

Derleme

ICG, 5-ALA, NA-Fluorescein Kullanımı

Use of ICG, 5-ALA, NA-Fluorescein

Burcu GÖKER¹, Semra IŞIK², Fahir ŞENCAN³

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital Ulus, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital Bahçeşehir, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Nöroşirürjide intraoperatif yeni teknolojilerin kullanımı ile komplikasyonları azaltmak ve tümör rezeksiyonunu güvenle artırmak uzun süredir uygulanan bir fikirdir. Nöronavigasyon ve intraoperatif görüntüleme yöntemlerine ek olarak son yıllarda floresans rehberliğinde cerrahi giderek önem kazanmaktadır. Bu yöntem ile hem tümör cerrahisinde rezeksiyon miktarını artırmak ve morbiditeyi azaltmak hem de vasküler cerrahide cerrahi sonrası damar akım paternlerini izlemek mümkündür. Anevrizma cerrahisinde gerektiğinde klip reposizyonu ile olası komplikasyonları önlemek de bu yöntemler ile kolaylaşmıştır. Bu derlemede, klinik kullanımda yer edinen ve oldukça sık kullanılan üç floresans madde olan 5-aminolevülinik asit (5-ALA), indosiyenin yeşili (ICG) ve sodyum fluorescein (Na-FI) özellikleri ayrıntılandırılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Floresans rehberli rezeksiyon, Glial tümör, İndosiyenin yeşili, 5-aminolevülinik asit, Sodyum fluorescein, Vasküler cerrahi

ABSTRACT

New intraoperative technologies have been used for a long time in neurosurgery to reduce complication rates and to increase the extent of resection of tumors. In addition to neuronavigation and intraoperative imaging techniques, fluorescein-guided neurosurgery has emerged recently as a new modality. This technology helps to enable increased extent of resection and decreased complication rates in tumor surgery, and also to view vascular flow patterns in vascular surgery. In aneurysm surgery, there is the possibility to reposition the aneurysm clip to reduce complications with the use of this technology. Herein, we reviewed the three most commonly used fluorescein media consisting of 5-aminolevulinic acid (5-ALA), indocyanine green (ICG) and sodium fluorescein (Na-FI) in detail.

KEYWORDS: Fluorescence guided resections, Glial tumor, Indocyanine green, 5-aminolevulinic acid, Sodium fluorescein, Vascular surgery

■ GİRİŞ

Tecrübelerine, derin anatomi bilgilerine, dokusal hislerine ve cerrahi mikroskopun sağladığı görsel avantaja rağmen deneyimli nöroşirürjiyenlerin dahi normal beyin parankimi ile tümör tarafından infiltrat edilmiş beyin parankimini her zaman ayırt edemeyebilecekleri yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu ayırımı yapılabilir olması güvenli azami rezeksiyonun özellikle rekürrens oranları ile hastaların yaşam

beklentilerine olumlu katkı sağladığı malign gliomlarda önem kazanmıştır (7,18,36).

Bu sorunu çözmeye yardımcı olmak için ilk olarak 1980'li yılların sonunda nöronavigasyon teknikleri gündeme gelmiştir (55). Ancak beyindeki orta hat şiftinden etkilenmesi ve oryantasyon amacıyla cerrahi sıklıkla bölmesi nedeniyle değeri düşmektedir (57). Sonraki gelişme intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin kullanıma girmesi olmuştur



Yazışma adresi: Burcu GÖKER

E-posta: burcugoker79@yahoo.com

(6). İntraoperatif MRG'nin değeri tartışmasız olsa da yüksek maliyeti ve görüntülemenin yapılması için ek efor gereksinimi sistemin yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

Dokunun intraoperatif ayırımı yapacak ideal yöntem, rezeksiyon sırasında eş zamanlı doku bilgisi sağlamalı, beyin şiftinden etkilenmemeli, istenilen sıklıkta tekrarlanabilmeli, aynı zamanda da ekonomik olmalıdır. Patolojik dokunun normal dokunun aksine floresans göstermesi özelliğine dayanarak kullanılmaya başlanan intraoperatif doku floresans teknikleri tüm bu gereksinimleri karşılama yetisine sahiptir. Genel olarak floresans kısa dalga boyundaki ışık ile aydınlatılınca daha uzun dalga boylarında ışık yayan birçok farklı boya ile karakterizedir. Böylece gözlemci boyanın dağıtımını seçici bir şekilde algılayabilir.

