

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Beyin Tümörlerinin Sodyum Floresan Kılavuzluğunda Rezeksiyonu: 237 Hastadan Oluşan Bir Serinin Retrospektif Analizi ve Histopatolojik Tanıya Göre Yararlılığının Değerlendirilmesi

Alper TÜRKKAN¹, Ahmet BEKAR²

¹ Bursa Medica Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Beyin tümörlü hastaların tedavisinde cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sodyum floresan (NaFl), beyin tümörlerinde introperatif görselleştirme için kullanılan floresan bir maddedir. Özel filtre (FL 560 nm) ile donatılmış mikroskop ışığının altında tümöral dokuda yeşil floresan renk oluşmasını sağlar. Bununla birlikte intrakranial yerleşimli her tümörde aynı oranda floresan yoğunluğu sağlayamaz. Bu çalışmada farklı histopatolojik tanılarıdaki beyin tümörlerinin cerrahisinde NaFl'nin floresan etkisini ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. 2020-2023 yılları arasında beyin tümörü nedeniyle NaFl rehberliğinde opere edilen toplam 237 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif ve postoperatif nörolojik muayenesi, tümör rezeksiyon derecesi, histopatolojik tanısı ve intraoperatif NaFl ile boyanma derecesi analiz edildi. Histopatolojik olarak 73 (%30.8) metastatik tümör, 68 (%28.7) glioblastoma multiforme, 41 (%17.3) menengioma, 21 (%8.9) anaplastik astrositoma, 10 (%4.2) oligodendroglioma, 6 (%2.5) pilositik astrositoma, 6 (%2.5) epidermoid tümör, 5 (%2.1) schwannoma, 3 (%1.3) lenfoma, 2 (%0.8) disembriyoplastik nöroektodermal tümör ve 2 (%0.8) ependimoma tanılı hasta mevcuttu. İntraoperatif olarak 211 (%89) hastada NaFl ile boyanma izlendi. Glioblastoma multiforme ve menengiomaların tamamında, metastatik tümörlerin %90.4'ünde NaFl boyanması gözlemlendi. Oligodendrogliomaların ve epidermoid tümörlerin hiçbirisinde boyanma saptanmadı ($p<0.001$). NaFL kullanımı, özellikle yüksek dereceli glial tümörlerde ve metastatik lezyonlarda intraoperatif olarak tümör sınırlarının belirlenmesine etkilidir. Bununla birlikte tümör histopatolojisine, uygulama dozu ve zamanına göre kullanımında sınırlamalar mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Sodyum floresan. Beyin tümörü. Floresans rehberliğinde cerrahi.

Sodium Fluorescence-Guided Resection of Brain Tumors: Retrospective Analysis of a Series of 237 Patients and Evaluation of its Usefulness According to Histopathologic Diagnosis

ABSTRACT

Surgical resection is one of the most important prognostic factors in the treatment of patients with brain tumors. Sodium fluorescein (NaFl) is a fluorescent agent used for intraoperative imaging in brain tumors. It produces a green fluorescent color in tumoral tissue under microscope light equipped with a special filter (FL 560 nm). However, it cannot provide the same fluorescence intensity in all intracranial tumors. In this study, we aimed to investigate the fluorescence effect of NaFl in the surgery of brain tumors with different histopathological diagnoses. Data of a total of 237 patients who underwent NaFl-guided surgery for brain tumors between 2020 and 2023 were retrospectively analyzed. Age, gender, preoperative and postoperative neurological examination, degree of tumor resection, histopathological diagnosis, and degree of intraoperative NaFl staining were analyzed. Histopathologically, 73 (30.8%) metastatic tumors, 68 (28.7%) glioblastoma multiforme, 41 (17.3%) meningioma, 21 (8.9%) anaplastic astrocytoma, 10 (4.2%) oligodendroglioma, 6 (2.5%) pilocytic astrocytoma, 6 (2.5%) epidermoid tumor, 5 (2.1%) schwannoma, 3 (1.3%) lymphoma, 2 (0.8%) dysembryoplastic neuroectodermal tumor and 2 (0.8%) ependymoma. Intraoperative NaFl staining was observed in 211 (89%) patients. NaFl staining was observed in all glioblastoma multiforme and meningiomas and in 90.4% of metastatic tumors. None of the oligodendrogliomas and epidermoid tumors showed NaFl staining ($p<0.001$). The use of NaFL is effective in determining tumor margins intraoperatively, especially in high-grade glial tumors and metastatic lesions. However, there are limitations in its use according to tumor histopathology, dose and time of application.

Keywords: Sodium fluorescein. Brain tumor. Fluorescence-guided surgery.

Geliş Tarihi: 14.Mart.2024
Kabul Tarihi: 13.Mayıs.2024

Dr. Alper TÜRKKAN
Bursa Medica Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0532 501 01 95
E-posta: alperturkkan@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Alper TÜRKKAN: 0000-0002-1437-2396
Ahmet BEKAR: 0000-0002-2716-1985

Beyin tümörleri farklı biyoloji, prognoz ve tedaviye sahip heterojen bir hastalık grubunu içerir. Yıllık görülme sıklığı 100.000'de 24.7 olarak bildirilmiştir¹. Teknolojik ve bilimsel gelişmelere paralel olarak yeni onkolojik tedavi protokolleri geliştirilmiş olsa da, beyin tümörüne sahip hastaların multidisipliner tedavisinde cerrahi rezeksiyon hala temel ilkelerden biridir²⁻⁵. Literatürde birçok çalışma, düşük dereceli gliomalar (DDG), yüksek dereceli gliomalar (YDG), metastatik tümörler ve diğer patolojiler dahil olmak üzere çeşitli beyin tümörü tipleri için cerrahi rezeksiyonun kapsamının en önemli prognostik faktör olduğunu tanımlamıştır^{2,3,6-10}. Nöroşirurji pratiğinde cerrahinin amacı, önemli nörolojik fonksiyonları korurken tümör rezeksiyonunu maksimuma çıkarmak, semptomları, yaşam kalitesini ve sağ kalımı iyileştirmektir.

