalarda muadil lezyonlarından o kadar büyük ölçüde farklı davranışlar sergilerler ki, bunların tamamen benzersiz klinik antiteler olduğu önerilebilir. Bu lezyonların doğal seyrini değerlendirmedeki bir endişe, onları beyin sapının "tanımlanamayan parlak nesnelere" (UBO'lar) ayırt etmede ortaya çıkar; bu, NF1 hastalarının yarısından fazlasında görülür ve genellikle beyin sapını içerir, ancak gliomalara dönüşme eğilimi yoktur. Bu UBO'ların beyin sapı gliomalarının doğal seyrine ilişkin bir araştırmaya dahil edilmesi, bu tip tümörün uyuşukluğuna ilişkin hatalı sonuçlara yol açacaktır. Birkaç çalışma, bu UBO'ları gerçek gliomalardan ayırmaya çalıştı ve gliomaların hala yavaş bir seyir izlediğini buldu (15).

Gerçekten de, NF1'deki beyin sapı gliomalarının cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisine bakılmaksızın vakaların %50'sinden azında radyografik ilerlemeye ve vakaların %20'sinden azında klinik ilerlemeye uğradığı gösterilmiştir. Görünüme göre mevcut kanıtlar, bu lezyonları seri MRG ile izleyerek ve yalnızca olayda tedavi uygulayarak konservatif bir yaklaşım benimsemeyi öneriyor (15).

### 3.8 Serebellar Gliomalar

NF1'li hastalarda serebellar gliomaların gerçek insidansı net değildir, ancak pediatrik serebellar gliomaların 10'da birinin NF1 ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu lezyonların patolojik spektrumu, anaplastik astrositom, ganglioglioma, ve pleomorfik ksantoastrositom da tanımlanmıştır. NF1'deki serebellar gliomalar ile sporadik serebellar gliomalar arasındaki birçok fark vurgulanmıştır. Anatomik olarak, bu lezyonlar sporadik gliomaların tipik vermian veya hemisferik yerleşiminin aksine, sıklıkla dördüncü ventrikülün subependimal beyaz cevherinde meydana gelir. Klinik davranışları açısından, bazı yazarlar NF1 ile ilişkili serebellar gliomaların daha fazla habis fenotipi sporadik alt tipten daha iyi gösterir, ancak modern klinik seriler bunu mutlaka doğrulamamıştır. Daha az tartışmalı görünen bir nokta, NF1 hastalarında serebellar gliomaların yönetimi ile ilgilidir: bekle ve gör yaklaşımının aksine optik veya beyin sapı gliomaları için, serebellar lezyonlar, klinik olarak mümkün

olduğunda rezeke edilmelidir çünkü anatomik konumları, çoğu durumda küratif olacak olan tam rezeksiyona daha uygundur. Lezyonun patolojik derecesi, daha fazla adjuvan tedavi ihtiyacını belirler (16).

### 3. Klinik

NF1'in ortaya çıkan belirtilerinin kronolojisini akılda tutmak önemlidir ve çocuk doktorunun NF1'den şüphelenmesi için fizik muayene, özellikle kutanöz belirtiler için kritiktir. NF1'in ayırt edici özelliği ve genellikle ilk ortaya çıkan belirtiler, kafe-au-lait makülleridir. Bu maküller genel popülasyonda yaygındır, ancak bir hastada 6 veya daha fazla büyük café-au-lait makül varsa, klinisyen aktif olarak diğer NF1 kriterlerini aramalıdır. Hastalarda en sık koltuk altı ve kasık bölgesinde, ayrıca kişinin ensesinde ve ağız çevresinde çil gelişebilir ve ortaya çıkabilir. NF adını veren iyi huylu tümörler nörofibromlardır. Bunlar sinir kılıfının iyi huylu Schwann hücreli tümörleridir. NF1'li küçük çocuklar, en yaygın olarak göz, boyun veya uzuvlarda olmak üzere pleksiform nörofibromlara sahip olabilir. Daha küçük ve daha büyük miktarlarda ortaya çıkabilen dermal fibromlar ergenlik döneminde ve sonrasında gelişir (17).

NF1'de dikkat edilmesi gereken kutanöz olmayan belirtiler, optik glioma içerir, ancak bunlar en yaygın olarak asemptomatik kalır. Semptomlar ortaya çıkarsa, tümörün yeri optik kiazmaya yakın olduğunda görme kaybına veya hipotalamusta rahatsızlıklara neden olabilirler. Bir optik glioma gelişirse, genellikle 2-6 yaşlarında ortaya çıkar. NF1'in gözün kendisinde tezahürü, iristeki hamartomlar olan Lisch nodülleridir. Prevalansı yaşla birlikte arttığından, bunların genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıktığını anlamak önemlidir. NF1'li neredeyse tüm hastaların 21 yaşına kadar Lisch nodülleri olacaktır. NF1 endişesini artırabilecek bir diğer bulgu da doğuştan olan tibial displazidir ancak sorunun tespiti ancak hasta ayağa kalkmaya başladığında mümkündür (17).

NF2, NF1'den daha az yaygındır ve çok fazla dermatolojik bulgu yoktur. NF2'yi tanımlayan belirtiler, bilateral vestibüler schwannomlara sekonder kulak çınlaması, işitme kaybı, denge kaybı ve bazen fasiyal sinir paralizisidir. Hastalarda café-au-lait makülleri olabilir, ancak bu, NF1 için olduğu kadar sendromun ayırt edici özelliği değildir. NF2'li hastalarda çillenme veya kutanöz nörofibrom yoktur. Bununla birlikte, schwannom adı verilen plak benzeri cilt büyümeleri geliştirebilirler (17).



Nörofibromatozda olduğu gibi, TSC'nin klinisyeni bu bozukluğu düşünmeye sevk etmesi gereken spesifik kutanöz belirtileri vardır. Hastalar, şekillerinden dolayı sıklıkla "kül yaprağı" lekeleri olarak adlandırılan hipopigmente maküllerle başvuracaklardır. Bu lekeler doğuştan olmasına rağmen doğumda görünmeyebilir veya belirlenemeyebilir, karanlık bir odada bir Wood lambası ile tanımlanabilirler. Üç veya daha fazla hipopigmente makül varsa, TSC şüphesi yüksektir. NF'ye benzer şekilde, TSC'deki tezahürlerin zaman çizelgesini anlamak önemlidir. Dört ila altı yaş arasında, yüz anjiyofibromları olan burun ve yanaklarda küçük kırmızı nodüller görünebilir. Sırtın alt kısmında, shagreen yama adı verilen portakal kabuğu benzeri bir yüzeye sahip pürüzlü ve kabarık bir plak olabilir. TSC'li hastaların yaklaşık %15-20'sinde ergenlik döneminde unguall fibromlar gelişir. TSC ayrıca konjenital olan ve kendiliğinden gerileme olasılığı olan ancak yeni doğmuş bir bebeğin kalbinde tıkanmaya neden olabilen kardiyak rabdomiyomlar dahil kutanöz olmayan belirtilere de sahiptir. Diğer önemli belirtiler, genellikle hastanın ikinci doğum gününden hemen önce başlayan infantil spazmlar veya nöbetlerdir. Gecikmesi ciddi zihinsel yetersizliğe yol açabileceğinden, erken tanı ve tedavi son derece önemlidir (17, 18).

#### 4. Tanı

Bir klinisyen yukarıda açıklanan bulguları tespit ettiğinde, bir nörokutanöz bozukluğu teşhis etmeye yardımcı olabilecek diğer belirtileri aramaya başlamak için kapsamlı bir muayene zorunludur. Nörokutanöz sendromların tanısı klinik ve araştırmalar genellikle tanıyı doğrulamak ve aileye danışmanlık yapmak için yardımcı olur. NF1'li bir hastayı teşhis etmek için hastanın 2 veya daha fazla kriteri karşılaması gerekir. Bu kriterler puberte öncesi çocuklarda 5 mm'den büyük veya puberte sonrası 15 mm'den büyük altı veya daha fazla café-au-lait makül, deri kıvrımlı çillenme, iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom, uzun kemik veya sfenoid kanat displazisi, optik glioma, Lisch nodülleri veya birinci derece akrabada NF1(19).

Birinci derece akrabalarında hastalık olması nedeniyle NF 2 riski taşıyan bir çocuk, bir radyolog tarafından değerlendirilmeli ve herhangi bir anormallik varsa kafa manyetik rezonans görüntüleme ile takip edilmelidir. NF2 teşhisi konan bir çocuk, ergenliğe kadar en azından beyin MRG'si gerektirir. TSC ayrıca tanısı klinik olan bir hastalıktır. Klinisyenin tanı koyabilmesi için hastanın iki majör kriteri veya 1 majör ve 2 veya daha fazla minör kriteri karşılaması gerekir. Ana kriterler, en az beş mm çapında üç veya daha fazla hipopigmente makül, üç veya

daha fazla anjiyofibrom veya bir fibröz sefalik plak, iki veya daha fazla unguall fibrom, tüylü bir yama, çoklu retina hamartomları, kortikal displaziler, subepandimal nodüller, subepandimal dev hücreli astrositom, bir kardiyak rabdomiyosarkom, lenfanjiyoleiomyosarkom ve iki veya daha fazla anjiyomiyolipom. Minör kriterler şunlardır: "konfeti" deri lezyonları olarak da adlandırılan, birlikte gruplandırılmış birkaç küçük hipopigmente lezyon, üç veya daha fazla diş minesini çukuru, iki veya daha fazla intraoral fibrom, retina akromik yama, çoklu böbrek kistleri ve renal olmayan hamartomlar (19).

### 5. Ayırıcı Tanı

Nörokütanöz sendromlar çok çeşitli tanıları ve ayırıcı tanıları içerir (20):

- Nörofibromatozis
- Schwannomatozis
- Sturge-Weber sendromu
- Tübero-skleroz kompleksi
- Von Hippel-Lindau hastalığı



Şekil 3. Cafe – au – lait makülleri

### 6. Tedavi

NF1 tanısı konulduktan sonra, yönetimin en önemli bileşeni, sendromla ilişkili komplikasyonlar için sürveyanstır. Klinisyenin bunu anlaması için, yukarıda belirtilerde açıklandığı gibi NF1'in doğal seyri hakkında bir anlayış olmalıdır. Kompleks nörofibromlar büyüyebilir, omuriliğe veya hava yoluna bası yaparak semptomatik hale gelebilir ve bu da cerrahi tedavi için yönlendirmeye yol açar. Optik glioma riskinin artması nedeniyle, optik gliomanın bu yaştan sonra gelişme olasılığı düşük olduğundan, hastalar en az 6-7 yaşına kadar yıllık oftalmolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hasta optik glioma semptomları geliştirirse, kemoterapi yaygın olarak kullanılır. Renal arter stenozu veya feokromositoma hipertansiyona yol açabileceğinden kan basıncının izlenmesi hayati önem taşır. Hasta yaklaşık 10 ila 12 aylıkken ayakta durduğunda veya yürüdüğünde, uzun kemik displazisi, daha yaygın olarak tibial displazi daha belirgin olabilir ve radyografiler bulguları gösterecektir. Onaylandıktan sonra, hasta daha ileri tedavi için ortopediye yönlendirilmelidir. Hastaların en az yarısında gelişecek olan nörobilişsel işlev bozukluğu, en yaygın olarak öğrenme güçlüğü nedeniyle NF1'in erken tanınması büyük önem taşımaktadır. Erken müdahaleye yol açan bu nörobilişsel problemlerin erken tanınması, hastaya yetişkinliğe kadar gelişmesi ve iyi işlev görmesi için mevcut en iyi fırsatları verecektir (21).

NF1'li hastalarda, genel popülasyona kıyasla feokromositoma, rabdomiyosarkom, lösemi ve Wilms tümörü insidansında da bir artış vardır. Skolyoz riskinin artması nedeniyle, hastaların yılda bir tarama yaptırması gerekir. NF2'de tedaviye ihtiyaç, yalnızca tümörler semptomatik hale gelirse ve tercih edilen tedavi cerrahi olacaktır. TSC için, özellikle hastada infantil spazmlar veya nöbetler gelişirse, bozukluğu erken teşhis etmek de çok önemlidir, çünkü bunlar tedavinin zamanında başlatılmasını gerektirir. Amaç, inatçı nöbetlerden kaçınmak ve ciddi bilişsel bozulmayı önlemektir. TSC'li hastaların takibi çoğunlukla komplikasyonların izlenmesi ve tedavisi ile ilgilidir (21).

Artmış kafa içi basıncın belirti veya semptomları durumunda, bir subependimal dev hücreli astrositom tarafından foramen Monro'nun tıkanmış olduğundan şüphelenilmelidir. Beyin görüntüleri, ileri tedavi için nöroşirürjiye yönlendirilerek hemen yapılmalıdır. Prognoz, sunum yaşı ve maligniteler dahil ilişkili lezyonlara göre değişir (21).

Nörofibromatozis tip 1 olan hastalarda malign periferik sinir kılıfı tümörü, gastrointestinal stromal tümör, optik yol gliomu, feokromositoma ve juvenil

miyelomonositik lösemi gibi tümörlerin gelişmesi muhtemeldir. Tuberosklerozlu hastalarda subependimal dev hücreli astrositom ve nöbetlere sekonder hidrosefali gelişebilir (21).

### 7. Sonuç

Beyni, omuriliği, organları, deriyi ve kemikleri etkileyen bozukluklar nörokütanöz sendromlar olarak bilinir. Ömür boyu süren kronik durumlar olan hastalıklar nedeniyle bu bölgelerde tümörler oluşabilmektedir. Ayrıca iştih kaybı, nöbetler ve biçimlendirici sorunlar gibi farklı sorunlara da yol açabilirler. Her bozukluğun belirtileri farklıdır. Tuberoskleroz, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. "Otozomal" terimi, erkek ve kızların etkilendiğini gösterir. Baskın, durumun genin yalnızca bir kopyasını gerektirdiği anlamına gelir. Her çocuğun geni, TD veya TD geni taşıyan bir ebeveyninden miras alma olasılığı %50'dir. Birçok ailede TS, doğan ilk çocuğu etkiler. Bunun nedeni, TS vakalarının çoğunun kalıtsal bir durum değil, yeni bir gen değişikliğinin (mutasyonun) sonucu olmasıdır. Bununla birlikte, TS'li bir çocuğun ebeveynleri sadece hafif semptomlar yaşayabilir. Ebeveynlerin TS'li başka bir çocuğa sahip olma riskinin biraz daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Nörokütanöz sendromlar adı verilen bozukluklar, tümörlerin vücudun farklı bölgelerinde büyümesine neden olabilir. Vücudun çeşitli yerlerinde (sinir sistemi dahil) tümörler ve belirli cilt farklılıkları ile karakterize edilirler. Bunlara embriyodaki hücrelerin anormal gelişimi neden olur. Nörokütanöz sendromlar, adından da anlaşılacağı gibi sinir sistemi ve cildi içeren durumlardır.

Nörofibromatozis (NF) ve Tüberoskleroz Kompleksi (TSC), fakomatozlar olarak da bilinen en yaygın nöro kutanöz sendromlardan ikisidir. İfadeleri değişiklik gösterse de, nörofibromatoz ve tüberoz skleroz kompleksi kalıtsal otozomal olarak baskın durumlardır. Nörofibromatoz (NF) ve Tüberoskleroz Kompleksinin (TSC) nörokütanöz sendromları bu aktivitenin odak noktasıdır. Phakomatoses veya neurokütanöz sendromlar, Yunanca phacos kelimesinden gelir; nokta veya mercek. Zamanla tüberoz skleroz kompleksi olarak kabul edilen bulgular dizisinin bir parçası olarak tanınacak olan retinal hamartomlardan sonra, ışık anlamına gelen phaos, kelimenin tam anlamıyla lenslerin tümörü anlamına gelir. Nörokütanöz sendromlar, merkezi sinir sistemini etkileyen ve aynı anda göz, deri ve muhtemelen diğer iç organlarda lezyonlara neden olan bir grup durumdur. Bu organların ortak ektodermal orijini, nörokütanöz belirtilerle bağlantılıdır.

Sturge-Weber sendromu, von Hippel-Lindau hastalığı ve nörofibromatozis birkaç örnektir. Ataksi telanjiektazi, inkontinentia pigmenti, nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (Gorlin sendromu) ve diğer durumların tümü tanıma dahil edilebilir. Bazı durumlar doğumda teşhis edilebilirken, diğerleri hayatın ilerleyen zamanlarına kadar kendini göstermez. Nörokütanöz sendromların iyileştirilememesine rağmen, tedaviler semptomların ve bunun sonucunda ortaya çıkan sağlık sorunlarının yönetilmesine yardımcı olabilir. Beyni, omurgayı ve periferik sinirleri etkileyen yaygın olmayan nörolojik durumların bir koleksiyonuna nörokütanöz sendrom denir. Beyinde, omurilikte, organlarda, deride ve iskelet kemiklerinde ömür boyu süren bu koşullardan tümörler oluşabilir. Derideki lezyonlar, çocuk hastalıklarının çoğunu oluşturur. TS'nin büyük bir kısmının yeni bir gen değişikliğinden (mutasyon) kaynaklanması ve kalıtsal olmaması nedeniyle, TS ile doğan birçok çocuk bir ailedeki ilk vakadır. Öte yandan, TS'li bir çocuğun ebeveynleri dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir çünkü çocukları, bozukluğun hafif belirtilerini gösterebilir. Semptom olmasa bile, ebeveynlerin TS'li başka bir çocuğa sahip olma riskinin genel popülasyona göre biraz daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

### Kaynakça

1. Troullioud Lucas AG, Mendez MD. Neurocutaneous Syndromes. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725686.
2. Kampitsi CE, Nordgren A, Mogensen H, Pontén E, Feychting M, Tettamanti G. Neurocutaneous Syndromes, Perinatal Factors, and the Risk of Childhood Cancer in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7):e2325482. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.25482. PMID: 37490289; PMCID: PMC10370257.
3. Mukherjee S, Gunasekaran PK, Saini L, Saini AG, De D, Malhi P. Cutaneous and ocular manifestations in Indian children with neurocutaneous syndromes: A cross-sectional study. *Trop Doct*. 2022 Oct;52(4):572-575. doi: 10.1177/00494755221102012. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35892163.
4. Iyer RR, Strahle JM, Groves ML. Neurosurgical Considerations of Neurocutaneous Syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2022 Jan;33(1):81-89. doi: 10.1016/j.nec.2021.09.013. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34801145.
5. Gürsoy S, Erçal D. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol*. 2018 Dec;89:3-10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.006. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30424961.
6. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am*. 2019 Nov;103(6):1035-1054. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004. PMID: 31582003.
7. Cine HS. Coexistence of Cervical Disc Herniation and Shoulder Soft Tissue Pathologies and the Effect of Sleeping Positions and Orthopedic Pillows. *Cureus* 15(9): e44510. doi:10.7759/cureus.44510
8. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MGet al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet*. 2022 Aug;65(8):104538. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104538. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35709961.
9. Cine HS. The Use of Adjuvant Dexamethasone in Chronic Subdural Hematoma After Surgery. *Cureus*. 2023;15(8):e44086. Published 2023 Aug 25. doi:10.7759/cureus.44086

- 10.Cine HS, Suslu HT. Silviyan Araknoid Kist Tanısı İle Cerrahi Tedavi Ve Takip Yapılan Hastaların Semptomatik Ve Radyolojik Açından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Acta Medica Ruha* [Internet]. 2023;1(2):116-25. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7964102>
- 11.Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022 Sep;21(9):843-856. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7. PMID: 35963265.
- 12.Aedma SK, Kasi A. Li-Fraumeni Syndrome. 2023 Aug 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30335319.
- 13.Zeid JL. Current update on the visual outcome of optic pathway glioma associated with neurofibromatosis type-1. *Front Surg*. 2022 Sep 2;9:908573. doi: 10.3389/fsurg.2022.908573. PMID: 36117804; PMCID: PMC9478197.
- 14.PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Brain Stem Glioma Treatment (PDQ®): Patient Version. 2023 Jan 20. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389295.
- 15.Mamiya T, Shimato S, Nishizawa T, Yamanouchi T, Ishikawa K, Ito M, Abe Met al. Malignant Glioma in the Cerebellum Presenting as Multiple Small Lesions. *Case Rep Oncol Med*. 2019 Jan 6;2019:6725127. doi: 10.1155/2019/6725127. PMID: 30723560; PMCID: PMC6339752.
- 16.Matthies C, Rampeltshammer E, Breun M. Neurofibromatose [Neurofibromatosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2023 May;91(5):213-232. German. doi: 10.1055/a-2000-3713. Epub 2023 May 16. PMID: 37192611.
- 17.Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: a review. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2685-2690. doi: 10.1007/s10072-020-04400-x. Epub 2020 May 1. PMID: 32358705.
- 18.Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2020 Apr;139(4):625-641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30963251; PMCID: PMC6819239.

19. Wang S, Li Y, Zhang J, Ni X. [Progress in diagnosis and treatment of neurofibromatosis in children]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2022 Jun;36(6):477-482. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.015. PMID: 35822370; PMCID: PMC10128489.
20. Suerink M, Ripperger T, Messiaen L, Menko FH, Bourdeaut F, Colas C et al. Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *J Med Genet*. 2019 Feb;56(2):53-62. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105664. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415209.
21. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1667-1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771543.



# ***BÖLÜM 3***

# ÇOCUKLUK ÇAĞI SPİNAL TÜMÖRLERİ

## Hidayet Şafak Çine

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir.*

*Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği*

*ORCID ID: 0000-0002-0808-5921*

### 1. Giriş

Spinal tümörler pediatrik popülasyonda nadirdir. Çocuklarda spinal hastalıklarının da yetişkinlere göre pek çok kendine özgü özelliği vardır. Örneğin, çocuklarda iki aydan uzun süren inatçı ağrı, hastaların %85'e varan bir oranında sıklıkla belirli bir teşhis edilebilir lezyonla ilişkilendirilir (1).

Spinal tümörlerde, klinik semptomlar yalnızca ağrıyı değil, ateş, kilo kaybı, halsizlik, nörolojik bozukluklar, bağırsak ve mesane disfonksiyonu ve daha fazlasını içerebilir. Spinal tümörler çocuklarda nadir olduğundan, erken tanı ve tedavi için yüksek düzeyde şüphe gereklidir. Kırmızı bayrakların (kilo kaybı, nörolojik bozukluklar, sistemik semptomlar, önceki malignite veya ciddi hastalık öyküsü, kalıcı ve ilerleyici ağrı vb.) tanınması, yeterli ve zamanında radyolojik teşhis için zorunludur (1).

Çocuklarda tümör teşhisinde radyolojik görüntülemenin hassasiyeti tümörün boyutuna ve histolojisine bağlıdır. Radyolojik görüntüleme, basit düz radyografilere, üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyon bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) dayanır. Çoğu zaman, doğru teşhis ve uygun tıbbi tedavi şansını artırmak için nükleer tıp imajını içeren multimodalite değerlendirmesi gereklidir (2).

Radyolojik değerlendirmeden sonra, tümör histolojisini doğrulamak ve tedaviye rehberlik etmek için bir ince iğne biyopsisi ve ayrıca sistemik hastalığı taramak için laboratuvar değerlendirmesi önerilir. Potansiyel spinal tümörü olan çocukların ilk araştırmasını kolaylaştırmak için klinik öykü, radyolojik değerlendirme ve histolojik tanıyı içeren bir akış şeması önerilir (1,2).

### 2. Klinik Tanı

Ne yazık ki, çocuklarda spinal tümörlerinin çoğu önemli bir gecikme ile teşhis edilir. Klinik semptomlar yanıltıcı ve belirsiz olabilir. Pek çok çocuk, zaman içinde yavaş ilerleyen, spesifik olmayan bulgular öyküsü ile başvurur. Ek olarak, çocuklarda sıklıkla uzun bir alevlenme ve semptomların hafifleme öyküsü vardır, bunun dalgalı derecelerde peri-tümöral spinal ödeminden kaynaklandığına inanılmaktadır (3).

Klinik nörolojik özellikler şunları içerir (3):

- İlerleyici motor zayıflık,
- İlerleyici skolyoz,
- Yürüme bozukluğu ve
- Paraspinal kas spazmı ile kas sertliği.

Duyusal eksiklikler daha az yaygındır. Sırt ağrısı önde gelen bir klinik şikâyet olabilir; Spinal tümörü olan çocukların %25-30'u tekrarlayan sırt ağrısı ataklarından muzdariptir. Sırt ağrısı, omurga ağrısı (%70), kök ağrısı ve trakt ağrısı olarak sınıflandırılabilir. Spinal ağrı, tümöre bitişik kemik segmentlerinde lokalize, bir ağrı olarak karakterize edilir. Spinal ağrının ayrıca dural kesenin tümör tarafından fokal olarak gerilmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kök ağrısı ve trakt ağrısı daha az görülür. Kök ağrısı, disk herniasyonlarından kaynaklanan ağrıyı taklit edebilir. Trakt ağrısı tipik olarak, kötü tanımlanmış parestezilerle birlikte belirsiz, yakıcı bir ağrı olarak tanımlanır. Muhtemelen spinal içindeki spinotalamik yolların doğrudan sızması ve sıkışmasından kaynaklanır (4).

Özellikle yakın zamanda travma öyküsü olmayan sağlıklı çocuklarda sırt ağrısı çok nadir olduğu için sırt ağrısı olan çocuklar ciddiye alınmalıdır. Sıklıkla, çocuklarda sırt ağrısı başlangıçta sözde büyüme ağrısı olarak yorumlanır. Bu

çocukların çoğu hızlı bir büyüme aşamasındadır ve fiziksel olarak oldukça aktiftir. Semptomların çoğu spesifik olmadığından ve semptomlar artıp azalabileceğinden tanı gecikebilir. Doktorlar, böbrek taşları için renal ultrason, pnömoni için göğüs radyografisi ve hatta spondilodiskit için spinal radyografik inceleme veya kemik sintigrafisi gibi sırt ağrısının yaygın nedenlerini ekarte etmek için sıklıkla bir dizi teşhis testi yaparlar (3).

Testler negatif olduğunda, hekimler konservatif tedavilere başlamak konusunda kendilerini rahat hissedebilir ve bu da tanıda önemli bir gecikmeye neden olabilir. Nadir durumlarda, omurganın sınırlı bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi istendiği için bir spinal tümörü gözden kaçabilir (lomber omurga MRG'si). Klinik semptomlar lomber bir patolojiyi düşündürülebilir. Bununla birlikte, omuriliğin ve bitişik kas-iskelet türevlerinin karmaşık segmental gelişimi nedeniyle, bir tümör semptomların önerdiğinden önemli ölçüde daha yüksekte yer alabilir. Sonuç olarak, bir spinal MRG yapılırsa, omuriliğin tamamı görüntülenmelidir (3).

Spinal neoplazması olan çocukların daha küçük bir yüzdesi kafa içi basınç artışı semptomları gösterebilir. Bu konuda çeşitli açıklamalar tartışılmaktadır (4):

- Beyin spinal sıvısı (BOS) rezorpsiyonu, BOS proteinlerinin tümörle ilişkili yükselmesiyle bozulabilir;
- Foramen magnum'un yüksek bir servikal kord tümörü tarafından tıkanması;
- Bir intraspinal, subaraknoidal tümör kanaması ile ve
- Subaraknoidal tümör oluşumları ile.

Sonuç olarak, açıklanamayan yeni bir hidrosefali teşhis edilirse, spinal tümörleri ekarte etmek için omurganın MRG'si düşünülmelidir. Son olarak, spinal tümörlerinin teşhisi gecikebilir çünkü bu tümörler o kadar nadirdir ki birçok doktor bunu düşünmez. Bu potansiyel olarak yıkıcı tümörün farkındalığını artırmak zorunludur. Sırt ağrısı, hafif motor zayıflık veya hafif yürüme bozukluğu spinal tümörünün belirtileri olabilir. Hedef şu olmalıdır: agresif bir şekilde teşhis edin (MRG) ve mümkün olduğunca erken ve mümkün olduğunca nazik bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir (4).

### 3. Nöro-görüntüleme

Spinal lezyonları teşhis etmek için çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Yüksek uzamsal çözünürlük, üretilebilen farklı görüntü kontrastları, toplanabilecek anatomik ve fonksiyonel verilerin kombinasyonu ve iyonlaştırıcı radyasyon olmaması MRG'yi spinal lezyonlarını incelemek için birincil görüntüleme yöntemi haline getirir. Düz film radyografisi, miyelografi ve ultrasonografinin çocuklarda çok az değeri vardır. Bilgisayarlı tomografi (BT), tüm omurga inceleniyorsa yüksek radyasyon dozu nedeniyle kontrendikedir. Nükleer tıp çalışmaları genellikle spondilodiskit veya apse gibi bulaşıcı bir süreçten şüpheleniliyorsa düşünülür (5).

MRG her zaman tüm omurgayı kapsmalıdır ve eğer bir fokal spinal neoplazmi tanımlanırsa, ek veya metastatik lezyonları dışlamak için beyin dahil edilmelidir. Spinal lezyonlar intrakraniyal bir neoplazmadan metastatik lezyonlar olabilir. MRG protokolleri, T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler gibi farklı görüntüleme kontrastlarından yararlanan birden fazla düzlem içermelidir. Kontrastlı görüntüler teşhis hassasiyetini artıracaktır (5).

Son olarak, difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve 1H manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dahil olmak üzere fonksiyonel diziler yardımcı olabilir. Ameliyat sonrası ve takip görüntüleme zor olabilir. Sıklıkla, spinal neoplazmaları kemoterapi, radyoterapi ve beyin cerrahisi rezeksiyonunun bir kombinasyonu ile tedavi edilir. Rezeksiyon için, donanım kullanılarak postoperatif stabilizasyon gerektiren kapsamlı laminektomiler gerekli olabilir. Bu donanım, ferromanyetik olmayan bir malzemeden olsa bile MRG'nin tanısal hassasiyetini önemli ölçüde sınırlayabilir. Rezidüel veya nükseden tümörü gizleyebilecek artefaktları sınırlamak için görüntüleme sekansları dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Duyarlılık artefaktlarına karşı daha az duyarlı olan yeni MRG dizileri giderek daha fazla kullanılabilir hale geliyor (5).

Görüntüleme özellikleri arasında spinal neoplazmasını düşündüren görüntüleme özellikleri şunları içerir (5):

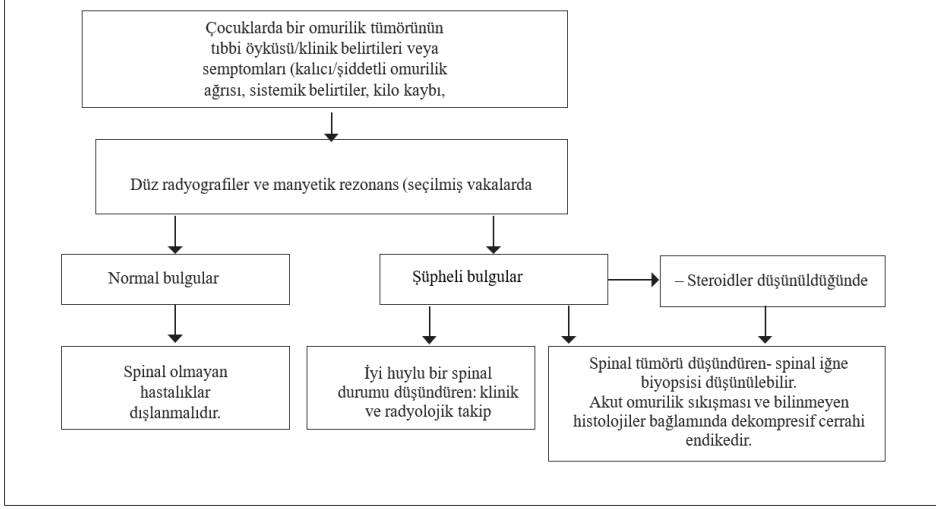
- Kordon genişletme ile odak sinyali değişikliği,
- Karşılık gelen kontrast geliştirme ve
- Tümöral ve tümöral olmayan kistler.

Bir kord genişlemesi ile birlikte fokal bir T1 veya T2 ağırlıklı sinyal değişikliği, bir spinal neoplazm için önde gelen kriterdir. Önemli bir fokal kitle etkisi yoksa, transvers miyelit, multipl skleroz ve akut yayılmış ensefalomyelit gibi demiyelinizan süreçler, sarkoidoz, intramedüller ödemli arteriovenöz fistül veya fokal iskemi gibi sinyal değişikliği için başka nedenler düşünülmelidir. Semptomların klinik sunumu ve evrimi, farklılaşma için yardımcı olabilir. Spinal tümörlerinde kistler sıklıkla görülür. Bu kistler tümöral veya tümöral olmayabilir. Tümör dışı kistler sıklıkla tümörün kutuplarında görülür; merkezi kanalın reaktif bir dilatasyonu olabilir veya tümörün kendisi tarafından üretilen sıvıyı temsil edebilirler. Karakteristik olarak, bu tümöral olmayan kistler gelişmez. Tümör kistleri tipik olarak tümörün içindedir ve periferik bir kontrastlanma gösterir. Tümör kistleri rezeke edilmelidir çünkü kist duvarı muhtemelen tümör hücreleri tarafından istila edilmiştir. MRG genellikle neoplastik olmayan spinal lezyonlarını ayırmaya izin verir; ancak MRG, tümör histolojisini tanımlamada sınırlıdır. Biyopsi sıklıkla gereklidir (5).

#### 4. Spinal Neoplazmalar

Erişkin hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında, çocuklarda aynı tür spinal neoplazmalar görülmektedir. Bununla birlikte, insidans ve sunum farklıdır. Pediatrik omurilik tümörlerinin büyük çoğunluğu glial tümörlerdir (%90 – 95). En sık görülenleri pilositik ve anaplastik astrositomlar (%60) ve ependimomlardır (%30). Çocuklarda ependimomların iyi huylu bir alt grubu olan miksoepandimomlar ependimom karşılaştırılabilir. Glial olmayan tümörler çok daha az sıklıkta görülür ve hemanjiyoblastom, subependimom, ganglioglioma, paraganglioma, lenfoma, primitif nöroektodermal tümör (PNET) nörositom, oligodendroglioma ve metastazlar gibi çeşitli histolojik alt tipleri içerir (6).

Genel bir kural olarak, çocuklarda astrositomların ependimomlardan daha sık görüldüğü söylenebilir. Erişkinlerde ependimomlar astrositomlardan daha sık görülür. Bazı ek kurallar, ependimomların nörofibromatozis (NF) II hastalarında daha sık görüldüğünü, astrositomların ise NF I hastalarında daha sık görüldüğünü belirtmektedir. Son olarak, tümör yerleşimi ne kadar yükseğe (servikal, torasik veya lomber), sirenks gelişme olasılığı o kadar yüksektir (6).



**ŞEKİL 1:** Spinal tümör şüphesi olan çocukların ilk tedavisine yardımcı olan akış şeması (4-6).

## 4.1 İyi huylu kemik tümörleri

Bu tümörler diğer bölgelere yayılmaz, ancak büyüyebilir ve bitişik yapılara bası yapabilir ve ciddi klinik semptomlar ve fonksiyonel bozulma ile ortaya çıkabilir (6).

### 4.1.1 Vertebral Hemanjiyomlar

Bunlar, radyolojik incelemelerde tesadüfen keşfedilen en yaygın tümörler ve aynı zamanda en yaygın iyi huylu vertebral neoplazmalardır (otopside görülme sıklığı yaklaşık %10'dur). Büyük çoğunluğu fokal ve asemptomattır. Histolojik olarak ince duvarlar, kanla dolu damarlar ve aralarına serpiştirilmiş trabeküllü kemikle kaplı sinüsler gösterirler. Radyolojik olarak petek görünümlü çok odaklı litik alanlara sahip vasküler kanallarla temsil edilirler. BT taraması (eksenel kesim), enine kesit görünümünde (polka nokta işareti) dikey trabeküllere sekonder benekli bir model gösterir. MRG'deki asemptomatik lezyonlar, yüksek vaskülariteleri nedeniyle önemli gadolinyum artışı ile T1 ve T2 sekanslarında (yağlı bileşeni nedeniyle) hiper sinyal ile kendini gösterir. Bazı hemanjiyomlar, tümörün ekstraosseöz yayılımı, vertebra kırığı ve hatta komşu kan damarlarının genişlemesi nedeniyle semptomatik omurilik sıkışması ile sonuçlanan agresif bir davranışa sahip olabilir (7).

Ekstraosseöz tutulum, hemanjiyomun içindeki yağ bileşenin ters ilişkisi ile ilişkilidir: T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu, daha fazla saldırganlık gösterebilir. Dikkat çekici bir şekilde, metastazlar ana ayırıcı tanıdır ve genellikle azalmış bir T1 sinyal yoğunluğuna da sahiptir. Torasik bölge, genellikle T3'ten T9'a kadar tüm agresif hemanjiyomların %90'a varan oranındaki bölgedir. Çoğunlukla iyi huylu olduklarından ve genellikle asemptomatik olduklarından, tedavi nadiren gereklidir ve yalnızca genişleyebilen ve semptomatik lezyonlar için ayrılmıştır. Tedavi modaliteleri arasında vertebroplasti, balon kifoplasti, transarteriyel embolizasyon, radyoterapi ve hatta stabilizasyonlu cerrahi dekompresyon yer alabilir. Mükemmel lokal kontrol oranları ve uzun süreli sağkalım tek başına lezyon içi rezeksiyonla elde edilebildiğinden, çoğu durumda bu tümör için en-blok rezeksiyon gerekli değildir (8).

### 4.1.2 Osteoid Osteom

Tüm iyi huylu kemik tümörlerinin %11'ini oluşturur ve 5 ila 24 yaş arasındaki erkeklerde daha yüksek bir insidansa sahiptir. Spinal osteomlar genellikle yaklaşık 1 ila 2 cm boyutundadır, radyolüsent bir nidus ve reaktif periosteal kemikten net kenarlara sahiptir. Klasik olarak, salisilatlarla giderilebilen iyi lokalize bir gece ağrısı olarak kendini gösterir. Tümörün içbükey tarafında kas spazmlarına sekonder telafi edici bir skolyoz bulunabilir. Lezyonların çoğu arka spinal elemanlarda (lamina, enine çıkıntılar, pediküller), başlıca lomber omurgada, ardından sırasıyla servikal, torasik ve sakral bölgede bulunur. Radyolojik olarak, düz filmler normal olabilir veya kortikal kalınlaşma ve iyi sınırlı bir merkezi şeffaf alan ile katı bir periosteal reaksiyon gösterebilir (9).

BT taraması, çevredeki sklerotik reaktif kemik içinde fokal kalsifiye bir nidus gösterdiği için tanı için tercih edilen yöntemdir. Teknesyum-99m ile sintigrafi, tipik fokal tutulum ve oldukça spesifik olan bir çift yoğunluk işareti gösterir. Son olarak, MRG duyarlı olabilir, ancak nidusu BT taramaları kadar kesin olarak tanımlayabilir (9).

Spontan gerileme bildirildiğinden, tedavi sadece hasta semptomatik olduğunda yapılır. Semptomlar hafif veya orta şiddette olduğunda, uzun süreli antiinflamatuvar ilaçların uygulanması bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Cerrahi rezeksiyon, küretaj ve hatta radyofrekans ablasyon, tümörün yerleşimi, semptomların yoğunluğu ve cerrahın deneyimi ve tercihinine göre farklı özel vakalar için mevcut olan diğer tedavi seçenekleridir (9).



### 4.1.3 Osteoblastom

Histolojik olarak osteoid osteomlarla aynı olan tümörlerle temsil edilir. Bu tip, çapı 1 cm'den fazla büyüyebilmesi ve daha agresif bir davranışa sahip olması bakımından osteoid osteomadan farklıdır. Osteoid osteomadan çok daha nadirdir, ancak aynı yaş grubundaki hastaları da etkiler ve erkek cinsiyete daha yatkındır.<sup>22</sup> Osteomlara benzer şekilde, vertebral kolonun tüm bölgelerini, özellikle posterior elemanları etkileyebilirler. Çok sayıda epitelioid osteoblast içeren, agresif davranışlı bir histolojik varyant bildirilmiştir (10).

Nükleer atipi – bazı araştırmacılar bu varyasyonu uygun sarkomatöz doku olmadan bile düşük dereceli bir osteosarkom olarak bildirmiştir. Bu tümörlerin çoğu ilk olarak palpe edilebilir bir kitle olarak fark edilebilir ve bazıları büyük boyutlarından dolayı kord basısı ile sonuçlanabilir. Radyolojik olarak, direk grafi, internal kalsifikasyon ve bazı çevre skleroz veya periostit ile birlikte veya bunlar olmadan reaktif skleroz kenarına sahip litik bir lezyon gösterebilir. BT taraması, tanı için MRG'den daha iyidir, değişen derecelerde matriks mineralizasyonu ile litik bir lezyon gösterir. MRG'de görüntü bulguları spesifik olmayabilir. Genellikle hipo veya izointens T1 ve T2 merkezi alanları (kireçlenme odakları) olan bir ve çevreleyen kemik ve yumuşak dokularda hiperintens bir T2 işaretli lezyon gösterir (11).

Genellikle gadolinyum ile kontrastlanır. Teknesyum-99m ile sintigrafi, artmış kemik döngüsünü düşündürülen tipik fokal tutulum gösterir. Tercih edilen tedavi, mümkünse tam cerrahi eksizyondan, tercihen kanamayı en aza indirmek için ameliyat öncesi embolizasyondan oluşur (10, 11).

### 4.1.4 Anevrizmal Kemik Kisti

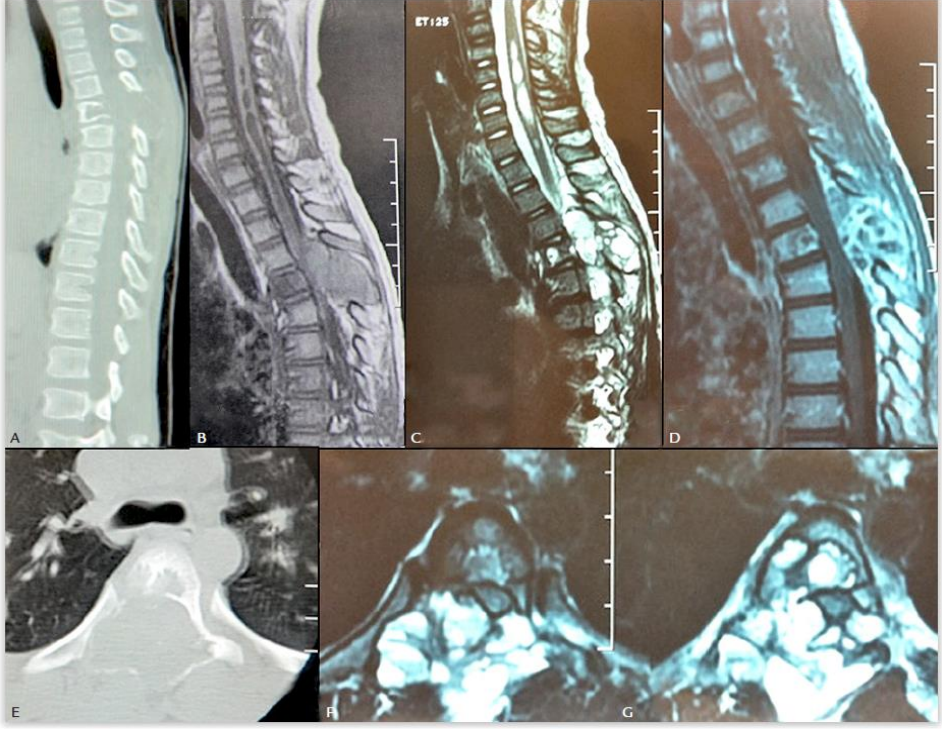
Bu, kemiğin trabeküllerini veya osteoid veya osteoklast dokularını içeren bağ dokusuyla ayrılmış kanla dolu boşluklardan oluşan, iyi huylu, genişleyebilir bir kemik tümörüdür (neoplastik etiyojisi tartışmalıdır). Anevrizmal Kemik Kistilerinin çoğu birincildir, ancak üçte birine kadarı, osteosarkomlar, kondroblastomlar, fibröz displazi ve dev hücreli tümörler gibi diğer tümörlerle ilişkili olabilir (12).

Tercihen posterior ön elemanlar ve vertebral gövdede saptanır. Radyolojik olarak direk grafi, ince sklerotik kenarlı, keskin bir şekilde tanımlanmış genişleyebilir ve osteolitik lezyon gösterebilir. BT tarama değerlendirmesi düz

filmlere benzer, ancak MRI'da daha net görülen berrak bir sıvı toplanmasını da gösterebilir. MRG'de katı bir bileşen görselleştirilirse, ikincil bir anevrizmal kemik kistinden şüphelenilebilir (12).

Kistlerin çoğu düşük T1 ve T2 sinyaline sahiptir, ancak kistlerin içindeki kan ayrışmasının değişken dereceleri nedeniyle yüksek sinyalli odak alanları yaygın olarak görülür. Septasyonlar gadolinyum uygulamasıyla artabilir. Tedavi, anevrizmal kemik kistinin yeri ve uzantısına bağlıdır, ancak cerrahi rezeksiyona dayanır. Ameliyat öncesi kan kaybını azaltmak için ameliyat öncesi embolizasyon önerilir. Kısmi rezeksiyon veya küretaj ve kemik greftleme ile daha yüksek bir nüks oranı bildirilmiştir. Total cerrahi rezeksiyon, nüks oranını azaltmak için en iyi tedavidir, ancak morbiditeyi artırır (12).

İzole bir tedavi olarak seri embolizasyon, önceki cerrahi tedaviden sonra tekrarlayan lezyonları olan veya komorbiditeler veya karmaşıklık nedeniyle cerrahinin tolere edilemeyeceği hastalarda endike olabilir. Örnek bir torasik spinal anevrizmal kemik kistinden vakası Şekil 2'de sunulmaktadır (12).



**ŞEKİL 2:5** Yaşındaki hasta acil servise 2 haftalık ilerleyici bacak güçsüzlüğü ve göğüs ağrısı ile getirildi. A. Spinöz süreci, pedikülleri ve posterior omur gövdesini içeren T5 osteolitik lezyonu olan sagittal BT taraması. B. T5'in arka elemanlarında izo sinyal lezyonunu ve omurilik sıkışmasını gösteren bir Sagittal T1 dizili MRG. C. Hipersinyal heterojen lezyonlar ve omurilik kompresyonu ile Sagittal T2 sekans MRG. D. Düzensiz gelişme gösteren gadolinyumlu sagittal T1 sekansı. E. Aksiyal BT taraması, insüflasyonlu litik bir lezyonu gösteriyor, aynı aksiyal T2 sekansında, sıvı içerikli heterojen insüflasyonlu T2 hiper sinyal lezyonu ile gösteriliyor. Anatomopatolojik inceleme anevrizmatik kemik kistini doğrular.

### 4.1.5 Eozinofilik granülom (EG)

EG, Langerhans hücreli histiyositozdan oluşan tek lezyonları tanımlamak için kullanılan terimdir. Langerhans hücreli granümatöz lezyonların varlığı ile karakterize edilen birçok farklı durumu kapsar. İnsidansın zirvesi 1 ila 3 yıldır ve erkekleri kadınlardan daha fazla etkiler (13).

Omurga, sırasıyla servikal, torasik ve lumbal omurlarda, kafatasından hemen sonra en sık etkilenen ikinci bölgedir. Çocuklarda en yaygın EG gelişimi olan vertebra plana ile temsil edilen vertebra çökmesine neden olabilir (bu yaş grubunda vertebra plananın ayırıcı tanısı non-Hodgkin lenfomadır (14).

Klinik olarak EG'ler sırt ağrısına ve nörolojik defisitlere neden olabilir. Direk grafi ve BT taramaları, sklerotik kenar veya vertebra plana içermeyen litik bir lezyon gösterebilir. MRG genellikle T1 hipointensite işaret lezyonu, T2 hipointensite işaret lezyonu ve gadolinyum tutulumu ile kendini gösterir (14).

Semptomların hafif olduğu ve nörolojik defisitlerin olmadığı durumlarda tedavi cerrahi olmayabilir, çünkü fibroz 1-2 yıl içinde kendiliğinden ortaya çıkar, ancak hastalığın sistemik formlarında kemoterapi düşünülmelidir. Cerrahi tedavi şunlardan oluşabilir: teşhis için biyopsi, ardından küretaj, steroid tedavisi, radyoterapi ve/veya omurilik basısı vakalarında fiksasyonlu veya fiksasyonsuz dekompresyon (13).

### **4.2 Malign/Agresif kemik tümörleri**

#### **4.2.1 Ewing Sarkomu (ES)**

ES vakalarının yaklaşık %65'i yaşamın ikinci on yılında, ağırlıklı olarak erkeklerde görülür.<sup>33</sup> Bunların sadece küçük bir kısmı omurgada görülür; bununla birlikte, çocuklarda omurganın lenfoproliferatif olmayan en yaygın primer malign tümörüdür (15).

Primer vertebral ES, tedavi yanıtları ve sağkalım oranlarına göre sakral ve sakral olmayan olarak ayrılmıştır (sakral olmayan tipler daha nadirdir ve daha iyi tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarına sahiptir). ES genellikle multifokal bir hastalık olduğundan, evreleme için iskelet sintigrafisi zorunludur. Klinik olarak hastalar, genişleyebilen doğası nedeniyle kalıcı ağrı ve şişlik ve ayrıca sekonder nörolojik defisitlerle başvurabilir (16).

Direk grafi litik değişiklikler veya vertebra planı gösterebilir.<sup>35</sup> BT taraması hem vertebral gövdenin hem de posterior elemanların tutulum derecesini belirlemek için yararlıdır. MRG, omurgadaki ES'yi saptamanın yanı sıra epidural kompresyon ve yumuşak doku tutulumunu değerlendirmede hassastır. Genel olarak ES, T1 ağırlıklı görüntülerde kasla karşılaştırıldığında düşük ila izointens bir sinyale ve gadolinyum ile heterojen kontrastlanma ile T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyale sahiptir. Bu bulgular spesifik değildir. MRG,

kemoterapiye yanıtı izlemek ve ameliyat öncesi planlama için de önemlidir (15, 16).

Tedavi, hastalığın derecesine bağlıdır: iğne biyopsisi ile doğrulanan nörolojik kusurları olmayan fokal tümörler, tümörü küçültmek ve mikrometastazları tedavi etmek için neoadjuvan kemoterapi alabilir, ardından geniş rezeksiyon ve/veya radyoterapi ile cerrahi ve adjuvan kemoterapi alabilir (15).

### 4.2.2 Osteojenik Sarkom

Primer spinal osteosarkom nadir görülen bir lezyondur. Ayırıcı tanı esas olarak, tercihen posterior elemanları tutan ve omur gövdesine yayılan osteoblastomdur, oysa osteosarkomlar genellikle vertebral gövdede ortaya çıkar ve posterior elementlere uzanır. En yaygın yerleşim yeri lomber omurga ve sakrumdur. Ağrı, hastaların büyük çoğunluğunda görülür ve bunların yaklaşık %70'inde nörolojik defisit vardır (17).

Histolojik olarak, osteoid veya kemik üreten, hiperkromatik çekirdekli, değişen şekillerde hücrelerle karakterize edilir. Bağ dokusunun malign bir tümördür (17).

Radyolojik olarak, düz filmler bir blastik lezyon veya osteoliz gösterebilir. Bazen tamamen litik bir model de görselleştirilebilir. BT taraması, litik lezyonların mineralizasyon modelini gösterebilir ve kortikal yıkımı değerlendirmek için tercih edilen modalitedir. MRG, tümör heterojenitesinden dolayı spesifik değildir: T1 ağırlıklı görüntülerde, ossifiye bileşenler düşük sinyale sahip olabilir, yumuşak doku ara sinyale sahip olabilir ve kanama değişken sinyal yoğunluğuna sahip olabilir; T2'de, yumuşak doku ve peri-tümöral ödem yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olurken, ossifiye bileşenler düşük sinyal ile ortaya çıkacaktır. Tümörün solid komponentleri gadolinyum ile zenginleşir. Kemikleşmiş komponentler/yoğun mineralizasyon tüm sekanslarda düşük sinyal değişiklikleri gösterir. Anevrizmal kemik kisti ile ayırıcı tanı olarak berrak sıvı mevcut olup olmadığı değerlendirilmelidir (18).

Mevcut tedavi seçeneği, özellikle omur gövdesiyle sınırlı tümörler için en blok rezeksiyondur, ardından adjuvan radyoterapi ve kemoterapi gelir. Primer spinal osteosarkomların hayatta kalma oranları, spinal olmayan tümörlerden daha düşüktür (5 yılda toplam hayatta kalma oranları yaklaşık %30 ila 40'tır (18).

### 4.2.3 Sekonder Kemik Tümörleri/Spinal Metastazlar

Spinal metastazlar, yetişkinlerin omurgasında en sık görülen tümörlerdir ve bu yaş grubundaki tüm spinal tümörlerin %70 ila 80'ini oluşturur. Spinal metastazlar çocuklarda çok daha nadir olmakla birlikte, kemoterapideki, cerrahi tekniklerdeki ve ayrıca yeni radyasyon modalitelerindeki gelişmelerle birlikte, malign tümörleri olan çocuklar daha fazla yaşamaktadır ve ayrıca spinal metastazlarla karşımıza çıkmaktadır. Lösemi ve lenfomada omurilik sıkışması oluşabilse de bunlar gerçek anlamda spinal metastazlar değildir, çünkü solid tümör olarak değerlendirilmezler. Çocuklarda spinal metastaz teşhisi için tercih edilen modalite, omurları ve omuriliği değerlendirebilen ve aynı zamanda birden fazla kompresyon bölgesini değerlendirebilen MRG'dir (19).

Çocuklarda 2.259 solid habis tümörden oluşan geniş bir seride, %5'inde (112 hasta) tedavi sırasında kord kompresyonu ile spinal epidural metastazlar gelişmiştir. En yaygın neden ES ve nöroblastom, ardından osteojenik sarkom, rabdomyosarkom, Hodgkin hastalığı, yumuşak doku sarkomu, germ hücreli tümör, Wilm's tümörü ve hepatomdur. Sonuç küçük hücreli tümörler için benzerdir (nöroblastomlar, Hodgkin hastalığı ve germ hücreli tümörler), kemoterapi ve/veya radyasyon terapisi veya kemoterapi ve/veya radyasyon terapisinden önce tek başına dekompresif laminektomi alan hastalar. Öte yandan, metastatik sarkomları (yumuşak doku sarkomu, osteojenik sarkom, rabdomyosarkom) olan çocuklar, dekompresif laminektomiyi takiben radyo ve/veya kemoterapi ile cerrahi olmayanlara göre daha iyi bir nörolojik sonuca sahiptir (20).

Çocuklarda tedavi için ana husus, tümör histolojisi ve bunun radyoterapi ve/veya kemoterapiye yanıtıdır. Kural olarak, radyasyon tedavisi radyosensitif tümörlerde ilk tedavi yöntemi olarak kullanılır ve özellikle sarkomlar gibi radyorezistan tümörlerde veya deformite (kifoz ve/veya skolyoz) veya spinal instabilite mevcut olduğunda omurilik sıkışmasını azaltmak için cerrahi önerilir (21).

Çocuklarda, omurga tümörü ameliyat edilirken ve hatta radyoterapiden sonra spinal deformitelerle ilgili özel kaygılar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi sonrası deformitelerin klinik ve radyolojik takibi zorunludur ve seçilmiş vakalarda, özellikle küçük çocuklarda spinal stabilizasyon olmaksızın dekompresif prosedürlerden sonra, korse kullanımı düşünülebilir (21).