Yazımızda intraoperatif floresans teknikleri içinde güncel pratikte en sık kullanılan üç temel teknik incelenmiştir. Bunlar indosiyanın yeşili (ICG) ve sodyum fluorescein (Na-FI) gibi pasif geçirgenlik özelliğine dayalı doku floresans yöntemleri ile 5-aminolevülonik asit (5-ALA) gibi spesifik metabolitler yoluyla indüklenen doku floresansı teknikleridir.

■ İNDOSİYANİN YEŞİLİ (INDOCYANINE GREEN-ICG)

İndosiyanın yeşili (ICG), molekül ağırlığı 775 dalton (D) olan, suda eriyen ve dolaşımda yüksek oranda (%98) proteinlere bağlanan bir trikarbosiyanin boyasıdır. Hem hidrofilik hem de lipofilik yapısından dolayı agregat oluşturma eğilimindedir. Bu nedenle enjeksiyon için liyofilize ICG suda çözündürülmelidir (16). Çözünür solüsyonda ICG'nin absorpsiyonu 805 nm, emisyon spektrumu 810-835 nm arasında değişir. İntravenöz enjeksiyondan sonraki ilk saniyelerde 820-830 nm arasındaki yüksek dalga boylarına, geç evrelerde 834 nm'den 826 nm'ye yavaş bir kayma gözlenir. Bu değişik floresans özellikleri ICG için spesifik bir etkileşim sağlar (16).

ICG'nin anjiyografide ilk kullanımı, 1969 yılında Kogura ve Choromokos'un köpeklerdeki pial dolaşımı incelemeleri ile olmuştur (30). Fundus incelemesi için, ICG ilk defa David tarafından karotis anjiyografi girişimi sırasında kullanılmıştır (15). Hayashi ICG videoanjiyografi tekniğini geliştirmiş, bu şekilde anjiyografinin hem duyarlılığını hem de rezolüsyonunu artırmıştır. Hayashi aynı zamanda, illuminasyon sistemini de modifiye etmiş ve daha uygun bir filtre sistemi uygulamıştır. Fluoresceine göre, ICG sızıntısının çok daha yavaş olduğunu ortaya çıkaran ilk araştırmacıdır (21,22).

ICG, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1956'da onaylanmış olan bir kimyasal ajandır (25). Nöroşürji pratiğinde videoanjiyografinin vasküler cerrahide yaygın kullanımını sağlayan gelişme ise ICG'nin Raabe ve ark. tarafından 2003 yılında nöroşürjikal operasyonlarda kullanılmaya başlanmasıdır (43).

ICG karaciğerde büyük oranda hepatositler tarafından tutulur ve safrayla atılır (16). Kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçemez. Toksik doz ise 5 mg/kg ve üstü olarak bildirilmiştir (48). Bilinen iyot alerjisi ve daha önce gelişmiş alerjik reaksiyon mutlak kontrendikasyonlar olup, karaciğer hastalığı, hemodiyaliz ve gebelik rölatif kontrendikasyonlardır (16,48).

■ 5-AMİNOLEVÜLİNİK ASİT (5-AMİNOLEVULINIC ACİD- 5-ALA)

5-ALA beyin tümörlerinde floresansı tetikleyen örnek bir ajandır. 1998 yılında Stummer ve ark.nın klinik çalışması ile ilk olarak gündeme gelmiştir (52). Bunu takiben eden planlı klinik gelişmeler ile geniş çaplı prospektif randomize klinik çalışmalar sonrasında Avrupa'da resmi onay alan ilk ajandır (50,53).

