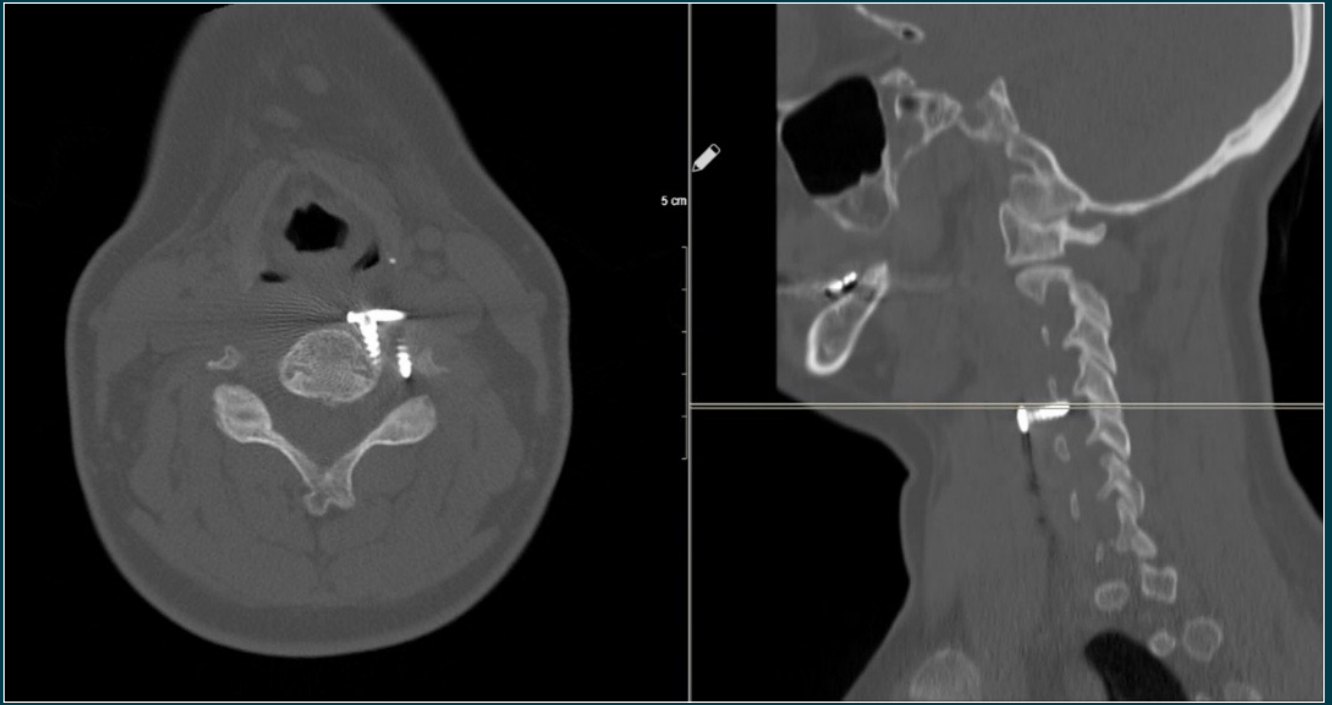


Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi Journal of Nervous System Surgery



Editörler / Editors

Prof. Dr. Serdar KABATAŞ
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: kabatasserdar@hotmail.com
Orcid: 0000-0003-2691-6861

Prof Dr Erdinç CİVELEK
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: civsurgeon@yahoo.com
Orcid: 0000-0002-3988-4064

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Uzm Dr Furkan DİREN
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: furkandiren@yahoo.com
Orcid: 0000-0001-6169-9722

Uzm Dr Ömer ÖZDEMİR
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: dromerozdemir1982@gmail.com
Orcid: 0000-0003-3783-0203

Bölüm Editörleri/ Section Editors

Pediyatrik Nöroşirürji
Prof Dr Selami Çağatay ÖNAL
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: conal_tr@yahoo.com
Orcid: 0000-0002-1216-2301

Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi
Prof Dr Ender KÖKTEKİR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: enderkoktekirnrssselcuk.edu.tr
Orcid: 0000-0002-6442-6663

Nöroonkolojik Cerrahi
Prof Dr Mustafa Kemal HAMAMCIOĞLU
Emekli Öğretim Üyesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
email: mhamamcioglu@istinnye.edu.tr
Orcid: 0000-0003-1960-8182

Nörovasküler Cerrahi
Doç Dr Yaşar BAYRI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
email: yasar.bayri@marmara.edu.tr
Orcid: 0000-0003-1707-6055

Genel Nöroşirürji
Doç Dr Necati KAPLAN
Reyap Hastanesi Çorlu Beyin ve Sinir Cerrahisi
email: n.kaplan@reyaphastanesi.com.tr
Orcid: 0000-0001-5672-0566

Dil Editörü / Turkish Redaction
Ümit Özkan

Grafik tasarım / Graphic Design
Selma ARSLAN

Yayın Koordinatörü / Publication Coordinator
Hira Gizem Fidan

Yayın Türü: Yerel Süreli

Yayınevi / Publisher
Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 63/64
34349 Gayrettepe-İstanbul

Tel : (0212) 288 05 41
Faks : (0212) 211 61 85
E-mail : logos@logos.com.tr
web : www.logosyayincilik.com

ISSN 1306-4126

Cilt: 7

Sayı: 1

Yıl: 2021



Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği'nin yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Yayın politikaları ve yazım rehberine
www.sscdergisi.org adreslerinden ulaşılabilir.

Journal of Nervous System Surgery is the publication of
Nervous System Surgery Society.

It is published three times a year (April, August, December)
SSCD is an open access, free and peer-reviewed Journal

You can reach publication policies and
writing guide from www.sscdergisi.org

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Journal of Nervous System Surgery. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Bu dergi asitsiz kağıda basılmaktadır. *This journal is printed on acid-free paper*

Prof Dr Cem YILMAZ

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Kasım Zafer YÜKSEL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Ali Nail İZGİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Kemal Tanju HEPGÜL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr M Necmettin PAMİR

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr İsmail Hakkı AYDIN

Emekli Öğretim Üyesi Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof Dr Ziya Cüneyt AKAR

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Nurperi GAZİOĞLU

Liv Hospital Vadistanbul Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof Dr Kemal YÜCESOY

Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Savaş CEYLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr İhsan ANIK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Reşat Serhat ERBAYRAKTAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr M. Bülent ÖNAL

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof Dr Erdal KARAÖZ

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre ve Doku
Mühendisliği Araştırma Uygulama Merkezi Nöroimmünoloji

Prof Dr Tunç AKKOÇ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroimmünoloji Kliniği

Prof Dr Enver ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof Dr Mine ADAŞ

Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji Kliniği

Prof Dr Demet OFLUOĞLU

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Doç Dr Metin ORAKDÖĞEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Yavuz ARAS

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Pulat Akın SABANCI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Halil CAN

Medicine Hospital Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Tufan CANSEVER

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Alparslan KIRIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Hikmet Turan SÜSLÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar
Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Yener AKYUVA

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen
Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç Dr Necati Ömer Develioğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Burak ÇABUK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Uzm Dr Osman BOYALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Uzm Dr İlyas DOLAŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Uzm Dr Ereğ ÖZTÜRK

Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cümaloğlu Şehir Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Dr Öğrt Üy Emrah Egemen

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Uzm Dr Yeliz Bahar ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

Uzm Dr Şahin Hanalioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

İçindekiler / Contents

Editörden / Editorial

Serdar Kabataş, Erdiñ Civelek..... IV

Derleme / Review

Omurilik Yaralanmalarında Kullanılan Sınıflamalar

Classifications Used in Spinal Cord Injuries

Erek Öztürk, Yener Akyuva, Erdiñ Civelek..... 1-7

Omurilik Yaralanmalarında Medikal Tedavi

Medical Treatment in Spinal Cord Injury

Halil Can, Eyüp Can Savrunlu, Serdar Kabataş..... 8-13

Glioblastomlarda Multimodal Tedavi

Multimodal treatment in Glioblastomas

Ercan Çetin, Serdar Kabataş..... 14-25

Nöroendoskopi Tarihçesi

History of Neuroendoscopy

Osman Boyalı, Mourat Chasan, Furkan Diren, Erdiñ Civelek, Serdar Kabataş..... 26-29

Retrospektif Çalışma / Retrospective Studys

Results of using Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score (TLICS) in Treatment of Thoracolumbar Fractures

Torakolomber Kırıkların Tedavisinde Torakolomber Yaralanma Sınıflaması ve Şiddet Skoru (TLICS)

Kullanımının Sonuçları

Serdar Kabatas, Erdiñ Civelek, Erek Öztürk, Eyüp Can Savrunlu, Murat Kahraman, Yener Akyuva, Ercan Çetin, Furkan Diren, Osman Boyalı, Omer Ozdemir..... 30-39

Olgu Sunumları / Case Reports

Anterior Servikal Diskektomi ve Füzyon Yapılan Olguda Ender İki Komplikasyonun Birlikteliği

The Case With Two Rare Complications in Anterior Cervical Discectomy and Fusion

Erek Öztürk, Zeynep Dağlar, Serhat Cömert, Ali Dalgıç, Erek Öztürk, Zeynep Dağlar,

Serhat Cömert, Ali Dalgıç..... 40-43

Yazarlara Bilgi..... V-VIII

Sinir Sistemi Cerrahisi Derneğimize ait dergimizin 2021 yılı ilk sayısını, uzun uğraşlardan sonra, pandemi koşullarına rağmen çıkarabildiğimiz için oldukça mutluyuz.

Bu süreçte, başından beri her türlü desteği veren başta dernek başkanımız Sn. Prof. Dr. Çağatay Önal olmak üzere, dernek yönetim kurulumuza ve Logos Yayıncılığa sonsuz teşekkür ederiz.

Gururla söyleyebiliriz ki Türk Nöroşirürji camiasının Türk bilim hayatında çok aktif ve seçkin bir yeri vardır. Siz meslektaşlarımızın Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi'ne olan değerli katkılarınız dergimizin yayınının sürdürülebilirliği açısından yadsınamaz öneme sahiptir. Bu katkılarımızın artarak devam etmesini diliyoruz.

İlgileri ve bilimsel katkıları için tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Saygılarımızla,
Prof. Dr. Serdar Kabataş
Prof. Dr. Erdinç Civelek



Omurilik Yaralanmalarında Kullanılan Sınıflamalar

Classifications Used in Spinal Cord Injuries

Erek Öztürk¹, Yener Akyuva², Erdinç Civelek³

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Atf/Cite as: Öztürk E, Akyuva Y, Civelek E. Omurilik yaralanmalarında kullanılan sınıflamalar. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):1-7.

Geliş tarihi / Received: 14.07.2020 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ÖZ

Ortak bir dil oluşturmak, bilginin sağlıklı paylaşılmasına olanak verir. Klinik gidişatın takibi gibi pek çok yarar sağlayan bu dilin oluşumunda sınıflamaların rolü büyüktür. Omurilik yaralanmalarında sınıflamalar muayene esaslı olduğundan standardize bir muayene ve kayıt ile farklı tedavilerin sonuçları da daha net ortaya konabilecektir. 1969'da Frankel tarafından temelleri atılmış olmakla beraber, American Spinal Injury Association (ASIA) ve International Spinal Cord Society (ISCOs) tarafından geliştirilen "Omurilik Yaralanması Nörolojik Sınıflaması için Uluslararası Standartlar" (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury- ISNCSCI) en yaygın kullanılan ve hassas sınıflamadır. Nörolojik değerlendirmenin dışında omurilik yaralanmalarında fonksiyonel durumun belirlenmesi için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği, Modifiye Barthel indeksi, Spinal Kord Bağımsızlık Ölçeği, Kuadripleji Fonksiyonel İndeksi, Spinal Kord Yaralanması için Yürüme İndeksi, Spinal Kord Yaralanması Fonksiyonel Ambulasyon Envanteri gibi ölçekler vardır. Ayrıca omurilik yaralanmalı hastada ağrı değerlendirmesinde Assessment of Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set, Çok Boyutlu Ağrı Envanteri, DN4 (Douleur Neuropathique DN4) gibi ölçekler kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Omurilik yaralanması, sınıflama, The International Standards for Neurological

ABSTRACT

Creating a common language allows information to be shared well/wholesome/healthily. Classifications have an important role in the formation of this language, which provides many benefits such as follow-up of the clinical course. Classifications in spinal cord injuries are based on examination, so the results of different treatments can be revealed more clearly with a standardized examination and registration. The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) which is the most sensitive and common classification was developed by the American Spinal Injury Association (ASIA) and the International Spinal Cord Society (ISCOs), although its foundations were laid in 1969 by Frankel. Apart from neurological evaluation, there are scales such as Functional Independence Scale, Modified Barthel Index, Spinal Cord Independence Scale, Quadriplegia Functional Index, Walking Index for Spinal Cord Injury, Spinal Cord Injury Functional Ambulation Inventory to determine the functional status in spinal cord injuries. Additionally scales such as Assessment of Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set, Multidimensional Pain Inventory, DN4 (Douleur Neuropathique DN4) can be used for pain assessment in a patient with spinal cord injury.

Keywords: Spinal Cord Injury, Classification, The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury

Sorumlu yazar / Corresponding author: Erdinç Civelek, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul / civsurgeon@yahoo.com / 0000-0002-3988-4064

ORCID:

E. Öztürk 0000-0002-3799-9650, **Y. Akyuva** 0000-0002-2424-3117

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



Ortak bir dil oluşturmak, bilginin sağlıklı paylaşılmasına olanak verir. Klinik gidişatın takibi gibi pek çok yarar sağlayan bu dilin oluşumunda sınıflamaların rolü büyüktür. Omurilik yaralanmalarında sınıflamalar muayene esaslı olduğundan standardize bir muayene ve kayıt ile farklı tedavilerin sonuçları da daha net ortaya konabilecektir.

M.Ö. 5000’li yıllara dayanan, travmatik omurilik yaralanması ile ilgili belgeler vardır. ⁽¹⁶⁾. 1969’da Frankel tarafından temelleri atılmış olmakla beraber, American Spinal Injury Association (ASIA) ve International Spinal Cord Society (ISCoS) tarafından geliştirilen “Omurilik Yaralanması Nörolojik Sınıflaması için Uluslararası Standartlar” (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury- ISNCSCI) en yaygın kullanılan ve hassas sınıflamadır. ASIA ilk kez 1982’de yayınladığı sınıflamayı 1989, 1992, 1996, 2000, 2011, 2013 ve en son 2019 yıllarında güncellemiştir ^(20, 3, 6, 8, 9, 19). Anlaşılacağı üzere güncel gereksinimlere göre revizyonlar alan, yani yaşayan bir sınıflamadır ve optimum kullanabilmek için değerlendirmenin incelikli yapılması esastır. Bilgisayar yazılımları ile bu sınıflamanın farklı ellerde maksimum standardizasyonu adına çalışmalar var olup, hâlen muayene ve kayıt temel noktadır ^(2, 22, 23).

Travma sonrası ilk muayene, yaralanma ve hastanın durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. Ancak, travmadan 72 saat geçtikten sonra yapılan değerlendirme klinik durumu belirleme ve prognoz öngörüsü açısından daha değerlidir ⁽⁴⁾.

Nörolojik muayene, duyu ve motor fonksiyonların incelenmesinden oluşur ve standart olarak supin pozisyonda yapılır ^(20, 14). Bunun sonucunda, yaralanmanın şiddeti ve nörolojik seviyeler belirlenerek skorlar elde edilir ^(10, 12). ISNCSCI doldurulurken herhangi bir nedenle anahtar duysal nokta veya kaslardan biri tam olarak değerlendirilemezse puanlamalarda test edilemeyen “TE” şeklinde işaretlenmelidir.

Duyu muayenesi hastanın gözleri kapalı iken, hafif dokunma duysusu ve iğne duysusunun vücut bir yarısında 28 dermatom (C2-S4-5) alanının anahtar noktalarda kontrolü ile yapılır. Tablo 1’de duyu muayenesi için dermatomlar ve anahtar noktaları belirtilmiştir.

Hafif dokunma duysusunun muayenesi bir pamuk parçası ile yapılır ve dokunma alanları 1 cm’yi geçmez. Hasta test konusunda bilgilendirilir, ardından hastanın yanağına pamukla dokunarak hissi algılaması ve tanımlaması istenir. Sonrasında dermatomlara ait anahtar duyu noktalarına bakılarak puanlanır ve muayene formuna kaydedilir ⁽²⁰⁾. Kayıt sırasında Tablo 2 esasları uygulanır. 2019’da yapılan güncelleme ile spinal kord yaralanması dışı herhangi bir nedenle (kronik periferik sinir hasarları, amputasyonlar, kırıklar, yanıklar, akut veya kronik ağrı, yaşa veya immobiliteye bağlı kas güçsüzlüğü vb.) hastada değerlendirme suboptimalse 0, 1 ve TE puanları “*” ile işaretlenip neden muayene formuna not edilmelidir ⁽³⁾.

İğne duysusu (keskin/künt ayrımı) muayenesi ise bir çengelli iğne yardımıyla yapılır. İğnenin sivri ucu keskin, yuvarlak kenarlı kısmı ise künt duyunun muayenesinde kullanılır. Hasta test konusunda bilgilendirildikten sonra hastanın yanağına keskin ve künt çengelli iğne uçları ile dokunarak hissi algılaması ve tanımlaması istenir. Sonrasında dermatomlara ait anahtar duyu noktalarına bakılarak puanlanır ve muayene formuna kaydedilir ⁽²⁰⁾. Kayıt sırasında Tablo 3 esasları uygulanır. 2019’da yapılan güncelleme ile spinal kord yaralanması dışı herhangi bir nedenle hastada değerlendirme suboptimalse 0, 1 ve TE puanları “*” ile işaretlenip neden muayene formuna not edilmelidir ⁽³⁾.

Anal bölgede hafif dokunma ve iğne duysuları olmayan hastalar derin anal basınç (DAB) yönünden dikkatli muayene edilmelidir ⁽¹¹⁾. DAB’ye, işaret parmağın anorektal duvara (Pudental sinir S4-5 somatosensoryel komponent-

Tablo 1: Duyu muayenesinde dermatomlar ve anahtar noktaları

Dermatom	Anahtar Noktalar
C2	Oksipital protuberensin en az 1 cm laterali (veya kulağın 3 cm arkası)
C3	Supraklaviküler fossa ve midklaviküler hatta
C4	Akromioklaviküler eklem üzeri
C5	Antekübital fossa lateral (radial) kenarı (dirsek çizgisinin proksimali)
C6	Başparmak, proksimal falanksın dorsal yüzü
C7	Orta parmak, proksimal falanksın dorsal yüzü
C8	Küçük parmak, proksimal falanksın dorsal yüzü
T1	Antekübital fossa ulnar kenarı, humerus medial epikondilinin proksimali
T2	Aksilla apeksi
T3	Midklaviküler hat üzerinde ve 3. interkostal aralıkta (İA)
T4	Midklaviküler hat üzerinde ve 4. İA (meme ucu hizası)
T5	Midklaviküler hatta ve 5. İA, (T4 ve T6'nın orta noktası)
T6	Midklaviküler hatta ve 6. İA (ksifosternum seviyesi)
T7	Midklaviküler hatta ve 7. İA, (T6 ve T8'in orta noktası)
T8	Midklaviküler hatta ve 8. İA, (T6 ve T10'un orta noktası)
T9	Midklaviküler hatta ve 9. İA (T8 ve T10'un orta noktası)
T10	Midklaviküler hatta ve 10. İA (umblikus)
T11	Midklaviküler hatta ve 11. İA (T10 ve T12'un orta noktası)
T12	Midklaviküler hatta ve inguinal ligaman orta noktası
L1	T12 ve L2 duyusal anahtar noktaları arasındaki uzaklığın ortası
L2	Anterior-mediyal uylukta, inguinal ligamanın (T12) orta noktası ile mediyal femoral kondil arasındaki hayali çizginin orta noktası
L3	Dizin üzerinde mediyal femoral kondil üzeri
L4	Mediyal malleol
L5	Ayağın sırtında 3. metatarsofalangeal eklem
S1	Lateral topuk (kalkaneus)
S2	Popliteal fossanın orta noktası
S3	İskial tüberosita veya infragluteal kıvrım
S4-5	Perianal bölge, mukokütanöz bileşkenin 1 cm'den az laterali (Tek seviye kabul edilir.)

leri ile innerve edilir.) bastırılmasıyla bakılır. Derin anal basınç “evet” (var) veya “hayır” (yok) şeklinde kaydedilir. Muayenede anal bölgede tekrarlanabilen bir basınç duyusunun varlığı duyuusal inkomplet lezyonu gösterir⁽²⁰⁾. Ayrıca motor durumu değerlendirmek için anal muayenede istemli anal sfinkter kasılmasına da bakılmalıdır.

Motor muayenede 10 miyotoma (C5-T1, L2-S1) karşılık gelen anahtar kaslar değerlendirilir. Miyotomlara göre anahtar kaslar Tablo 4’te sıralanmıştır.

Kas gücü değerlendirmesinde 0’dan 5’e kadar derecelendirilerek puan verilir. Tablo 5’te ASIA ISNSCI’de kullanılan kas gücü evrelemesi açıklanmıştır.

Kontraktür olan eklemlerde normal EHA’nın yarısından fazlası yapılabiliyorsa kas gücü değerlendirilir, yapılamıyorsa TE olarak kaydedilir⁽²⁰⁾. Belirtilen standartların dışında başka duyu, motor bulgular var ise klinisyen muayene formunda belirtebilir⁽²⁰⁾.