### 4.3.1 Spinal Neoplazmalarına Genel Bakış

Erişkin hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında, çocuklarda aynı tür spinal neoplazmalar görülmektedir. Bununla birlikte, insidans ve sunum farklıdır. Pediatrik omurilik tümörlerinin büyük çoğunluğu glial tümörlerdir (%90-95). En sık görülenleri pilositik ve anaplastik astrositomlar (%60) ve ependimomlardır (%30). Çocuklarda ependimomların iyi huylu bir alt grubuyla karşılaşılabilir: mikspapiller ependimom. Glial olmayan tümörler çok daha az sıklıkta görülür ve hemanjiyoblastom, subependimom, ganglioglioma, paraganglioma, lenfoma, primitif nöroektodermal tümör (PNET) nörositoma, oligodendroglioma ve metastazlar gibi çeşitli histolojik alt tipleri içerir. Genel bir kural olarak, çocuklarda astrositomların ependimomlardan daha sık görüldüğü söylenebilir; Erişkinlerde ependimomlar astrositomlardan daha sık görülür. Ependimomların nörofibromatozis (NF) II hastalarında daha sık görüldüğünü, astrositomların ise NF I hastalarında daha sık görüldüğünü belirtmektedir (22).

### 4.3.2 Spinal Astrositom

Spinal astrositomlar çocuklarda en sık görülen omurilik tümörleridir. Birincil konumları yetişkinlerden daha rostraldir; %50'si serviko-toraksik bölgededir ve genellikle az sayıda segmenti etkiler. Astrositomlar en sık olarak ağrı ve motor disfonksiyon ile ortaya çıkar, bunu yürüme bozukluğu, tortikolis ve skolyoz izler (23).

Bağırsak ve mesane disfonksiyonu, baskın servikal yerleşimleri nedeniyle nadirdir. Çoğunluğu düşük dereceli, WHO derece I ve II'dir (%75-80) pilositik ve fibriler tip astrositomlar dahil. Anaplastik astrositom (WHO III) ve glioblastoma multiforme (WHO IV) çok daha nadirdir (%20-25, %0.2-1.5) (23).

Spinal astrositomlar, infiltratif özelliklerinden dolayı nadiren tümör ve normal omurilik arasında net bir bölünme düzlemi ile ortaya çıkar; tümör hücreleri normal astrositlerin iskelesi boyunca uzanır. Çocukların %20-40'ında hem polar hem de intratümöral tümör kistleri görülür ve sıklıkla rostral ve/veya kaudal sirenks eşlik eder. Omurilik astrositomları nadiren hemorajiktir (24).

Görüntüleme lezyonlar sıklıkla omurilik içinde eksantriktir ve asimetrik bir omurilik genişlemesi gösterebilir. Lezyonlar tipik olarak T2-hiperintens, T1-izo-veya hipointensir ve hafif ile orta derecede kontrast tutulumu gösterebilir. Nadiren ekzofitik tümör komponentleri görülebilir. Takip görüntülemesinde,



düşük dereceli omurilik astrositoları tipik olarak stabildir veya yavaş bir ilerleme gösterebilir. DTI'da uzun lifler kesintiye uğrayabilir. Tümör kistleri sıklıkla periferik kontrast artışı gösterir. NF1'i önerebilecek ek lezyonları ekarte etmek için bitişik yumuşak dokuların yanı sıra beynin dikkatli bir analizi esastır (24).

Pilomiksoid astrositolar, yakın zamanda tanımlanmış ve tanımlanmış bir omurilik astrositom alt tipini temsil eder. Görüntüleme özellikleri klasik astrositolarla çok benzer, ancak sıklıkla diffüz subaraknoidal yayılımla erken ortaya çıkarlar (24).

### 4.3.3 Spinal Kord Ependimomu

Spinal ependimolar en sık görülen ikinci omurilik tümörü olarak kabul edilir. Gangliogliomalar, görüntülemelerde astrositoların sinyal özelliklerine benzer ve ayrıca sıklıkla eksantriktir. Kesin tanı genellikle biyopsi sonrası konur. Ependimolar tipik olarak merkezi bir yerde, merkezi kanalın çevresindedir. Bu aynı zamanda spino-talamik yollara yakınlıkları nedeniyle daha sık gözlenen duyuşal semptomları da açıklar. Ayrıca ependimolar sırt ağrısı ve motor güçsüzlük ile de karşımıza çıkabilir. Ependimolar en sık servikal omurilikte görülür. Klasik spinal ependimolar genellikle düşük derecelidir (WHO I, II) ve sonuç olarak yavaş büyürler. Ependimolar astrositolardan daha az infiltratiftir, komşu omurilik dokusunu sıkıştırma ve yerinden etme eğilimindedirler (25).

DTI'da, uzun traktlar kesintiye uğramak yerine tipik olarak yer değiştirir. MRG'de sıklıkla net bir bölünme düzlemi görülebilir. Polar kistler yaygındır. Astrositoların aksine, tümör kistleri nadirdir. Birçok ependimom, çok sayıda küçük besleyici damar ve güçlü bir kontrast artışı ile yüksek bir vaskülarite ortaya koymaktadır. Yüksek vaskülarite intratümöral ve subaraknoidal kanama şansını da artırır. Tümörün direği boyunca 'kap işareti' olarak da bilinen bir T2-hipointense hemosiderin kenarı gözlenebilir (25).

Miksopapiller ependimom, klasik ependimolardan prezentasyon yaşına ve yerleşim yerine göre farklılık gösteren özel bir varyanttır. Miksopapiller ependimolar, tüm spinal ependimoların yaklaşık %13'ünü kapsar ve erkek çocuklarda daha sık görülür. Tipik olarak filum terminalinin ependimal gliasından kaynaklanırlar ve sonuç olarak ağırlıklı olarak konus medullare ve



filum terminale alanında görülürler. Spinal kanalın tamamında, bitişik vertebral gövdeleri tarayabilir ve müsün üretebilir (26).

Klinik olarak düşük yerleşimlerinden dolayı bel ağrısı, bacak zayıflığı ve sfinkter disfonksiyonu ile karşımıza çıkarlar. Tam rezeksiyon sonrası prognoz uygundur. Çeşitli glial olmayan tümörler Omurilik boyunca ve içinde çok sayıda tümör bulunabilir. Bu tümörler çok daha az sıklıkta görülür ve genellikle biyopsiden sonra veya eşleşen bir klinik öykü astrositom veya ependimoma, lenfomalar, PNET'ler veya oligodendrogliomalardan başka bir histolojik alt tipi düşündürürse teşhis edilir (27).

Hemanjiyoblastomlar çok nadirdir, ancak görüntüleme bulguları karakteristik olabilir. Ayrıca Von Hippel Lindau (VHL) sendromlu çocuklarda hemanjiyoblastom ekarte edilmelidir. VHL sendromu, kan damarlarının anormal büyümesi ile karakterize kalıtsal bir çoklu sistem bozukluğudur. Bu tümörler tipik olarak intramedüller olup, intra ve ekstradural boşluğa yayılım gösterir. Soliter veya multipl olabilirler. Hemanjiyoblastomlar, genişlemiş besleyici arterleri ve drene edici pial damarları olan oldukça vasküler tümörlerdir. Akut subaraknoid kanamalar veya intramedüller kanamalar için risk altındadırlar. Bu tümörler keskin bir kontrast artışı gösterir. Spinal anjiyografi, çoğulluğu dışlamak için oldukça hassas bir görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir (28).

Metastatik hastalık intramedüller veya ekstramedüller olarak sınıflandırılabilir. İntramedüller metastazlar nadirdir ve hematojen yayılımdan veya leptomeninkslerden doğrudan yayılmadan kaynaklanabilir. İntramedüller metastatik hastalığı olan çocuklar genellikle klinik semptomların hızlı ilerlemesi ile birlikte kötü bir prognoza sahiptir (29).

Ekstramedüller, intradural metastazlar çok daha sıktır ve genellikle BOS bölmelerinin içinde veya yakınında bulunan primer merkezi sinir sistemi neoplazmalarından BOS içinde görülmesinden kaynaklanır. Tipik olarak BOS içinde bulunması medulloblastomlar, ependimomlar, yüksek dereceli astrositomlar, germinomlar veya koroid pleksus tümörlerinde gözlenir. Lumbosakral bölge en sık tekal kese ve sinir köklerinin nodüler ve düzensiz, kontrast arttırıcı kalınlaşması ile etkilenir. Omuriliğin yüzeyi, 'şeker kaplama' olarak da bilinen kaplanabilir (29, 30).

Kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar kesinlikle yapılmalıdır. Yanlış yorumlamayı önlemek için ameliyattan önce görüntüleme yapılmalıdır. Ameliyattan elde edilen intradural kan ürünleri, tümör ekimini taklit edebilir (30).

Son olarak, diğer çeşitli neoplastik olmayan lezyonlar maligniteyi taklit edebilir. Spinal disrafide intradural bir epidermoid, spinal neoplazmla karıştırılabilir. İntramedüller apseler tümörü taklit edebilir. Son olarak, paraspinal neoplazmalar intraspinal uzanabilir, örn. paraspinal rabdomiyosarkomlar veya ekstraosseöz Ewing sarkomları. Klinik öykü ve özel anatomik ve fonksiyonel MRG ile korelasyon genellikle bu sorunu çözer (30).

### 5. Sonuç

Spinal tümörler pediatrik popülasyonda nadirdir. Çocuklarda spinal hastalıklarının da yetişkinlere göre pek çok kendine özgü özelliği vardır. Örneğin, çocuklarda iki aydan uzun süren inatçı ağrı, hastaların %85'e varan bir oranında sıklıkla belirli bir teşhis edilebilir lezyonla ilişkilendirilir.1 Spinal tümörlerde, klinik semptomlar yalnızca ağrıyı değil, ateş, kilo kaybı, halsizlik, nörolojik bozukluklar, bağırsak ve mesane disfonksiyonu ve daha fazlasını içerebilir. Spinal tümörler çocuklarda nadir olduğundan, erken tanı ve tedavi için yüksek düzeyde şüphe gereklidir.

Kırmızı bayrakların (kilo kaybı, nörolojik bozukluklar, sistemik semptomlar, önceki malignite veya ciddi hastalık öyküsü, kalıcı ve ilerleyici ağrı vb.) tanınması, yeterli ve zamanında radyolojik teşhis için zorunludur.

Çocuklarda tümör teşhisinde radyolojik görüntülemenin hassasiyeti tümörün boyutuna ve histolojisine bağlıdır. Radyolojik görüntüleme, basit düz radyografilere, üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyon bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) dayanır. Çoğu zaman, doğru teşhis ve uygun tıbbi tedavi şansını artırmak için nükleer tıp imajını içeren multimodalite değerlendirmesi gereklidir. Radyolojik değerlendirmeden sonra, tümör histolojisini doğrulamak ve tedaviye rehberlik etmek için bir ince iğne biyopsisi ve ayrıca sistemik hastalığı taramak için laboratuvar değerlendirmesi önerilir.

Potansiyel spinal tümörü olan çocukların ilk araştırmasını kolaylaştırmak için klinik öykü, radyolojik değerlendirme ve histolojik tanıyı içeren bir akış şeması önerilir.

### Kaynakça

1. Alektoroff K, Papanagiotou P. Spinal Tumoren im Kindesalter [Pediatric spinal tumors]. *Radiologie (Heidelb)*. 2023 Jul 5. German. doi: 10.1007/s00117-023-01178-9. Epub ahead of print. PMID: 37407746.
2. Halfpenny AM, Wood MD. Review of the Recent Changes in the WHO Classification for Pediatric Brain and Spinal Cord Tumors. *Pediatr Neurosurg*. 2023 Jan 6. doi: 10.1159/000528957. Epub ahead of print. PMID: 36617415.
3. Koshimizu H, Nakashima H, Ando K, et al. Patient factors influencing a delay in diagnosis in pediatric spinal cord tumors. *Nagoya J Med Sci*. 2022 Aug;84(3):516-525. doi: 10.18999/nagjms.84.3.516. PMID: 36237887; PMCID: PMC9529625.
4. Suresh KV, Xu AL, Groves ML, Sponseller PD. Spinal screening, malignancy, medical therapy, and surgical correction of deformity in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review. *J Pediatr Orthop B*. 2022 Nov 1;31(6):572-582. doi: 10.1097/BPB.0000000000000961. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35132000.
5. Rogers SN, Udayasankar U, Pruthi S, et al. Imaging of pediatric spine and spinal cord tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee/ASPNR White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun;70 Suppl 4:e30150. doi: 10.1002/pbc.30150. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36562555.
6. Intrapromkul J, Wangaryattawanich P, Patay Z, Huisman TAGM, Wright JN, Jones JY, Ramakrishnaiah R, Patel R, Goldman-Yassen AE, Kralik S, Mamlouk M, Desai NK. Imaging of pediatric calvarial and skull base tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee/ASPNR White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun;70 Suppl 4:e30165. doi: 10.1002/pbc.30165. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36565281.
7. Cakir E, Onder RO, Tosun A. Typical Vertebral Hemangioma with Aggressive Transformation. *Joint Bone Spine*. 2023 Jul 19:105616. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105616. Epub ahead of print. PMID: 37478966.

8. De Marco R, Piatelli G, Rossi A, Nasto LA, Pavanello M. Stepwise approach for vertebral hemangioma in children: case-reports and treatment algorithm proposal. *Eur Spine J.* 2022 Dec;31(12):3748-3758. doi: 10.1007/s00586-022-07241-8. Epub 2022 May 24. PMID: 35608706.
9. Dalili D, Dalili DE, Isaac A, Martel-Villagrán J, Fritz J. Treatment of Osteoid Osteoma. *Semin Intervent Radiol.* 2023 May 4;40(1):100-105. doi: 10.1055/s-0043-1767692. PMID: 37152792; PMCID: PMC10159722.
10. Limaïem F, Byerly DW, Mabrouk A, Singh R. Osteoblastoma. 2023 May 14. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725639.*
11. Si Z, Meng W. Multimodal Imaging Evaluation and Clinical Progress of Spinal Osteoblastoma: A Comprehensive Review. *World Neurosurg.* 2023 Feb;170:28-37. doi: 10.1016/j.wneu.2022.11.118. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36455846.
12. Samal SS, Samal SN. Aneurysmal bone cyst D4-D5 level. *Pan Afr Med J.* 2022 Aug 15;42:280. doi: 10.11604/pamj.2022.42.280.36079. PMID: 36405656; PMCID: PMC9636733.
13. Jha SK, De Jesus O. Eosinophilic Granuloma. 2023 Feb 12. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644464.*
14. Jain M, Parija D, Padhi S, Naik S. Eosinophilic Granuloma as a Solitary Lytic Lesion of the Cervical Spine in a Child. *J Orthop Case Rep.* 2022 Aug;12(8):61-64. doi: 10.13107/jocr.2022.v12.i08.2966. PMID: 36687482; PMCID: PMC9831226.
15. Guler A, Senol YC. Primary, Dural-based, Ewing sarcoma in a pediatric patient: presentation of a rare tumor entity with literature review. *Childs Nerv Syst.* 2023 Apr;39(4):1071-1075. doi: 10.1007/s00381-022-05767-2. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36422696.
16. Jacobson JC, Clark RA, Cairo SB, Murphy JT, Chung DH. Multimodality treatment of pediatric Ewing sarcoma: A single-center 10-year analysis of

- outcomes. *Surgery*. 2022 Oct;172(4):1251-1256. doi: 10.1016/j.surg.2022.05.036. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35933175.
17. Beird HC, Bielack SS, Flanagan AM, et al. Osteosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 8;8(1):77. doi: 10.1038/s41572-022-00409-y. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 30;8(1):82. PMID: 36481668.
18. Cillo AR, Mukherjee E, Bailey NG, et al. Ewing Sarcoma and Osteosarcoma Have Distinct Immune Signatures and Intercellular Communication Networks. *Clin Cancer Res*. 2022 Nov 14;28(22):4968-4982. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1471. PMID: 36074145; PMCID: PMC9669190.
19. Chebli N, Dahiri M, Ahmut H, et al. Symptomatic spinal cord compression in spinal epidural metastasis of a testicular germ cell tumor: a case report with review of the literature. *Ann Transl Med*. 2022 Dec;10(23):1286. doi: 10.21037/atm-2022-51. PMID: 36618797; PMCID: PMC9816831.
20. Klein SL, Sanford RA, Muhlbauer MS. Pediatric spinal epidural metastases. *J Neurosurg*. 1991; 74(1):70-5.
21. McCabe FJ, Jadaan MM, Byrne F, Devitt AT, McCabe JP. Spinal metastasis: The rise of minimally invasive surgery. *Surgeon*. 2022 Oct;20(5):328-333. doi: 10.1016/j.surge.2021.08.007. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34563452.
22. Mukherji SK. Spinal Tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023 Aug;33(3):xv. doi: 10.1016/j.nic.2023.05.003. Epub 2023 May 29. PMID: 37356867.
23. Torres CH. Spinal Tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023 Aug;33(3):xvii-xviii. doi: 10.1016/j.nic.2023.05.002. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37356868.
24. Rudà R, Bruno F, Pellerino A, Soffietti R. Ependymoma: Evaluation and Management Updates. *Curr Oncol Rep*. 2022 Aug;24(8):985-993. doi: 10.1007/s11912-022-01260-w. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384591; PMCID: PMC9249684.

25. Bertero L, Ricci AA, Tampieri C, Cassoni P, Modena P. Ependymomas. *Pathologica*. 2022 Dec;114(6):436-446. doi: 10.32074/1591-951X-817. PMID: 36534422; PMCID: PMC9763977.
26. Noureldine MHA, Shimony N, Jallo GI. Benign Spinal Tumors. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1405:583-606. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8\_23. PMID: 37452955.
27. Goodwin ML, Buchowski JM, Schwab JH, Sciubba DM. Spinal Tumors: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 Sep 1;30(17):e1106-e1121. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-00710. Erratum in: *J Am Acad Orthop Surg*. 2023 Jun 1;31(11):e504-e506. PMID: 35984082.
28. Noureldine MHA, Shimony N, Jallo GI. Malignant Spinal Tumors. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1405:565-581. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8\_22. PMID: 37452954.
29. Ho ML. Pediatric Spine Tumors and Dysontogenetic Masses. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023 Aug;33(3):375-388. doi: 10.1016/j.nic.2023.04.002. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37356857.
30. Litak J, Czyżewski W, Szymoniuk M, et al. Biological and Clinical Aspects of Metastatic Spinal Tumors. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 22;14(19):4599. doi: 10.3390/cancers14194599. PMID: 36230523; PMCID: PMC9559304.

# ***BÖLÜM 4***

# SPİNAL ENFEKSİYONLAR ÜZERİNE GÜNCELLEME

**Hidayet Şafak ÇİNE**

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Nöroşirurji Kliniği*

**ORCID ID: 0000-0002-0808-5921**

## 1. Giriş

Spinal enfeksiyonları, çoğu durumda zorlu bir tanı ve tedavi sorunu oluşturur. Omurga cerrahları, radyologlar ve bulaşıcı hastalık uzmanları ile multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Bakteriyel mikroorganizmalar genellikle enfeksiyonlara neden olur, ancak mantar enfeksiyonları da meydana gelebilir. Spinal enfeksiyonlar için terminoloji karmaşık ve kafa karıştırıcıdır, çünkü “spinal enfeksiyonlar” şemsiye terimi altında heterojen bir enfeksiyon grubu dahil edilmiştir. Bu isimlendirme, nedensel patojen, altta yatan patofizyoloji veya omurganın ilgili kısmı gibi enfeksiyonun birkaç farklı yönüyle ilişkilidir (1).

Patojen temelinde, bakteriyel spinal enfeksiyonları piyojenik veya tüberküloz veya bruselloz gibi granümatöz olabilir; omurganın herhangi bir kısmı, spondilodiskit veya diskit gibi farklı terimlerle ilişkili olarak etkilenebilir. Enfeksiyon ayrıca dural keseyi veya epidural boşluğu içeren spinal kanalın içine veya paravertebral yumuşak dokuya da yayılabilir. Bununla birlikte, çoğu durumda, enfeksiyon sadece bir anatomik kompartımanla sınırlı değildir, genellikle yayılır ve omurganın birkaç farklı elemanını tutar (2).



Spinal enfeksiyonlar, enfeksiyonun patofizyolojisine ve özellikle sorumlu patojenin yayılma yoluna göre de sınıflandırılabilir. Genellikle enfeksiyonlar uzak bir yerden kaynaklanır ve hematogen yayılım yoluyla mikroorganizma omurgaya ulaşır. Diğer durumlarda, omurga komşu bir enfeksiyondan sürekli yayılma yoluyla enfekte olur. Son olarak, enfeksiyonlar, ameliyat sırasında veya lokal travmayı (ameliyat veya yaralanma) takiben suçlu mikroorganizmanın doğrudan aşılmasını nedeniyle gelişebilir. Spinal cerrahiye takiben postoperatif enfeksiyon riski değişir, çünkü birçok faktöre bağlıdır, en önemlisi spinal prosedürün tipidir; postoperatif spinal enfeksiyonun genel insidansının %0 ila %18 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Son senaryoda, daha önce herhangi bir travma öyküsü olmadan ortaya çıkan birincil spinal enfeksiyonun aksine enfeksiyon ikincil olarak da adlandırılır (3).

### 2. Epidemiyoloji

Spinal enfeksiyonların genel insidansı yılda yaklaşık 2.2/100.000'dir. Spinal enfeksiyonun en yaygın tipi, bakteriyel bir mikroorganizmanın vertebra gövdesini ve intervertebral diski hematogen yayılım yoluyla enfekte ettiği primer piyojenik spondilodiskittir. Tam olarak açıklanamayan nedenlerle spondilodiskit erkeklerde iki kat daha sık görülür. Spinal enfeksiyonlar bebeklikten başlayarak her yaştaki hastayı etkileyebilse de vertebral spondilodiskit en sık erişkinlerde görülür ve 50 yaş üstü hastalarda görülme eğilimi vardır; intravenöz uyuşturucu bağımlıları, spinal enfeksiyonlara karşı yüksek duyarlılığa sahip daha genç bir yaş grubudur. İmmünsüpresif ilaçlar, intravasküler cihazlar ve yaşlı hastalarda daha yaygın olan diğer implant türleri dahil olmak üzere, yaşlı insanlarda spinal enfeksiyonlarının daha yüksek prevalansını muhtemelen açıklayabilecek birkaç faktör vardır (4).

En sık tutulan omurga segmenti lomber omurgadır (%58), bunu torasik omurga (%30) ve servikal omurga (%11) takip eder. Hematojen sakral enfeksiyon nadirdir. Çoğu vakada, sakral osteomyelit, basınç ülserleri, travma, cerrahi veya pelvik bir enfeksiyondan bitişik yayılımdan kaynaklanır. Spinal enfeksiyon posteriora yayılabilir ve epidural veya subdural apse ve hatta menenjit ile sonuçlanabilirken, lateral yayılım psoas, retroperitoneal, subfrenik, paravertebral, retrofaringeal ve mediastinal apselerle sonuçlanabilir. Epidural veya psoas kası apselerinin en yaygın suçlusu Gram-pozitif bakterilerdir. Omurganın enfekte olabilen diğer kısımları faset eklemleri ve spinöz çıkıntıları içerir (5).

Herhangi bir enfeksiyonda olduğu gibi, diabetes mellitus, HIV/AIDS enfeksiyonu, malignite, böbrek yetmezliği, hepatik siroz ve yetersiz beslenme gibi bağışıklık sistemini tehlikeye atan herhangi bir hastalık, bir hastanın spinal enfeksiyon geçirmesi için önemli bir risk faktörü oluşturur. Organ naklini takiben immünosupresif ajanlar veya uzun süreli kortikosteroidler gibi ilaçlar da spinal enfeksiyon riskini artırır. Spinal enfeksiyonlar için diğer önemli risk faktörleri, önceki spinal cerrahi ve intravasküler veya ortopedik implantların varlığını içerir. Son olarak, intravenöz uyuşturucu bağımlıları, yalnızca bozulmuş immünolojik savunmaları nedeniyle değil, aynı zamanda enfekte iğneler veya vaskülit nedeniyle enjeksiyon yeri enfeksiyonları için yüksek risk nedeniyle enfeksiyonlara karşı hassastır (4, 5).

### 3. Patogenez

Bakteriler omurgaya ulaşabilir ve omurgayı aşağıdaki üç yoldan enfekte edebilir:

- *Uzak bir bölgeden hematogen yayılım,*
- *Travma (yaralanma veya ameliyat) sonrası doğrudan dış aşılama ve*
- *Bitişik bir dokudan yayılım.*

Hematojen yayılım en çok çocuklarda ve erişkinlerde vertebral osteomyelit için ortak yol. Genel olarak, ameliyat gibi mikroorganizmaların kan dolaşımına (bakteremi) girmesine neden olan herhangi bir durum veya dış fırçalama veya damar delme gibi daha iyi huylu olaylar hematogen spondilodiskit yol açabilir. Genellikle genitouriner prosedürlerin ardından üriner sistemdeki enfeksiyon, geçici bakteriyeminin ve ardından gelen spinal enfeksiyonun en yaygın kaynağıdır. Hematojen spondilodiskit için diğer yaygın potansiyel birincil kaynaklar arasında gastrointestinal enfeksiyonlar, orta kulak iltihabı, ağız boşluğu enfeksiyonları, enfektif endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve enfekte intravenöz kateter bölgeleri bulunur. Vakaların neredeyse %50'sinde birincil enfeksiyon kaynağı belirlenemez. Doğrudan aşılamaya bağlı sekonder spinal enfeksiyonlar, spinal cerrahi, kemonükleoliz veya diskografi gibi minimal invaziv spinal prosedürler veya spinal bölgede penetran travma sonrasında ortaya çıkabilir. Aort, özofagus veya barsak gibi bitişik bir yapıdaki bir enfeksiyondan omurgaya bitişik yayılım da bildirilmiştir (6).

Omurganın vaskülatürü göz önüne alındığında, aynı vasküler pedikül çatalları iki komşu vertebral uç plakayı besler; bu nedenle, çoğu durumda enfeksiyon iki bitişik omur gövdesini ve bunların ara diskini içerir. Vertebral uç plaklar ilk enfekte olanlardır ve daha sonra enfeksiyon komşu diske veya vertebral gövdeye yayılır. Ayrıca, bu damarlardaki yavaş kan akışı, kapakların olmaması ve arteriyel veya venöz beslemenin konvolüsyonu, vertebral kolonu bakteriyemili hastalarda enfeksiyon geliştirmeye daha duyarlı hale getirir. Çocuklarda, uç plaklardaki kan damarları intervertebral diskleri de besleyecek şekilde genişlediğinden, erişkinlerin aksine enfeksiyon daha kolay yayılabilir (6).

#### 4. Klinik Bulgular

Spinal enfeksiyonu olan hastaların en sık şikâyeti bel veya boyun ağrısıdır. Bazen ağrı alt uzuvlara, genital bölgeye, kasığa ve hatta karına yayılır. Ağrı genellikle geceleri şiddetlenir ve hastayı uyandıracak kadar şiddetli olabilir. Sık görülen mekanik bel ağrısını spinal enfeksiyondan ayırt etmek çok zor olsa da ateşli bel ağrısı olan hastalarda her zaman spondilodiskit araştırılmalıdır. Bununla birlikte, ateş yaygın bir semptom olmasına rağmen, her zaman mevcut değildir; piyojenik omurga enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %50'si ve hatta mantar, mikobakteriyel ve brusella enfeksiyonu olan hastaların daha yüksek bir yüzdesinde ateş yoktur (7).

Fizik muayenede geçirilmiş bir ameliyat veya travmaya işaret eden herhangi bir skar olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca kifoz veya skolyoz gibi herhangi bir deformite not edilmelidir. Palpasyonda paravertebral kas spazmı hissedilebilirken, enfekte spinal segmentin spinöz süreçleri üzerinde perküsyon ile belirgin hassasiyet daha tutarlı bir bulgudur ve vakaların %75 ila %95'inde mevcut olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, nadiren, Charcot artropatisi ve belden aşağısı felçli hastalarda ağrı minimaldir veya yoktur. Hastaların yaklaşık %30'u parestezi ve kas zayıflığı gibi nörolojik semptomlarla başvurur. Enfeksiyonun epidural boşluğa posterior uzantısından kaynaklanan epidural apselerde, radikülopati, güçsüzlük veya felç ve parestezi gibi nörolojik defisitlere daha sık rastlanır. Semptom ve bulguların özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanı birkaç hafta hatta aylarca gecikebilir; bu nedenle, artan farkındalık ve klinik şüphe gereklidir (7).

## 5. Tanı

Spinal enfeksiyonlu hastalarda tanınal yaklaşım enfeksiyon için olası risk faktörlerinin her zaman araştırılması ve tanımlanması gereken eksiksiz tıbbi öykü ve fizik muayenedir. Tam kan analizi, beyaz küre sayısını (WBC) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçleri içermelidir. CRP'nin diğer kan testleri ile karşılaştırıldığında en yüksek duyarlılığa (%98) sahip olduğu kabul edilirken, vakaların %75'inde yüksek ESR gözlenir (8).

Bununla birlikte, tek bir CRP yükselmesi yanıltıcı olabilir, bu nedenle, yüksek ESR veya WBC ile birlikte yüksek bir CRP ve spinal enfeksiyonla tutarlı klinik semptomlar (sırt ağrısı ve ateş gibi) bir spinal enfeksiyonun daha göstergesidir. CRP ayrıca, klinik iyileşmeden sonra uzun süre yüksek kalabilen ESR'nin aksine, başarılı tedaviden sonra hızla normaleştiği için antimikrobiyal tedaviye yanıtın yararlı bir belirteçidir. WBC, CRP ve ESR ile karşılaştırıldığında daha az kullanışlı bir laboratuvar parametresidir, çünkü spinal enfeksiyonlu hastaların %55'e kadarında normaldir. Brusella serolojisi, bruselloza işaret eden belirti ve semptomların olduğu durumlarda, potansiyel bir kaynağa maruziyette veya endemik bölgelerde zorunludur. İnterferon-gama (IFN-) salınım testi, göçmenler, düşük sosyoekonomik durum ve endemik ülkeler gibi tüberküloz için risk faktörleri olan hastalarda da yapılmalıdır. Bu tahlil, yüksek (%95) negatif prediktif değeri nedeniyle aktif spinal tüberkülozu dışlamak için de yararlı olabilir (8).

Spinal enfeksiyonlu hastaların görüntüleme değerlendirmesi, omurga radyografilerini ve kontrast madde uygulamasıyla manyetik rezonans (MR) görüntülemeyi içermelidir. Spondilodiskitin tipik MR görüntüleme bulguları şunları içerir (8):

- *T1 ağırlıklı görüntülerde uç plaka tanımının kaybıyla birlikte hipointens vertebral cisimler ve disk,*
- *T2 ağırlıklı görüntülerde veya STIR görüntülerinde uç plaka tanımının kaybıyla birlikte hiperintens vertebral cisimler ve disk ve*
- *Spinal gövde ve diskin kontrast görüntüsü.*

Görüntüleme, enfeksiyonun yayılımını değerlendirmek ve bitişik veya atlanan lezyonları dışlamak için tüm omurgayı içermelidir. Teknesyum veya işaretli lökositlerle kemik sintigrafisi, düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle rutin olarak

endike değildir; galyum taramalarının bir rolü olabilir çünkü sonuç negatifse osteomyelit olası değildir. Kemik sintigrafisi için indiyum-111 etiketli (111In) biotin ve streptavidin gibi daha yeni izleyiciler yakın zamanda piyasaya sürülmüştür. Streptavidin, enflamasyon ve enfeksiyon bölgelerinde birikirken, 111In-biotin, streptavidin için yüksek bir yakınlığa sahiptir; spinal enfeksiyonlar için Streptavidin/111In-biotin taraması ile sırasıyla %94, %95 ve %94'lük bir duyarlılık, özgüllük ve tanısallık bildirilmiştir. Diğer tetkikler arasında, mantarın bakteriyel enfeksiyonlardan ayrılması için radyo-işaretleli antifungal izleyicilere ek olarak, canlı bakteri üremesi olan bölgelere yüksek bir yakınlığı olan teknesyum Tc-99m-ubiquicidin türevi peptit yer alır. Şu anda, Current Infectious Diseases of America (IDSA) kılavuzları, 18F-FDG-PET/CT'nin yalnızca MRG görüntülemenin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmasını önermektedir (9, 10).

Nispeten düşük bir duyarlılığa sahip olmakla birlikte, aerobik ve anaerobik bakteri elde mevcudiyeti kanıtlanmalıdır. Spinal enfeksiyonların yaklaşık %60'ında, ilgili patojen kan kültürlerinde tanımlanabilir. Özellikle tüberküloz maruziyeti şüphesi olduğunda veya görüntüleme bulgularını gösterdiğinde, Mycobacterium tuberculosis ve mantarlar için spesifik besiyerlerinde kültürler de istenmelidir. BT kılavuzluğunda perkütan iğne aspirasyon biyopsisi, omurilik basısı veya spinal kanal apsesi nedeniyle ilerleyici nörolojik semptomların olduğu vakalarda olduğu gibi acil cerrahi tedavi gerekmediği sürece, tanıyı doğrulamak ve sorumlu mikroorganizmayı izole etmek için çok önemlidir (11).

Ancak BT eşliğinde iğne biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sanıldığından daha düşüktür; yakın tarihli bir meta-analizde, spinal enfeksiyonların teşhisi için BT kılavuzluğunda perkütan iğne aspirasyon biyopsisi için %52.2'lik bir duyarlılık (%95 GA, 45.8-58.5) bildirilmiştir. Son çalışmalar, kombine MR ve BT görüntüleme ile ince iğne aspirasyonunda daha yüksek patojen saptama oranı bildirmiştir. Disk veya paraspinal yumuşak doku lezyonlarından aspirasyon yapılmalı ve örnekler mikrobiyoloji, histoloji ve ideal olarak nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) için gönderilmelidir (10).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi gibi NAAT, halihazırda antibiyotik almış hastalarda negatif aerobik ve anaerobik kültür vakalarında yararlıdır. NAAT testi bir Alishılmadık mikroorganizmalar veya Mycobacterium tuberculosis veya Coxiella burnetii gibi yavaş büyüyen bakteriler için de yararlıdır. Histopatoloji, özellikle kültürler negatif olduğunda faydalıdır. Histolojik kesitlerde lökositlerin varlığı bakteriyel enfeksiyonu, granülom oluşumları ise Mycobacterium Tuberculosis veya

Brucella gibi spesifik patojenleri gösterir. Vertebral osteomyelit için klinik semptomlar ve görüntüleme tipik olduğunda ve kan kültürleri Staphylococcus aureus gibi yaygın bir patojen için pozitif olduğunda, iğne biyopsisi gerekli değildir (12).

Biyopsiden önce antibiyotikleri kesmek yaygın bir uygulama olsa da son araştırmalar biyopsiden önceki antibiyotiklerin daha düşük kültür duyarlılığına yol açmadığını göstermiştir. Ek olarak, septisemi gibi kritik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi herhangi bir gecikme olmaksızın hemen başlamalıdır. İki ardışık iğne biyopsisinin negatif olduğu kan kültürlerinde, açık biyopsi önerilir. Doku örnekleme için açık biyopsi, %68 ila %93 arasında bir patojen saptama oranı sağlar (10-12).

### 6. Ayırıcı Tanı

Bazı durumlarda spinal enfeksiyonların semptomları diğer spinal patolojilerin semptomlarına çok benzer olabilir ve bu nedenle ayırıcı tanı garanti altına alınır. Özellikle ateşi olmayan yaşlı hastalarda yanlış tanı çok sıktır. Spinal enfeksiyonlar, spinal tümörler, spinal stenoz, herniye nükleus pulposus ve basit kas suşlarından ayırt edilmelidir. MR görüntüleme, her patolojinin görüntüleme bulguları benzersiz olduğundan, spinal stenozu ve herniye nükleus pulposusu enfeksiyondan ayırmada çok faydalıdır. Görüntüleme çalışmalarının yanı sıra, klinik değerlendirme de mekanik ağrıyı (nörolojik semptomlu veya semptomsuz) enfeksiyonlardan ayırt etmede yardımcı olabilir. Tipik mekanik sırt ağrısı ile omurga enfeksiyonuna bağlı ağrı arasında bazı ayırt edici özellikler vardır; kas burkulmasına bağlı mekanik bel ağrısı olan hastalarda, ağrı dik duruşla ve günlük aktivitelerle şiddetlenir; aksine spinal enfeksiyonlu hastalarda ağrı aktiviteden bağımsız olarak sabittir ve istirahatte ve gece şiddetlenebilir. Spinal tümörler ve enfeksiyonlar arasındaki ayırıcı tanı daha karmaşıktır. Klinik belirtiler, MR görüntüleme bulguları ve laboratuvar testleri çoğu zaman yetersizdir. Bu durumlarda biyopsi, bu iki durumu birbirinden ayırmanın tek güvenilir yöntemi olduğu için gereklidir (13).

### 7. Mikrobiyoloji

Omurilik enfeksiyonlarına neden olabilecek çok çeşitli bakteri olmasına rağmen, çoğu durumda bunlar enfeksiyonlara çoklu patojenler yerine tek bir mikroorganizma neden olur. Bu birkaç polimikrobiyal enfeksiyonda (vakaların <math><10\%</math>u), omurga genellikle bir bitişik yayılma yoluyla etkilenir. Hematojen spinal enfeksiyonlarda, vakaların yaklaşık %50'sinde enfeksiyon kaynağı belirlenebilir; bu en yaygın olarak genitoüriner sistemdir (%17), ardından endokardit (%12), deri ve yumuşak doku (%11), gastrointestinal (%5) ve solunum sistemidir (%2) (14).

Genel olarak, üç ana mikroorganizma grubu omurga enfeksiyonlarına neden olur, yani bakteriler (piyojenik enfeksiyonlar), mantarlar ve nadiren parazitler. Geçmişte, *Mycobacterium tuberculosis spinal* enfeksiyonların en yaygın nedeni olarak kabul edilirdi ve bazı çalışmalarda spinal enfeksiyonu olan hastaların %50'sinde tüberküloz bildirilir. Ancak son zamanlarda spinal enfeksiyonların mikrobiyolojisi değişti; şu anda çoğu omurga enfeksiyonu piyojeniktir ve belirli bölgelerde vakaların <%25'inde *Mycobacterium tuberculosis* izole edilmiştir. Tüm patojenler arasında *Staphylococcus aureus* en yaygın mikroorganizmadır ve tüm spinal enfeksiyonların %20 ila %84'ünden sorumludur, omurilik enfeksiyonlarının yaklaşık %5 ila %20'sine *Streptokok* ve *Enterokok* neden olur ve vakaların <%4'ünde anaerobik mikroorganizmalar. *Enterobakteri türleri* piyojenik enfeksiyonların %7 ila %33'ünde suçlu olarak kabul edilirler, bu grubun en yaygın mikroorganizması *Escherichia coli*'dir ve onu *Proteus* ve *Klebsiella* takip eder. Son mikroorganizmalar, özellikle diyabetik veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda idrar yolu veya mide-bağırsak enfeksiyonlarının yaygın nedenleridir. Aynı türden bir patojenin neden olduğu *Salmonelloz*, orak hücre hastalığı olan çocuklarda sıklıkla görülür (15).

*Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu vertebral osteomyelit intravenöz ilaç kullananlarda sık görülür, ancak *Staphylococcus aureus* bu hasta grubunda da en yaygın mikroorganizma olmaya devam etmektedir. Protez eklem replasmanlı hastalar gibi implantlı hastalarda, *Staphylococcus epidermidis spinal* enfeksiyonu riski daha yüksektir. *Staphylococcus viridans* gibi diğer koagülaz negatif *Staphylococci*, düşük virülansları nedeniyle düşük dereceli enfeksiyonlara neden olabilir. Mantar enfeksiyonları çok nadirdir ve çoğunlukla bir bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. Ortopedik enfeksiyonlara karışan başka bir mikroorganizma, daha önce *Propionibacterium Acnes* olarak bilinen *Cutibacterium Acnes*'dir. *Cutibacterium acnes*, gram-pozitif anaerobik-aerotolerant bir basildir ve deri foliküllerinde, göz mukozasında ve ağız boşluğunda veya gastrointestinal sistemin geri kalanında bulunduğu için normal insan florasının bir parçasıdır (14).

*Cutibacterium acnes*'in neden olduğu kemik enfeksiyonlarının yüzdesi %2 ila %18 arasında değişmektedir. Ortopedik enfeksiyonlarla ilişkisi tam olarak net değildir. Bunun nedenleri, geçmişte derideki normal varlığı nedeniyle bir kültür kontaminantı olarak kabul edilirken, bu patojenden kaynaklanan enfeksiyon çoğu durumda subklinik ve gecikmiştir. Bir yandan, özellikle omuz ameliyatlarında, postoperatif enfeksiyonlardaki nedensel rolüne işaret eden artan veriler var. Öte yandan, omurilik enfeksiyonlarında *Cutibacterium acnes* ile ilgili çok az veri vardır. İlginç bir şekilde, herniye disklerin disk materyalinde *Cutibacterium acnes* için pozitif kültürler bildiren



ve bu mikroorganizmanın disk herniasyonu gelişiminde rol oynadığını bildiren çalışmalar vardır (16).

Çocuklarda omurga enfeksiyonlarının mikrobiyolojisi ile ilgili küçük farklılıklar vardır. Bu yaş grubunda Staphylococcus aureus ve Streptococcus spp. en yaygın patojenlerdir, çocuklarda spondilodiskit veya diskit için başka bir yaygın izolat Kingella kingae'dir. Kingella kingae'nin çocuklarda osteoartiküler enfeksiyonlar için etiyolojik bir faktör olarak daha sık bildirilmesinin nedeni, artık bu patojenin daha kolay tespit edilebilmesidir. Bu gram-negatif organizmanın birçok vücut sıvısında izole edilmesi zor olsa da aerobik kan kültürü şişelerinin kullanımı veya PCR gibi NAAT testleri, bu bakterinin 6 aydan 4 yaşına kadar birçok enfeksiyona neden olarak tanımlanmasına yol açmaktadır (16).

Spinal enfeksiyonların insidansı için patojenler de coğrafi konuma göre değişir. Brucella enfeksiyonu, Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde oldukça yüksektir ve bruselloz hastalarının %6 ila %12'sinde omurga tutulmaktadır. Benzer şekilde Echinococcus kaynaklı omurga enfeksiyonları son derece nadir olmakla birlikte Güney Amerika, Orta Asya, Çin, Avustralya ve Afrika gibi sıcak iklime sahip ülkeler gibi endemik bölgelerde ara sıra görülebilmektedir (16).

### **8. Konservatif Tedavi Antibiyotikleri**

Spinal enfeksiyonlu hastalarda konservatif tedavinin amacı, enfeksiyonun eradikasyonu ve ağrının giderilmesi, spinal stabilitenin korunması ve nörolojik disfonksiyonun önlenmesidir. Vakaların yaklaşık %90'ında konservatif tedavi bu hedeflere ulaşmada başarılıdır. Konservatif tedavi, uygun antibiyotik tedavisi, ağrı kesici ilaçlar, omurilik immobilizasyonu ve fizik tedaviyi içerir. Yatak istirahati, özellikle ilk dönemde, ağrının giderilmesi ve omurga deformitesinin önlenmesi bağlamında genellikle tavsiye edilir. Genellikle, bu süre yaklaşık bir ila iki hafta veya ağrı düzeline kadar sürmelidir. Bu süreden sonra spinal korse ile ambulasyon önerilir. Enfeksiyonun önemli ölçüde yayıldığı ve anterior spinal kolonun büyük bir bölümünü etkilediği nadir durumlarda, altı haftaya kadar daha uzun bir yatak istirahati gerekli olabilir (17).

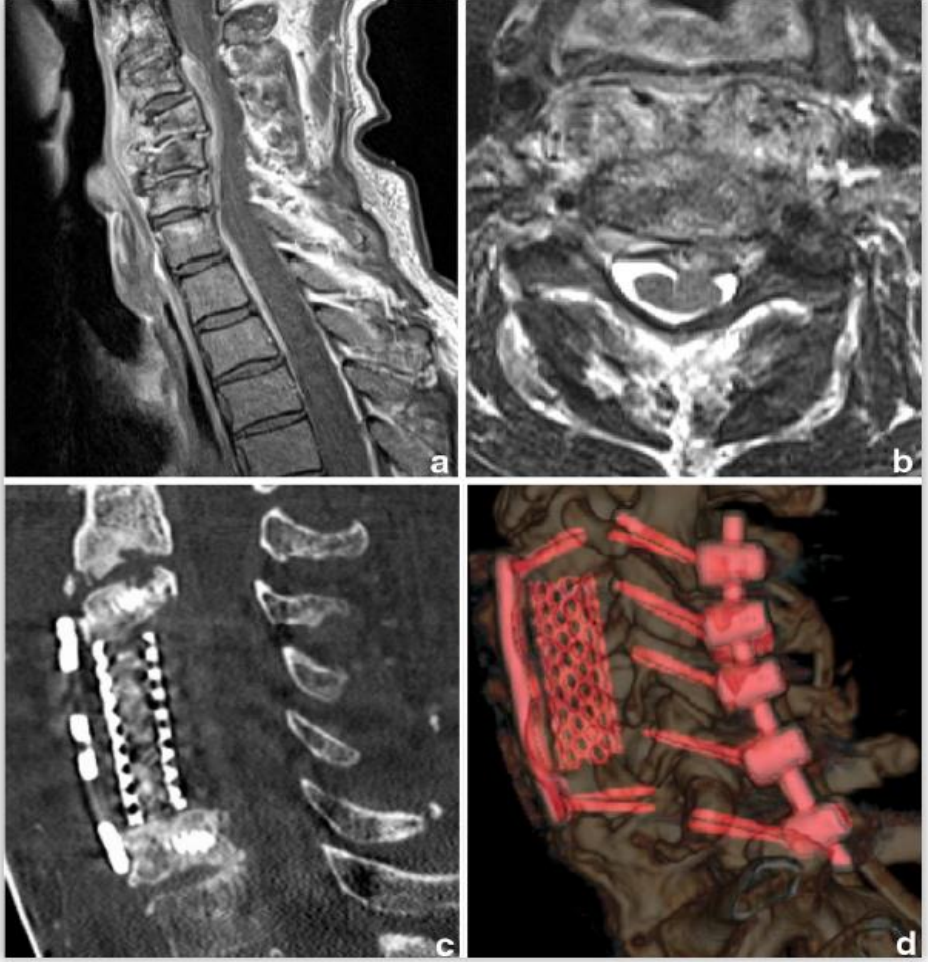
Bununla birlikte, uzun bir immobilizasyon süresi, özellikle basınç ülserleri, pulmoner emboli veya solunum yolu enfeksiyonları gibi bazı komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan yaşlı hastalarda artan morbidite ile ilişkilidir. Servikal omurga enfeksiyonlarında, boyunluk veya aşırı kemik yıkımı olan daha ileri vakalarda halo-yelek ile immobilizasyon sağlanabilir. Torasik omurgada, omurganın kifotik



deformitesini önleyebilecek bir uzatma ateli önerilir. Buna göre, torakolomber veya lomber omurga söz konusu olduğunda alt torakolomber veya lumbosakral korse endikedir (18).

Konservatif tedavideki yüksek başarı oranına rağmen, spinal kolonda progresif harabiyeti gösteren görüntüleme kanıtları olan veya progresif nörolojik defisitleri olan hastalarda konservatif tedavi kesilmeli ve cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Benzer şekilde, yaklaşık altı haftalık bir başlangıç konservatif tedavi periyodundan sonra klinik iyileşme sağlanamazsa cerrahi tedavi de düşünülmelidir. Antibiyotik tedavisine, sorumlu patojenin izolasyonundan sonra hastanın durumu kötüleşiyorsa başlanması arzu edilir (18).

Spinal enfeksiyonlar için çok çeşitli antibiyotikler vardır. Kritik hastalarda veya kültürler negatif olduğunda, üçüncü kuşak sefalosporin veya florokinolonlar artı klindamisin veya vankomisin içeren ikili ajan ampirik tedavi önerilir. Etken patojen izolasyonuna kadar ampirik tedavi, geniş bir potansiyel patojen yelpazesini kapsayacak şekilde klindamisin/vankomisin/flukloksasilin + sefepim/siprofloksasin/seftriakson içermelidir. Daha sonra, antibiyotik tedavisi kültür sonuçlarına göre değiştirilmelidir. Metisiline duyarlı bir *Staphylococcus* izole edildiğinde anti-stafilokokkal penisilin veya birinci kuşak sefalosporin önerilen antibiyotik rejimidir. Aksi takdirde, *Staphylococcus aureus* patojenlerinde yaygın olan metisiline dirençli bir mikroorganizma tanımlandığında, vankomisin veya teikoplanin gibi bir glukopeptid antibiyotik endikedir. Alternatif ajanlar arasında kinupristin-dalfopristin veya linezolid yer alır. *Streptococcus* spp. belirlenirse, penisilin G önerilen antibiyotik ajandır. Gram-negatif mikroorganizmalarda ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin veya kinolon verilebilirken, anaerobik patojenlerde metronidazol veya klindamisin önerilir (17-19).



**Şekil 1:** Erkek hasta, 61 yaşında, sol ayak bileği ekleminde septik artrit şikâyeti, kronik alkol bağımlılığı, 2 haftadır sol üst ekstremitede abdüksiyonda (3/5) zayıflık ile başvuran. Laboratuvar sonuçları inflamatuvar parametrelerde artış gösteriyor (CRP: 5,0 mg/dl, lökositler: 13,0). Kan kültürlerinde *Staphylococcus aureus* saptanıyor ve Amoxicillin 2,2 g 3x başlandı. Görüntüleme, intraspinal ve prevertebral apse ile servikal omurganın kifotik deformitesinin eşlik ettiği bir spondilodiskit C4/5 ve C5/6'yı gösteriyor. (resim a ve b) A (1) anterior plaklama C3-6 ile korpektomi ve vertebral cisim replasmanı (resim c) artı (2) dorsal stabilizasyon C3-7 gerçekleştirildi. (resim d) İntraoperatif biyopsi *Staph'*ı doğrular. *aureus*, İmipenem + Fosfomisin tedavisine devam edilir ve inflamatuvar parametreler azalır.

Spinal tüberküloz için önerilen rejim, antibiyotik direnci riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu göz önüne alındığında, çoklu ajanları içerir. Önerilen dört ajanlı rejim izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamidi içerir. Brucella'nın neden olduğu spinal enfeksiyonlar için doksisisiklin ve streptomisin (veya gentamisin) ile ikili ajan antibiyotik tedavisi önerilir. Nadir mantar enfeksiyonu vakalarında, azol veya amfoterisin B ile uzun süreli bir tedavi uygulanmalıdır. Antibiyotik ajanlarla ilgili genel tavsiyelere rağmen, her durumda antibiyotik rejiminin, izole edilen patojenlerin belirli antibiyotik ajanlara karşı kültürlerine ve duyarlılıklarına göre bireyselleştirilmesi gerektiğine dikkat edilmelidir. Spinal enfeksiyonlar için antimikrobiyal tedavinin optimal süresi oldukça tartışmalıdır. Çok çeşitli öneriler vardır, çoğu yazar dört ila altı haftalık bir süre önerirken, diğerleri üç aya kadar daha uzun bir süre önerir. Piyojenik spondilitli 359 hastayı içeren yeni randomize kontrollü bir çalışmada yazarlar, altı haftalık bir antibiyotik tedavisinin 12 haftalık bir tedaviye benzer şekilde başarılı ve güvenli olduğu sonucuna varmışlardır (20).

Bu çalışmada 176 hasta altı haftalık antibiyotik grubuna, 175 hasta ise 12 haftalık gruba ayrıldı. Her iki grupta da hastaların yaklaşık %90'ı başarıyla tedavi edilmiş ve klinik olarak iyileşmiştir. Advers olaylar benzer bulunmuş, mortalite insidansı altı haftalık grup için %8'e karşı 12 haftalık grup için %7, ilaç intoleransı %7'ye karşı %5 ve nörolojik komplikasyonlar hastaların %4'üne karşı %2'sinde meydana geldi. Antibiyotik tedavisi, semptomların ortadan kalkmasıyla birlikte klinik iyileşme görüldüğünde ve inflamatuvar belirteçler normale döndüğünde kesilebilir. Ancak Brucella veya Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu omurga enfeksiyonlarında daha uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir. Kesin optimal süre net olmamakla birlikte, Brucella enfeksiyonu olan hastalara üç ila altı ay ve spinal tüberkülozu olan hastalara daha uzun süre antibiyotik verilmelidir (20).

İlk iki ila dört hafta boyunca intravenöz antibiyotik uygulaması önerilir, ancak dört haftadan kısa bir süre içinde oral antibiyotiklere geçişin etkililiğine ilişkin çelişkili veriler vardır. Florokinolonlar gibi yüksek biyoyararlanıma sahip oral antibiyotikler intravenöz tedaviden daha güvenli bir geçiş sağlarken, beta-laktam antibiyotikler gibi daha düşük biyoyararlanıma sahip diğer ajanların intravenöz tedaviyi takiben tek başına oral antibiyotik olarak kullanılması önerilmez. Son çalışmalar, oral antibiyotiklere erken geçişin, uzun süreli intravenöz antibiyotiklere benzer sonuçlara sahip olduğunu ileri sürmüştür. Büyük, çok merkezli, randomize bir çalışma (OVIVA çalışması), spondilodiskit hastaları da

dahil olmak üzere osteomyelit tedavisi için altı haftalık intravenöz antibiyotikleri altı haftalık oral antibiyotiklerle karşılaştırdı. Bu çalışmadaki birincil son nokta, bir yılda kesin tedavi başarısızlığıydı. Yazarlar, oral tedavi ile aşağılık olmama durumu olduğunu bulmuşlardır (21).

### 9. Cerrahi Tedavi

Cerrahi endikasyonlar, semptomlarda düzelme olmadan konservatif tedavinin başarısızlığı, septik durum, spinal instabilite, spinal kanal apseleri, paravertebral apse >2,5 cm ve ilerleyici nörolojik defisitlerle birlikte omurilik veya sinir kökü basısını. Kifoz veya skolyoz gibi omurga deformitesi, çoğu durumda cerrahi olarak ele alınması gereken bir omurga enfeksiyonunun nihai sonucu olabilir. Çoğu vakada cerrahi tedavi gerekmesede omurga enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %50'si bir çeşit ameliyat geçirecektir (22).

Genellikle, yeterli cerrahi debridman ve dekompresyon sadece önden uygulanabilir. Çünkü çoğu durumda spinal gövdeler ve diskler etkilenir. Çoğu durumda, cerrahi debridman spinal instabiliteye neden olur, bu nedenle kemik grefti (otogreft veya allogreft) veya spinal enstrümantasyon ile ek bir stabilizasyon prosedürü gerekir. Ayrıca, bazı vakalarda sadece anterior füzyon yeterli değildir ve özellikle çok segmentli tutulumda, ek posterior stabilizasyon ile kombine bir anterior-posterior yaklaşım gerekebilir. Otogreft, yüksek konsolidasyon oranları nedeniyle füzyon için ideal olsalar da donör saha morbiditesi ile ilişkilidirler (23).