ALA biyosentez yolağında vücudun oluşturduğu bir metabolittir. Hâlâ tam olarak çözilemeyen sebeplerden dolayı gliomlar selektif olarak ALA'yı alarak onu protoporfirin IX'a (PPIX) dönüştürürken normal beyin dokusunun böyle bir yanıt oluşturmadığı gözlenmiştir (10). PPIX floresansının 375 ile 440 nm dalga boylarındaki mavi-mor ışığını görüntülemek için filtrelenmiş zenon ışığı kullanılması ve 635 ile 704 nm dalga boylarındaki kırmızı floresansı görüntülemek için emisyon filtresine ihtiyaç vardır. Bu filtreler ayrıca dokudan yayılan yeşil otofloresansın geçmesine olanak sağlayarak ayırımının yapılabilmesine izin verir (53). Tüm mikroskop sağlayıcı firmaların floresans uyumlu cihazları mevcuttur. Tek düğmeyle floresans için gerekli azami mavi ışık yoğunluğuna ulaşılabilmektedir. Bununla beraber mikroskobun cerrahi alan ile arasındaki mesafenin azaltılması da floresans ile mesafe arasındaki ters orantı nedeniyle, floresans yoğunluğunu artırmada önemlidir.

5-ALA oral olarak 20 mg/kg dozda alınır, ince bağırsaktan hızlıca emilerek alımının 2. saatinde plazmadan tamamen temizlenir. Floresans 3. saatte görünür olmaya başlar ancak tepe noktasına 6 ile 8. saatlerde ulaşır (51). Pratik kullanımda 20 mg/kg dozda 5-ALA, 50 ml su içinde çözülerek anestezi indüksiyonundan 4 saat önce hastaya icirilir. İlk 24 saatte karaciğer enzimlerinde geçici yükseklikler görülmekle birlikte toksikolojik olarak oldukça güvenilir bir ajandır. Porfirinler ciltte birikme eğiliminde olduklarından uygulamadan sonraki ilk 24 saatte cilt geçici olarak ışığa hassasiyet gösterebilir. Bu nedenle odadaki direkt ışık kaynaklarının kapatılması, perdelerin kapalı kalması önerilmektedir (Şekil 1).

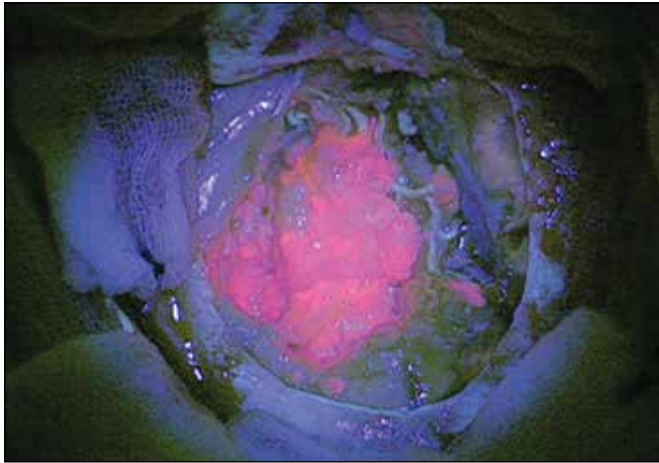
5-ALA'nın kullanımı ile ilgili en çok çalışma malign gliomlar özellikle de glioblastomlar üzerinde yapılmıştır (49,50,52). Bu çalışmalar cerrahi esnasında tümörü ayırt etmekte 5-ALA kullanımının total rezeksiyonu 2 kat artırdığını göstermektedir. Genel sağ kalıma etkisi sınırlı olmakla beraber progresyondan bağımsız sağ kalımı anlamlı oranda uzattığı, gross total rezeksiyon oranlarının %65'e çıktığı gösterilmiştir (50). Günümüzde özellikle elegan sahaların cerrahisinde kortikal haritalama ve nöromonitörizasyon ile intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinin floresansla birlikte kullanımında bu oran %80 ile %100'e çıkarak oldukça yükselmiştir (9,17,39). Ayrıca rekürren malign gliomlarda PPIX'in gliosis alanlarında, reaktif astrositler ile değişmiş veya inflammatuar hücreler tarafından infiltre edilmiş beyin dokusunda biriktiği ancak normal beyin dokusunda bulunmadığı bildirilmiştir (38).