Bununla birlikte maksimal ve güvenli bir rezeksiyon için tümör sınırının çevredeki normal dokudan ayrılması önemlidir. Geleneksel bir cerrahi sırasında bu ancak doku palpasyonu veya görsel doku farklılıkları gibi subjektif değerlendirmeler ile mümkündür ve etkinliği büyük ölçüde cerrahin tecrübesi ve becerisine bağlıdır. Dolayısıyla potansiyel olarak yetersiz tümör rezeksiyonu veya normal beyin parankiminin kazara çıkarılmasıyla ilişkilidir. Özellikle infiltratif tümörlerinin normal beyin dokusundan ayırt edilmesi daha da zordur ve kanserli olmayan dokunun rezeksiyonu, ameliyattan sonra nörolojik bozukluklara neden olabilir. Sonuç olarak beyin tümörlerinin cerrahisinde, rezeksiyon miktarını maksimuma çıkartmanın yanı sıra postoperatif fonksiyonel eksiklikleri önlemek için rezeksiyonun nerede durdurulacağı da önemli bir sorun olarak ortaya çıkar.

Son yıllarda nöronkolojik cerrahideki çalışmaların çoğu, patolojik dokunun intraoperatif olarak ayrımını yapacak ideal yöntemleri geliştirmeye odaklanmıştır¹¹⁻¹⁵. Floresan rehberliğinde cerrahi (FRC) bu kapsamda yoğun bir araştırma alanıdır^{12,16-19}. FRC, cerrahi prosedürden önce veya sırasında hastaya floresan kontrast madde uygulanması, cerrahi alanın kontrast maddeyi gösteren bir ışık kaynağı ile aydınlatılması ve genellikle gerçek zamanlı olarak kontrast madde dağılımının görüntülerini üretmek için yayılan ışığın filtrelenmesinden oluşur^{5,17-20}. Sodyum floresan (NaFl), intraoperatif olarak kullanılan bir floresan boyadır ve kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu bölgelerde hücre dışı boşluklarda birikir²¹⁻²⁷. İlk olarak 1948'de Moore ve arkadaşları tarafından beyin tümörlerinin cerrahisinde kullanılmıştır²⁸. 2012 yılından sonra cerrahi mikroskoplar için özel bir filtre modunun (Yellow 560 nm filtre) geliştirilmesiyle birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır^{5,26}. İntravenöz (iv) NaFl uygulaması, mikroskop ışığının filtresi altında tümöral dokuda yeşil floresan renk oluşmasını sağlar. Bu nedenle ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi

(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrastlanma gösteren tüm tümör dokularının ameliyat sırasında görüntülenmesini kolaylaştırır^{5,11,12}. Dolayısıyla, güvenli total rezeksiyonu daha uygun hale getirir.

Bu çalışmamızda, NaFl rehberliğinde opere edilen farklı histopatolojik tanılardaki beyin tümörlerini içeren serimiz sunuyoruz. Çalışmamızın amacı beyin tümörlerinde NaFl kullanımının intraoperatif floresan etkisini ve güvenliğini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda yerel etik kurul tarafından onaylandıktan sonra, 2020 ve 2023 yılları arasında merkezimizde intrakranial tümör lezyonlarına yönelik NaFl kullanılarak cerrahi girişim yapılan 237 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada insan katılımcıları içeren tüm prosedürler, kurumsal veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu ve sonraki değişikliklerine veya benzer etik standartlara uygundur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kronik hastalıklar ve alınan ilaçlar da dahil olmak üzere ayrıntılı tıbbi geçmişi inceledi. Çalışmaya kranial BT veya MRG görüntüleri ve patolojik tanıları ile doğrulanmış intrakranial tümöral lezyonu olan hastalar dahil edildi. İntrakranial tümör dışındaki sebeplerle cerrahi girişim yapılan hastalar, biyopsi yapılan hastalar, NaFl kullanılmayan hastalar, bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, NaFl'ye karşı bilinen alerjik reaksiyonu olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların dosyalarından standart prosedürler ve NaFl'in kullanımı için bilgilendirilmiş onamlarının alındığı teyit edildi. Ayrıca hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomları, tümör rezeksiyon derecesi, histopatolojik tanısı ve NaFl ile boyanma derecesi not edildi ve analiz edildi. Nörolojik değerlendirme ve takip için Karnofsky performans skoru (KPS) kullanıldı (Tablo I).

Cerrahi Prosedür

İncelenen tüm hastalar genel anestezi altında, ay başlıkta veya Mayfield çivili başlıkta operasyona alınmıştır. NaFl, anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve 5 mg/kg dozunda iv olarak uygulandı. Tüm hastalara tümör rezeksiyonu için yeterince büyük kraniotomi uygulandı. Rezeksiyon sırasında tümörü görüntülemek için NaFl'e özgü filtre destekli bir nörocerrahi ameliyat mikroskobu kullanılmıştır (FL 560 nm filtresi ile donatılmış Leica M530 OHX, Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya). Filtre modu aktif hale getirilerek tümör dokusu mikroskop ile görselleştirildi (Şekil 1). Boyalı tümör dokusunun tanımlanmasından sonra mikroskobun hem standart

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

beyaz ışığı, hem de floresan aydınlatması altında çalışıldı. Klasik mikrosürjikal yöntemlerle tümör rezeksiyonu yapıldı. Çalışmamızda hasta dosyasındaki ameliyat notları taranarak tümörün özel filtreli mikroskop altındaki görüntüsü floresan boyanma derecesine göre değerlendirildi: ("sarı-yeşil renk değişikliği/boyanma var" ve "renk değişimi yok /boyanma yok").