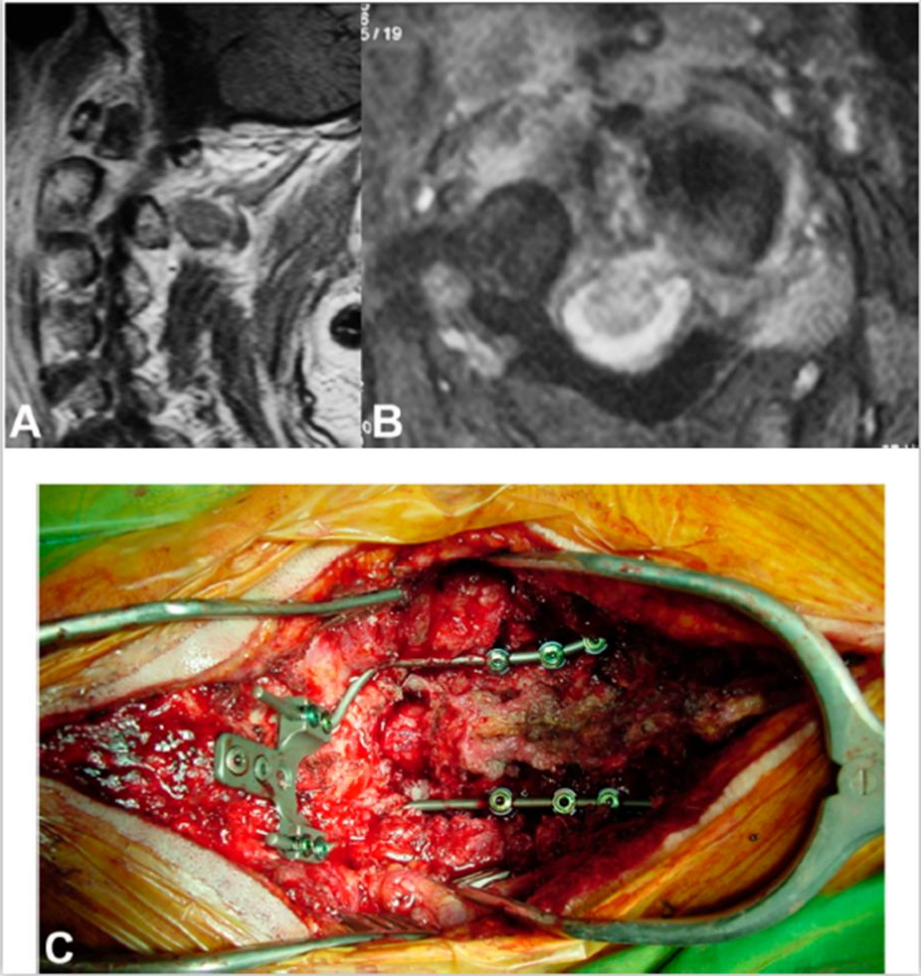
Titanyum kafesler ve enine vidalar ve çubuklar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, implantların bakteriyel kolonizasyon riski nedeniyle, enfekte bir ortamda enstrümantasyon konusu hala tartışmalıdır. Staphylococcus, kalın biyofilm oluşturan donanımları kolonize edebilir. Gözenek olmaması nedeniyle titanyum üzerinde sınırlı biyofilm oluşumu olduğu, bu nedenle bu gibi durumlarda tercih edilen bir malzeme olduğu ve titanyum kafeslerin olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Debridman sırasında spinal enstrümantasyon için ön koşullar, kapsamlı debridman ve eşlik eden antibiyotik tedavisini içerir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın yazarları, debridman sırasında füzyon ve enstrümantasyonla tedavi edilen spinal enfeksiyonlu hastalarda %0 nüks oranı bildirmiştir. Ancak bu, dokuz hastadan oluşan küçük bir vaka serisiydi ve hastalar 12 aya kadar uzun süreli postoperatif antibiyotik tedavisi aldı (24).

Postoperatif spinal enfeksiyonları ve enfekte implantları olan hastalarda sıklıkla irigasyon gerekir ve implant çıkarma ile debridman. Tedavi yönetimi, postoperatif enfeksiyonun kronikliğine bağlı olarak değişir. Mevcut spinal enstrümantasyonu olan erken enfeksiyonlu hastalarda (üç aydan az), enfekte bir yatakta spinal destabilizasyonu önlemek için enstrümantasyonun çıkarılması önerilmez. Gevşek kemik greftlerinin ameliyat sırasında debride edilmesi gerekse de doğal kemiğe yapışık stabil greftler yerinde bırakılmalıdır. Geç postoperatif enfeksiyonların genellikle implantın çıkarılmasıyla tedavi edilmesi önerilir. İlk olarak, katı füzyonun sağlandığı göz önüne alındığında, spinal ankraj noktaları veya doğrudan çubukların altındaki bölge gibi alanlara enstrümantasyon çıkarılmadan nispeten erişilemez olduğundan tam bir debridman mümkün değildir. Ayrıca geç postoperatif enfeksiyonlara koagülaz negatif Staphylococci veya Cutibacterium acnes gibi genellikle biyofilm oluşturan mikroorganizmalar neden olur (23).

*Di Silvestre ve arkadaşları* gecikmiş spinal enfeksiyonların debridmanı sırasında enstrümantasyonun tutulmasının, %50 kalıcı enfeksiyon olasılığına yol açabileceğini bulmuştur (25). Bununla birlikte, kemik füzyonunun meydana gelip gelmediğini değerlendirmek her zaman kolay değildir, bu nedenle, biyofilm ortadan kaldırmanın yararı, fiksasyonu kaldırarak omurgayı istikrarsızlaştırma riskine karşı tartılmalıdır. Ayrıca, uzun füzyonlu kronik vakalarda, füzyon kütesinin kırılma veya implantın çıkarılması sırasında hizalanmanın kaybolma riski vardır. Kemik füzyonu sağlanamazsa, postoperatif enfeksiyon oranını artırmadan kemik füzyonu için kemik greftleri (otogreft veya allogreft) kullanılabilir (25).

Postoperatif spinal enfeksiyonları ve enfekte implantları olan hastalarda sıklıkla irigasyon gerekir ve implant çıkarma ile debridman. Tedavi yönetimi, postoperatif enfeksiyonun kronikliğine bağlı olarak değişir. Mevcut spinal enstrümantasyonu olan erken enfeksiyonlu hastalarda (üç aydan az), enfekte bir yatakta spinal destabilizasyonu önlemek için enstrümantasyonun çıkarılması önerilmez. Gevşek kemik greftlerinin ameliyat sırasında debride edilmesi gerekse de doğal kemiğe yapışık stabil greftler yerinde bırakılmalıdır. Geç postoperatif enfeksiyonların genellikle implantın çıkarılmasıyla tedavi edilmesi önerilir. İlk olarak, katı füzyon sağlandığı göz önüne alındığında, spinal ankraj noktaları veya doğrudan çubukların altındaki bölge gibi alanlara enstrümantasyon çıkarılmadan nispeten erişilemez olduğundan tam bir debridman mümkün değildir (26).





C1-C2 MRSA spondiliti ve epidural apse formasyonu olan 70 yaşında erkek hasta. (A) Sagittal ve (B) eksenel MR görüntülemesinde C1-C2'de erozyon, odontoid çıkıntıda yıkım ve epidural apse oluşumu görülüyor. İlerleyici nörolojik defisit (tetrapleji) nedeniyle (C) antero-posterior dekompresyon ve kraniyoservikal füzyon ve ardından 6 aylık bir antibiyotik rejimi ile tedavi edildi.

### Sonuç

Spinal enfeksiyonlu hastaların tanısal yaklaşımı, kan tahlili, kan veya BT kılavuzluğunda iğne kültürleri ve histoloji ve radyografiler ve MR görüntüleme ile görüntüleme değerlendirmesini içermelidir. Tanı algoritması, enfeksiyonun

doğrulanmasına ek olarak her zaman enfeksiyonun kaynağını belirlemeyi ve mikrobiyolojik bir teşhis koymayı amaçlamalıdır. Hastaların nörolojik olarak sağlam olması ve ciddi enfeksiyon belirtileri olmaması koşuluyla, birçok yazar, kültür duyarlılığını optimize etmek için daha önce ampirik olarak uygulandıysa antibiyotiklerin verilmemesini önermektedir. Bununla birlikte, ampirik antibiyotikler, sepsis ile başvuran hastalarda derhal başlanmalı ve kültürler için alıkonulmamalıdır.

Erken evrelerde teşhis edilen omurilik enfeksiyonu olan çoğu hasta, antibiyotikler, yatak istirahati ve omurilik parantezleri ile başarılı bir şekilde konservatif olarak tedavi edilebilir; yaygın olarak kullanılan bir ampirik antibiyotik rejimi, MRSA ve Gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefepim gibi) veya bir florokinolon içerir, ancak benzer kapsama sahip diğer antibiyotik rejimleri de kullanılabilir. Büyük veya bekleyen instabilite, progresif nörolojik defisit, konservatif tedavinin başarısızlığı, spinal apse oluşumu, sepsise işaret eden ciddi semptomlar ve önceki konservatif tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi gerekir.

Spinal enfeksiyonlu hastaların seri nörolojik muayene ve görüntüleme çalışmaları ile yakın takibi gereklidir. Tedavinin ana hedefleri ve genel tedavi protokolleri zaman içinde değişmemiş olsa da antibiyotik tedavisi ve spinal stabilizasyon teknikleri önemli ölçüde gelişmiş ve gelişmiştir. Titanyum implantlar, daha az biyofilm oluşumuyla sonuçlanan olumlu özelliklerinden dolayı, debridmanı takiben stabilizasyon için şu anda en uygun donanımdır.

## Kaynakça

1. Yokota H, Tali ET. Spinal Infections. *Neuroimaging Clin N Am.* 2023 Feb;33(1):167-183. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.015. PMID: 36404042.
2. Balcescu C, Odeh K, Rosinski A, Nudelman B, Schlauch A, Shah I, Ungurean V Jr, Prasad P, Leasure J, Stepansky F, Piple A, Kondrashov D. Pyogenic spinal infections warrant a total spine MRI. *J Bone Jt Infect.* 2023 Jan 3;8(1):1-9. doi: 10.5194/jbji-8-1-2023. PMID: 36687464; PMCID: PMC9850241.
3. Ceroni D, Chargui M, De Marco G, Steiger C, Dayer R. Better Comprehension of Primary Pyogenic Spinal Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2023 Jan 1;42(1):e39-e40. doi: 10.1097/INF.0000000000003745. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36476538.
4. Li G, Ma W, Bai J. Extensive spinal epidural abscess. *Asian J Surg.* 2023 Jun;46(6):2597-2598. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.128. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36641273.
5. Schatlo B, Shiban E. Pyogenic Spinal Infection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2023 Jan;84(1):2. doi: 10.1055/s-0042-1749352. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35878618.
6. Sasaki M, Kishima H. [Treatment for Pyogenic Spondylodiscitis and Spinal Epidural Abscess]. *No Shinkei Geka.* 2022 Sep;50(5):977-986. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204657. PMID: 36128813.
7. Park J, Han S, Jeon Y, Hong JY. Spinal epidural abscess as predicting factor for the necessity of early surgical intervention in patients with pyogenic spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Jul 18;24(1):586. doi: 10.1186/s12891-023-06703-4. PMID: 37464374; PMCID: PMC10355007.
8. Jeon S, Yu D, Bae SW, Kim SW, Jeon I. Analysis of Clinical Factors Associated with Medical Burden and Functional Status in Pyogenic Spine Infection. *J Clin Med.* 2023 Mar 28;12(7):2551. doi: 10.3390/jcm12072551. PMID: 37048635; PMCID: PMC10095451.
9. Hunter S, Ou C, Baker JF. Early Reduction in C-Reactive Protein Following Treatment for Spinal Epidural Abscess: A Potential Treatment



- Guide. *Global Spine J.* 2023 Feb 18;21925682221139801. doi: 10.1177/21925682221139801. Epub ahead of print. PMID: 36802919.
10. Zheng R, Guan B, Fan Y, Fu R, Yao L, Wang W, Li G, Chen L, Zhou H, Feng S. A critical appraisal of clinical practice guidelines for management of four common complications after spinal cord injury. *Spine J.* 2023 Jun;23(6):888-899. doi: 10.1016/j.spinee.2022.12.001. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521679.
  11. Lacasse M, Derolez S, Bonnet E, Amelot A, Bouyer B, Carlier R, Coiffier G, Cottier JP, Dinh A, Maldonado I, Paycha F, Ziza JM, Bemmerl P, Bernard L; Review group. 2022 SPILF - Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of disco-vertebral infection in adults. *Infect Dis Now.* 2023 Apr;53(3):104647. doi: 10.1016/j.idnow.2023.01.007. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36690329.
  12. Cherkalin D, Koushik SS, Dua S, Rahman S, Edmonds T, Gritsenko K, Shaparin N. A Comprehensive Review of Spinal Cord Stimulator Infections. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Dec;26(12):877-882. doi: 10.1007/s11916-022-01090-2. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36454429.
  13. Takeshima Y, Nakase H. [Surgical Site Infection in Spine and Spinal Cord Surgery]. *No Shinkei Geka.* 2022 Sep;50(5):1044-1052. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204664. PMID: 36128820.
  14. Kreuzträger M, Lübstorff T, Ekkernkamp A, Blex C, Schwab JM, Kopp MA, Auhuber T, Wüstner G, Liebscher T. Spinal infection with intraspinal abscess or empyema and acute myelopathy: comparative analysis of diagnostics, therapy, complications and outcome in primary care. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022 Dec;48(6):4745-4754. doi: 10.1007/s00068-022-02001-1. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657387; PMCID: PMC9712376.
  15. Braun S, Diaremes P, Schönnagel L, Caffard T, Brenneis M, Meurer A. Spondylodiszitis [Spondylodiscitis]. *Orthopädie (Heidelb).* 2023 Aug;52(8):677-690. German. doi: 10.1007/s00132-023-04403-4. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37428228.
  16. Edmiston CE Jr, Leaper DJ, Chitnis AS, Holy CE, Chen BP. Risk and economic burden of surgical site infection following spinal fusion in

- adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023 Jan;44(1):88-95. doi: 10.1017/ice.2022.32. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35322778.
17. MacKay K, McCaughey EJ, Fullerton N, Purcell M. Spinal cord injury as a result of *Staphylococcus aureus* pyogenic spinal infection complicating infected atopic eczema: two case reports. *Spinal Cord Ser Cases.* 2023 Aug 14;9(1):43. doi: 10.1038/s41394-023-00599-x. PMID: 37580317; PMCID: PMC10425448.
  18. Kavak G, Kırçıl C, Pelgur H, Topçu E, Yanmaz Erdoğan E, Ayabakan T, Acaroglu ER. Implementing an infection control checklist May not be effective in reducing the incidence of surgical site infections in spinal surgery. *J Infect Prev.* 2022 Nov;23(6):269-277. doi: 10.1177/17571774221127620. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36277857; PMCID: PMC9583439.
  19. Satyadev N, Moore C, Khunkhun SK, Aggarwal K, Osman M, Protas M, Abi-Aad K, Goulart CR, Rai SS, Galgano MA. Intramedullary Spinal Cord Abscess Management: Case Series, Operative Video, and Systematic Review. *World Neurosurg.* 2023 Jun;174:205-212.e6. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.013. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36898628.
  20. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debard A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015 Mar 7;385(9971):875-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61233-2. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25468170.
  21. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31;380(5):425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926. PMID: 30699315; PMCID: PMC6522347.
  22. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for

- Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926. PMID: 30699315; PMCID: PMC6522347.
23. Tsitsopoulos PP. Surgical treatment of cervical epidural abscess in the very elderly. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Apr;165(4):883-884. doi: 10.1007/s00701-023-05523-8. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36764961.
  24. Scheyerer MJ, Herren C, Kühne C, Neufang J, Pieroh P, von der Höh NH. Surgical Treatment Strategies for Pyogenic Spondylodiscitis of the Thoracolumbar Spine. *Z Orthop Unfall*. 2022 Dec;160(6):621-628. English, German. doi: 10.1055/a-1527-7939. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34461670.
  25. Di Silvestre M, Bakaloudis G, Lolli F, Giacomini S. Late-developing infection following posterior fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2011 May;20 Suppl 1(Suppl 1):S121-7. doi: 10.1007/s00586-011-1754-1. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21505809; PMCID: PMC3087047.
  26. Talia AJ, Wong ML, Lau HC, Kaye AH. Safety of instrumentation and fusion at the time of surgical debridement for spinal infection. *J Clin Neurosci*. 2015 Jul;22(7):1111-6. doi: 10.1016/j.jocn.2014.12.028. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25911501.

# ***BÖLÜM 5***

## HER YÖNÜYLE KOKLEAR İMPLANT CERRAHİSİ

**Ata Alperen Erşahan**

*İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi*

**ORCID ID: 0000-0003-1244-1236**

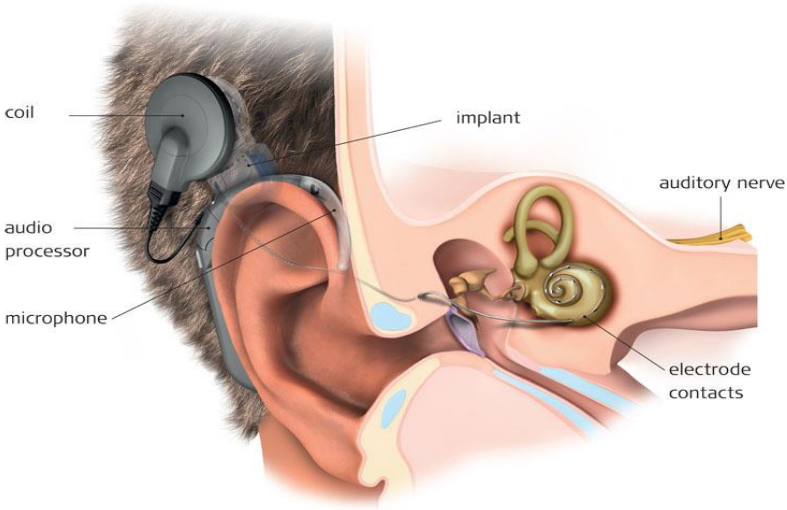
### **Giriş**

Koklearimplantleri ve çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan ve konvansiyonel işitme cihazlarından çok az fayda gören veya hiç fayda görmeyen hastalara cerrahi yolla yerleştirilen üstün teknoloji ürünü elektronik bir protezdir. Koklearimplantlar işitme rehabilitasyonunda uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadırlar. Son yıllarda yenidoğan işitme tarama testlerinin yaygınlaşması ve etkinliklerinin artması koklearimplant uygulanma yaşında düşüşe ve hastaların koklearimplanttan aldığı verimin en üst seviyeye çıkmasına yardımcı olmaktadır.

### **Koklear İmplantın Genel Bakış ve Tarihçesi**

Bir koklearimplant temel olarak bir adet kulak arkasına takılan mikrofonla sahip ses işlemcisi, iletici bobini ve dış parçalar ile bir mıknatısla iletişim halinde olan kafa derisi altındaki bir alıcıdan oluşur. Ses işlemcisi tarafından toplanan çevresel sesler iletici bobin tarafından alıcıya gönderilir. Burada alıcının görevi kendisine gelen uyarıları elektriksel kodlara dönüştürerek iç kulakta bulunan elektrotlara iletmektir. İç kulağa gelen impulslar aksiyon potansiyeline dönüşerek direkt işitme sinirini uyarır ve işitsel bilgi halinde beyine iletilir. Böylece iç

kulaktaki hasarlı kısım ekarte edilerek uyarı direkt işitme sinirine verilmiş olur. Ana yapıların tümü implant modellerinde ortaktır fakat bilgiyi işleme, alıcısına iletme, elektrotları uyarma metodları ve elektrot dizaynları marka ve modelde değişiklik gösterebilir (1).



**Çizim 1:** Koklearimplant genel görünüm

(<http://cochlearimplant.co.uk/cochlearimplants.html> adresinden alınmıştır)

Koklearimplantın tarihçesi 1751 yılında Benjamin Franklin'in elektriksel uyarımın işitme engelli bireylerde işitme duyuları üretebileceğini öne sürmesine kadar uzanır. Daha sonra Alessandro Volta her iki kulağına metal çubuklar sokarak bunları 50 volt akıma bağladı. Bu esnadakafasının etrafında bir patlama sesi ve yemeğin kaynamasına yakın bir ses duyduğunu ileten Volta işitme sisteminin elektrik akımı ile uyarılabileceğini ilk ortaya koyan kişidir (2). Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında bu konuya ilgi arttı. Politzer, bir dizi kulak çınlaması vakasını elektrik stimülasyonu ile tedavi etti. 1930'da Wever ve Bray, akustik stimülasyonun bir sonucu olarak kokleada elektrik potansiyelinin ortaya çıktığını keşfettiler. Kokleanın akustik enerjiden elektrik enerjisine bir dönüştürücü görevi gördüğüne dair önemli teorileri, doğrudan sekizinci sinir stimülasyonu yoluyla yapay işitmenin uygulanabilirliğinin yolunu açtı. Yaklaşık aynı zaman diliminde, birkaç radyo mühendisi, kulağın yakınına uygulanan elektrotlardan alternatif bir akım geçirerek tonların üretilebileceğini keşfetti.

Stevens, 1937'de bir elektrottan cilt yüzeyine işitilebilir frekans aralığında alternatif bir elektrik akımı geçirerek buna "elektrofonik" etki adını verdi ve tonlar üretti. Elektrot ve cilt yüzeyi daha sonra bir kondansatör mikrofonun iki plakası gibi davrandı, ortaya çıkan titreşim hava ve kemik iletimi yoluyla kokleaya iletilerek işitsel duyuma neden oldu. Ancak elektrofonik işitme, normal veya normale yakın bir koklea gerektirdiğinden, işitme engelliler için pratik bir anlamı bulunamadı. 1934'te Andreef, Gersuni ve Volokhov, bir elektrod yardımıyla yuvarlak penceresi uyarılan hastaların çeşitli işitsel uyarılar duyduklarını gösteren çalışma sonuçlarını yayınladılar (3). Daha sonra Jones, Stevens ve Lurie (1940) dokuz denekte tuzlu suya batırılmış bir top pamuk elektrotun yuvarlak pencereye yerleştirilmesiyle ilgili benzer sonuçlar bildirdiler (4). İşitme sinirinin elektrikle uyarılması esas olarak ilk 1950'lerde Fransız Djourno ve Eyries işitme kaybı fazla olan kronik otitli bir hastanın kokleasına cerrahi girişimle elektrot yerleştirerek işitme duyumu sağlamayı başardılar. Cerrahiden sonra hastaya primitif sinyal jeneratörü bağlanmış ve hasta kriket ya da rulet çark sesine benzer sesler duyduğunu söyledi. Fakatuzun süreli çalışmalarda, deneklerin hiçbiri konuşma yeteneğini geliştirmedii.1960'larda House, Los Angeles'ta hastalarda elektriksel stimülasyon çalışmalarına başladı ve 1961'de iki denekte skala timpaniye tek bir altın elektrot yerleştirdi. Aynı yıl içerisinde çok elektrotlu bir sistem yerleştirilen hastalarının birinde sistem 2 hafta süreyle kullanıldı ancak olası bir alerjik reaksiyon meydana geldiğinde çıkarıldı (5). 1964 yılında Simmons ve ark. tekrarlayan posterior fossa tümörü nedeniyle ameliyat olmakta olan 18 yaşındaki bir erkekte işitme sinirinin bipolarstimülasyonunu gerçekleştirdi. Hasta 20 ve 900 atım/s arasında ayırım yapabildi. İlerleyen yıllarda bazı önemli hayvan çalışmaları yapıldı ve Michelson (1968)hayvan çalışmalarından intrakoklear elektrotların uzun süreli işlevini ve güvenliğini doğruladı (6). House 1973 yılında kullanılabilen ilk implantı geliştirdi ve 1000'den fazla hastada kullandı. Bu implant tek elektrotlu, tek kanallı bir cihazdı. Yuvarlak pencere yoluyla skala timpaniye yerleştirildi. Bu implantın yerleştirildiği okul öncesi yaştaki ilk hasta 1984 yılında implantlandı (7).İlk implant tek elektrotlu olması sebebiyle sözcüklerin anlamlandırılması kısmında eksik kalmıştır (8).

İlk uluslararası Koklearİmplant Konferansı 1977'de House tarafından düzenlendi ve ABD dışından on cerrah, odyolog ve mühendis ekibi davet edildi (9).

Avustralyalı bilim insanı Graham Clark'ın çalışmaları koklear implantın günümüzde hızlı bir şekilde gelişmesine vesile oldu. Clark multi kanallı implant modelini tasarladı ve başarıyla uyguladı ve mobil olmayan koklear implantı bir radyo büyüklüğünde taşınabilir bir boyuta getirdi.

Günümüzde ise implantların kanal sayıları 24'e kadar çıktı. 2000 yılında yapılan çalışmalar ve güvenilirlik testleri neticesinde 12 aydan büyük çocuklar için koklear implant takılması onayı alındı (10). Ülkemizde ise ilk koklear implant Dr. Bekir Altay tarafından Anadolu Üniversitesi'nde 1987 yılında uygulandı. O tarihten ülkemizde de itibaren giderek gelişen ve yaygınlaşan koklear implant cerrahisi bugün itibarıyla 502'den fazla merkezde başarıyla uygulanmaktadır.

### **Koklear implant Endikasyonları ve Medikal Hasta Değerlendirmesi**

Bir koklear implant adayı hastanın değerlendirilmesi öncelikle detaylı bir anamnez ile başlamalıdır. Hastanın hikayesinde mutlaka işitme kaybının başladığı dönem ve ilerleyişi, daha önceden geçirilmiş kulak ameliyatları veya kulak enfeksiyonlarının varlığı, eşlik eden ek hastalıkları detaylı olarak sorgulanmalıdır.

İşitme kayıpları dil gelişimine göre 3 başlık altında incelenebilir. Bunlar prelingual işitme kayıpları, perilingual işitme kayıpları ve postlingual işitme kayıplarıdır. Prelingual kayıplar; 0- 2 yaş arasında olan sürede dilin karakteristik özelliklerini öğrenmeden oluşan işitme kayıplarıdır. Yenidoğan işitme tarama programları sayesinde prelingual kayıplar erken dönemde saptanabilmektedir. Perilingual kayıplar; konuşma ve dil öğrenme döneminde, 2- 6 yaş arasında ortaya çıkan işitme kayıplarıdır. Postlingual işitme kayıpları ise doğumda normal işitmeye sahip olan, konuşma ve dil gelişimi normal olan bir bireyde 6 yaşından sonra oluşan işitme kayıplarıdır. Bu hastalarda konuşma ve dil gelişimi büyük oranda tamamlandığından koklear implantasyondan en fazla fayda gören grup bu gruptur (11).

İşitme kayıpları ayrıca genetik ve genetik olmayan şeklinde de ikiye ayrılmaktadır. Genetik işitme kayıpları sendromik ve non-sendromik olarak ikiye ayrılır. Akdeniz ülkelerinde ve ülkemizde kalıtsal işitme kaybına neden olan mutasyonların yaklaşık %30-50'sini Cx26 mutasyonları oluşturmaktadır. Bu mutasyona sahip bireyler de koklear implant cerrahisinden yüksek oranda fayda görmektedirler.



Hastanın implantlanma öncesi denge ile ilgili problemlerinin olması (yürümede gecikme, karanlıkta dengesizlik vb) ameliyat sonrası denge problemlerinde artış görülebileceğinden önem teşkil etmektedir.

İmplant adayı bir hastaya eşlik eden mentalretardasyon, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, serebralpalsi, görme bozukluğu gibi ek patolojiler hastanın implant sonrası işitme rehabilitasyon başarısını etkileyebilmektedir. Bu durum sendromik işitme kayıplarında da rehabilitasyonu zorlaştıran bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır.

Medikal değerlendirmenin sonraki basamağı detaylı bir radyolojik incelemidir. Hastaların radyolojik değerlendirmesi yüksek çözünürlüklü BT ve MR ile yapılmaktadır. Burada bakılması gereken en önemli yapılar kullanılacak olan elektrod zincirini taşıyabilecek bir koklea ve intakt bir koklear sinirin varlığıdır. Yine vestibüler yapılar ve vestibüleraquaduktus mutlaka incelenmelidir.

Ülkemizde sağlık uygulama tebliği (SUT) gereğince koklearimplant takılacak olan bir hastanın 1 yaşından büyük, en az 3 ay işitme cihazı kullanmış olması ve işitme cihazından fayda görmemiş olması gerekmektedir. Aynı zamanda alıcı ve/veya ifade edici dil yaşı ile kronolojik yaş arasında 4 (dört) yıldan daha fazla fark olmaması veya alıcı ve/veya ifade edici dili 4 (dört) yaş ve üzeri olması (4-18 yaş, kronolojik yaşa bakılmaksızın) veya post-lingualişitme kaybı olması şartı aranmaktadır. Aday hastalarda aranan odyolojik kriterler Tablo 1'de gösterilmiştir.

2 (iki) yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerdebilateral 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'lerdeki işitmeeşikleri ortalamasınının 80 dB'den daha kötü olması veya bir kulakta 70 dB ve daha kötü, karşı kulakta 90 dB ve daha kötü, konuşmayı ayırt etme testi yapılabilen hastalarda konuşmayı ayırt etme skorunun %30'un altında olması gereklidir.

2 (iki) yaş ve altı çocuklarda, bilateral 90 dBHL'den daha fazla sensörinöralişitme kaybının olması gereklidir.

**Tablo 1:** SUT koklearimplant adayı hastada aranan odyolojik kriterler

### Koklear İmplant Cerrahi Tekniği

Koklear implant uygulanacak hastaların henüz implant adayı iken pnömokok aşılarının önerilen takvime göre uygulanması gerekmektedir. Cerrahiden önce sistemik profilaktik antibiyotik uygulaması yapılması önerilir. Uygun miktarda saç tıraşı yapılarak cerrahi saha steril olarak hazırlanır.

İşlem genel anestezi altında gerçekleştirilir. Saha işaretlemeleri yapılarak implant kenarlarından geçmeyecek şekilde retroaurikular 'C' insizyonu uygulanır. U veya T şeklinde periostinsizyonu yapılır ve periosteleva edilir. Ardından klasik mastoidektomi uygulanır. Sonrasında anterolateralde korda timpani, posteromedialdefasiyal sinir ve süperiordankusun kısa kolu önünde duruma göre bırakılabilen ince bir butressin oluşturduğu üçgenin arası ince, elmas uçlu bir tur ile turlanarak posteriotimpanotomi yapılır ve fasiyalresess yoluyla orta kulağa görüş sağlanır. Takılacak olan implantın modeline ve cerrahi ekibin tecrübesine göre alt ucu dış kulak yolunun 2,5 cm gerisinde olacak şekilde kortikal kemik turlanarak implant yatağı oluşturulabilir. Çocuklardaki kortikal kemik kalınlığı implant yatağı oluşturulmasına izin vermeyebilir. Bu olgularda inceltilebildiği kadar kortikal kemik inceltiilerek dura üzerine bir ya da birden fazla adacık şeklinde kemik kalacak şekilde yatak oluşturulabilir (12). Yatak oluşturmaksızın periost altı cep oluşturularak da işlem gerçekleştirilebilir. Bazı implant markalarında iç parça kortikal kemiğe vida ile sabitlenmektedir. İmplant yatağından elektrot geçişi için mastoidkaviteye doğru kemik kanal oluşturulur. Bazı yazarlar tespit etmek için implant yatağının her iki yanına kortikal kemik içine oluk oluşturup kalıcı sütür materyalleri ile implantı tespit etmeyi tercih etmektedir. Ardından yuvarlak pencere nişi turlanarak yuvarlak pencere görünür hale getirilir. Rezidüel işitmenin korunabilirliği gösterildiğinden promontoryum üzerine yapılan kokleostomi yerine yuvarlak pencereye müdahale öncelikle tercih edilen yöntemdir. Yuvarlak pencereye yapılan insizyonun ardından yatağa yerleştireilmiş implantın elektrotları anteriordan yukarıya doğru atravmatik şekilde yerleştirilir. İmplant elektrot yerleştirildikten sonra çevrefasya gibi yumuşak dokulardan alınan parçalar ile elektrot çevresi desteklenebilir (13). Yuvarlak pencereden implant yerleştirilememesi durumunda promontoryum üzerinden kokleostomi yolu ile de işlem gerçekleştirilebilir. İmplant elektrot yerleştirildikten sonra intraoperatif olarak firmaların teknik destekleri doğru tutusunda elektrot kontrolleri, telemetrik, bütünlük ve empedans ölçümleri yapılır. Uygun yazılımlar ile gönderilen bir uyarı ile stapes refleksi izlenebilir. Periost ve cilt anatomik şekline uygun şekilde implantın üzerini

örterek kapatılır. Mastoid sargı uygulanır. Ameliyat sonrası 2-6. haftalarda uzman odyolog eşliğinde ilk fitting işlemleri yapılır.

### **Bilateral Koklear İmplantasyon**

Koklear implant ilk uygulandığı günden 2000'li yıllara kadar maliyet, cihaz bekleyen hasta sayısının fazlalığı ve tek taraflı implantasyon sonrası hastanın sosyal iletişiminin büyük oranda sağlanması gibi sebeplerle tek taraflı uygulanmıştır (14). Fakat binaural işitmenin getirdiği bazı artıların da olduğu bilinen bir gerçektir. Bunlar başın gölge etkisi, binaural sumasyon ve binaural squelch etkisidir. Monoaural işiten bireylerde bu etkilerin olmaması sebebiyle özellikle gürültülü ortamlarda işitmede zorlanma ve sesin lokalizasyonunu belirlemede güçlük yaşanmaktadır. Bilateral koklear implant kullanıcısı hastaların gürültüde konuşmayı daha iyi ayırt ettiği ve sesin yön tayinini daha iyi yaptığı dolayısıyla hayat kalitesinde gözle görülür bir artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15-17)

Bilateral implantasyonun diğer bir önemli etkisi de özellikle prelingual işitme kayıplı hastalarda işitsel korteks matürasyonunu hızlandırarak hastaların daha hızlı şekilde normal iletişim becerilerine kavuşmasını sağlamasıdır (18).

Tek taraflı implantasyon sonrası implante edilmeyen kulakta özellikle o taraflı işitme cihazı kullanımı da yoksa uyaran eksikliğine bağlı santral işitme yolları işlevselliğini yitirebilir. Bu sebepten özellikle çocuk hastalarda bilateral implantasyonun eş zamanlı veya arada kısa bir zaman bırakılarak yapılmasının ardışık implantasyona göre daha başarılı sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir (19-20).

Tüm bu sebepler göz önüne alındığında bilateral implantasyonun tek taraflıya göre önemli kazançlar sağladığı görülmektedir. Dolayısıyla uygun endikasyonu olan hastalarda koklear implantasyonun eş zamanlı veya kısa zaman aralıklı bilateral uygulanması daha uygun olacaktır.

### **Koklear İmplantasyon Komplikasyonları**

Koklear implant komplikasyonları implantın çıkarılması ve yeniden ameliyatı gerektiren majör komplikasyonlar ve spontan veya konservatif tedavilerle düzelen minör komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır (21).

Hastada oluşan menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar, flep nekrozu, elektrot dislokasyonu, fasiyal paralizi, kolesteatom gelişimi, cihaz iç parçasının ikincibir operasyonu gerekli kılan arızası majör komplikasyonlar olarak sınıflandırılırken, yara yeri enfeksiyonu, seroma gelişimi, vertigo ve tinnitus gelişimi, korda timpani hasarı, timpanikmembran hasarı minör komplikasyonlar arasındadır (22-24). Major komplikasyon oranları farklı serilerde %2,3-12,3, minör komplikasyon oranı %1-18 arası öngörülmektedir(24).

Litaratürdekoklearimplant sonrası re-cerrahi oranı %3-8 arasındadır (25). En sık re-cerrahi sebebi cihaz arızasıdır. Revizyon cerrahide yeni implant yerleştirilene kadar eski elektrotun yerinde tutulması yuvarlak pencere veya kokleostomi açıklığının fibrozis ile kapanmasının önüne geçerek yeni implantın daha rahat şekilde yerleştirilmesine olanak sağlar ve cerrahi başarıyı arttırır.

### Kaynakça

1. Erdoğan A. Koklear implantların konuşma performansı üzerinde FM sistem etkisi. Yeni Tıp Dergisi. 2013;30:85-88.
2. Akyıldız N. Koklear implant. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Cilt 2, 1. basım. Türkiye: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
3. Andreef AM, Gersuni GV, Volokhov AA. Electrical stimulation of the hearing organ. J Physiol USSR. 1934;1:546-59.
4. Jones R, Stevens S, Lurie M. Three mechanisms of hearing by electrical stimulation. J Acoust Soc Am. 1940;12:281-90.
5. House WF, Berliner KI, Crary WG, Graham M, Luckey R, Morton N, Selters W, Tobin H, Urban J, Wexler M. Cochlear implants. Ann Automotive Laryngeal Rhinol. 1976;85
6. Michelson MP. The crossed cochlearefferent. Trans Am Rhinoceros Automotive Soc. 1968:626-44.
7. Luxford WM, Brackman DE. The history of cochlear implants. Grap RF, ed. Cochlear Implants, 1. basım. London: Croom Helm. 1985:1-26.
8. Altay B, Konrot A. Koklear implantın tarihçesi ve ülkemizdeki gelişimi. J Surg Med Sci. 2006;2:1-6.
9. Clark GM, Dowell RC, Brown AM, Luscome SM, Pyman BC, Webb RL, et al. The clinical trial of a multi channel cochlear prosthesis. An initial study on four patients with a profound to total hearing loss. Med J Aust. 1983;2:430-3.
10. İncesulu A. Koklear implantasyon. Belgin E, ed. Temel Odyoloji, 1. basım. Ankara: Güneş Yayıncılık. 2014:511-526.
11. Carney AE, Moeller MP. Treatment efficacy: hearing loss in children. J Speech Lang Hear Res. 1998;41:61-84.
12. Cohen NL, Roland JT. Complications of cochlear implant surgery. Waltzman SB, Roland JT, ed. Cochlear Implants, 2. basım. New York: Thieme Medical Publishers. 2006:126-132.

13. Sennaroğlu L, Atay G. Koklear implantasyon. Koç C, ed. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2. basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2013:357-368
14. Güneri EA, Olgun Y, Bilateral Koklear İmplantasyon. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. 2015;11:235-244
15. Laszig R, Aschendorff A, Stecker M, et al. Benefits of bilateral electrical stimulation with the nucleus cochlear implant in adults: 6-month postoperative results. *Otol Neurotol.* 2004;25(6):958-968. doi:10.1097/00129492-200411000-00016
16. Blamey PJ, Maat B, Başkent D, et al. A Retrospective Multicenter Study Comparing Speech Perception Outcomes for Bilateral Implantation and Bimodal Rehabilitation. *Ear Hear.* 2015;36(4):408-416. doi:10.1097/AUD.0000000000000150
17. Härkönen K, Kivekäs I, Rautiainen M, Kotti V, Sivonen V, Vasama JP. Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(5):440-446. doi:10.3109/00016489.2014.990056
18. Sharma A, Dorman MF, Kral A. The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hear Res.* 2005;203(1-2):134-143. doi:10.1016/j.heares.2004.12.010
19. López-Torrijo M, Mengual-Andrés S, Estellés-Ferrer R. Clinical and logopaedic results of simultaneous and sequential bilateral implants in children with severe and/or profound bilateral sensorineural hearing loss: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):786-792. doi:10.1016/j.ijporl.2015.03.030
20. Lammers MJ, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden GJ. Bilateral cochlear implantation in children and the impact of the inter-implant interval. *Laryngoscope.* 2014;124(4):993-999. doi:10.1002/lary.24395
21. Green KM, Bhatt YM, Saeed SR, Ramsden RT. Complications following adult cochlear implantation: experience in Manchester. *J Laryngol Otol.* 2004;118(6):417-420. doi:10.1258/002221504323219518

- 22.Olgun Y, Bayrak AF, Catli T, et al. Pediatric cochlear implant revision surgery and reimplantation: an analysis of 957 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(10):1642-1647. doi:10.1016/j.ijporl.2014.07.013
- 23.Jeppesen J, Faber CE. Surgical complications following cochlear implantation in adults based on a proposed reporting consensus. *Acta Otolaryngol.* 2013 Oct;133(10):1012-21. doi: 10.3109/00016489.2013.797604. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23768013; PMCID: PMC3793264.
- 24.Güneri EA. Koklear İmplantasyon. İçinde: Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Otoloji Cilt 2. Önerci M, ed. 1 basım. Türkiye: Matsa Basımevi. 2016:393-403.
- 25.Zeitler DM, Budenz CL, Roland JT Jr. Revision cochlear implantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(5):334-338. doi:10.1097/MOO.0b013e32832dd6ac

# ***BÖLÜM 6***



## ANI SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBINA GÜNCEL YAKLAŞIM

**Ata Alperen Erşahan**

*İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi*

**ORCID ID: 0000-0003-1244-1236**

### **Tanım**

Ani idiyopatiksensörinöral işitme kaybı (ASNİK) ABD’de yılda 100000’de 5-27 kişiyi etkileyen bir kulak burun boğaz hastalıkları acilidir. Klasik olarak 3 gün içinde ortaya çıkmış, saf ses odyometrisinde ardışık en az 3 frakansta en az 30 desibellik düşüşe sebep olan işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır.

### **Etiyoloji**

ASNİK etiyojisinde ileri sürülen çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlar, viral enfeksiyon ve vasküleroklüzyon teorisidir. ASNİK hastalarının bazılarında hastalık ile yakın zamanlı geçirilmiş viral üst solunum enfeksiyonu varlığı ve hastalarda bazı viral antikorların saptanması bu teorinin oluşmasını sağlamıştır. Çeşitli yollarla iç kulağa ulaşan viral partiküllerin virallabirentit oluşturarak ani işitme kaybına yol açabileceği saptanmıştır. Vasküleroklüzyon teorisinde, kollateralleri olmayan bir uç arterle (labirintin arter) beslenen iç kulağın arteriyel bir mikroemboliyesekonder gelişen iskemiye bağlı ASNİK gelişebileceği ileri sürülmüştür (1).

## Hastalığın Kliniği

ASNİK hastaları çoğunlukla acil servise etkilenen kulağında ortaya çıkan ani gelişmiş işitme kaybı ile başvururlar. Hastalar aynı zamanda gürültülü ortamda duymakta zorluk çektiklerini ve asimetric işitmeye bağlı sesin yönünütayin etmede zorlandıklarını ifade ederler. Daha önceden bilinen prespiakuzi gibi işitme kaybı olan kişilerde şikayetler daha belirgin hale gelebilir. Mevcut şikayetlere her zaman olmasa da çoğunlukla tinnitus ve vertigo da eşlik edebilmektedir. Dizziness ve vertigo hastaların %30-60'ında görülmektedir ve kötü prognoz göstergesidir (2). Tinnitus çoğu ASNİK hastasında bulunmaktadır ve kimi zaman kalıcı olabilmektedir. Şiddetli ve kalıcı tinnitus varlığında bazen hastanın primerşikayetinde işitme kaybının yerini tinnitus alabilmektedir ve hayat kalitesinde ciddi düşüklüğe yol açabilmektedir (3).

## Tanı

Ani işitme kaybı ile başvuran bir hastada ilk yapılması gereken patolojinin iletim tipi bir sebep kaynaklı olup olmadığının saptanmasıdır. Hastanın detaylı anamnezi, fizik muayenesi, diapozon testleri ve odyometrik inceleme bu ayrımın yapılmasına yardımcı olur. Hastadan alınacak anamnezde işitme kaybının başlangıç zamanı, başlangıcına etki etmiş faktörler, kaybın tek taraflı mı iki taraflı mı olduğu, daha önce benzer öykünün olup olmadığı, kulak ağrısı ve travma maruziyeti, kulak akıntısı, ateş, çınlama ve baş dönmesi varlığı ve eşlik edebilecek diğer nörolojik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Ani sensörinöral işitme kaybının bilateral olması, fluktuan işitme kaybı, osilopsi ile birlikte bilateral ciddi vestibüler kayıp, bakışla uyarılan veya aşağı vuran nistagmus, fokal nörolojik semptomların varlığı, kafa travması, akustik veya barotravma varlığında hasta mutlaka nonidiyopatik sebepler için detaylı şekilde araştırılmalıdır. Bilateral ani sensörinöral işitme kaybı durumunda enfeksiyonlar, otoimmün iç kulak hastalığı, ototoksisite, travma ve hiperviskozite sendromları akla gelmektedir (4). Ani sensörinöral işitme kaybının fluktuan olması veya önceden geçirilmiş ani işitme kaybı öyküsü başta meniere olmak üzere otoimmün iç kulak hastalığı ve cogan sendromu ve hiperviskozite sendromlarını düşündürmelidir (5). ASNİK'efokal nörolojik defisitlerin eşlik etmesi inme veya geçici iskemik atakları akla getirir. Özellikle anteriorinferiorserebelar arter (AICA) infarktları ASNİK şeklinde prezente olabilirler (6). Nadir de olsa unilateral veya bilateral işitsel korteksi tutan hemisferik inmelerde de işitme kaybı gözlenebilir (7). İzole 8. Kranial sinir

tutulumu nadir olsa da multibl sklerozun da ASNİK şeklinde prezente olduğu rapor edilmiştir (8). Serebellopontin köşeyi tutmuş vestibülerschwannom ve menenjiyomlar da SSNİK'in diğer sebepleri arasındadır.

Detaylı anamnezin ardından hastanın otoskopik muayenesinde etkilenen kulakta buşon, efüzyonluotit, eksternalotit, yabancı cisim varlığı, timpanikmembranperforasyonu ve kolesteatom gibi iletim tipi işitme kaybı yapabilecek patolojilerin varlığı araştırılmalıdır. Diapozon testleri tanıda yardımcı olabilecek diğer testlerdir. Weber testinde diz veya dirsekte titreştirilen diapozon hastanın yüzünde orta hatta yerleştirilir. Hastadan duyduğu uğultunun ne tarafta olduğunu söylemesi istenir. Ses, sağlam kulağa lateralize oluyorsa etkilenen kulakta sensörinöral işitme kaybı olabilir. Hasta kulağa lateralizasyon durumunda etkilenen kulakta iletim tipi bir işitme kaybı lehine yorumlanır. Rinne testinde titreştirilen diapozon hastanın mastoid çıkıntısına yerleştirilir. Mastoid çıkıntıda iken hastanın duyduğu ses kesildiğinde diapozon dış kulak yolu girişine yaklaştırılır fakat temas ettirilmez. Burada normalde hastanın sesi duymaya devam etmesi gerekir. Sesi duyamaması o kulakta iletim tipi bir işitme kaybı lehine yorumlanır. Weber ve rinne birlikte kullanıldığında testin sensitivitesinin %95'in üzerine çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9).

Anamnez , otoskopi ve diapozon testlerinin ardından kesin tanının konması için hastaya mutlaka saf ses odyometrisi yapılmalıdır. Saf ses odyometrisinde işitme eşiklerine ara frekanslar olan 3000 ve 6000 hz'de dahil 250-8000 hz aralığında kemik yoluna da 3000 hz dahil 250-4000 hz arasında uygun maskeleme ile bakılması önemlidir. Hastaya saf sesodyometrisinin yanında mutlaka konuşma odyometrisi de yapılması gerekmektedir. Odyometrik değerlendirme neticesinde ardışık en az 3 frakansta en az 30 desibellik düşüş izlenmesi ve bu düşüşün 3 gün içinde gerçekleşmiş olması ani işitme kaybı tanısı koydurmaktadır. Hastaların çoğunlukla eski işitme testlerine erişmek mümkün olmadığından karşı kulak sağlam kabul edilerek karşı kulak ile bir karşılaştırma yapılabilir.

Tanı alan hastalarda retrokoklear patolojilerin dışlanması oldukça önemlidir. ASNİK hastalarında retrokoklear patolojiler nadir görülür fakat tedavide değişikliklere sebep oluşturacağından tespit edilmesi oldukça önemlidir. Retrokoklear patolojilerin başını progresif işitme kaybı, denge bozuklukları ve beyin sapına bası oluşturması durumunda nörolojik defisitlere sebep oluşturabilecek bir köşe tümörü olan vestibülerschwannom oluşturmaktadır.

ASNİK ile başvuran hastalarda vestibülerschwannom görülme oranı %2,7 ile 10,2 arasındadır (4). Godolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MRI) beyin sapı, beyin ve internal akustik kanalda olası patolojilerin saptanması için kullanılacak en sensitifmetoddur. Dolayısıyla ASNİK hastalarında tanı sonrası Kontrastlı MRI çekimi mutlaka yapılmalıdır. MRI aynı zamanda koklearinflamaysoyn, multibl skleroz, serebraliskemi gibi ASNİK yapabilecek diğer etiyojilerin tespitinde de rol oynamaktadır.

Herhangi bir sebepten MRI çekilemeyen hastalarda santral işitme yollarının elektriksel yanıtının değerlendirildiği beyin sapı uyarılmış yanıt odyometrisi(BERA) alternatif bir tanı testidir. Fakat BERA'nın tek başına retrokoklear patolojileri saptamada sensitivitesi düşüktür. Klinik BERA'nın ortalama %20'lik bir oranla intrakanalikuler vestibüler schwannomu kaçırdığı gösterilmiştir (10).>1 cm ve serebellopontin köşede yer alan lezyonlarda sesitivitesi daha yüksek olan BERA küçük lezyonları atlayabileceğinden normal çıkması durumunda mutlaka hasta gözleme alınmalı, 6 ay sonra yeniden yapılan saf ses odyometrisinde 2 frekansta 10 db'den fazla düşme olması veya kelime ayırt etme skorunda %10'luk düşüşün olması durumunda 2. bir değerlendirme yapılmalıdır. 2. Değerlendirme de BERA ile yapılırsa ve 5. dalganın uzaması gibi bir anomali saptanırsa hastaya görüntüleme planlanmalıdır.(MRI yapılamıyorsa kontrastlı BT) (11).

Tanıda fokal nörolojik defisit olmayan, travma öyküsü veya kronik kulak enfeksiyonu öyküsü olmayan, muayanedekolesteatom gibi patolojiler saptanmayan hastalarda temporal kemik ve beyin bilgisayarlı tomografisinin (BT) rutin kullanımı önerilmemektedir. Yine aynı şekilde hastada klinik olarak şüphelenilen bir durum yoksa tanıya götürmede etkisi zayıf olduğundan rutin laboratuvar testlerinin de kullanımı önerilmemektedir (4).

### **Tedavi**

ASNİK hızlı bir şekilde tedavisine başlanması gereken bir kulak burun boğaz acilidir. İlk 2 hafta içinde tedaviye başlanması prognostik olarak kritik öneme sahiptir. Litaratürde ani işitme kaybında spontan düzelme oranları %32 - %65 arası görülmektedir (12). Hastanın yaşı, işitme kaybının derecesi, odyometrik konfigürasyon, vertigonun varlığı ve tedaviye başlanma zamanı hastalığın prognozunu etkileyen önemli faktörlerdendir (13).

Sistemik ve intratimpanikkortikosteroidler ve hiperbarik oksijen tedavisi tedavinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Bunların dışında antikoagülanlar, vazodilatörler, antiviraller, trombolitikler diğer kullanılan tedavilerdendir.

Kortikosteroidler ASNİK tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Enflamasyonu azaltarak etki ettikleri düşünülmektedir. Sistemik steroid tedavisinin başarısı ASNİK’te tartışmalıdır. Tedavinin plaseboya veya tedavi uygulanmayan hastalara karşı üstün olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi, anlamlı bir etkisi olmadığını gösteren yayınlar da vardır (14). Yine de çoğu klinisyen küçük de olsa iyileştirme ihtimaline karşı steroidlere başvurmaktadır. Sistemik steroid kullanımı oral veya intravenöz olarak uygulanabilir. Önerilen uygulanma dozu prednizolon için 1 mg/kg/gün (maksimum 60 mg), metilprednizolon için 48 mg, deksametazon için 10 mg’dır. Uygulama süresi 7-14 gün tam tedavi dozunda sonrasında azaltarak kesilmesi şeklindedir (4). İlacın yaygın görülen yan etkileri, glokom, katarakt, insomnia, hipertansiyon, kilo artışı, diyabette kötüleşme, kas güçsüzlüğü ve gastrikirritasyondur.

Steroid tedavisi intratimpanik olarak da uygulanabilir. İntratimpaniksteroid enjeksiyonu, herhangi bir sebepten sistemik steroid verilemeyen hastalarda veya ilk tedaviden fayda görmemiş ya da hiç tedavi almamış hastalarda kurtarma tedavisi olarak başlanabilir. Kurtarma tedavisi kavramı ilk 2 hafta içinde tedavi uygulanmış olsun veya olmasın, işitmede düzelme görülmemesi durumunda 2-6 hafta arası uygulanan tedaviyi ifade etmektedir. Yapılan çalışmalarda kurtarma tedavisinde sistemik steroidler etkisiz bulunmuştur. İntratimpanik tedavide amaçlanan orta kulağa yapılan yüksek doz steroid enjeksiyonunun difüzyon yoluyla iç kulağa geçmesi ve perilenfe yükseksteroid konsantrasyonuna ulaşılmasını sağlamaktır. İntratimpaniksteroid uygulaması timpanikmembrana enjeksiyon veya ventilasyon tüpü takılarak yapılabilir. En sık kullanılanenjeksiyon metodunda timpanikmembranınposteroinferior ve posterosüperior kadranları arasından dental enjektör ile orta kulağa girilerek orta kulağın tamamını dolduracak şekilde 0,4-0,8 ml steroid enjeksiyonu yapılır. Sonrasında hastanın başını karşı kulağına doğru çevirerek 30 dk konuşmadan ve yutkunmadan yatması istenir. Uygulamada prednizolon, metilprednizolon ve deksametazon kullanılabilir. Uygulama süresi klinik bazlı değişiklik gösterir fakat Amerikan Academy of OtolaryngologyHeadandNeckSurgery’nin kurtarma tedavisi için önerisi 2 haftalık sürede 4 enjeksiyon şeklindedir (4).

ASNIK'te uygulanan diğer bir etkin tedavi hiperbarik oksijen tedavisidir(HBOT). HBOT'unimmüniteye, oksijen transportuna ve hemodinamiye pozitif etkisi ile koklearmikrosirkülasyonuartırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (15). HBOT'nin kullanımına yönelik öneriler çoğunlukla ilk 2 hafta medikal tedavi ile kombine şekilde kullanılması şeklindedir. 2-4 hafta arası steroidin etkisine katkı sağlayabilir. 6. Aydan sonra ise etkisi hiç yoktur. HBOT de aynı intratimpanik enjeksiyon tedavisi gibi primer tedavide veya kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir.

ASNIK tedavisinde önceleri kullanılmış olan antiviral ajanlar, trombolitikler, vazodilatatörler ve vazoaktifsubstanslar güncel rehberlerde belirgin faydası görülmediğinden önerilmemektedir (4).

### Hastalığın İzlemi

ASNIK'telitaratürde ani işitme kaybında spontan düzelme oranları %32 - %65 arası görülmektedir (12). Hastanın yaşı, işitme kaybının derecesi, odyometrik konfigürasyon, vertigonun varlığı ve tedaviye başlanma zamanı hastalığın prognozunu etkileyen önemli faktörlerdendir (13). Tedavi alan hastalarda düzelme oranları spontan düzelmeden daha yüksektir. 10 günlük kombine tedavi alan 156 hasta ile yapılmış bir çalışmada hastaların %76'sında iyileşme görülmüştür. İyileşen hastaların %54,5'inde iyileşme ilk 10 günde görülmüştür. Kalan hastaların %78'i ilk bir ayda iyileşirken bir grup hastada iyileşmenin 6 aya kadar uzadığı gözlenmiştir (16). Kısmi iyileşme görülen veya iyileşme görülmeyen hastaların 6 aylık saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi ile takip edilmesi önerilir.

Hastaların takibinde düzelme oranlarının tespiti için kullanılan çeşitli kriterler mevcuttur. Bunlardan Amerikan Academy of OtolaryngologyHeadandNeckSurgery'nin (AAO – HNF) rehberinde yer alan kriterler Tablo 1'de (4), Siegel kriterleri Tablo 2'de verilmiştir (17).