Glioblastomlar dışında 5-ALA kullanımı düşük evreli gliomlarda da araştırılmış, MRG'de glioblastom özellikleri olmayan ancak görünür floresans saptanan düşük evreli gliomlarda %20, evre III gliomlarda ise %75 oranında histolojik olarak glioblastom saptanmıştır (23). Pediatrik popülasyonda 5-ALA kullanımı araştırılmış, rekürren glioblastomlarda anlamlı yarar sağlan-

diği, medulloblastom ve gangliogliomlarda parsiyel tutulum gösterdiği, pilositik astrositomların ise boyanmadan kaldığı izlenmiştir (39,42). Sekonder glioblastomlarda, anaplazi içeren düşük evreli gliomlarda 5-ALA'nın anaplastik alanları göstermede etkili olduğu gösterilmiştir (23). Meningiomların, özellikle radyoterapi sonrası rekürrens gösteren ve intraoperatif olarak ayrımı yapılamayan atipik veya anaplastik altgruplarının cerrahisinde kullanışlı olduğu saptanmıştır (11,56). Çalışmalar ependimomaların, lenfomaların, abselerin ve beyin metastazlarının da 5-ALA ile floresans gösterdiğini bildirmiştir (27,28).

■ SODYUM FLUORESCIN (NA-FLUORESCIN, Na-FI)

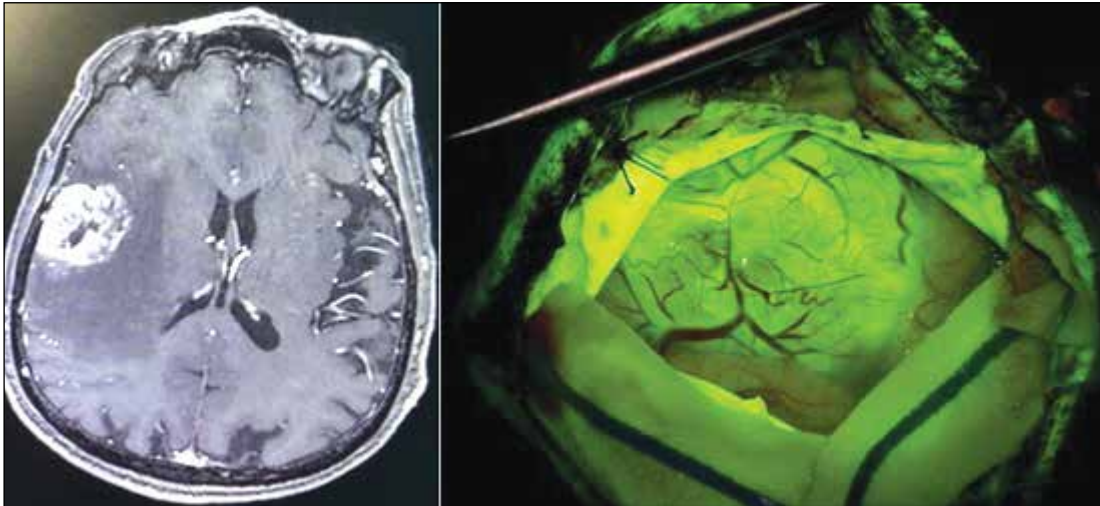
Fluorescein, 376.67 D molekül ağırlıklı organik bir boyadır. Zayıf dibazik bir asittir. Sodyum fluorescein (Na-FI), bu asidin genellikle klinikte kullanılan aynı molekül ağırlığındaki tuzudur. İlk olarak Adolf von Baeyer tarafından 1871 yılında tanımlanmıştır. Kristal tabiatında olup aköz solüsyonunda kırmızı renk alır. Bu boya maddesi floresans özellikleri gösterip absorbe ettiği ışığı %100 oranında floresans ışığa çevirir. Düşük