Tablo I. Hastaların genel demografik özellikleri ve klinik durumları

Genel özellikler	(n=237) (%)
Cinsiyet	
Kadın	116(49.9)
Erkek	121(50.1)
Ortalama yaş ± SD, yıl	54.3 ± 15.5
Semptom	
Baş ağrısı	172(72.6)
Bulantı-kusma	68(28.7)
Nöbet geçirme	57(24.1)
Kuvvetsizlik	49(20.7)
Ataksi ve denge bozukluğu	28 (11.8)
Kranial sinir etkilenmesi	22 (9.2)
Konuşma bozukluğu	21(8.9)
Kişilik bozukluğu	16(6.8)
Histopatolojik tanı	
Metastaz	73(30.8)
Glioblastoma multiforme	68(28.7)
Menengioma	41(17.3)
Anaplastik astrositoma	21(8.9)
Oligodendroglioma	10(4.2)
Pilositik astrositoma	6(2.5)
Epidermoid tümör	6(2.5)
Schwannoma	5(2.1)
Lenfoma	3(1.3)
DNET	2(0.8)
Ependimoma	2(0.8)
Ortalama KPS± SD	
Preoperatif KPS	88.2±13.4
Postoperatif KPS	87.5±14.6
Rezeksiyon oranı	
GTR	191(80.6)
STR	46 (19.4)
Komplikasyonlar	2 (7.7)
Kuvvetsizlik	15(6.3)
Yara yeri enfeksiyonu	10 (4.2)
İntraserebral hematoma	6 (2.5)
BOS fistülü	6(2.5)
Ortalama takip süresi± SD,ay	16.5±8.5

SD: Standard deviasyon

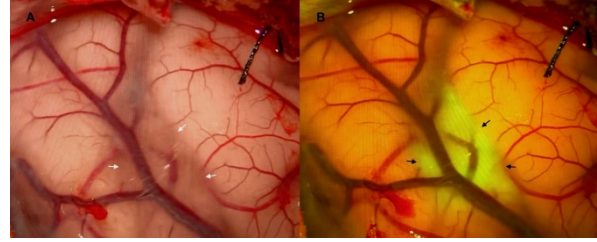
GTR: Gross total rezeksiyon

STR: Subtotal rezeksiyon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DNET: Disembrioblastik nöroepitelyal tümör

KPS: Karnofsky performans skoru



Şekil 1.

Supratentorial yüksek grade' li glial tümörlü bir hastanın NaFl verilmesinden sonra intraoperatif görüntüsü. (A) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümöral lezyonun görüntüsü (beyaz ok), (B) FL 560 nm filtre altında tümörün intraoperatif gerçek zamanlı görüntülenmesi (siyah ok)

Postoperatif değerlendirme

Retrospektif incelemelerde tüm hastaların ameliyat sonrası en az 24 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edildiği teyit edildi. Operasyon sonrası gelişen yeni nörolojik defisitler belirlendi ve "geçici" (ameliyattan sonraki 30 gün içinde azalmışsa) veya "kalıcı" (30 günlük takipten sonra mevcutsa) olarak tanımlandı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi 1 mm kesit aralığında kontrastlı kranial MRG'sinin yanı sıra ameliyat sonrası erken dönemde (ilk 24 saat) kranial BT ve kontrastlı kranial MRG ile taranmıştır. Nörogörüntüler nöroradyologlar ve bu makalenin yazarları tarafından rezidüel kontrast tutan tümör dokusu açısından gözden geçirildi. Cerrahi sonuç iki gruba ayrıldı: rezidüel tümör dokusu yok = gross total rezeksiyon (GTR) ve rezidüel tümör dokusu var = subtotal rezeksiyon (STR).

Biyoistatistiksel Analiz

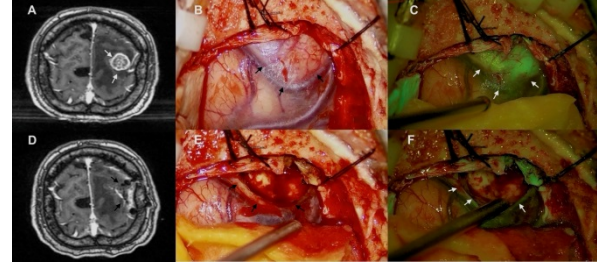
Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle değerlendirildi. NaFl boyama yanıtı pozitif olan ve olmayan vakalar arasında tümör tiplerinin oranları Pearson Ki-Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 26.0 programı kullanıldı

Bulgular

Hastaların 121 (%50.1)'ini erkek, 116 (%49.9)'sını kadın hastalar oluşturuyordu. Ortalama yaş 54.3 ± 15.5 yıl (dağılım 2-82 yıl) idi. En sık görülen semptom baş ağrısıydı (%72.6) ve bunu bulantı-kusma (% 28.7) izledi. Hastaların %24.1'inde nöbet geçirme, %20.7'sinde bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük, %11.8'inde ataksi ve serebellar bulgular, %9.2'sinde kranial sinir etkilenmesi, %8.9'unda

konuşma bozukluğu ve %6.8’inde kişilik bozukluğu ile ilgili semptomlar mevcuttu. Histopatolojik olarak 73 (%30.8) hastada metastatik tümör, 68 (%28.7) hastada glioblastoma multiforme, 41 (%17.3) hastada menengioma, 21 (%8.9) hastada anaplastik astrositoma, 10 (%4.2) hastada oligodendroglioma, 6 (%2.5) hastada pilositik astrositoma, 6 (%2.5) hastada epidermoid tümör, 5 (%2.1) hastada schwannoma, 3 (%1.3) hastada lenfoma, 2 (%0.8) hastada disembrioplastik nöroektodermal tümör (DNET) ve 2 (%0.8) hastada ependimoma mevcuttu. Ortalama preoperatif KPS 88.2±13.4 ve ortalama postoperatif KPS 87.5±14.6 idi (Tablo I).

Çalışmamızdaki preoperatif kranial MRG’de kontrastlanma gösteren tümöre sahip 211 (%89) hastada, mikroskopun floresan modunda tümör görünürlüğünü belirgin şekilde artıran sarı-yeşil floresan boyanma gözlemlendi (Şekil-2). Histopatolojik tanılarına göre glioblastoma multiforme (WHO grade IV) ve menenjiomaların tamamında yeterli derecede boyanma olduğu saptandı. Bu boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo II). Metastatik tümörlerin 7 (%9.6)’sinde yetersiz NaFl boyanması gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analize göre metastatik tümörlerde NaFl ile tümör tespiti anlamlı değildi ($p=0.560$) (Tablo II). Ancak retrospektif incelemede NaFl ile boyanma olmayan metastatik lezyona sahip hastaların hepsinin tanı anında tümör içerisine kanamış olduğu görüldü ve hematoma nedeniyle boyanma olmadığı düşünüldü. Boyanma olmayan 2 hastada renal hücreli karsinom metastazı, 2 hastada akciğer karsinomu metastazı ve 3 hastada malign melanom metastazı mevcuttu. DDG’dan oligodendrogliomaların (WHO grade II) ve epidermoid tümörlerin hiçbirinde boyanma saptanmadı ($p<0.001$) (Tablo II). Anaplastik astrositoma (WHO III) tanılı 3 hastada (%14.7) yeterli renk değişikliği yoktu. Bununla birlikte ameliyat notlarından tümör içerisinde dağınık olarak bazı alanlarda kısmi boyanmaların olduğu tespit edildi. Bu alanlardan alınan patolojik örneklerin tümör grade’inin yükselmesinde ve anaplastik özelliklerin saptanmasında etkili olduğu düşünülmüştür. Diğer tümörler ise homojen ve belirgin floresan renk gösterdi (Tablo III). Ortalama operasyon süresi 161.1±41.1 dakika olarak saptandı.