Tedavi neticesinde tam düzelme görülmeyen veya rezidüeltinnitus kalan hastalarda mutlaka uygun şekilde işitme rehabilitasyonu (işitme cihaz kullanımı, koklear implantasyon vb) uygulanmalı ve tinnitus için güncel rehberler dahilinde gerekli tedavi planlanmalıdır.

**Tablo 1: AAO-HNSF Kriterleri**

<b>Tam Düzeltme</b>	Saf ses eşik ortalamaları etkilenmemiş kulağın 10 db'lik sınırları içinde olmalı ve kelime ayırt etme skoru etkilenmemiş kulağın %5-10'u içinde olmalıdır.
<b>Kısmi Düzeltme</b>	Saf ses eşik ortalamalarında 10 db'lik düzeltme veya kelime ayırt etme skorunda %10'luk iyileşme
<b>Düzelme Yok</b>	Saf ses eşik ortalamasında 10 db'den daha az düzeltme

**Tablo 2: Siegel Kriterleri**

<b>Tam Düzeltme</b>	Kazançtan bağımsız şekilde saf ses eşik ortalamasının 25 db'den daha iyi olması
<b>Kısmi Düzeltme</b>	Saf ses eşik ortalamasında 15 db'lik kazanç olması ve saf ses eşik ortalamasının 25-45 db arası olması
<b>Hafif Düzeltme</b>	Saf ses eşik ortalamasında 15 db'lik kazanç olması ve saf ses eşik ortalamasının 45 db'den kötü olması
<b>Düzelme Yok</b>	SSO'da <15 db kazanç

### Kaynakça

1. S B. Koklear İmplantasyon. İçinde: Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Otoloji Cilt 2. Önerci M, ed. 1 basım. Türkiye: Matsa Basımevi. 2016:434-442.
2. Niu X, Zhang Y, Zhang Q, et al. The relationship between hearingloss and vestibular dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2016;136:225-231.
3. Michiba T, Kitahara T, Hikita-Watanabe N, et al. Residual tinnitus after the medical treatment of sudden deafness. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40:162-166.
4. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1\_suppl):S1-S45. doi:10.1177/0194599819859885
5. Semaan MT, Megerian CA. Contemporary perspectives on the pathophysiology of Meniere's disease: implications for treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18:392-398
6. Kim HA, Lee H. Recent advances in understanding audioves-tibular loss of a vascular cause. *J Stroke.* 2017;19:61-66.
7. Hausler R, Levine RA. Auditory dysfunction in stroke. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:689-703.
8. Nagnostouli MC, Sotirchos ES, Zalonis I, et al. Mono symptomatic clinically isolated syndrome with sudden sensorineural hearing loss: case report and critical review of the literature. *Neurologist.* 2012;18:302-305. S38 *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 161(1S)
9. Miltenburg DM. The validity of tuning fork tests in diagnosing hearing loss. *J Otolaryngol.* 1994;23:254-259
10. Schmidt RJ, Sataloff RT, Newman J, Spiegel JR, Myers DL. The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:19-22.
11. Thornton AR, Raffin MJ. Speech-discrimination scores modeled as a binomial variable. *J Speech Hear Res.* 1978;21:507-518.



12. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(3):S1-S35
13. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol.* 1996;17:529-536.
14. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003998
15. Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:534-54
16. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Park SY, Park YS. Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:221-224
17. Moon IS, Lee JD, Kim J, Hong SJ, Lee WS. Intratympanic dexamethasone is an effective method as a salvage treatment in refractory sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011;32(9):1432-1436. doi:10.1097/MAO.0b013e318238fc43

# ***BÖLÜM 7***

# NEFROLİTİAZİS TANI VE TEDAVİSİNİN KLİNİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Erhan ERDOĞAN**

*Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İstanbul*

**ORCHID ID: 0000-0003-0910-5370**

## 1. Giriş

Böbrek taşları veya nefrolitiazis dünya çapında yaygın bir sorundur. Artan yaygınlığı ile hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkeler için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Böbrek taşlarının Tip 2 diabetes mellitus, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu görülmüştür. Yaşam tarzı ve çevresel faktörler bunların oluşumunda önemli katkı sağlar. Renal kolik belirtileri yaygındır ve bu nedenle tedavi geciktirilmez. Bununla birlikte, herhangi bir önleyici tedbirin yokluğunda böbrek taşlarının %50'si yeniden oluşabilir (1).

## 2. Epidemiyoloji

Küresel olarak, böbrek taşı hastalığı prevalansı ve nüks oranları, etkili ilaç seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle artmaktadır. Ürolitiazis dünya nüfusunun yaklaşık %12'sini hayatlarının bir döneminde etkiler. En sık 20-49 yaş arası erkeklerde gözlenmesine karşın tüm yaş, cinsiyetleri ve ırkları etkiler (2).

Hastalara tedavi uygulamazsa sekonder taş oluşumlarının tekrarlama oranı hastanın yılda %10-23, 5-10 yılda %50, 20 yılda %75 olarak tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, kadınlarda nefrolitiazis insidansı artmasına rağmen, yaşam boyu nüks oranı erkeklerde daha yüksektir. Bu nedenle, profilaktik tedavi ürolitiazisi yönetmek için büyük önem taşımaktadır (3).

Son çalışmalar, ürolitiazis prevalansının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde son yıllarda arttığını bildirmiştir. Artan trendin, fiziksel aktivite eksikliği ve beslenme alışkanlıkları ve küresel ısınma gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkili olduğuna inanılır. Renal bölge taşları olan hastaların yaklaşık %12'sinde üriner sistemin diğer bölgelerinde taş olması beklenmektedir ve bunların %50'sinde böbrek fonksiyon kaybı yaşanmaktadır. Böbrek taşları obez ve diyabetik kişilerde sık görülür. Böbrek taşlarının tekrarlama oranı yüksektir ve %50'si ilk taş olayından sonraki 5 yıl içinde tekrar eder. Tekrarlayan taş oluşturanlarda taş oluşumunun artan hızını belirleyen faktörler bilinmemektedir. Bu nedenle, herhangi bir tek taş oluşturunca, hangi hastanın nüks edeceği önceden tahmin edilemez, ancak taş hastalığının doğal seyri ve yüksek nüks oranı, dikkatli tanısal değerlendirme ve erken tedavi gerektirir (4).

Üriner filtrat, glomerülde oluşur ve hacminin ve içeriğinin yeniden emilme veya sekresyonlarla değiştirildiği tübüllere geçer. Çözünen madde geri emiliminin çoğu proksimal tübüllerde meydana gelirken, idrar bileşimi ayarlamaları distal tübül ve toplama kanallarında meydana gelir. Henle kulpu %95 su, %2,5 üre, %2,5 mineral, tuz, hormon ve enzim karışımından oluşan idrarı yoğunlaştırmaya yarar. Proksimal tübüllerde glikoz, sodyum, klorür ve su yeniden emilir ve amino asitler, proteinler, bikarbonat, kalsiyum, fosfat ve potasyum gibi temel besinlerle birlikte kan dolaşımına geri döner. Distal tübülde kanın tuz ve asit-baz dengesi düzenlenir (5).

### 3. Renal Taşların Sınıflaması

Böbrek taşlarının kimyasal bileşimi, çeşitli kimyasalların idrar bileşimindeki anormalliklere bağlıdır. Taşlar boyut, şekil ve kimyasal bileşim (mineroloji) bakımından farklılık gösterir. Böbrek taşları genellikle mineral bileşimi ve patogenezi varyasyonlarına göre IV tiplere ayrılır (6).

## 3.1 Kalsiyum Taşları:

Kalsiyum Oksalat ve Kalsiyum Fosfat. Kalsiyum, tüm idrar taşlarının yaklaşık %80'ini oluşturan baskın böbrek taşlarıdır. Kalsiyum taşlarının oranı, saf kalsiyum oksalat (CaOx) (%50), kalsiyum fosfat (CaP, apatit olarak adlandırılır) (%5) ve her ikisinin karışımından (%45) meydana gelebilir. Kalsiyum taşlarının ana bileşeni bruşit (kalsiyum hidrojen fosfat) veya hidroksiapatittir. Kalsiyum oksalat, böbrek taşlarının çoğunda bulunur ve CaOxmonohidrat (COM, mineral adları olarak adlandırılır:  $CaC_2O_4 \cdot H_2O$ ) ve CaOxdihidrat (COD,  $CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$ ) veya bir kombinasyon halinde bulunur her ikisi de %60'tan fazladır. COM, termodinamik olarak en kararlı taş şeklidir. Klinik taşlarda COM, COD'den daha sık gözlenir (7).

Hiperkalsiüri (resorptif, renal kaçak, absorptif ve metabolik hastalıklar), hiperürikozüri, hiperoksalüri, hipositatüri, hipomagnezüri ve hipersistinüri gibi birçok faktör CaOx taşı oluşumuna katkıda bulunur. Çoğunlukla, 5.0 ila 6.5 arasındaki idrar pH'ıCaOx taşlarını desteklerken, kalsiyum fosfat taşları pH 7.5'ten büyük olduğunda ortaya çıkar. Kalsiyum taşının tekrarlama oranı diğer böbrek taşı türlerine göre daha fazladır (8).

## 3.2 Struvit veya Magnezyum Amonyum Fosfat Taşları

Struvit taşları %10-15 oranında oluşur ve enfeksiyon taşları ve üçlü fosfat taşları olarak da adlandırılır. En yaygın olanı Proteusmirabilis olan ve daha az yaygın olan patojenler arasında Klebsiellapnömonisi, Pseudomonasaeruginosa ve Enterobacter olan üreaz üreten kronik idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda görülür. Üreaz, üreyi amonyak ve  $CO_2$ 'ye bölmek için gereklidir, idrarı daha alkali hale getirir, pH'ı yükseltir (tipik olarak > 7). Fosfat, asidik pH'a karşı alkali pH'ta daha az çözünür, bu nedenle fosfat, çözünmeyen amonyum ürünlerinde çökerek büyük bir geyik boynuzu taşı oluşumuna neden olur.Escherichiacoli üreyi parçalayamaz ve strüvit taşlarıyla ilişkili değildir (9).

## 3.3 Ürik Asit Taşları veya Urat

Tüm taş türlerinin yaklaşık %3-10'unu oluşturur. Pürinden yüksek diyetler, özellikle et ve balık gibi hayvansal protein içeren diyetler, hiperürikozüriye, düşük idrar hacmine ve düşük idrar pH'ına ( $pH < 5.5$ ) neden olur ve ürik asit taşı oluşumunu şiddetlendirir. Gut artriti olan kişiler böbreklerde taş oluşturabilir.

Ürik asit nefrolitiazisinin en yaygın nedeni idiyopattır ve ürik asit taşları erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (10).

### 3.4 Sistin Taşları

Bu taşlar tüm taş türlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Bir amino asit ve sistin taşınmasının genetik bir bozukluğudur. Kromozom 2'deki rBAT genindeki bir kusurun neden olduğu otozomal resesif bir hastalık olan idrar atılımlarında aşırı sistinüri ile sonuçlanır. İdrarda çözünmez, sistin taşı oluşumuna yol açar. Sistinüri için homozigot olan kişiler günde 600 milimolden fazla çözünmeyen sistin salgırlar. Sistinüri gelişimi, sistin taşı hastalığının tek klinik belirtisidir (6).

### 3.4 İlaç Kaynaklı Taşlar

Tüm taş türlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Guaifenesin, triamterene, atazanavir gibi ilaçlar ve sülf ilaçları bu taşları tetikler. Örneğin, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan proteaz inhibitörü indinavir sülfat alan kişiler böbrek taşı geliştirme riski altındadır. Bu tür litojenik ilaçlar veya metabolitleri, bir nidus oluşturmak üzere veya halihazırda mevcut olan böbrek taşlarının üzerinde birikebilir. Öte yandan, bu ilaçlar kalsiyum oksalat veya pürin metabolizmalarına müdahale ederek metabolik etkileri yoluyla taş oluşumunu indükleyebilir (6).

### 4. Böbrek Taşlarının Bileşimleri

Üriner sistem taşlarının kimyasal bileşimleri, kristalleri ve kristal olmayan fazları veya organik materyali (matriks) içerir. Üriner taşların organik matriksiglikozaminoglikanlar (GAG'ler), lipidler, karbonhidratlar ve proteinler gibi makromoleküllerden oluşur. Bu moleküller, böbrek taşı gelişim süreçlerini teşvik ederek veya engelleyerek önemli bir rol oynar. Taş matriksinin ana bileşenleri proteinler (%64), amino olmayan şekerler (%9,6), glukozamin olarak heksosamin (%5), su (%10) ve inorganik küldür (%10,4). Matris, böbrek taşlarının montajına katılan bir şablon görevi görür. Tüm taşların matriksi toplam lipidin fosfolipitlerini (%8,6) içerir ve bu da taş matriksinin yaklaşık %10,3'ünü temsil eder. Hücre zarı fosfolipidleri, organik matriksin bir parçası olarak, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumunu destekler. Albümin, tüm taş türlerinin matrisinin ana bileşenidir (10).

Bruşit taşı görülme sıklığı giderek artan sert bir fosfat mineralidir ve kalsiyum fosfat (CaP) hastalarının dörtte biri bruşit içeren taşlar oluşturur. Üriner sistemde CaP, hidroksiapatit, karbonat apatit veya bruşit (kalsiyum monohidrojen fosfat dihidrat,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) formunda bulunabilir. Bruşit, şok dalgasına ve ultrasoniklitotripsi işlemine karşı dirençlidir (11).

### 5.Nefrolitiazisin Oluşum Mekanizmaları

Böbrek taşının veya biyomineralizasyonunpatogenezi, tam olarak anlaşılammış olan karmaşık bir biyokimyasal süreçtir. Böbrek taşı oluşumu, fizikokimyasal değişiklikleri ve idrarın aşırı doymasını içeren biyolojik bir süreçtir. Aşırı doymuş çözelti, normal koşullar altında çözücü tarafından çözülebilecek olandan daha fazla çözünmüş madde içeren bir çözeltiyi ifade eder. Aşırı doyunluğun bir sonucu olarak, çözünen maddeler idrarda çökelir ve çekirdeklenmeye yol açar ve daha sonra kristal konkresyonlar oluşur. Kristalleşme, iki iyonun konsantrasyonu çözeltideki doyma noktalarını aştığında meydana gelir. Bir sıvının katı faza dönüşümü, pH ve fazla maddelerin belirli konsantrasyonlarından etkilenir. Kalsiyum, fosfor, ürik asit, oksalat, sistin gibi taş oluşturan bileşenlere göre idrar doyunluğu seviyesi ve düşük idrar hacmi kristalleşme için risk faktörleridir. Kristalleşme süreci, aşırı doymuş bir çözeltinin termodinamiğine (çekirdeklenmeye yol açar) ve kinetiğine (çekirdeklenme veya kristal büyümesini içerir) bağlıdır. Bu nedenle taş hastalığı aşırı doyunluktan kaçınılarak önenebilir (12).

Bununla birlikte, taş oluşumunun genellikle idrar inhibitörleri ve kristalleşmeyi hızlandırıcılar arasındaki dengesizlik düzeyine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Tüm taşlar, taş oluşumunun mineral aşamasına göre benzer olayları paylaşır. Ancak taş oluşumuna yol açan olayların sırası, taşın cinsine ve idrar kimyasına bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, kalsiyum bazlı taşların (kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat) kristalleşmesi, düşük konsantrasyonlarda inhibitörler içeriyorsa, aşırı doymuş idrarda meydana gelir (13).

Ürik asit, kalsiyum oksalatın çözünürlüğünü engeller ve CaOx taşı oluşumunu destekler. Sağlıklı kontrollerde kristalizasyon işlemi inhibitör maddeler tarafından engellenir ve güvenli hale gelir. Taş oluşumunu tetikleyen olaylar dizisi, böbreklerde kristallerin çekirdeklenmesini, büyümesini, agregasyonunu ve tutulmasını içerir (12, 13).

## 5.1 Kristal Nükleasyonu

Böbrek taşı oluşumundaki ilk adım, böbreklerde tutulan aşırı doymuş idrardan çekirdeğin (nidus olarak adlandırılır) oluşumuyla başlar. Aşırı doymuş bir sıvıda, serbest atomlar, iyonlar veya moleküller, kümenin toplu serbest enerjisi sıvınınkinden daha az olduğunda çökelen mikroskobik kümeler oluşturmaya başlar. Örneğin, kalsiyum ve oksalat gibi yüklü çözünür moleküller birleşerek kalsiyum oksalat kristalleri oluşturur ve çözünmez hale gelir. Çekirdeklenme böbrekte serbest parçacık yoluyla oluşturulabilir. Aşırı doymuş çözeltilerde, promotörler inhibitörlerinkini aşarsa çekirdeklenme başlar. Bir çekirdek oluşturulduktan sonra (ve/veya sabitlendiğinde), ilk çekirdeğin oluşumu için gerekli olandan daha düşük kimyasal basınçta kristalleşme meydana gelebilir. İdrardaki mevcut epitel hücreleri, lökositler ve diğer kristaller, heterojen çekirdeklenme olarak adlandırılan çekirdek oluşumu sürecinde çekirdeklenme merkezleri olarak işlev görebilir. Organik matriks, mukopolisakkarit, heterojen çekirdeklenmeyi ve kristal agregasyonunu arttırarak bir bağlayıcı ajan olarak görev yapar. Öte yandan, nanobakterilerin taş oluşumu için bir kristalleşme merkezi görevi gören apatit yapılar oluşturduğu iddia edilmektedir (12 – 14).

Tüm süreç taş oluşumunu güçlendirir. Oxalobacterformigenes gibi oksalat parçalayıcı bakterilerin CaOx taşı oluşumundaki rolü güncel bir araştırma konusudur. Bu nedenle, çekirdeklenme müdahalesi sürecini hedefleyen tedavi, böbrek taşı kontrol altına almak için en iyi yaklaşımlardan biridir (14).

## 5.2 Kristal Büyümesi

İdrardaki kristaller, kristal büyümesi olarak adlandırılan küçük, sert bir taş kütlesi oluşturmak için birbirine yapışır. Taş büyümesi, önceden oluşturulmuş kristallerin toplanması veya matris kaplı yüzey üzerinde kristalin ikincil çekirdeklenmesi yoluyla gerçekleştirilir. Bir nidus elde edildiğinde, genel serbest enerji, yüzeyine yeni kristal bileşenler eklenerek azaltılır. Yüzey enerjisi, kümenin toplam serbest enerjisini artırır. Taş büyüme süreci yavaştır ve renal tübülleri tıkamak için daha uzun zaman gerekir. Organik matriksten, başlıca Tamm-Horsfall proteini ve osteopontin, CaOx taşı oluşumunun promotörleridir. İn vitro çalışma kapsamında, insan idrarında indüklenen kristaller, kalsiyum içeren kristaller ve organik matris (lipitler ve proteinler) arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hücre zarlarının lipidlerinin temel olarak kristallerin çekirdeklenmesinde yer aldığına inanılmaktadır (15).



Çözeltideki küçük sert bir kristal kütesinin daha büyük bir taş oluşturmak üzere birbirine yapıştığı sürece agregasyon denir. Tüm CaOxürolitiazis modelleri, kristal agregasyonunun muhtemelen böbreklerde kristal tutulmasıyla ilgili olduğunu kabul etmektedir. Kristal agregasyonu, taş oluşumundaki en kritik adım olarak kabul edilir (15).

### 5.3 Kristal Hücre Etkileşimi

Büyüyen kristallerin epitel hücrelerinin renaltübül astarına bağlanması, kristal tutma veya kristal-hücre etkileşimi olarak adlandırılır. Hiperoksalürili bireylerde, yüksek oksalat konsantrasyonlarına veya keskin kalsiyum oksalat monohidrat (COM) kristallerine maruz kalma nedeniyle renaltübülepitel hücreleri zarar görmüştür. Kristal-hücre etkileşimi, kristallerin hücrelerin bazolateral tarafından bazal membrana doğru hareket etmesiyle sonuçlanır. Daha sonra kristaller hücrelere alınabilir ve böbreklerin bazal zarına sabitlenebilir. COM kristallerinin renalepitel hücrelerinin yüzeyi ile etkileşimi nefrolitiazis için kritik bir başlangıç olayı olabilir. Kristal ve yaralı renaltübülepitel hücreleri arasındaki artan tutma kuvveti, CaOx kristalleşmesini destekler. Epitel hücrelerine yapışık kristallerin çoğunun hücre içindeki makrofajlar ve/veya lizozomlar tarafından sindirildiği ve daha sonra idrarla atıldığı düşünülmektedir (14, 16).

Renaltübüler hücre hasarını takiben, hücresel bozunma, in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklendiği gibi, çok sayıda membran vezikülleri, kalsiyum kristallerinin çekirdekleyicileri üretir. Hasarlı hücreler, kristal aglomerasyonunu indükleyen renalprotrombinfragman-1 veya diğer anyonik proteinler gibi maddeler salar. Reaktif oksijen türlerinin renal hücre hasarına karışan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle renaloksidatif stresin azaltılması etkin bir tedavi seçeneği olabilir (16).

Hasarlı hücreler, üriner ortam için anyonik olan ve kristal tutunma yeri görevi gören hücre zarını tersine çevirmek üzere güçlenir. COM kristalleri, kalsiyum oksalat dihidrat (COD) kristallerinden ters anyonik zara doğru daha güçlü bağlanma ünitesine sahiptir. Kristal hücre etkileşiminin ayrıntılı mekanizmaları keşfedilmemiş olsa da ürolitiazisi tedavi etmenin en iyi yollarından biri kristal hücre retansiyonunu kontrol etmektir (16).

### 5.4 CaOx Kristallerinin Endositozu

Endositoz veya kristallerin renaltübüler hücreler tarafından yutulması, böbrek taşı oluşumundaki en erken süreçtir. Doku kültürü kristal-hücre etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar, COM kristallerinin hücre yüzeyindeki mikrovilluslara hızla yapıştığını ve daha sonra içselleştirildiğini gösterdi. Glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve sitrat gibi tübüler Euid/idrarda bulunan polianyon molekülleri kristalleri kaplayabilir ve COM kristallerinin hücre zarına bağlanmasını inhibe edebilir. Örneğin, Tamm-Horsfall glikoproteinlerinin (THP) taş oluşumunda ikili bir biyolojik rolü vardır. THP'nin nefron distal tübüler hücreleri ile COM kristallerinin etkileşimini başlatarak böbrek taşı oluşumunu destekleyebileceğini bildirilmiştir. Başka bir çalışma, pH düşürüldüğünde ve iyonik kuvvet artırıldığında, yüksek polimerizasyon eğilimi sergileyen ve kristalleşmeyi engelleyemeyen THP'nin viskozitesinin arttığını ortaya koydu (17).

Ayrıca, THP, ek kalsiyum iyonlarının varlığında güçlü bir kristalleşme promotörü haline gelir. Tersine, THP'nin, Hess tarafından rapor edildiği gibi, yüksek pH ve düşük iyonik kuvvette olduğu zaman, COM agregasyonunu inhibe ederek COM taşı oluşumuna karşı koruduğu düşünülmektedir. COM agregasyon analizleri, desialile edilmiş THP'nin COM agregasyonunu desteklediğini, normal THP'nin ise agregasyonunu inhibe ettiğini ortaya çıkardı. Benzer raporlar, THP'nin kalsiyum oksalat kristal agregasyonunu inhibe edebileceğini, oysa üromodulinin agregasyonu destekleyebileceğini ortaya koydu (17).

Taş oluşumu sırasında çeşitli hücresel ve hücre dışı olaylar söz konusudur. Aşırı doygunluktan kristal tutulmasına kadar olan adımları hedefleyen modülatörler, taş oluşumunu engellemek için potansiyel bir araç olabilir. Benzer şekilde, epitel hücre zarlarında eksprese edilen kristal bağlayıcı moleküllerin (osteopontin, hyaluronik asit, sialik asit ve monositkemoatraktan protein-1 gibi) bloke edilmesi taş oluşumunu önlemek için alternatif bir yaklaşım olabilir. Deneysel Bulgular, taş kireçlenmesinin reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksidatif stres gelişimi tarafından tetiklendiğini göstermiştir. İn vitro (18, 19) ve in vivo (20, 21) çalışmalar, CaOx kristallerinin renal epitel hücreleri için toksik olduğunu, yaralanmaya ve renal hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir. Benzer şekilde, hiperkalsüriye maruz kalma, hücresel hasara ve kalsiyum oksalat birikimini uyaran ROS kaynaklı lipid peroksidasyonuna neden olur (17).

### 5.5 Hücre Hasarı ve Apoptoz.

Yüksek seviyelerde oksalat veya CaOx kristallerine maruz kalma, sonraki taş oluşumuna zemin hazırlayan bir faktör olan epitelyal hücrel hasara neden olur. Böbreklerdeki CaOx kristal birikintileri, enflamasyonu artırabilen makromoleküllerin ekspresyonunu ve sentezini düzenler. Kristaller hücreler tarafından endositozlanabilir veya interstisyuma taşınabilir. Hasarlı hücrelerin, renalpapiller yüzeyde partikülretansiyonunu destekleyen bir nidus geliştirdiği ileri sürülmüştür. Şiddetli primerhiperoksalürisi olan bireylerde, renaltübüler hücreler yaralanır ve onlara kristaller yapışır (22).

Ultraviyole radyasyon ve proinflamatuarsitokinler gibi çeşitli hücre dışı uyarılar veya stresler, transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu ve aktivasyonu ile sonuçlanan p38 MAPK'yı aktive edebilir. Böbrek hücrelerinin oksalata maruz kalması, apoptoz sinyal kaskadlarını indükleyen değişmiş bir gen ekspresyonunu artırır. Bir çalışma, HK-2 hücrelerinin artan oksalat seviyelerine maruz kalmasının, IL-2R beta mRNA'nın artan bir transkripsiyonel aktivasyonuna yol açtığını ve sonuç olarak, enflamasyonun indüklenmesi gibi hücrel değişiklikleri yönlendiren IL-2R beta protein seviyelerini artırdığını ortaya koydu. Oksalatla indüklenen aktivasyon, kesin mekanizmalar henüz kurulmamış olsa da hücre zarları üzerinde hareket ederek p38 MAPK sinyalini tetikleyebilir (23).

Renaltübüler hücreler seviyesindeki apoptoz, kalsiyum kristali agregasyonunu ve büyümesini teşvik edebilen hücrel ölüm ve post-apoptotik nekroz yoluyla taş oluşumuna yol açabilir. Bu gerçek, oksalat iyonlarına maruz kalan MDCK hücreleri üzerindeki in vitro çalışma ile desteklenmiştir. Bununla birlikte, bazı hücrelerin oksalat hasarına yanıt vermediği belirtilmelidir. Bunun nedeni, gen ekspresyonundaki değişikliklerin apoptozdan koruyabilmesi ve ardından litiazisiinhibe edebilmesidir. Bu Bulgular, böbrek taşı oluşumunun yeni biyokimyasal hedeflerini ve p38 MAPK inhibitörlerinin taş oluşumunu önlemedeki faydasını netleştiren gelecekteki çalışmalara olan ihtiyacı vurgulamaktadır (23).

### 6. Nefrolitiazisin Genetik Temeli

Alta yatan genetik faktörlerle etkileşime giren çevresel faktörler, nadir görülen taş hastalığına neden olur. Promotörlerin ve kristalleşme inhibitörlerinin üretimi, kristalleşmenin düzgün çalışmasına bağlıdır. Hücrel işlev bozukluğu,

kalsiyum, oksalat ve sitrat gibi iyonları etkileyerek idrar atılımının aşırı doymasını etkiler (24).

### 7. Randall Plakları

Randall plakları, üriner taş gelişiminin öncül kaynağı gibi görünse de tüm taş türlerini kapsayıp içermediği net değildir. Ayrıca, Randall plağının kendisinin patogenezi net olarak bilinmemektedir. CaOx taşlarının çoğunun, Randall plaklarının bulunduğu yerlerde renalpapillalarla yapışık olduğu bulunmuştur. Henle kulpunda interstisyel bazal membranda bulunur (25).

Kalsiyum fosfat (apatit) ve pürin kristal bileşimleri plaklarda tanımlanırken, apatit baskındır. Başlangıçta, kalsiyum fosfat kristalleri ve organik matris, Henle'nin ince kıvrımlarının bazal membranları boyunca biriktirilir ve interstisyel boşluktan ürotelyuma kadar uzanır ve Randall plaklarını oluşturur. Kanıtlar, birincil interstisyel apatit kristal oluşumunun ikincil olarak CaOx taşı oluşumuna yol açtığını göstermektedir. Aşırı doymuş idrarda, kristaller ürotelyuma yapışır ve bu da müteakip taş büyümesini artırabilir (26).

Renal hücre hasarı nedeniyle plak, aşırı doymuş idrara maruz kalır. Böbrek epitel hücre hasarı (bozunma) ürünleri, heterojen çekirdeklenmeyi teşvik eder ve böbrek hücrelerinde kristal yapışmasını destekler. Randall plak kalsifikasyonu oksidatif stres tarafından tetiklenir. Hücreler, fosfatidilserin, CD44, osteopontin ve hiyalüronan gibi kristal bağlama bölgeleri olarak işlev gören distal ve toplayıcı tübüllerde molekülleri ifade edebilir. Henle kulpunun veya toplayıcı kanalların renalepitel hücreleri bazal tarafta membran vezikülleri üreterek veba oluşumuna yol açar. Bu nedenle, apatit kristal birikintilerinin, diğer matriks moleküllerine bağlanarak CaOx taşı oluşumu için nidus görevi gördüğü öne sürülmüştür (26).

Böbrek taşları ya renalpapillaya yapışık ya da serbestçe bulunur. Interstisyumda kalsiyum fosfat (CaP) birikiminin başlangıcı, CaOx oluşumu için bir çekirdek oluşturur. Henle kulplarının bazal membranında, iç medüller toplayıcı kanallarda ve Bellini kanallarında oluşan CaP, taş gelişimi için bir tutunma yeri görevi görür. İdiyopatik taş oluşturucular, interstisyel plağın İxed bölgelerine bağlı CaOx geliştirir. Distaltübülerasidoz taşları, dilate Bellini kanallarından çıkıntı yapan tıkaçlara yapışırken, sistinüri taşları yapışmaz (serbestçe bulunur). Renaltübüllerde oluşan CaP, ürik asit veya sistin kristalleri terminal toplama kanallarında tıkanır (27).

Mineralizasyonrenalpapiller yüzeye ulaştığında, plaklar yırtılır ve CaP kristalleri pelvik idrara maruz kalır. Daha sonra, üriner makromoleküller açığa çıkan CaP kristalleri üzerinde birikir ve CaOx üzerinde CaOx birikmesini destekler (26).

### 8. Nefrolitiazis İnhibitörleri ve Destekleyicileri

İnhibitörler, aşırı doyumluğun başlamasını, çekirdeklenmeyi, kristal büyümesini, agregasyon hızını veya taş oluşumu için gerekli diğer işlemleri azaltan maddelerdir. Normalde idrar, kristal oluşumunu engelleyen kimyasallar içerir. İdrardaki inhibitörler arasında sitrat gibi küçük organik anyonlar, pirofosfatlar gibi küçük inorganik anyonlar, magnezyum gibi çok değerlikli metalik katyonlar veya osteopontin, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, idrar protrombinfragman-1 ve Tamm-Horsfall proteinleri gibi makromoleküller bulunur. Bu inhibitörler herkes için eşit şekilde çalışmaz; bu nedenle, bazı insanlar taş oluşumu ortaya çıkar. Ancak oluşan kristaller çok küçük kalıyorsa genellikle idrar yolundan geçerek fark edilmeden idrar sıçraması ile vücuttan dışarı atılır. İnhibitörler, doğrudan kristalle etkileşime girerek veya dolaylı olarak üriner ortamı etkileyerek etki edebilirler. İnhibitör bileşikler kristalin yüzeyine adsorbe olduğunda, çekirdeklenmeyi, kristal büyümesini, agregasyonu veya kristal hücre yapışmasını inhibe eder (28).

Promotörler ise çeşitli mekanizmalarla taş oluşumunu kolaylaştıran maddelerdir. Promotörlerden bazıları hücre zarı lipidlerini (fosfolipidler, kolesterol ve glikolipidler), paratiroid hormonu stimülasyonu yoluyla kalsitriol hormon artışını, oksalat, kalsiyum, sodyum, sistin ve düşük idrar hacmini içerir. Tekrarlayan taş oluşturanlar arasında idrar oksalat atılımı daha yüksek, sitrat atılımı ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmalar, oksalatın proksimal tübülde klorür, sodyum ve su geri emilimini artırabildiğini ve böbrek epitel hücrelerinde çoklu sinyal yollarını aktive edebildiğini göstermiştir (28).

### 9. Ürolitiazis İçin Önleyici Seçenekler

Etkili böbrek taşı önleme, taş oluşumunun nedeninin ele alınmasına bağlıdır. Genel olarak, böbrek taşı oluşumunun ilk dönemlerini veya ikincil dönemlerini önlemek için, uygun bir diyet yönetimi ve ilaç kullanımı gereklidir. Diyet müdahalesi yoluyla böbrek taşı hastalığının birincil olarak önlenmesi, büyük toplumsal etkileri olan düşük maliyetli bir halk sağlığı girişimidir. Bize göre, beslenme yönetimi ürolitiazise karşı en iyi koruyucu stratejidir. Taş hastalığının

altta yatan etiyojisi ve ilaç tedavisi ne olursa olsun, hastalara günde en az 2 litre idrar çıkışını sürdürmek için su alımlarını artırmaları söylenmelidir. Taş hastalığını önlemek için basit ve en önemli yaşam tarzı değişikliği, daha fazla su/sıvı içmektir. Yeterli sıvı alımı üriner doyunluğu azaltır ve CaOx kristalleşmesini destekleyen maddeleri seyreltir. Diyet önerileri, bireysel metabolik anormalliklere göre ayarlanmalıdır. Absorbtifhiperoksalüri için düşük oksalatlı diyet ve diyetle artan kalsiyum alımı önerilir (29).

Yüksek sodyum alımı renaltübüler kalsiyum geri emilimini azaltarak ve üriner kalsiyumu artırarak taş riskini artırır. Hayvansal proteinler, yüksek kükürt içeren amino asit içeriği nedeniyle artan bir asit yükü sağladığından, hayvansal proteinlerin kısıtlanması da teşvik edilir. Böylece, yüksek protein alımı idrar pH'ını ve sitrat seviyesini düşürür ve kemik reabsorpsiyonu yoluyla idrar kalsiyum atılımını artırır (29).

Bu nedenle, çok asidik idrarınız varsa, daha az et, balık ve kümes hayvanları yemekten ve D vitamini içeren yiyeceklerden kaçınmak gerekebilir. Bunun yerine, potasyum açısından zengin meyve ve sebzelerin alımının artırılması önerilir. Kalsiyum taşı oluşturan kişilere, süt ürünlerinden ve kalsiyum içeriği yüksek diğer yiyeceklerden uzak durmaları söylenir. Bununla birlikte, böbrek taşı oluşumuna eğilimi olan kişilere, aşırı kalsiyum kullandıkları bilinmedikçe, kalsiyum alımını kısıtlamaları önerilmemelidir. Kalsiyum alımının azalması bağırsaklarda oksalat emiliminin artmasına neden olur ve bu da taş oluşumu riskinin artmasına neden olabilir. Kalsiyum takviyeleri oksalat emilimini azaltabilir çünkü kalsiyum bağırsak lümeninde diyet oksalatını bağlar. Bununla birlikte, kalsiyum hapı almanın yararı tartışmalıdır. C vitamini, askorbik asidin oksalata in vivo dönüşümü nedeniyle taş oluşumunda rol oynamıştır. Bu nedenle, C vitamini takviyesinin sınırlandırılması önerilir (29).

Kalsiyum oksalat, sistin ve ürik asit taşlarının önlenmesi için, meyve ve sebzelerden zengin bir diyet yiyerek, ek veya reçeteli sitrat alarak veya alkali maden suları içerek idrar alkalize edilmelidir. Ürik asit taşı oluşturanlar için gutun kontrol altına alınması, sistin taşı oluşturanlar için ise sodyum ve protein alımının kısıtlanması gerekir. Kalsiyum fosfat ve struvit taşlarının önlenmesi için idrar asitlendirilmelidir. Struvit taşları için idrarın asitleştirilmesi en önemli adımdır. Enfeksiyonun temizlendiğinden emin olmak için hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Bununla birlikte, mevcut tedavi yöntemleri ürolityazisi önlemede etkili değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (30).

### 10. Sonuç

Üriner taşların tedavisi için yeni tedavilerin geliştirilmesindeki önemli ilerlemelere rağmen, ürolitiazisinsidansı dünya çapında artmaktadır. Böbrek taşı oluşumunun birçok yönü belirsizliğini koruyor. Ancak renal hücre hasarı, kristal retansiyonu, hücre apoptozisi, Randall plakları ve ilişkili taş inhibitörleri veya promotörlerinin böbrek taşı oluşumunda önemli rol oynadığı kesindir.

Bunlar, böbrek taşı hastalığını ve böbrek taşlarına karşı ilaçları önlemek için yeni bir strateji geliştirmeye yol açan kritik hedefler gibi görünüyor. Ayrıca, taş oluşumu ile ilgili moleküler ve hücresel değişiklikler temelinde yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi, daha iyi ilaçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca, taş önleyiciler veya promotörlerle ilişkili ürolitiazis mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, taş düşürücü ilaçlar için kritik olacaktır.

Ayrıca, böbrek taşı oluşumunun altında yatan patofizyoloji, patogenez ve genetik temelin anlaşılması, yakın gelecekte ürolitiazisi yönetmek için yeni ilaçların ve stratejilerin keşfedilmesini sağlayacaktır.

### Kaynakça

1. Kowalczyk NS, Prochaska ML, Worcester EM. Metabolomic profiles and pathogenesis of nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023 Sep 1;32(5):490-495. doi: 10.1097/MNH.0000000000000903. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37530089; PMCID: PMC10403267.
2. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention. *AdvNutr*. 2023 May;14(3):555-569. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.002. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36906146; PMCID: PMC10201681.
3. Hoppe B, Martin-Higuera C, Younsi N, Stein R. Nephrolithiasis und Nephrokalzinose bei Kindern und Jugendlichen [Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children and adolescents]. *Urologie*. 2022 Oct;61(10):1099-1109. German. doi: 10.1007/s00120-022-01888-3. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35925106.
4. Tan RYP, Rao NN, Horwood CM, Passaris G, Juneja R. Recurrent nephrolithiasis and loss of kidney function: a cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2023 Jun;55(6):1539-1547. doi: 10.1007/s11255-023-03463-x. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645570; PMCID: PMC10185628.
5. Gao H, Lin J, Xiong F, Yu Z, Pan S, Huang Y. Urinary Microbial and Metabolomic Profiles in Kidney Stone Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Sep 5;12:953392. doi: 10.3389/fcimb.2022.953392. PMID: 36132987; PMCID: PMC9484321.
6. Oster SS, Andersen K, Andersen M, Andreassen KH, Bube S, Bigum LH, et al. Kidney stone disease. *Ugeskr Laeger*. 2023 Apr 3;185(14):V11220687. Danish. PMID: 37057692.
7. Li G, Liang H, Hao Y, Huang Q, Shen X, Chen Y, Chen M, Xi J, Hao Z. Association between body fat distribution and kidney stones: Evidence from a US population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 7;13:1032323. doi: 10.3389/fendo.2022.1032323. PMID: 36277687; PMCID: PMC9585195.
8. Finger M, Finger E, Bellucci A, Malieckal DA. Medical management for the prevention of kidney stones. *Postgrad Med J*. 2023 May



- 19;99(1169):112-118. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140971. PMID: 37222048.
9. Steenbeke M, De Buyzere ML, Speeckaert MM, Delanghe JR. On the protein content of kidney stones: an explorative study. *Acta Clin Belg.* 2022 Oct;77(5):845-852. doi: 10.1080/17843286.2021.1999569. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34743670.
  10. Coello I, Sanchis P, Pieras EC, Grases F. Diet in Different Calcium Oxalate Kidney Stones. *Nutrients.* 2023 Jun 2;15(11):2607. doi: 10.3390/nu15112607. PMID: 37299570; PMCID: PMC10255869.
  11. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel).* 2023 Feb 2;11(3):424. doi: 10.3390/healthcare11030424. PMID: 36766999; PMCID: PMC9914194.
  12. Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Renal Calculi. 2023 Mar 11. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28723043.
  13. Chen T, Qian B, Zou J, Luo P, Zou J, Li W, Chen Q, Zheng L. Oxalate as a potent promoter of kidney stone formation. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 5;10:1159616. doi: 10.3389/fmed.2023.1159616. PMID: 37342493; PMCID: PMC10278359.,
  14. Zheng X, Zhu W, Zeng G. A case-based review of dietary management of calcium oxalate stones. *World J Urol.* 2023 May;41(5):1269-1274. doi: 10.1007/s00345-023-04324-z. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36826485.
  15. Capolongo G, Ferraro PM, Unwin R. Inflammation and kidney stones: cause and effect? *Curr Opin Urol.* 2023 Mar 1;33(2):129-135. doi: 10.1097/MOU.0000000000001066. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36562282.
  16. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol.* 2023 Jul;10(3):246-257. doi: 10.1016/j.ajur.2023.01.008. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37538166; PMCID: PMC10394280.
  17. Simmons K, Nair H, Phadke M, Motamedinia P, Singh D, Montgomery T, Dahl NK. Risk Factors for Common Kidney Stones Are Correlated with

- Kidney Function Independent of Stone Composition. *Am J Nephrol*. 2023 May 30. doi: 10.1159/000531046. Epubahead of print. PMID: 37253348.
18. Singht N, Sintiprungrat K, Sinchaikul S, Chen ST, Thongboonkerd V. Proteome changes in human monocytes upon interaction with calcium oxalate monohydrate crystals. *J Proteome Res*. 2010 Aug 6;9(8):3980-8. doi: 10.1021/pr100174a. PMID: 20527803.
19. Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Dec;14(12):3155-66. doi: 10.1097/01.asn.0000099380.18995.f7. PMID: 14638914.
20. Yamaguchi S, Wiessner JH, Hasegawa AT, Hung LY, Mandel GS, Mandel NS. Study of a rat model for calcium oxalate crystal formation without severe renal damage in selected conditions. *Int J Urol*. 2005 Mar;12(3):290-8. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01038.x. PMID: 15828958.
21. Hirose M, Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Shimizu H, Itoh Y, Tozawa K, Kohri K. Renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress induce calcium oxalate crystal formation in mouse kidney. *Int J Urol*. 2010 Jan;17(1):83-92. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02410.x. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19919640.
22. Li H, Zhou Y, Xu W, Liu J, Wang S, Jiang H. The role of autophagy in calcium oxalate kidney stone: A systematic review of the literature. *Front Physiol*. 2022 Sep 21;13:1008264. doi: 10.3389/fphys.2022.1008264. PMID: 36213233; PMCID: PMC9533137.
23. Maruyama M, Sawada KP, Tanaka Y, Okada A, Momma K, Nakamura M et al. Quantitative analysis of calcium oxalate monohydrate and dihydrate elucidating the formation mechanism of calcium oxalate kidney stones. *PLoS One*. 2023 Mar 9;18(3):e0282743. doi: 10.1371/journal.pone.0282743. PMID: 36893192; PMCID: PMC9997882.
24. Grocholski C, Derain Dubourg L, Guebre-Egziabher F, Acquaviva-Bourdain C, Abid N, Bacchetta J, Chambrier C, Lemoine S. Oxalate : de

- la physiologie à la pathologie [Oxalate: fromphysiologytopathology]. *Nephrol Ther.* 2023 Jun 19;19(3):201-214. French. doi: 10.1684/ndt.2023.10. PMID: 37166780.
25. Malieckal DA, Ganesan C, Mendez DA, Pao AC. Breaking the Cycle of Recurrent Calcium Stone Disease. *Adv Kidney Dis Health.* 2023 Mar;30(2):164-176. doi: 10.1053/j.akdh.2022.12.004. PMID: 36868731; PMCID: PMC9993408.
26. Xu Z, Yao X, Duan C, Liu H, Xu H. Metabolic changes in kidney stone disease. *Front Immunol.* 2023 May 9;14:1142207. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142207. PMID: 37228601; PMCID: PMC10203412.
27. Negri AL, Spivacow FR. Kidney stone matrix proteins: Role in stone formation. *World J Nephrol.* 2023 Mar 25;12(2):21-28. doi: 10.5527/wjn.v12.i2.21. PMID: 37035509; PMCID: PMC10075018.
28. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2023 Apr 17. In: *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan–.* PMID: 32644413.
29. Lai Y, Zheng H, Sun X, Lin J, Li Q, Huang H, Hou Y, Zhong H, Zhang D, Fucai T, He Z. The advances of calcium oxalate calculi associated drugs and targets. *Eur J Pharmacol.* 2022 Nov 15;935:175324. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175324. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36257382.
30. Siener R, Löhler P, Hesse A. Urinary Risk Profile, Impact of Diet, and Risk of Calcium Oxalate Urolithiasis in Idiopathic Uric Acid Stone Disease. *Nutrients.* 2023 Jan 21;15(3):572. doi: 10.3390/nu15030572. PMID: 36771279; PMCID: PMC9919786.

# ***BÖLÜM 8***

## PLASTİK CERRAHİDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

**Mert ERSAN**

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi & Rekonstrüksiyon*

*ORCID ID: 0000-0001-6109-8919*

### 1. Giriş

Kök hücreler, kendini yenileme ve farklı hücre tiplerine farklılaşma kapasitesine sahip, farklılaşmamış biyolojik hücrelerin benzersiz bir popülasyonudur. Sağlıklı hücre ve dokuların nakli yoluyla hastalıklı hücrelerin, dokuların ve organların onarılmasını ve değiştirilmesini amaçlayan rejeneratif tıp alanında önemli bir rol oynarlar. Plastik cerrahi, vücudu yenilemek ve geliştirmek için hastanın kendi dokusunu kullanarak tarihsel olarak daha makroskobik düzeyde işleyen rejeneratif tıpla aynı ilkelerin birçoğunu paylaşır. Hücresel rejeneratif tedavilere ilişkin anlayışımız ilerledikçe, plastik cerrahlar yakında farklı doku tiplerinin yenilenmesi için tek bir otolog hücresel kaynağı kullanma seçeneğine sahip olabilir (1).

Klinik uygulamalar için düşünülen birkaç farklı kök hücre türü vardır. Embriyonik kök hücreler (ESC'ler), doğal olarak pluripotent olmaları ve tüm yetişkin hücre tiplerine farklılaşabilmeleri nedeniyle en büyük rejeneratif "potansiyele" sahiptir. İnsan ESC'lerinin başarılı izolasyonu ve kültürü, araştırmacıların bu hücrelerin farklı doku tiplerini yeniden oluşturma yeteneklerini daha iyi anlamalarına olanak sağlamıştır. Ancak ESC araştırması, bu hücrelerin kökeni ve izolasyonu konusundaki tartışmalar nedeniyle

kısıtlanmıştır. Ek engeller arasında potansiyel tümör oluşumu ve immün uyumluluk ile ilgili güvenlik endişeleri yer almaktadır. Bu sorunların yanı sıra etik engeller de şu anda ESC'lerin klinik uygulanabilirliğini önemli ölçüde sınırlamıştır (1, 2).

Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) gibi yetişkin kök hücreler, kemik iliği, yağ ve deri (kemik iliği stromal hücreleri [BMSC'ler], adipoz) gibi gelişmiş dokulardan izole edilebildikleri için ESC'lerle ilişkili etik ve teknik sorunların çoğunu ortadan kaldırır. Ancak bu hücreler pluripotency yapıları nedeniyle içinde buldukları hücre soyu ile sınırlıdır. Ne olursa olsun, yetişkin kök hücreler rejeneratif tıpta son derece yararlı bir hücre popülasyonudur çünkü izolasyon kolaylığı, çok soylu farklılaşma ve otolog transplantasyon potansiyeli onları klinik translyon için uygun bir aday haline getirir (3).

İndüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) dizilerinin veya pluripotent hücrelere yeniden programlanmış yetişkin somatik hücrelerin oluşturulması, araştırmacıların ESC izolasyonu ile ilişkili etik sorunlardan kaçınırken ESC'lerin farklılaşma yeteneklerini kullanmalarına olanak tanımıştır. iPSC'ler, belirli kök hücre genlerinin ve proteinlerinin ekspresyonu, kromatin metilasyon modelleri, etki gücü ve farklılaşabilirlik dahil olmak üzere ESC'lerle birçok benzer özelliği paylaşmaktadır. Daha da önemlisi, iPSC'ler birkaç farklı, kolayca erişilebilen hücre türünden oluşturulabilir. Ancak iPSC tedavilerinin klinik uygulamalarında hala dikkate değer zorluklar bulunmaktadır. iPSC'lerin üretilmesi düşük bir yeniden programlama verimliliğine sahiptir ve viral vektörler ile eksojen transkripsiyon faktörlerinin veya hücrelerin diğer önemli ex vivo manipülasyonları yoluyla eklenmesini gerektirir. Bu süreç, bu hücre hatlarının stabilitesi ve kromozomal anormalliklerin olasılığı ile ilgili endişelere yol açarak, şu anda insan denemelerinde güvenli kullanımı engellemektedir (4).

ADSC'ler yakın zamanda pluripotent öncü hücrelerin kaynağı olarak araştırılmıştır ve minimum düzeyde donör bölgesi morbiditesi ile kolayca toplanabildikleri için rejeneratif tedaviler için özellikle umut vericidirler. Ek olarak, ADSC'ler BMSC'lerle karşılaştırıldığında diğer MSC'lere benzer bir farklılaşma potansiyelinin yanı sıra izolasyon üzerine daha yüksek verime ve kültürde daha yüksek proliferatif hıza sahiptir. ADSC'lerin sadece adipositlerin öncüsü değil, aynı zamandakondrositler, miyositler, epitelyal hücreler ve nöronal hücreler gibi çeşitli hücrelerin multipotent progenitörleri olduğunun keşfi, bilim adamlarının osteoblastlar da dahil olmak üzere birkaç ek hücre tipi türetmek için

ADSC'lerin gerçek potansiyelini kullanmalarına izin veren bir dönüm noktası olmuştur. Plastik cerrahlar için bunlar, birçok rutin prosedür sırasında kolaylıkla erişilebilen bol miktarda multipotent kök hücre kaynağıdır (4, 5).

Kök hücreler, doku defektlerinin, malformasyonlarının tedavisinde umut verici bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, klinik uygulamalara ilişkin bilimsel kanıtlar hala sınırlıdır ve kök hücre tedavilerinin güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir (5).

- *Kök hücre kaynağı,*
- *Transplantasyonun etkinliği,*
- *Konakçı dokuya aşılama,*
- *Çevredeki mikro çevre ile etkileşim ve*
- *Nakledilen hücrelerin uzun vadeli kaderi dahil olmak üzere birçok önemli konu dikkate alınmalıdır (5).*

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Yumuşak Doku ve Organellerin Yenilenmesi

Yumuşak dokunun yenilenmesi ve güçlendirilmesi, formun restorasyonu ve geliştirilmesinin yanı sıra estetik sonuçların uzun süreli korunmasını da gerektirir. Mevcut tedaviler sınırlıdır ve enfeksiyon, çevredeki fibrozis ve kontraktür nedeniyle karmaşık hale gelebilen ve aynı zamanda yüksek maliyetle ilişkilendirilebilen biyomateryalleri içerir. Diğer uygulanabilir seçenekler arasında kompozit doku fleplerinin yanı sıra kusurları doldurmak için otolog yağ transplantasyonu veya yağ grefti yer alır. Yağ grefti, yüz lipodistrofisi, alt ekstremitatatrofisi ve meme büyütme ve rekonstrüksiyon gibi çeşitli endikasyonlar için kullanılabilen, yumuşak doku dolgusu için yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür (6). Yağ enjeksiyonunda kullanılan otolog yağ, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik büyüme faktörlerini salgılama yetenekleri, yeni dokuların neovaskülarizasyonu ve doku rejenerasyonunu desteklemeye çok uygun olan ADSC'ler dahil olmak üzere çeşitli hücreler içerir. Yağ genellikle aynı anda toplanır ve ince bir şekilde bölünür veya sırayla toplanır ve ardından mekanik araçlarla ve/veya enzimatik sindirimle ayrılır ve daha sonra enjeksiyonla yeniden verilir. Bu prosedür plastik cerrahlar arasında yaygın olarak kullanılmasına rağmen, toplama, işleme ve

reenjeksiyon protokollerinde standardizasyon eksikliği devam etmektedir ve lipoenjeksiyonun başarılı uygulamasının altında yatan evrensel prensipler henüz belirlenmemiştir (7).

Bununla birlikte, yağ greftleri, değişen oranlarda emilim ve kısmi nekroz komplikasyonları nedeniyle kısıtlanır ve bu da nakil sonrası güvenilir uzun vadeli sonuçlara yol açar. Hücre destekli lipotransfer (CAL), ADSC açısından zengin yağ greftleri oluşturmak için aspire edilen yağı lipoaspiratınstromal vasküler fraksiyonundaki (SVF) konsantre ADSC'lerle birleştiren bir tekniktir. Bu yaklaşım, nakledilen yağın hayatta kalma oranında belirgin iyileşmelerin yanı sıra lipoenjeksiyonunfibrozis ve kist oluşumu gibi olumsuz etkilerinde azalmaya olanak tanır. 2008'de *Yo-shimura ve arkadaşları* kırk hastada kozmetik meme büyütme için CAL kullandılar, altı ayda tüm hastaların meme çevresinde artış olduğunu ve hiçbir majör komplikasyon olmadığını bildirdiler (8). Kozmetik meme büyütme için CAL'yi kullanan diğer çalışmalar da gelişmiş kontur ve minimal komplikasyonlarla birlikte meme hacimlerinin arttığını bildirmiştir (9, 10) CAL aynı zamanda yüz lipoatrofisi için de kullanılmış, ayrıca yüz germe ve yüz şekillendirme ameliyatları sırasında yüze hacim katma için de kullanılmış olup benzer subjektif klinik iyileşmeler kaydedilmiştir. Ek olarak, bilgisayarlı tomografi taramalarıyla yağ grefti hacimlerini ölçen bir çalışma, hemifasiyalatrofisi olan on hastada konsantre ADSC'li yağ greftlerinin, tek başına yağ greftlerine göre daha az emilmeye maruz kaldığı gösterilmiştir. Bu ön çalışmalar, ADSC'lerin nakledilen yağın tutma ve resorpsiyonuengeleme yeteneklerinde iyileştirmelere izin verebileceğini göstermiştir (11).

Yumuşak doku rejenerasyonu için alternatif ADSC tedavileri de araştırılmıştır. *Kim ve arkadaşları*, in vitro olarak ADSC'lerden farklılaştırılmış olgunlaşmamış adipositleri, depresif skarların tedavisi için kullanmış ve on iki haftada skar hacminde %75'e kadar iyileşme sağlamıştır (12). Diğer ADSC preparatları arasında kök hücreyle zenginleştirilmiş doku (SET) enjeksiyonları yer alır; burada izole otologADSC'ler, hastanın vücudunda o gün erken saatlerde geleneksel yağ grefti alan bölgeye enjekte edilir. Bu modelin avantajları arasında ameliyathanede geçirilen sürenin azalması ve dolayısıyla CAL'ye kıyasla işlem maliyetinin azalması yer alır. Ancak iki tekniği karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir ve etkinliği belirlemek için her iki tekniğin kullanıldığı daha büyük, randomize araştırmalar gerekli olacaktır (13).