Tablo 2: Hafif dokunma duyusunun puanlanması

0	Yok	Hasta doğru ve güvenilir bir şekilde dokunmayı tanımlayamıyor.
1	Bozulmuş	Hasta doğru bir şekilde dokunulduğunu fakat yanağa dokunulduğundan farklı olduğunu belirtiyor (daha fazla, daha az gibi).
2	Normal	Hasta dokunmayı doğru bir şekilde belirtiyor ve yanak ile aynı olduğunu söylüyor.
TE	Test edilemeye	Herhangi bir nedenle tam olarak değerlendirilemiyor.

Tablo 3: İğne duyusunun puanlanması

0	Yok	Hasta keskin ve künt dokunma duyularını ayırt edemiyor.
1	Bozulmuş	Hasta çengelli iğnenin farklı uçlarını ayırt edebiliyor fakat yanağa dokunulduğundan farklı olduğunu belirtiyor. (az veya çok hissetme).
2	Normal	Hasta çengelli iğnenin sivri ve künt uçlarını tam olarak ayırt ediyor ve yanak ile aynı olduğunu söylüyor.
TE	Test edilemeyen	Herhangi bir nedenle tam olarak değerlendirilemiyor.

Tablo 4: Seviye ve anahtar kaslar

Miyotom	Anahtar Kas
C5	Dirsek fleksörleri (biceps, brakiyalis)
C6	El bileği ekstansörleri (ekstensör karpi radyalis longus ve brevis)
C7	Dirsek ekstansörleri (triseps)
C8	Parmak fleksörleri (fleksör dijitorum profundus)
T1	Parmak abdüktörleri (abdüktör dijiti minimi)
L2	Kalça fleksörleri (iliopsoas)
L3	Diz ekstansörleri (kuadriseps)
L4	Ayak bileği dorsifleksörleri (tibialis anterior)
L5	Başparmak ekstansörleri (ekstensör hallusis longus)
S1	Ayak bileği plantar fleksörleri (gastroknemius, soleus)

Tablo 5: ASIA ISNSCI 'de kullanılan kas gücü evrelemesi

Kas Gücü	Muayene
0	Total paralizi
1	Palpe edilebilir veya görülebilir kontraksiyon
2	Aktif hareket var, yer çekimi elimine edildiğinde bütün eklem hareket açıklığını (EHA) tamamlar.
3	Aktif hareket var, yer çekimine karşı bütün EHA'yı tamamlar.
4	Aktif hareket var, yer çekimine ve orta dirence karşı bütün EHA'yı tamamlar.
5	Normal aktif hareket, yer çekimine ve tam dirence karşı bütün EHA'yı tamamlar.
TE	Test edilemedi.

Bu evrelemeye 2019'da gelen güncelleme ile spinal kord yaralanması dışı herhangi bir nedenle hastada değerlendirme suboptimalse 0, 1, 2, 3, 4 ve TE skorlarının "" ile (3* gibi) kullanılması önerilmektedir (3). Hastanın ağrı gibi inhibe edici faktörler kaldırıldığında alacağı skorun (*) ile belirtilmesi olarak da yorumlanabilir.*

Tablo 6: ASIA Bozukluk Skalası (20)

A=Komplet	S4-S5 sakral segmentlerde korunmuş duyuşal ve motor fonksiyon yoktur.
B=Duyusal inkomplet	Nörolojik seviye altında motor değil, duyuşal fonksiyon korunmuştur ve S4-S5 sakral segmentleri de içerir (S4-S5'te hafif dokunma iğne duyusu veya derin anal basınç (DAB)), ve vücut her iki yarısında motor seviyenin üç seviye altında motor fonksiyon korunmamıştır.
C=Motor inkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur**, ve nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahtar kasların yarısından fazlası 3'ten az (Derece 0-2) kas derecesine sahiptir.
D=Motor inkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur**, ve nörolojik yaralanma seviyesi altında anahtar kas fonksiyonlarının en az yarısı (yarısı veya fazlası) >3 kas derecesine sahiptir.
E=Normal	ISNCSCI ile değerlendirilen duyu ve motor fonksiyon tüm segmentlerde normal olarak değerlendirilmiştir ve hastada önceden defisit mevcut ise ABS derecesi E'dir. Başlangıçta omurilik yaralanması olmayan kişi bir ABS derecesi almaz.

** Bir kişinin C veya D derecesi alması, yani motor inkomplet olması için, sakral duyuşal korunma ile birlikte istemli anal sfinkter kasılması veya vücut o tarafında motor seviyenin üç seviyeden fazla altında (uzağında) motor fonksiyon korunmuş olmalıdır. Bu standartlar bugün için motor inkomplet durumun belirlenmesinde (ABS B veya C) motor seviyenin üç seviyeden fazla altında anahtar kas dışındaki kas fonksiyonun kullanımına izin verir.

Sınıflamada duyuşal seviye; iğne duyusu ve hafif dokunmanın sağlam olduğu en kaudal segmenti gösterir. Ayrıntılı olarak sağ ve sol taraf olarak belirtilebilir. Her dermatoma ait hafif dokunma ve iğne duyuları ayrı ayrı toplanarak hafif dokunma ve iğne duyuları için duyuşal skorlar oluşturulur^(10, 17).

Motor seviye 10 miyotomda anahtar kasların muayenesi ile; seviye üzerindeki kaslar sağlam olmak şartıyla kas gücü 3 olan en alt miyotomu gösterir. Bu seviye sağ ve sol için farklı olabilir, tek seviye ile belirtilmek istenirse ise rostral seviye dile getirilmelidir⁽¹⁴⁾. Manuel kas testi ile değerlendirilemeyen C1-4, T2-L1, S2-S5 seviyelerinde motor seviye duyuşal seviye ile aynı kabul edilir⁽²⁰⁾.

Motor skorlar üst ve alt ekstremité için sağ ve sol taraf miyotom skorları toplanarak elde edilir⁽¹⁷⁾.

Üzerindeki duyuşal ve motor fonksiyon normal olmak şartıyla duyunun sağlam, kas gücünün 3/5 olduğu en kaudal seviye nörolojik yaralanma seviyesini gösterir.⁽¹²⁾

Omurilik yaralanmaları sınıflanırken yaralanmanın komplet veya inkomplet olduğu saptanarak bozukluğun derecesini gösteren ASIA Bozukluk Skalası (ABS) belirlenir⁽¹⁴⁾. Komplet ve imkomp-

let ayrımı sakral korunma olup olmadığına göre yapılır. İnkomples yaralanmalarda S4-5'te duyuşal ve/veya motor fonksiyon kısmen de olsa korunmuştur^(10, 14). ABS Tablo 6'da gösterilmiştir.

Sakral segmentlerde duyuşal ve motor korunma var, istemli anal kontraksiyon veya motor seviyenin 3 seviyeden fazla uzağında motor fonksiyon yok ise hasta ASIA B (duyuşal inkomplet) olarak değerlendirilir. Sakral segmentlerde duyuşal ve motor korunma var, istemli anal kontraksiyon veya motor seviyenin 3 seviyeden fazla uzağında motor fonksiyon var ise hasta motor inkomplettir. Nörolojik yaralanma seviyesi altındaki anahtar kasların kas gücü yarısından fazlasında 3'ten az ise ASIA C, yarısı ve fazlasında 3 ve üzerinde ise ASIA D olarak değerlendirilir^(10, 25).

Kısmi korunma alanı (KKA), duyuşal ve motor seviyelerin altındaki kısmen innerve dermatom ve miyotomları tanımlar⁽¹⁷⁾. KKA duyu ve motor, sağ ve sol için ayrı ayrı kaydedilmelidir. Bir segmentten fazla korunma varsa, en kaudal segment kaydedilir⁽¹⁷⁾. Seviye altında hiç KKA yoksa muayene formunda KKA için ayrılan bölüme motor ve duyuşal seviyeler kaydedilir. KKA varlığı iyi prognoz göstergesi olması açısından önemlidir⁽³⁾.

KKA 2019 yılı güncellemesine kadar yalnızca komplet yaralanmalar için kullanılırken, yeni güncelleme ile tüm yaralanma tipleri için kullanılması önerilmiştir ⁽³⁾.

Omurilik yaralanmalarında ISNCSCI dokümantasyonunun sıklığını, tamamlanmasını ve doğruluğunu etkileyen faktörlerin incelendiği, 50 klinisyenin dokümantasyonunun incelendiği bir çalışmada değerlendirilen ISNCSCI grafik bileşenlerinin toplam tamamlanma ve doğruluk oranları sırasıyla %39 ve %78.1 olarak bulunmuştur. Ayrıca kıdemli klinisyenlerin form doldurma konusunda daha ilgili olduğu, kıdemli klinisyenlerin form doldururken daha isabetli olduğu bildirilmiştir ⁽²¹⁾.

Nörolojik değerlendirmenin dışında omurilik yaralanmalarında fonksiyonel durumun belirlenmesi için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği, Modifiye Barthel indeksi, Spinal Kord Bağımsızlık Ölçeği, Kuadripleji Fonksiyonel İndeksi, Spinal Kord Yaralanması için Yürüme İndeksi, Spinal Kord Yaralanması Fonksiyonel Ambulasyon Envanteri gibi ölçekler vardır ^(1, 5, 7, 13). Ayrıca omurilik yaralanmalı hastada ağrı değerlendirmesinde Assessment of Spinal Cord Injury Basic Pain Data Set, Çok Boyutlu Ağrı Envanteri, DN4 (Douleur Neuropathique DN4) gibi ölçekler kullanılabilir ^(15, 18, 24).

Omurilik yaralanmalarının klinik takibinde uluslararası standart sınıflamaların kullanımı hâlen yaygınlaştırılmaya gereksinim duymaktadır.

Çıkar çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Makalenin hazırlanmasında finansal destek alınmamıştır.

Conflict of interest: There is no conflict of interest among the conflict of interest authors.

Funding: No support was received in the preparation of the article.

KAYNAKLAR

1. Alaca R. Omurilik Yaralanmasında Rehabilitasyon. In: Beyzaova M, Kutsal YG, eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-2. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2016: 2920
2. Armstrong AJ, Clark JM, Ho DT, Payne CJ, Nolan S, Goodes LM, et al. Achieving assessor accuracy on the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Spinal Cord* 2017; 55: 994-1001. <https://doi.org/10.1038/sc.2017.67>
3. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)-What's new? *Spinal Cord* 2019; 57: 815-817. <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0350-9>
4. Brown PJ, Marino RJ, Herbison GJ, Ditunno JF Jr. The 72-hour examination as a predictor of recovery in motor complete quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1991 72(8): 546-548.
5. Catz A, Itzkovich M, Agranov, Ring H, Tamir A. SCIM- spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1997; 35(12): 850-856. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100504>
6. Cohen ME, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Maynard FM Jr. A test of the 1992 international standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. *Spinal cord* 1998; 36: 554-560. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100602>
7. Ditunno JF, Barbeau H, Dobkin BH, Elashoff R, Harkema S, Marino RJ, et al. Validity of the walking scale for spinal cord injury and other domains of function in a multicenter clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2007; 21(6):539-50. <https://doi.org/10.1177/1545968307301880>
8. Ditunno JF. Outcome measures: evolution in clinical trials of neurological-functional recovery in spinal cord injury. *Spinal cord* 2010; 48:674-684. <https://doi.org/10.1038/sc.2009.198>
9. Donovan WH, Brown DJ, Ditunno JF, Dollfus P, Frankel HL. Neurological issues. *Spinal Cord* 1997; 35: 275-281. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100449>
10. Engin O, El Ö. Spinal kord yaralanmalı hastanın değerlendirilmesi. *TOTBİD Dergisi* 2018; 17:545-553. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2018.71>
11. Erhan B. Medulla spinalis yaralanmalarında nörolojik muayene. *Türk Fizik Ted Rehabil Derg* 2002; 48(6):20-23.
12. Erhan B, Gündüz B. Omurilik Yaralanmalarında Klinik Muayene, Sınıflama ve Fonksiyonel Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics* 2015; 5(2): 43-50.
13. Gresham GE, Labi MLC, Dittmar SS, Hicks JT, Joyce SZ, Stehlik MAP. The quadriplegia index of function (QIF): Sensitivity and reliability demonstrated in a

- study of thirty quadriplegic patients. *Spinal Cord* 1986; 24(1): 38-44.
<https://doi.org/10.1038/sc.1986.7>
14. Gündüz B, Erhan B. Omurga-omurilik yaralanmalarında klinik ve muayene ve sınıflama. In: Hancı M, Erhan B, eds. *Omurga ve Omurilik Yaralanmaları*. İzmir: İntertıp 2013:207-220.
 15. Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: Can they be of use in individuals with spinal cord injury? *Pain* 2011; 152(4):772-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.019>
 16. Hancı M. A Glance at the History of Spinal Cord Injuries - Introduction to Script. *Turk J Phys Med Rehab* 2010; 56 Suppl 2: 57-58.
 17. Hancı M, Erhan B. Omurilik yaralanmalarında sınıflama. In: Zileli M, Özer AF eds. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. İzmir: İntertıp 2014: 885-893.
 18. Jensen MP, Widerström-Noga E, Richards JS, Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Cardenas DD. Reliability and validity of the international spinal cord injury basic pain data set items as self-report measures. *Spinal Cord* 2009; 48(3):230-238.
<https://doi.org/10.1038/sc.2009.112>
 19. Kirshblum S, Donovan WH. Neurologic assessment and classification of traumatic spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA eds. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 82-95.
 20. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med*. 2011;34(6):535-546.
<https://doi.org/10.1179/204577211X13207446293695>
 21. Osunronbi T, Sharma H. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury: factors influencing the frequency, completion and accuracy of documentation of neurology for patients with traumatic spinal cord injuries. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019; 29: 1639-1648.
<https://doi.org/10.1007/s00590-019-02502-7>
 22. Schuld C, Franz S, van Hedel HJA, Moosburger J, Maier D, Abel R. International standards for neurological classification of spinal cord injury: classification skills of clinicians versus computational algorithms. *Spinal Cord* 2015; 53: 324-331.
<https://doi.org/10.1038/sc.2014.221>
 23. Walden K, Belanger LM, Biering-Sorensen F, Burns SP, Echeverria E, Kirshblum S, et al. Development and validation of a computerized algorithm for International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). *Spinal Cord* 2016; 54: 197-203.
<https://doi.org/10.1038/sc.2015.137>
 24. Widerström-Noga EG, Cruz-Almeida Y, Martinez-Arizala A, Turk DC. Internal consistency, stability, and validity of the spinal cord injury version of the multidimensional pain inventory. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(4):516-523.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.12.036>
 25. https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2019/10/ASIA-ISCOS-Worksheet_10.2019_PRINT-Page-1-2.pdf



Omurilik Yaralanmalarında Medikal Tedavi

Medical Treatment in Spinal Cord Injury

Halil Can¹®, Eyüp Can Savrunlu²®, Serdar Kabataş²®

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Atf/Cite as: Can H, Savrunlu EC, Kabataş S. Omurilik Yaralanmalarında Medikal Tedavi. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):8-13.

Geliş tarihi / Received: 14.07.2020 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ÖZ

Omurilik yaralanmaları insanlarda sosyal ve psikolojik sorunlara yol açar, pahalı bakımlar ve tedaviler gerektirir. Son yıllarda çeşitli farmakolojik ajanlar akut omurilik yaralanmalarında test edilmiştir. Büyük ölçüde prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar, laboratuvaradaki başarılarının aksine belirgin nörolojik yararlılık göstermede başarısız olmuşlardır. Akut omurilik yaralanmalarında sekonder hasarı önlemek için etkili bir nöroprotektif farmakolojik ajan arayışı, temel bilimler ve aynı şekilde klinisyenler için öncelikli hedefler olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Omurilik yaralanmaları, metil prednizolon, hücre hasarı

ABSTRACT

Spinal cord injuries cause psychological in humans and require expensive care and treatments. In recent years, various pharmacological agents have been tested in acute spinal cord injuries. Prospective randomized controlled clinical trials on a large scale have failed to demonstrate significant neurological progression, in contrast to their success in the laboratory. The search for an effective neuroprotective pharmacological agent to prevent secondary damage in acute spinal cord injuries remains primary goals for basic sciences and clinicians.

Keywords: Spinal cord injury, methyl prednisolone, cell injury

Sorumlu yazar / Corresponding author: Eyüp Can Savrunlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul / esavrunlu@gmail.com / 0000-0001-9022-200X

ORCID:

H. Can 0000-0002-5699-4089, **S. Kabataş** 0000-0003-2691-6861



© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Akut omurilik yaralanmalarının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla klinik tedavi stratejileri ortaya çıkmıştır. Yaralanmadan sonra omurilikte oluşan yapısal hasar genel olarak primer ve sekonder hasar olarak sınıflandırılır. Yaralanma anında primer hücre ölümü söz konusu olur. Primer hücre ölümü; makaslama, laserasyon, distraksiyon ve kompresyon gibi doğrudan mekanik güçlerden dolayı oluşur ve ani hücre ölümü ile spinal kord da nöronal, glial ve vasküler yapıların bozulmasıyla sonuçlanır. Primer hasarın dakikaları içinde biyokimyasal olaylar kaskadı başlatılır. Bu durum günler veya haftalar içinde gecikmiş veya sekonder hücre ölümüne yol açar. Sekonder hücre hasarı; hipoksi, iskemi, ekstrasellüler ve intrasellüler iyon değişiklikleri, lipid peroksidasyonu, serbest radikal üretimi, ekzitotoksisite, ekasonoid üretimi, nötral proteazların aktivasyonu, prostoglandin üretimi, programlanmış hücre ölümü veya apoptozis gibi birçok karmaşık biyokimyasal olayları içerir⁽¹³⁾.

Sekonder hasarın birincil sorunu nekroz ve apoptozisdir. Glutamat gibi eksitator nörotransmitterler, nekroz gelişiminde önemli rol oynarlar ve patolojik koşullar altında eksitotoksisiteye neden olurlar. Apoptozis hücre protein ve enerji kullanan aktif bir süreçtir. Enzimatik reaksiyonlar ve makrofajlar yoluyla hücrelerin kendini sindirdiği programlanmış hücre ölümüdür. Kaspaz bağımlı sinyal yolları apoptozu indüklemeye önemli bir role sahiptir. Kaspazlar yani sistein proteazlar apoptozisin düzenlenmesinde önemlidir^(1, 5). Sonuç olarak, omurilik yaralanmasından günler veya haftalar sonra, başlangıçta kurtulan nöronal ve glial destek hücreleri ölür⁽¹³⁾.

Akut omurilik yaralanmaları için uygulanan medikal tedavilerin amacı başlangıçtaki yaralanmayı izleyen sekonder yaralanmanın derecesini azaltmaktır. Bu durum nöroprotektif tedaviler olarak adlandırılır. Akut omurilik yaralanmalarının

tedavisi için umut veren tedavi şekli, hücre nakli gibi hasarlanmış spinal kord dokusunu restore etmeyi amaçlayan rejenerasyon tedavileridir.

Günümüzde omurilik yaralanmalarının tedavisinde kullanılan ve kabul edilen farmakolojik ajanlar yaygın değildir fakat bazı klinik çalışmalar etkili bir farmakolojik ajan ortaya çıkarmak için yapılır⁽²¹⁾.

Tıbbi Destek

Hasarlanan spinal kord üzerine hipotansiyonun olumsuz etkileri saptanmıştır. Yaralanma sonrası hipotansiyonun önlenmesi ve agresif olarak kan basıncı hedeflerinin sürdürülmesi, nörolojik iyileşmeyi artırır ve mortaliteyi azaltır⁽¹⁵⁾. Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği, büyük ölçüde var olan retrospektif verilere dayanarak, yaralanma sonrası ilk 7 gün için hastaların ortalama arter basıncının 85-90 mmHg seviyelerinde tutulmasını önermiştir⁽¹¹⁾.

Cerrahi Zamanlama

Akut omurilik yaralanmalarında cerrahi zamanlama çalışması (STASCIS) prospektif, çok merkezli ve nonrandomize kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada, erken cerrahi (yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içerisinde) ve geç cerrahi (yaralanmadan sonraki 24. saat ve sonrasında) uygulanan 313 hasta kıyaslanmıştır. Erken cerrahinin 6 ayda daha iyi nörolojik iyileşme sağladığı ve geç cerrahi ile kıyaslandığında akut komplikasyonlarda artış olmadığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Sonuç olarak, cerrahi zamanlama üzerine yapılan birçok çalışma, erken cerrahi müdahalenin, güvenilir ve uygulanabilir olduğunu, klinik ve nörolojik sonuçları iyileştirdiğini, sağlık maliyetlerini düşürdüğünü ve travmadan sonraki spinal kord kompresyonunun neden olduğu sekonder hasarı azalttığını göstermiştir⁽¹⁹⁾.

Omurilik Yaralanması Olan Hastalarda Antikoagülan Kullanımı

Omurilik yaralanması olan hastalar, nörolojik disfonksiyon, immobilizasyon, intimal yaralanma ve hiperkoagülobiliteden dolayı derin ven trombozu (DVT) için artmış bir riske sahiptirler. DVT'ler yayılabilir, pulmoner sisteme embolize olarak pulmoner arterleri tıkaçabilirler ve yaşamı tehdit eden çok sayıda fizyolojik değişikliklere yol açabilirler ⁽¹⁷⁾. Antikoagülan kullanımı ile DVT'nin ve pulmoner embolinin önlenmesi bu yüksek riskli hasta grubunda kritik bir öneme sahiptir. Aynı zamanda profilaktik antikoagülan kullanımı, semptomatik hematoma oluşumu, spinal kord kontüzyonunun büyümesi, nörolojik defisitlerin kötüleşmesi ve mortaliteyi de içeren önemli riskler ile ilişkilidir.