Şekil 2.

NaFl uygulanması sonrası intraoperatif tümör görselleştirmesinin ve tümör rezeksiyonun değerlendirilmesi. Ameliyat öncesi aksiyel (A) kontrastlı kranial MR görüntüleri 64 yaşında bir erkekte sol premotor bölgede metastatik tümöral lezyonu göstermektedir (beyaz ok). (B) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümöral lezyonun görüntüsü (siyah ok), (C) FL 560 nm filtre altında sodyum floresan ile tümörün intraoperatif yeşil floresan renk ile görüntülenmesi (beyaz ok), (D) Ameliyat sonrası kontrastlı kranial MR görüntülemesi ile tümör rezeksiyonunu doğrulamıştır (siyah ok). (E) Standart mikroskop beyaz ışığı altında tümör rezeksiyonu sonrası kavite görüntüsü (siyah ok) ve (F) FL 560 nm filtre altında tümör rezeksiyonu sonrası kavite görüntüsü (beyaz ok).

Tablo II. Beyin tümörlerinin histopatolojilerine göre sodyum floresan (NaFl) ile boyanma durumlarının karşılaştırılması.

Histopatolojik tanı		NaFl				p
		Boyanma var		Boyanma yok		
		n	%	n	%	
GBM	Evet	68	32.4	0	0.0	<0.001
	Diğer patolojiler	142	67.6	27	100.0	
Metastaz	Evet	66	31.4	7	25.9	0.560
	Diğer patolojiler	144	68.6	20	74.1	
Anaplastik astrositoma	Evet	18	8.6	3	11.1	0.662
	Diğer patolojiler	192	91.4	24	88.9	
Oligodendroglioma	Evet	0	0.0	10	37.0	<0.001
	Diğer patolojiler	210	100.0	17	63.0	
Menengioma	Evet	41	19.5	0	0.0	0.012
	Diğer patolojiler	169	80.5	27	100.0	
Epidermoid tümör	Evet	0	0.0	6	22.2	<0.001
	Diğer patolojiler	210	100.0	21	77.8	
Pilositik astrositoma	Evet	6	2.9	0	0.0	0.374
	Diğer patolojiler	204	97.1	27	100.0	
Lenfoma	Evet	3	1.4	0	0.0	0.532
	Diğer patolojiler	207	98.6	27	100.0	
DNET	Evet	2	1.0	0	0.0	0.611
	Diğer patolojiler	208	99.0	27	100.0	
Ependimoma	Evet	2	1.0	0	0.0	0.611
	Diğer patolojiler	208	99.0	27	100.0	
Schwannoma	Evet	4	1.9	1	3.7	0.540
	Diğer patolojiler	206	98.1	26	96.3	

NaFl: Sodyum floresan

GBM: Glioblastoma multiforme

DNET: Disembrioplastik nöroepitelyal tümör

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

Tablo III. Beyin tümörlerinin histopatolojilerine göre sodyum floresan (NaFl) ile boyanma ve gross total rezeksiyon oranları

Histopatolojik tanı	Hasta sayısı (%)	NaFl ile boyanma (%)	GTR (%)
Metastaz	73(30.8)	66(90.4)	71(97.2)
Glioblastoma multiforme	68(28.7)	68(100)	49(72.1)
Menengioma	41(17.3)	41(100)	39(95.1)
Anaplastik astrositoma	21(8.9)	18(85.7)	14(66.6)
Oligodendroglioma	10(4.2)	0(0)	7(70)
Pilositik astrositoma	6(2.5)	6(100)	5(83.3)
Epidermoid tümör	6(2.5)	0(0)	3(50)
Schwannoma	5(2.1)	5(100)	3(60)
Lenfoma	3(1.3)	3(100)	3(100)
DNET	2(0.8)	2(100)	2(100)
Ependimoma	2(0.8)	2(100)	2(100)

NaFl: Sodyum fluorescein

GTR: Gross total rezeksiyon

DNET: Disembrioblastik nöroepitelyal tümör

Preoperatif ve postoperatif MRG değerlendirilmesinde tüm hastalar dikkate alındığında GTR oranı %80.6 (n=191) olarak saptandı. Histopatolojik tanılarına göre değerlendirmede en yüksek GTR oranı metastatik beyin tümörü olan hastalarda (%97.2, n=71) ve menengioma tanılı hastalarda (%95.1, n=39) idi. Glioblastome multiforme tanısı alan hastaların %72.1 (n=49)'inde, anaplastik asrositoma tanısı alan hastaların %66.6 (n=14)'sında, pilositik astrositoma tanılı hastaların %83.3 (n=5)'ünde ve oligodendroglioma tanılı hastaların %70 (n=7)'inde GTR sağlandı. Ayrıca schwannoma tanılı hastalarda %60 (n=3), epidermoid tümörlü hastalarda %50 (n=3) GTR oranı saptandı. Diğer histopatolojik tanıya sahip tümörlerin hepsinin gross total olarak çıkartıldığı belirlendi (Tablo III). Çalışmamızda GTR ve STR oranları belirtilmiş olmasına rağmen tümöral lezyonların farklı patolojilerde, farklı lokalizasyon ve boyutlarda olması nedeniyle NaFl kullanımı ile istatistiksel olarak ilişkilendirilmemiştir.