## 2.2. Kemik Rekonstrüksiyonu

Otolog kemik greftleri kemik defektlerinin yeniden yapılandırılmasında altın standart olmuştur, ancak donör bölgesi morbiditesi ve alloplastik implantlar gibi alternatiflerle ilişkili komplikasyonlar araştırmacıları hücre bazlı tedavileri araştırmaya yöneltmiştir. Hem BMSC'lerin hem de ADSC'lerin in vitro ve in vivo çalışmalarda osteojenik kapasitelerine dayalı olarak uygun adaylar oldukları kanıtlanmıştır (14).

Kemik rejenerasyonuna yönelik mevcut klinik kök hücre tedavileri, kraniyofasiyaldefektler için umut verici sonuçlar göstermiştir. Özellikle kalvarialdefektler, iki yaşın üzerindeki hastalarda kalvariumun kendi kendine kemikleşmemesi nedeniyle onarımdaki benzersiz zorluklardan dolayı özel bir odak noktası olmuştur ve bu defektlerin boyutu genellikle normalden daha büyüktür. ADSC'ler, büyük bir kalvarialdefekti onarmak için öğütülmüş otolog süngerimsi kemik ve fibrin yapıştırıcı ile birleştirilir ve bunun sonucunda yeni kemik oluşumu ve ameliyat öncesi defektin üç ayda neredeyse tamamen kemikleşmesi sağlanır. *Thesleff ve arkadaşları* (16)dört hastada kritik büyüklükteki kalvarialdefektleri (65–90 mm×37–75 mm) otolog kemik grefti kullanmadan başarıyla onarmak için  $\beta$ -trikalsiyum fosfat (TCP) granüllerine tohumlanan ADSC nakli gerçekleştirmiştir. Kemikleşmeyi ölçmek için BT taramalarını kullanmışlar, ADSC kraniyoplasti birimlerinin çevredeki sağlam kemiklere yaklaştığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar, ADSC'lerin tek başına eksojen büyüme faktörleri kullanılmadan kusurları uygun şekilde kemikleştirme yeteneğine sahip olduğunu ve bu nedenle donör bölge morbiditesi az olan nispeten basit bir otolog kemik rekonstrüksiyonu yöntemi sağladığını göstermektedir (14 – 15).

Kök hücre tedavileri aynı zamanda üst çene ve alt çeneyi kapsayan defektlerin onarımında da kullanılmaktadır. Hem ADSC (16) hem de BMSC (17, 18) transplantasyonlarıyla bazı yaklaşımlar, toplanan kök hücrelerin farklı büyüme faktörleriyle (kemik morfogenetik protein [BMP]-2 ve BMP-2) birleştirildiği çok adımlı bir prosedür kullanır. Bu işlemde bir iskeleye yerleştirilir ve daha sonra ektopik kemik oluşumuna izin vermek için hastanın kas dokusuna yeniden implante edilir. İmplantasyondan yedi ila dokuz ay sonra gerçekleştirilen üçüncü bir prosedürde, titanyumla kaplı ektopik kemik, kemik defektini doldurmak için kompozit bir mikrovasküler flep olarak çevredeki kas ve vasküler pedikülile birlikte nakledilir. Bu teknik mükemmel fonksiyonel ve estetik sonuçlar

vermiştir; ancak oldukça karmaşıktır ve birkaç ay boyunca aşamalı olarak uygulanan çok sayıda farklı prosedür gerektirir. *Sandor ve arkadaşları*, bir  $\beta$ -TCP ve BMP-2 iskelesi üzerine ekilen ADSC'lerin, alt çenedeki bir defekti doldurmak için kalıplanmış bir titanyum ağ içine yerleştirildiği tek aşamalı bir prosedür önermektedir. Yerinde kemik oluşumu olarak adlandırılan bu protokol, ektopik kemik oluşumu ve ikinci bir cerrahi alan ihtiyacını ortadan kaldırırken, nakilden on ay sonra kemik oluşumu ve yeniden şekillenmeye ilişkin histolojik belirtilerin yanı sıra olumlu klinik sonuçlar da üretir. Bununla birlikte, osteojenik dönüşümün ardındaki mekanizmalar daha fazla aydınlatılmaya ve ossifikasyon derecesi daha iyi ölçülene kadar, farklı hücre bazlı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak zor olacaktır (19).

### 2.3. Kıkırdak Oluşumu

Kıkırdak defektleri, dokunun kendi kendini onarma konusundaki sınırlı içsel kapasitesinden dolayı zorlu bir rekonstrüktif problem teşkil eder. Şu anda, kıkırdak defektleri için FDA onaylı tek hücre bazlı tedavi, düşük temaslı alanlardan toplanan kondrositlerin kültürde genişletildiği ve daha sonra bir defekte yeniden enjekte edildiği otolog kondrosit implantasyonunu (ACI) içermektedir. Bu teknik, ilk klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar vermiştir, ancak kondrositlerin *in vivo* sınırlı genişlemesi, kondrosit fenotipinin *in vitro* sürdürülmesindeki zorluk ve donör bölgesi morbiditesi nedeniyle sınırlıdır. Alternatif hücre tedavileri, kıkırdak da dahil olmak üzere çeşitli bağ dokusu hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip BMSC'ler gibi progenitör hücre popülasyonlarına yönelmiştir. Klinik olarak, otolog BMSC'ler, kollajen gömülü BMSC'lerin cerrahi olarak nakledilmesi ve BMSC'lerin eklem içi enjeksiyonları yoluyla eklem kıkırdak kusurlarını onarmak için kullanılmıştır. Her iki teknik de ağrı ve yürüme yeteneği gibi klinik semptomlarda belirgin iyileşmeler sağlayarak umut verici sonuçlar vermiştir (20).

ADSC'ler aynı zamanda *in vitro* kondrositlere farklılaştırılabilen kondrosit progenitörlerinin daha az invaziv bir kaynağı olarak da araştırılmıştır. Bu süreçteki önemli hususlar arasında öncelikle TGF- $\beta$  süper ailesindekiler olmak üzere uygun büyüme faktörlerinin kullanımı ve hücre yapısı iskeleleri kullanılarak 3 boyutlu bir ortamda kültür yapılması yer alır. Önceden koşullandırılmış ADSC'ler daha sonra *in vivo* olarak kıkırdak dokusu oluşturma kapasitesine sahiptir. Ek olarak, hayvanlardaki patellofemoral eklemlerdeki hiyalin kıkırdak defektlerine ve kulak kulak kepeği defektlerine nakledilen

indüklenmemiş ADSC'ler, doğal kıkırdak yapısını tamamen onarmış ve kusurları sırasıyla altı ayda ve üç ayda tamamen onarmıştır. Bu hücrelerin exvivo manipülasyonunun sınırlandırılması, gelecekteki klinik uygulamalar için daha uygun bir teknik sağlar ve ADSC'lerin, eksojen büyüme faktörleri ve substratların transplantasyon öncesi gerek kalmadan in vivo çevrelerine uyum sağlama konusundaki içsel yeteneklerini gösterir (21).

### 2.4. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, sırayla hemostaz, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, yeniden epitelizeasyon ve dokunun yeniden şekillenmesini sağlamak için hücreler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks (ECM) molekülleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren oldukça koordineli bir süreçtir. ADSC'ler, yara iyileşmesinde kritik olan çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin salgıladıklarından, makrofaj alımını arttırdıklarından, granülasyon dokusunu güçlendirdiklerinden ve vaskülarizasyonu iyileştirdiklerinden yara tedavileri için uygun adaylar olarak tanıtılmıştır. Bu onarıcı yetenekler *Rigotti ve arkadaşları* tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (22). ADSC'lerinatrofi, fibroz, ülserasyon ve retraksiyonile birlikte şiddetli (LENT-SOMA derece 3) ve geri dönüşü olmayan (LENT-SOMA derece 4) radyasyona bağlı lezyonların tedavisindeki rolünü incelenmiş, saflaştırılmış otologlipospiratların ışınlanmış alanlara tekrar tekrar nakledilmesi, yeni damar oluşumuyla birlikte ultrastrüktürel doku özelliklerinin iyileşmesine ve hastaların çoğunda LENT-SOMA skorlarında 0 veya 1'e düşüş sergileyen önemli klinik iyileşmelere yol açmıştır. Benzer sonuçlar hayvanlarda da rapor edilmiştir. ADSC'lerle tedavi edilen yaralarda damar yoğunluğunun arttığı radyasyon hasarı modelleri çalışmaları aynı zamanda keratinosit büyüme faktörünün salınması ve ADSC'lerinendotelial ve epitelyalfenotiplere doğru farklılaşması gibi ADSC'lerin olası onarıcı mekanizmalarını da aydınlatmaktadır. *Hong ve arkadaşları* otologADSC'ler, yapay dermis ve temel fibroblast büyüme faktörü ile tedavi edilen ve ilk tedaviden 82 gün sonra sorunsuz bir şekilde iyileşen, tedavi edilemeyen sakrokoksigeal radyasyon ülseri vakasını bildirmektedir. Bu vakada iyileşmenin iyileşmesinden benzer mekanizmalar sorumlu olabilir, ancak birden fazla tedavi yönteminin uygulanması nedeniyle bunu belirlemek zordur (23).

ADSC'lerinanjiojenik özellikleri, kritik ekstremiteskemisi gibi iskemi ile komplike olan diğer yaralarda da faydalı olabilir. *Lee ve arkadaşları* tromboanjitisobliterans ve diyabetik ayakları olan hastaları tedavi

etmek için intramüsküler ADSC enjeksiyonlarından yararlanarak hastaların çoğunda ağrı derecelendirme skorlarında ve hastaların bir alt grubunda ölçülen yürüme mesafelerinde iyileşme elde etmiştir (24). *Rigotti ve arkadaşlarının* yeni damar oluşumu gözlemlerine benzer (22).ADSC'leriniskemik uzuvlara transplantasyonu, transplantasyondan altı ay sonra yapılan dijital anjiyografi yeni kollateral damar oluşumunu gösterdi ve kan akışını arttırdı. BMSC'ler gibi diğer hücre tiplerinin otolog transplantasyonu, ekstremiteskemi hastalarında kollateral damarlarda artış, ayak bileği-kol indeksinde ve transkütanöz oksijen basıncında iyileşme ve hastaların yürüme mesafesinde ve hücre sonrası dinlenme ağrısında iyileşmeler dahil umut verici sonuçlar vermiştir. Ancak, kemik iliği mononükleer hücreleri alan hastalarda olumsuz anjiyogenez gibi olumsuz etkilerin kaydedildiği ve klinik iyileşmelerin, kritik ekstremiteskemisinin altta yatan nedenine bağlı olarak değişebileceği dikkate alınmalıdır (22 – 24).

ADSC'ler aynı zamanda anormal skar oluşumu bağlamında patolojik yara iyileşmesinin tedavisi için de uygun olabilir. Skar oluşumunun boyutu, yara iyileşmesindeki inflamatuvar süreç ile yakından ilişkilidir.ADSC'lerin anti-inflamatuvar ve immünoşüpresif etkilere sahip olduğu gösterildiğinden aşırı skar oluşumu için potansiyel bir terapötik hedef sağlar. *Yun ve arkadaşları*ADSC'leri domuzların sırtındaki tam kalınlıktaki deri kusurlarından oluşan yara izlerine deri altından enjekte ettiler. Sonuçları, deney grubunda yara izi yüzey alanının önemli ölçüde daha küçük olduğunu ve aynı zamanda yara renginde ve esnekliğinde daha fazla iyileşme olduğunu gösterdi. İlginç bir şekilde, ADSC'lerin enjekte edildiği skarlarda daha az mast hücresi vardı, bu da muhtemelen fibroblastproliferasyonunu azaltıyordu ve skar oluşumunu kontrol etmede inflamatuvar modülasyon kavramını destekliyordu. Skar oluşumu normal yara iyileşmesinin önemli bir parçası olduğundan, gerekli ve aşırı skar oluşumu arasında uygun bir denge sağlamak amacıyla inflamatuvar süreçlerin modülasyonunu düzenlemek gelecekteki tedaviler için önemli olacaktır (25).

### 2.5. Cilt Yenilenmesi (Rejüvenasyonu)

Cilt yaşlanması bir dizi farklı dejeneratif süreci, özellikle de fibroblastların kollajen üretimindeki azalmayı içerir. Çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri, cilt gençleştirilmesi için fibroblastların kollajen sentezi için uyarılmasında rol oynar ve aynı zamanda ADSC'lerinsekretomunun bir parçası oldukları da gösterilmiştir, bu hücrelerin atrofik ve fotokollajen onarımını desteklemek için uygun olabileceğini düşündürmektedir (26). Hayvan çalışmaları, deri altı ADSC

enjeksiyonlarının yaşlı farelerde dermal kalınlığı ve kollajen yoğunluğunu arttırdığını ve UVB ışınımının neden olduğu kırışıklıkları azalttığını göstermiştir. Önerilen mekanizmalar arasında dermal fibroblastların parakrin aktivasyonu ve dermal anjiyogenez yer alır. Klinik bir pilot çalışmada *Park ve arkadaşları* bir hastanın yaşlanmış cildine intradermal olarak yaklaşık %20 ila %30 ADSC içeren otolog lipospirot (PLA) hücrelerini enjekte etti. İki ay sonra genel cilt dokusunda ve kırışıklıklarda iyileşmenin yanı sıra ultrasonografiyle dermal kalınlıkta artış olduğunu bildirdiler. Bu umut verici sonuçlar translasyonel çalışmaların sonuçlarına benzer, ancak bu tedavilerin daha fazla uygulanmasından önce bu etkilerin ardındaki mekanizmaların daha fazla aydınlatılması gerekmektedir (27).

### 2.6. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinir yaralanmalarının (PNI'ler), özellikle de büyük defektli olanların onarımı, donör bölge morbiditesi ve optimal olmayan fonksiyonel iyileşme nedeniyle sınırlıdır ve bu durum, geniş bir rejeneratif tedavi yelpazesini içeren alternatif tedaviler için araştırmaları teşvik etmektedir. PNI için deneysel kök hücre tedavilerinin çoğunluğu, konakçı destek hücrelerinin, özellikle de schwann hücre popülasyonunun değiştirilmesine odaklanır; çünkü bu hücreler, aksonların yenilenmesi için trofik, yapısal ve yönel destek sağlamada çok önemlidir. Nöral kök hücreler, Schwann hücrelerinin (SC'ler) doğal öncüleri olarak mantıklı bir seçimdir (28).

BMSC'ler gibi yetişkin kök hücreler, multipotent olan ancak SC benzeri hücrelere trans-diferansiyasyona tabi tutulabilen otolog hücrelerin yararlı bir kaynağıdır. ADSC'ler ayrıca konakçı SC'lerin yerini alma kapasitesine sahiptir ve nöron benzeri soylara farklılaştığında sinir rejenerasyonunu da destekleyebilirler. Ek olarak, bu hücrelere BMSC'lerden daha kolay erişilebilmektedir ve hayvanlarda periferik sinir rejenerasyonunu destekleme kapasiteleri açısından BMSC'lerle karşılaştırılabilir niteliktedir. Deri, güvenilir bir şekilde erişilebilen başka bir kök hücre kaynağı olarak hizmet eder. Farklılaşmamış yetişkin kök hücrelerinden oluşan bir popülasyon, saç folikülü çıkıntısında bulunabilir ve nöron benzeri ve SC benzeri hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerine farklılaşmıştır. Dermis ayrıca kronik olarak denerve olmuş sinirde sinir rejenerasyonunu iyileştirdiği gösterilen nöral tepe öncü hücrelerini de içerir (28).

Kök hücre aracılı periferik sinir rejenerasyonuna yönelik alternatif yaklaşımlar, konakçı hücrelere trofik destek sağlamak için sinir hasarı nişini modüle etmeye odaklanır. Farklılaşmamış ADSC'lerin periferik sinir

yaralanmalarına transplantasyonu, ADSC'lerin in vivo sinir büyüme faktörü, glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör ve beyinden türetilen nörotrofik faktör gibi çeşitli nörotrofik faktörleri salgılayabildiğini göstermiştir. Ayrıca ADSC'ler glial fenotipe ait olan ve nöron metabolizması ve fonksiyonundan sorumlu olan genleri eksprese eder. Bu bulgular, ADSC'lerin, yenilenen aksonları desteklemek için uygun bir ortam yaratmaya özellikle uygun olabileceğini göstermektedir. Ancak ADSC'lerin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisinin ardındaki genel etki mekanizması hala nispeten bilinmemektedir. Translasyonel çalışmalarla ilerlemek, ADSC'lerin, çevreleyen dokuda rejenerasyonu teşvik eden bir parakrin etkisi veya konakçı dokuların yerini alan bir progenitör hücre olarak rolünün daha iyi tanımlanmasını gerektirecektir (28).

### 3. Güncel Veriler Işığında Değerlendirme ve Sonuç

Plastik cerrahi yenilikçi konulara son derece açık bir bilim dalıdır. Plastik cerrahlar rejeneratif tıbbı hızla benimsemiş ve kök hücre teknolojisi ile yağ dokusu enjeksiyonunu ve bunların klinik ortamla nasıl ilişkili olabileceğini ve uygulanabileceğini göstermişlerdir. Ne yazık ki, kaydedilen ilerlemeye rağmen, klinik uygulanabilirlik ve bu hücreleri klinik kullanım için düzenleme ve ayarlama yeteneği konusunda hala cevaplanmamış önemli sorular vardır. Embriyonik kök hücreler ilk olarak 1998 yılında Wisconsin Üniversitesi'nden Dr. James Thomson tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır (29, 30). Bu hücrelerin pluripotent doğası büyük bir heyecan yaratmış, ancak bu heyecanla birlikte potansiyel embriyo kurban etme endişeleri ve bu hücrelerin kullanımına ilişkin potansiyel deneysel endişeler ortaya çıkmıştır. İndüklenmiş pluripotent hücreler (iPS hücreleri), embriyonik kök hücrelerin özelliklerini alan genetiği değiştirilmiş hücrelerdir. Bu hücrelerin kullanımıyla ilgili ilk heyecan, araştırmacıların benzer pluripotensiteye sahip ancak embriyonik kök hücrelerle ilgili embriyonik ahlaki kaygıları olmayan bir hücreyi kullanma fırsatı etrafında uzun tartışmalara neden olmuştur (31, 32).

Bununla birlikte, tümör oluşumu potansiyeli ile birlikte genetik modifikasyona ilişkin endişeler, klinik endikasyonlar konusunda dikkatli olunmasına yol açmıştır. Embriyonik kök hücreler kadar sağlam olmasa da yetişkin kök hücreler rejeneratif tıpta önemli bir potansiyel taşıyor ve yağdaki bolluğu nedeniyle plastik cerrahlar için zengin bir kaynak oluşturuyor. Belirli bir aile içinde sınırlı sayıda hücre fenotipe dönüşebilirler. Parakrin etkileri yoluyla

mikroçevredeki hücrelerin daha fazla lokal dönüşümünü tetikleyebilecekleri yönünde bazı düşünceler vardır (31).

Bu hücreleri izole etmek için çeşitli işleme teknikleri kullanılmıştır. Kollajen izolasyonu belki de en etkili yöntemdir ancak FDA'nın klinik ortamda kollajenin kullanımına ilişkin endişeleri ve minimal manipülasyona ilişkin düzenlemeler, diğer işleme teknikleri, filtreleme veya kurutma, yıkama veya santrifüjleme gibi alternatif seçeneklerin araştırılmasına yol açmıştır. SVF, farklı bileşenleriyle rejenerasyona katkıda bulunabilirken, aynı zamanda farklı hücre popülasyonları arasındaki çapraz etkileşime dayalı olarak rejenerasyon için bir araç olarak parakrin sinyali de kullanabilir. SVF'ninadipositlerle birlikte kültürü, indüklenmiş progenitörpreadiposit oluşumlarına yol açmıştır. SVF ayrıca anjiyogenezi ve neovaskularizasyonu da teşvik edebilir. Bunun, özellikle diyabetli ve diğer kronik hastalıkları olan hastalarda yara iyileşmesini teşvik etmek için büyük klinik fırsatlara sahip olduğuna inanılmaktadır (31).

SVF'ninendotelprogenitör hücreler ve yağdan türetilmiş kök hücreler (ADSC'ler) ile birlikteimplantasyonu, neovaskularizasyon potansiyelinin artmasına neden olur. Lipotransfer ile sıklıkla önemli miktarda hacim kaybı olur, ancak SVF ile birleştirme, muhtemelen çeşitli sitokin dizisinin salgılanmasını teşvik eden bu mekanizma yoluyla, yağ revaskularizasyonunun zenginleştiğini göstermiştir. SVF aynı zamanda yanık yaraları için yüksek düzeyde vaskülarize doku mühendisliğiyle üretilmiş insan dermo-epidermal deri eşleniklerini oluşturmak için de kullanılabilir. Terapötik çalışmaların çoğu, SVF enjeksiyonu bölgesinde inflamasyonda ve bağışıklık tepkisinde başlangıçta bir azalma olduğunu da tanımlamıştır. Belirli hastalık modellerine uygulandığında aynı zamanda inflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini de azaltma eğilimindedir (31).

SVF ayrıca muhtemelen sitokinlerin salınması yoluyla rejeneratif bir kapasiteye de sahiptir. SVF, diyabetik ayak ülserlerine enjekte edildiğinde fibroblastların çoğalmasında artırır. Sinir rejenerasyonunu teşvik edebileceğine dair bazı kanıtlar da vardır. Diyabetik ayak hastalığı, sağlık sistemi için milyarlarca dolarlık bir harcamadır; dolayısıyla yara iyileşmesini önleyebilecek veya iyileştirebilecek seçeneklerin kullanılması muazzam olacaktır. Yağ dokusundan izole edildikten sonra stromal hücre popülasyonları farklı hücre tiplerini temsil eder. Ancak anahtar kavram, bunların lipit içermemesi ve hücre tiplerinin çok sayıda CD (farklılaşma kümesi) işaretçisi ile işaretlenebilmesidir.

Endotelyal öncüller, CD 31 antijenini taşıma açısından ayırt edicidir ve hücre karışımının yaklaşık %25 – 30'unu oluşturur. Bununla birlikte, endotelyal öncüllerin CD 31'den daha fazla belirteç taşıdığına dikkat edilmelidir. CD 34 belirteçlerine yönelik hücreler, erken multipotentprogenitör hücreler ve gerçek "pre-adiposit" olarak kabul edilir. Diğer "perisitlerin" birçok stromal hücre popülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Kök hücreler, çeşitli mekanik ipuçlarını, büyüme faktörlerini, yapışkan ligand yoğunluğunu ve diğer faktörleri farklılaştırarak algılar ve bunlara yanıt verir. Bu faktörlerden yalnızca hücre farklılaşması değil aynı zamanda hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve hücre sinyalleme de etkilenir (32).

Klinik olarak karsinogenez üzerinde artan bir etki görülmesi de çeşitli çalışmaların ADSC/ADSC sekretomlarınınproliferasyontransmigasyonunu ve primer normal ve tümör epitel hücrelerininistilasını önemli ölçüde uyardığını gösterdiğini belirtmek gerekir. Yumuşak doku büyütülmesi ve yenileme genellikle yağ grefti ile tamamlanır. Yağ grefti ile değişken emilim yüzdeleri ortaya çıkar ve hacim tahmini ve korunması optimal olmayabilir. SVF, hücre destekli lipotransfer olarak adlandırılan bir teknik yoluyla neovaskülarizasyonu teşvik edebilen vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin yanı sıra diğer büyüme faktörlerini de sağlayabilir (33).

ADSC'lerkondrositprogenitörleri için kaynak olarak kullanılabilir. Domuz kondrositleri başarıyla izole edilebilir, genişletilebilir, dondurulabilir ve çözülebilir, ancak belirli bir noktadan sonra kondrojenik özelliklerini kaybederler. Bu kondrositlerin AAM (allogreftadipozmatiks) üzerindeki ADSC'lerle birlikte kültürlenmesinin, kondrojenik özelliklerini geliştireceği varsayılmıştır (34).

Son çalışmalarda yumuşak doku büyütme için daha yeni teknikler kullanılmıştır. Rigotti, biyolojik morfojenetik cerrahi adını verdiği, kanülleri ve yağ hücrelerini kullanarak yumuşak dokuların şeklini ve hacmini büyütebilen veya küçültebilen invazif olmayan bir tekniği değerlendirdi. Ayrıca sıçanlarda latissimus kasının altına yerleştirilen doku genişleticilerin altında yağ dokusunda bir artış olduğunu belirtti. Buradaki düşünce, doku genişleticiyle ilişkili gerilme basıncının yağ birikmesine yol açtığıdır(22).

Yara iyileşmesi sorunları milyarlarca dolarlık bir iştir ve ADSC'lerin kullanımı potansiyel tedavi seçenekleri sunar. ADSC'ler, yara tedavileri için uygun adaylar olarak tanıtılmıştır ve onarımda kritik olan çok sayıda büyüme



faktörü ve sitokin salgırlarlar. Son alışmalar, ADSC'lerin radyasyona bağlı lezyonların yanı sıra atrofi ve skar oluşumunu da tersine çevirebileceğini veya iyileştirebileceğini göstermiştir. Hayvan alışmaları, etki mekanizmalarının keratinosit büyüme faktörünün salınması ve ADSC'lerin endotelial ve epitelial hücre dizisi fenotiplerine doğru farklılaşması olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ADSC'lerin anjiyojenik özellikleri iskemiye bağlı komplikasyonlara da fayda sağlayabilir. Otojen transplantasyon, ayak bileği-kol indeksi ve transkütanöz oksijen basıncının iyileştirilmesinde bir miktar umut vaat etmektedir. ADSC'ler ayrıca hipertrofik skar oluşumu bağlamında patolojik yara iyileşmesinin tedavisinde de faydalı olabilir (35).

Ek olarak SVF ve ADSC'ler, yara iyileşmesinin temeli olan hücre dışı matriks (ECM) sentezini desteklemek için kullanılmıştır. Hücre dışı matriks, birçok doku tipinde güçlü bir iskele görevi görerek yakındaki hücrelerin rejeneratif fonksiyonlarını hızlandırır. Genellikle fibroblast tarafından salgılanan kollajen, laminin, fibronektin ve elastin gibi yapısal proteinlerden oluşur. Ayrıca ECM, anjiyogenez sırasında morfogenez ve g hızlarına aracılık ederek vasküler ağların büyümesine katkıda bulunur. SVF, matriks salgılayan fibroblastlar ve diğer stromal hücreleri içerdiğinden, SVF'nin uygulanması, yara iyileşmesinin temellerinin atılması açısından potansiyel olarak avantajlıdır (35).

Son olarak, ADSC kullanımıyla cilt geenleştirme umut verici olabilir. Bu hücrelerin atrofik ve ışıktan zarar görmüş hücreleri tersine çevirmesi mümkün olabilir. Hayvan alışmaları, deri altı ADSC enjeksiyonlarının yaşlı farelerde dermal kalınlığı ve kollajen yoğunluğunu arttırdığını ve belki de UVB ışınımının neden olduğu kırıkklıkları azalttığını göstermiştir. Son zamanlarda, çeşitli gruplar insan AAM'sinin doku iskelesi olarak kullanımını incelemeye başlamıştır. Yağ kök hücre iletimi için bir araç olarak ve aynı zamanda hücre sel olmayan mekanizmalar yoluyla yumuşak doku rejenerasyonunu destekleyen bir yapı olarak büyük umut vaat eden mühendisliktir. AAM, adipo ve anjiyo-indüktif özelliklere sahip büyüme faktörlerini [vasküler endotelial büyüme faktörü, bFGF (fibroblast büyüme faktörleri), trombosit türevli büyüme faktörü ve TGF-β (dönüştürücü büyüme faktörü)] salgırlar ve preadipositleri, perisitleri ve diğer hücreleri toplar. Yerel doku yenilenmesinden sorumludur. ECM'nin bozunma ürünleri, makrofaj fenotipinde progenitör hücre alımını sağlayabilecek bir değişikliği tetikler (32 – 35).

Mikronanokabarcıklar (MNB'ler) teknolojisi, yağ greftisağkalımında başka bir araştırma alanıdır. Kabarcıklar, hiperbarik odaları veya diğerlerini kullanma masrafı olmadan dokuların oksijenlenmesini sağlar.MNB'ler, içinde oluştukları çözeltiye oksijen gazını yavaşça salan, doku oksijenasyonu için devrim niteliğinde yeni bir yöntem sağlayan, çözelti içindeki çok küçük kabarcıklardır. Güçlü veriler, yara oksijenasyonunun, naklin hayatta kalma süresinin ve muhafaza sürelerinin iyileştiğini göstermiştir. Bunun plastik cerrahi açısından lipoaspiratın oksijenlenmesi ve yağ greftisağkalımının iyileşmesi gibi önemli sonuçları olabilir(36).

Rejeneratif tıp, normal form ve işlevi yeniden sağlamak veya oluşturmak için insan hücrelerini, dokularını veya organlarını değiştirme, mühendislik veya yenileme bilimidir. Bu, hastaların travmadan, kanser tedavisinden, diğer hastalık süreçlerinden ve doğum anomalilerinden daha etkili bir şekilde iyileşmesine yardımcı olmak için hücrelerin, dokuların, ilaçların, sentetik biyomateryallerin ve cihazların kullanımını geniş ölçüde kapsar. Rejeneratif tıp tedavilerinin hem hasarlı dokuları iyileştirme hem de yeni doku oluşturma hedefleri olabilir. Tıbbın tüm alanlarından birçok klinisyen ve bilim adamı, son yirmi yılda rejeneratif tıp araştırmalarına ve klinik gelişmelere dahil olmuşken, plastik cerrahlar özellikle yeni tedavilerin klinik alana taşınmasında ve yeni bilimsel keşiflerde liderlik rolüne sahip olmada etkili olmuştur.

### Kaynakça

1. Rehman A, Nigam A, Laino L, Russo D, Todisco C, Esposito Get al. Mesenchymal Stem Cells in Soft Tissue Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 10;59(8):1449. doi: 10.3390/medicina59081449. PMID: 37629738; PMCID: PMC10456353.
2. Huang Y, Wu Q, Tam PKH. Immunomodulatory Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells and Their Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 2;23(17):10023. doi: 10.3390/ijms231710023. PMID: 36077421; PMCID: PMC9456387.
3. Lin Z, Wu Y, Xu Y, Li G, Li Z, Liu T. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer therapy resistance: recent advances and therapeutic potential. *Mol Cancer*. 2022 Sep 13;21(1):179. doi: 10.1186/s12943-022-01650-5. PMID: 36100944; PMCID: PMC9468526.
4. Yang Y, Lee EH, Yang Z. Hypoxia-Conditioned Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration Application. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022 Oct;28(5):966-977. doi: 10.1089/ten.TEB.2021.0145. Epub 2022 Jan 10. PMID: 34569290.
5. Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. *Cell Stem Cell*. 2022 Nov 3;29(11):1515-1530. doi: 10.1016/j.stem.2022.10.001. PMID: 36332569.
6. Liu P, An Y, Zhu T, Tang S, Huang X, Li S, et al. Mesenchymal stem cells: Emerging concepts and recent advances in their roles in organismal homeostasis and therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Mar 9;13:1131218. doi: 10.3389/fcimb.2023.1131218. PMID: 36968100; PMCID: PMC10034133.
7. Su Y, Xu C, Cheng W, Zhao Y, Sui L, Zhao Y. Pretreated Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome: Enhanced Immunotherapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 9;24(2):1277. doi: 10.3390/ijms24021277. PMID: 36674790; PMCID: PMC9864323.

8. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32:48-55.
9. Kamakura T, Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:1022-30.
10. Wang L, Lu Y, Luo X, et al. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: a report of 18 patients. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2012;28:1-6.
11. Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J* 2010;16:169-75.
12. Kim M, Kim I, Lee SK, et al. Clinical trial of autologous differentiated adipocytes from stem cells derived from human adipose tissue. *Dermatol Surg* 2011;37:750-9.
13. Liu X, Wei Q, Lu L, Cui S, Ma K, Zhang W, et al. Immunomodulatory potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Targeting immune cells. *Front Immunol.* 2023 Feb 13;14:1094685. doi: 10.3389/fimmu.2023.1094685. PMID: 36860847; PMCID: PMC9968735.
14. McKenna GJ, Gjengedal H, Harkin J, Holland N, Moore C, Srinivasan M. Effect Of Autogenous Bone Graft Site On Dental Implant Survival And Donor Site Complications: A Systematic Review And Meta- 2 Analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2022 Sep;22(3):101731. doi: 10.1016/j.jebdp.2022.101731. Epub 2022 Apr 18. PMID: 36162883.
15. Thesleff T, Lehtimäki K, Niskakangas T, et al. Cranioplasty with adipose-derived stem cells and biomaterial: a novel method for cranial reconstruction. *Neurosurgery* 2011; 68:1535-40.
16. Mesimäki K, Lindroos B, Tornwall J, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:201-9.
17. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004;364:766-70.

18. Warnke PH, Wiltfang J, Springer I, et al. Man as living bioreactor: fate of an exogenously prepared customized tissue-engineered mandible. *Biomaterials* 2006;27:3163-7.
19. Sandor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, et al. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71:938-50.
20. Jiang L, Lu J, Chen Y, Lyu K, Long L, Wang X, Liu T, Li S. Mesenchymal stem cells: An efficient cell therapy for tendon repair (Review). *Int J Mol Med*. 2023 Aug;52(2):70. doi: 10.3892/ijmm.2023.5273. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37387410; PMCID: PMC10373123.
21. Ismail OM, Said UN, El-Omar OM. Adult Stem Cells for Cartilage Regeneration. *Cureus*. 2022 Dec 7;14(12):e32280. doi: 10.7759/cureus.32280. PMID: 36505953; PMCID: PMC9727652.
22. Rigotti G, Marchi A, Galie M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1409-22.
23. Hong SJ, Jia SX, Xie P, et al. Topically delivered adipose derived stem cells show an activated-fibroblast phenotype and enhance granulation tissue formation in skin wounds. *PLoS One* 2013;8:e55640.
24. Lee HC, An SG, Lee HW, et al. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. *Circ J* 2012;76:1750-60.
25. Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study. *Dermatol Surg* 2012;38:1678-88.
26. Brunet A, Goodell MA, Rando TA. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Jan;24(1):45-62. doi: 10.1038/s41580-022-00510-w. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35859206; PMCID: PMC9879573.

27. Park BS, Jang KA, Sung JH, et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg* 2008;34:1323-6.
28. González-Cubero E, González-Fernández ML, Rodríguez-Díaz M, Palomo-Irigoyen M, Woodhoo A, Villar-Suárez V. Application of adipose-derived mesenchymal stem cells in an in vivo model of peripheral nerve damage. *Front Cell Neurosci*. 2022 Sep 8;16:992221. doi: 10.3389/fncel.2022.992221. PMID: 36159399; PMCID: PMC9493127.
29. Liuyang S, Wang G, Wang Y, He H, Lyu Y, Cheng L, Yang Z, Guan J, Fu Y, Zhu J, Zhong X, Sun S, Li C, Wang J, Deng H. Highly efficient and rapid generation of human pluripotent stem cells by chemical reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2023 Apr 26;30(4):450-459.e9. doi: 10.1016/j.stem.2023.02.008. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36944335.
30. Tanabe K, Nobuta H, Yang N, Ang CE, Huie P, Jordan S, Oldham MC, Rowitch DH, Wernig M. Generation of functional human oligodendrocytes from dermal fibroblasts by direct lineage conversion. *Development*. 2022 Oct 15;149(20):dev199723. doi: 10.1242/dev.199723. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748297; PMCID: PMC9357374.
31. Qin Y, Ge G, Yang P, Wang L, Qiao Y, Pan G, et al. An Update on Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Medicine: Where Challenge Meets Opportunity. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Jul;10(20):e2207334. doi: 10.1002/advs.202207334. Epub 2023 May 10. PMID: 37162248; PMCID: PMC10369252.
32. Copcu HE. A New Classification for Adipose-derived Stromal-cell Systems. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Dec 13;10(12):e4712. doi: 10.1097/GOX.00000000000004712. PMID: 36583163; PMCID: PMC9750561.
33. Al-Kharboosh R, Perera JJ, Bechtle A, Bu G, Quinones-Hinojosa A. Emerging point-of-care autologous cellular therapy using adipose-derived stromal vascular fraction for neurodegenerative diseases. *Clin Transl Med*. 2022 Dec;12(12):e1093. doi: 10.1002/ctm2.1093. PMID: 36495120; PMCID: PMC9736801.

34. Girard P, Dulong J, Duisit J, Mocquard C, Le Gallou S, Chaput B, Lupon E, Watier E, Varin A, Tarte K, Bertheuil N. Modified nanofat grafting: Stromal vascular fraction simple and efficient mechanical isolation technique and perspectives in clinical recellularization applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Sep 13;10:895735. doi: 10.3389/fbioe.2022.895735. PMID: 36177178; PMCID: PMC9513316.
35. Mandl M, Viertler HP, Hatzmann FM, Brucker C, Großmann S, Waldegger P, et al. An organoid model derived from human adipose stem/progenitor cells to study adipose tissue physiology. *Adipocyte.* 2022 Dec;11(1):164-174. doi: 10.1080/21623945.2022.2044601. PMID: 35297273; PMCID: PMC8932919.
36. Grzegorzczak-Frańczak M, Barnat-Hunek D, Materak K, Łagód G. Influence of Water with Oxygen and Ozone Micro-Nano Bubbles on Concrete Physical Properties. *Materials (Basel).* 2022 Nov 10;15(22):7938. doi: 10.3390/ma15227938. PMID: 36431424; PMCID: PMC9695635.

# ***BÖLÜM 9***



## RİNOPLASTİ

**Mert ERSAN**

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Cerrahi & Rekonstrüksiyon*

**ORCID ID: 0000-0001-6109-8919**

### 1. Giriş

Rinoplasti dünya çapında en popüler ameliyatlardan biridir. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018'de 200.000'den fazla ameliyat gerçekleştirilmiş ve bu da onu ülkede en çok gerçekleştirilen üçüncü estetik cerrahi ameliyatı haline getirmiştir. Bu prosedür, John Roe'nun 1887'de tanımladığı ilk estetik prosedürden bu yana yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Bu uzun evrimsel süreç yalnızca teknik değil, aynı zamanda ve daha da önemlisi felsefi ilerlemedir. Daha iyi ve daha tutarlı sonuçların elde edilmesi amacıyla, nazal cerrahide sadece küçültme konsepti, dikkatli redüksiyon ve greftleme kombinasyonunun kullanıldığı daha orantılı bir yaklaşımla aşamalı olarak değiştirilmiştir (1).

Paradigmadaki bu değişime rağmen, rinoplasti halen plastik cerrahideki en karmaşık cerrahi prosedürlerden biri olmaya devam etmektedir. Yüzün merkezi bir simgesi olan burun oranları ve simetri, yüz güzelliğiyle doğrudan bağlantılıdır. Teknik zorluklar, açıklanan farklı tekniklerin geniş yelpazesi ve tutarlı sonuçlara ulaşma mücadelesi, çok deneyimli cerrahlar için bile zorlayıcı olabilir (2).

İç yapıların anatomik varyasyonları ve yumuşak doku zarflarının farklı kalınlıkları, "her hastada aynı burnun" yapılmasının zorluğuna katkıda bulunur. Üstelik "ideal burun" diye bir şey yoktur, çünkü bir hastanın yüzüne uygun olan

burun yapısı diğferinde çok farklı olabilir.Rinoplasti yalnızca kozmetik bir işlem değildir. Ameliyat ayrıca burun fonksiyonunu korumayı veya hastanın obstrüktif bir süreç nedeniyle hava akışını azaltması durumunda iyileştirmeyi amaçlar. Bu, fonksiyonel sorunları düzeltmek için iç burun yapılarının değiştirilmesi gerektiğinden operasyonun karmaşıklığını artırır.Bu faktörlerin bir araya gelmesi, rinoplastinin neden bu kadar detaycı ele alınması gereken bir ameliyat olduğunu ve son derece olumlu sonuçlar sağlayabileceğini açıklayabilir (3).

Ameliyat öncesi dikkatli analiz ve planlama ile birlikte cerrahi hastaların doğru seçimi, rinoplasti sonuçlarını iyileştirmek ve aynı zamanda ikincil prosedürleri önlemek için kritik adımlardır (2).

### 2. Anatomi ve Fizyoloji

Burun anatomisinin derinlemesine anlaşılması, iyi bir rinoplastinin temel taşıdır. Bir burun yapısındaki hafif bir değişiklik, geri kalanını etkileyebilir ve yüz konfigürasyonunu önemli ölçüde değiştirebilir.

Burunun eksternal kısmı, kaslar, yumuşak doku ve deri ile kaplı kemik ve kıkırdak bir çerçeveden oluşur (4 – 6).

- **Burun Kemikleri ve Kıkırdaklar:** Burnun üst üçte birlik kısmı, kemik piramidini oluşturan bir çift nazal kemik ve maksillanın ön proçesi tarafından tanımlanır. Burun kemikleri etmoid kemiğin dikey plakası ile yakın bir ilişki içindedir. Orta üçte birlik kısım, burun kemiklerine kraniyal olarak bağlanan üst yan kıkırdaklardan oluşur. Burun kemikleri üst yan kıkırdaklarla 4 – 5 mm örtüşerek “*Kilit bölgeyi*” oluşturur. Bu anatomik dönüm noktası sırt çevresinin estetiği açısından önemlidir ve ameliyat sırasında dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Üst yan kıkırdaklar da dorsal olarak septuma tutunarak yaklaşık 10 – 15 derecelik bir açı oluşturur. Bu dar hava direnci bölgesine “iç nazal valf” denir ve klinik öneme sahiptir. Cerrahi manevralar sırasında hava akışını garanti altına almak için bu açının korunması önemlidir. Alt yan kıkırdak, medial, orta ve yan krura ile alt üçte birlik kısmı tanımlar. Bu kıkırdakların anatomik konfigürasyonu burun ucu alanının şeklini ve boyutunu belirleyecektir. Ayrıca harici nazal valflerin çerçevesini de oluştururlar (4).
- **Kaslar:** Burnun ana mimetik kasları, nazalis, levatorlabiialequenasi ve depressorseptii'dir. Bu kaslar, nazal yüzeysel kas-aponörotik sistem

(SMAS) adı verilen fibröz bir fasya ile çevrelenir ve birbirine bağlanır. Nazal kasların önemi bazen hafife alınabilir, ancak hava yolunun açık tutulması için önemlidirler. Bunun bir kanıtı, dış burun valfinin çökmesinin gözlenebildiği yüz felci olan hastalardır (4).

- **Deri ve Yumuşak Doku Zarfı (SSTE):** Burnun üst, orta ve alt üçte birlik kısmına bölündüğünde, “Rhinion” bölgesini kaplayan doku en ince olanıdır, bunu en kalın olan üst ve ardından alt üçte birlik kısım takip eder. Cinsiyet, yaş, etnik köken ve diğer birçok özelliğe bağlı olarak SSTE daha ince veya daha kalın olabilir. Bu, cerrahi planlamada önemli bir rol oynar. Çok ince SSTE'li hastalarla uğraşırken, burun kıkırdağı ve kemik yapılarındaki küçük değişikliklerin şekil üzerinde önemli bir etkisi olacaktır ve kullanılan greftlerdeki küçük düzensizlikler fark edilebilir. Aksine çok kalın SSTE'li hastalarda, değişikliklerin fark edilebilmesi ve küçük düzensizliklerin ameliyat sonrası burun estetiğini bu kadar etkilememesi için genellikle daha agresif bir yaklaşıma ihtiyaç duyulur (4).

Burun iç kısmı, tamamı mukozayla kaplı septum ve konkalardan oluşur.

- **Septum:** Nazal septum, burun boşluğunun orta hattında yer alan, mukozayla kaplı, dörtgen şeklinde sert bir yapıdır. İki burun deliğini birbirinden ayırır ve burnun esas desteğini oluşturur. Dorsal ve kaudalseptum arasındaki kavşakta nazal projeksiyonun belirlenmesine yardımcı olan anteriorseptal açığı bulunur. Ayrıca burun anatomisinin dorsal ve kolumellar alanlar gibi diğer kısımlarının tanımlanmasına da yardımcı olur. İnternal nazal valv sayesinde hava yolunun açık tutulmasında çok önemli bir role sahiptir. Septum kıkırdak ve kemik bileşenlerden oluşur; ikincisi maksiller krest, vomer ve etmoid kemiğin dik plakasıdır. Kalın kıkırdak kısmı geniştir ve burun cerrahisinde kıkırdak elde edilmesinin ana kaynaklarından biridir (5).
- **Konkalar:** Konkalar mukozayla kaplı kemik çıkıntılardır. Bu yapılar havanın aktığı, ısınıp nemlendiği yollar oluşturur. Ayrıca solunan havadaki parçacıkların uzaklaştırılmasına ve ayrıca büzülerek ve genişleyerek hava akışının düzenlenmesine yardımcı olurlar. Üst, orta ve alt konkalara ayrılırlar. Hava akışının çoğu orta ve alt konkalardan geçer. Rinit veya septumdeviasyonu gibi bazı nedenler, hava kanalını çeşitli derecelerde tıkayan konkahipertrofisine neden olabilir. Bir tıkanıklık bulunursa, burun

fonksiyonunu iyileştirmek için ameliyat sırasında bunun giderilmesi gerekir (5).

Burun zengin bir damar ağına sahiptir. Bu durum geniş çapta işlem yapmaya izin verir.

- Ana nazal arterler supratroklear ve fasiyal arterdir (sırasıyla iç ve dış karotidarterin dalları). Bu arterlerin her ikisi de çıkan kolumellar arterlerin dalları ile birlikte geniş çapta anastomoz yaparak bir ağ oluşturur (6).
- Nazal septumunbeslenmesi, oftalmik daldan, sfenopalatin arterden (dış karotid dalı) ve superiorlabial arterin septal dalından kaynaklanan ön ve arka etmoid arterler tarafından sağlanır. Bütün bu dallar anastomoz yapar. Burun kanaması en yaygın olarakKiesselbachPleksus'u olarak bilinen ağda gerçekleşir (6).
- Venöz drenaj esas olarak fasiyal vene anastomoz yapan damarlar yoluyla olur (6).

### 3. Rinoplasti Endikasyonları

Rinoplasti fonksiyonel sorunlar, estetik sorunlar veya her ikisi için de yapılabilir. Başlangıçta sadece fonksiyonel iyileştirme arayışında olan hastaların, görüşme sırasında çoğunlukla rinoplasti ile ilgili şikayetlerini dile getirdiklerini, ameliyat sonrası dönemde ise rahat nefes alabilmekten çok estetik sonuçlara önem verdiklerini vurgulamak önemlidir. Rinoplasti hastasıyla derinlemesine görüşmenin bu kadar önemli bir rol oynamasının nedenlerinden biri de budur (7).

Ameliyat için ideal adayı bulmanın zorluğu hakkında çok şey yazılmış olmasına rağmen, sonuç ne olursa olsun muhtemelen mutsuz olacak yüksek riskli hastaları doğru bir şekilde tespit etmenin kanıtlanmış bir yolu yoktur. Sonuç olarak cerrah, hastanın görünmeyen diğer yönlerini de değerlendirmeli ve içgüdüsunü kullanarak ameliyatın faydalı olup olmayacağına karar vermeye çalışmalıdır. Ameliyat sonrası hasta memnuniyeti ameliyatın başarısı için belirleyici olduğundan, ilk konsültasyonlarda hastanın beklentilerinin karşılanıp karşılanmadığının sorgulanması çok önemlidir. Hekim, hastanın hayatı ve içinde bulunduğu ortam (aile yapısı, sosyal ilişkiler vb.) hakkında açık sorular sorarak, bireyin genel imajını resmetmek için yararlı olabilecek sözel olmayan özellikleri dinleyebilir ve yorumlayabilir (7).

Bekar, olgunlaşmamış, erkek, aşırı beklentili, narsist karakter özellikleri genellikle ameliyat için uygun olmadığı düşünülen hastaları tanımlamak için kullanılır. Diğer yandan güvenli, genç, koopere olan, zeki ve çekici kişiler ideal adayı tanımlamak için yeterlidir (8).

Genel bir analizin ardından burunlarında hoşlanmadıkları belirli özellikleri (sırt kamburluğu, burun deviasyonu, burun ucu sorunları) tartışmak ve nelerin nasıl geliştirilebileceğini adım adım açıklamak önemlidir. Bu bilgisayar simülasyonu kullanılarak yapılabilir. Bu, kişinin gerçek görüntülerini kullanarak gerçekçi olmayan beklentileri olan hastaları tanımlamaya ve yaklaşık bir cerrahi sonucu simüle etmeye yardımcı olan yararlı bir araçtır. Son yıllarda cerrahlar arasında popülerlik kazanmaya başlayan bu yöntem, 2017 yılında yapılan bir ankette cerrahların %63'ünün rinoplasti konsültasyonlarında kullandığını bildirmiştir. Hem 2 boyutlu hem de 3 boyutlu simülasyon araçları mevcuttur (9).

Fonksiyonel analiz, konka hipertrofisi ve septal deviasyonlar gibi tıkanıklığın yaygın nedenlerini araştırmak için anteriorrinoskopi içerir. Görünür bir nedeni olmayan hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda, nazal endoskopi, polipler gibi diğer tıkanıklık nedenlerinin teşhis edilmesinde yardımcı olabilir. Nazal valfler, aynı taraftaki valfi açmak için iki parmağınızı kullanarak yanağınızın yana doğru hafifçe çekilmesini içeren "Cottle manevrası" kullanılarak değerlendirilebilir (9).

Geçmişteki solunum sorunları, sinüzit öyküsü, obstrüktif uyku apnesi, önceki hastane başvuruları, ilaç veya kokain kullanımı ve psikiyatrik hastalık öyküsü de kaydedilmelidir. Ameliyat öncesi fotoğraflar, ön analiz ve planlama ve tıbbi-yasal amaçlar için çekilmelidir. Önden, her iki oblik ve yan profil ve bazal görünüm minimum gereksinimlerdir. İyi aydınlatma ayarlarına sahip, koyu bir arka plan kullanılarak çekilmelidirler. Bilgilendirilmiş onamın, her cerrahi işlemde olduğu gibi, operasyonun her adımını, riskleri ve yararları, alternatifleri ve olası sonuçlarıyla tam olarak anlaması için hastayla ciddi bir şekilde tartışılması gerekir. Yaş itibarıyla bu ameliyat genellikle burun yapılarının tamamen geliştiği ve burun formunun çok fazla değişmediği durumlarda yapılır(9).

#### 4. Rinoplastinin Kontrendikasyonları

Rinoplasti için yaygın kontrendikasyonlar arasında konsültasyon veya ameliyat sırasında dengesiz bir zihinsel durumu olan hastalar, beden dismorfik bozukluğu (BDD) veya gerçekçi olmayan beklentileri olan hastalar, obstrüktif

uyku apnesi olan hastalar, aktif kokain kullanıcıları ve cerrahi prosedürlere kontrendike olan komorbiditeleri olan hastalar yer alır (10).

- ***Beden Dismorfik Bozukluğu (BDB):*** Bu psikiyatrik bozukluk, görünüşte hayal edilen veya zar zor fark edilen bir kusurla aşırı meşgul olma ile karakterizedir. Bunlar hastaların sosyalleşmede zorluk yaşamasına, yaşam kalitesinin düşmesine, depresyona daha yatkın olmalarına ve intihar oranlarının daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Cerrahların bu tip hastaları erken tanınması çok önemlidir çünkü tanı konulmadığı takdirde ameliyat sonrası semptomlar daha da kötüleşebilir ve hasta sonuçlardan memnun olmayacaktır. Bugüne kadar bu hastalara yeterli tanıyı koyacak doğrulanmış bir anket mevcut değildir. Klinik şüphe ortaya çıkarsa psikiyatrik değerlendirmeye sevk zorunludur (10, 11).
- ***Obstrüktif Uyku Apnesi:*** Yüksek prevalansa sahip bu hastalık, uyku sırasında tekrarlayan hava yolu tıkanıklığı atakları ile karakterizedir. Bu rahatsızlığı olan hastalarda perioperatif komplikasyon riski daha yüksektir. Asemptomatik de olabilse de hastanın semptomlarıyla tanıdan şüphelenilebilir. Tarama anketleri kullanılabilir ancak doğruluğu sınırlıdır. Tanıda altın standart polisomnografidir. Mutlak bir kontrendikasyon olmasa da bu hastalığı olan hastalara riskler konusunda bilgi verilmeli ve komplikasyon oranlarını azaltmak için sürekli pozitif hava yolu basıncı cihazı (CPAP) kullanılması gibi ameliyat öncesi önlemler uygulanmalıdır (10, 11).
- ***Kokain Kullanımı:*** Kokain kullanan hastalar özel bir hasta grubunu oluşturur. İnhalasyon kokain, çok sayıda zararlı katkı maddesi nedeniyle yoğun vazokonstriksiyona ve kronik mukozal inflamasyona neden olur. Rinoskopi bulguları hafif inflamasyondan ciddi septalperforasyonlara kadar değişebilir. Bu hastalarda ayrıca septalkollaps veya septal mukozanın iyileşmesinde bozulma gibi postoperatif komplikasyonların görülme olasılığı daha yüksektir ve bu hastalara burun ameliyatı olmamaları önerilmelidir (10, 11).
- ***Tütün Kullanımı:*** Tütün içiciliğinin septoplasti sonuçlarını etkilemediği görülse de diğer zararlı etkileri nedeniyle hastaların işlemden önce sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir (10, 11).

- **Kanama Bozuklukları:** Bozulmuş pıhtılaşma, ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olabilir. Hastalara aşırı morarma veya kanama öyküsü, pıhtılaşmayı değiştiren ilaç, takviye veya vitamin tüketimi veya geçmişte trombotik olay öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır. Pıhtılaşmayı bozan herhangi bir ilaç, vitamin veya takviyenin ameliyat öncesi durdurulması gerekebilir (10, 11).

Genel kural olarak, daha önce burun ameliyatı geçirmiş ve sonuçtan memnun olmayan hastaların, kesin sonuca yönelik herhangi bir değerlendirme veya ikincil işlem yapılabilmesi için en az bir yıl beklemesi gerekir (11).

### 5. Rinoplasti

#### 5.1. Anestezi

Rinoplasti, deneyimli ellerde benzer sonuçlar veren genel anestezi veya lokal anestezi ve sedasyon ile yapılabilir. Kanamayı en aza indirmek için hasta hafif ters Trendelenburg ile sırtüstü pozisyonda yerleştirilir. İster genel anestezi ister sedasyon olsun, infiltrasyon anestezisi işlemin ilk adımıdır ve sadece burun bölgesinde uyuşukluk değil, aynı zamanda kansız bir ameliyat alanı oluşturmak için çok dikkatli yapılması gerekir. Enjeksiyondan önce burun mukozasına oksimetazolin gibi lokal bir vazokonstriktör uygulanabilir (12).

Anestezik solüsyon için 1:100.000 dilüsyonda %1'lik epinefrinlidokain tercih edilir. Yaklaşık 5 ml ila 10 ml solüsyon, gerekirse burun bölgesine ve septal mukozaya vermek için yeterlidir. Enjeksiyon burun kökünden başlar ve yan burun duvarlarına, kolumellar bölgeye ve maksiller arka doğru inerek ana damarları daraltabilir. Kesi yerlerine ve mukozayainfiltrasyon yapılabilir. Septal rekonstrüksiyon veya kıkırdak alınması planlanıyorsa, septal mukozaya infiltrasyon flep kaldırılırken kanamanın önlenmesine yardımcı olur ve hidrodiseksiyonsağlar (12).

İnfiltrasyondan sonra, nazal kıllartraş edilir ve nazal mukozaya povidon-iyot solüsyonu uygulanır, daha sonra tüm yüz hazırlanır ve örtülür. Eğer kulak kıkırdağı alınması planlanıyorsa kulakların da cerrahi alana dahil edilmesi gerekir (12).