Tromboembolik olayların önlenmesi ve tedavisi için bazı rehberler geliştirilmiştir. Bunlardan biri, Amerikalı Paralizili Gaziler tarafından geliştirilmiş ve önerilmiştir: 1) Mekanik kompresyon araçlarının erken kullanımı, 2) Primer hemostazdan önce düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı, 3) İntrakranial kanamalı, spinal hematoma ve hemotorakslı hastalarda antikoagülan kullanılmaması, 4) 72 saatten fazla sürmesi beklenen aktif kanamalı hastalarda antikoagülan kullanılmaması ⁽⁸⁾.

Antikoagülan stratejileri üzerine var olan rehberlerin oldukça yoğun olmasına rağmen, profilaksinin tipi ve zamanlaması hâlâ tartışmalıdır.

Nöroprotektif Tedaviler

Akut omurilik yaralanmalarının tedavisi için kesin yönetim şekilleri, metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin kullanımı, cerrahi müdahalenin uygun zamanlaması, antikoagülan profilaksinin kullanımı ve zamanlaması gibi konular hâlâ tartışmalıdır.

Metilprednizolon

Metil prednizolon (MP), güçlü antiinflamatuvar

etkilerinden dolayı omurilik yaralanmalarında ve beyin ödeminde uzun zamandır geniş çapta kullanılan sentetik bir glukokortikostreoiddir. MP spinal kordun nöroflaman proteinlerinin kaybını önler, nöronal eksitabiliteyi ve impuls iletimini kolaylaştırır, kan akımını iyileştirir, Na-K ATPase aktivitesini artırır, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve iskimi bağımlı doku hasarını önleyerek spinal kord yapısını korur ⁽⁸⁾.

MP'nin yaygın kullanımı için NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Studies) I, II ve III olarak adlandırılan üç büyük ölçekli, prospektif randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. NASCIS I'de, 48 saat içinde akut omurilik yaralanmalı hastalarda başlatılan 100 ve 1.000 mg'lık dozların 10 günlük kullanımının etkileri değerlendirilmiştir ⁽²⁾. İki doz arasında motor ve duysal iyileşmeler açısından bir fark bulunmamıştır. Hayvan deneylerinin bir sonucu olarak, 1.000 mg'lık bir dozun etkili bir nöroproteksiyon için gerekli olan dozun çok altında olduğu ve 30-40 mg'lık bir başlangıç dozundan sonra intravenöz tedavi dozunun devam etmesinin daha uygun olduğu gösterilmiştir ⁽²²⁾.

Bracken ve ark. tarafından yapılan NASCIS II çalışmasında, yaralanmanın ilk 8 saati içinde başlatılan ve daha sonra MP'nin 24 saatlik infüzyonunu alan hastalarda nörolojik fonksiyonlarda önemli iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, MP 30 mg/kg'lık başlangıç dozundan sonra, 23 saat boyunca saat başına 5.4 mg/kg olarak verilmiştir ⁽³⁾. Dört yüz seksen yedi hasta değerlendirilmiş ve yaralanma sonrası ilk 8 saat içerisinde MP verildiğinde istatistiksel olarak anlamlı motor ve duysal iyileşme olduğu bildirilmiştir. Daha sonra NASCIS II çalışmasının yoğun eleştiriler alması üzerine trilazad mezilat'ın etkinliğini değerlendirmek ve farklı zaman aralıklarında MP tedavisi ile karşılaştırmak için NASCIS III çalışması yapılmıştır ⁽⁴⁾. Trilazad mezilat membran stabilize edici bir farmakolojik ajan olarak geliştirilmiştir ⁽¹³⁾. Bu çalışmada, anti-

oksidan özelliklerinden dolayı steroid kullanımının çeşitli komplikasyonlarından kaçınılması amaçlanmıştır. MP travmadan sonra 499 hastanın tümüne ilk 8 saat içinde bolus şeklinde 30 mg/kg verilmiş ve daha sonra 24 veya 48 saat boyunca MP infüzyonu veya 48 saat trilizad mezilad rastgele uygulanmıştır. Tedavi seçeneklerinin tümünde motor ve duysal iyileşme ilk 3 saat sonra benzer olarak bulunmuştur. Bu hastalarda, MP'nin 24 saatlik infüzyonunun yeterli olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, MP travmadan sonra 3-8 saat arasında başlanıldığında ve 48 saate uzayan infüzyonlar verildiğinde daha yararlı olduğu ileri sürülmüştür ⁽³⁾.

Birçok araştırmacı, NASCIS II ve III denemelerinin analizlerini yayınlamıştır. Özellikle 48 saat içinde NASCIS III uygulanmasının, nörolojik iyileşmede minimal etkinliği olduğu, yara yeri infeksiyon oranında artış olduğu, pulmoner emboli, ciddi pnömoni, sepsis ve hatta solunum komplikasyonlarından dolayı sekonder ölümlerin arttığı bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

2013'te AANS/CNS tarafından sunulan rehberde benzer kanıtlara dayanmasına rağmen, MP kullanımı için farklı önerilerde bulunulmuştur ⁽¹⁴⁾. Birtakım nedenlerden dolayı bu tedaviye karşı seviye I öneriler geliştirilmiştir: 1) MP'nin omurilik yaralanmasındaki uygulanması FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır. 2) MP'nin klinik yararlarını destekleyen sınıf I ve II bulguları yoktur. 3) Yüksek doz steroidlerin ölümü de içeren sınıf I, II ve III bulguları vardır. Sonuç olarak, bu rehber 2002 ve 2013 kılavuzları arasındaki açığı kapatmayı amaçlamıştır. MP'nin 24 saate karşı 48 saatlik verilmesi, yaralanmadan 8 saat sonra verilmesine karşın ilk 8 saat içinde verilmesi önerilmiştir.

GM-1 Gangliozid

Omurilik yaralanmaları için klinik deneyler yoluyla resmi olarak belirlenmiş olan diğer bile-

şik GM-1 ganglioziddir. Memelilerde santral sinir sistemi (SSS) hücre membranlarında bulunan bir bileşiktir ve antioksidant aktivitesinin yanı sıra nöritik filizlenmeyi teşvik etmek, sinir büyüme faktörlerinin etkisini artırmak ve apoptozisi önlemek gibi etkilere sahiptir ⁽¹³⁾.

Omurilik yaralanmalı hastalarda iyileşme için başlangıç sonuçları, plasebo alan kişiler ile kıyaslandığında, ilacı alan kişilerde umut verici olmuş fakat daha geniş çok merkezli çalışmalarda uzun süreli takipler ile bu sonuçlar elde edilememiştir ⁽¹⁰⁾.

Riluzole

Riluzole FDA tarafından onaylanan bir sodyum kanal blokeridir ve ALS (amyotrofik lateral sklerozis) tedavisinde, nöroprotektif etkilere sahip olduğu ve motor nöron dejenerasyonunu azaltarak yaşamda kalma süresini uzattığı belirtilmiştir. Riluzole, presnaptik seviyede glutamat atılımını inhibe eder ve sinapslardan glutamat transferini düzenler. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek, kanil siklaz kaskadını inhibe eder ve hücre ölümünden sonra salgılanan glutamik asidin eksitotoksik etkilerinden hücreyi korur ⁽⁵⁾. Riluzol'un hayvan modellerinde spinal kordun klip kompresyonundan sonra, nöroprotektif etkilere sahip olduğu, gri ve beyaz cevherde hasarı azalttığı gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

Minosiklin

Kimyasal olarak modifiye edilmiş bir tetrasiklin formu olan minosiklinin hayvan omurilik yaralanması modellerinde nöroprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Akne gibi diğer klinik durumlarda kullanılması, insanlarda kullanımı için elverişli bir güvenliğe sahip olabileceğini gösterir. Randomize plasebo kontrolü Faz II denemelerinde, minosiklinin omurilik yaralanmalarında, motor iyileşmeye doğru bir eğilim oluşturduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

Hayvan hasar modellerinde temel fibroblast büyüme faktörü enjeksiyonunun, muhtemelen glutamat bağımlı eksitotoksisiteyi azaltarak fonksiyonel ve solunum parametrelerini azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Bu molekülün rekombinant bir versiyonu insanlarda Faz I-II denemelerinde kullanılmıştır.

Nimodipin

Nimodipin bir kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyum kanal blokerlerinin mikrovasküler dolaşımın düzenlemesi ile posttravmatik spinal kord kan akımını iyileştirdiği belirtilmiştir. İnsanlar da omurilik yaralanması denemesi 1996'da Fransa da yapılmıştır ⁽¹⁶⁾. Deneme 100 hastada 4 tedavi grubunda yapılmıştır: nimodipin, MP (NASCIS II protokolü), her iki ajan ve plasebo. Plaseboya göre teröpatik etkinliği hiçbir hasta grubunda gösterilememiştir.

Opioid Reseptör Antagonistleri

Omurilik yaralanmasından sonra endojen bir opioid olan dinorfin A salınımı olur ve nörotoksik etkiler meydana gelir. Naloksan nonspesifik bir opioid resptör anatagonistidir. Omurilik yaralanmasının hayvan modellerinde naloksan uygulanması, fonksiyonel ve nörofizyolojik iyileşmeye yol açar. Ayrıca spinal şoku tersine çevirir ve spinal kord kan akımını iyileştirir ⁽²⁰⁾. NASCIS II'de naloksan ile ilgili çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlarda üç tedavi grubundan hiçbirinde, plaseboya göre önemli nöroprotektif yarar gösterilememiştir ⁽²⁾.

Yıllardır birçok araştırmacı akut omurilik yaralanmalarında nörolojik fonksiyonları iyileştirmek için uygun bir yöntem bulmaya çalışmış, fakat spinal kordun rejenerasyonu henüz insanlarda gösterilememiştir. Farmakolojik ve cerrahi yaklaşımlarda büyük gelişmelere rağmen, omurilik yaralanmaları kompleks medikal sorunlar olmaya devam etmektedir.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Makalemiz derleme çalışması olup, klinik çalışma olmadığı için hasta onamı alınmamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

Informed Consent: Our article is a review study and patient consent was not obtained since there is no clinical study.

KAYNAKLAR

1. Aydoseli A, Can H, Aras Y, Sabancı PA, Akçakaya MO, Ünal ÖF. Memantine and Q-VD-Oph Treatments in Experimental Spinal Cord Injury: Combined Inhibition of Necrosis and Apoptosis. *Turk Neurosurg.* 2016; 26(5):783-9. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.12999-14.1>
2. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251: 45-52. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340250025015>
3. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005173222001>
4. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study.* *JAMA* 1997; 277: 1597-1604. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540440031029>
5. Can H, Aydoseli A, Gömleksiz C, Göker B, Altunrende ME, Dolgun M, et al. Combined and individual use of pancaspase inhibitor Q-VD-Oph and NMDA receptor antagonist riluzole in experimental spinal cord injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(6):452-458. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.09694>
6. Casha S, Zygun D, McGowan M, Bains I, Yong VW, Hurlbert RJ. Results of a phase II placebo-controlled

- randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain* 2012; 135:1224-36.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws072>
7. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson J, Singh A, W Cadotte D, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS ONE* 2012; 7: e32037.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032037>
 8. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017 Sep;7(3 Suppl):84S-94S.
<https://doi.org/10.1177/2192568217703387>
 9. Festoff BW, Ameenuddin S, Arnold PM, Wong A, Santacruz KS, Citron BA. Minocycline neuroprotects, reduces microgliosis, and inhibits caspase protease expression early after spinal cord injury. *J Neurochem* 2006; 97:1314-26.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03799.x>
 10. Geisler FH, Coleman WP, Grieve G, Poonian D. The Sygen multicentre acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26:87-98.
<https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00015>
 11. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, Oyesiku NM, Przybylski GJ, Resnick DK, et al. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002; 50: S58-62.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200203001-00012>
 12. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
<https://doi.org/10.3171/spi.2000.93.1.0001>
 13. Hurlbert RJ. Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 May; 15;31: 16-21.
<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000218264.37914.2c>
 14. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013; 72(suppl 2):93-105.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827765c6>
 15. Levi L, Wolf A, Belzber H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery*. 1993 Dec; 33(6):1007-16.
<https://doi.org/10.1227/00006123-199312000-00008>
 16. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmieras F, Wiart L, Sztark F, Lassie P, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 114-122.
[https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(98\)80058-0](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(98)80058-0)
 17. Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JA, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L, et al. Venous thromboembolism after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90: 232-245.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.09.557>
 18. Teng YD, Mocchiatti I, Taveira-DaSilva AM, Gillis RA, Wrathall JR. Basic fibroblast growth factor increases long-term survival of spinal motor neurons and improves respiratory function after experimental spinal cord injury. *J Neurosci* 1999; 19:7037-47.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-16-07037.1999>
 19. Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ*. 2013 Apr 2; 185(6):485-92.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.121206>
 20. Winkler T, Sharma HS, Stålberg E, Olsson Y. Naloxone reduces alterations in evoked potentials and edema in trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60: 511-515.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9334-1_140
 21. Yılmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthop*. 2015 Jan 18;6(1):42-55.
<https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.42>
 22. Young W, DeCrescito V, Flamm ES, Blight AR, Gruner JA. Pharmacological therapy of acute spinal cord injury: studies of high dose methylprednisolone and naloxone. *Clin Neurosurg* 1988; 34: 675-697.



Glioblastomlarda Multimodal Tedavi

Multimodal treatment in Glioblastomas

Ercan Çetin[®], Serdar Kabataş[®]

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Atıf/Cite as: Çetin E, Kabataş S. Glioblastomlarda multimodal tedavi. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):14-25.

Geliş tarihi / Received: 07.12.2019 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ÖZ

Glioblastom en sık görülen primer beyin tümörüdür. Agresif cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulamalarına rağmen ortalama sürvi 14-16 aydır ve 5 yıllık sürvi yalnızca %2'dir. Bu kötü prognoz yeni tedavi modaliteleri geliştirilmesini gerektirmiştir. Elektrik alan tedavisi, moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaçlar, antiangiyojenik moleküller, immün kontrol noktası inhibitörleri, tümör aşılı, kimerik antijen reseptör-T hücreleri, viral onkolitikler ve mezenkimal kök hücre vektörleri hâlen geliştirilmekte olan modalitelerden bazılarıdır.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma, EAT, elektrik alan tedavisi, viral onkoliz, immün kontrol noktası inhibitörleri, KAR-T, mezenkimal kök hücreler

ABSTRACT

Glioblastomas are the most common primary brain tumors. Despite aggressive resection, radiotherapy and concomitant chemotherapy overall survival is 14-16 months, and 5 year survival rate is only 2%. The poor prognosis required development of new treatment modalities. Tumor Treating Fields, molecularly targetted drugs, antiangiogenic molecules, immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, Chimeric Antigen Receptor-T cell, viral therapy and oncolytic viruse and mesenchymal stem cell vectors are some of the modalities that are currently being developed.

Keywords: Glioblastoma, TTF, tumor treating fields, viral oncolysis, immune check point inhibitors, CAR-T, mesenchymal stem cells

Sorumlu yazar / Corresponding author: Ercan Çetin, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi / drercancetin@gmail.com / 0000-0001-8196-8221

ORCID:
S. Kabataş 0000-0003-2691-6861

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Glioblastom (GBM) erişkin çağda en sık görülen primer beyin tümörüdür. Tanı sonrası agresif multimodal tedavi girişimlerine (cerrahi, radyoterapi [RT] ve kemoterapi [KT]) rağmen, median sürvi 14-16 ay, tümör progresyonu sonrası ise 6-8 aydır. Beş yıllık sürvi oranı yalnızca %2-4'tür. ⁽¹⁾ Bu durum, hasta sonuçlarını daha iyi hâle getirecek farklı tedavi modalitesi arayışlarını gerektirmiştir. ⁽²⁾ Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, primer veya rekürren GBM olgularında temozolamid (TMZ) kadar etkinlik gösterebilen başka hiçbir moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaç, antikor veya küçük molekül inhibitörü saptanmamıştır. Bu makalede, yeni kullanıma giren veya henüz geliştirilmekte olan farklı tedavi modaliteleri hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Kısaltmalar

CAR-T: Chimerik Antigene Receptor-T Cell Kimerik Antijen Reseptör- T hücresi
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4
DH: Dentritik Hücre
EGFRvIII: tip 3 epidermal growth faktör reseptör mutasyonu
Gp-100: Glikoprotein 100
HSPPC: Heat Shock Protein Peptide Complex-96- Isı şoku protein peptid kompleksi-96
Her2/neu: Human epidermal büyüme faktör reseptör 2
IDH: izositrat dehidrojenaz
IDO: indolamin deoksijenaz
IL-2Ra2: interlökin-2-reseptör alfa zincir-2
MHC: Major histocompatibility complex-Majör doku uyumluluk kompleksi
PD-1: Programmed cell death-1, programlanmış hücre ölümü-1
TCR: T cell receptor- T hücre reseptörü
Tim-3: T hücresi immüoglobulin domain ve musin domain-3
Trp-2: Tyrosinase-related Protein 2: tirozinaz

ile ilişkili protein 2

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

GBM'de Stupp Protokolü ve Temozolomid

Erişkin yaşta (<65 yaş) yeni tanı konulmuş GBM olgularında şu anki güncel standart tedavi protokolü Stupp protokolüdür: Maksimum güvenli tümör rezeksiyonu, ardından radyoterapi (30 fraksiyona bölünmüş 60 Gy RT uygulaması, 6 hafta boyunca haftada 5'er kez 2 Gy uygulanması) ile birlikte adjuvan kemoterapi (günlük oral TMZ 75mg/m²); tedavisiz 4 hafta sonrası post-radyoterapi adjuvan KT olarak 6 kez siklik TMZ uygulaması (28 günlük siklüslerin 5'inde 150-200 mg TMZ/m²).

Temozolomid, alkilleyici bir ajan olup, hücrede DNA'nın pürin bazlarına afinite gösterir. TMZ, DNA'daki Guanin'i metiller, yani O6-guanini O6-metilguanin (O6-MeG) hâline getirir. Normal şartlarda metillenmiş olan guanini tamir edecek *O6-metilguanin DNA metiltransferazdır (MGMT)* isimli bir enzim bulunmaktadır. Ancak, bu enzimin transkripsiyonunu sağlayacak DNA promoter bölgesi de metillenmiş ise bu enzim eksprese olamayacak veya çok düşük oranda eksprese olacaktır. MGMT enziminin yetersizliğinde DNA'daki metillenmiş guanin (O6-MeG) hatalı bir şekilde, sitozin yerine timin ile eşleşir. Bu hatalı eşleşmeler DNA tamir mekanizmaları tarafından tamir edilemezse hücre siklüsü durur ve hücre apoptoza gider. ⁽³⁾

Stupp protokolünün etkinliğini gösteren ve bir mihenk taşı çalışma olan faz III çalışma, European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada Trials Group (EORTC/NCIC) tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada, RT+TMZ (n=287) grubunda ortalama sürvi 14.6 ay, yalnızca RT alan grupta(n=286) 12.6 ay olmuştur MGMT-metilasyonlu alt grupta sürvi en yüksek olup, 23.4'e karşı 15.3 ay; MGMT metilasyonu olmayan grupta ise 12.6'ya karşı 11.8 ay olarak

bulunmuştur. Bu sonuçlar TMZ'in etkinliğini göstermenin yanı sıra MGMT enziminin promoter bölgesinin metilasyonunun TMZ'in etkinliğini değiştirebilen bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma sonrası Stupp protokolü yeni tanı almış GBM'ler için standart tedavi hâline gelmiştir. ⁽¹⁾

Temozolamid iyi tolere edilen bir kemoterapötiktir. Buna rağmen, TMZ kullanımı ile bulantı sık görülür ve ondansetron (*Zofran*) gibi ajanların profilaktik kullanımını gerektirebilir. EORT/NCIC çalışmasında hastaların %7'sinde hematolojik toksisiteye rastlanmıştır. En sık görülen nonhematolojik toksisite yorgunluktur. Kemoradyoterapi alan hastaların %33'ünde yorgunluk/hâlsizlik görülmekte iken, yalnızca radyoterapi alanlarda bu oran %26'da kalmıştır. TMZ'e bağlı lenfopeni gelişebilir ve bu da *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine neden olabileceğinden *pneumocystis* profilaksisi için trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir. ⁽⁴⁾

Elektrik Alan Tedavisi (EAT, *ing* Tumor Treating Fields)

Elektrik alan tedavisi son yıllarda GBM tedavisinde 4. modalite olarak ortaya çıkmıştır. "EF-11" ve 2015 yılında yapılan "EF-14" adlı faz III çalışmalar sonrası etkinliği gösterilerek Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımı onaylanmıştır. EAT, radyokemoterapi ile birlikte kombine olarak uygulanmaktadır. Özet olarak çalışma prensibi, yarattığı elektrik alanı sayesinde bazı kilit mitotik proteinlere etki ederek mitozu engellemesidir.