Postoperatif erken dönemde 6 hastada (%2.5) operasyon lojunda cerrahi gerektirecek boyutta hematoma gelişti. Bu hastaların hepsi tekrar opere edilerek hematoma boşaltılması yapıldı. 2 hasta nörolojik defisit olmaksızın evlerine taburcu edilebildi. Ancak 4 hastada kalıcı yeni başlangıçlı nörolojik defisit görüldü. Bunun dışında ameliyat sonrası nörolojik muayenede, hastaların 15'inde (%6.3) ameliyat öncesi nörolojik duruma kıyasla kötüleşme görüldü. Bir aylık takipte bu hastalardan 4 (%26.7) sinin nörolojik muayenesi düzelmiş ve ameliyat öncesi nörolojik muayene sırasındaki durumuna geri dönmüştür. 11 (%4.6) hastada ise kalıcı yeni nörolojik defisit gelişmiştir. 10 (%4.2) hastada yara yeri enfeksiyonu izlendi. Ayrıca postoperatif dönemde 6 (%2.5) hastada yara yerinden

BOS sızıntısına bağlı enfeksiyon (menenjit) saptandı ve medikal tedaviye yanıt alındı. Bu hastaların tümü medikal tedavi sonrası sorunsuz bir şekilde taburcu edilebildi. İstatistiksel analiz, hastaların hem yatış (85±10) hem de taburculuk (84.3±13.2) sırasındaki KPS skorlarının ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. 6 aylık takipte, ortalama KPS değeri 89±10.8 idi. Hastaların KPS skorları, ameliyat öncesi başlangıç skorlarına kıyasla her iki grupta da 6 aylık takiplerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p = 0374). Hastaların ortalama takip süresi 16.5±8.5 (6-36 ay) aydı. Ameliyat sonrası dönemde NaFl ile ilişkili herhangi bir yan etki veya komplikasyon görülmemiştir. Bu çalışmada cerrahiye bağlı mortalite görülmemiştir.

Tartışma ve Sonuç

Beyin tümörlerinin cerrahi tedavisinde güvenli maksimal rezeksiyon, prognoz ve daha düşük oranda nüks için temel bir belirleyicidir, ancak çoğu beyin tümörünün infiltratif karakteri nedeniyle sınırlarının belirlenebilmesi ve total olarak rezeksiyonu hala büyük bir sorun olmaya devam etmektedir^{6,7,9,11,16,29-31}. Bu çalışmada, NaFl rehberliğinde ameliyat edilen farklı histopatolojik tanıda intrakraniyal tümöre sahip 237 hastadan oluşan bir seri sunulmaktadır. Çalışmamızda cerrahi mikroskoptaki özel filtre (FL 560 nm) kullanılarak, vakalarımızın %89 (n=211)'unda tümör dokusunun kenarlarını net bir şekilde ayırt etmemizi sağlayan sarı-yeşil renk değişimi görüntülenebilmiştir. NaFl, beyin tümörlerinde intraoperatif görselleştirme için en yaygın kullanılan reaktiflerden biridir^{5,13,25,26,29} ve kullanımı da bazı avantajlar sunar. NaFl, diğer floresan maddelerden farklı olarak tümör hücrelerinde hücre içi birikmez. Dahası, kan-beyin bariyerinin bozulduğu alanlarda spesifik olmayan bir şekilde hücre dışında dağılır ve birikir^{11,23}. Bu nedenle preoperatif BT ve MR'da kontrast tutulumu görülen tüm tümörlerde birikmektedir^{5,11,13}. Dolayısıyla NaFl, farklı histopatolojik tanıya sahip birçok tümör için yararlı ve kullanılabilir bir floresan maddedir^{25,32}. Literatürde glial tümörler, beyin metastazları, menenjiyomlar, lenfomalar ve omurilik tümörleri gibi birçok farklı tümörün cerrahisinde NaFl kullanımının potansiyel faydaları bildirilmiştir^{5,28,33-35}. Bununla birlikte intrakraniyal yerleşimli her tümörde aynı oranda floresan yoğunluğu sağlayamaz. NaFl'nin tümörü görselleştirmesini etkileyen faktörler; tümör derecesi, NaFl dozu ve uygulamadan sonra geçen süre ile ilişkilidir^{9,13,36,37}.

Glioblastome multiforme ve metastatik tümörler için NaFl ile tümörü görüntülemenin temel teorisi, floresanın bozulmuş kan-beyin bariyerini geçebilmesidir ve böylece NaFl'e özgü filtreli mikroskop altında yoğun renk değişimi belirgin şekilde görülebilir²³.

Bu çalışmada, NaFl kullanarak glioblastoma multiforme (WHO grade IV) ve menenjiomaların tümör dokularını intraoperatif olarak gerçek zamanlı görüntüleyebildik. Bu boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo I). Beyin metastazı olan hastaların % 90.4'ünde NaFl kullanımı ile belirgin floresan renk elde edilebilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel analize göre metastatik tümörlerde NaFl ile tümör tespiti anlamlı değildi ($p = 0.560$). Bununla birlikte, tanı anında tümör içerisinde kanama saptanan akciğer karsinomu metastazlı iki hastada, malign melanom metastazlı üç hastada ve renal hücreli karsinom metastazlı iki hastada floresan renk değişimi görülmedi. Bu hastalarda hematoma nedeniyle NaFl ile görselleştirmenin etkilendiğini ve dolayısıyla istatistiksel anlamlılığı değiştirdiğini düşünüyoruz. Ayrıca glionöronal tümörlerde, diğer astrositik tümörlerde, diğer nöroepitelyal tümör türlerinde ve lenfomalarda ameliyat öncesi MRI kontrastlanması ile ameliyat sırasında floresan tanımlaması arasında iyi bir uyum bulduk. Çalışmamızda, NaFl uygulanan glioblastoma multiforme tanımlı hastaların %72.1'sinde ve beyin metastazlarının %97.2'sinde GTR elde edilmiştir ve bu oran literatürle uyumludur.