### 5.2. İnsizyon

Kenarı yukarıya doğru tutan bir ekartör yerleştirilir ve mukozayı ters çevirmek ve kıkırdaklar arası oluğu görüntülemek için hafif bir basınç uygulanır. Cerrahi planlamaya bağlı olarak alt lateral kıkırdakların doğurtulması şeklinde uç bölgeye yaklaşım yapılabilir. Alternatif olarak septum boyunca uzanan bir transfiksionkesisine bağlanan bir transkartilajinöz (alt yan kıkırdak boyunca kesi) veya interkartilajinöz kesi (üst ve alt yan kıkırdakların birleşim yerinde) gerçekleştirilerek yapılabilir (13).

Transkartilajinözinsizyon genellikle bombeli veya kutu gibi burun ucu olan hastada gerçekleştirilir ve alt lateral kıkırdakların sefalik kesimi planlanır. Kesi sonrasında kanca yardımıyla burun mukozası ters çevrilerek fazla kıkırdak makas yardımıyla çıkarılır. Ucun sıkışmasını veya kıkırdağın çökmesini önlemek için en az 5 mm'lik bir kıkırdak şeridi korunmalıdır (13).

- **Doğurtma (delivery) tekniği** daha karmaşık burun ucu değişiklikleri planlandığında kullanılır. Açık bir yaklaşımın sağlayacağı gibi daha iyi görselleştirmeye olanak tanır. Lateral krustanmedialkrusa marjinal bir kesi yapılarak ve orta hatta bağlanan ve hemitransfiksionkesisine kadar devam edebilen iki taraflı interkartilajinöz bir kesi yapılarak gerçekleştirilir. Marjinal ve interkartilajinözinsizyon arasındaki yumuşak doku diseke edilir, böylece alt lateral kıkırdakların insizyonlardan "dışarıya çıkarılması" sağlanır ve bunlar modifiye edilir. Bu modifikasyonlar, üst yan kıkırdakların baş kısmının kesilmesini, inter veya intradomal dikişleri, uç greftlerini ve kıkırdakların kontrollü olarak zayıflatılmasını içerebilir. Bu adımdan sonra, bir periosteal elevatör kullanılarak, yumuşak dokular kıkırdak ve kemik sırt kısmından subperikondriyal ve subperiostealplandan ayrılır (14).
- **Dorsum Bölgesi Tedavisi:** Eğer burun sırtında tümsek var ise kıkırdak tümseğinin, kemiksi bir tümseğin mi yoksa birleşik bir tümseğin mi olduğunu ayırt etmek için objektif bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalar genellikle sırt redüksiyon tekniklerine ihtiyaç duyacaktır. Diğer hastalarda ise sırtın küçültülmesinden ziyade büyütülmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik sırtının küçültülmesi cerrahın tercihine göre törpü, osteotom veya ultrasonik cihaz kullanılarak yapılabilir. Bittiğinde sırt kısmı pürüzsüz ve düz hissetmelidir, aksi halde sonradan asimetri ortaya çıkabilir. Kıkırdaklı sırt, üst yan kıkırdakları septumdan ayırarak veya



ayırmadan makas veya bisturi ile kesilebilir. Aşırı rezeksiyondan ve orta kubbenin olası çökmesinden kaçınmak için cerrahın bu adımda son derece dikkatli olması gerekir. Bu komplikasyonları önlemek için kırıkdağın ince şeritlerinin kesilmesi ve her kesimden sonra yeniden değerlendirilmesi yazarın önerisidir. Dorsumun büyütülmesi genellikle bu alanı güçlendirmek ve kontur kusurlarını iyileştirmek için yapılır. Sırt desteğinin kaybı ve konjenital veya travmatik etiyojilerin neden olduğu diğer yapısal eksikliklerin olduğu ikincil rinoplasti bağlamında özellikle önemlidir. Açıklanan birçok teknik vardır; en popüler olanı kemik veya kırıkdağ gibi otolog dokuların kullanılmasıdır. Sentetik implantlar da bir seçenektir ve silikon ve Gore-Tex gibi farklı malzemelerden yapılabilirler. Bu implantların kullanımı tartışmalıdır. İmplantın çıkması, cilt kaybı ve enfeksiyona ilişkin raporlar olduğundan bu sorun mevcuttur (14).

- **Lateral Osteotomi:** Hastanın geniş bir kemik çatısı varsa veya cerrahın cerrahi manevralar sonucu oluşan açık çatı deformitesini veya eğri bir burnu düzeltmesi gerekiyorsa, estetik sırt hatlarını korumak için tek taraflı veya iki taraflı lateral osteotomiler gereklidir. Osteotomiler burun mukozası yoluyla içeriden veya deriyi keserek ve ince bir osteotom yerleştirerek dışarıdan yapılabilir. Bazı yazarlar ödem ve kanamayı en aza indirdiği ve daha kontrollü bir kırık paternine izin verdiği için eksternal yaklaşımı tercih etmektedir. Osteotomi seviyesine bağlı olarak alçaktan yükseğe, alçaktan alçağa veya çift seviyeli olarak sınıflandırılabilirler. Lateral osteotomiler genellikle maksillanın frontal çıkıntısı ile burun kemiği arasındaki kemiğin daha ince olduğu birleşim yerinde gerçekleştirilir. Osteotomi tamamlandığında, yaş ağaç kırığının gerçekleştirilmesi ve burun kemiklerinin yeniden konumlandırılması için hafif bir basınç uygulanır. Lateral osteotomiler için göreceli kontrendikasyonlar çoğunlukla çok ince veya kısa burun kemikleri olan hastalardır (14).
- **Septoplasti:** Septal deviasyonun düzeltilmesi amacıyla veya kırıkdağ alınması gerekiyorsa septoplasti yapılabilir. Teknik, septumu ortaya çıkarmak için iki taraflı mukoperikondriyal fleplerin kaldırılmasını içerir. Ön septal açı belirlendikten sonra, beyaz-mavimsi rengi nedeniyle tanınması zor olmayan subperikondriyal düzlemi ortaya çıkarmak için kırıkdağ üzerinde bir kesi yapılır. Doğru plana girdikten sonra, mukoperikondriyal fleplerle septal kırıkdağdan ayırmak için bir

Cottlelevatörü kullanılır. Kıkırdak bisturi ve Ballenger döner bıçak kullanılarak çıkarılabilir. Septalkollapsı önlemek için dorsal ve kaudalseptal kıkırdak desteğinin en az 1 cm'lik bir bölümünün bırakılmasına dikkat edilmelidir. Karşılaşılan septaldeviasyonun türüne bağlı olarak, bunu düzeltmeye yönelik teknikler ya kıkırdağın çizilmesini, sapmış kısmın rezeke edilmesini ya da septaltilt durumunda septumunpostero-kaudal kısmının daha sonra tekrar takılabilecek şekilde çıkarılmasını içerir. İç burun valfinde bozukluk varsa spreadergreftlere ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca orta kısımda çökmesi olan hastalarda görüldüğü gibi estetik sırt hatlarını da iyileştirir. Spreadergreftler planlandığında, greftleri yerinde tutmak amacıyla septumu altta ve yukarıda kesilmemiş bırakarak bir Cottlelevatörü ile önceki septal “tünel” tasarımı yapılabilir. Greftin doğru yere yerleştirilmesi gerektiğinden bu hassas bir manevra olmalıdır. Yüksek yerleştirme kontur düzensizliklerine neden olabilir ve alçak yerleştirme burun fonksiyonunu iyileştirmek için açığı gerektiği kadar açmayabilir. Septoplasti ameliyatı bittikten sonra ölü boşluğun kapatılması amacıyla matress dikişleri kullanılabilir (15).

- **Burun Ucu Değişiklikleri:** Burun ucu dikkatli planlama ve uygulama gerektirir. Uç projeksiyonu, tanımı, simetrisi ve morfolojisi değiştirilebilir ve farklı teknikler kullanılarak düzeltilebilir. Uç bölgesinin tedavisi zaman içinde yıkıcı ve bazen geri döndürülemez olmaktan, kıkırdak şekillendirme prosedürlerini ve greftlerin daha iyi yerleştirilmesini kullanan daha az agresif bir stratejiye doğru gelişmiştir (15).
- **Burun Ucu Projeksiyonu:** Burnun yüzden çıkıntı yaptığı mesafeyi ifade eder. Projeksiyonu azaltma teknikleri genellikle lateral ve/veya medialkrura uzunluğunun kısaltılmasını içerir. Bu durum “overlap” ile yapılır. Bu tekniklerin bazıları aynı zamanda uç rotasyonunu da değiştirebilir. Ucun belirginliğini artırmak için açıklanan yöntemler çoktur ve kullanılacak yöntem esas olarak ihtiyaç duyulan belirginliğin miktarına bağlıdır. Kolumellar desteğin yerleştirilmesi medialkrurayı güçlendirerek projeksiyonu hafifçe artıracaktır. Medialkrura arasında bir cebin diseksiyonunu ve dikişler kullanılarak yerinde tutulan septal kıkırdaktan yapılmış dikdörtgen bir kıkırdak parçasının yerleştirilmesini içerir. Septal uzatma greftinin kullanılması, uç projeksiyonunu arttırmanın güçlü bir yoludur ve aynı zamanda rotasyon üzerinde de çok büyük bir etkiye sahip olabilir. Alt lateral kıkırdakların arasında uzanan dorsal veya

kaudalseptuma kıkırdak greftinin sabitlenmesiyle gerçekleştirilir. Greftindistal kısmı supratip alanını güçlendirir ve istenilen açıda sabitlenebilir. İdeal olarak greftinseptal kıkırdaktan yapılması gerekir. Eğer bu mümkün değilse kulak veya kaburga kıkırdağı gibi diğer seçenekler de göz önünde bulundurulmalıdır. Kolumellarstrut ile karşılaştırıldığında septal uzatma greftin uç projeksiyonunun korunmasında daha avantajlı olduğu kanıtlanmıştır. Uç greftleri projeksiyonu arttırmak için de kullanılabilir. Uç bölgesine yönelik birçok greft türü, farklı form ve yerleşimlerle anlatılmıştır ancak bunların uygulanmasının iyi olması gerekir. Greftlerin özellikle ince derili hastalarda asimetri veya açılanmalara yol açabilmesi nedeniyle önceki tekniklerin gerekli etkiyi sağlayamadığı durumlar için ayrılmıştır. Bu hastalarda grefti "yumuşatmak" için parçalanmış veya ezilmiş kıkırdak kullanılabilir (15).

- **Burun Ucu Rotasyonu:** Burun ucunun konumu hastalar için önemli bir estetik faktördür. Burun estetiği konsültasyonları sırasında birçok hastanazolabial açıdan memnun olmadığını ve görünümünü değiştirmek istediğini ifade eder. Ucu sefalik rotasyonunu sağlamanın birçok yöntemi vardır ve kullanılacak teknik, ihtiyaç duyulan rotasyon miktarına bağlıdır. Aşırı miktarda rotasyon burun deliğinin abartılı bir şekilde görünmesine neden olurken, yetersiz döndürme burun deliğinin sarkmasına neden olur. Nazal cerrahinin anatomisini ve dinamiklerini anlamak, bazı manevraların neden burun ucu rotasyonu üzerinde etkili olduğunu anlamak için çok önemlidir. Alt lateral kıkırdakların sefalik kesimi bir örnektir. Kıkırdak rezeke edilirken alt ve üst yan kıkırdak arasında boşluk oluşturulur ve ucu pasif rotasyonu kolaylaştırılır. Septalkaudaltrim, ucu döndürülmesi için kullanılacak başka bir taktiktir. ASA'nın konumu değiştirildiğinde nazolabial açı, ucu tanımlayan diğer yapılarla olan ilişkileri nedeniyle değişecektir. Bu aynı zamanda uç projeksiyonunu da azaltabileceği için dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Tongue-in-groove tekniği 1999 yılında Kridel tarafından tarif edilmiştir (16). Prosedür medialkrura ile septum arasında güçlü bir bağlantı kurulmasına dayanır. Bu, çoklu sütürlerin kullanılmasıyla elde edilir. Septal uzatma greftinin kullanılması, uç projeksiyonunu arttırmanın güçlü bir yoludur ve aynı zamanda rotasyon üzerinde de çok büyük bir etkiye sahip olabilir. Alt lateral kıkırdakların arasında uzanan dorsal veya kaudalseptuma kıkırdak greftinin sabitlenmesiyle gerçekleştirilir. Greftindistal kısmı supratip alanını

güçlendirir ve istenilen açıda sabitlenebilir. İdeal olarak greftinseptal kıkırdaktan yapılması gerekir. Eğer bu mümkün değilse kulak veya kaburga kıkırdağı gibi diğer seçenekler de göz önünde bulundurulmalıdır. Kolumellarstrut ile karşılaştırıldığında septal uzatma greftin uç projeksiyonunun korunmasında daha avantajlı olduğu kanıtlanmıştır (17). Uç greftleri projeksiyonu arttırmak için de kullanılabilir. Uç bölgesine yönelik pek çok greft türü, farklı form ve yerleşimlerle tarif edilmiştir, ancak greftler, özellikle ince deriyle başvuran hastalarda asimetri veya açılanma oluşturabileceğinden, bunların uygulanması önceki tekniklerin gerekli etkiyi sağlayamayacağı durumlara bırakılmalıdır. Bu hastalarda grefti "yumuşatmak" için parçalanmış veya ezilmiş kıkırdak kullanılabilir (17).

- **TransdomalSütür:** Nazal kubbe açılarındaki değişiklikler ve bunların dışbükeyliği, farklı uç şekillerine ve deformasyonlara neden olabilir. Kutu gibi olan uçlar buna örnektir. Transdomalsütürler bu açıları daraltmak için kullanılır, domal ve lobülersegmentleri birbirine yaklaştırırken lateral bölümümediale çeker. Bu, burun ucunu daraltırken aynı zamanda burun ucunu da projekte eder. Teknik, kubbelerin arasına orta kısımdan bağlanan yatay bir matressütürünün yerleştirilmesini ve istenen etki elde edilene kadar kademeli olarak sıkılmasını içerir(17).
- **İnterdomalSütür:** Bu basit sütür, her bir alt yan kıkırdığın orta krurasının kubbeleri arasına yerleştirilir. Uç genişliğini daraltmak, infratip bölgesini geliştirmek ve projeksiyonu arttırmak için kullanılır. Önceki teknikte olduğu gibi, beklenen sonuçları elde etmek için sütürlerin kademeli olarak sıkılması tavsiye edilir. Çok fazla sıkma ucun sıkışmasıyla sonuçlanabilir. Bu manevra klasik olarak alt lateral kıkırdakların taşınması yoluyla gerçekleştirildi. 2016 yılında Harel, interdomal dikiş tekniğini tanımlamıştır. Bu teknik, son düğümün interdomal boşluğa gömüleceği şekilde bir dikiş gerçekleştirmek için düz iğneli bir PDS 4/0 kullanır (18).
- **Türbinektomi:** Alt konka hipertrofisi, değişen miktarlarda hava yolu tıkanıklığına neden olabilen yaygın bir bulgudur. Tedavisi, tıkanıklığın derecesine bağlı olacaktır. Geleneksel yöntemler arasında submukozaltürbinektomi, türbinoplasti, radyofrekans ve lazer yer alır. Eğer valf sorunları ve/veya septum deviasyonları giderilmişse, yeterli bir hava yolu boyutu sağlamak için konka kırığı tek başına yeterli olabilir (19).

- **Kapatma ve Pansuman:** Mukozal insizyonlarrezorbe olabilen dikişlerle kapatıldıktan sonra, septal destek sağlamak ve mukozal iyileşmeyi arttırmak amacıyla septumun her iki yanına Silastiksplintler yerleştirilip dikilir. Sırt bölgesine ateal yerleştirilir, bu da ameliyattan ortalama 7 gün sonra çıkarılır (19).

### 6. Rinoplasti Sonrası Komplikasyonlar

Daha önce de belirtildiği gibi burun estetiği en zorlu cerrahi işlemlerden biridir ve bunun temel nedenlerinden biri de öngörülebilirliğinin sınırlı olmasıdır. Ameliyat sonrası hemen alınan iyi bir sonuç bir yıl sonra aynı olmayabilir. Bu esas olarak iyileşme sürecinde yer alan birçok değişkene bağlanabilir. Beklenmedik reaksiyonlar olabilir ve bu nedenle olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Her ne kadar majör komplikasyon riski düşük olsa da fonksiyonel ve esas olarak estetik komplikasyonlar hasta için sosyal ve psikolojik; cerrah için hukuki sorunlara yol açabilmektedir (20).

Cerrahi komplikasyonlar hemorajik, enfeksiyöz, travmatik, fonksiyonel ve estetik olarak tanımlanabilir (20).

#### 6.1. Hemorajik Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası kanamalar rinoplastide sık görülen bir komplikasyondur. Hafif olma eğilimindedirler ve genellikle başın kaldırılması, nazal dekonjestanlar ve kompresyon ile düzelirler. Kanama devam ederse anteriortamponaj yapılmalı ve hasta yeniden değerlendirilmelidir. Ön tamponaja rağmen kanama devam ediyorsa, arka kanamadan şüphelenilmeli ve arka tampon uygulaması düşünülmelidir. Şiddetli kanamalar nadir olmakla birlikte bazen endoskopik yaklaşım veya anjiyografikembolizasyon gerektirebilir (21).

Septalhematom derhal tedavi edilmezse ciddi problemlere yol açabilecek erken bir komplikasyondur. Septalhematom, ameliyat sonrası septal bölgede hassas bir kitle olarak ortaya çıkar. Genellikle ağrılıdır ve hastada ateş, anozmi ve hava yolu tıkanıklığı da görülebilir. Şüpheleniliyorsa enfeksiyonu ve septal kırıkrdak kaybını önlemek için septalhematomların erken bir şekilde boşaltılması gerekir. Drenaj sonrası anteriortamponaj yapılmalı ve hasta 24 saat içinde tekrar değerlendirilmelidir. Septal apseden şüpheleniliyorsa derhal antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (21).

Antifibrinolitik ilaçların plastik cerrahide kullanımını son yıllarda hemorajik komplikasyonları azaltmak amacıyla araştırılmaktadır. Bu ailedeki bir numaralı ilaç traneksamik asittir (TXA) ve anestezi induksiyonundan önce 10 mg/kg konsantrasyonda intravenöz olarak uygulanabilir. Çalışmalar TXA'nın intraoperatif kanama oranını, göz kapağı ödemi ve periorbital ekimozu azalttığını göstermiştir (21).

Enfeksiyöz komplikasyonlar, hafif selüitten ciddi sistemik enfeksiyon süreçlerine kadar değişebilir. Burun estetiği sonrasında erken komplikasyon olarak selülit görülebilmektedir. Genellikle sefalosporinlere olumlu yanıt verir ancak ilerlemeyi önlemek için yakın gözlem gereklidir. Septal apseler, tedavi edilmeyen hematoma bir komplikasyonu olabilir ve cerrahi drenaj ve ardından antibiyotiklerle tedavi edilir. Septal bölgede, uçta veya sırta görünebilirler. Şiddetli enfeksiyöz süreçler çok nadirdir. Vakaların %1'inden azında görülürler. Doku nekrozu veya toksik şok sendromu gibi komplikasyonları önlemek için erken tekrar yatış, intravenöz antibiyotik tedavisi ve hızlı doku debridmanı önemlidir. Ameliyat sırasında ve sonrasında antibiyotik kullanımına ilişkin birçok çalışma olmasına rağmen hala bu konuda fikir birliği sağlanamamıştır. Profilaktik antibiyotiklerin postoperatif enfeksiyonların önlenmesinde yararlı bir rol oynadığına dair destekleyici kanıtlar vardır. Cerrahi müdahale sonrası antibiyotik kullanımına gelince, enfeksiyon riskinin düşük olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü antibiyotiklerin ameliyattan sonra 24 saatten fazla kullanılmasını önermemektedir (21).

Travmatik komplikasyonları arasında L-strut yaralanmasına bağlı septal deformiteler veya çökme, intrakraniyal yaralanmalar ve lakrimal sistem yaralanması yer alır. Fark edilmeyen bir septum yaralanması durumunda, yumuşak doku zarının burun çerçevesi üzerinde daralması nedeniyle şekil bozuklukları genellikle geç bir komplikasyon olarak görülür. Bunların düzeltilmesi için genellikle ikincil prosedürler gerekir. Ameliyat sırasında septal yaralanma fark edilirse kapatılmadan önce onarılması gerekir (22).

Kafa içi yaralanma nadir bir komplikasyondur ve kendini burun akıntısı ve baş ağrısı olarak gösteren beyin omurilik sıvısı sızıntısına neden olabilir. Bu komplikasyon hastaneye yatışı ve beyin cerrahisi değerlendirmesini gerektirir (23).

Gözyaşı kanallarının yaralanması kanamayla ortaya çıkabilen epifora üretebilir. Lateral osteotomilerden kaynaklanabilir ve tedavisi bazen kanal

entübasyonunu gerektirebilir. İşlemden sonraki ilk birkaç hafta içinde lakrimal kanallara baskı yapan ödem nedeniyle genellikle kendiliğinden düzelen epiforanın ortaya çıkabileceğini bilmek önemlidir (24).

### 6.2. Fonksiyonel Komplikasyonlar

Septalperforasyon, mukoperikondriyalfleplerin manipülasyonu sırasında oluşan yırtıklar veya fark edilmeyen septalhematom nedeniyle oluşabilmektedir. Yırtıkların önlenmesi veya varsa onarılmasının önemi bunların önlenmesi açısından önemlidir. Perforasyon ameliyat sonrası meydana geldiğinde, nefes alırken ısıklı sesi çıkaran küçük bir perforasyondan, burun kanamasına neden olan büyük perforasyonlara kadar değişebilir. Küçük bir perforasyon nedeniyle semptomlar hafifse tedaviye gerek kalmayabilir. Daha büyük perforasyonlar, yüksek nüks oranıyla birlikte fleplerin kullanıldığı cerrahi tedavileri gerektirecektir (25).

Aşınmış mukozal yüzeyler arasında sineşi oluşabilir. Septoplasti sırasında Silastiksplint kullanımıyla önlenebilirler. Ameliyat sonrası bulunursa cerrahi olarak ayrılmalıdır (25).

Rinit genellikle geçici bir komplikasyondur. Burun akıntısı, kuruluk ve nefes alma sorunlarına neden olabilir. Genellikle topikal ajanlarla tedavi edilir. Burun akıntısı birkaç hafta sonra da devam ederse beyin omurilik sıvısı sızıntısından şüphelenilmelidir (25).

### 6.3. Estetik Komplikasyonlar

Bunlar genellikle geç komplikasyon olarak ortaya çıkar ve burnun farklı bölgelerinde gelişebilir. Uç bölgesinde bazen greftlemeye bağlı asimetri ve uç deformiteleri ile karşılaşmaktadır. Bu, derinin kalınlığı, kullanılan greft sayısı ve sabitleme yolları gibi birçok hususa bağlıdır. Çözümleri için ilk ameliyattan sonra en az bir yıl beklenmelidir. Dorsal bölgede, septal kırıkdağın yetersiz rezeksiyonu veya aşırı rezeksiyonu, rezidüel tümsek, orta kısım çökmesi veya gaga deformitesi olarak kendini gösterebilir. İkincisi, uç pitozisinden kaynaklanan supratip alanı üzerinde dışbükey bir oluşum ile karakterize edilir. Paradoksal olarak kırıkdağ sırtının aşırı rezeksiyonu ile oluşabilir. Bu, ölü boşluk bölgesinde skar dokusu oluşumuna neden olur. Bu yumuşak doku gaga deformitesi, enjekte edilen Triamsinolon ve bantlama ile vakaların çoğunda kabul

edilebilir sonuçlarla tedavi edilebilir. Başarılı bir şekilde tedavi edilmezse cerrahi düzeltme yapılmalıdır (26).

Ölü boşluk bölgesinde skar dokusu oluşmazsa, yumuşak doku zarfı büzülmeye devam edebilir ve burun kemerinin yavaş yavaş çökmesine neden olabilir; bu durum semer burun deformitesi olarak bilinir. Olağan bulgular, çökmüş bir orta kısım, uç projeksiyonu ve aşırı rotasyon, kolumellarretraksiyon ve alarm tabanının genişlemesidir. Ayrıca solunum sorunlarına da yol açabilir. Tedavisi genellikle septal bütünlüğün yeniden sağlanması ve sırt desteğinin sağlanması için greftlemeyi gerektirir. Bu, çoğu durumda otolog materyal kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bazı durumlarda kaburga grefti gerekli olabilir (26).

### 7. Sonuç

Burun görünümünü iyileştirmek veya fonksiyonel sorunları düzeltmek için yapılan rinoplasti, deneyimli ellerde mükemmel sonuçlar verebilir. Burun fonksiyonunun, şeklinin ve anatomisinin iyi anlaşılması ve kritik yapılara saygılı bir cerrahi tekniğin kullanılması, rinoplasti cerrahının sahip olması gereken hayati özelliklerdir. Yüksek hasta memnuniyeti oranlarına ulaşmak için cerrahi adaylarının dikkatli seçilmesi önemli bir adımdır. Ayrıca hastanın ameliyat sonrası kurallara sorumlu bir şekilde uyması ve alarm belirti veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda cerrahi ekiple erken iletişim kurması da gereklidir.

Rinoplasti prosedürünün zorluğunu etkileyen birçok değişken mevcuttur. Estetik hedeflere ulaşmanın yanı sıra, cerrahın hava yolunu açık tutması veya bozulma durumunda iyileştirmesi gerekir.

En iyi sonuçları elde etmek için her cerrahi işlemde profesyoneller arası bir bakım ekibine her zaman ihtiyaç vardır. Ameliyat öncesi konsültasyonlarda ameliyata uygun olmayan adayların taranması önemlidir. Daha önce tartışıldığı gibi, dismorfik bozukluğu veya gerçek dışı beklentileri olan hastalar, ameliyat sonrası sonuçlardan büyük olasılıkla memnun kalmayacak yüksek riskli bireylerdir. Bu aşamada uygun tedaviyi belirlemek için psikiyatrik değerlendirme faydalı olabilir.

Tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda, bu hastalıkların uzmanlarıyla ameliyat öncesi konsültasyon yapılması, bazı ilaçların işlemde önce durdurulması ve bakım standardının güçlendirilmesi konusunda görüşülmesi önerilir.



### Kaynakça

1. Mella J, Oyer S, Park S. Functional Rhinoplasty-What Really Works? *Laryngoscope*. 2023 May;133(5):1002-1004. doi: 10.1002/lary.30575. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36655587.
2. Fichman M, PiedraBuena IT. Rhinoplasty. 2023 Jun 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644396.
3. Raggio BS, Asaria J. Open Rhinoplasty. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31536235.
4. Vaid S, Vaid N. Sinonasal Anatomy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022 Nov;32(4):713-734. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.007. PMID: 36244719.
5. Hosemann W, Grimm A. Chirurgische Anatomie der Kieferhöhle [Surgical anatomy of the maxillary sinus]. *HNO*. 2020 Aug;68(8):555-565. German. doi: 10.1007/s00106-020-00868-3. PMID: 32405681.
6. Wollina U, Goldman A. Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14285. doi: 10.1111/dth.14285. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32902108.
7. Seah TE, Ilankovan V. Rhinoplasty as an Adjunct to Orthognathic Surgery:: A Review. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2023 Feb;35(1):115-126. doi: 10.1016/j.coms.2022.06.008. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36336598.
8. Pereira IN, Chattopadhyay R, Fitzpatrick S, Nguyen S, Hassan H. Evidence-based review: Screening body dysmorphic disorder in aesthetic clinical settings. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jul;22(7):1951-1966. doi: 10.1111/jocd.15685. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36847707.
9. Boustany AN, Grover R, Alnaeem H, Seyidova N, Rohrich RJ, Lin SJ. Cosmetic Rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Feb 1;151(2):315e-329e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009874. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36696333.
10. Ferreira MG, Toriumi DM, Stubenitsky B, Kosins AM. Advanced Preservation Rhinoplasty in the Era of Osteoplasty and Chondroplasty: How Have We Moved Beyond the Cottle Technique? *Aesthet Surg J*. 2023

Jun20:sjad194. doi: 10.1093/asj/sjad194. Epubahead of print. PMID: 37338117.

11. Sulamanidze C, Lanfranchi L, Diaspro A. Thread Lifting of the Nose: Fully Comprehensive Approach to the Technique. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Apr 3;11(4):e4907. doi: 10.1097/GOX.0000000000004907. PMID: 37020992; PMCID: PMC10069852.
12. Omidvar S, Ebrahimi F, Amini N, Modir H, Kia MK, Rahmaty B, Zarei A. Comparing the Effect of Ketamine and Lidocaine on Agitation and Pain in Rhinoplasty: A Randomized Clinical Trial. *J Cutan Aesthet Surg*. 2023 Apr-Jun;16(2):107-113. doi: 10.4103/JCAS.JCAS\_205\_22. PMID: 37554677; PMCID: PMC10405540.
13. Radulesco T, Medawar C, Michel J. Video-Assisted Septo-rhinoplasty, the Future of Endonasal Rhinoplasty-A Technical Note. *Aesthetic Plast Surg*. 2023 Jun 26. doi: 10.1007/s00266-023-03459-z. Epubahead of print. PMID: 37365307.
14. Lee CK, Min BD. Open rhinoplasty in secondary left nose deformity with suture techniques. *Arch Craniofac Surg*. 2022 Oct;23(5):211-219. doi: 10.7181/acfs.2022.00899. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36373255; PMCID: PMC9663262.
15. Ferreira MG, Santos M. Surface Techniques in Dorsal Preservation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2023 Feb;31(1):45-57. doi: 10.1016/j.fsc.2022.08.005. PMID: 36396288.
16. Kridel RW, Scott BA, Foda HM. The tongue-in-groove technique in septorhinoplasty. A 10-year experience. *Arch Facial Plast Surg*. 1999 Oct-Dec;1(4):246-56; discussion 257-8.
17. Byrd HS, Andochick S, Copit S, Walton KG. Septal extension grafts: a method of controlling tip projection shape. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Sep;100(4):999-1010.
18. Harel M, Leibou L. Interdomal Suture through a Nondelivery Endonasal Approach: A New Technique. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Aug;4(8):e1005.

19. Jung YG, Hong JW, Eun YG, Kim MG. Objective usefulness of thin silastic septal splints after septal surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 May-Jun;25(3):182-5.
20. Raskin J, Borrelli M, Nasrollahi T, Chen H. Rhino plasty Complication Requiring Multiple Revisions. *Ear Nose Throat J*. 2022 Dec;101(10\_suppl):23S-25S. doi: 10.1177/01455613221123826. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36036419.
21. Chen H, Wang X, Deng Y. Complications Associated with Autologous Costal Cartilage Used in Rhinoplasty: An Updated Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2023 Feb;47(1):304-312. doi: 10.1007/s00266-022-03075-3. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36071242.
22. Knoedler S, Knoedler L, Wu M, Haug V, Broer PN, Kauke-Navarro M, Hundeshagen G, Prantl L, Orgill DP, Panayi AC. Incidence and Risk Factors of Postoperative Complications After Rhinoplasty: A Multi-Institutional ACS-NSQIP Analysis. *J Craniofac Surg*. 2023 Sep 1;34(6):1722-1726. doi: 10.1097/SCS.00000000000009553. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37487058.
23. Watson D, Crawford KL. Reducing Surgical Risks in the Rhinoplasty Patient. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2023 May;31(2):209-220. doi: 10.1016/j.fsc.2023.01.005. PMID: 37001924.
24. Alharbi MM, Bin Dlaim MS, Alqahtani JM, Alkhudhairy NS, Almasoudi SM, Alajmi NT. Ophthalmic Complications of Periorbital and Facial Aesthetic Procedures: A Literature Review. *Cureus*. 2023 Jul 1;15(7):e41246. doi: 10.7759/cureus.41246. PMID: 37529817; PMCID: PMC10388289.
25. Chun MJ, Kumar T, O'Connell S, Metzinger S. Increasing Nasal Tip Projection Using Structural Grafts: A Review of Outcomes. *South Med J*. 2022 Oct;115(10):765-772. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001458. PMID: 36191913.
26. Qaradaxi KA, Mohammed AA. Functional and aesthetic outcomes of no dissection nasal dorsum using subdorsal Septal Excision in preservation rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Feb 27:e010335. doi: 10.1097/PRS.00000000000010335. Epub ahead of print. PMID: 36827472.

# ***BÖLÜM 10***

# BENİGN HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI ve KULLANILABİLECEK YÖNTEMLER

**Mustafa Hakan ACER**

*Tokat Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

*ORCID ID:0000-0002-7007-545x*

## 1. Giriş

Histerektomi terimi iki Yunanca kelimedenden gelir: rahim anlamına gelen “hystero” ve insan vücudundan rezeksiyon anlamına gelen “ektomi”. Bu cerrahi prosedür birçok yaygın jinekolojik problemde endikedir. Histerektomi, eklerle birlikte veya eksiz olarak total veya subtotal yapılır ve uygulanan yönetime bağlıdır: abdominal, vajinal ve laparoskopik veya laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi. Tarihsel olarak ilk vajinal histerektomi 1813'te ConradLangenbeck tarafından, ilk subtotal abdominal histerektomi 1853'te WalterBurnham tarafından, ilk elektifabdominalhisterektomi 1863'te Clay ve Koeberle tarafından ve ilk laparoskopik histerektomi 1988'de Harry Reich tarafından gerçekleştirildi (1).

Histerektomi sadece malign hastalıklar için değil aynı zamanda fibroidler, endometrialhiperplazi, adenomyoz, uterusprolapsusu, disfonksiyoneluterin kanama ve servikalintraepitelyalneoplazi gibi birçok benign durum için de yapılan en yaygın jinekolojik operasyondur. İyi huylu hastalık için histerektomiye yönelik pek çok yaklaşım vardır: abdominal histerektomi, vajinal histerektomi, laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi (LAVH), vajinal

histerektominin uterus arter ligasyonunu içermeyen laparoskopik prosedürlerle desteklendiği durumlarda, laparoskopik prosedürlerin uygulandığı total laparoskopik histerektomi (TLH) uterus arter ligasyonu ve vajinal bileşenin olmadığı ve uterus gövdesinin bir morselatör kullanılarak çıkarıldığı subtotal laparoskopik histerektomiyi (STLH) içerir. Son yıllarda uterusun korunduğu histerektomiye alternatif birçok yeni teknik geliştirilmiştir.

Her yıl önemli sayıda kadına histerektomi uygulanmakta ve histerektomilerin %70'i leiomyom, adenomyoz ve uterusprolapsusu gibi benignendikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilmektedir (1). Her hastanın makul maliyetlerle mümkün olan en iyi bakımı almasını sağlamak için, hekimlerin histerektomilere yönelik cerrahi yaklaşımları karşılaştıran son verileri yakından analiz etmeleri gerekmektedir (2). Abdominal histerektomi daha az olumlu tıbbi sonuçlarla ilişkilidir, dolayısıyla kanıtlar yalnızca belgelenmiş patolojik koşullar vajinal yolun kullanımını ve etkinliğini engellediğinde kullanımını desteklemektedir. Çoğu zaman cerrahlar histerektomi için kanıta dayalı resmi uygulama kılavuzlarını benimsemeyi ihmal ederler ve sıklıkla kişisel tercihlerine göre histerektomi yolunu seçerler. Tarihsel olarak abdominal histerektominin bu yaklaşımı gerektiren daha ciddi hastalıklar için uygun olduğu kabul edilmektedir. Ancak geleneksel öğretim, cerrahları patolojik endikasyonlara rağmen abdominal yolu seçmeye yatkın hale getirir. Laparoskopik histerektominin laparotomi ile karşılaştırıldığında daha düşük postoperatif morbiditeye, daha iyi yaşam kalitesine, daha kısa hastanede kalış süresine ve daha az kan kaybına sahip olduğu bildirilmektedir. Çoklu karın ameliyatı öyküsü, yoğun pelvik ve barsak yapışıklıkları ve büyük miyomları olan ve laparotominin üstünlük sağladığı hastalarda laparoskopik yaklaşım mümkün olmayabilir (4).

Jinekolojik cerrahlar hastaları muayene ederken bu göstergelere karşı dikkatli olmalıdır. Jinekolojik cerrahlar, hastanın güvenliğine ve ayrıca özellikle hastanede kalış süresi ve komplikasyon yönetimi maliyetine ilişkin sağlık harcamalarının akıllıca kullanılmasına dayalı olarak histerektomi rotasına net bir şekilde karar vermelidir. Doğru fiziksel bulgulara dayalı klinik kılavuzların geliştirilmesi, kadınların uygun maliyetli ve kaliteli bakım standardını karşılayan en uygun histerektomi yoluna gitmesini sağlamanın ilk adımıdır. ACOG 2017 kılavuzuna göre, mümkün olduğu sürece histerektomi için vajinal yol tercih edilen yoldur (5).

## 2. Histerektomi Endikasyonları

### 2.1. Fibroid Uterus

Fibroidler (miyomlar) rahim düz kas duvarından kaynaklanır. Çeşitli kaynaklara göre malignitenin sarkomaya dönüşüm yüzdesi %0,1-0,8'dir. Miyomlar, boyutuna ve konumuna bağlı olarak menorajiye veya üreterler, mesane veya bağırsak gibi komşu organlara baskı nedeniyle semptomlara neden olabilir. Miyomlu rahim için histerektomiye geçmeden önce hastanın üreme aktivitesinin tamamlanması gerekir.

#### *Cerrahi Yaklaşım (6)*

- Abdominal Histerektomi:
  - Total: Bilateral salpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total: Bilateral salpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Histerektomi:
  - Total: (uterus hacminin küçültülmesi için başlangıçta +/- laparoskopik miyomektomi): iki taraflı salpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total: Bilateral salpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Laparoskopik Yardımlı (Total) Vajinal Histerektomi (LAVH). (Uterus hacminin küçültülmesi için başlangıçta +/- laparoskopik miyomektomi): iki taraflı salpingooferektomi ile birlikte veya tek başına.
  - Vajinal (Total) Histerektomi: Bilateral salpingooferektomi ile veya olmadan.

#### *Alternatif yöntemler (6)*

- Miyomektomi:
  - Laparotomi yoluyla,
  - Laparoskopi yoluyla.
  - Uterin arter embolisi (BAE).

- Transvajinal Geçici Uterin Arter Tıkanıklığı.
- MRI Kılavuzluğunda Odaklanmış Ultrason (MRgFUS).
- Tıbbi tedavi (progesteronmifepriston ve asoprisnil araştırılıyor).

### 2.2. Endometriyal hiperplazi

Maligntansformasyon için yüksek risk ile ilişkili atipi ile birlikte endometrial hiperplazi, histerektomi için mutlak bir endikasyondur. Atipi olmaksızın endometrialhiperplazide histerektomi ancak farmakolojik ajanların menorajiyi kontrol edemediği durumlarda endikedir (6).

Endometriyal hiperplazinin dört kategorisi vardır (6):

- a) atipi olmadan basit hiperplazi,
- b) atipi içermeyen kompleks hiperplazi,
- c) atipili basit hiperplazi,
- d) atipilikompleks hiperplazi.

### *Cerrahi Yaklaşım (6)*

- Abdominal Histerektomi:
  - Toplam: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Ara toplam: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Histerektomi:
  - Toplam: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Ara toplam: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Yardımlı (Total) Vajinal Histerektomi (LAVH): Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Vajinal (Total) Histerektomi: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.



## *Alternatif yöntemler (6)*

Atipi olmaksızın hiperplazi durumunda rezektoskop ile operatif histeroskopi ve endometriyumun rezeksiyonu (endometriektomi) (Endometriyumun Trans Servikal Rezeksiyonu—TCRE),

Atipi olmadan hiperplazi durumunda rezektoskop ile endometriyumun operatif histeroskopi ve koterizasyonu (Rollerball), Atipi olmadan endometriyal ablasyon için termal uterus balon tedavi sistemi, Atipi olmadan hiperplazi durumunda rezektoskopi ile tedavi tedavisi (progesteron gibi farmakolojik ajanlar), Levonorgestrel ile Atipi olmadan hiperplazi hormonu rahim içi aracı (LNG-RİA).

## **2.3. Adenomyoz**

Ektopik endometriyumun miyometriyum içinde yaygın yayılmasıyla karakterize, menorajiye neden olabilen iyi huylu bir uterus durumu. Histerektomi, diğer terapötik yaklaşımların semptomları kontrol etmekte başarısız olduğu durumlarda endikedir (6).

## *Cerrahi Yaklaşım(6)*

- Abdominal Histerektomi:
  - Total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Histerektomi:
  - Total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Yardımlı (Total) Vajinal Histerektomi
- (LAVH): Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Vajinal (Total) Histerektomi: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.

## *Alternatif yöntemler(6)*

Laparotomi veya laparoskopi yoluyla adenomyomatektomi. Endometriyumun histeroskopik rezeksiyonu (Endometriyumun Trans Servikal

Rezeksiyonu—TCRE) ve Rollerball cihazı ile endometriyumun histeroskopik koterizasyonunun kombinasyonu.

### **2.4. Uterus Prolapsusu**

Histerektomi için mutlak bir endikasyon değildir. Diğer uterus patolojilerinin (sarkom, endometriyum karsinomu, rahim ağzı karsinomu gibi) yokluğunda uterusun doğal pozisyonunda translokasyonu ve uterusun pelviste cerrahi olarak pelvik taban sabitlenmesi anatomik olarak histerektomiden daha iyi sonuçlara sahiptir (6).

#### **Cerrahi Yaklaşım (6)**

- Total Histerektomi:
  - Abdominal Total: Bilateralsalpingooferektomi olsun veya olmasın.
  - Vajinal Total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Laparoskopik Toplam: Bilateralsalpingooferektomi ve sakrokolpopeksi veya J.B. Dubuisson yöntemi kullanılarak (polipropilen ağ kullanılarak) vajinal kubbenin lateral fiksasyonu ile veya olmadan. Laparoskopik yaklaşıma “Burch” veya “serbest Gerginlik Vajinal Bant” işlemi eşlik eder.
  - Laparoskopik yardımcı total vajinal histerektomi: iki taraflı salpingooferektomi ile birlikte veya tek başına.
- Sub-total Histerektomi: Yalnızca Rahim Ağzı Patolojisinin (Örneğin CIN veya Rahim Ağzı Karsinomu) Dışlanmış Olgularda
  - Laparotomi + servikosakropeksi yoluyla,
  - J.B. Dubuisson yöntemi (bir polipropilen ağ kullanılarak) kullanılarak laparoskopi + servikosakropeksi veya servikal güdüğün lateral fiksasyonu yoluyla.

#### **Alternatif yöntemler(6)**

UterusPrezervasyonu: Diğer uteruspatolojileri dışlandığında ve tek sorun sarkma olduğunda.

- a) Uterus bağlarının laparotomi veya laparoskopi ile sabitlenmesi.

- b) Serviksin basit uzaması durumunda Fothergillistmikuteropeksi (Manchester onarımı).
- c) Laparotomi veya laparoskopi ile istmiksakropeksi (sakrokolpopeksi).
- d) Kapanji prosedürü.
- e) Kolpoklisis.

### 2.5. Disfonksiyonel Uterus Kanaması (DUB).

Anormal uterin kanama düzeninin bu yaygın nedeni, anatomik nedenler dışlandığında teşhis edilir. Sorun hipotalamus-hipofizgonadlar eksenindeki hormonal dengesizliktir (7).

#### *Cerrahi Yaklaşım (7)*

- Abdominal Histerektomi:
  - Total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Histerektomi:
  - Total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
  - Sub-total: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.
- Laparoskopik Yardımlı (Total) Vajinal Histerektomi (LAVH): Bilateralsalpingooforektomi ile birlikte veya olmadan.
- Vajinal (Total) Histerektomi: Bilateralsalpingooferektomi ile veya olmadan.

#### *Alternatif yöntemler (7)*

- a) Levonorgestrel hormonu salgılayan rahim içi aracın (LNG-RİA) yerleştirilmesi.
- b) Rollerballelektrokoagülasyonu (RBE).
- c) Nd:YAG lazer ablasyonu.
- d) Endometriyumuntransservikal rezeksiyonu (TCRE).

- e) Endometriyal ablasyon için termal uterus balonu tedavi sistemi.
- f) Global 3D Bipolar Ablasyon Yöntemi.
- g) Dakik Buharlaştırma Yöntemi.
- h) Rahim İçi Sıcak Salinin Damlatılmasıyla EndometriyalAblasyon.
- i) Diyet Lazer Yöntemi.
- j) Fotodinamik Terapi.
- k) Mikrodalga Yöntemi.
- l) Radyofrekans Yöntemi.
- m) Kriyoterapi Yöntemi.

### 2.6. Yüksek Dereceli ServikalİntraepitelyalNeoplazi (CIN III)

Aile yapısını tamamlamamış genç hastalarda, elektrokoter (LLETZ) kullanılarak transformasyon bölgesinin eksizyonu veya neşter veya lazer kullanılarak serviksin klasik konizasyonuendikedir. Ailesini tamamlamış yaşlı hastalarda, trakelektomi ve hatta yumurtalıklarla birlikte veya yumurtaliksızabdominalhisterektomiendikedir. Mevcut tüm ve özellikle yeni histerektomi tekniklerinin ve alternatiflerinin bir incelemesi aşağıda yer almaktadır (7).

1. Salpingooferektomi ile birlikte veya salpingooferektomi olmadan total laparoskopik histerektomi (TLH).
2. Salpingooferektomi ile birlikte veya salpingooferektomi olmadan subtotallaparoskopik histerektomi (STLH).
3. Salpingooferektomi ile birlikte veya salpingooferektomi olmadan laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi (LAVH).
4. Fokaladenomiyoz durumunda laparoskopikadenomiyomektomi.
5. İstmiksakropeksi (uterusun korunduğu sakrokolpopeksi).
6. Laparoskopiksubtotalhisterektomi sonrası servikosakropeksi.

7. Servikal güdük veya vajinal kubbenin lateralfiksasyonu (J.B. Dubuisson yöntemi).
8. Rahim miyomları durumunda rahim arter embolisi (BAE).
9. Ttansvajinal geçici uterin arter tıkanıklığı.
- 10.MRI rehberliğinde odaklanmış ultrason (MRgFUS).
- 11.Endometriyumunrezektoskoplara (TCRE) histeroskopik (transservikal) rezeksiyonu (endometriektomi).
- 12.Endometriyumarezektoskop (Rollerball) ile histeroskopik koterizasyon.
- 13.Nd-YAG Lazer Ablasyonu.
- 14.Endometriyal ablasyon için termal uterus balonu tedavi sistemi.
- 15.Global 3D BipolarAblasyon Yöntemi

### 2.6.1. Total Laparoskopik Histerektomi (TLH)

Hasta, intravenöz erişim için uzatma tüpleri kullanılarak her iki eli yanlarda olacak şekilde sırtüstü pozisyonda yerleştirilir. Dizleri baskıyı önlemek için hafifçe büküldü. Buzağılar hafifçe yana doğru döndü. Ameliyat masası kenarlarının 10 cm dışına çıkıntı yapıyor. Ameliyat masasının yüksekliği klasik laparotomiye göre 30 cm daha alçaktır. Üst ekstremiteler ameliyat masasından izole edilmiştir (7).

#### *Prosedür*

Göbeğin alt kenarında 10 mm uzunluğunda dikey veya yuvarlak küçük kesi. Veress iğnesinin yerleştirilir. Şırınga kullanarak güvenlik testi yapılır ve periton boşluğunun iğne yoluyla CO<sub>2</sub> ile şişirilir. Basınç sınırı 14–18 mmHg'dir(7).

Ana trokartın 10 mm genişliğinde yerleştirilmesi ve laparoskopun yerleştirilmesi ve tüm periton boşluğunun incelenmesi tamamlanır. Hastanın trendelenbourg pozisyonuna yerleştirilmesi ve epigastrik damarlardan (yüzeysel ve derin) ve umbilikal arterlerden kaçınılmaya çalışılarak lateraltrokarların (5 mm genişliğinde) yerleştirilmesi vardır. Orta ameliyat trokarının (5 mm genişlik) pubissimfizinin üzerine yerleştirilmesi. Sol roundligaman kavranır ve uterus diğer tarafa döndürülerek üzerine gerilim uygulanır. Yuvarlak bağ bipolardiatermi kullanılarak pıhtılaştırılır ve makas kullanılarak kesilir.

Parametrium açılır ve ön kılıf rahim-idrar kesesi periton kıvrımına kadar kesilir. Broadligamanın arka kılıfında bir “pencere” açılır. Aynı prosedür sağ tarafta. Yumurtalık bağları veya askı bağları (endikasyona bağlı olarak) kavranır, pıhtılaştırılır ve kesilir. Uterinüriner mesane peritoneal kıvrımı kavranır, bölünür ve lateral kenara kadar kesilir. Daha sonra ön vajinal kubbe belirir. Uterin arterlerin çıkan ve inen dalları parametriumda bulunur, bipolardiatermi ile pıhtılaştırılır ve kesilir. Uterosakralligamanlar birleştikleri yerden kavranır ve kesilir. Manipülâtör kullanılarak vajinal kubbe sunulur ve dairesel bir kesi yapılır ve artık rahim vajinadan çıkarılabilir. Karın şişkinliğinin bozulmaması için rahim vajinaya yerleştirilir. Doku nekrozunu önlemek için vajinal kubbe sadece kanama noktalarında hafif pıhtılaştırılır. Vajinal kubbe kenarlarının ve uterosakral bağların dikilir (7).

### 2.6.2. SubtotalLaparoskopikHisterektomi (STLH).

Bu işlem ile Laparoskopik total histerektomi arasındaki farklar aşağıda listelenmiştir (7).

- a) Parametrium bölündüğünde, uterus arterinin çıkan ve inen dallarına bölündüğü isthmus'ta dururuz. Termal ligasyon sadece çıkan dallar için yapılır.
- b) Dairesel kesi vajinal kubbenin etrafından değil, isthmusun etrafından yapılır.
- c) Rahim gövdesi, total histerektomide olduğu gibi vajina yoluyla değil, orta ameliyat trokartındanamorselatör kullanılarak çıkarılır.
- d) Yumurtalıklar çıkarıldığında laparoskopik torbaya yerleştirilir.
- e) Uterosakralligamanlar kesilmez.
- f) Vajinal kubbenin değil, servikal güdüğün dikilmesi gerçekleştirilir.

### 2.6.3. Laparoskopik Yardımlı Vajinal Histerektomi (LAVH)

Bu işlemde laparoskopik yaklaşım, yumurtalıklar alınsın veya alınmasın sadece yuvarlak bağların ve askıdaki veya yumurtalık bağlarının bağlanması ve kesilmesi için kullanılır. Uterus damarlarının bağlanması ve kesilmesi ve işlemin geri kalanı vajinal yoldan gerçekleştirilir (7).

### 2.6.4. Laparoskopik Adenomyomektomi (Fokal Adenomyozis)

Adenomyomların eksizyonu laparoskopik yaklaşım kullanılarak yapılabilir ancak laparoskopik miyomektomi ile karşılaştırıldığında tamamen farklıdır. Adenomyomların normal uterus düz kas duvarından net sınırları olmadığından cerrahi prosedür kesinlikle daha zordur. Bazı durumlarda cerrahın tümör küçültme ameliyatı yapması ve kitlenin yalnızca bir kısmını alması gerekir. Miyomektomiyle karşılaştırıldığında diğer bir fark, adenomyom çıkarıldığında ve açığın dikilmesi gerektiğinde cerrahın uğraşmak zorunda olduğu doku açığıdır (7).

### 2.6.5. Laparoskopik İstmik Sakropeksi (Uterus Prezervasyonu ile Sakrokolpoeksi).

İki farklı teknik var. Birincisi sol tarafta rektum ve sigmoid kolonun bulunması nedeniyle sadece sağ tarafın lateral fiksasyonu olarak tarif edilmektedir. “Skali” tekniği olarak adlandırılan ikincisi ise “V” şeklinde bir yama kullanılarak iki taraflı tespit olarak tarif edilmektedir. Bu teknik aşağıda açıklanmaktadır. Üç temel prensip vardır (7):

- Uterusun normal pozisyonunda asılması ve pelvik tabanın mesanenin altına sabitlenmesi.
- Hasta asemptomatik olsa bile stres inkontinansının tedavisi. Sebebi şudur
- Uterusun askıya alınması stres inkontinansını ortaya çıkaracak veya kötüleştirecektir.
- Rektovajinal diyaframın cerrahi olarak yeniden yapılandırılması.

#### *Prosedür*

Mesanenin 1 cm aşağısındaki peritonda (uterus periton kıvrımı) kesi yapılır. Mesane ile uterus arasındaki boşluk açığa çıkarılır ve mesane aşağıya doğru çekilir. Bu boşluğun yan kenarları (sütunlar), posterior üretranın yüksekliğinde aşağıda birleştirilir. Vajinal duvar ortaya çıkarılır ve geniş bağ, uterus arterlerinden uzaktaki istmusa açılır. Broadligamanın arka kıvrımında geniş bir pencere açılır. Uterosakralligamanların arasındaki periton, iki uterosakralligamanın birleştiği noktanın (“Λ” noktası) 1 cm yukarısına kadar açılır. Sakral burun (L5-S1 alanı), iliak damarlar ve üreterler tanınır. Sakrumu

kaplayan periton açılarak anterior uzatılmış bağ ve orta sakral damarlar tanınır (7).

En yenileri ancak dikiş atılacak noktalardan çıkarılamıyorsa pıhtılaşır. Peritonun açılması uterosakralligamanların birleştiği noktaya kadar devam eder. Orta operasyon trokartından (10-12 mm) “V” şeklinde bir ağ yerleştirilir. Mesanenin geniş kısmı mesanenin önündeki boşluğa, yanları ise geniş bağlardaki pencerelerden geçirilir. Karışıklığın kenarları, kıstakta uterusun arkasında engellenir. İki pararektal boşluk açılır, rektumun askı kasları tanınır ve ağın kenarları bu boşluğa ve Kardinal bağlara sabitlenir. Mesh, 23 mm'lik bir iğne (6-8 dikiş) ile 2/0 emilmeyen dikişler kullanılarak vajinal duvara dikilir. Bunu sadece rektovajinal boşlukta peritonun restorasyonu izler. Daha sonra sakropeksi yapılır. Meshin iki tarafı, 30 mm'lik iğne ile 1 no'lu emilmeyen dikişler kullanılarak iki dikişle omurganın anteriorlongitudinalligamanına sabitlenir. Omurlararası diskin yaralanmasını önlemek için özel dikkat gereklidir. Retroperitoneal boşluktaki meshin kapatılması amacıyla peritonun restorasyonu tamamlanır. İşlem tamamlandıktan sonra yukarıda saydığımız sebeplerden dolayı Burchkolposüspansiyonu veya gerilimsiz vajinal bant uygulaması yapılır. Stres inkontinansın sfinkter yetmezliğinden kaynaklandığı durumlarda Burchkolpo süspansiyonu endike değildir ve gerilimsiz bir vajinal bant uygulanmalıdır. Sonunda tipik bir posterior onarım gerçekleştirilir (7).

### **Komplikasyonlar (7):**

- a) Mesanenin önündeki boşluğu açarken mesane yaralanmaları yaygındır. Üreter yaralanmaları daha nadirdir.
- b) Geniş bağları açarken sigmoid kolon yaralanabilir.
- c) Rektum uterus boşluğunu açarken rektum yaralanabilir.
- d) Ön uzunlamasına bağ hazırlandığında bağırsak, üreterler, orta sakral arter ve sol iliakven yaralanabilir.
- e) Mesh bölgesi enfeksiyonu.