EAT kavramı ilk defa İsrail Teknoloji Enstitüsü'nde Palti ve ark.'nın tümör hücrelerindeki mitotik aktivitenin alternatif akım uygulanarak durdurulabildiğini göstermeleriyle ortaya çıkmıştır. Palti ve ark. 11 farklı tümör tipinde mitotik iğlerin (spindle) alternatif akım uygulanarak bozulduğunu göstermişlerdir. ⁽⁵⁾ EAT,

metafaz aşamasında hücrenin tubulinlerin polimerizasyonunu bozarak hücre bölünmesini engellemektedir. Tubulinler hücredeki en polar moleküllerdendir. Mitozun gerçekleşmesi mikrotübüllerin düzgün hizalanmasına bağlıdır. Elektrik akımına maruz bırakıldıklarında tubulinlerin hizalanması bozulur. Elektrik akımı yönünde dizilmeye zorlanırlar, polimerize olmadıkları için mikrotübülleri meydana getiremezler. Bu durumda, tubulin polimerizasyonu ve depolimerizasyonu arasındaki denge depolimerizasyonu lehine değişir ve mikrotübüller yıkılır. ^(6,7) EAT orta derece frekans (200kHz) ve düşük şiddette (1-3 V/cm) dokularda ısınmaya yol açmadan ve istenmeyen hücre depolarizasyonuna neden olmadan etkisini göstermektedir. EAT tubulinler dışında metafaz ve anafaz safhalarında görevli başka polar moleküllere de tesir ederek etki göstermektedir.

EAT ile ilgili ilk klinik çalışma 2004-2007 yılları arasında yapılmıştır. Nüks GBM'i olan 10 hastada ortalama sürvi 14.4 ay, 1 yıllık sürvi oranı %67,5 olmuştur. İki hastada radyolojik nüks olmaksızın 87 ve 84 aylık sürvi gösterilmiştir. ⁽⁸⁾ Bu çalışmanın ardından nüks GBM'lerde yapılan "EF-11" (faz III) ve yeni tanı konmuş GBM'lerde yapılan "EF-14" (faz III) çalışmaları ile Optune test edilmiştir. 2015 yılında sonuçlandırılan EF-14 çalışmasında, yaş ortalaması 56 olan yeni tanı konulmuş 700 GBM hastası Stupp protokolü tedavisi sonrası "EAT+TMZ" ve "yalnızca TMZ" grupları olarak 2:1 randomize edilmiştir. Hastaların tanı almalarından bu çalışmada randomize edilmelerine kadar geçen süre ortalama 3.8 aydır. Çalışmanın devamında "EAT+TMZ" grubunda 2. yıl sağ kalım oranı %43; 3. yıl %26; 5. yılda %13 iken, yalnızca TMZ alan grupta sırasıyla %31, %16 ve %5 olmuştur. Tedavi amacına yönelik (*ing* intent-to-treat) popülasyonda ortalama sürvi EAT-TMZ kolunda 19.6 ay, TMZ monoterapi kolunda 16.6 ay iken, (HR 0.75; log-rank p=0.034) per-protokol (*ing* per-protocol) popülasyonda 20,5

aya karşı 15,5 olmuştur (HR 0.67; log-rank p = 0.0072). İlginç bir detay olarak, çalışmayı denetleyen bağımsız komite EAT+TMZ'in etkinliğinin belirgin bir şekilde erken sonuçlara yansımaları üzerine çalışmanın erken sonlandırılarak "yalnızca TMZ" grubundaki hastaların da EAT'nden yararlanabilmesi konusunda öneride bulunmuştur. EAT ile sistemik toksisite görülmemiş olmakla birlikte, hastaların %43'ünün kafa cildinde hafif-orta dereceli iritasyon meydana gelmiştir. (9)

FDA tarafından onaylanmış olan EAT, "Optune-NovoTTF-100A" markası olarak tescillenmiş olup, sistem, kafa cildi üzerine yapıştırılan 2 çift enerji aktarıcı ped ve sırt çantası olarak taşınabilen akım jeneratöründen oluşmaktadır. Pedler cilde yapıştırılarak farklı eksenlerde elektrik akımı oluştururlar. Enerji aktarıcılarının kafa cildi ile iyi temas kurabilmesi için saçın çok iyi tıraş edilmiş olması gerekir. Hasta taşınabilir bu cihaz ile günlük işlerini sürdürebilir.

Sonuç olarak, EAT, 22 yaşın üzerinde supratentorial GBM tanısı almış hastalarda maksimum cerrahi rezeksiyon ve standart radyokemoterapi uygulamaları (Stupp protokolü) sonrası temozolamid ile kombine edilerek kullanılabilir.

Moleküler Olarak Hedeflendirilmiş İlaçlardan henüz umut yok

Temazolomidin ve radyoterapinin glioblastomlar için selektif bir tedavi modalite olmamaları ve normal dokularda kollateral hasara neden olarak myelosupresyona ve fırsatçı infeksiyonlara neden olmaları yalnızca GBM dokusuna özgü daha spesifik hedef moleküllerin araştırılmasının yolunu açmıştır. 2005 ile 2015 arasında 190 faz II ve 25 faz III çalışma başlatılmıştır. Toplamda 100 farklı ajan (67 küçük molekül, 32 biyolojik ajan, sınıflanamayan 1 madde) test edilmiştir. (10) Sistemik gözden geçirmeler ve meta-analizler moleküler olarak hedeflendirilmiş ilaçların RT veya standart tedaviye eklen-

mesinin ortalama sürvi üzerine herhangi olumlu bir etkisinin olmadığı gibi ağır yan etkileri artırdığını göstermiştir. (11)

Yakın zamanda yürütülmekte olan ve birkaç biyomarkerin aynı anda sınımlanabilmesini ve diğer çalışmalardaki başarı/başarısızlık ve hedef nokta belirsizliklerini ortadan kaldırmak üzere dizayn edilmiş INSIGHt çalışmasından söz etmek gerekir. Yeni tanı konulmuş ve MGMT promoter metilasyonu olmayan GBM'lerin alındığı çok kollu faz 2 çalışmasında 3 deneysel kol söz konusudur: neratinib (EGFR, HER2 ve HER4 inhibitörü), abemaciclib (CDK4/6 inhibitörü) ve CC-115 (TORC1/2 and DNA-PK inhibitor) (12) Bu çalışma hâlen devam ediyor. ChemoID adı verilen ve kanser kök hücrelerinin ilaca yanıt değerlendirmesine göre yani kemosenesitivitesine göre kişiselleştirilmiş kanser tedavisi ile standart tedaviyi randomize ederek karşılaştıran çalışmadan da -her ne kadar kişiselleştirilmiş tedavi sözü akla yatkın gelse de- henüz olumlu sonuç alınmamıştır. (13)

Antianjiyojenik Moleküler Hedefler

GBM'in vasküler bir tümör olmasından hareket ederek vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan monoklonal antikor bevacizumabın etkinliğini araştıran RTOG 0825 ve AVAglio isimli faz III çalışmalarda ortalama sürvinin uzamadığı görülmüştür. (14) Antianjiyojenik 7 farklı molekülün çalışıldığı 14 ayrı çalışmanın meta-analizinde konvansiyonel tedaviye ek olarak veya tek başına kullanımda sürvinin artmadığı ortaya konulmuştur. (15) Oldukça maliyetli olan bevacizumab'ın anti-tümöral etkisi nüks GBM olgularında bile belirsizdir. (16) Randomize kontrollü bir faz II çalışmasında (TAVAREC çalışması, n=155), 1p/19q ko-delesyonu bulunmayan ilk nüks gliomlarda TMZ tedavisine bevacizumab eklenmesinin ortalama sürvi üzerine etkisi bulunmadığı görülmüştür. (17)

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bilindiği üzere immünoterapi immün sistemin aktive veya pasifize edilmesi suretiyle hastalıkların önlenmesidir. Kanser immünoterapisinde immün sistem stimüle edilerek kanser hücreleri yok edilmeye çalışılır. İmmün kontrol noktaları immün sistemin çalışmasını düzenler. İmmün sistemin kendinden olana tolerans gösterip saldırmamasını immün kontrol noktaları sağlar. Otoimmün hastalıkların oluşmasını engelleyen immün kontrol noktalarıdır. Ancak, kanser hücreleri de bu koruyucu mekanizmaları işleterek ve salgıladıkları çeşitli inhibitör moleküller ile kendilerini immün sistemden korurlar. Bu noktada -teorik olarak- immün kontrol nokta inhibitörleri devreye girer. İmmün kontrol nokta moleküllerine hedeflendirilmiş moleküller immünsistemin “durdurulmasını” önleyerek immün yanıtın yeniden kanser hücrelerine doğru yöneltilmesini sağlayabilir. Bu konudaki ilk jenerasyon antikolarının hedefleri immün sistemden kaçış moleküllerinin en bilinenleridir (CTLA-4, PD-1, PD-L1 ve PD-L2). İkinci ve üçüncü kuşak immün kontrol nokta inhibitörleri ise başka immün yollar üzerinden etkilerini gösterirler. ⁽¹⁸⁾

CTLA-4 normalde T hücrelerinden eksprese olan bir moleküldür. Antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki CD80 ve CD86 ligandlarıyla etkileştiğinde ile T hücre yollarının inhibisyonuna neden olur. Glioblastom olgularında CD4+ ve CD8+ hücrelerindeki CTLA-4 ekspresyonu miktarı arttıkça hasta sonuçlarının kötüleştiği bildirilmiştir. ⁽¹⁹⁾

PD-1 ve antijen sunan hücre üzerinde bulunan ligandı PD-L1 en önemli immünsüpresör molekülleridir. Etkileştiklerinde T-hücre aktivasyonu suprese olur ve sitotoksik etkileri azalır. İki PD-1 antikoru (Nivolumab ve Pembrolizumab) ile iki PD-L1 antikoru (Atezolizumab ve Avelumab) lisans verilerek çeşitli çalışmalara dâhil edilmişlerdir. ⁽²⁰⁾ Gliom hücrelerinde de PD-L1 ekspresyonu bulunmuştur ancak gliom

yüzeyindeki PD-1/PD-L1 ekspresyonlarının klinik ve fonksiyonel yönü henüz bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, sürvi ile PD-1 ekspresyonu arasında bir ilişki kurulamazken ⁽²¹⁾, bir başka çalışmada, PD-L1 boyanma ve PD-1/PD-L1 ekspresyonu sürvide kısalma ile ilişkilendirilmiştir. ⁽²²⁾ Bir diğer ilginç bulgu ise, PD-1 ekspresyonu ile tümörün Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grade arasında ilişki olmasıdır. WHO grade IV tümörlerin içinde de IDH1/2 wildtype grupta da IDH1/2 mutasyonlu gruba göre daha yüksek seviyede bulunmuştur. ⁽²¹⁾ Genel olarak PD-1 ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, bu molekülün etkisinin kohort çalışmalara araştırılması gereklidir.

Tim-3 (T hücresi immünooglobulin domain ve musin domain-3) ve IDO (indolamin deoksijenaz) da negatif prognostik indikatörlerdendir. Tim-3 T hücreler üzerine süpresyon etkisi gösterirken, IDO, Natural Killer fonksiyonu ve T hücre aktivasyonu üzerinden süpresyon yapar. IDO'nun Epacadostat veya Indoximod ile hedeflenmesi in-vivo modellerde başarılı bir strateji olmuştur. ⁽²³⁾

Primer ve nüks glioblastomlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkisini araştıran pek çok çalışma yürütülmektedir.

CTLA-4 bloğu ile bir çalışmada, %80 popülasyonda sağkalım uzaması sağlanırken, diğer iki çalışmada, uzun sürvi oranı %45 ve 20 olmuştur. ^(24,25) PD-1 bloğu bir çalışmada, %56 uzun sürvi sağlarken, diğer bir çalışmada, radyoterapi ile ilişkilendirilmedikçe etki ortaya koyamamıştır. ^(26,27) Fare çalışmalarında, PD-1 ve/veya TIM-3 bloğunun radyoterapi ile kombine edildiğinde güçlü bir antitümöral etki meydana geldiği ve %100 uzun sürvi ortaya çıktığı gösterilmiştir. ^(27,28) Son olarak bütün immün kontrol noktalarını (CTLA-4/PD-L1/IDO) bloke etmenin tedavi edilen farelerde %100 sürvi sağladığı gösterilmiştir. ⁽²⁶⁾

Bu prelinik çalışmalar immün kontrol noktası bloğunun standart tedaviye eklenmesinin mantığına destek olmaktadır. Prelinik çalışmalar umut verici olsa da faz III çalışmalar toksisitelerin ortaya çıkması ve sürviyi uzatmamaları nedeniyle düş kırıklığı yaratmıştır. Bunun olası nedeni GBM'in biyolojik yapısının diğer tümörlerden farklı oluşudur. GBM kemik iliği supresyonu kaynaklı immünsüpresyon yapan solid tümörlerden biridir. Vücuttaki diğer tümörlere kıyasla mutasyonel yükü, yani yüzeyinde sunabileceği neoantijen miktarı düşüktür. Tümör-infiltrate eden lenfosit miktarları azdır. Bu nedenlerden dolayı immünolojik olarak sessiz kalabilmektedir. Peritümöral ödem için verilen steroidler de çoğu zaman immünoterapinin etkinliğini azaltır.

Şu anda FDA'in onay verdiği herhangi bir kontrol noktası inhibitörü bulunmamaktadır. Ancak, faz III çalışmalar sürdürülmektedir. Sonuçları açıklanan tek faz III çalışma NCT02017717 (CheckMate 143)'dir. Altı yüzden fazla hastanın alındığı bir çalışmada, Nivolumab+Ipilimumab kombinasyonu ile 3 hastada kısmi yanıt ile birlikte 8 hastada hastalık stabilize olmuştur. Ancak, çalışma uzatıldığında başarısızlıkla sonuçlandığı için çalışma kolu kapatılmıştır. (29)

Aşılar

GBM'de denenen aşılar tümöre karşı immün yanıtı ortaya çıkarmayı hedefleyen aşılardır. Tümör ile ilişkili antijenlerin immün sisteme tanıtılmasını sağlarlar. Yalnızca GBM'e özgü antijenler oldukça enderdir, o yüzden "tümör ile ilişkili" (yani genel olarak tümörlerde sık rastlanan) antijenler kullanılır.

Tümör antijen Aşıları

Kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan anormal proteinler doku uyumluluk kompleksleri (MHC tip I ve II) yardımıyla CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik hücreler tarafından tanınır. Tümör antijenleri "tümöre özgü" veya "tümör ile ilişkili" olabilmektedirler.

Bütün mutasyonlar T hücreler tarafından tanınmazlar. Son zamanlarda teknolojik gelişmeler sayesinde hangi kanser mutasyonunun oluşturacağı immünojen peptidin MHC doku komplekslerine daha iyi tutunabileceğini tahmin eden algoritmalar kullanılarak T hücreler tarafından tanınması olası hedef epitop havuzunun daraltılması suretiyle hastanın bu immünojenik peptidlerle aşılması üzerine çalışılmaktadır. (30,31)

Benzer şekilde normalde immün sisteme antijen sunan bir hücre grubu olan dendritik hücreler (DH) de immünojenik peptidler veya tümör lizatları ile yüklenerek immünoterapi olarak hastaya yine verilebilir. Bu aşılar viral infeksiyonların profilaksisindeki başarı baz alınarak tümörlere karşı aktif immünizasyonu sağlamak üzere dizayn edilmiş olup, büyük ilgi çekmektedirler.

Peptid aşıları

GBM'e özgü olan en çok üzerindeki çalışılmış antijen "tip 3 epidermal growth faktör reseptör mutasyonu"dur (EGFRvIII) EGFRvIII GBM'lerde %25-30 oranında var olduğu bildirilmiş bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Normal vücut hücrelerinde bulunmaz. (32) (Kayda değer diğer bazı peptid hedefler izositrat dehidrojenaz geni, survivin, sitomegalovirüs ile enfekte GBM'lerin oluşturduğu viral antijenler, Her2/neu, Trp-2 ve gp100 gibi tümörle ilişkili antijenlerdir.) (33-35)

EGFRvIII aşısıyla faz I ve faz II çalışmalarda umut verici sonuçlar alınması (Tanıdan itibaren ortalama sürvi 24 aya uzamıştır.) konjüge bir EGFRvIII-spesifik peptid aşısı olan rindopepimut'un geliştirilmesine ve uluslararası ACT IV faz III çalışmasına geçilmesini sağlamıştır. Faz III çalışmada, "standart tedavi ve rindopepimut" ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın aşı kolunda ortalama sürvi çarpıcı bir şekilde 20.1 aya yükselmesine rağmen, ilginç bir şekilde kontrol grubu, geçmiş çalışma-

larda ortalama sürvi olan 15.1 ay süresinin çok üzerinde sağ kalım göstermiştir (20 ay). Kontrol grubunun bu beklenmedik yüksek performansı EGFRvIII'ün gerçekten negatif bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda kuşkuya yol açmıştır. Diğer bir bulgu da hem kontrol hem de aşı gruplarında EGFRvIII ekspresyonu azalması ve antijen-negatif tümörün büyümesidir. Bu immünolojik kaçış çok da beklenmedik değildir çünkü nüks tümörlerin %82'sinde EGFRv III'ün bulunmadığını gösteren çalışmalar var olup, immünolojik kaçış yapabilecek tümörler için daha geniş bir antijen repertuarı gerektiğini işaret etmektedir. (36)

Kişiyeye özgü aşılarda ve Dendritik Hücre Aşılarda

Dendritik hücreler immün sisteme antijen sunan ve doğal immünite ile adaptif immünite arasında bağ kuran hücrelerdir. Fagosite ettikleri patojen peptidleri MHC-I ve MHC-II kompleksleriyle T hücrelerine sunarken bir taraftan da T hücrelerini ko-stimüle ederek immün yanıtı hızlandırırlar. Preklinik çalışmalar dendritik hücrelerin hümmoral ve hücresele immünolojik yanıtı *de novo* başlatabildiğini göstermiştir. (37) Peptid aşılarda alternatif bir yol olarak; periferik kanda bulunan monosit öncü hücrelerden çoğaltılarak elde edilen dendritik hücrelerin *ex vivo* (yani vücudun dışında) ortamda peptidler, tümör antijen RNA'ları ve tümör lizatları ile yüklenerek hastaya verilmesinin *in vivo* CD8+ T hücre yanıtını başlattığı gösterilmiştir. (38,39)

Bir dendritik hücre aşısı olan DC-Vax-L tümör lizatının dendritik hücrelere yüklenmesi oluşturulmaktadır. On yıl önce tanı almış ve bu aşı konusunda yapılmış ilk faz I çalışmasına katılmış olup, hâlen sağ olan hastalar olduğu bildirilmiştir. DC-Vax-L'in faz III çalışması devam etmekte olup, çalışmanın çapraz dizaynı nedeniyle çalışmaya katılan tüm bireyler (% 90'ı DC-Vax-L almıştır.) için ortalama sürvisi 23.1 ay olarak bildirilmiştir. Gene 7 yılı aşan sürvi olguları bildirilmiştir. Bu aşının ayrıca PD-1

inhibitörü olan nivolumab ile kombine faz II çalışması da devam etmektedir.

Yeni tanı almış GBM'lerde faz II çalışması süren bir diğer aşı HSPPC (Heat Shock Protein Peptide Complex)-96 (Profage)'dır. Tek kollu bir faz 2 çalışmada ortalama sürvi 23.8 ay olarak bildirilmiştir. (40)

CAR-T (Kimerik Antijen Reseptör – T hücresi)

CAR-T tedavisi onkolojide yeni bir tedavi türü olup, B hücreli lenfoma ve lösemi için FDA onayı almıştır. (41) Kısaca, CAR-T hücreleri *ex-vivo* olarak modifiye edilmiş ve çoğaltılmış T hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeyinde tümörün antijenlerini tanıyan bir domain, hücrenin içinde ise T hücre aktivasyonunu sağlayacak bir domain vardır. Bu ikili yapıya kimerik antijen reseptörü denir. Tümör hücrelerindeki antijenleri tanıyacak "tümöre özgü T hücrelerini" tümör dokusu üzerinden izole etmenin ve bunları çoğaltmanın çok zor ve neredeyse olanaksız olması nedeniyle bu iş genetik mühendisliği sayesinde, hedeflenen tümör antijenine özgü reseptör genin üretilmesi ve hücreye aktarılması yoluyla sağlanır. Bu reseptörün bütün T hücreleri indükleyebilmesi nedeniyle ortaya çıkan yanıt daha uzun vadeli ve kapsamlıdır. B hücreli hematolojik malignitelerdeki başarının ardından araştırmalar solid tümörlere de kaymıştır

CAR-T tedavisindeki önemli bir avantaj da antijenin normalde T hücrelerin antijeni tanımak için gerek duyduğu T hücre reseptörü (TCR) ile Majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) formasyonuna gerek kalmadan tanınabilmesidir. Bu durum özellikle üzerinde beyin dokusu içinde migrasyon gösteren ve MHC tip I ekspresyonunu azaltarak immün sistemden saklanan GBM'ler açısından önemlidir. (42)

GBM üzerine yapılan CAR-T çalışmalarında, B hücreli lenfomalarda görülen kafa içi basınç artışı sendromunun aksine, hastalarda kontrol

altına alınamayacak derecede bir merkezi sinir sistemi yan etkisi görülmemiştir. ⁽⁴³⁾ Kimerik antijen reseptör hedefleri olarak en çok çalışılan antijenler IL-13Ra2, EGFRv III ve Her2'dir. Şu ana kadar çalışmalar için üretilen CAR-T'ler tek bir antijene yöneltilmiş olup, tedavinin etkinliğinin antijen kaçış mekanizmaları ile sınırlanacağı düşünülmektedir.