Çalışmamızdaki DDG (WHO grade II oligodendroglioma) ve epidermoid tümöre sahip hastaların tamamında yeterli renk değişikliği yoktu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Bu durum, yayımlanan çalışmalarla uyumlu olarak düşük DDG'larda NaFl'nin kan-beyin bariyerini yeterince geçemediği teorisini doğrulayabilir^{5,12,27,36}. Bununla birlikte, dosyaların retrospektif incelenmesinde ameliyat notlarından intraoperatif gözlemlerde, düşük dereceli glial tümörlerin dağınık odaklar ve bazı bölgelerde lekelenme şeklinde floresan alanlar içerdiği belirlendi. Bu bulgunun önemli olduğunu düşünüyoruz. Çünkü aynı tümör içerisinde hem yüksek hem de düşük dereceli patolojik bileşenler olabileceği bilinmektedir ve bu alanların belirlenememesi klinik olarak düşük derecelendirilmeye ve yetersiz tedaviye neden olabilir. Bowden ve ark., floresans alanları ile patoloji arasındaki ilişkiyi analiz etmiş ve floresans alanlarından alınan örneklerin daha yüksek toplam sitolojik atipi ve daha yüksek Ki-67 gösterdiğini göstermiştir²⁷. DDG'de NaFl tümör sınırlarını net olarak belirlemede yardımcı olmasa da, dağınık floresan gösteren bölgelerden elde edilen doku örneklerinin değerlendirilmesi, tümör tanısı ve derecelendirmesinin doğru olarak yapılabilmesi olasıdır.

Intraoperatif NaFl uygulamasının kesin dozu ve zamanlaması konusunda çalışmalar farklılık göstermektedir^{9,11,27,29,30}. Genellikle 2012 yılından önceki çalışmalarda standart cerrahi mikroskopta beyaz ışık altında yapılan cerrahide özellikle YDG'in görselleştirilmesi için yüksek dozda (10-20 mg/kg, iv)

NaFl uygulaması yapılmıştır^{9,11,28}. 2012 yılından sonra mikroskoplarda kullanılan özel filtrelerin geliştirilmesi ile birlikte daha düşük dozlarda (3-5 mg/kg, iv) i NaFl uygulaması ile YDG dokusundaki renk değişikliği tespit edilebilir hale geldi^{5,15,29,30}. Çalışmamızda tüm hastalara kullanılan prosedür düşük dozda (5 mg/kg, iv) NaFl'in uygulanması ve FL 560 nm filtreye sahip cerrahi mikroskop ile tümörün görselleştirilmesidir. Bu doz, şu anda NaFl rehberliğinde YDG cerrahisinde en sık kullanılan prosedürdür ve mikroskop altında sarı-yeşil renk değişikliği elde etmek için yeterlidir. Ancak bu dozlarda DDG'de yeterli floresan görüntüleme elde edilememiştir. Literatürde DDG'de NaFl kullanımına ilişkin sonuçları bildiren, çoğunlukla az sayıda hasta içerikli birkaç çalışmada bulunmamaktadır. Bunun sebebinin kan beyin bariyerinde bozulma olmaması nedeniyle NaFl'in yeterli görselleştirmeyi sağlayamaması, dolayısıyla kullanımının önerilmemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yine de sonuçlar NaFl dozuna ve ek filtre kullanımına veya konfokal mikroskopi kullanımına bağlı değişebilir. DDG'de yüksek doz NaFl (40 mg/kg) ile konfokal lazer endomikroskopinin eş zamanlı kullanımının geniş alanlı floresan görüntüleme üreterek tümör görselleştirmesini sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur³⁶.

Beyin tümörlerinin FRC'de NaFl'nin iv uygulanmasından sonra geçen zaman oldukça önemlidir. Çünkü NaFl'nin patolojik dokuda birikme süresi değişkenlik gösterir. NaFl ilk önce damarlarda ve perfüze edilen dokularda yoğunlaşır. Daha sonra kan-beyin bariyerinin bozulduğu bölgelerde birikir, ancak kısa süre sonra tümör hücrelerine herhangi bir spesifik afinitesinin olmaması nedeniyle perifokal ödemle tümör sınırlarının dışına yayılır^{37,38}. Molina ve ark. düşük doz NaFl uygulanmasından sonraki 2 ila 4 saat arasında tümör dokusunda en iyi tutulumun olduğunu bildirmiştir³⁸. Bu süreden sonra, tümör dokusunun normal dokudan görsel olarak ayrımı, peritümöral alanda NaFl yayılımı nedeniyle kafa karıştırıcı olabilir. Ayrıca beyin dokusunun cerrahi manipülasyonu kan beyin bariyerini bozar, bu da ameliyat sırasında iatrojenik olarak hasarlanan dokularda NaFl birikimine neden olur^{37,38}. Özellikle uzun süren vakalarda tümör ve normal dokunun güvenilir şekilde tanımlanması etkilenebilir. Bu nedenle tüm boyalı alanları çıkartma çabası fonksiyonel alanların hasar görme ihtimalini artabilir ve yeni nörolojik defisitlere sebep olabilir. Dolayısıyla uygulama ve görselleştirmenin zamanlaması önemlidir. Çalışmamızda tüm hastalara anestezi indüksiyonundan sonra NaFl (5mg/kg, iv) uygulanmıştır ve ortalama ameliyat süresi 161.1 ± 41.1 dakika olarak saptanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle NaFl uygulamasından ne kadar zaman sonra tümör boyanmasının olduğu ve ne kadar süre boyanmanın

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

devam ettiği hasta dosyalarından elde edilemedi. Yine de operasyon süresi 2 saatten kısa olan hastalarda bile NaFl uygulaması ile yeterli floresan boyanma elde edilebilmiştir ve operasyon süresi 4 saatten uzun süren hastalarda ek doz NaFl ihtiyacı olmamıştır. Ancak ameliyat notlarından cerrahi sırasında tümör etrafındaki ödemli dokunun tümör dokusu kadar olmayan ama normal dokuya göre daha parlak bir sarı renk aldığı belirlenmiştir. Ayrıca vasküler yapılar, koroid pleksus, beyin omurilik sıvısı, dura, falks ve iatrojenik olarak hasar gören parankimal yapıların (örn: kraniotomi sırasında kortikal yaralanma) mikroskop altında normal dokuya göre farklı renkte görüldüğü saptandı. Bu renk değişimi dura ve falksta belirgindi ve neredeyse tümör dokusu kadar boyanma mevcuttu. Menengioma cerrahisi sırasında dura ve falks gibi yapıların NaFl ile boyanması nedeniyle tümöral infiltrasyon ayrımı yapılamamıştır. İntraventriküler yerleşimli tümörlerde ve ekstraaksial yerleşimli tümörlerde çevre dokunun da NaFl ile renk değişimine uğraması nedeniyle cerrahi sırasında hem standart beyaz ışık hem de floresan aydınlatma altında aralıklı çalışmak gerekti. İatrojenik yaralanmalarda erken dönemde sarı renkte değişim görüldüğü belirlendi. Ancak kısa bir süre sonra tümöral tutulumu benzer şekilde yeşil floresan renk halini aldı. Bu bulgularımızın NaFl kullanımındaki dezavantajları oluşturduğunu düşünüyoruz. Ayrıca NaFl'nin her ne kadar düşük riskli ve kolayca uygulanabilir olduğu gösterilirse de uygulama sonrasında hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar ve yan etkiler literatürde bildirilmiştir^{39,40}. En yaygın ve zararsız yan etki bulantı ve kusmadır. Ancak miyokard enfarktüsü, asistol, anafilaksi ve ölüm gibi daha ciddi komplikasyonlar da görülebilir³⁹. Çalışmamızda dahil edilen hastaların hepsinden NaFl kullanımı için ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır ve yan etkilerden kaçınmak için düşük dozda NaFl uygulaması yapılmıştır. Hiçbir hasta floresan maddeye bağlı sistemik veya lokal yan etkilerden yakınmadı. Herhangi bir anafilaktik bozukluk gözlenmedi.