### **2.6.6. Laparoskopik Sub-total Histerektomi Sonrası Servikosakropeksi.**

Uterusun periton boşluğundan çıkarılması sırasında kullanılacak mesh (polipropilen Tip 1) çekilerek kesilir. Medial işletim trokartından sokulur ve 23 mm'lik iğneli emici olmayan dikiş 1 kullanılarak zimbalar ve dört sütür ile



servikal güdük üzerinde tutulur. Peritonun anterior uzatılmış ligamanının önünde açılması ve bununla servikal güdük arasında bir “kanalın” açılması. Kanal içerisine tema yerleştirilir ve ön uzatılmış bağ üzerine zımbalayıcılar ve emici olmayan dikiş kullanılarak iki sütür ile sabitlenir. Peritonun restorasyonu bunu takip eder (8).

Operasyon tamamlandıktan sonra Burchkolposüspansiyonu veya gerilimsiz vajinal bant yerleştirilmesi gerekmektedir. İdrar kaçırmanın sfinkter eksikliğinden kaynaklandığı durumlarda Burch işleminin yeri yoktur ve gerilimsiz vajinal bant yerleştirilmesi tercih edilir. Son olarak tipik bir posterior onarım gerçekleştirilir (8).

### **2.6.7. Sentetik Mesh Kullanılarak Laparoskopik Lateral Fiksasyon**

#### **(A) Servikal Güdük (LaparoskopikSubtotalHisterektomi Sonrası).**

Uterusun periton boşluğundan çıkarılması sırasında kullanılacak mesh (polipropilen Tip 1) çekilerek iki uzun parça halinde kesilir. Bu iki parça suprapubik ameliyat trokartı yoluyla periton boşluğuna yerleştirilir ve servikal güdük üzerinde genişletilir. Zımba ve dört adet emici olmayan dikiş 1 kullanılarak servikal güdük üzerine 23 mm'lik iğne ile sabitleme yapılır. Soldaki iliak burnun üzerine, yan trokartın iki ila üç santimetre dışına bir iğne tutucu yerleştirilir. Mesh'in bir tarafıyla buluşana kadar peritonun dışına doğru ilerlenir. Ağın kenarından kavranarak cilde kadar çekilir ve son olarak küçük bir tutucuyla sabitlenir. Diğer tarafa da aynı cerrahi işlem tekrarlanır. Servikal güdük üzerindeki peritonun restorasyonu yapılır. Pleksus kenarlarının çekilir ve dış oblik karın kasının kılıfına emici olmayan dikişlerle sabitlenir (8).

Daha sonra klasik sakropeksiye benzer şekilde Burchkolposüspansiyonu veya gerilimsiz vajinal bant takılması gerekir. Eğer idrar kaçırma sfinkter eksikliğinden kaynaklanıyorsa Burch ameliyatının bir faydası yoktur ve gerilimsiz bant yerleştirilmesi tercih edilir. Son olarak tipik bir posterior onarım dikişi gerçekleştirilir.

#### **(B) Vajinal Güdük (Laparoskopik Total Histerektomi Sonrası)**

Aynı cerrahi tekniktir. Tek fark, ağın servikal bölgeye değil vajinal bölgeye sabitlenmesidir.

### 2.6.8. Uterin Arter Embolizasyonu (BAE)

Müdahale-radyografi uzmanları tarafından uygulanan, transkütanöz, X-Ray rehberliğinde bir tekniktir (1). Uterin arterlere iki ortak femoral arterden birinden bir anjiyografi kateteri yerleştirilir. Embolik ajanların (polivinil alkol partikülleri veya tris-akril jelatin mikroküreler) infüzyonu, kan akışları yavaşlayana kadar iki uterin arterde devam eder. BAE'nin mekanizması, kan akışındaki kritik azalmanın neden olduğu fibromiyomların geri dönüşümsüz iskemik nekrozudur ve bunun sonucunda nekroz oluşurken normal miyometriyumun geri kalanı hayatta kalabilir. İşlemin tamamı intravenöz anestezi altında gerçekleştirilir ve yaklaşık bir saat sürer (9).

İyileşme kısa ve nispeten hafiftir; 4-5 gün boyunca tekrarlayan rahim krampları ve yapısal semptomlar (mide bulantısı, halsizlik, yorgunluk ve düşük dereceli ateş) görülür. Hastalar genellikle 8-14 gün içinde normal aktivitelerine dönebilirler. Çeşitli çalışmalarda miyom boyutlarında %50-60 oranında azalma olduğu gibi, menoraji ve buna bağlı diğer semptomlarda da kısa ve orta dönem takipte %85-95'e ulaşan bir oranda azalma olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmalar aynı zamanda işlem sonrasında %87-97 hasta memnuniyetini de bildirmektedir. Hafif komplikasyonlarla ilgili olarak, FIBROID kayıt perspektif çalışmasına göre, ameliyat sonrası erken dönemde %2,7 (3041 hastadan 90'ı) ve hastaneden çıkıştan sonra %26 (2729 hastadan 710'u) rapor edilmiştir. Ciddi komplikasyon oranları sırasıyla %0,6 ve %4,1'dir (10, 11).

BAE'nin yaygın bir komplikasyonu, infraksiyona uğramış miyomun endokaviter hale gelmesi ve vajina yoluyla "düşürülmesidir" (vakaların yaklaşık %10'unda). FredBurbank'a göre eğer hasta iyi bilgilendirilmişse ve bunu prosedürün bir parçası olarak değerlendirmeye hazırsa bu bir komplikasyon değildir. Her durumda, bu genellikle BAE'den sonra submukozal miyomlar veya rahim duvarı içinde yer alan ve rahim boşluğunun içine çıkıntı yapan miyomlar için rapor edilir (12). Miyomlar genellikle "düşük"ü 6 ay ile 4 yıl arasında gerçekleştirebilmektedir. Çoğu zaman "kürtaj" kendiliğinden gerçekleşirken, bazı durumlarda miyom rahime bağlı kaldığında rahim ağzının genişletilmesi veya hatta histeroskopik olarak çıkarılması gerekebilir.

BAE'nin en ciddi komplikasyonu endometrittir (%1'den az), antimikrobiyal profilaksi olmadan bırakılırsa sepsise ve hatta ölüme yol açabilir (~0,05/1000). İşlemin başarısızlık oranına bakıldığında, FIBROID kayıt çalışmasına göre üç yıllık takip sonrasında sırasıyla %9,8, %2,8 ve %1,8 oranında histerektomi,

miyomektomi veya tekrar UAE işlemine ihtiyaç duyuldu (13). Ameliyatın tekrarlanması ihtiyacı sadece yeni miyomlardan değil aynı zamanda eski miyomların inkomplet olmamasından da kaynaklanmaktadır. Yalnızca bir uterin arterin başarılı embolizasyonu, işlemin teknik bir başarısızlığı olarak kabul edilir, çünkü çoğu durumda miyomlara kan akışı her iki uterin arterden de kaynaklanır. Miyomların boyutunun veya sayısının olası başarısızlığın öngörücü faktörleri olup olmadığı konusunda çeşitli çalışmalar arasında da anlaşmazlık vardır (14)

Miyomlar için uterin arter embolizasyonu (BAE) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. BAE, ameliyata benzer şekilde semptom kontrolü sağlayabilir. Histerektomi semptom kontrolü ve dayanıklılık açısından daha etkili olmaya devam etse de birçok kadın rahim koruyucu alternatifler arıyor. BAE, miyomlar için önde gelen minimal invaziv tedavi olarak ortaya çıkmıştır: Morbidite düşüktür ve iyileşme hızlıdır; ciddi komplikasyonlar oldukça nadirdir. Birkaç anatomik istisna dışında BAE, çocuk doğurmayı tamamlamış semptomatik miyomlu hastaların çoğu için uygundur. Embolizasyondan sonra gebelik kesinlikle mümkün olmasına rağmen mevcut veriler, tedaviden sonraki ilk 2 yılda miyomektomi için daha iyi üreme sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Mevcut öneri, hamile kalmak isteyen hastalar için ilk seçenek olarak formiyomektomidir (15).

### 2.6.9. Transvajinal Geçici Uterin Arter Tıkanıklığı

Miyomları tedavi etmek amacıyla rahim atardamarlarındaki kan akışını azaltmayı hedefleyen alternatif bir yöntemdir. Bu tekniği destekleyen teori, uterin arterlerin geçici olarak tıkanması ve bunu takip eden geçici uteriniskemi sonrasında fibroid nekrozunun meydana gelebileceğidir. Özel ekipman gerektirir ve işlem süresi 6 saattir. İşlemden hemen sonra miyomlar ve rahim hacmi %40-50 oranında azalır. 6 aylık takipte semptomlar %80-90 oranında düzeldi. Transvajinal geçici uterin arter oklüzyonu ile uterin arter embolizasyonu karşılaştırıldığında, bu teknikte radyasyona maruz kalınmaz ve hastaların ameliyat sonrası ağrıları çok daha az olur. Kısa vadeli sonuçlar BAE ile benzer gibi görünse de uzun vadeli sonuçlar iskeminin çok daha zayıf olması nedeniyle yetersizdir (16).

### 2.6.10. MRI Kılavuzlu Odaklanmış Ultrason (MRgFUS)

2004 yılından bu yana ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan, miyomların termal olarak yok edilmesine yönelik yeni, minimal girişimsel bir yöntemdir. Yüksek frekanslı ultrason dalgaları karın ön duvarına nüfuz eder ve

miyom içindeki belirli bir hedefe odaklanarak sıcaklığı artırır. 55–90°C'ye kadar yükselir, bu da birkaç saniye içinde nekroza (pıhtılaşma nekrozu) yol açar. MRI'nin eş zamanlı kullanımı, hedefe tam olarak odaklanmayı ve gerçek zamanlı sıcaklık geri bildirimini sağlar. Teknik özel ekipman gerektirir, uzman bir uzman tarafından ve intravenöz anestezi altında yapılmalıdır (17).

Yöntem, her biri 20 saniye süren ve küçük (0,5 cm<sup>3</sup>) fasulye şeklinde ablasyon hacmiyle sonuçlanan, odaklanmış sonikasyonlara (ultrason enerjisi) art arda maruz kalmaya dayanmaktadır. Sonikasyonlar arasında dokunun taban sıcaklığına dönmesi için 90 saniyelik bir duraklama vardır. Tipik olarak maksimum 150 cm<sup>3</sup> dokuyla sınırlı olan hedef hacmin tamamını kaplamak için birden fazla sonikasyon gerekir ve toplam prosedür süresi genellikle 3 saatin üzerindedir. İşlem sırasında kısa süreli alt karın ağrısı, bacak ağrısı ve kalça ağrısı sık görülür. Hastalar genellikle işlemden 1 saat sonra eve taburcu edilir ve ortalama 48 saat içinde normal aktivitelerine dönerler. MRgFUS ile tedavi edilen toplam hasta sayısının dünya çapında çok az olduğu göz önüne alındığında, değerlendirilmesi ve diğer tekniklerle karşılaştırılması güvenli değildir. BAE ile karşılaştırıldığında radyasyona maruz kalma olmamasına ve ameliyat sonrası ağrının daha az olmasına rağmen MRgFUS'ta miyomların hacmi ve sayısında daralmalar vardır. Zaman ile miyomların toplam hacmi arasında bir ilişki vardır. Bu tekniğin aynı zamanda uterusun ve miyom hacminin azalmasına ilişkin küçük sonuçları da vardır (18).

Kan damarlarına ve sinirlere komşu olan miyomlar veya bağırsak veya idrar kesesi gibi hassas organlar gibi bazı özel özelliklerin varlığı, yönteme aday olanların sayısını azaltır. MRgFUS sonrasında doğurganlığın korunması iyi belgelenmemiştir. Miyom kan akışının azaltılması için GnRHagonistleriyle üç aylık bir tedaviden önce prosedürün daha başarılı olması ilginçtir (18).

### **2.6.11. Endometriyumun Histeroskopik (Transservikal) Rezektoskop ile Rezeksiyonu (Endometriektomi) (EndometriyumunTransservikal Rezeksiyonu-TCRE).**

Histerektomilerin yaklaşık %20-25'inde endikasyon belirgin bir patoloji olmaksızın menorajidir. TCRE ilk olarak 1983 yılında DeCherney ve Polan tarafından tanımlandı ve histolojik tanı ile etkili tedaviyi birleştirdiği için hala altın standart alternatif yöntem olarak kabul edilmektedir. Hedefi temel tabaka dahil tüm endometriyumun rezeksiyonudur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, histerektomi istemeyen ve üreme çağında olmayan hastalar için uygundur. İşlem

öncesinde malign hastalık ve endometrialhiperplazi vakalarında atipi dışlanmalıdır. TCRE, fundus gibi özel noktalarda ve tubalostiumların etrafındaki bölgelerdeki endometriyumu yok etmek için rollerball ile birleştirilir. GnRHagonistleri veya danazol ile ameliyat öncesi tedavi gerekli değildir. Ameliyat sonrasında levonorgestrel hormonu salgılayan rahim içi aracın (LNGIUD) yerleştirilmesi önerilmiştir. Özellikle adenomyozis olgularında bu kombinasyon işlemin başarı oranını arttırmaktadır. Kısa bir anlatımla endometrium rezeksiyonu, fundustan uterusun isthmusuna kadar saat yönünde başlar. Daha sonra hematometre riski nedeniyle rezeksiyon isthmus'a kadar sonlandırılır (19).

### **2.6.12. Endometriumun Rezektoskopi Histeroskopik Koterizasyonu (Rollerball)**

Birinci Nesil Endometrial Ablasyon Yöntemi ilk olarak 1989 yılında Vancaille tarafından tanımlanmış (20) ve TCRE olarak histeroskopik rehberlik altında yapılan en etkili birinci nesil yöntemler arasında yer almaktadır. Uygulama sırasında endometriyumun mümkün olduğu kadar ince olması önemlidir. Bu nedenle adet döngüsünün foliküler fazı tercih edilir. Operasyondan önce bir veya iki siklus boyunca GnRH-agonistleri veya danazol uygulanırsa sonuçlar daha da iyi olur. İşlem sonrası başarı oranı (amenore), daha önce herhangi bir farmasötik tedavi gerektirmeden %75'e karşılık %100'e ulaşır, daha iyi görünürlük nedeniyle ameliyat süresi daha kısadır, hasta güvenliği ve cerrahın zahmetsizliği çok daha fazladır. İlaç tedavisine yanıt vermeyen, histerektomi istemeyen ve üreme çağındaki olmayan bu hastalar için uygundur. İşlem öncesinde malignite ve atipi dışlanmalıdır. Teknik, endometriyumu pıhtılaşma yoluyla yok etmek için 60-80 Watt'ta veya buharlaşma yoluyla yok etmek için 160 Watt'ta monopolar enerji kullanır, kalan fonksiyonel endometrium oranlarının oranı %70'tir. Bu nedenle hasta açısından östrojen-progesteron kombinasyonunu uygulamak veya levonorgestrel hormonu salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) yerleştirmekavantajlı olacaktır (21).

### **2.6.13. Nd-YAG Lazer Ablasyonu**

Endometriyumun ince ve atrofik olmasını sağlamak için ameliyat öncesi hormonal tedavi gerekir. İşlem sırasında elektrik enerjisi kullanılmaz ve endometriyal boşluğun genişletilmesi için Normal Salin veya %50 Salin içinde %5 Dekstroz veya RingerLaktat Solüsyonu kullanılır. Üç teknik vardır: sürüklenme veya dokunma (dokunma tekniği), beyazlatma (dokunmama tekniği)

vekombinasyon halinde sürüklenme ve ağartma (kombinasyon tekniği). Tedavi kesinlikle pıhtılaşma yöntemiyle yapıldığı için kanama olmaz. Aynı alanların iki kez karşılaşmasını önlemek için endometrial boşluğun kesin bir şekilde haritalandırılmasına ihtiyaç vardır. Kullanılan en yaygın teknik birleştirme tekniğidir; Kornea bölgelerinde dokunmasız teknik, endometrial boşluğun geri kalan kısmında ise dokunma tekniği kullanılır. Nd-YAG Lazer ablasyonunun dezavantajı tek kullanımlık optik fiberlere ihtiyaç duyulması nedeniyle pahalı olmasıdır (20).

### **2.6.14. Endometrial Ablasyon için Termal Rahim Balon Terapi Sistemi İkinci Nesil Endometrial Ablasyon Yöntemi.**

Bu tür termal endometrial yıkım sistemlerini üreten birçok şirket var. Teknik, endometrial kavite içine yerleştirilen balonun içindeki bir miktar dilatif sıvının başarılı bir şekilde ısıtılmasını kullanır. İşlem, üretici firmaya bağlı olarak yaklaşık 8 ila 15 dakika sürer ve endometrial yıkımın başarı oranı farklı çalışmalarda farklılık gösterir. Balonun içindeki sıvının sıcaklığı yine üreticiye bağlı olarak 75–80°C ile 87+5°C arasında değişmektedir. İşlem histeroskopik rehberlik olmadan gerçekleştirilmesine ve "kör" olarak nitelendirilmesine rağmen, bu ikinci nesil teknik, hastanın güvenliği için tüm önemli parametrelerin sıkı bir şekilde gözlemlenmesi nedeniyle güvenlidir. İşlemden önce endometrial polip veya miyom varlığı, uterusun konjenital anomalileri, gebelik, pelvis iltihabı, atipiliendometriyumhiperplazisi ve endometriyum veya serviks maligniteleri dışlanmalıdır. Bu yöntem adet döngüsünün foliküler fazı sırasında gerçekleşmelidir (20).

### **2.6.15. Global 3D Bipolar Ablasyon Yöntemi**

İkinci Nesil Endometrial Ablasyon Yöntemi. Bu teknikte üç boyutlu çift kutuplu bir cihaz kullanılır. Cihaz bir RF jeneratörüne bağlanır ve endometriyumun ve üstteki miyometriyumun belirli bir derinlikte pıhtılaşmasıyla ablasyona neden olur. Cihazın çapı 6,5 mm'dir. Jeneratörün gücü 180W'a sabitlenmiştir. Yaklaşık bir dakika içerisinde tamamlanır ve önceden hormonal tedavi gerektirmez. Başarı oranı (amenore) yaklaşık %80'dir (20).

### **2.6.16. Noktasal Buharlaştırma Yöntemi İkinci Nesil Endometrial Ablasyon Yöntemi**

Bu teknik endometriyumun pıhtılaşmasını değil buharlaşmasını kullanır. İki farklı şirket iki farklı cihaz üretiyor. Birincisi monopolar enerjiyi, ikincisi bipolar

enerjiyi kullanıyor. Bu cihazlar jeneratör ayarına bağlı olarak kurutma, buharlaştırma veya harmanlama kesim yapabilmektedir. Kullanımları sadece endometriyal yıkımla sınırlı değildir, aynı zamanda submukozal miyom, polip ve adezyoliz tedavisinde de kullanılabilir. Bipolar cihazın avantajı dilatasyon için Normal Salin kullanılmasıdır, bu da işlemin daha uzun sürmesine rağmen daha güvenli olmasını sağlar (20).

### 3. Sonuç

Kullanılan teknikten bağımsız olarak histerektomi en yaygın jinekolojik prosedürlerden biridir. Endikasyonlar, avantajlar ve dezavantajlar açısından çeşitli teknikleri karşılaştırırken bazı farklılıklar vardır. En iyi bilinen yöntem olan abdominal histerektomi, cerrahın herhangi bir patolojik malignite ile başa çıkmasına olanak tanır ve dokulara doğrudan dokunma avantajına sahiptir. Aynı zamanda cerrahi alanın doğrudan üç boyutlu görüntülenmesi avantajını da sunar ve ayrıca pahalı özel aletler gerektirmez. Öte yandan, karın boşluğunu şişirmek için kullanılan gazın (CO<sub>2</sub>) malign hücreleri yayma tehlikesi nedeniyle malign hastalıkta laparoskopik yaklaşım endike değildir, dokulara doğrudan temas yoktur ve uzman cerrahlar ve pahalı aletler gerektirir. Ekipmanlar. Görselleştirme tekniğe aşina olmayı gerektiren iki boyutludur. Dezavantajlarına rağmen laparoskopik yaklaşım tüm karın bölgesinin daha iyi görülebilmesini sağlar.

Hareket kabiliyeti, büyütme, dokuların hassas manipülasyonunu gerçekleştirme yeteneğinin artması, kan kaybının minimum düzeyde olması ve trombotik komplikasyonların daha az sıklıkla ortaya çıkmasıyla hastanın iyileşmesinin daha hızlı olması. Ayrıca laparoskopik işlem sonrası yapışıklıklar laparotomiye göre daha nadir görülür, ağrı daha az olur, gastrointestinal sistem fonksiyonu daha hızlı geri döner, yara izi çok daha az olur ve hastanede kalış süresi daha kısa olur. Laparoskopinin bir diğer avantajı ise işlemin kaydedilebilmesidir.

Total laparoskopik histerektomi ile laparoskopik yardımcı vajinal histerektomiye karşılaştırırken bazı farklılıklar vardır. İlkinde, uterusun vajinal çıkarılması, tam laparoskopik ligasyon ve tüm pediküllerin eksizyonunu takip eder. İkincisinde ise uterus arterlerinin ve geri kalan pediküllerin ligasyonu ve eksizyonu vajinal yol kullanılarak gerçekleştirilir. Daha detaylı olarak total laparoskopik histerektomide uterus arterlerinin üst ve alt markalarının termal ligasyonu ve eksizyonu, subtotal laparoskopik histerektomide uterus arterlerinin sadece üst markalarının termal ligasyonu ve eksizyonu ve laparoskopik yardımcı

vajinal histerektomi ligasyonu ve ana uterin arterlerin eksizyonu yapılmaktadır. Öte yandan vajinal histerektomi mükemmel sonuçlar veren bir işlemdir.

Son zamanlarda ortaya çıkan ve çoğunda ileri teknolojinin kullanıldığı histerektomi tekniklerinin alternatifi de histerektomiye göre oldukça iyi sonuçlara sahiptir. Çoğu menoraji durumunda endikedir ve endometriyal ablasyona dayanır. Histerektomide olduğu gibi kan kaybının kontrolü %100 olmasa da tatmin edicidir. Miyomlara bağlı menoraji vakalarında alternatif yöntemler, bunların doku nekrozu veya kanlanmalarının bozulması yoluyla küçültülmesine dayanır. Bu vakadaki sonuçlar histerektomi veya miyomektomiyle karşılaştırıldığında daha az tatmin edicidir. Son olarak rahim sarkması histerektomi endikasyonu olduğunda, alternatif tekniklerin sonuçları karşılaştırılabilir ve hatta histerektomiden daha iyidir. Başka bir patolojisi olmayan rahmin cerrahi olarak çıkarılması, rahmin uygun pozisyonda sabitlenmesi ve pelvik taban sisteminin onarılmasıyla karşılaştırıldığında ekstra bir fayda sağlamayan bir amputasyon ameliyatıdır.

Histerektomi, kullanılan yaklaşım ne olursa olsun (abdominal, vajinal, laparoskopik), birçok uterin benign patolojik durumun tedavisinde altın standart olmaya devam etmektedir, ancak modern teknolojileri kullanan yeni teknikleri teşvik etmeliyiz ve sonuçları ümit vericidir ve birçok durumda karşılaştırılabilir.



## Kaynakça

1. Young M, Coffey W, Mikhail LN. Uterine Fibroid Embolization. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30085558.
2. Sattar S, Naimzadeh D, Behaeddin BC, Fonarov I, Casadesus D. Uterine Artery Embolization in a Patient With Large Uterine Fibroids. *Cureus*. 2023 May 30;15(5):e39740. doi: 10.7759/cureus.39740. PMID: 37398722; PMCID: PMC10310461.
3. Kröncke T. An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus. *Br J Radiol*. 2022 Nov 25;96(1143):20220121. doi: 10.1259/bjr.20220121. Epub ahead of print. PMID: 36222200; PMCID: PMC9975358.
4. Pickett CM, Seeratan DD, Mol BWJ, Nieboer TE, Johnson N, Bonestroo T, Aarts JW. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 29;8(8):CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677.pub6. PMID: 37642285; PMCID: PMC10464658.
5. Hill AM, Pauls RN, Crisp CC. Addressing apical support during hysterectomy for prolapse: a NSQIP review. *Int Urogynecol J*. 2020 Jul;31(7):1349-1355. doi: 10.1007/s00192-020-04281-w. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32242277.
6. Sandberg EM, Twijnstra ARH, Driessen SRC, Jansen FW. Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Feb;24(2):206-217.e22. doi: 10.1016/j.jmig.2016.10.020. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27867051.
7. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M. Hysterectomy for Benign Uterine Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Apr 8;113(14):242-9. doi: 10.3238/arztebl.2016.0242. PMID: 27146592; PMCID: PMC4985519.
8. Neis KJ, Zubke W, Fehr M, Römer T, Tamussino K, Nothacker M. Hysterectomy for Benign Uterine Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Apr

- 8;113(14):242-9. doi: 10.3238/arztebl.2016.0242. PMID: 27146592; PMCID: PMC4985519.
9. Capalbo G, Di Donato V, Giannini A, Bogani G. Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy. *Am J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;46(2):85. doi: 10.1097/COC.0000000000000973. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36662873.
  10. Worthington-Kirsch R, Spies JB, Myers ER, Mulgund J, Mauro M, Pron G, Peterson ED, Goodwin S; FIBROID Investigators. The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul;106(1):52-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000165828.68787.a9. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):869. PMID: 15994617.
  11. Ghanaati H, Avanaki MA, Ghavami N, Abbastabar H, Shakiba M, Firouznia S, Jalali AH, Firouznia K. Pregnancy Rate and Outcomes following Uterine Artery Embolization for Uterine Arteriovenous Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Jul;34(7):1184-1191.e2. doi: 10.1016/j.jvir.2023.03.015. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972845.
  12. Burbank F. Are fibroids that become endocavitary after uterine artery embolization necessarily a complication? *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):1227-30. doi: 10.2214/AJR.07.3545. PMID: 18430836.
  13. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, Myers ER; Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID) Registry Steering Committee and Core Site Investigators. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):22-33. doi: 10.1097/01.AOG.0000296526.71749.c9. PMID: 18165389.
  14. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jan;46:66-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29128204.

15. Caridi TM. Uterine Artery Embolization for Adenomyosis. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2021 Mar;24(1):100726. doi: 10.1016/j.tvir.2021.100726. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34147191.
16. Pyra K, Szmygin M, Szmygin H, Woźniak S, Jargiełło T. Unilateral Uterine Artery Embolization as a Treatment for Patients with Symptomatic Fibroids-Experience in a Case Series. *Medicina (Kaunas).* 2022 Nov 27;58(12):1732. doi: 10.3390/medicina58121732. PMID: 36556934; PMCID: PMC9783256.
17. Pyra K, Szmygin M, Szmygin H, Woźniak S, Jargiełło T. Unilateral Uterine Artery Embolization as a Treatment for Patients with Symptomatic Fibroids-Experience in a Case Series. *Medicina (Kaunas).* 2022 Nov 27;58(12):1732. doi: 10.3390/medicina58121732. PMID: 36556934; PMCID: PMC9783256.
18. Lee S, Stewart EA. New treatment options for nonsurgical management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023 Aug 1;35(4):288-293. doi: 10.1097/GCO.0000000000000880. Epub 2023 May 3. PMID: 37144584; PMCID: PMC10330353.
19. Köchli OR. Endometrial ablation in the year 2000--do we have more methods than indications? *Contrib Gynecol Obstet.* 2000;20:91-120. doi: 10.1159/000060290. PMID: 11791289.
20. Vancaillie TG. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. *Obstet Gynecol.* 1989 Sep;74(3 Pt 1):425-7. PMID: 2761921.

# ***BÖLÜM 11***

## SPİNAL ENFEKSİYONLAR

**Hasan TÜRKOĞLU**

*Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve  
Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı*

**ORCID ID: 0000-0002-6813-2064**

### 1. Giriş

Spinal enfeksiyon (SI), vertebral cismi, intervertebral diski ve/veya bitişik paraspinal dokuyu etkileyen bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanır ve tüm kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarının %2-7'sini temsil eder. SI gelişimini kolaylaştırabilecek, ileri hasta yaşı ve komorbiditelerin yanı sıra omurga cerrahisini de içeren çok sayıda faktör vardır. Belirtilerin özgülüğünün düşük olması nedeniyle SI tanısındaki gecikme önemli bir sorun olmaya devam etmekte ve sıklıkla kötü sonuçlar görülmektedir (1). Tanı her zaman klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla desteklenmeli, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en güvenilir yöntem olmaya devam etmektedir. SI'nın yönetimi enfeksiyonun konumuna (yani intraspinal, intervertebral, paraspinal), hastalığın ilerlemesine ve tabii ki yaş ve komorbiditeler dikkate alınarak hastanın genel durumuna bağlıdır. Konservatif tedavi çoğunlukla nörolojik defisitinin olmadığı veya çok az olduğu erken evrelerde ve cerrahi seçenekleri sınırlayan ciddi komorbiditelerin olduğu durumlarda mantıklıdır. Bununla birlikte, yalnızca tıbbi tedavi çoğu zaman başarısız olur. Bu nedenle şüphe durumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Konservatif ve cerrahi tedavide nihai sonuç her zaman kemik füzyonudur. Ayrıca, her iki seçenek de başlangıçta intravenöz olarak uygulanan

ve daha sonra oral olarak uygulanan eş zamanlı bir antimikrobiyal tedaviyi gerektirir. Antibiyotik tedavisinin optimal süresi tartışmalı olmaya devam etmektedir, ancak hiçbir zaman 6 haftanın altına inilmemelidir. Heterojen ve sıklıkla eşlik eden hasta popülasyonu ve çok çeşitli tedavi seçenekleri nedeniyle, SI için genel olarak uygulanabilir kılavuzlar mevcut değildir ve yönetimi bir zorluk olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, tedavi stratejilerini doğrulamak için gelecekteki prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (2).

Spinal enfeksiyon (SI), hematogen yayılımın yanı sıra bitişik bir kaynağa (travma, cerrahi) bağlı enfeksiyonu içerir (3). SI tüm kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarının %2-7'sini temsil eder. SI'dan muzdarip hastalarda, biri 20 yaşın altında, diğeri 50 ila 70 yaş arasında olmak üzere iki modlu bir dağılım vardır. Cinsiyete özel araştırmalar erkek/kadın oranının 2:1 ile 5:1 arasında değiştiğini bildirmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı 1:20.000 ile 1:100.000 arasında değişmekte olup mortalite oranları %2 ile 20 arasında değişmektedir (4). Ancak SI insidansı son yıllarda artmaktadır. Bu, görüntüleme tekniklerinin ve klinik teşhislerin iyileştirilmesiyle, kronik hastalıklardan mustarip yaşlı hastaların sayısının giderek artmasıyla, intravenöz ilaç bağımlılarının sayısının artmasıyla ve artan sayıda omurga cerrahisi ve enstrümantasyonu ile ilişkili olabilir. SI'dan muzdarip hastalar genellikle spesifik olmayan semptomlarla başvurur; en sık bildirilen sırt ağrısıdır (%85), bunu ateş (%48) ve felç (%32) takip eder. Spesifik olmayan sunum nedeniyle SI'nın erken tespiti hala zordur ve yeterli tedavi karmaşıktır (5).

### 2. Fizyopatoloji ve Sınıflandırma

Temel olarak SI, uzak bir bölgeden hematogen yayılım, bitişik dokulardan yayılma veya doğrudan dış aşılama kaynaklanabilir. Yetişkinlerde diskit çoğunlukla septik emboli ile nekrotize olan komşu uç plaklardan birinden kaynaklanırken, disk sekonder olarak enfekte olur. Farklı olarak, diskin perfüzyonun intraosseöz arterlerin ve diske giren küçük damarların anastomozları ile elde edildiğinden, infantildiskitin kökeni tartışmalıdır. Bu nedenle septik emboli önceden kemik enfarktüsüne neden olmaz ve enfeksiyon esas olarak infantil diskte lokalize olur (6). Hematogen yayılım yoluyla piyojenik spondilodiskit çoğunlukla lomber omurgayı (%58) etkiler, ardından torasik (%30) ve servikal omurgayı (%11) etkiler. Bu, esas olarak torasik omurgayı etkileyen ve sıklıkla ikiden fazla seviyeyi etkileyen, piyojenik enfeksiyonun ayırt edici bir özelliği olabilen tüberküloz lezyonlarından farklıdır. Bununla birlikte, bir omurga enfeksiyonu kemik yapılarının

dışına kontrolsüz bir şekilde yayılarak çevre dokuları etkileyebilir. Bitişik dokudan yayılma nadirdir ve esas olarak retrofaringeal apse, özofagusrüptürleri ve enfekte implantlar dahil olmak üzere komşu enfeksiyonlarda meydana gelir (7). SI'nın sınıflandırması öncelikle enfeksiyonun lokasyonuna göre yapılır; intraspinalenfeksiyon, kemik enfeksiyonu, disk (ve kemik) enfeksiyonu ve paraspinal enfeksiyon (yani psoatik apse) arasında kabaca ayırım yapılır. SI'yı sınıflandırmanın (ameliyat sonrası) daha az yaygın olan başka bir yolu, izole edilen mikroorganizmaların sayısına dayanmaktadır. Bu sınıflandırmanın amacı SI'nın ciddiyetini ve risk faktörlerini tartarak tedavi seçimini basitleştirmektir (8).

### 3. Risk Faktörleri

SI'nın gelişimini kolaylaştırabilecek çok sayıda faktör vardır ve bunlardan yalnızca bazıları etkilenebilir. Etkilenemeyen risk faktörleri arasında ileri hasta yaşı, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) skoru ve obezite, diyabet, madde bağımlılığı, kronik enfeksiyon (özellikle HIV), uzun süreli sistemik steroid kullanımı, kötü beslenme durumu gibi eşlik eden hastalıklar yer alır ancak bunlarla sınırlı değildir (9). SI'yı teşvik eden en önemli etkilenebilir faktör omurga cerrahisidir. Ameliyatın uzun sürmesi, yüksek kan kaybı, enstrümantasyon tipi (servikal ve anteriordan daha sık lomber ve posterior) ve ameliyatlarda miktarı (revizyonlar, çoklu girişimler) önemli risk faktörleridir ve SI oranının 1 olmasına neden olur. Cerrahi olarak tedavi edilen obez hastalara özellikle dikkat edilmelidir; çünkü deri altı yağ kalınlığı  $> 50$  mm, ameliyat sonrası enfeksiyon ve mikroorganizma kolonizasyonu riskinin önemli ölçüde artmasına neden olabilir (10).

### 4. Mikrobiyoloji

Omurga enfeksiyonlarına üç ana ajan neden olur: piyogenik enfeksiyona neden olan bakteriler, granülomatoz enfeksiyonuna neden olan mantarlar ve nadir görülen parazitler. Farklı patojenler farklı lokalizasyonları etkilediğinden SI'nın etiyolojisi enfeksiyonunlokasyonuna bağlı olarak değişir. Spinal epidural apselerde en sık görülen ajan *Staphylococcus aureus*'tur (%30-80). Diğer sık görülen patojenler arasında koagülaz negatif *Stafilokoklar* ve ayrıca spondilit/spondilodiskit ve paraspinal apselerde de rol oynayan çeşitli *Streptokok türleri* yer alır. Benzer şekilde *Escherichiacoli* sıklıkla spondilit/spondilodiskit ve paraspinalenfeksiyonlara neden olur. SI'nın mantar nedenleri nadiren bulunur ve özellikle *Aspergillus türleri*, *Candida türleri* ve *Cryptococcus neoformans*'ı içerir (11).

Analizler gelişmiş olmasına ve patojenlerin tanımlanması oldukça yüksek olmasına rağmen, SI'dan muzdarip hastalar sinsi bir başlangıçla ve boyun/sırt ağrısı, ateş (erken bir aşamada olmasa bile), ağrılı sırt fleksiyonu ve beklenmedik bir şekilde nörolojik defisitler gibi spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkar. Spondilit/spondilodiskitli hastaların %30-70'inin önceden enfeksiyon belirtisi göstermemesi nedeniyle erken tanı engellenmektedir. Belirtilerin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanının gecikmesi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Tanı araçları ve prosedürleri gelişmiş olsa da ilk belirtilerle tanı arasında 2 ila 6 ay kadar bir gecikme olduğu bildiriliyor. Sonuç olarak kötü sonuçlar sıklıkla görülmektedir. Tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla desteklenmelidir (11).

### 5. Laboratuvar Parametreleri

Tedavi yanıtının tanı ve değerlendirilmesi için çeşitli klinik rutin belirteçler uygundur. C-reaktif protein (CRP), başarılı tedaviden sonra hızla normal seviyelere döndüğü için tedaviye yanıtın en spesifik belirteci olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, akut spondilodiskit vakalarının %90'ından fazlasında CRP yükselir ve bakteriyel enfeksiyon için hassas bir belirteçtir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) da enfeksiyon için duyarlı bir belirteçtir ancak özgüllüğü düşüktür. İyi klinik sonucu olan hastaların %50'sinde ESR hala arttığından, terapötik yanıtın bir belirteci olarak yalnızca bir dereceye kadar kullanılabilir. Bununla birlikte, beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, ESR ve CRP'den daha az faydalıdır çünkü normal bir WBC sayımının varlığı, omurga enfeksiyonu teşhisini dışlamaz. Bakteriyel ve bakteriyel olmayan enfeksiyonu ayırt etmede umut verici bir belirteç olan prokalsitonin (PCT), SI hastalarında CRP'den daha düşük duyarlılık gösterir. Birden fazla virüs bulaşmış siteyle duyarlılığı artar. Bu nedenle, yüksek PCT düzeyleri olan hastaların kombine enfeksiyondan muzdarip olduğu düşünülmeli ve yeterli antibiyotik tedavisi gereklidir. Bir hastada SI'dan şüphelenildiği anda, ampirik antibiyotik tedavisine başlamadan önce kan ve idrar kültürleri toplanmalıdır (12).

Monomikrobiyalpiyojenikspondilodiskitli hastalarda pozitif kan kültürlerinin %59'a kadarı etiyolojik mikroorganizmayı tanımlar. Biyopsi işleminin kan kültürüne üstün olabileceği gerçeğinden hareketle, enfekte dokudan bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi yapılması düşünülmelidir (12).



### 6. Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yüksek duyarlılığı (%96), yüksek özgüllüğü (%94) ve paraspinal dokular ve epidural boşluk hakkında ayrıntılı veri sağlama yeteneği nedeniyle spondilodiskit teşhisinde en güvenilir yöntem olmaya devam etmektedir. Spondilodiskitli hastalarda tipik bulgular T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens diskler ve vertebral gövdeler, T2 ağırlıklı görüntülerde ise aynı yapıların hiperintens sinyalleridir (13).

Ancak her başlangıç değerlendirmesinde düz ve fleksiyon/ekstansiyon röntgenleri çekilmelidir. Bununla birlikte, spondilodiskit tanısında doğal röntgenlerin özgüllüğü düşüktür (%59) ve ileri vakalarda en fazla vertebral uç plaklardaki düzensizlikleri ve/veya düşük intervertebral disk yüksekliğini tespit edebilir (14). Takip sırasında olası bir instabilite fleksiyon/uzatma filmleri ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilir. Kemik değişiklikleri, yani uç plaklardaki erken değişiklikler ve kemik nekrozu en kesin şekilde BT ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, kemik tahribatının belirgin hale gelmesi semptomların başlangıcından sonra 3 ila 6 hafta sürebilir, bu da tanıda gecikmeye neden olur ve BT'yi SI için daha az anlamlı bir tanı aracı haline getirir (13, 14).

Bununla birlikte BT, BT kılavuzluğunda biyopsi ve enstrümantasyon prosedürlerinden önce yaygın olarak kullanılmaktadır. MR SI tanısında altın standart olmasına rağmen, MR'da SI ile olası neoplazm arasında güvenilir bir ayırım yapacak patognomonik bir bulgu yoktur. SI şüphesi durumunda tamamlayıcı tanı yöntemleri uygulanabilir. Sıralı kemik/galyum görüntüleme ve 67Ga-SPECT, SI için radyonüklid seçeneklerini oluşturur. Bu iki yöntem düşük özgüllükle karakterize edildiğinden, dejeneratif değişiklikler ve kırıklar normalde FDG tutulumunu göstermediğinden, ayırım için umut verici bir teknik olabilecek fluoro-2-desoksi-D-glikoz [18F] PET'e ilgi arttı. Ancak şu anda radyonüklid tanısı, kesin olmayan tanı vakaları veya özel takip için saklanmalıdır (15).

Pozitif kan kültürleri ve klinik semptomlarla ilişkili görüntüleme bulguları SI'yı otomatik olarak doğrulamadığından kesin tanı ancak etkilenen dokunun mikroskopik veya bakteriyolojik incelenmesiyle sağlanabilir. Hem kan kültürleri hem de görüntüleme sonuçsuz veya yanlış negatif olabilir, dolayısıyla yönetim kalitesinin sağlanması için SI tanısının kesin olarak doğrulanması amaçlanmalıdır (13-15).

### 7. Intramedüller Apse

Intramedüller omurilik apseleri (ISCA), 1830'daki ilk tanımdan bu yana bildirilen yaklaşık 120 vakayla çok nadirdir (16). Konjenital dermal sinüs, çocuklarda ISCA'nın önde gelen nedeni olarak suçlanırken, ürogenital ve akciğer enfeksiyonlarının hematojen yayılımı veya enfektif endokardit yetişkinlerde en sık görülen nedendir. Genellikle bazı altta yatan omurilik (kord) patolojileri ISCA'nın temelini oluşturur (17). ISCA'nın genel mortalitesi, 1944'te %90'dan 2009'da %4'e önemli ölçüde iyileşmiştir (16). Bunun nedeni çoğunlukla yeterli teşhis imkanlarının bulunması, antibiyotik ajanların kullanımı ve gelişmiş cerrahi tekniklerdir.

Vaka sayısının az olması nedeniyle ISCA için genel bir algoritma mevcut değildir ve tedavinin hastanın klinik durumuna göre özenle seçilmesi gerekmektedir. Genellikle erken drenaj ve intravenöz antibiyotiklerin hızlı uygulanması iyi bir prognozla sonuçlanır. Semptomların başlangıcından sonraki 5 gün içinde cerrahi drenaj, konservatif tedavi veya gecikmiş drenaja göre önemli ölçüde daha iyi nörolojik sonuçlara yol açabilir (18).

### 8. Subdural Ampiyem

Dura ile araknoid arasında yer alan bir enfeksiyon olarak bilinen subduralampiyem (SDE), çok nadir görülen bir durumdur ve çoğunlukla hematojen enfeksiyon veya enfeksiyonun osteomiyelitten yayılmasından kaynaklanır. SDE, omuriliğin hızla sıkışmasına neden olabilecek omurilik kanalında gelişebilir. Tercih edilen tanısal prosedür MRG'dir. Gadolinyum ve ardından miyelografi ile BT uygulanır (19). Erken cerrahi drenaj ve ardından uygun antibiyotik tedavisi en umut verici tedavidir. Uzantıya bağlı olarak lezyonun bir veya daha fazla seviyesinde (hemi-laminektomi gerekli olabilir). Daha geniş yayılma durumlarında, enfeksiyöz materyalin boşaltılması için birkaç farklı seviyede flavektomi veya laminotomi gerekli olabilir. Genel olarak, SDE aşırı tıbbi ve nöroşirürjik bir acil durumu temsil eder ve SDE'de kimorbidite ve mortalite doğrudan tedavi gecikmesiyle ilişkili olduğundan tedavi, acil cerrahi drenaj ve antibiyotik tedavisi gerektirir. Merkezi sinir sistemi doğrudan etkilenirse sonuç kötü olur. Bu nedenle bu durumun büyük bir aciliyetle tedavi edilmesi gerekmektedir (20).

### 9. Epidural Apse/Ampiyem

Spinal epidural apse (SEA) da yaşamı tehdit eden bir enfeksiyondur. Ölüm oranlarının dünya çapında %5-16 olduğu tahmin edilmektedir ve hayatta kalan hastaların %50'sinden azı tam iyileşme göstermektedir. SEA nispeten nadir bir tanı olmasına rağmen (2.5-3.0/100.000), yukarıda bahsedilen koşullara ve genel olarak artan SI insidansına göre insidans son 50 yılda neredeyse iki katına çıkmıştır. Demografik olarak bilinmeyen nedenlerden dolayı erkek hastalar kadın hastalara göre daha sık (oran 2:1) etkilenmektedir (21).

Spontan SEA çoğunlukla spondilodiskit gibi primer SI'nın sekonder bir komplikasyonudur ve epidural venlerin septik trombozu yoluyla hematogen olarak yayılır. Alternatif olarak, iatrojenik SEA temel olarak cerrahi spinal prosedürlerle ve özellikle epidural anestezi veya spinal enjeksiyonlarla ilişkilidir. Apseler en sık lomber omurgada (%48) görülür, bunu torakal (%31) ve servikal omurgada (%24) takip eder. Mikroplar anatomik direnç olmadan epidural boşluk yoluyla yayılabileceğinden SEA çoğunlukla çok bölümlü (üç ila dört bölüm) bir hastalık olarak ortaya çıkar. SEA vakalarının %20'sinde birden fazla yerde bulunur; bu nedenle tüm omurganın görüntülenmesi önerilir. Aktif bir enfeksiyondan şüphelenildiği anda tedaviye hemen başlanmalıdır (22).

Sistemik antibiyotikler son yıllarda özellikle ilerleyici enfeksiyonu olan ve geç tanı alan hastalarda altın standart olarak yerleşmiştir. Bununla birlikte, son zamanlarda konservatif tedavi için de iyi sonuçlar elde edildiği kanıtlandığından, yönetim bireysel parametrelere göre yönlendirilmelidir. Konservatif tedavi şüphelerinde düşünülebilir (1) *cerrahi seçenekleri sınırlayan ciddi komorbiditeleri olan hastalarda*, (2) *ameliyatın mümkün olduğu aşırı uzun SEA'da (holospinal) anlamsız veya ulaşılamaz olabilir*, (3) *SEA erken tespit edildiğinde ve hastalarda nörolojik defisit yoksa veya sadece minör nörolojik defisit mevcutsa veya* (4) *hasta 72 saatten daha uzun süre tam felçle başvurduğunda* (23).

Bununla birlikte, başlangıçta konservatif olarak tedavi edilen hastaların %6-49'unda hala nörolojik defisit ilerlemesi görülmektedir, bu nedenle tedavinin dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Tıbbi tedavinin başarısızlığı açısından yüksek risk faktörlerinden muzdarip olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Bunlar arasında diyabet, MRSA enfeksiyonu, omuriliği kapsayan nörolojik bozukluk, akut veya ilerleyici eksiklik, CRP > 115 mg/L,

WBC sayımı  $> 12,5 \times 10^9$  hücre/L, MRI'da halka benzeri kontrastlanma ve bakteriyemi yer alır. Ameliyatsız tedavi, tedavinin ilk basamağı olarak yalnızca yakın izleme ile sunulmalıdır ve ameliyatlı tedavinin önlenmesini garanti etmez (24).

SEA tedavisi için cerrahi seçenekler arasında minimal invaziv veya endoskopik prosedürler, multisegmentaldekompresyon, enstrümantasyon ve diskin ventraldebridmanı yer alır. Cerrahi yaklaşımın seçimi yer kaplayan lezyonun kıvamına bağlıdır: katı (granülasyon dokusu) veya sıvı (apse). Dorsal olarak erişilebilen apseler, laminotomi ve irrigasyon yoluyla minimal invaziv drenaj gerektirirken, dorsal yerleşimli granülasyon dokusunun multisegmentaldekompresyon ve/veya rezeksiyon ile tedavi edilmesi gerekir. Bunun dışında, genellikle spondilodiskit ile ilişkili olan ventral yerleşimli granülasyon dokusu en etkili şekilde korpektomi, rekonstrüksiyon ve enstrümantasyon ile tedavi edilir (25).

Genel olarak, cerrahi olarak tedavi edilen hastaların %60'ından fazlasında iyi bir sonuç elde edilmektedir. Bu ikna edici sonuçlar, bazı yazarların, ilişkili nörolojik defisit olmasa bile ve özellikle lezyonlar servikal veya torasik omurgada yerleşmişse SEA'nın cerrahi tedavisini önermelerine neden olmuştur. SEA'nın mortalitesinin hala %5-20 olduğu bildirildiğinden, tedavi kararlılızlı ve dikkatli bir şekilde yapılmalı ve sonucu etkileyen tahmin ediciler dikkate alınmalıdır. Hastanın 50 yaşın üzerinde olması ve diyabet veya MRSA enfeksiyonu gibi ciddi komorbiditelerden ve nörolojik rahatsızlıktan muzdarip olması durumunda, tek başına tıbbi tedaviyle tedavi edilen SEA'nın yüksek başarısızlık riski taşıdığı anlaşılmalıdır. Bu risk faktörlerinin yokluğunda, ameliyatsız tedavi tedavinin ilk basamağı olarak düşünülebilir, ancak bu sadece çok yakın takiple yapılabilir. Bununla birlikte, herhangi bir şüphe durumunda cerrahi tedavi tercih edilen tedavi olarak kalmalıdır (26).

### 10. Spondilodiskit

Spondilodiskit, çoğunlukla (%55-80) Staphylococcus aureus'un neden olduğu ve hematogen yolla yayılan, diskin ve komşu omurların enfeksiyonu olarak tanımlanır. Enfeksiyon, omurga müdahaleleri nedeniyle birincil veya ikincil olarak ortaya çıkabilir, oysa birincil edinsel spondilodiskit, postoperatif enfeksiyonlara göre daha şiddetli bir seyir gösterir ve önemli ölçüde daha yüksek mortalite oranı (%12.5'e karşı %1.8) gösterir. Batı ülkelerinde görülme sıklığı 0,2

ila 2,4/100.000 arasında değişmektedir ve erkek hastalar kadınlara göre iki kat daha sık etkilenmektedir [87]. Klinik sunumda ortalama yaş beşinci ila altıncı dekattır ve semptomlar sıklıkla spesifik değildir. Ne yazık ki, bu genellikle tanıda gecikmeye neden olur ve mortalitenin neden hala %2 ila %20 arasında değiştiğini açıklayabilir. Bu nedenle spondilodiskit bir hastalık olarak görülmelidir. Hayatı tehdit eden durum ve acil olarak tedavi edilir (27).

Tedaviye yönelik bazı kılavuzlar mevcut olmasına rağmen spondilodiskit tedavisi standartlaştırılmamıştır ve bireysel tercihlere dayanmamaktadır. Genel olarak tedavi hedefleri ağırlıklı olarak neden olan sistemik hastalığın tedavisi ve septik odağın ortadan kaldırılması yoluyla enfeksiyonun kontrol altına alınmasını içermelidir. İlk basamak tedavi konservatif bir girişimdir ve nörolojik defisit olmayan veya küçük nörolojik defisitlerin olduğu erken evrede ve cerrahi seçenekleri sınırlayan ciddi komorbiditelerin olduğu durumlarda kesinlikle mantıklıdır. Başlangıçta, Klindamisin + Siprofloksasin veya Sefotaksim + Flukloksasilin'in tercihen geniş bir potansiyel patojen yelpazesini kapsamayı şiddetle tavsiye edilir. Daha sonra terapinin elbette bakteriyolojik test sonuçlarına göre ayarlanması gerekir. Uygun antibiyotikler 2-4 hafta süreyle veya CRP büyük ölçüde düşene kadar intravenöz olarak uygulanmalıdır. Daha sonra oral antibiyotik tedavisine toplam 6 ila 12 hafta devam edilir (28).

Tedavi süresi ile nüksetme/başarısızlık arasında bir ilişki olduğu varsayıldığından, antibiyotik tedavisinin uygulama süresi ve uygulama şekli halen tartışmalıdır. Bunlara ek olarak, konservatif tedavi, mobilizasyon sırasındaki ağrıya bağlı olarak en az 6 hafta boyunca yatak istirahati ve/veya ortezi içermelidir. Konservatif tedavi seçenekleri çoğu durumda başarılıdır ancak her zaman yeterli değildir. Tıbbi seçenekler başarısız olduğunda ve semptomlar veya görüntüleme bulguları ilerleme gösterdiğinde cerrahi müdahale düşünülmelidir. Bazı vakalarda başlangıçta cerrahi debridman ve stabilizasyon gerekebilir. İleri evre spondilodiskit, nörolojik defisitler, ilerleyici septisemi ve/veya ilerleyici instabilite veya deforme ile başvuran hastalarda hızlı cerrahi tedavi zorunludur. Konservatif olarak tedavi edilen hastalarda ağrı nedeniyle mobilizasyon başarısız olursa, bu komorbidpopülasyondaimmobilizasyonun komplikasyonları kritik olabileceğinden günümüzde birçok cerrah ameliyata devam etmektedir (27, 28).

Klasik olarak anterior açık debridman ve çoğunlukla enstrümantasyon, iyi sonuç ve düşük intraoperatif komplikasyon oranları ile ilişkili olarak tercih edilen

tedavi olmuştur. Son zamanlarda sonuçları iyileştiren ve komplikasyonları azaltan umut verici teknikler tanımlanmıştır. Özellikle servikalspondilodiskitte tek anterior yaklaşım giderek daha uygulanabilir hale gelmiştir. Ancak çoklu korpektomi gerektiren geniş tutulum vakalarında kombine anterior ve posterior yaklaşım uygundur. Anterior yaklaşımın kontrendike olduğu klinik durumlarda, çoğunlukla lomberdiskit ve/veya minimal vertebral tutulum vakalarında posteriortransforaminal veya posteriorinterbodydebridmanı ve füzyon düşünülebilir. Ayrıca spondilodiskit ve septik komplikasyonları olan yüksek riskli yaşlı hastalarda posteriorstabilizasyon ve vücutlararası füzyon uygulanabilir. Yüksek riskli septik hastalarda ilk tercih edilecek tedavi olmasa dakonservatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda düşünülebilir. Otolog greft enfeksiyonunun komorbiditeler ve hastanın yaşı ile doğrudan ilişkisi gösterildiğinden vücutlararası füzyon yöntemine dikkat edilmelidir. Minimal invaziv disk debridmanı, eşlik eden tıbbi sorunlar ve piyojenikspondilodiskitten yakınan hastalarda ağrının anında azalmasına ve iyi klinik sonuçlara yol açabilir. Enstrümantasyon için minimal invaziv kombine yaklaşımlar bile uygun hastalarda iyi sonuçlara yol açar, çünkü teknik çok az cerrahi travma, intraoperatif kan kaybı ve az sayıda postoperatif komplikasyonla sonuçlanır. Bu nedenle yaklaşım, tek seviyeli lomberpiyojenikspondilodiskit tedavisinde etkili ve güvenlidir ve geleneksel açık cerrahiye alternatif olabilir. Minimal invazivdebridman ve enstrümantasyonun genel faydaları arasında daha az kan kaybı, daha az enfeksiyon yayılması, daha az yara enfeksiyonu yer alır ve sonuçta daha hızlı füzyona ve dolayısıyla daha hızlı iyileşmeye yol açabilir (29).

Perkütan enstrümantasyon sadece aşağıdaki durumlarda değerli bir seçenek olabilir:*yer kaplayan apse yok ve deformite ve/veya patolojik kırık yok.* Perkütanözpedikül vida enstrümantasyonu(1) herhangi bir debridman olmadan, (2) minimal invazivdekompresyon ve debridmanla veya (3) ikinci bir anterolateraldebridman/korpektomi ile giderek daha fazla kullanılmaktadır. Tüm vakalarda ek antibiyotik tedavisinin (intraoperatif kültür sonuçlarına göre değiştirilmiş) en az 6 ila 12 hafta süreyle uygulanması gerekir. Hem konservatif hem de cerrahi tedavide nihai sonuç her zaman kemik füzyonudur, dolayısıyla konservatif tedavi segmental hareketi korumaz (28).