Viral Terapi ve Onkolitik Virüsler

Viral tedavinin geçmişi yüzyıl öncesine dayanmaktadır. 1912 yılında N.G De Pace, bir kadındaki serviks kanserinin kadının kuduz şüphesi olan bir köpek tarafından ısırılması sonucu yapılan kuduz aşılması sonrası küçülmeye başladığını bildirmiştir. Viroterapi sıklıkla tümörün genetiğini değiştirmek suretiyle onun eksojen ajanlara duyarlılığını artırmak veya anjiogenezi engellemek veya onkojenik defektleri ortadan kaldırmak için kullanılır. ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ Son zamanlarda viroterapide amaç yalnızca gen aktarma boyutunu aşarak selektif olarak bir tümörü hedef almak, hücre ölümünü sağlamak, çoğalmak ve tümör içinde yayılmak amaçlarına doğru geçiş göstermiştir.

Onkolitik virüsler, canlı, çoğalabilen virüslerdir ancak yalnızca tümör hücrelerinde çoğalabilmeleri için tümöre özgü mekanizmalarla ilişkilendirilmelidir. Bu hedefleme genetik mutasyonlar ile sağlanır. Örneğin, bir onkolitik adenovirüs olan Delta-24-RGD'nin (DNX-2401) selektivitesini sağlayan viral E1A genindeki 24 baz çiftlik bir delesyondur. E1A normalde hücredeki retinoblastoma bağlanarak onu inaktive etmektedir. E1A'daki mutasyon nedeniyle normal hücredeki retinoblastomlara bağlanamazlar ancak GBM'lerde sıklıkla retinoblastom mutasyonu veya defekti olduğundan tümör hücrelerinde çoğalabilirler ve bunları lizise uğratabilirler.

DNX-2401'in faz I çalışmasında nüks GBM'li 37 hastanın 25'ine biyopsi iğnesi yoluyla, kalan 12'sine kateter yolu ile tümör içi tek doz enjek-

siyon yapılmıştır. Doz sınırlayıcı bir etki ortaya çıkmamış ve ilk kohortta hastaların %20'si 3 yıldan uzun yaşamış, 3 hasta 3 yıldan uzun progresyonsuz sürvi göstermiştir. Tedavi sonrası cerrahi rezeksiyonlardaki incelemede, tümör dokusunda DNX-2401'in replike olduğu ve CD8+ ve T hücre infiltrasyonunun indüklendiğini gösterilmiştir. ⁽⁴⁸⁾

Poliorhinovirus Kimeri (PVSRİPO) ile yapılan bir çalışmada, supratentorial GBM tanılı 61 hastaya kateter yolu ile enjeksiyon yapılmış ve ortalama sürvi 12,5 ay olmuştur.

Viroterapi konusunda yalnızca 2 tedavi yöntemi faz III çalışmalara ulaşabilmiştir. Bunlar ASPECT ve Toca-5'tir. ASPECT'te defektif bir adenovirüs yeni tanı konmuş GBM hastalarında denenmiş, ancak ortalama sürvide bir fark olmamıştır. ⁽⁴⁹⁾

Toca5'te yüksek gradeli gliomlarda Toca-511 (sitozin deaminaz eksprese eden bir non-litik virüs) ile standart tedavi karşılaştırılmış, ancak henüz veriler ortaya konulmamıştır.

Çalışılmakta olan diğer virüsler HSV1 (G207) ve Parvovirüs (ParvOryx01)'tür. Mezenkimal Kök Hücreler ile Onkolitik Virüs Nakli Onkolitik viroterapideki en önemli zorluk virüsü tümöre iletmenin başlıca yolunun intratümöral enjeksiyon olmasıdır. Şimdiye kadarki çalışmaların çoğunda virüs nakli manyetik rezonans (MR) görüntülerde kontrast tutan tümör bölgesini hedef alan stereotaktik biyopsi iğnesi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. ⁽⁵⁰⁾ Bu yöntem suboptimaldir çünkü sıklıkla virüsler kateterden geriye taşmaktadır, bu da onkolitik virüs kaybı anlamına gelmektedir. Çalışmalara alınan pek çok hastanın virüs nakli yöntemi nedeniyle yeterli dozu alamadıkları düşünülmüştür. Bunun yanı sıra virüs başarılı bir şekilde tümör kütesinin içine bırakılsa dahi gliomların viral replikasyona karşı nekroz, kanama, kist, ödemli doku gibi pek çok bariyeri mevcuttur.

Virüsleri intravasküler olarak vermenin toksisite ve organ hasarı yaratma ve immün sistem tarafından bu çıplak virüslere karşı immün reaksiyon gelişmesi ihtimali gibi pek çok mahsurları söz konusudur.

Bu sorunların üstesinden gelebilmek için araştırmacılar kök hücrelere yönelmişlerdir. Mezenkimal kök hücrelerin bu konudaki fonksiyonu intravasküler olarak verilen bir kök hücrenin ilginç bir şekilde gliomlara yerleşmesi gözlemine dayanmaktadır. Hayvan GBM modellerinde nöral kök hücreler kullanılmasına rağmen^(51,52) daha sonra daha kolay temin edilmeleri nedeniyle mezenkimal kök hücreler tercih edilmiştir.^(53,54)

Mezenkimal kök hücrelerin GBM’de kullanılması ile ilgili ilk yayın 2004’te Nakamura ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Araştırmacı ratın tümörlü olmayan beyin yarım küresine mezenkimal kök hücre enjekte edildiğinde bunun kontralateral tarafa geçerek tümör dokusuna yerleştiğini ve anti-tümör IL2 kargosunu taşıyabildiğini göstermiştir.⁽⁵⁵⁾ Nakamizo ve arkadaşları insan kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin intravasküler enjeksiyon sonrası insan GBM dokusuna yerleştiklerini göstermiştir. Sasportas ve ark. kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin pro-apoptotik proteinleri malin gliom hücrelerine götürebildiklerini göstermişlerdir. Bu bağımsız çalışmalarda, mezenkimal kök hücreler apoptozu indükleyen ligand ile ilişkili tümör nekroz faktörü salgılayabilen lentiform virüs ile transdüksiyona uğratılmışlardır. Enjeksiyon sonrası tümör hücrelerinin apoptoza uğradığı ve tümör büyüklüğünün azaldığı gözlenmiştir.^(56,57)

Yani anlaşıldığı üzere mezenkimal kök hücrelere tıpkı bir Truva atı gibi proapoptotik ajanları veya onkolitik virüsleri immünsistemden koruyarak doğrudan gliomlara nakledebilen özel taşıyıcılar olarak kullanılmaktadır.

Yong ve ark. hayvan çalışmalarında, Delta-24-RGD ile yüklü mezenkimal kök hücrelerin karotis enjeksiyonu sonrası intrakraniyal gliom zenograflarına başarılı bir şekilde yerleşerek Delta-24-RGD onkolitik virüsü bıraktıkları ve bu virüslerin gliomları enfekte ederek sağkalımı artırdığını göstermişlerdir.

Yakın zamanda mezenkimal kök hücreler kullanılarak gliom hücrelerine Delta-24-RGD veya başka onkolitik virüslerin naklinin gerçekleşmesini sınavan klinik çalışmaların başlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Yüksek gradeli gliomlarda maksimum cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolamid (Stupp protokolü) standart tedavi olarak yerini korumaktadır. Buna ek olarak hücre siklusundeki kilit molekülleri yarattığı elektrik alanı yoluyla bozarak hücre çoğalmasını engelleyen ve faz 3 çalışmasını tamamlayarak FDA’dan onay alan “Elektrik Alan Tedavisi” dördüncü bir modalite olarak kullanıma girmiştir. Moleküler olarak hedeflendirilmiş tedaviler henüz belirgin bir etkinlik gösterememiştir. Ancak, immünoterapinin farklı uygulama sahaları olan ve prelinik çalışmalarda başarılı sonuçlar ortaya koyan dentritik hücre aşılması, onkolitik virüsler, immün kontrol noktası inhibitörleri, CAR-T ve mezenkimal kök hücre aracılığıyla onkolitik virüs nakli gibi yöntemlerin yapılmakta olan ve yakın gelecekte başlayacak olan faz I, II ve III klinik çalışmalarının sonuçları merakla ve umutla beklenmektedir.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Conflict of Interest: None

Funding: None

KAYNAKLAR

1. Stupp, R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology* 10, 459-466 (2009). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
2. McLendon, R. E. & Halperin, E. C. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 98, 1745-1748 (2003). <https://doi.org/10.1002/cncr.11666>
3. D'Atri, S. et al. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Molecular pharmacology* 54, 334-341 (1998). <https://doi.org/10.1124/mol.54.2.334>
4. Domingo-Musibay, E. & Galanis, E. What next for newly diagnosed glioblastoma? *Future Oncology* 11, 3273-3283 (2015). <https://doi.org/10.2217/fon.15.258>
5. Kirson, E. D. et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer research* 64, 3288-3295 (2004). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0083>
6. Gutin, P. H. & Wong, E. T. Noninvasive application of alternating electric fields in glioblastoma: a fourth cancer treatment modality. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 32, 126-31 (2012). https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.122
7. Davies, A. M., Weinberg, U. & Palti, Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1291, 86-95 (2013). <https://doi.org/10.1111/nyas.12112>
8. Rulseh, A. M. et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World Journal of Surgical Oncology* 10, 220 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-220>
9. Stupp, R. et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *Jama* 314, 2535-2543 (2015). <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16669>
10. Cihoric, N. et al. Current status and perspectives of interventional clinical trials for glioblastoma-analysis of ClinicalTrials.gov. *Radiation oncology* 12, 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0740-5>
11. Su, J. et al. Molecularly targeted drugs plus radiotherapy and temozolomide treatment for newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis and systematic review. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics* 24, 117-128 (2016). <https://doi.org/10.3727/096504016X14612603423511>
12. Alexander, B. M. et al. Individualized screening trial of innovative glioblastoma therapy (INSIGHT). (2017).
13. Tannock, I. F., Hickman, J. A. & others. Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375, 1289-1294 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMs1607705>
14. Chinot, O. L. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 370, 709-722 (2014). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
15. Lombardi, G. et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology* 111, 94-102 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.018>
16. Song, J., Xue, Y.-Q., Zhao, M.-M. & Xu, P. Effectiveness of lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma: A meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 11, 3435 (2018). <https://doi.org/10.2147/OTT.S160685>
17. Van den Bent, M. J. et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial. *The Lancet Oncology* 19, 1170-1179 (2018). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30362-0)
18. Callahan, M. K., Postow, M. A. & Wolchok, J. D. CTLA-4 and PD-1 pathway blockade: combinations in the clinic. *Frontiers in oncology* 4, 385 (2015). <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00385>
19. Fong, B. et al. Monitoring of regulatory T cell frequencies and expression of CTLA-4 on T cells, before and after DC vaccination, can predict survival in GBM patients. *PloS one* 7, e32614 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032614>
20. Preusser, M., Lim, M., Hafler, D. A., Reardon, D. A. & Sampson, J. H. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nature Reviews Neurology* 11, 504 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.139>
21. Heiland, D. H. et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression in glioblastoma multiforme. *Oncotarget* 8, 42214 (2017). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15031>
22. Nduom, E. K. et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-oncology* 18, 195-205 (2015). <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov172>
23. Hanihara, M. et al. Synergistic antitumor effect with indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibition and temozolomide in a murine glioma model. *Journal of neurosurgery* 124, 1594-1601 (2016). <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS141901>
24. Wang, Z. et al. Molecular and clinical characterization of PD-L1 expression at transcriptional level via 976 samples of brain glioma. *Oncoimmunology* 5, e1196310 (2016). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1196310>
25. Reardon, D. A. et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an orthotopic,

- immunocompetent model. *Cancer immunology research* 4, 124-135 (2016).
<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
26. Wainwright, D. A. et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clinical cancer research* 20, 5290-5301 (2014).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
 27. Zeng, J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 86, 343-349 (2013).
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
 28. Kim, J. E. et al. Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas. *Clinical Cancer Research* 23, 124-136 (2017).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1535>
 29. Filley, A. C., Henriquez, M. & Dey, M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 8, 91779 (2017).
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
 30. Weinschenk, T. et al. Integrated functional genomics approach for the design of patient-individual antitumor vaccines. *Cancer research* 62, 5818-5827 (2002).
 31. Nielsen, M., Lund, O., Buus, S. & Lundegaard, C. MHC class II epitope predictive algorithms. *Immunology* 130, 319-328 (2010).
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03268.x>
 32. Weller, M. et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *International journal of cancer* 134, 2437-2447 (2014).
<https://doi.org/10.1002/ijc.28576>
 33. Hodges, T. R., Choi, B. D., Bigner, D. D., Yan, H. & Sampson, J. H. Isocitrate dehydrogenase 1: what it means to the neurosurgeon: a review. *Journal of neurosurgery* 118, 1176-1180 (2013).
<https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS122282>
 34. Nair, S. K. et al. Recognition and killing of autologous, primary glioblastoma tumor cells by human cytomegalovirus pp65-specific cytotoxic T cells. *Clinical Cancer Research* 20, 2684-2694 (2014).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3268>
 35. Saikali, S. et al. Expression of nine tumour antigens in a series of human glioblastoma multiforme: interest of EGFRvIII, IL-13R α 2, gp100 and TRP-2 for immunotherapy. *Journal of neuro-oncology* 81, 139-148 (2007).
<https://doi.org/10.1007/s11060-006-9220-3>
 36. Sampson, J. H. et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of clinical oncology* 28, 4722 (2010).
 37. Ashley, D. M. et al. Bone marrow-generated dendritic cells pulsed with tumor extracts or tumor RNA induce antitumor immunity against central nervous system tumors. *Journal of Experimental Medicine* 186, 1177-1182 (1997).
<https://doi.org/10.1084/jem.186.7.1177>
 38. Palucka, K. & Banchereau, J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer* 12, 265 (2012).
<https://doi.org/10.1038/nrc3258>
 39. Fecci, P. E. et al. The history, evolution, and clinical use of dendritic cell-based immunization strategies in the therapy of brain tumors. *Journal of neuro-oncology* 64, 161-176 (2003).
<https://doi.org/10.1007/BF02700031>
 40. Bloch, O. et al. Autologous heat shock protein peptide vaccination for newly diagnosed glioblastoma: impact of peripheral PD-L1 expression on response to therapy. *Clinical Cancer Research* 23, 3575-3584 (2017).
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1369>
 41. FDA, U. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma, 2017. (2018).
 42. Zagzag, D. et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Laboratory investigation* 85, 328 (2005).
<https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233>
 43. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities. *Nature reviews Clinical oncology* 15, 47 (2018).
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
 44. Sandmair, A.-M. et al. Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses. *Human gene therapy* 11, 2197-2205 (2000).
<https://doi.org/10.1089/104303400750035726>
 45. Chiocca, E. A., Broaddus, W. C., Gillies, G. T., Visted, T. & Lamfers, M. L. Neurosurgical delivery of chemotherapeutics, targeted toxins, genetic and viral therapies in neuro-oncology. *Journal of neuro-oncology* 69, 101-117 (2004).
<https://doi.org/10.1023/B:NEON.0000041874.02554.b3>
 46. Myers, R. et al. Toxicology study of repeat intracerebral administration of a measles virus derivative producing carcinoembryonic antigen in rhesus macaques in support of a phase I/II clinical trial for patients with recurrent gliomas. *Human gene therapy* 19, 690-698 (2008).
<https://doi.org/10.1089/hum.2008.035>
 47. Wirth, T., Samaranayake, H., Pikkarainen, J., Määttä, A. & Ylä-Herttua, S. Clinical trials for glioblastoma multiforme using adenoviral vectors. *Current opinion in molecular therapeutics* 11, 485-492 (2009).
 48. Lang, F. F. et al. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology* 36, 1419 (2018).
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.8219>
 49. Westphal, M. et al. Adenovirus-mediated gene therapy

- with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14, 823-833 (2013).
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70274-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70274-2)
50. Forsyth, P. et al. A phase I trial of intratumoral administration of reovirus in patients with histologically confirmed recurrent malignant gliomas. *Molecular Therapy* 16, 627-632 (2008).
<https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300403>
51. Tyler, M. et al. Neural stem cells target intracranial glioma to deliver an oncolytic adenovirus in vivo. *Gene therapy* 16, 262 (2009).
<https://doi.org/10.1038/gt.2008.165>
52. Morshed, R. A. et al. Analysis of glioblastoma tumor coverage by oncolytic virus-loaded neural stem cells using MRI-based tracking and histological reconstruction. *Cancer gene therapy* 22, 55 (2015).
<https://doi.org/10.1038/cgt.2014.72>
53. Ong, H.-T. et al. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth. *Journal of hepatology* 59, 999-1006 (2013).
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.010>
54. Castleton, A. et al. Human mesenchymal stromal cells deliver systemic oncolytic measles virus to treat acute lymphoblastic leukemia in the presence of humoral immunity. *Blood* 123, 1327-1335 (2014).
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528851>
55. Nakamura, K. et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. *Gene therapy* 11, 1155 (2004).
<https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302276>
56. Sasportas, L. S. et al. Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Proceedings of the national academy of sciences* 106, 4822-4827 (2009).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0806647106>
57. Menon, L. G. et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells expressing S-TRAIL as a cellular delivery vehicle for human glioma therapy. *Stem cells* 27, 2320-2330 (2009).
<https://doi.org/10.1002/stem.136>



Nöroendoskopi Tarihçesi

History of Neuroendoscopy

Osman Boyalı[®], Mourat Chasan[®], Furkan Diren[®], Erdinç Civelek[®], Serdar Kabataş[®]

T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Atf/Cite as: Boyalı O, Chasan M, Diren F, Civelek E, Kabataş S. Nöroendoskopi tarihçesi. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):26-9.

Geliş tarihi / Received: 21.07.2020 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ÖZ

İki yüz yıllık tasarım sürecinden sonra endoskopi nöroşirurjikal girişimlerde intraventricüler cerrahi, kafa tabanı cerrahisi, spinal cerrahi ve diğer çeşitli uygulamalar amacıyla günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1900'lü yılların başında başarısız cerrahi girişimler nedeniyle gündemden düşen nöroendoskop ilerleyen zamanlarda mikrocerrahiye yardımcı olması amacıyla yeniden kullanıma girmiştir. Teknolojinin gelişmesiye etkinliği artan nöroendoskopi tamamlayıcı özelliğinden çok başlı başına nöroşirurji ameliyat odasının vazgeçilmez bir ekipmanı hâline gelmiştir. Bu makalede amacımız, güncel nöroşirurjikal alanda kullanılan nöroendoskopinin hekimlere tarihçesini anlatmaktır.

Anahtar kelimeler: Endoskopi, nöroendoskopi, tarihçe

ABSTRACT

After two hundred years of design, endoscopy is widely used today in neurosurgical interventions for intraventricular surgery, skull base surgery, spinal surgery and various other applications. Neuroendoscope, which had fallen off the agenda in the early 1900s due to unsuccessful surgical interventions, was re-used to assist microsurgery in the future. It has become an indispensable equipment of the neurosurgery operating room itself, rather than the complementary feature of the neuroendoscopy, which has increased effectiveness in the development of technology. In this article, our aim is to tell the history of neuroendoscopy used in current neurosurgical field to physicians.

Keywords: Endoscopy, neuroendoscopy, history

Sorumlu yazar / Corresponding author: Osman Boyalı, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul / drosmanboyali@gmail.com / 0000-0002-2500-1718

ORCID:

M. Chasan 0000-0001-8896-6915, **F. Diren** 0000-0001-6169-9722, **E. Civelek** 0000-0002-3988-4064, **S. Kabataş** 0000-0003-2691-6861



© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

“Endoskop”; içeri, içeriye anlamına gelen “endo” ve görmek, görüntülemek anlamına gelen “skope” sözcüklerinin birleşmesi ile oluşan Yunanca kökenli bir sözcüktür. Eski Mısır döneminde gastrointestinal, genital ve genitouriner sistemlerin görüntülenmesi amacıyla ilkel endoskop denilebilecek, içinde yansıtıcı camlar bulunan uzun boru şeklindeki kamışlar kullanılmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-375) endoskopik rektal muayene amacıyla çeşitli cerrahi aletler geliştirmiştir^(17, 19, 25). Ancak, modern anlamda endoskop fikri Philipp Bozzini’ye (1773-1809) aittir. Austerlitz savaşıdan bir yıl sonra Alman Doktor Bozzini, içindeki mum vasıtası ile aydınlanma sağlayan ve içbükey aynalardan oluşan ışık yansıtma sistemi bulunan bir cihaz ile mesane ve rektumun içini görüntülemesiyle ilgili çalışmasını Viyana Tıp Akademisi’nde sunmuştur⁽⁵⁾. Bunu takip eden yıllarda Antonin J. Desormeaux ve Kussmaul, Bozzini’ye ait sistemi geliştirmiştir. 1859 yılında Fransız ürolog Desormeaux tanınmış araştırma amacıyla optik lens ve alkol ile aydınlatmayı kombine etmiştir. 1879 yılında Thomas Alva Edison tarafından ampulün icadı nöroendoskopi açısından bir dönüm noktası olmuştur. Max Nitze (1849-1906) dönemin ünlü optik fizikçileri Beneche ve Leiter ile birlikte bir seri lens içeren ve elektrikli ışık kaynağı olan ilk kullanılabilir sistoskopi geliştirmiştir⁽²³⁾. Elektrik ile ısıtarak ışık veren platin tele sahip bu sistemin kullanılmaya başlanması ile ayrı bir soğutucu su irrigasyon sistemine de gereksinim doğmuştu. 1889 yılında ise Boisseau du Rocher, bir dış kılıf içinde optik sistem ve çalışma kanülünü birbirinden ayırmıştır⁽²⁶⁾.