Beyin tümör cerrahisinde intraoperatif olarak tümör sınırlarını belirlemek ve maksimum güvenli cerrahiye sağlamak için gerçek zamanlı bilgilerin kullanımı gereklidir. Günümüzde floresan maddeler, nöronavigasyon, intaoperatif MRI ve intraoperatif ultrasonografi (USG) gibi birçok teknolojik yöntem intraoperatif gerçek zamanlı görüntülemeyi elde etmeyi amaçlar. Düşüncemize göre bu açıdan NaFl kullanımı avantajlıdır. Tümör dokusunda birikerek intraoperatif floresan özelliği gösterir ve tümör dokusunun sınırlarını net olarak ayırt etmemizi sağlar. Böylece normal doku manüplasyonu en aza indirilerek çevre dokudan mikrocerrahi diseksiyonu kolaylaştırır. Ayrıca NaFl, diğer floresan maddelere göre ucuzdur ve iv uygulama yapıldığı için doz ayarlaması kolaydır. Bununla birlikte her ne kadar cerrahi sırasında NaFl kullanımının faydaları olsa da bu prosedürün

uygulanabilmesi bazı zorlukları içerir. NaFl kullanımında yan etkilerden kaçınmak ve düşük dozlarda görüntüleme sağlayabilmek için standart bir ameliyat mikroskobunda bulunmayan özel bir filtre donanımı gerektirir. Bu ekstra donanıma sahip mikroskoplar pahalıdır ve her merkezde bulunmamaktadır. Dolayısıyla beyin cerrahisi prosedürleri içerisinde rutin bir uygulama olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca NaFl tümöre özgü bir floresan madde olmadığından için her lezyonda aynı oranda floresan birikimi olmaz. Ayrıca tümör dışı parankimal dokularda da bir miktar renk değişikliğine sebep olur. Bu ayrımı yapabilmek cerrahin tecrübesi ile ilişkilidir ve bir öğrenme süreci gerektirir.

Sonuç olarak beyin tümörlerin cerrahi tedavisinde NaFl kullanımının uygulanabilir, güvenli ve cerraha yardımcı bir prosedür olduğunu düşünüyoruz. Özellikle ameliyat öncesi MR'larda kontrast tutulumu olan lezyonlarda, NaFl sayesinde açık ve görülebilir bir şekilde tümör sınırları belirlenebilir. Bu sayede cerrahi daha güvenli uygulanabilir. Bununla birlikte tümör histopatolojisine, uygulama dozu ve zamanına göre kullanımında sınırlamalar mevcuttur. NaFl rehberliğinde cerrahinin gerçek etkinliğini karşılaştırmak ve doğruluğunu arttırmak için daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sınırlamalar

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda GTR ve STR oranları, ortalama sağ kalım süresi ve hastaların KPS'leri NaFl kullanımı ile ilişkilendirilmemiştir. Bu, başka bir çalışmanın konusudur ve daha objektif kriterlere dayalı, benzer lokalizasyon ve boyutlarda, aynı patolojiye sahip tümörlerin seçildiği hasta gruplarındaki kohortlarda değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Ayrıca NaFl kullanımında tümör sınırlarının belirlenmesi ve floresan yoğunluğu operasyonu yapan cerrah tarafından değerlendirilmiştir. Bu subjektif değerlendirmenin doğrulanamaması, çalışmanın dış geçerliliğini etkileyebilir. Bu nedenle, kesin cevaplar sağlamak için daha objektif kriterlere sahip daha büyük, randomize çalışmalar gerekli olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Medica Bursa Hastanesi Akademik ve Etik Kurul