### 11. Paraspinal Apse

Enfeksiyonun paraspinal dokulara yayılması genellikle altta yatan omurga enfeksiyonunun tedavi edilmesiyle giderilir. Örneğin spondilodiskit gibi bir

hastalığın cerrahi debridmanı yapılırsa, genellikle bitişik ön ve yan apseler de boşaltılır. Antibiyotik tedavisi paraspinal dokulara genellikle damarsız disk alanına göre daha kolay ulaşır. Yalnızca daha büyük apse oluşumu durumunda perkütan BT veya ultrason eşliğinde drenaj endike olabilir (30).

### 12. İliopsoas Apsesi

En yaygın paraspinalenfeksiyon bölgesi olan iliopsoas absesi (IPA), birincil ve ikincil edinilmiş hastalık olarak alt bölümlere ayrılabilir. Temel olarak ortaya çıkan İPA nadir görülen bir durumdur ve çoğunlukla bir patojenin uzak bir enfeksiyon bölgesinden hematogen veya lenfatik yayılımına bağlı olarak ortaya çıkar. Bunun tersine, görülen vakaların çoğunluğu, çoğunlukla inflamatuvar omurga veya iskelet patolojisinin neden olduğu sekonderIPA'yı temsil etmektedir. Önerilen ilk basamak tedavi, Staph'ı kapsayan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisidir. aureusIPA'dan sorumlu en sık patojendir. Özellikle küçük apseler (<3 cm) tek başına antibiyotik tedavisiyle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. İlerleme veya tıbbi tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, görüntü kılavuzluğunda perkütan drenaj, açık cerrahi drenaja çok etkili ve güvenli bir alternatiftir (31). Bununla birlikte, floridspinalenfeksiyonun eşlik ettiği sekonder edinilmiş multiloküleİPA'da, açık cerrahi drenaj artı alta yatan nedenin tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir (30).

### 13. Sonuç

SI'nın tedavi stratejileri hala tartışmalıdır. Konservatif vakalarda cerrahi vakalara göre daha sık mekanik sırt ağrısı izleniyor gibi görünmektedir ve uzun vadede daha fazla deformite gelişmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilen vakalarda perioperatif komplikasyon oranları daha yüksek olmasına rağmen ameliyat edilen hastalarda genel mortalite daha düşük olduğundan bunun bir bedeli vardır. Gecikmiş (cerrahi) tedavi, önemli ölçüde daha kötü cerrahi sonuca yol açar. İleri yaştaki çoklu hastalıklı hastalar bile, daha yüksek komplikasyon oranı riskine rağmen, cerrahi olarak tedavi edildiklerinde daha iyi genel sonuçlar gösterebilirler. İkincisi, en uygun ve ideal olarak minimal invaziv yaklaşımın seçilmesiyle en aza indirilebilir. SI hastalarının ameliyat yapamayacak kadar hasta olmaları, bunun tersine göre daha olasıdır. Diğerlerinin yanı sıra, hem cerrahi hem de konservatif tedavide antimikrobiyal tedavinin optimal süresi hala belirsizdir. Gözlemsel çalışmalar, 12 haftadan uzun süren antibiyotik tedavisiyle karşılaştırıldığında, 8 haftadan kısa tedavi süresinde anlamlı derecede daha

yüksek nüks oranı bildirmiştir (%10-14 ila %3,9). Bununla birlikte, konuyla ilgili tek randomize kontrollü çalışma, 6 ve 12 haftalık özel antibiyotik tedavisinin uygulanmasından sonra sonuçta hiçbir fark olmadığını tespit etti, dolayısıyla çoğu vakada daha kısa tıbbi tedavi yeterli görünüyor. Sonuç olarak, SI'da antibiyotik tedavisinin süresi hiçbir zaman tanıdan itibaren 6 haftadan az kalmamalı, CRP seviyeleri normale dönene kadar ve hastanın genel yanıtına göre sürdürülmelidir.

Heterojen ve sıklıkla eşlik eden hasta popülasyonu ve çok çeşitli tedavi seçenekleri nedeniyle, SI için genel olarak uygulanabilir kılavuzlar mevcut değildir ve yönetimi bir zorluk olmaya devam etmektedir. İncelenen makalelerin ve kişisel deneyimlerin özetinde tıbbi ve cerrahi seçenekler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır, ancak yazarlar şüphe durumunda cerrahi tedaviyi tercih etmektedir. Özellikle yaşlı ve zayıf hastalarda omurga enfeksiyonu insidansının artmasıyla birlikte kişisel görüşümüz, birçok hastanın preseptik aşamada kabul edilmesi ve sonrasında genel durumlarının sıklıkla kötüleşmesi nedeniyle erken ameliyatı desteklemektedir. Dahası, enfeksiyonun erken evresinde daha az invazif prosedürler hala mümkün olabilirken, genellikle masif kemik tahribatıyla karakterize edilen daha sonraki evrelerde kapsamlı rezeksiyonlar gerekli olabilir. Yaygın enfeksiyonu ve aşırı yüksek CRP düzeyleri olan, ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda bile, günümüzde yazarlar, eğer tıbbi olarak mümkünse, ameliyata yönelmektedirler. Bununla birlikte, tedavi stratejilerini doğrulamak için gelecekteki prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



## Kaynakça

1. Yokota H, Tali ET. Spinal Infections. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023 Feb;33(1):167-183. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.015. PMID: 36404042.
2. Balcescu C, Odeh K, Rosinski A, Nudelman B, Schlauch A, Shah I, Ungurean V Jr, Prasad P, Leasure J, Stepansky F, Piple A, Kondrashov D. Pyogenic Spinal Infections Warrant a total spine MRI. *J Bone JtInfect*. 2023 Jan 3;8(1):1-9. doi: 10.5194/jbji-8-1-2023. PMID: 36687464; PMCID: PMC9850241.
3. Ceroni D, Chargui M, De Marco G, Steiger C, Dayer R. Better Comprehension of Primary Pyogenic Spinal Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jan 1;42(1):e39-e40. doi: 10.1097/INF.0000000000003745. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36476538.
4. Li G, Ma W, Bai J. Extensive spinal epidural abscess. *Asian J Surg*. 2023 Jun;46(6):2597-2598. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.128. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36641273.
5. Schatlo B, Shiban E. Pyogenic Spinal Infection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2023 Jan;84(1):2. doi: 10.1055/s-0042-1749352. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35878618.
6. Sasaki M, Kishima H. [Treatment for Pyogenic Spondylodiscitisand Spinal Epidural Abscess]. *No Shinkei Geka*. 2022 Sep;50(5):977-986. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204657. PMID: 36128813.
7. Park J, Han S, Jeon Y, Hong JY. Spinal epiduralabscess as predicting factor forthenecessity of early surgical intervention in patients with pyogenic spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Jul 18;24(1):586. doi: 10.1186/s12891-023-06703-4. PMID: 37464374; PMCID: PMC10355007.
8. Jeon S, Yu D, Bae SW, Kim SW, Jeon I. Analysis of Clinical Factors Associated with Medical Burdenand Functional Status in Pyogenic Spine Infection. *J ClinMed*. 2023 Mar 28;12(7):2551. doi: 10.3390/jcm12072551. PMID: 37048635; PMCID: PMC10095451.

9. Angsuwat M, Kavar B, Lowe AJ Early detection of spinal sepsis. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(1):59–63
10. Lee JJ, Odeh KI, Holcombe SA, Patel RD, Wang SC, Goulet JA, Graziano GP, Fatthickness as a risk factor for infection in lumbar spine surgery. *Orthopedics.* 2016; 39(6):e1124–e1128
11. Zheng R, Guan B, Fan Y, Fu R, Yao L, Wang W, Li G, Chen L, Zhou H, Feng S. A critical appraisal of clinical practice guidelines for management of four common complications after spinal cord injury. *Spine J.* 2023 Jun;23(6):888-899. doi: 10.1016/j.spinee.2022.12.001. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521679.
12. Lacasse M, Derolez S, Bonnet E, Amelot A, Bouyer B, Carlier R, Coiffier G, Cottier JP, Dinh A, Maldonado I, Paycha F, Ziza JM, Bemer P, Bernard L; Reviewgroup. 2022 SPILF - Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of disco-vertebral infection in adults. *Infect Dis Now.* 2023 Apr;53(3):104647. doi: 10.1016/j.idnow.2023.01.007. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36690329.
13. Cherkalin D, Koushik SS, Dua S, Rahman S, Edmonds T, Gritsenko K, Shaparin N. A Comprehensive Review of Spinal Cord Stimulator Infections. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Dec;26(12):877-882. doi: 10.1007/s11916-022-01090-2. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36454429.
14. Takeshima Y, Nakase H. [Surgical Site Infection in Spine and Spinal Cord Surgery]. *No Shinkei Geka.* 2022 Sep;50(5):1044-1052. Japanese. doi: 10.11477/mf.1436204664. PMID: 36128820.
15. Kreuzträger M, Lübstorff T, Ekkernkamp A, Blex C, Schwab JM, Kopp MA, Auhuber T, Wüstner G, Liebscher T. Spinal infection with intraspinal abscess or empyema and acute myelopathy: comparative analysis of diagnostics, therapy, complications and outcome in primary care. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022 Dec;48(6):4745-4754. doi: 10.1007/s00068-022-02001-1. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657387; PMCID: PMC9712376.
16. Kurita N, Sakurai Y, Taniguchi M, Terao T, Takahashi H, Mannen T, Intramedullary spinal cord abscess treated with antibiotic therapy—case report and review. *Neurol Med Chir.* 2009; 49(6):262–268

17. Thome C, Krauss JK, Zevgaridis D, Schmiedek P. Pyogenic abscess of the filum terminale. Case report. *J Neurosurg.* 2001; 95(1Suppl):100–104
18. Simon JK, Lazareff JA, Diament MJ, Kennedy WA. Intramedullary abscess of the spinal cord in children: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(2):186–192
19. Ozates M, Ozkan U, Kemaloglu S, Hosoglu S, Sari I. Spinal subdural tuberculous abscess. *Spinal Cord.* 2000; 38(1):56–58
20. Greenlee JE. Subdural Empyema. *Curr Treat Options Neurol.* 2003; 5(1):13–22
21. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. *QJM.* 2008; 101(1):1–12
22. Satyadev N, Moore C, Khunkhun SK, Aggarwal K, Osman M, Protas M, Abi-Aad K, Goulart CR, Rai SS, Galgano MA. Intramedullary Spinal Cord Abscess Management: Case Series, Operative Video, and Systematic Review. *World Neurosurg.* 2023 Jun;174:205–212.e6. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.013. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36898628.
23. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000; 23(4):175–204
24. Tuchman A, Pham M, Hsieh PC. The indications and timing for operative management of spinal epidural abscess: literature review and treatment algorithm. *Neurosurg Focus.* 2014; 37(2):E8
25. Cheung WY, Luk KDK. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop.* 2012; 36(2):397–404
26. Kim SD, Melikian R, Ju KL, Zurakowski D, Wood KB, Bono CM et al. Independent predictors of failure of nonoperative management of spinal epidural abscesses. *Spine J.* 2014; 14(8):1673–1679
27. Tsitsopoulos PP. Surgical treatment of cervical epidural abscess in the very elderly. *Acta Neurochir (Wien).* 2023 Apr;165(4):883–884. doi: 10.1007/s00701-023-05523-8. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36764961.

- 28.Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA et al (2010) Pyogenicspondylodiscitis: an overview. J Infect Public Health 3(1):5–16
- 29.Lin Y, Li F, ChenW, ZengH, Chen A, XiongW. Single-level lumbar pyogenic spondylodiscitis treated with mini-open anterior debridement and fusion in combination with posterior percutaneous fixation via a modified anterior lumbar inter body fusion approach. J Neurosurg Spine. 2015; 23(6):747–753
- 30.Mückley T, Schütz T, Kirschner M, Potulski M, Hofmann G, Bühren V. Psoasabscess: the spine as a primary source of infection. Spine (PhilaPa 1976) 2003; 28(6):E106–E113
- 31.Dinc H, Ahmetoglu A, Baykal S, Sari A, Sayil O, Gumele HR. Image guided percutaneous of tuberculous iliopsoas and spondylodiskitic abscesses: midterm results. Radiology. 2002; 225:353–358

# ***BÖLÜM 12***

## HİPOFİZ ADENOMLARI

**Hasan TÜRKOĞLU**

*Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve  
Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı*

**ORCID ID: 0000-0002-6813-2064**

### 1. Giriş

Hipofiz bezi beynin tabanında bulunur, alt hipotalamustan çıkar ve ağırlığı yarım gramdan fazla değildir. Hipofiz bezi sıklıkla “ana bez” olarak anılır ve hayati hormon salgılanmasını düzenlediği için vücuttaki en önemli endokrin bezidir. Bu hormonlar büyüme, kan basıncı, üreme ve metabolizma gibi hayati vücut fonksiyonlarından sorumludur. Anatomik olarak hipofiz bezi üç loba ayrılır: ön, orta ve arka. Ön lob, spesifik hormonları sentezleyen ve salgılayan laktotroplar, somatotroplar ve kortikotroplar gibi çeşitli endokrin hücrelerden oluşur. Bu hormonların sentezi ve salınımı hipotalamustan salgılanan düzenleyici hormonlar tarafından kontrol edilir (1).

Hipofiz adenomları ön lobda bulunur. Arka lob hipotalamusun bir uzantısıdır ve hipotalamus tarafından sentezlenen hormonları doğrudan kan dolaşımına salar. Hipofiz adenomları (HA), hipofiz bezinde ortaya çıkan, metastaz yapmayan neoplazmlardır. Daha önce HA'lar boyutlarına göre sınıflandırılıyordu. Çapı 10 mm'den küçük olanlar mikroadenom, geri kalanlar ise makroadenom olarak adlandırılır. Son yıllarda HA'lara ilişkin proteomik çalışmalar, bu tümörlerin gösterdiği farklı hormonal durumun daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Sonuç

olarak HA'lar, hormon salgılama yeteneklerine göre işlevsel veya işlevsel olmayan olarak sınıflandırılır. Fonksiyonel HA'lı hastalar endokrinle ilişkili klinik fenotiplerle kendilerini gösterirler. Bu tür fenotipler, HA'dan etkilenen hormon salgı düzeylerine bağlı olarak farklı hiperpituitarizm veya hipopituitarizm semptomlarıyla ilişkilidir. Fonksiyonel olmayan HA'ları olan hastalar tespit edilebilir herhangi bir hormon salgılamazlar ancak klinik olarak aktiftirler ve görme kaybı ve baş ağrıları gibi kitle etkisi ile ilişkili semptomlar sergileyebilirler. Asemptomatik olduğu göz önüne alındığında, HA'ların yaklaşık üçte biri hipofiz "tesadüfi tümörleridir". Çoğu zaman ilgisiz görüntüleme veya ölüm sonrası incelemeler sırasında tesadüfen tespit edilirler (2).

### 2. Epidemiyoloji

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri yeni teşhis edilen tüm tümörlerin %1,4'ünü oluşturur. Yetişkinler arasında HA'lar, tüm CNS tümörlerinin %15'ini oluşturan üçüncü en yaygın merkezi sinir sistemi tümörleridir ve bunların büyük çoğunluğu iyi huylu HA'lardır. Küresel olarak HA'nın genel toplum prevalansının 100.000'de 68 ila 115 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). Yavaş büyüme hızları nedeniyle, HA'lar sinsice spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkma eğilimindedir, bu nedenle prevalansın doğru bir şekilde tahmin edilmesi hala bir zorluktur. Otopsi ve radyografik çalışmalara dayanan bir meta-analiz, HA'ların popülasyonun yaklaşık %16,7'sinde geliştiğini tahmin etmektedir. Bu vakaların önemli bir kısmının, klinik semptomları olmayan ve otopsi incelemesine kadar tanı konulamayan tesadüfalomalar olduğuna inanılmaktadır (4).

Klinik olarak teşhis edilen HA vakaları arasında prolaktinoma en sık görülen alt tiptir ve vakaların %40 ila %66'sını oluşturur. Fonksiyonel olmayan HA ikinci en yaygın alt tiptir (%14 ila %43), bunu büyüme hormonu salgılayan (GH)-HA ve adrenokortikotropik hormon salgılayan (ACTH)-HA takip eder (5).

### 3. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması, Özellikleri ve Tedavi Stratejileri

HA'nın boyuta göre sınıflandırılması (mikroadenom karşı makroadenom) günümüzde sıklıkla kullanılmaya devam etmektedir, ancak boyutun semptomları veya potansiyel tedavi ihtiyacını her zaman doğru bir şekilde tahmin edememesi nedeniyle klinik karar vermede sınırlı etkisi vardır. Daha büyük HA'lar daha sık kitle etkisine ve semptomlara sahip olma eğilimindedir, ancak sürekli olarak

semptom üreten kesin bir boyut mevcut değildir. Klinik karar verme, yalnızca boyuta dayalı değil, belirti ve semptomlara göre yönlendirilmelidir. Hormonal üretim ve immünohistokimyasal boyama, tümör tarafından ifade edilen baskın hormon ve hipofize özgü biyobelirteçlere dayalı olarak HA'ları daha fazla sınıflandırmak için kullanılabilir: prolaktinoma, GH salgılayan HA'lar, ACTH salgılayan HA'lar, işlevsel olmayan HA'lar, vb. Örneğin, işlevsel olmayan HA'lar, sekiz alt tipe ayrılabilir: sessiz gonadotrop, kortikotrop, somatotrof, tirotof, laktotrop, plurihormonal Pit-1, boş hücreli ve hipofiz hormonlarının ve hipofize özgü transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonuna dayalı çift/üçlü NFHA'lar. Ancak histopatolojik faktörler ile HA'lara yönelik klinik davranış arasında güçlü bir korelasyon kurmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. HA tümörlerine özgü popülasyona dayalı genetik çalışmaların ilerlemesinin, HA'ların arkasındaki genetiğe dair anlayışımızı genişletebileceğini ve gelişmiş sınıflandırma ve klinik sonuç tahminlerine yol açabileceğini umuyoruz (6).

#### 4. Prolaktin Salgılayan Hipofiz Adenomu (Prolaktinomlar)

Prolaktinomalar, ön hipofizdeki laktotrop hücrelerin iyi huylu neoplastikproliferasyonu ile ilişkili olan ve prolaktinsekresyonunun artmasına neden olan HA'lardır. Bunlar en yaygın hipofiz neoplazisidir ve tüm HA'ların %40 ila %66'sını oluşturur ve kadınlarda daha yüksek prevalansa sahiptir (7).

##### 4.1. Klinik Bulgular

Prolaktinin çok çeşitli fizyolojik etkileri vardır. İki temel işlevi süt üretimi ve meme bezlerinin gelişmesidir. Laktotroflar tarafından prolaktin salgılanması östrojen, tirotropin salgılayan hormonlar (TRH) ve serotonin tarafından uyarılır ve çoğunlukla hipotalamustandoHaminin tonik salgılanmasıyla sınırlanır. Prolaktinomalı hastalar arasında klinik bulgular ya hiperprolaktinemiye yol açan laktotrop hücreler tarafından aşırı otonomikprolaktin üretimi ya da tümör boyutunun neden olduğu kitle etkisi ile ilişkilidir. Kitle etkileri sıklıkla makroprolaktinomalarda gözlenir ve dural irritasyona bağlı baş ağrıları, optik kiazmanın basısına bağlı görme bozuklukları ve hipofiz sapının basısına bağlı hipopitüitarizm şeklinde kendini gösterir (8).

Hiperprolaktinemide aşırı prolaktinogonadotropin salgılayan hormonların inhibisyonuna yol açar. Hipotalamustan salgılanan hormon (GnRH). İnsanlarda prolaktin tarafından GnRHinhibisyonunun kesin mekanizması hala tam olarak



anlaşılamamıştır; bazı fare modelleri, GnRH nöronları içindeki hücre içi sinyallemedeprolaktin tarafından bir değişiklik olduğunu öne sürmektedir. GnRH'nin aşırı prolaktin tarafından inhibisyonu, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksenini (HPG) bozar. GnRHinhibisyonu, ön hipofiz tarafından folikül uyarıcı hormonun (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) aşağı yönde salgılanmasını azaltır, bu da gonadal ve cinsel işlev bozukluğuna neden olur. Sonuç olarak, hiperprolaktinemi erkekler sıklıkla kısırlık, iktidarsızlık, erektildisfonksiyon ve libido azalması ile başvururlar.Öte yandan FSH ve LH yokluğu menstruasyonu bozarak amenoreye neden olur (9).

Hiperprolaktineminin bir sonucu olarak hipogonadizm de hem erkeklerde hem de kadınlarda kemik yoğunluğunu azaltır. Yüksek prolaktin düzeyleri ayrıca böbrek hastalığı, gebelik, primerhipotiroidizm ve ilaca bağlı hiperprolaktinemiyesekonder olarak da görülebilir. Prolaktin salgılamayan HA'lar da hipofiz sapı etkisi yoluyla hafif hiperprolaktinemiye neden olabilir. Prolaktin salgılamayan büyük HA'lar portal damarları sıkıştırabilir veya hipofiz sapına zarar verebilir, hipofiz hormonu salgılanması üzerindeki hipotalamik kontrolü bozarak hiperprolaktinemiye ve hipofiz yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenle, prolaktinomaların tanısı, hiperprolaktineminintümörojenik olmayan nedenlerini dışlamak için ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, gebelik testi, TSH testi ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testini gerektirir (10).

### 4.2. Tanı

Prolaktinoma tanısı, hipofiz büyümesinin varlığını doğrulamak için serum prolaktin ölçümünü ve ardından MRG görüntülemeyi içerir. Kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 25 g/L ve 20 g/L'nin altındaki prolaktin düzeyleri normal kabul edilir. Prolaktin seviyeleri sıklıkla tümör boyutuyla ilişkilidir, dolayısıyla 500 g/L'den büyük olanlar muhtemelen prolaktin salgılayan bir makroadenomun varlığına işaret eder. Bu çok yüksek seviyeler için çoğu laboratuvar, hiperprolaktineminin tam derecesini belirlemek için "seyreltme" çalışmaları yapmalıdır. 250 g/L'nin üzerindeki seviyeler, mikroprolaktinomanın varlığına işaret edebilir. Ancak gebelikte (aralık: 200–500 g/L), ilaca bağlı hiperprolaktinemide (aralık: 25–200 g/L) veya (aralık: 25–200 g/L) yüksek serum prolaktin düzeyleri de görülebilir. 250 g/L), burada inhibitör doHAmın salgılanması bloke edilir ve prolaktin düzeyinde artışa neden olur (11). Bu nedenle, doğrulayıcı prolaktinoma tanısı, hem prolaktin düzeyinin sürekli

yükseldiğini gösteren biyobelirteç ölçümlerini hem de hipofiz adenomunu gösteren radyografik görüntülemeyi (MRG) gerektirir (12).

### 4.3. Tedavi

Prolaktinomaya yönelik tedavi hedefleri şunları içerir: (i) aşırı prolaktin salgısının baskılanması ve bunun klinik sonuçlarının (kısırlık, libido azalması ve kemik kütle yoğunluğu gibi) tersine çevrilmesi; (ii) tümör boyutunun küçültülmesi ve kitle etkisinin hafifletilmesi (görme eksikliği ve baş ağrıları gibi); (iii) kalan hipofiz fonksiyonunun korunması ve (iv) hastalığın ilerlemesinin ve tekrarının önlenmesi (13). Mikroprolaktinomaların genel tedavi hedeflerine makroprolaktinomaların aynı olması nedeniyle tümör boyutunun küçültülmesi, makroprolaktinomalarda endokrin fonksiyon bozukluğunun tedavisinden daha önceliklidir. Makroprolaktinomalarda nörolojik defisit (görme kaybı veya baş ağrıları) ve komşu kavernoöz sinüslere tümör istilası riski artar. Bu nedenle makroprolaktinomalarda tümör boyutunun kontrolü öncelikli tedavi hedefi olarak kabul edilir ve bunu hormonal kontrol takip eder (13, 14).

Mikroprolaktinomalı asemptomatik HA hastalarında tedaviye hemen başlanmasının ardından serum prolaktin düzeyinin her 6-12 ayda bir düzenli olarak izlenmesi önerilir. Neyse ki prolaktinomalar tıbbi olarak tamamen tedavi edilebilir. Aslında bunlar tıbbi olarak tedavi edilebilen tek intrakraniyal tümörlerdir. Dopaminagonistler prolaktinoma için ilk basamak tedavidir. Dopaminagonistleri normal ve tümörlü laktotrofların yüzeylerinde bulunan D2 reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, laktotroflarda aşağı yöndeki sinyallemeği değiştirir ve prolaktinsekresyonunu azaltır. Şu anda doHaminagonistler bromokriptin ve kabergolin prolaktinoma için iki temel tedavi yöntemidir (14).

Her ikisi de D2 reseptör agonisti olarak görev yapar ve bu nedenle baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma gibi benzer yan etkilere sahiptir. Kabergolin daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve bromokriptinden (2-15 mg/gün) daha az doz gerektirir (0,5-1,5 mg/hafta). Tedavide daha yüksek dozlar (haftada 3,5 mg'a kadar kabergolin ve 30 mg/güne kadar bromokriptin) kullanılabilir (14). Hiperprolaktinemi olan 459 kadını kapsayan randomize ve çift kör bir çalışmada, kabergolin ile tedavi edilenlerin %83'ünde normoprolaktinemi elde edilmiş, bu oran bromokriptin için %59'a çıkmıştır. Ayrıca, kabergolin ile tedavi edilen hastalarda daha az yan etki ve daha yüksek üreme fonksiyonu iyileşmesi

görülmüştür (15). Benzer şekilde, kabergolin alan hiperprolaktinemili erkek HA hastalarında prolaktin seviyelerinde hızlı bir düşüş, gonadaldisfonksiyonun daha erken düzelmesi ve bromokriptin alanlara kıyasla libidoda iyileşme görülmüştür. Kabergolin'in aynı zamanda bromokriptine dirençli/toleranssız prolaktinomalara karşı da etkili olduğu gösterilmiştir (16).

Bu çalışmalar kabergolininbromokriptinden daha etkili olduğunu ileri sürmektedir ancak etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Potansiyel bir açıklama, bromokriptin ile birlikte kabergolin'in (i) *dopamin reseptör bağlanma bölgesine daha yüksek afiniteye sahip olması*, (ii) *daha uzun ilaç-reseptör etkileşimi ve* (iii) *hipofizden gecikmiş eliminasyona sahip olması gerçeğine atfedilebilir* (17) Bu nedenle kabergolin, prolaktinoma için tercih edilen tedavi seçeneği olarak geniş çapta kabul görmektedir. Ancak bromokriptin daha ucuzdur ve bu nedenle kaynakların sınırlı olduğu durumlarda tercih edilebilir (17).

Dopaminagonisti tedavisi en düşük dozda başlatılmalı ve hasta yanıtına göre zaman içinde ayarlanmalıdır. Tedavi yanıtı serum prolaktin düzeyleri ölçülerek izlenebilir. Serum prolaktin düzeyleri normale döndükten sonra ilk yıl 3-6 ayda bir, sonrasında 6-12 ayda bir izlenebilir. Görme alanı defekti olan hastalarda düzenli görme muayeneleri ve MRG çekilmesi de önerilmektedir. Maksimum boyut küçülmesi belgelendikten sonra MRG durdurulabilir ve ardından HA hastalarıprolaktin düzeyleriyle izlenir. Görme normale döndüğünde veya stabil kaldığında tüm testleri durdurulabilir (18).

Kardiyak kapak fibrozu, kabergolinle tedavi edilen Parkinson hastalarında görülen nadir bir yan etkidir. Parkinson, HA hastalarında uygulanan kümülatifkabergolin dozu (2600-6700 mg aralığı), prolaktinmayı tedavi etmek için verilen kümülatif dozdan (200-500 mg aralığı) önemli ölçüde daha yüksektir. Bu azaltılmış kümülatif doz, çalışmaların kabergolin ile tedavi edilen prolaktinoma HA hastaları ile artan kapak fonksiyon bozukluğu insidansı arasında hiçbir ilişki göstermemesinin nedeni olabilir. Bununla birlikte, bir önlem olarak mevcut kılavuzlar, 6-12 ay aralıklarla düzenli ekokardiyogram yoluyla kapak defektinin yakın takibini önermektedir (19).

Yakın zamana kadar dopaminagonisti tedavisinin yaşam boyu bir müdahale olduğu düşünülüyordu. Ancak son çalışmalar remisyonu sürdürürken dopaminagonistinin kesilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. 200 hiperprolaktinemi hastası (%52 mikroprolaktinoma ve %35 makroprolaktinoma)

ile yapılan prospektif bir çalışmada, aşağıdaki kriterleri karşılayan HA hastaları arasında kabergolin aşamalı olarak sonlandırıldı: (i) serum prolaktin seviyesinin normalizasyonu; (ii) tümör yokluğu veya görüntüleme sonrasında tümör hacminde en az %50 azalma; ve (iii) optik kiazmadan en az 5 mm uzakta bulunan kavernoöz sinüs ve tümöre invazyon olmaması. Dopaminagonistinin kesilmesinden sonraki 2-5 yıl içinde, mikroprolaktinomalı HA hastalarının %31'inde ve makroprolaktinomalı HA hastalarının %36'sında hiperprolaktinemi tekrarladı (20). Başka bir retrospektif çalışma, ortalama 3 yıllık tedavinin ardından dopaminagonistinden aniden ayrılan mikroprolaktinomalı 89 HA hastası arasındaki rekürrensi değerlendirdi. Bu HA hastalarında prolaktinomanın nüksetmesi HA hastalarının %64'ünde görüldü ve ilacın kesilmesinden ortalama 9,6 ay sonra meydana geldi (21). Bu çalışmalara dayanarak, prolaktinoma tedavisine yönelik mevcut kılavuzlar, en az 2 yıldır normoprolaktinoması olan HA hastalarında dopaminagonisti tedavisinin kademeli olarak durdurulmasını ve tümör boyutunda %50'den fazla küçülmeyi önermektedir. Tedaviden çekilmeyi takiben, kılavuzlar HA hastalarının serum prolaktin ölçümleri ve MRI ile yakından izlenmesini önermektedir (22).

### 5. Akromegali

GH salgılayan HA, somatotrof hücrelerin neoplastikproliferasyonu ile ilişkilidir, bu da büyüme hormonu hipersekresyonuna ve sonunda akromegaliye yol açar. Akromegali vakalarının yaklaşık %95'i monoklonal GH salgılayan hipofiz adenomundan kaynaklanır ve geri kalanı hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden kaynaklanır (23).

#### 5.1. Klinik Bulgular

GH salgılayan HA'nın klinik semptomları, lokal genişleme ve adenomun basısı nedeniyle kitle etkisini ve büyüme hormonunun aşırı salgılanmasına bağlı sistemik komplikasyonları içerir. Büyüme hormonu reseptörleri ağırlıklı olarak karaciğerde ve kıkırdakta bulunur. Büyüme hormonları bu reseptörlere bağlanır ve karaciğeri insülin benzeri büyüme faktörü 1'i (IGF-1) salgılaması için uyarır, böylece sistemik ve lokal IGF-1 seviyelerini yükseltir. Bu nedenle, GH salgılayan HA ile görülen klinik semptomlar hem GH'nin doğrudan yükselmesinden hem de IGF-1'in dolaylı yükselmesinden kaynaklanmaktadır (24).

Teşhis anında hastalar tipik olarak el ve ayaklarda aşırı büyüme ve kaba yüz özellikleriyle başvururlar. Akromegali ile ilişkili diğer klinik belirteçler arasında ciltte değişiklikler (hiperhidroz ve cilt etiketlerinde artış), osteoartrit, karpal tünel sendromu, kolon polipleri, üreme bozuklukları (adet bozuklukları veya erektildisfonksiyon), solunum yetmezliği, görme değişiklikleri ve kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, aritmi) yer alır. vekonjestif kalp yetmezliğine yol açan akromegalikkardiyomiopati) (24).

### 5.2. Tanı

GH salgılayan HA'nın tanısı, IGF-1 ölçümlerini, ardından GH baskılaması için oral glukoz tolerans testini (OGTT) ve MRI görüntülemeyi içerir. Akromegali'nin tipik klinik belirtisi (akral ve yüz özellikleri) ile başvuran HA'lılar veya akromegali'nin tipik belirtisi olmayan ancak diyabet, artrit, hiperhidroz, karpel tünel sendromu ve hipertansiyon gibi çeşitli ilişkili durumlarla başvuran HA'lılar için IGF-1 ölçümü önerilir. Serum IGF-1 yüksekliği olan HA hastalarında OGTT yapılır. Sağlıklı HAtientlerde OGTT, GH salgılanmasını baskılar. Bu nedenle, GH'nin<1 g/L'ye kadar baskılanmaması, akromegalinin biyokimyasal teşhisini doğrulamak için kullanılır. Akromegalinin biyokimyasal tanısı konulduktan sonra, tümörün boyutunu ve yerini belirlemek için MRI görüntüleme kullanılır. Optik kiazmanın yakınında adenomlar mevcutsa görme testleri de önerilmektedir (25).

Akromegali hastalarında kolon neoplazisi riski yüksektir (toplam risk oranı 2,04), bu nedenle tanı anında kolonoskopi önerilir. Benzer şekilde, akromegali hastalarında tiroid kanseri (risk oranı 7,2) ve tiroidnodüler hastalığı (risk oranı 2,1) riski daha yüksektir, bu nedenle HAIHabletiroidnodüleritesi olan akromegali hastaları tiroidultrasonu kullanılarak tiroid kanseri açısından taranmalıdır (26).

Akromegali ile ilişkili klinik semptomlar sinsi bir şekilde gelişerek önemli tanısal gecikmeye neden olur. 1981-2006 yılları arasında akromegali hastası olan 324 HA hastası ile yapılan retrospektif bir çalışma, HA hastalarının yaklaşık %96,3'ünün akromegali ile ilişkili fasiyal ve akral değişiklik geçmişine sahip olmasına rağmen, bu semptomların sinsicce geliştiğini ve HA hastaları, aile üyeleri ve doktorlar tarafından sıklıkla gözden kaçırıldığını göstermiştir. HA hastalarına ancak akromegali ile ilişkili ciddi komorbiditeler geliştikten sonra tanı konuldu. Mevcut tahmin, akromegali tanısının sıklıkla semptomların başlangıcından itibaren 5 yıl daha geciktiğini göstermektedir (27, 28).

Tanıda gecikme kötü prognoza ve daha yüksek sağlık bakımı yüküne yol açar. Tespit anında, GH üreten HA'ların yaklaşık %80'i makroadenomlardır ve bu da olumsuz cerrahi sonuç riskini daha da artırır. Semptomların başlatılması ile tanı arasındaki boşluğu azaltmak için yeni tanısal stratejilere ihtiyacımız olduğu yaygın olarak kabul edilse de, özellikle akromegali ile ilişkili komorbiditeleri (uyku apnesi, diyabet veya hipertansiyon gibi) olan HA hastaları arasında IGF-1 kullanarak taramanın faydalarını değerlendiren çalışmalar), muhtemelen genel popülasyonda akromegali prevalansının düşük olması nedeniyle, akromegali taramasının maliyetsiz olduğunu düşünmüştür (27, 28).

Ancak son yıllarda hastaların fotoğraflarını kullanarak akromegaliyi tespit edebilen bilgisayar yazılımları geliştirildi. 49 yüz fotoğrafının (24 akromegali) kullanıldığı bir (25 normal denek), yazılım %86'lık bir doğrulukla akromegaliyi tespit edebildi; bu, doktorların %26'lık doğruluğundan önemli ölçüde daha yüksekti (29). Hastaların fotoğraflarına dayanarak akromegaliyi yüksek hassasiyet ve özgüllükle tespit etmek için çeşitli makine öğrenme programları da geliştirilmiştir. Bu bilgisayar destekli yöntemler uygun maliyetlidir ve gelecekte akromegali tanısının zamanında konulması için kullanılma potansiyeline sahiptir (27, 28).

### 5.3. Tedavi

GH salgılayan HA'ya yönelik hedeflerden bazıları şunlardır: (i) GH ve IGF-1 düzeylerinin normalleştirilmesi; (ii) tümör boyutunun küçültülmesi ve (iii) akromegali ile ilişkili komorbiditelerin azaltılması (28). GH salgılayan HA'nın tedavisinde mevcut altın standart yöntem, cerrahi kontrendikasyonları olan HA hastaları dışında transsfenoidal cerrahidir. Ameliyat sonrası tedaviye yanıt, serum GH ve IGF-1 düzeylerinin ve OGTT'nin her 6-12 ayda bir düzenli ölçümüyle izlenir (29). Mikroadenomlu HA hastalarının yaklaşık %84 ila %91'i ve makroadenomlu HA hastalarının %46 ila %64'ü, transsfenoidal cerrahi sonrasında akromegalide remisyona girmektedir. Çeşitli çalışmalar, ameliyat öncesi somatostatinanaloğu alan HA hastalarında cerrahi sonuçların iyileştiğini göstermiştir; ancak bu yaklaşımın kısa vadeli ve uzun vadeli faydalarını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Şu anda, hastalığı ameliyattan sonra bile devam eden HA hastalarına yönelik tedavi yaklaşımı şunları içerir: (i) rezeksiyonun tekrarlanması; (ii) tıbbi müdahale ve (iii) radyoterapi (29). Tekrarlanan rezeksiyonun etkinliğine ilişkin

retrospektif bir çalışma, kalıcı veya tekrarlayan GH salgılayan HA nedeniyle ikincil rezeksiyon uygulanan 28 HA hastasının cerrahi sonuçlarını analiz etti ve tekrar rezeksiyon sonrası genel remisyon oranının %57 olduğunu, invaziv olmayan adenomların ise bir remisyon oranı gösterdiğini buldu. herhangi bir ciddi morbidite veya mortalite olmaksızın %90'a yakın bir orandadır (30).

GH salgılayan adenomlar için tıbbi tedavi, cerrahi kontrendikasyon veya cerrahiye takiben inatçı hastalık durumlarında reçete edilir. Kabergolin gibi DoHAminagonistleri, orta derecede IGF-1 yüksekliği ve hafif GH aşırı semptomları olan vakalarda tercih edilen tedavi seçenekleridir. Belirgin kalıcı akromegali (yani ciddi GH aşırı semptomları) olan HA hastaları için somatostatin reseptör ligandları (SRL'ler) veya pegvisomant (GH reseptör antagonisti) tercih edilir. Oktreotid ve lanreotid gibi SRL'ler, anlamlı kalıcı akromegalisi olan HA hastalarında tıbbi müdahale için sıklıkla birinci basamak ilaçtır. Bu ilaçlar HA hastaların yaklaşık %55'inde biyokimyasal kontrolü sağlayabilmektedir; ancak meta-analiz, SRL'lerinyanıtında ve etkinliğinde geniş bir değişkenlik olduğunu göstermektedir. SRL'lerde görülen en yaygın yan etkiler karın krampları, şişkinlik ve ishal gibi GI semptomlarını içerir (31).

Radyoterapi, ameliyattan sonra kalıcı nüksün veya tıbbi tedaviye intoleransın ardından üçüncü basamak tedavi olarak ayrılmıştır. Radyoterapi tümörün boyutuna ve konumuna bağlı olarak iki programda verilebilir. Stereotaktikradyocerrahi, tek bir tedavi ziyaretinde tek bir yüksek dozda radyasyonun verilmesini içerir. Ancak tümör optik sinirlere veya optik kiazmaya komşu ise yüksek dozda radyasyon çevredeki beyin yapılarına zarar verebilir. Bu gibi durumlarda, 5-6 hafta boyunca haftada 5 gün küçük dozlarda radyasyon uygulandığı fraksiyonlu radyasyon tercih edilir, bu da çevre dokuların yaralanma olasılığını azaltır. Fraksiyonlu radyasyon, radyasyona bağlı optik nöroHAti riskini azaltırken, semptomları hafifletmede daha yavaştır. Genel olarak stereotaktikradyocerrahi, daha iyi remisyon oranına ve daha düşük yan etkilere sahip olduğu için fraksiyonlu radyasyona göre tercih edilir (31).

### **6. Cushing Sendromu (ACTH Salgılayan Hipofiz Adenomu)**

ACTH salgılayan HA'lar, aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasıyla ilişkilidir. Aşırı ACTH, adrenal korteksin aşırı kortizol salgılamasına yol açarak Cushingsendromuna yol açar. ACTH salgılayan HA'lar tüm endojen Cushing sendromunun %70'inden sorumludur.

Endojen Cushing sendromu iki tipe ayrılabilir: kortikotropin bağımsız ve kortikotropinden bağımsız. Cushing sendromunun kortikotropine bağımlı nedenleri arasında ACTH salgılayan HA, ektopik ACTH salgılayan tümör ve kortikotropin salgılayan tümör yer alır. Kortikotropinden bağımsız endojen Cushing sendromu, adrenal tümör veya iki taraflı adrenal kortizolün adrenal aşırı üretimine bağlıdır. Cushing hastalığı aynı zamanda eksojen glukokortikoidlere kronik maruziyetten de kaynaklanabilir ve eksojen Cushing sendromuna yol açabilir (32).

### 6.1. Klinik Bulgular

Cushing sendromunun klinik görünümü geniştir ve hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Hastalığın tipik belirtileri santral obeziteyle birlikte kilo alımı, “manda kamburluğu” olarak tanımlanan boynun arka bölgesinde yağ birikmesi, yüz derisinin kalınlaşması, esas olarak karın yan bölgesinde yerleşen çizgiler ve kolay vücut morarması sayılabilir. Hastalar sıklıkla Cushing ile ilişkili diğer komorbiditelerle başvururlar. Bunlar arasında glikoz intoleransı, üreme bozuklukları (erkeklerde libido azalması ve kadınlarda menstruasyon bozuklukları), osteoporoz, hipertansiyon ve spontan ekimozlar yer alır (32).

### 6.2. Tanı

ACTH salgılayan HA'nın tanısı, hiperkortizolizmin belirlenmesini, ardından endojen Cushing sendromunun nedenini belirlemek için yapılan testleri ve hipofiz kitlesini kontrol etmek için MRG görüntülemeyi içerir. Cushing sendromunun en sık nedeni eksojen glukokortikoid kullanımıdır. Bu nedenle, laboratuvar bazlı herhangi bir testi uygulamadan önce, iatrojenik Cushing sendromunu dışlamak için ayrıntılı bir ilaç tedavisi geçmişi değerlendirilmelidir. Hiperkortizolizmi doğrulamak için üç tarama testi vardır: (i) 24 saatlik idrarda serbest kortizol; (ii) düşük doz deksametazon baskılama testi ve (iii) gece geç saatlerde tükürük kortizolü. Bu üç testin nihai amacı aynı olsa da yani kortizolü ölçmek için, gece geç saatlerde tükürüğün duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek ve kullanım kolaylığı en yüksek olanıdır, bu da onu en yaygın kullanılan tarama testi yapmaktadır. Mevcut kılavuzlar, sonuçları doğrulamak ve test güvenini artırmak için en az iki idrar veya tükürük kortizol ölçümü önermektedir (33).

Hiperkortizolizmin ilk ayırıcı tanısından sonra endojen Cushing sendromunun nedenini belirlemek için ikincil tarama testleri yapılabilir. Kortikotropine bağımlı



ve kortikotropinden bağımsız Cushingsendromu arasındaki ayırım, plazma ACTH düzeylerinin ölçülmesiyle yapılabilir. Yüksek ACTH seviyeleri kortikotropine bağımlı bir süreci gösterir. İki kortikotropin bağımlı süreç (ACTH'yi uyaran HA ve ektopik-ACTH salgılayan tümör) arasındaki ayırım, yüksek doz deksametazon testi kullanılarak görülebilir. Yüksek doz deksametazon HA'dan ACTH salgılanmasını baskılayacaktır, ancak bu olumsuz geri bildirim ektopik tümörlerde görülmez. ACTH salgılayan Cushingsendromunu işaret eden biyokimyasal bulguları olan HA hastalarında, ACTH salgılayan HA'nın kesin tanısını sağlamak için MRI görüntüleme yapılabilir. Bu tümörler herkesin bildiği gibi çok küçüktür ve yalnızca birkaç milimetre çapında olabilirler, dolayısıyla geleneksel MRI taramasıyla görülmesi zor olabilir. MRG “sella” protokolleri küçük mikroadenomların tanımlanmasına yardımcı olabilir (33).

HA hastalarının %65'inde remisyona yol açtığı için rezeksiyon önerilmektedir. Transsfenoidal cerrahi başarısız olduğunda tedavi için tıbbi tedavi, radyoterapi veya iki taraflı adrenalektomi kullanılabilir. Tıbbi tedavi iki kategoriye ayrılabilir: adrenal bloke edici ilaçlar (örn., metirapon, ketokonazol ve mitotan) ve nöromodülatör ilaçlar (örn., valproat, kabergolin ve tiyazolidinedionlar). Adrenal bloke edici ilaçlar adrenal düzeyde etki eder ve adrenal bezlerden kortizol sentezini ve salgılanmasını azaltır. Etkilerini adrenal enzimleri veya adrenolitik aktiviteyi (mitotanda görülür) inhibe ederek gösterirler. Nöromodülatör ilaçlar, ACTH sekresyonunun inhibe etmek için hipofiz seviyesinde etki gösterir. Ancak bu ilaçların hiçbirinin Cushing hastalığında ACTH salgısının uzun süreli baskılanmasında etkili olduğu gösterilmemiştir. Son yıllarda bir somatostatin analogu olan HASireotid'in Cushing HA hastalarında kortizol düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir ancak HA hastaların yaklaşık %72'sinde görülen hiperglisemiye bağlı yan etkiler nedeniyle sınırlı uygulama alanına sahip olabilir (33).

Tekrarlayan hipofiz cerrahisinin kontrendike olduğu veya başarısız olduğu HA hastalarında total iki taraflı adrenalektomi bir tedavi olarak kullanılabilir ve hiperkortizolizmi kontrol etmek için tek başına tıbbi müdahale kullanılamaz. Total iki taraflı adrenalektomi, kortizolsekresyonunun hızlı bir şekilde baskılanmasına ve dolayısıyla semptomların hızlı bir şekilde giderilmesine yol açar. Tüm adrenalektomize HA hastalarına yaşam boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid takviyesi gerekir(33).

Radyoterapi, sıklıkla transsfenoidal cerrahi ve tıbbi müdahalenin Cushingsendromunu kontrol etmekte başarısız olduğu ciddi bir hastalıkta son terapötik müdahale olarak kullanılır. Radyoterapi, tümörleri kademeli olarak azaltır ve radyoterapi ile biyokimyasal kontrol arasında yaklaşık 12-24 aylık bir gecikme süresi vardır. Endokrin remisyon, fraksiyoneradyoterapi alan HA hastalarında %46 ila %100 ve stereotaktik radyoterapi alan HA hastalarında %10 ila %100 arasında değişmektedir. Hipofiz tümörlerinin çoğunluğu iyi huylu olmasına rağmen, bazı alt gruplar küçük moleküllü kemoterapötikler veya immünoterapi gibi biyolojik ilaçlar şeklindeki ek müdahalelerden fayda görebilir. Çeşitli terapötik seçenekler için bir fikir birliği kılavuzu Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından sağlanmaktadır (34).

### 7. Sonuç

Hipofiz adenomları tüm MSS tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Son veriler, tüm HA'ların yaklaşık %40 ila %66'sının prolaktinoma, %14 ila %43'ünün fonksiyonel olmayan hipofiz adenomu ve geri kalanının ya GH salgılayan adenomlar ya da ACTH salgılayan adenomlar olduğunu göstermektedir. Bu alt tiplerin dördünde de kitle etkileri ortak olmakla birlikte, hipofiz adenomunun salgıladığı baskın hormona bağlı olarak diğer semptomlar değişiklik gösterir. Dopaminagonistleriprolaktinoma için birinci basamak tedavidir ve diğer alt tipler için transsfenoidal cerrahi ilk basamak terapötik müdahaledir ve bunu tıbbi müdahaleler takip eder. Radyoterapi, cerrahiye ve ilaca dirençli hipofiz adenomlarına yöneliktir. Remisyonadaki HA hastalarında, tümör nüksünün zamanında tespit edilmesi için serum hormon düzeylerinin düzenli olarak takip edilmesi, MRG taramaları ve görme alanı testlerinin yapılması önerilir.

## Kaynakça

1. Almeida AI, Sousa JM, Sampaio L. Pituitary Adenoma "Pneumo-Apoplexy". *World Neurosurg.* 2023 Apr;172:10-11. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.052. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36682526.
2. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2023 Apr 25;329(16):1386-1398. doi: 10.1001/jama.2023.5444. PMID: 37097352.
3. Gruppetta M. A current perspective of pituitary adenoma MRI characteristics: a review. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022 Nov;17(6):499-511. doi: 10.1080/17446651.2022.2144230. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36373167.
4. Černý M, Sedlák V, Lesáková V, Francúz P, Netuka D. Methods of preoperative prediction of pituitary adenoma consistency: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2022 Dec 9;46(1):11. doi: 10.1007/s10143-022-01909-x. PMID: 36482215.
5. Wan XY, Chen J, Wang JW, Liu YC, Shu K, Lei T. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Adenomas/Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Practices, Controversies, and Perspectives. *Curr Med Sci.* 2022 Dec;42(6):1111-1118. doi: 10.1007/s11596-022-2673-6. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36544040.
6. Marrero-Rodríguez D, Taniguchi-Ponciano K, Kerbel J, Cano-Zaragoza A, Remba-Shapiro I, Silva-Román G. The hallmarks of cancer... in pituitary tumors? *Rev Endocr Metab Disord.* 2023 Apr;24(2):177-190. doi: 10.1007/s11154-022-09777-y. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36586070.
7. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. 2023 Jul 31. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan--*. PMID: 29083585.
8. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Aug 18;108(9):2400-2423. doi: 10.1210/clinem/dgad174. PMID: 36974474; PMCID: PMC10438891.

9. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro LV, Raverot G.,Clinical Biology of thePituitary Adenoma. *Endocr Rev.* 2022 Nov 25;43(6):1003-1037. doi: 10.1210/endrev/bnac010. PMID: 35395078; PMCID: PMC9695123.
- 10.Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, Ashfaq S, Attaullah S, MunirAlvi A, Khan SA, Abu Bakar M, Azmat U. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. *Cureus.* 2022 Oct 2;14(10):e29822. doi: 10.7759/cureus.29822. PMID: 36337795; PMCID: PMC9626374.
- 11.Karatas S, Hacıoglu Y, Rakicioglu T. Prolactinoma - which patients react favorably to cabergoline medication? *EndocrRegul.* 2022 Oct 20;56(4):279-283. doi: 10.2478/enr-2022-0030. PMID: 36270341.
- 12.Stumpf MAM, Pinheiro FMM, Silva GO, Cescato VAS, Musolino NRC.,. How to manage tolerance to dopamine agonist in patients with prolactinoma. *Pituitary.* 2023 Apr;26(2):187-196. doi: 10.1007/s11102-023-01313-8. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37027090.
- 13.Giraldi E, Allen JW, Ioachimescu AG. Pituitary Incidentalomas: Best Practices and Looking Ahead. *Endocr Pract.* 2023 Jan;29(1):60-68. doi: 10.1016/j.eprac.2022.10.004. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270609.
- 14.Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Oct;97(4):409-423. doi: 10.1111/cen.14727. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35319130; PMCID: PMC9540817.
- 15.Al-Chalabi, M.; Alsalman, I. *Physiology, Prolactin*; Stat Pearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2019
- 16.Huang, H.Y.;Zhai, W.; Tang, H.; Hui, G.Z.; Wu, Z.B. Cabergoline For The Treatment of bromocriptine-resistant invasive giant prolactinomas. *Endocrine* 2018, 62, 464-469.
- 17.Molitch, M.E. Management of medically refractory prolactinoma. *J. Neurooncol.* 2014, 117, 421-428.
- 18.Ottenhausen M, Conrad J, Wolters LM, Ringel F. Surgery as first- line treatment for prolactinoma? Discussion of the literature and results of a

consecutive series of surgically treated patients. *Neurosurg Rev.* 2023 May 30;46(1):128. doi: 10.1007/s10143-023-02033-0. PMID: 37249700; PMCID: PMC10229663.

19. Drake, W.M.; Stiles, C.E.; Howlett, T.A.; Toogood, A.A.; Bevan, J.S.; Steeds, R.P. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 90–96.
20. Colao, A.; DiSarno, A.; Cappabianca, P.; DiSomma, C.; Pivonello, R.; Lombardi, G. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumor and Nontumor Hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 2023–2033.
21. Biswas, M.; Smith, J.; Jadon, D.; McEwan, P.; Rees, D.A.; Evans, L.M.; Scanlon, M.F.; Davies, J.S. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005, 63, 26–31.
22. Casanueva, F.F. Molitch, M.E. Schlechte, J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2006, 65, 265–273.
23. Ozdeniz Varan E, Gurvit H. Effect of Dopaminergic Therapy on Impulse Control Disorders in Patients With a Prolactinoma. *Cogn Behav Neurol.* 2023 Mar 1;36(1):1-8. doi: 10.1097/WNN.0000000000000320. PMID: 36149404.
24. Vilar, L.; Vilar, C.F.; Lyra, R.; Lyra, R.; Naves, L.A. Acromegaly: Clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017, 20, 22–32.
25. Colao, A.; Grasso, L.F.S.; Giustina, A.; Melmed, S.; Chanson, P.; Pereira, A.M.; Pivonello, R. Acromegaly. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019, 5, 1–17.
26. Demir D, Demir AN, Sulu C, Zulfaliyeva G, Cetintas SC, Ozkaya HM, Kadioglu P, Gazioglu N. The Combination of Dopamine Agonist Treatment and Surgery May Be the Best Option in Challenging Prolactinoma Cases: A Single-Centre Experience. *World Neurosurg.* 2023

Jul;175:e1166-e1174. doi: 10.1016/j.wneu.2023.04.089. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37120141.

- 27.Lavrentaki, A.;Paluzzi, A.;Wass, J.A.H.; Karavitaki, N. Epidemiology of acromegaly: Review of population studies. *Pituitary* 2017, 20, 4–9.
- 28.Reid, T.J.; Post, K.D.; Bruce, J.N.; Nabi Kanibir, M.; Reyes-Vidal, C.M.; Freda, P.U. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: Acromegaly remain under-recognized and under-diagnosed. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2010, 72, 203–208.
- 29.Miller, R.E.;Learned-Miller, E.G.; Trainer, P.; Paisley, A.; Blanz, V. Early diagnosis of acromegaly: Computers vs. clinicians. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2011, 75, 226–231.
- 30.Abe, T.;Lüdecke, D.K. Recent results of secondary trans nasal surgery for residual recurring acromegaly. *Neurosurgery* 1998, 42, 1013–1021.
- 31.Duan, L.;Zhu, H.; Xing, B.; Gu, F. Prolonged preoperative treatment of acromegaly with Somatostatin Analogs May improve surgical outcome in patients with invasive pituitary macroadenoma (Knosp Grades 1-3): A retrospective cohort study conducted at a single center. *BMC Endocr. Disord.* 2017, 17, 55.
- 32.Pivonello, R.;Isidori, A.M.; De Martino, M.C.; Newell-Price, J.; Biller, B.M.K.; Colao, A. Complications of Cushing’s syndrome: State of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, 4, 611–629.
- 33.Burke, W.T.;Penn, D.L.; Repetti, C.S.; Iuliano, S.; Laws, E.R. Outcomes after Repeat Transsphenoidal Surgery for Recurrent Cushing Disease: Updated. *Clin. Neurosurg.* 2019, 85, E1030–E1036.
- 34.Raverot, G.; Burman, P.; McCormack, A.; Heaney, A.; Petersenn, S.; Popovic, V.; Trouillas, J.; Dekkers, O.M. European society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumors and carcinomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2018, 178, G1–G24.