İngiliz optik fizikçi olan Harold H. Hopkins 1948 yılında içerisindeki mercekler arasında hava yerine nötral cam olan yeni bir skop geliştirmiştir⁽¹⁰⁾. Nötral camın kırıcılık indeksinin havaya nazaran 1,5 kat daha yüksek olması endoskopları bir adım öne taşımıştır. Bu değişiklikte yalnızca kırıcılık indeksi artmakla kalmamış aynı zamanda daha iyi ışık iletimi, daha

geniş bir görüş alanı ve daha yüksek bir görüntü kalitesi elde edilmiştir⁽³⁾. 1952 yılında ışık kaynağının dış uca alınması ile ışık kaynağının yarattığı ısı artışı sorunu çözülmüştür^(4, 15). Basil Hirschowitz ve ekibi 1957 yılında geliştirdikleri fiber kaplı cam (fiberoptik) endoskop hareketlerinin esnekliğini sağlamışlardır^(13, 14). Bu düşüncüyü geliştiren Karl Storz (1911-1996) 1965 yılında endoskopun dış ucuna bir soğuk ışık kaynağı ekleyerek patent almıştır⁽²¹⁾.

2009 yılında Nobel Fizik Ödülü’nü kazanmalarını sağlayan “*Charge-coupled devices (CCDs)*” teknolojisini George Smith ve William Boyle Bell 1969 yılında geliştirmiştir. “*Charge-coupling*” elektronik verilerin saklanması ve dönüştürülme biçimidir. CCDs, elektrik akımını optik veriye dönüştürebilen, oldukça hafif, düşük enerjili ve bor minerali kaplı silikon yapıda ileri derecede hassas görüntü sensörleridir. Işığa standart bir fotografik filmde yaklaşık 15 kere daha hassastırlar (20, 249). Hopkins teleskopu geç dönemde yeni ışık kaynakları, çeşitli kameralar ve monitörlerle birlikte kullanıma başlanmış ve “*Charge-coupled devices (CCDs)*” teknolojisinin ortaya çıkmasının ardından önemli ölçüde gelişmesine neden olmuştur. 1983 yılında “charge-coupling” teknolojisi ile skobun yüksek kaliteli görüntülerinin televizyon ekranına aktarılmasını sağlayan teknoloji Welch Allyn firması (Skaneateles Falls, NY) tarafından geliştirilmiştir ve klinik kullanımda kendisine geniş yer bulmuştur⁽¹⁾. Analog kameraların yerini dijital kameraların alması ile yüksek kaliteli görüntüler elde edilmekte ve gelişen teknoloji ile cihazın boyutlarının küçülmesi sonucu endoskop teknolojisinin gelişimi her geçen gün hızlanmaktadır.

Nöroşirurji alanında endoskop ilk olarak ventrikül içi patolojilerin ve hidrosefalinin tedavisinde kullanılmıştır. Uygulanan ilk nöroendoskopik girişim 1910 yılında Chicago’da L’Espinasse tarafından yapılmıştır. L’Espinasse, bir sistoskopi ile hidrosefalisi olan iki infant çocukta koroid

pleksus koterizasyonu uygulamıştır⁽²⁷⁾. Bu hastalardan biri ameliyat sonrası erken dönemde ölüm gerçekleşmiştir. Diğer hasta ise 5 yıl daha yaşamını sürdürürken aynı zamanda bu hasta nöroendoskopi ile ilk defa tedavi edilen hasta olarak kabul edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu alanda birçok girişimi ilk tanımlayan ve uygulayan Walter Dandy ise nöroendoskopinin babası olarak kabul edilir. On iki yıl sonra, 1922'de, Walter Dandy ilk olarak kranyotomi yoluyla tanımladığı koroid pleksektomi ameliyatını endoskopik yolla gerçekleştirmiştir^(11, 12, 24). 1923 yılında ise Fay ve Grant sistoskop ile ventrikül içini başarılı bir şekilde görüntülemiş ve fotoğraflarını çekmiştir. Aynı yılda Mixer stetoskopu kullanarak 9 aylık bir kız çocuğunda başarılı sonuçlanan ilk üçüncü ventrikülostomi gerçekleştirmiştir.

1920 ve 1930'lu yıllarda büyük umut vadeden ve kısa sürede popüler olan nöroendoskopi, teknik uygulama zorlukları ve yüksek mortalite oranları nedeniyle terk edilmiştir. Özellikle 1952 yılında Nulsen ve Spitz'in çalışmasıyla ventriküloperitoneal şantların gündeme gelişi, hidro-sefali tedavisinde nöroendoskopinin devrini geçici bir süre kapatmıştır⁽²⁰⁾. Ventriküloperitoneal şantların yaygın olarak kullanıma girmesi sonucunda artan şant komplikasyonları nedeniyle ve endoskop teknolojisinin de gelişmesiyle nöroendoskopi yeniden gündeme gelmiştir. Daha önce ilk olarak 1923'te Mixer, 1935'te Scarff, 1978'de de Vries tarafından uygulanan endoskopik üçüncü ventrikülostomi ancak 1990'lı yıllarda Jones ve ark. tarafından nispeten başarılı sonuçlar bildirilmesi ile günlük nöroşirürji uygulamasında kendine yer bulmuştur^(18, 20). Bu aşamadan sonra nöroendoskopik girişimler giderek daha sık ve başarılı bir şekilde kullanılır olmuştur.

Beynin doğal boşlukları olan ventriküler sistemi ve sisternaları kullanarak yapılan nöroendoskopi son 20 yılda büyük bir ivme ile gelişirken, özellikle hipofiz ve ön kafa çukuruna yönelik endos-

kopik cerrahi girişimler de benzer şekilde gelişmiştir. Hipofiz bezine yönelik ilk transsfenoidal girişim Guiot tarafından uygulanmış, endoskopik girişimler ise 1970'lerde Apuzzo ve ark. ile Bushe ve Halves'in endoskop yardımıyla hipofiz cerrahisi uygulamaları ile başlamıştır⁽²⁴⁾. Tam endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşımın öncüleri ise, mikroskopik tekniğe yardımcı olması amacıyla endoskop kullanımına başlayan ve sonra tam endoskopik yönetime dönerek 1997'de 50 hastalık serilerini yayınlayan Jho ve Carrau olarak kabul edilir⁽²²⁾. 2000'li yılların başında ise Cappabianca ve Diviitis'in sellar ve suprasellar lezyonlara yönelik yaptığı endoskopik cerrahi girişimler endonazal transsfenoidal yaklaşımlara büyük katkılar sağlamıştır^(6, 7, 8, 9). Yakın zamanda nöronavigasyon ve mikrovasküler doppler ultrasonografi teknolojilerinin de kullanılmasıyla var olan yaklaşım genişletilerek *sella tursica* dışındaki ön kafa çukuru lezyonlarının endonazal endoskopik cerrahisi olanaklı hâle geldi. Frank ve Pasquini, kavernoöz sinüs lezyonlarının cerrahi tedavisi için etmoid-pterioid-sfenoid (EPS) yaklaşımını geliştirdiler. Bu yöntem ve benzer yöntemlerle genişletilmiş endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım günümüzde giderek artan şekilde kullanılmaktadır. Nöroendoskopi, farklı olarak, 1994 yılında Schaffer tarafından intervertebral disk rezeksiyonunda kullanılmıştır. O zamandan bu yana intervertebral disk rezeksiyonunda nöroendoskopinin kullanımı birçok cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir⁽²⁾.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Conflict of Interest: None

Funding: None

REFERANSLAR

1. Abbott R. History of neuroendoscopy. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15: 1-7
[https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(03\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(03)00065-2)
2. Adamson TE. Microendoscopic posterior cervical laminoforaminotomy for unilateral radiculopathy: results of a new technique in 100 cases. *J Neurosurg* 2001; 95 (Suppl):51-7
<https://doi.org/10.3171/spi.2001.95.1.0051>
3. Berci G, Forde KA. History of endoscopy: what lessons have we learned from the past? *Surg Endosc* 2000; 14: 5-15
<https://doi.org/10.1007/s004649900002>
4. Bordelon BM, Hunter JG. Endoscopic technology. In: *Endoscopic Surgery*, F.L. Green, J.L. Ponsky, editors. Philadelphia, Saunders, 1994, pp. 6-17
5. Bozzini, P.H. Lichtleiter, eine Erfindung zur Anschauung innerer Teile und Krankheiten. *J. Prak Heilk* 1806; 24:107
6. Cappabianca P, Alfieri A, de Divitis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS). *Minim Invas Neurosurg* 1998; 41: 66-73
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1052019>
7. Cappabianca P, Alfieri A, Thermes S, Buonamassa S, de Divitis E. Instruments for endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1999; 45: 392-396
<https://doi.org/10.1097/00006123-199908000-00041>
8. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004; 55: 933-941
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000137330.02549.0D>
9. Cappabianca P, Cavallo LM, Mariniello G, de Divitis O, Romero AD, de Divitis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: procedure, endoscopic equipment and instrumentation. *Child Nerv Syst* 2004; 20: 796-801
<https://doi.org/10.1007/s00381-004-0933-3>
10. Cockett WS, Cockett AT. The Hopkins rod-lens system and the Storz cold light illumination system. *Urology* 1998; 51 (5A Suppl): 1-2
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(98\)00060-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00060-0)
11. Dandy WE: An operative procedure for hydrocephalus. *Johns Hopkins Hosp Bull* 33:189-190, 1922
12. Dandy WE: Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 70: 569-579, 1918
<https://doi.org/10.1097/00000658-191812000-00001>
13. Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA Jr, Han J, Laws ER Jr. Brief history of endoscopic transsphenoidal surgery-from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. *Neurosurg Focus* 2005; 19(6):E3
<https://doi.org/10.3171/foc.2005.19.6.4>
14. Draf W. [Clinical value of sinus endoscopy.] *Z Laryngol Rhinol Otol* 1973; 52:890-896 (Ger)
15. Fourestier M, Bladu A, Vulmiere J. Perfectionnement de l'endoscopie medicale. *Presse Med* 1952; 60: 1292
16. Fries G, Pernecky A. Intracranial endoscopy. In: Symon L, editör. *Advances and technical standarts in neurosurgery*. New York: Springer-Verlag 1999. P. 21-60
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6412-9_2
17. Gorden, A. The history and development of endoscopic surgery. In: *Endoscopic Surgery for Gynaecologists*, C. Sutton, M.P. Diamond, editors. London, Saunders, 1993, pp. 3-7
18. Jones RF, Stening WA, Brydon M. Endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 1990; 26: 86-92
<https://doi.org/10.1227/00006123-199001000-00012>
19. Lau WY, Leow CK, Li AK. History of endoscopic and laparoscopic surgery. *World J Surg* 1997; 21: 444-453
<https://doi.org/10.1007/PL00012268>
20. Li KW, Nelson C, Suk I, Jallo GI. Neuroendoscopy: past, present and future. *Neurosurg Focus* 2005; 19(6): E1
<https://doi.org/10.3171/foc.2005.19.6.2>
21. Linder TE, Simmen D, Stool SE. Revolutionary inventions in the 20th century. The history of endoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:1161-1163
<https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900110011001>
22. Litynski GS. Endoscopic surgery: the history, the pioneers. *World J Surg* 1999; 23: 745753
<https://doi.org/10.1007/s002689900576>
23. Nitze M. Beobachtung-und Untersuchungsmethode für Harnohre, Harnblase und Rectum. *Wien Med Wochenschr* 1879; 29: 649
24. Prevedello DM, Doglietto F, Jane Jr. JA, Jagannathan J, Han J, Laws Jr. ER. History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality. *J Neurosurg* 2007; 107: 206213
<https://doi.org/10.3171/JNS-07/07/0206>
25. Rosin D. History. In: *Minimal Access Medicine and Surgery*, D. Rosin editor Oxford, Radcliffe Medical Press, 1993, pp 1-9
26. Stein S. Das Photo-endoskop. Part 3. *Berl Klin Wochenschr* 1874
27. Walker ML. History of ventriculostomy. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12: 101-110
[https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30070-6](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30070-6)



Results of using Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score (TLICS) in Treatment of Thoracolumbar Fractures

Torakolomber Kırıkların Tedavisinde Torakolomber Yaralanma Sınıflaması ve Şiddet Skoru (TLICS) Kullanımının Sonuçları

Serdar Kabataş¹, Erdiñ Civelek¹, Ereğ Öztürk², Eyüp Can Savrunlu¹, Murat Kahraman¹, Yener Akyuva³, Ercan Çetin¹, Furkan Diren¹, Osman Boyalı¹, Omer Ozdemir¹

¹University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Istanbul, Turkey

²Turkish Ministry of Health Dr. Nafiz Körez Sincan Public Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Neurosurgery, Hatay Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey

Attf/Cite as: Kabataş S, Civelek E, Öztürk E, Savrunlu EC, Kahraman M, Akyuva Y, Çetin E, Diren F, Boyalı O, Ozdemir O. Results of using thoracolumbar injury classification and severity score (TLICS) in treatment of thoracolumbar fractures. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):30-9.

Geliş tarihi / Received: 14.07.2020 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ABSTRACT

Aim: To compare short and long term pain intensity changes and long term loss of correction rates in patients who were treated either by kyphoplasty or posterior segmentation due to their TLICS and LSC scores, therefore evaluate the specificity of these classifications.

Material and Methods: Medical records of 106 patients operated due to thoracolumbar compression or burst fracture in our clinics between years 2012 to 2015 have been evaluated retrospectively. The patients were evaluated with postoperative radiography (loss of reduction) and visual analogue scale (VAS) in their follow-ups.

Results: The average stay on hospital was 6.53 ± 4.51 days in kyphoplasty group. The mean preoperative Cobb angle was 10.76 ± 11.67 degrees, which improved to 10.19 ± 10.66 degrees at postoperative 1th month. Beside this, the mean preoperative VAS score was 7.93 ± 0.68 then improved to 4.25 ± 0.77 and 2.75 ± 1.43 at postoperative 6th, 12th month follow-ups respectively. There were 42 patients in instrumentation group. The mean hospitalization was 13.47 ± 10.43 days. The mean preoperative Cobb angle was 15.84 ± 10.52 and it improved to 11.86 ± 8.15 degrees at the postoperative 1th-month follow-up. The preoperative VAS scores of the patients improved from 7.71 ± 0.71 to 4.09 ± 0.79 and 4.26 ± 1.23 at 6th and 12th month follow-ups.

Conclusion: In long term follow up the kyphoplasty group showed more loss of correction however lesser VAS scores comparing to the instrumentation group. Although evaluating TLICS scores to kyphoplasty patients is still based on case reports in our series it was performed to 64 patients.

Keywords: Burst fracture, kyphoplasty, posterior instrumentation, Thoracolumbar Injury Classification Severity Score (TLICS)

ÖZ

Amaç: Bu çalışma ile TLICS ve LSC skorları itibarıyla kifoplasti veya posterior segmentasyon ile tedavi edilen hastalarda kısa ve uzun dönem ağrı şiddeti değişikliklerini ve uzun süreli korreksiyon oranlarını karşılaştırmak için bu sınıflandırmaların özgüllüğünü değerlendirmeyi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Torakolomber kompresyon ya da burst fraktürü nedeniyle 2012 ile 2015 yılları arasında opere edilen 106 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, takiplerinde postoperative radyografi ve vizüel ağrı skalası (VAS) ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Kifoplasti grubunda ortalama hastanede yatış süresi $6,53 \pm 4,51$ idi. Ortalama preoperative Cobb açısı $10,76 \pm 11,67$ derece iken; post-op 1. ayda $10,19 \pm 10,66$ derece olarak ölçüldü. Bununla birlikte ortalama preoperatif VAS skorları $7,93 \pm 0,68$ iken; sırası ile 6. ayda ve 12. ayda $4,25 \pm 0,77$ ve $2,75 \pm 1,43$ oldu. Enstrümantasyon grubunda 42 hasta vardı. Ortalama hastanede yatış süresi $13,47 \pm 10,43$ gündü. Ortalama preoperative Cobb açısı $15,84 \pm 10,52$ derece iken; post-operatif 1. ay takiplerinde $11,86 \pm 8,15$ derece olarak ölçüldü. Preoperatif VAS skorları $7,71 \pm 0,71$ iken; sırasıyla 6. ay ve 12. ayda $4,09 \pm 0,79$ ve $4,26 \pm 1,23$ oldu.

Sonuç: Kifoplasti grubunda enstrümantasyon grubuna kıyasla uzun dönem takibinde daha fazla korreksiyon kaybı izlenirken VAS skorları daha düşük idi. Kifoplasti hastalarında TLICS skorlarının değerlendirilmesi hala 64 hastalık vaka serimize dayanmaktadır.

Anahtar kelimeler: burst fraktürü, kifoplasti, posterior enstrümantasyon, Thoracolumbar Injury Classification Severity Score (TLICS)

Sorumlu yazar / Corresponding author: Serdar Kabataş, University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Istanbul, Turkey / kabatasserdar@hotmail.com / 0000-0003-2691-6861

ORCID: E. Civelek 0000-0002-3988-4064, E. Öztürk 0000-0002-3799-9650, E.C. Savrunlu 0000-0001-9022-200X, M. Kahraman 0000-0002-5348-4577, Y. Akyuva 0000-0002-2424-3117, E. Çetin 0000-0001-8196-8221, F. Diren 0000-0001-6169-9722, O. Boyalı 0000-0002-2500-1718, O. Ozdemir 0000-0003-3783-0203



© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

INTRODUCTION

Burst fractures comprise 20 % of thoracolumbar fractures that occur due to anterior and middle vertebral column support deficiencies formed by axial loading forces. Surgery is indicated in presence of serious deformity and/or neurological deficit. However, there is still controversy about efficacy of anterior or posterior surgical approaches.

Several classification systems are used for making a decision at thoracolumbar fractures' surgical treatments. The most frequently used one is the Denis classification which is based on 3 column concept that doesn't give any information about the neurological condition, therefore it is inadequate for surgical evaluation. Even though Magerl classification is a detailed classification on fractures also known as AO spine system^(1,13) fractures' morphology and pathophysiology it does not possess data about neurological progress. Load-Sharing classification (LSC)⁽¹⁴⁾ is a quantitative system based on prediction of posterior instrumentation implant insufficiency which determines surgical indication. Thoracolumbar Injury Classification System (TLICS)⁽²¹⁾ is the first quantitative scoring system that provides information about the neurological condition. Application of both LSC and TLICS together may help in decision of surgical indication and approach.

Compression fractures may cause severe pain, kyphotic deformity, respiratory function deficiency, and impairment in quality of life, however they are evaluated by their own classification systems. Balloon kyphoplasty, a minimally invasive technique which was first described by Garfin et al.⁽⁶⁾ is effective at pain relief and deformity correction. With this procedure, the vertebral corpus is penetrated percutaneously via pedicles to correct vertebral height and kyphotic deformity. After reaching

the corpus the balloon is inflated and then polymethylmethacrylate (PMMA) is injected to fill the space that was created.

One other surgical method for treating unstable thoracolumbar burst fractures is short-segment instrumentation which is one level up and one level below fusion. Even though short-segment instrumentation indirectly fixes kyphotic correction and spinal canal encroachment, it may cause implant failure and early loss of correction due to lack of anterior support.

The main purpose of thoracolumbar vertebrae fracture management is to protect the neural structures from possible injuries, decrease pain, ensure early mobilization and turning to usual daily life activity. This may be achieved by neural canal decompression with/without spinal canal anatomic alignment reconstruction.

In our study we aimed to compare short and long term pain intensity changes and long term loss of correction rates in patients who were treated either by kyphoplasty or posterior segmentation due to their TLICS and LSC scores, therefore evaluate the specificity of these classifications.

MATERIAL AND METHODS

Medical records of 106 patients operated due to thoracolumbar compression or burst fracture in our clinics between years 2012 to 2015 have been evaluated retrospectively. Two groups such as kyphoplasty group, and posterior instrumentation (fixation) group comprising long-segment instrumentation and short-segment instrumentation were generated according to the morphology of the fractures. All patients underwent plain radiography, computerized tomography (CT) scanning and magnetic resonance imaging (MRI), evaluated for fracture morphology, neurological condition and posterior longitudinal ligament (PLL) integrity,

and their TLICS scores from 1 to 10 were recorded in their files. Thoracolumbar Injury Classification and Severity Score (TLICS) is a new classification system to measure the severity of the spinal cord injury. The system consists of 3 parts and is used at surgical intervention decision making (Table 1).

For surgical indication fracture morphology, PLL integrity and neurological condition were assessed. Kyphoplasty was performed to neurologically intact patients with severe back pain and compression or burst fractures. Their TLICS score was below 4 points. On the other hand, vertebral height loss more than 20%, kyphotic progression more than 20 degrees, presence or absence of spinal canal invasion were also considered as surgical indications. Short segment instrumentation as one above one below and if the pedicles are not damaged one to the fractured vertebrae was preferred in fractures above thoracic 11 level and below lumbar 2 level, long-segment instrumentation as 2 levels above and 2 levels below the fracture was preferred otherwise.