Onay Tarihi: 27.12.2023

Karar No: 2023/05

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.T, A.B.; Veri toplama ve işleme: A.T, A.B.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.B., Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Ostrom QT, Price M, Neff C et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol* 2022;24:1-95. doi: 10.1093/NEUONC/NOAC202
- Byun J, Kim JH. Revisiting the role of surgical resection for brain metastasis. *Brain Tumor Res Treat* 2023;11:1-7 doi: 10.14791/BTRT.2022.0028
- Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:51-8. doi: 10.1007/S00701-015-2621-3
- Weller M, Van den Bent M, Tonn JC et al. European association for neuro-oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18:e315-e329. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- Falco J, Cavallo C, Vetrano IG et al. Fluorescein application in cranial and spinal tumors enhancing at preoperative MRI and operated with a dedicated filter on the surgical microscope: Preliminary results in 279 patients enrolled in the FLUOCERTUM prospective study. *Front Surg* 2019;6:49. doi: 10.3389/FSURG.2019.00049
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190-8. doi: 10.3171/JNS.2001.95.2.0190
- Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016;124:977-88. doi: 10.3171/2015.5.JNS142087
- Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS et al. Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 2014;121:1115-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS132449
- Shinoda J, Yano H, Yoshimura SI et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg* 2003;99:597-603. doi: 10.3171/JNS.2003.99.3.0597
- Katsevman GA, Turner RC, Urhie O, Voelker JL, Bhatia S. Utility of sodium fluorescein for achieving resection targets in glioblastoma: Increased gross- or near-total resections and prolonged survival. *J Neurosurg* 2019;132:914-20. doi: 10.3171/2018.10.JNS181174
- Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, Höhne J. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: History, current concepts, and future projects. *Turk Neurosurg* 2016;26:185-94. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16952-16.0
- Belykh E, Bardonova L, Abramov I et al. 5-aminolevulinic acid, fluorescein sodium, and indocyanine green for glioma margin detection: Analysis of operating wide-field and confocal microscopy in glioma models of various grades. *Front Oncol* 2023;13:1156812. doi: 10.3389/fonc.2023.1156812
- Xue Z, Kong L, Hao S et al. Combined application of sodium fluorescein and neuronavigation techniques in the resection of brain gliomas. *Front Neurol* 2021;12:747072. doi: 10.3389/FNEUR.2021.747072
- Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H et al. Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: A single-institution retrospective study. *Minim Invasive Neurosurg* 2004;47:278-83. doi: 10.1055/S-2004-830093
- Schebesch KM, Höhne J, Rosengarth K et al. Fluorescein-guided resection of newly diagnosed high-grade glioma: Impact on extent of resection and outcome. *Brain & spine* 2022;2:101690. doi: 10.1016/J.BAS.2022.101690
- Mazurek M, Kulesza B, Stoma F et al. Characteristics of fluorescent intraoperative dyes helpful in gross total resection of high-grade gliomas-a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:1100. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS10121100
- Li Y, Rey-Dios R, Roberts DW, Valdés PA, Cohen-Gadol AA. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies. *World Neurosurg* 2014;82:175-85. doi: 10.1016/j.wneu.2013.06.014.
- Zhang DY, Singhal S, Lee JYK. Optical principles of fluorescence-guided brain tumor surgery: a practical primer for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 2019;85:312-24. doi: 10.1093/NEUROS/NYY31
- Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014:CD009685 doi: 10.1002/14651858.CD009685.pub2
- Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Technical principles and neurosurgical applications of fluorescein fluorescence using a microscope-integrated fluorescence module. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:701-6. doi: 10.1007/S00701-013-1635-Y
- Xue Z, Kong L, Hao S et al. Combined application of sodium fluorescein and neuronavigation techniques in the resection of brain gliomas. *Front Neurol* 2021;12:747072 doi: 10.3389/FNEUR.2021.747072
- Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, Höhne J. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: History, current concepts, and future projects. *Turk Neurosurg* 2016;26:185-94. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16952-16.0
- Xiang Y, Zhu XP, Zhao JN et al. Blood-brain barrier disruption, sodium fluorescein, and fluorescence-guided surgery of gliomas. *Br J Neurosurg* 2018;32:141-8. doi: 10.1080/02688697.2018.1428731
- Zhang DY, Singhal S, Lee JYK. Optical principles of fluorescence-guided brain tumor surgery: a practical primer for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 2019;85:312-24. doi: 10.1093/NEUROS/NYY315
- Manoharan R, Parkinson J. Sodium fluorescein in brain tumor surgery: Assessing relative fluorescence intensity at tumor margins. *Asian J Neurosurg* 2020;15:88-93. doi: 10.4103/AJNS.AJNS_221_19
- Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM et al. Fluorescein-guided surgery for resection of high-grade gliomas: A multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res* 2018;24:52-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1184
- Bowden SG, Neira JA, Gill BJA et al. Sodium fluorescein facilitates guided sampling of diagnostic tumor tissue in nonenhancing gliomas. *Neurosurgery* 2018;82:719-27. doi: 10.1093/NEUROS/NYX27
- Moore GE, Peyton WT. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; The localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948;5:392-8. doi: 10.3171/JNS.1948.5.4.0392
- Acerbi F, Cavallo C, Broggi M et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 2014;37:547-57. doi: 10.1007/S10143-014-0546-6
- Hong J, Chen B, Yao X, Yang Y. Outcome comparisons of high-grade glioma resection with or without fluorescein sodium-guidance. *Curr Probl Cancer* 2019;43:236-44. doi: 10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2018.07.007
- Bloch O, Han SJ, Cha S et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117:1032-8. doi: 10.3171/2012.9.JNS12504
- Cramer AL, Green KM, Würzler HR et al. Effect of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein on the extent of resection in high-grade gliomas and brain metastasis. *Cancers (Basel)* 2022;14:617. doi: 10.3390/CANCERS14030617
- Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C et al. Fluorescein sodium-guided surgery in cerebral lymphoma. *Clin Neurol*

Beyin Tümörlerinde Sodyum Floresan Kullanımı

- Neurosurg 2015;139:125-8. doi: 10.1016/J.CLINEURO.2015.09.015
34. Da Silv CE, Da Silva VD, Da Silva JLB. Convexity meningiomas enhanced by sodium fluorescein. *Surg Neurol Int* 2014;5:3. doi: 10.4103/2152-7806.124978
35. Cheng X, Chen J, Tang R, et al. Sodium fluorescein-guided surgery for resection of brain metastases from lung cancer: A consecutive case series study and literature review. *Cancers (Basel)* 2023;15:882. doi: 10.3390/cancers15030882
36. Belykh E, Onaka NR, Zhao X et al. High-dose fluorescein reveals unusual confocal endomicroscope imaging of low-grade glioma. *Front Neurol* 2021;12:668656. doi: 10.3389/FNEUR.2021.668656
37. Schupper AJ, Rao M, Mohammadi N et al. Fluorescence-guided surgery: A review on timing and use in brain tumor surgery. *Front Neurol* 2021;12: 682151. doi: 10.3389/FNEUR.2021.682151
38. Molina ES, Stummer W. Where and when to cut? Fluorescein guidance for brain stem and spinal cord tumor surgery-technical note. *Operative Neurosurgery*. 2018;15:325-31. doi: 10.1093/ons/oxz269
39. Xu K, Tzankova V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol* 2016;51:321-5. doi: 10.1016/J.JCJO.2016.03.015
40. Dilek O, Ihsan A, Tulay H. Anaphylactic reaction after fluorescein sodium administration during intracranial surgery. *J Clin Neurosci* 2011;18:430-1. doi: 10.1016/J.JOCN.2010.06.012