Şekil 1: Yüksek gradeli glial tümörün mikroskop altında 5-ALA görünümü.

moleküler ağırlıkta olduğu için vücut sıvılarına diffüzyonu çok hızlıdır. İntravenöz verildiğinde fluoresceinin %60-80'i plazma proteinlerine özellikle albümine bağlanır, %20'si plazmada serbest olarak dolaşır. Fluorescein molekülleri yeşil dalga boyundaki ışığı salma yeteneğindedirler. 490 nm dalga boyunda tepe eksitasyon ve 500-550 nm dalga boyunda emisyon değerlerine sahiptir. Bozulmuş kan-beyin bariyeri üzerinden tümöral dokulara geçiş yapar ve tümör tarafından tutulum paterni manyetik rezonans görüntülemelerde kullanılan gadolinyum ile hemen hemen aynıdır. Çok yüksek dozlarda uygulandığında normal mikroskop ışığı altında bile görülebilir. Ancak özel geliştirilmiş mikroskop filtreleriyle eksitasyon ve emisyon değerlerine uygun şekilde ışık cerrahi saha üzerine yansıtılarak çok daha düşük dozlardaki Na-FI'nin de görünür olması sağlanmıştır (Şekil 2) (47).

Na-FI'nin intrakraniyal tümörlerin boyanarak sınırlarının ortaya konması amaçlı kullanımı 1948 yılından beri bilinmektedir (31). Ancak, nöroonkolojik cerrahide kullanımı Kuroiwa ve ark.nın 1998 yılında geliştirdikleri prototip bir mikroskop ile tekrar gündeme gelebilmiştir (32). Ne var ki, bu prototip oldukça umut vaat edici görünse de geliştirilip spesifik filtrelili bir mikroskopa dönüştürülemediği (31,32). Bunun yerine normal mikroskop ışığı altında, yüksek doz (20 mg/kg) Na-FI çalışılmış, çeşitli gruplar kafa tabanı tümörleri, metastatik beyin tümörleri ve yüksek dereceli gliomlarda sonuçlarını bildirmişlerdir (12,24,29,32,41,46). Bu yayınlarda glioblastomlar için %84,4 ve %83 gross total rezeksiyon oranları ve metastatik tümör cerrahisinde %80 lokal kontrol oranları bildirilmiştir (29,41,46). Yeni geliştirilen mikroskop ve özel filtresinin (PENTERO 900-YELLOW 560 nm, CarlZeiss, Meditec, Almanya) piyasaya çıkmasıyla yeni çalışmalarda daha da umut verici sonuçlar bildirilmektedir. Schebesch ve ark., bu alanda ilk yayın sayılabilecek malign özellikte çeşitli tümörler içeren 35 hastalık bir seride, düşük doz (2-4 mg/kg, total 200 mg doz) Na-FI kullanımının 28 hastada yararlı olduğunu ve %80 gross total rezeksiyon oranına ulaştıklarını bildirmişlerdir (45). Acerbi ve ark., volümetrik analiz sonucunda serilerinde ortalama tümör hacminin %90,5 rezeke edildiğini ortaya koymuş ve total rezeksiyon oranını da %75 olarak bildirmişlerdir (2). Bunun yanı sıra Na-FI tutulumu gösteren ve göstermeyen