LSC assessments were done at the 1st month of the follow-up, scores were recorded to the files. The score consists of 3 parts. The grading is done according to the spinal CT scans. On sagittal reconstructions if the vertebra corpus height disintegration is more than 30% it gets 1 point, if disintegration is between 30-60 % it gets 2 points, and if it is more than 60% it gets 3 points. On cross sectional CT scans if the fractured fragments displace 0-1 mm into the spinal canal it gets 1 points, displacement up to 2mm and less than 50% of vertebrae corpus it gets 2 points, and displacement more than 2mm or more than 50% of vertebrae corpus gets 3 points. Finally considering kyphotic deformity correction, 3 degrees and less correction gets 1 point, 4 to 9 degrees of correction gets 2 points, more than 10 degrees of correction gets 3 points.

If the calculation of all these parameters is more than 7 anterior column support is recommended.

This study also compares TLICS and LSC mean ratios. The patients were evaluated with the morphology of the fracture and neurologic condition in terms of TLICS and LSC systems. TLICS under 4 point we performed kyphoplasty procedure, TLICS between 4-6 points and LSC score below 7 point, we performed posterior instrumentation to the patients.

Outcome Measures

Patients pain intensities were done by 10 cm visual analogue scale (VAS). In that system patients are asked to mark their pain score from 0 to 10 (0 meaning no pain, 10 meaning worst pain). Each patients' preoperative and postoperative 6th and 12th month follow up VAS scorings were recorded.

The International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, published by the American Spinal Injury Association (ASIA)⁽⁹⁾ was used to assess the neurological status of our patients. The patients were enrolled as follows: ASIA E; without neurological deficit, ASIA B,C and D; with neurological deficit, ASIA A; complete spinal cord injury. ASIA scores were recorded preoperatively and postoperatively.

Surgical Procedures

Kyphoplasty procedure was performed in the operating room (OR) under sedation and local anesthetics. Cephazoline sodium 1gr iv was used for surgical prophylaxis. Patients were positioned in prone position. By using C-armed fluoroscopy antero-posterior (AP) and lateral scans the fractured vertebrae was positioned in the middle. Then two 11-gauge Jamshidi needles were bilaterally tapped percutaneously to the upper-outer edge of the pedicle and were inserted transpedicular into the collapsed vertebral body

while checking with the AP fluoroscopy scans. Two kirschner guide wires and cannulas were placed at the posterior half part of the vertebrae, biopsies were taken for pathological examination and after that the balloons were inflated bilaterally and simultaneously. Once inflated, the balloon elevates the end plates and thereby restores the height of the vertebral body. The balloons were deflated and removed, and the space was filled with 3-4 cc of PMMA. Antero-posterior and lateral fluoroscopy scans were observed for cement leakage.

Short segment and long segment instrumentations were performed under general anesthesia in prone position on straightened table while bracing the abdomen. Under guidance of C-armed fluoroscopy scans the fractured vertebrae was located. After routine surgical preparations like skin disinfection and sterile draping, standard posterior midline skin incision was made. Fascia was cut from the midline; paravertebral muscles were scraped and all facet joints were revealed.

In short segment instrumentation transpedicular screws were inserted one level above and one level below the fractured vertebrae, and one augmented screw to the fractured vertebrae if the fractured vertebrae's pedicle remained unharmed. In long segment instrumentation transpedicular screws were placed two levels above and two levels below the fractured vertebrae. Usually titanium polyaxial transpedicular screws of 6.5 mm diameters at lumbar and of 5.5 mm diameters at thoracic region were used and connected with slightly bended rods. Local kyphotic angle was corrected by distracting with spreader forceps and anterior vertebral height was restored. All screws' positioning, kyphotic and anterior vertebral height restorations were checked under fluoroscopy. Decompressive laminectomy was performed to relieve the spinal cord and nerve

roots either at the fractured level or to the spinal stenosis level.

Ethical Approval

All procedures performed were in accordance with the 1964 Helsinki declaration. Written informed consent for scientific purposes and clinical data collection was obtained according to institutional protocol.

Statistical Analysis

Statistical analysis were done using SPSS for Windows© version 21 (Armonk, NY). Relevance to normal range of variations were studied by visual (histogram and possibility graphs) and analytic (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests) methods. Descriptive statistics were done by mean±standart deviation for variables showing normal distribution, and median±interquartile range for variables with abnormal distribution. Normal distribution was observed in preoperative and postoperative 1st month values at posterior segmental instrumentation group, therefore comparison was done by T test. Other groups variables showed abnormal distribution therefore these parameters were compared by using Wilcoxon test. P value less than 0.05 was considered as significant.

RESULTS

Patients average age was 48.64 ± 19.99 years, and there were 66 males and 40 females. Of these 104 patients 64 (60.4 %) were treated with kyphoplasty, 10 (9.4 %) patients were treated by short segment instrumentation and 32 patients (30.2 %) were treated by long segment instrumentation. The demographic characteristics of the patients are shown on table 2.

In kyphoplasty group (n=64) the average age was 54.23 ± 19.15 . In this group, 95 fractured vertebrae were treated. The mean PMMA quantity was 7.36 ± 4.04 . There was no

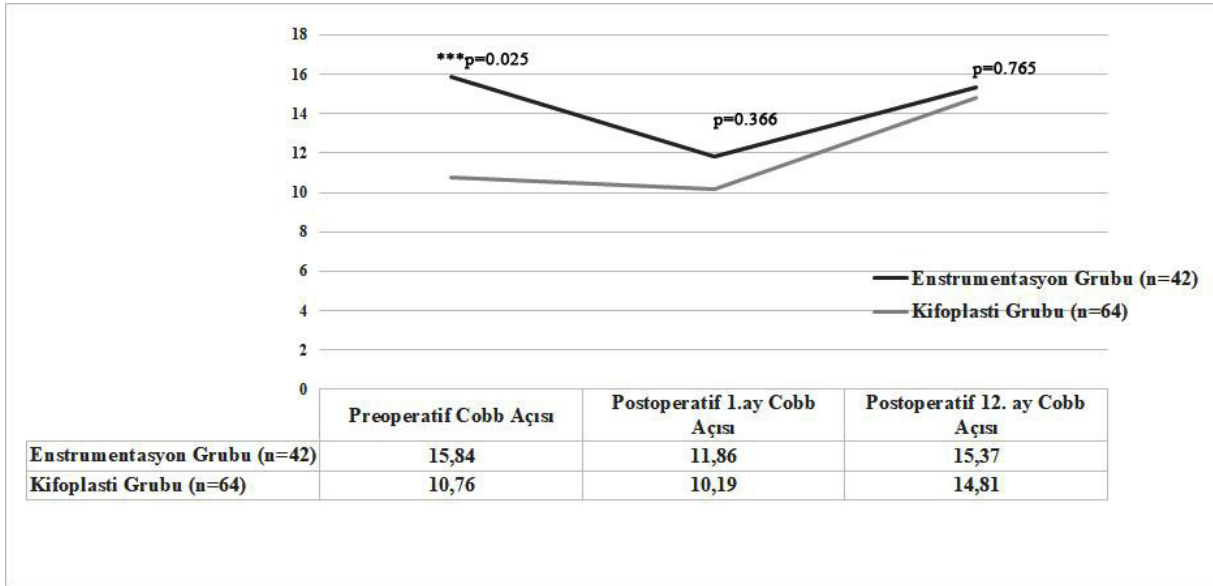


Figure 1: The comparison of preoperative, postoperative 1st and 12th month Cobb Angle values between groups.

neurological deficit in kyphoplasty group (ASIA E). The average stay on hospital was 6.53 ± 4.51 days, and Glasgow Coma Scale (GCS) on admission was 15. The mean preoperative Cobb angle was 10.76 ± 11.67 degrees, which improved to 10.19 ± 10.66 degrees at postoperative 1th month. There were not significant differences between preoperative and postoperative Cobb angles ($p=0.308$). The mean loss of correction was 4.62 ± 1.38 at the 12th month follow-up. In this group, the mean TLICS score was 2.65 ± 0.94 and LCS was 3.71 ± 0.81 . Beside this, the mean preoperative VAS score was 7.93 ± 0.68 then improved to 4.25 ± 0.77 and 2.75 ± 1.43 at postoperative 6th, 12th month follow-ups respectively. There were significant differences between these groups ($p < 0.0001$).

We enrolled the short and long segment stabilization patients in same group and called instrumentation group. There were 42 patients in this group and the average age was 40.11 ± 18.36 . The mean GCS was 14.76 ± 1.24 on admission. According to ASIA classification, there were 7 (16.7%) patients in A, 5 (11.9%) patients in C, 5 (11.9%) patients in D and 25 (59.5%) patients in E. The median ASIA scores in instrumentation

group was E, and interquartile range (25th and 75th percentiles) were C and E respectively. The mean TLICS and LCS were 5.71 ± 1.48 , 6.09 ± 0.95 respectively. The mean operation time was 1.66 ± 2.94 hour, and the mean hospitalization was 13.47 ± 10.43 days. The mean preoperative Cobb angle was 15.84 ± 10.52 and it improved to 11.86 ± 8.15 degrees at the postoperative 1th-month follow-up. The mean difference between preoperative and postoperative Cobb angles was 3.97 ± 7.92 and there was significant difference between groups ($p=0.002$). The loss of correction in this group was 3.51 ± 1.39 at 12th month follow-up. The preoperative VAS scores of the patients improved from 7.71 ± 0.71 to 4.09 ± 0.79 and 4.26 ± 1.23 at 6th and 12th month follow-ups. There was significant difference between these groups ($p < 0.0001$).

There was significant correlation between TLICS and LCS systems ($r=0.740$, $p < 0.0001$). The mean preoperative Cobb angle difference was 5.07 degree and there was significant difference between kyphoplasty ($n=64$) and instrumentation ($n=42$) groups ($p=0.022$) (Figure 1). The mean postoperative 12th month VAS

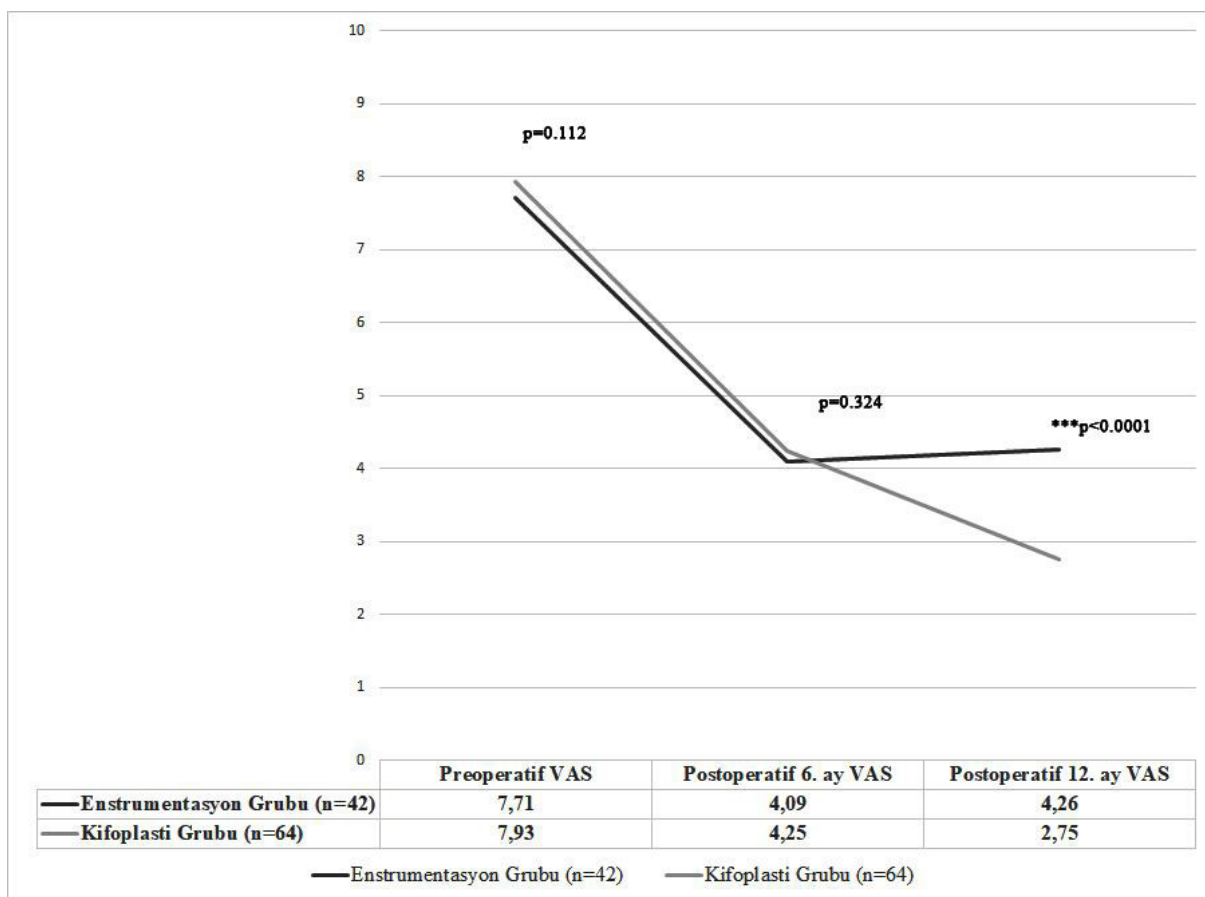


Figure 2: The comparison of preoperative, postoperative 6th and 12th month VAS values between groups. (VAS: visual analogue scale)

score difference between kyphoplasty (n=64) and instrumentation (n=42) groups was 1.51 and there was significant difference (p<0.0001). Although there were no significant differences in postoperative Cobb angles, preoperative and postoperative 6th month VAS values between two groups (p=0.392, p=0.109, p=0.321, Figure 2), the mean difference in loss of correction between kyphoplasty and instrumentation groups was 1.11 and there was significant difference between groups (p<0.0001, Figure 3). Beside this the mean operation time was 3.25 hours and the mean hospitalization was 6.94 days shorter in kyphoplasty group (p<0.0001 for both). The mean difference in TLICS score was 1.71 and it was fewer in kyphoplasty than instrumentation group (p<0.0001).

DISCUSSION

Management of neurologically intact thoracolumbar burst fractures remains controversial. Main purpose in spinal injuries is restoring normal and pain-free condition and provide dynamic-protective function of the spinal cord. Therefore, different approaches for different vertebrae fractures have been developed.

Although AO/Magerl⁽¹³⁾ classification system is usually preferred for the burst fracture classification, this system cannot give information about the patient neurologic condition. TLICS system seems to be reliable and gives morphological data about the fractures. In the literature, conservative treatment is recommended to patients

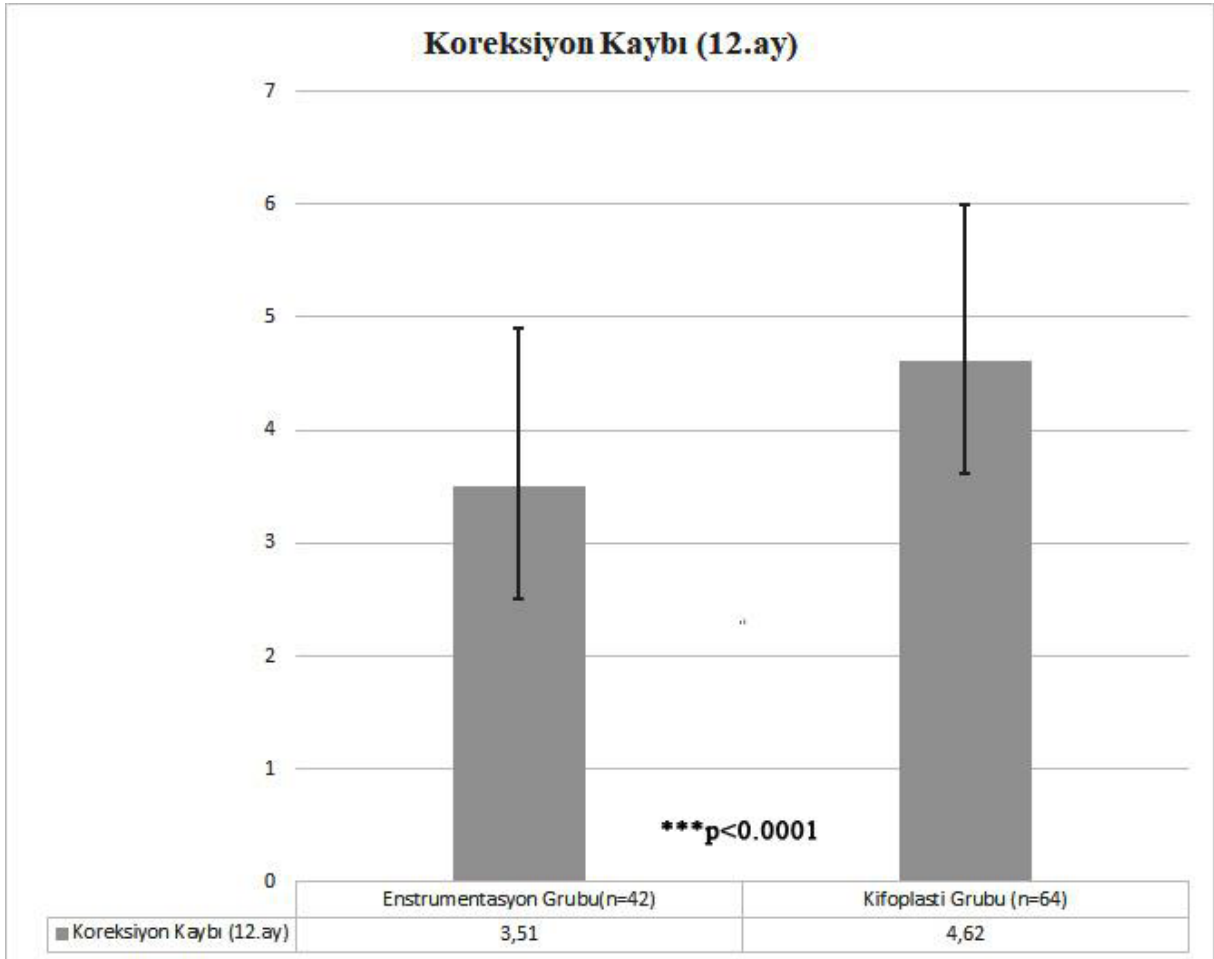


Figure 3: The comparison of 12th month loss of correction values between groups.

with TLICS scores less than 4 points. In our clinics kyphoplasty was performed to patients with TLICS score below of 4 points without neurological deficits. However, the type and duration of trauma, age, body mass index, socioeconomic status and comorbidities of patients should be taken into account while planning the treatment. Treatment options like polymethylmethacrylate augmentation techniques such as balloon kyphoplasty should also be considered.

Although described systems have many advantages, posterior longitudinal ligament injury and patients' neurological condition have important values for treatment decision. In literature, it is emphasized that TLICS points between 4 to 6 should be considered for posterior instrumentation techniques, while TLICS points

more than 5 and LSC scores more than 7 should be considered for anterior colon support in addition to posterior instrumentation^(8,22,23).

The long segment instrumentation and fusion showed reliable and better clinical and radiological outcomes^(5,11,16,20). Also, long segment instrumentation is one of the most effective treatments in burst fracture management by reducing pain and less loss of correction in long term. Loss of correction was found 3.51 degrees in our study. Tezeren et al. in 2009, compared the long segment instrumentation with and without fusion in the thoracolumbar burst fracture⁽¹⁹⁾; they showed that there was no difference between the two groups in parameters such as local kyphosis, sagittal index, and anterior vertebral height. In addition, the implant

failure rate was found to be low in both groups. Tezeren et al. ⁽²⁰⁾ in 2005, long and short segment instrumentation applications in thoracolumbar burst fractures were compared and it was found that long segment applications were better in radiological parameters and the results of the two groups were close to each other in clinical parameters.

Short segment instrumentation was preferred in patients whose fractured vertebrae was not close to thoracolumbar junction and the pedicle was unharmed. Advantages of short segment instrumentation over long segment instrumentation are less donor site morbidity, shorter operation time, and less surgical site bleeding. However, in long time hardware failure cannot be prevented. In a study that Sanderson et al. ⁽¹⁸⁾ reported 24 patients with thoracolumbar burst fractures treated with posterior short segment fixation without fusion with a mean follow-up time of 3.1 years, they observed implant failure in 4 (14%) patient's due to screw breaks. Yang et al. ⁽²⁶⁾ demonstrated the clinical and radiological positive results of indirect reduction and fixation without fusion treatment in thoracolumbar burst fractures. Wang et al. found no significant difference when comparing surgeries with and without fusion in 58 patients with thoracolumbar burst fractures. Dai et al. ⁽⁴⁾, Alanay et al. ⁽²⁾ and Jindal et al. ⁽⁷⁾ demonstrated that bone grafting was not necessary in short-segment pedicle instrumentation.

Although short segment instrumentation with or without fusion is under debate, after 1-year follow-up no implant failure was determined in our patients, however 3.51 ± 1.39 degree loss of correction was detected in posterior segmental instrumentation group. These patients' mean LSC score was 6.09 ± 0.95 , TLICS score was 5.71 ± 1.48 . These scoring systems are seem to be sufficient and ideal to provide transpedicular augmentation alignment and vertebrae anterior

height of the fractured vertebrae.

Nevertheless, kyphoplasty may be seen adequate in some osteoporotic vertebral compression fractures, however its application to burst fractures remains controversial. In our study, effective kyphosis reduction may be achieved with balloon kyphoplasty. In our series kyphosis of 10.76 ± 11.67 degrees were reduced to 10.19 ± 10.66 degrees, after 1-year follow-up loss of correction was observed as 4.62 ± 1.38 , but the mean VAS scores lower than instrumentation group. In our study loss of correction by the first year in short segment group was measured as 4.62 degrees which is similar to the literature. Also mean VAS scores were found significantly decreased. The correction in the kyphosis angle was reported between 3.9 - 16.5 degrees ⁽²⁵⁾. The lowest correction was reported in a group of patients with rheumatoid arthritis (Shim et al., 2016). Inserted PMMA decreases pain while stabilizing the fractured vertebrae. The amount of PMMA is important in kyphotic reduction and functional recovery. The volume of the cement (PMMA) to be injected had not been strictly defined, 2 – 6 ml of PMMA was usually suggested to repair a fractured vertebral body and up to 8 ml of PMMA was showed to remodel vertebral stiffness ^(12,15). However, no correlation could be shown between greater cement volume and pain relief ⁽¹⁰⁾. It was pointed out that higher bone cement volumes were accompanied with higher risk of leakage and increased stresses in the adjacent vertebral bodies, in particular in the cranial vertebral body ⁽³⁾. The cement leak was reported in a wide range between 4 – 45% ⁽¹⁷⁾. The average cement volume given in the 45% leak was relatively high (6.4 ± 1.8 ml) and all the patients had rheumatoid arthritis. Our average cement volume was 4.6 ± 1.3 ml, and we had relatively low rate of cement leak, only in 5 patients (4.4%). We observed 16 (14%) ASF, 10 (62.5%) of them were in the cranial vertebra. ASF was reported to be between 9.6 – 21.7 %, and majority of the fractures were in the cranial segment

CONCLUSION

In this retrospective comparative study pain and loss of correction values in patients with vertebrae fractures treated with either short/long segment instrumentation or balloon kyphoplasty were compared. In long term follow up the kyphoplasty group showed more loss of correction however lesser VAS scores comparing to the instrumentation group. Strong correlation between TLICS and LSC scores also were found. Posterior instrumentation was recommended to TLICS scores between 4 to 6 and for TLICS scores less than 4 points alternatively balloon kyphoplasty considering factors such as comorbidities, age, gender of the patient and type and duration of trauma should be kept in mind. Although evaluating TLICS scores to kyphoplasty patients is still based on case reports in our series it was performed to 64 patients.

Ethics Committee Approval: All procedures performed were in accordance with the 1964 Helsinki declaration. Ethical approval was taken from local ethics committee.

Conflict of Interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Funding: No funding was received for this research.

Informed Consent: Written informed consent for scientific purposes and clinical data collection was obtained according to institutional protocol.

REFERENCES

1. Aebi M: AO spine classification system for thoracolumbar fractures. *Eur Spine J* 22:2147-2148, 2013
<https://doi.org/10.1007/s00586-013-3062-4>
2. Alanay A, Acaroglu E, Yazici M, Oznur A, Surat A: Short-segment pedicle instrumentation of thoracolumbar burst fractures: does transpedicular intracorporeal grafting prevent early failure? *Spine (Phila Pa 1976)* 26:213-217, 2001
<https://doi.org/10.1097/00007632-200101150-00017>
3. Boger A, Heini P, Windolf M, Schneider E: Adjacent vertebral failure after vertebroplasty: a biomechanical study of low-modulus PMMA cement. *Eur Spine J* 16:2118-2125, 2007
<https://doi.org/10.1007/s00586-007-0473-0>
4. Dai LY, Jiang LS, Jiang SD: Posterior short-segment fixation with or without fusion for thoracolumbar burst fractures. a five to seven-year prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 91:1033-1041, 2009
<https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00510>
5. de Peretti F, Hovorka I, Cambas PM, Nasr JM, Argenson C: Short device fixation and early mobilization for burst fractures of the thoracolumbar junction. *Eur Spine J* 5:112-120, 1996
<https://doi.org/10.1007/BF00298390>
6. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA: New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 26:1511-1515, 2001
<https://doi.org/10.1097/00007632-200107150-00002>
7. Jindal N, Sankhala SS, Bachhal V: The role of fusion in the management of burst fractures of the thoracolumbar spine treated by short segment pedicle screw fixation: a prospective randomised trial. *J Bone Joint Surg Br* 94:1101-1106, 2012
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B8.28311>
8. Joaquim AF, Fernandes YB, Cavalcante RA, Fragoso RM, Honorato DC, Patel AA: Evaluation of the thoracolumbar injury classification system in thoracic and lumbar spinal trauma. *Spine (Phila Pa 1976)* 36:33-36, 2011
<https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c95047>
9. Kirshblum S, Waring W, 3rd: Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 25:505-517, vii, 2014
<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.04.001>
10. Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Sawada S: Percutaneous vertebroplasty for compression fracture: analysis of vertebral body volume by CT volumetry. *Acta Radiol* 46:276-279, 2005
<https://doi.org/10.1080/02841850510016072>
11. Korovessis PG, Baikousis A, Stamatakis M: Use of the Texas Scottish Rite Hospital instrumentation in the

- treatment of thoracolumbar injuries. *Spine (Phila Pa 1976)* 22:882-888, 1997
<https://doi.org/10.1097/00007632-199704150-00011>
12. Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM: Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 26:1547-1554, 2001
<https://doi.org/10.1097/00007632-200107150-00009>
 13. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, Harms J, Nazarian S: A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* 3:184-201, 1994
<https://doi.org/10.1007/BF02221591>
 14. McCormack T, Karaikovic E, Gaines RW: The load sharing classification of spine fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 19:1741-1744, 1994
<https://doi.org/10.1097/00007632-199408000-00014>
 15. Molloy S, Mathis JM, Belkoff SM: The effect of vertebral body percentage fill on mechanical behavior during percutaneous vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 28:1549-1554, 2003
<https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000076831.38265.8D>
 16. Moon MS, Choi WT, Moon YW, Kim YS, Moon JL: Stabilisation of fractured thoracic and lumbar spine with Cotrel-Dubouset instrument. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 11:59-66, 2003
<https://doi.org/10.1177/230949900301100113>
 17. Robinson Y, Heyde CE, Forsth P, Olerud C: Kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures--guidelines and technical considerations. *J Orthop Surg Res* 6:43, 2011
<https://doi.org/10.1186/1749-799X-6-43>
 18. Sanderson PL, Fraser RD, Hall DJ, Cain CM, Osti OL, Potter GR: Short segment fixation of thoracolumbar burst fractures without fusion. *Eur Spine J* 8:495-500, 1999
<https://doi.org/10.1007/s005860050212>
 19. Tezeren G, Bulut O, Tukenmez M, Ozturk H, Oztumur Z, Ozturk A: Long segment instrumentation of thoracolumbar burst fracture: fusion versus nonfusion. *J Back Musculoskelet Rehabil* 22:107-112, 2009
<https://doi.org/10.3233/BMR-2009-0224>
 20. Tezeren G, Kuru I: Posterior fixation of thoracolumbar burst fracture: short-segment pedicle fixation versus long-segment instrumentation. *J Spinal Disord Tech* 18:485-488, 2005
<https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000149874.61397.38>
 21. Vaccaro AR, Lehman RAJ, Hurlbert RJ, Anderson PA, Harris M, Hedlund R, et al: A New Classification of Thoracolumbar Injuries: The Importance of Injury Morphology, the Integrity of the Posterior Ligamentous Complex, and Neurologic Status. *Spine* 30:2325-2333, 2005
<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182986.43345.cb>
 22. Vaccaro AR, Lim MR, Hurlbert RJ, Lehman RA, Jr., Harrop J, Fisher DC, et al: Surgical decision making for unstable thoracolumbar spine injuries: results of a consensus panel review by the Spine Trauma Study Group. *J Spinal Disord Tech* 19:1-10, 2006
<https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000180080.59559.45>
 23. Vaccaro AR, Zeiller SC, Hulbert RJ, Anderson PA, Harris M, Hedlund R, et al: The Thoracolumbar Injury Severity Score: A Proposed Treatment Algorithm. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* 18:209-215, 2005
 24. Wang ST, Ma HL, Liu CL, Yu WK, Chang MC, Chen TH: Is fusion necessary for surgically treated burst fractures of the thoracolumbar and lumbar spine?: a prospective, randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 31:2646-2652; discussion 2653, 2006
<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000244555.28310.40>
 25. Yaltirik K, Ashour AM, Reis CR, Ozdogan S, Atalay B: Vertebral augmentation by kyphoplasty and vertebroplasty: 8 years experience outcomes and complications. *J Craniovertebr Junction Spine* 7:153-160, 2016
<https://doi.org/10.4103/0974-8237.188413>
 26. Yang H, Shi JH, Ebraheim M, Liu X, Konrad J, Husain I, et al: Outcome of thoracolumbar burst fractures treated with indirect reduction and fixation without fusion. *Eur Spine J* 20:380-386, 2011
<https://doi.org/10.1007/s00586-010-1542-3>



Anterior Servikal Diskektomi ve Füzyon Yapılan Olguda Ender İki Komplikasyonun Birlikteliği

The Case With Two Rare Complications in Anterior Cervical Discectomy and Fusion

Erek Öztürk¹, Zeynep Dağlar², Serhat Cömert³, Ali Dalgıç²

¹Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara

Atıf/Cite as: Öztürk E, Dağlar Z, Cömert S, Dalgıç A. Anterior servikal diskektomi ve füzyon yapılan olguda ender iki komplikasyonun birlikteliği. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):40-3.

Geliş tarihi / Received: 20.11.2019 **Kabul tarihi / Accepted:** 18.05.2021 **Yayın tarihi / Publication date:**

ÖZ

Anterior servikal diskektomi ve füzyon (ASDF), vertebral enstrümantasyon prosedürleri içerisinde en yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu makalede, dejeneratif servikal myelopati bulunan hastaya uygulanan ASDF operasyonu sonrası oluşan vertebral arter yaralanma şüphesi ve revizyonu sonrası meydana gelen vokal kord paralizisi komplikasyonları yaşanan hasta sunulmuştur. Bu komplikasyonların en aza indirilmesini sağlamak için, cerrahi anatomi farklılıkları nedeni ile radyolojik görüntülemelerin dikkatli değerlendirilmesi ve komplikasyon yönetiminin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Servikal disk hernisi, servikal diskektomi, füzyon, vertebral arter, rekürrent laringeal sinir, ses kısıklığı

ABSTRACT

Anterior cervical discectomy and fusion is the most widely used vertebral instrumentation procedure. In this report, we present a patient with suspected vertebral artery injury and vocal cord paralysis complications after ASDF operation. In order to minimize these complications, it is aimed to emphasize the importance of careful management of radiological imaging and complication management due to surgical anatomy differences.

Keywords: Cervical disc hernia, cervical discectomy, fusion, vertebral artery, recurrent laryngeal nerve, hoarseness

Sorumlu yazar / Corresponding author: Erek Öztürk, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara / erekoztrurk@gmail.com / 0000-0002-3799-9650

ORCID: Z. Dağlar 0000-0001-5144-9666, S. Cömert 0000-0001-8810-5787, A. Dalgıç 0000-0003-1000-2811



© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

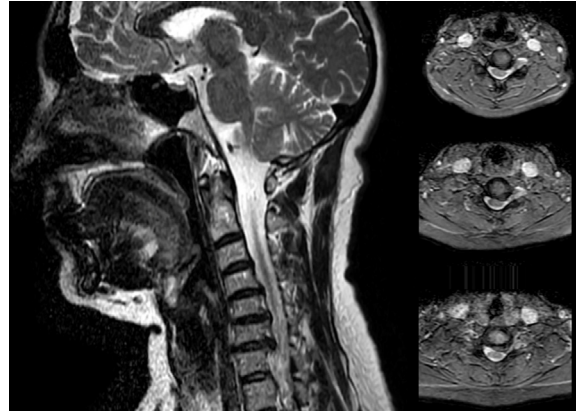
ASDF vertebral enstrümantasyon prosedürleri içerisinde en yaygın olarak kullanılanıdır. Semptomatik servikal dejeneratif disk hastalıkları tedavisinde biyomekanik yapının normale yakın düzeltilmesini sağlaması, omurilik ve foramenlerin doğrudan dekompresyonuna izin vermesi nedeni ile tercih edilmekte, ancak cerrahi prosedürde rekürrent laringeal sinir felci, vertebral arter laserasyonu, karotid arter veya juguler ven yaralanması, farinks ve/veya özefagus duvarında laserasyon gibi katastrofik komplikasyonları bulunmaktadır.

Vertebral arter yaralanması yaşamı tehdit eden; neyse ki %0.3-0,5 gibi bir oranla ender karşılaşılan bir komplikasyondur (4,7). ASDF prosedürlerinde sıklıkla diskektomi sırasında yaralanmalar meydana gelse de bizim olgumuzda olduğu gibi enstrümantasyon sırasında da yaralanmalar olabilmektedir (1). Oga ve arkadaşları vertebral arter anatomisini 4 farklı şekilde kategorize etmiştir ve preoperatif vertebral arter malformasyonunun klasifikasyonunun belirlenmesi komplikasyonun önüne geçilmesi açısından faydalıdır (6).

Entübasyon ve cerrahi prosedür sırasında uygulanan özefagial retraksiyonun da neden olabileceği, ancak sıklıkla rekürrent laringeal sinir paralizisi nedeni ile oluşan disfaji ASDF prosedürlerinde %4-16 oranında karşımıza çıkmaktadır (2). Rekürrent laringeal sinir paralizisi oluşan olgularda sadece ses kısıklığı değil yutma fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Olgu serilerinde vokal kord paralizisinin 12 ay içerisinde düzelleme oranı %80 olarak bildirilmiştir (5).

OLGU SUNUMU

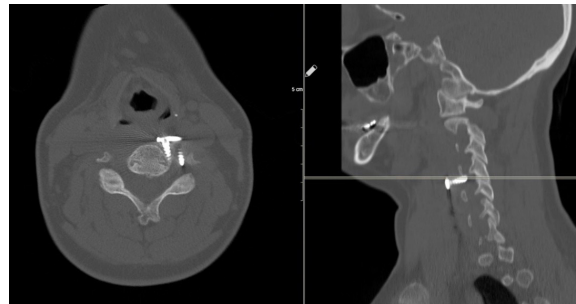
Elli iki yaşında kadın hasta, solda baskın bilateral üst ekstremité ağrısı ile polikliniğimize



Şekil 1: T2 manyetik rezonans görüntüleme preoperatif sagittal görünüm ile yukarıdan aşağı sırayla C4-5, C5-6, C6-7 seviyelerinin axial görünümü.

başvurdu. Özgeçmişinde guatr ve levotiroksin kullanımı olan hastanın servikal travma ve fizik tedavi öyküsü yoktu. Kas gücü muayenesinde sol omuz abduksiyon ve addüksiyonu 4/5, sol ön kol fleksiyon ve ekstansiyonu 4/5 ve el bilek ekstansiyonu 4/5 kas gücündeydi. Yapılan servikal görüntülemelerinde C4-5, C5-6 ve C6-7 segmentlerinde servikal spondilolitik miyelopati saptandı (Şekil 1). Hastaya 3 mesafe anterior servikal diskektomi ve füzyon operasyonu uygulandı.

Postoperatif görüntülemelerde plak sabitleme vidasının C4 seviyesinde sağ foramen



Şekil 2: Plak sabitleme vidasının foramen transversariuma indentasyonu.

transversaryuma indente olduğu tespit edildi (Şekil 2). Hastaya vertebral arter yaralanması şüphesi ile dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA) uygulandı ve vertebral arterin intakt olduğu izlendi.

Plak revizyonu için postop 3. günde yapılan

ikinci cerrahide plak sistemi tamamen çıkartıldı ve C6-7 mesafesindeki cage daha büyüğü ile revize edildi. Postoperatif dönemde kas gücü muayenesinde defisiti olmayan hastanın ses kısıklığı gelişti. Yapılan fiberoptik muayenesinde sağ vokal kord paralizisi saptandı. Yutma fonksiyon testlerinde patoloji izlenmeyen hasta uygun antiödem tedavi ile takibe alındı.

Birinci ay kontrol muayenesinde ses kısıklığı ve üst ekstremitte ağrılarının geçmiş olduğu görüldü. Muayenede nörolojik defisit saptanmadı.

TARTIŞMA

Burke ve arkadaşları 1976 anterior servikal cerrahi uygulanmış hastayı taramış ve 6 adet iyatrojenik vertebral arter yaralanması tespit etmişlerdir ⁽³⁾. Hemostatik materyaller, primer tamir ve ligasyon uygulanmış olup, postoperatif ek sorun bildirmemektedirler. Olgumuzda peroperatif saptanan bir vertebral arter yaralanması olmamasına karşın, postoperatif bilgisayarlı tomografi görüntülerinde foramen transversariumda vida ucunun görülmesi yaralanma şüphesi doğurmuş, ancak DSA'da vertebral arterlerin normal olduğu görülmüştür.

Staatjes ve arkadaşları 511 primer ve 40 sekonder cerrahi geçiren ASDF hastasını incelemiş, 12 olguda (%2.2) postoperatif ses kısıklığı tespit etmişlerdir ⁽⁸⁾. Ayrıca 3 olguda (%0,5) disfaji ve solunum güçlüğü rapor edilmiştir. Primer cerrahi sonrası rekürrent laringeal sinir paralizisi oranı %2 iken, sekonder cerrahi sonrası bu oranı %8 olarak bildirmektedirler. Olgumuzda ses kısıklığı ve vokal kord paralizisinin sekonder cerrahi sonrası oluşması bu oranları destekler niteliktedir.

Yemeni ve arkadaşları 3 seviye ASDF uygulanmış olan hastalarında postoperatif 3. gün ses kısıklığı sonrası sol vokal kord paralizisi saptamış olup, uygun steroid tedavisi sonrası

6 ayda normale döndüğünü bildirmişlerdir ⁽⁹⁾. Olgumuz da 3 seviye ADSF uygulanmış olup, tedavi sonrası bir ayda semptomların ortadan kalkması ile daha kısa sürede kür sağlanmıştıdır.

SONUÇ

ASDF operasyonu servikal enstrümantasyon teknikleri içinde en yaygın olarak kullanılanı olmakla birlikte, bu olguda nadir görülen komplikasyonlardan olan vertebral arter yaralanma riski ve tek taraflı vokal kord paralizisinin birlikte görülmesi nedeniyle özellik arz etmektedir. Preoperatif ve peroperatif radyolojik görüntülemelerde vertebral arterin olası bir malformasyonunun tanımlanması, yaşamsal risk teşkil eden arter yaralanmasının önüne geçebilmektedir. ASDF operasyonlarında gelişen tek taraflı vokal kord paralizisinin mutlaka yutma fonksiyonları açısından değerlendirilmesi ve tedavisinde, uygun antiödem tedaviyle takibin olumlu sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Makalenin hazırlanmasında finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Vaka hastanın onamı alınarak sunulmuştur.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors of the article.

Funding: No support was received in the preparation of the article.

Informed Consent: Exhibit case consent.

KAYNAKLAR

1. Aubin ME, Eskander MS, Drew JM, Marvin J, Eskander JP, Eck J, et al. Identification of type 1: interforaminal vertebral artery anomalies in cervical spine MRIs. Spine (Phila Pa 1976) 2010; 35: E1610-1611. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181ee537>
2. Bose B. Anterior cervical fusion using Caspar plating: analysis of results and review of the literature. Surg Neurol. 1998 Jan. 49(1):25-31.

- [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(97\)00306-6](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(97)00306-6)
3. Burke JP, Gerszten PC, Welch WC. Iatrogenic vertebral artery injury during anterior cervical spine surgery. *The Spine Journal* 5 (2005) 508-514
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.11.015>
 4. Golfinos JG, Dickman CA, Zabramski JM, Sonntag VK and Spetzler RF. Repair of vertebral artery injury during anterior cervical decompression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19:2552-2556.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199411001-00010>
 5. Morpeth JF, Williams MF. Vocal Fold Paralysis After Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Laryngoscope* 110: Jan 2000
<https://doi.org/10.1097/00005537-200001000-00009>
 6. Oga M, Yuge I, Terada K, Shimizu A, Sugioka Y. Tortuosity of the vertebral artery in patients with cervical spondylotic myelopathy. Risk factor for the vertebral artery injury during anterior cervical decompression. *Spine (Phila Pa1976)* 1996; 21: 1085-1089.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199605010-00019>
 7. Smith MD, Emery SE, Dudley A, Murray KJ, Leventhal M. Vertebral artery injury during anterior decompression of the cervical spine. A retrospective review of ten patients. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 410-415.
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.75B3.8496209>
 8. Staartjes VE., Wispelaere MP, Schroder ML. Recurrent Laryngeal Nerve Palsy Is More Frequent After Secondary than After Primary Anterior Cervical Discectomy and Fusion: Insights from a Registry of 525 Patients. *World Neurosurg.* (2018). E1-E7
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.162>
 9. Yerneni K, Burke JF, Nichols N, Tan LA. Delayed recurrent laryngeal nerve palsy following anterior cervical discectomy and fusion: A case report. *World Neurosurgery* (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.066>