Şekil 2: Sağ temporal yerleşimli metastatik tümörün dura açıldıktan sonra mikroskop altında Na-FI görünümü.

dokulardan aldıkları biyopsiler ile Na-FI'nin tümör dokusunu göstermede duyarlılığının %91, özgüllüğünün ise %100 olduğunu 2014 yılındaki Faz II çalışmalarının ön sonuçlarında ortaya koymuşlardır (1). Bu çalışmada total rezeksiyon oranı %80 olurken tümör hacminin %96,2'sinin rezeke edildiğini göstermişlerdir. Schebesch ve ark. metastatik tümörlü 30 hastada %90 oranında Na-FI tutulumu bildirmişler ve %83,3 gross total rezeksiyon oranına ulaşmışlardır (44). Hamamcıoğlu ve ark., 28 hastalık metastatik tümörler ve yüksek dereceli gliomları içeren serilerinde Na-FI tutulumunu %93 ve gross total rezeksiyon oranını %82 olarak bildirmişlerdir (20). Yeni yapılan çok merkezli, prospektif, Faz II çalışması FLUOGLIO'ya göre total rezeksiyon oranı %82,6, progresyonsuz 6 aylık ve 12 aylık sağkalımlar %56,5 ve %15,2, tümör dokusu için Na-FI'nin özgüllüğü ve duyarlılığı %79,1 ve %80,8 olarak bildirilmiştir (3). Bütün bu çalışmaların sonuçlarına göre yüksek dereceli gliomlarda ve metastatik tümörlerde düşük doz Na-FI rezeksiyon miktarını artırmak amacıyla güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir. Ancak hasta sağkalımı üzerine etkisini daha iyi şekilde görebilmek için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da bir gerçektir.

Tümör Cerrahisinde Na-FI ve 5-ALA

Geçtiğimiz yıllarda bir başka floresans madde olan 5-ALA, nöronkolojik cerrahide rezeksiyon miktarını artırmada umut vaat eden bir teknik olarak öne çıkmıştır. Özellikle Stummer ve ark.'nın "ALA çalışması" ile 5-ALA kullanımının kontrol grubu ile kıyaslandığında, 6 aylık progresyonsuz sağ kalımı (%41'e karşı %21) ve tümör rezeksiyon miktarını (%65'e karşı %36) artırması dikkat çekici olmuştur (50). Bu prospektif, randomize, kontrollü Faz III çalışma, 5-ALA kullanımının etkinliğini doğrulamış ve giderek artan şekilde kullanımını sağlamıştır. 5-ALA kullanımı gliomlarda etkinken metastatik tümörlerde ancak %52-61 oranlarında tutulum göstermesi sebebiyle yeterli etkinliğe sahip değildir (28,37). Bunun dışında kullanımı önünde başka zorluklar da bulunmaktadır. 5-ALA, henüz FDA tarafından beyin cerrahisindeki kullanımı için onay almamıştır (5). İlacın tümör tarafından etkin şekilde tutulması için en az 3 saat önceden oral yoldan verilmesi gerekir (1). Hastaların doğrudan gün ışığına veya kuvvetli işığa ilacın verilmesinden sonraki 24 saat boyunca maruz kalmamaları gerekir. Bir uygulama dozunun 900 Euro olması, bu ilacı oldukça pahalı bir seçenek haline getirmektedir (1). Son olarak ilacın, ülkemiz de dahil olmak üzere Avrupa Birliği dışındaki ülkelerde bulunabilmesi ve kullanılması oldukça zordur (20). Bütün bu nedenlerle alternatif bir floresans madde olan Na-FI son yıllarda giderek popüler bir hale gelmiştir. Na-FI insanlarda özellikle retinal anjiyografi amacıyla uzun yıllardır ve güvenle kullanımda olan bir ilaçtır (33,34,40). İlacın maliyeti de 5-ALA'ya kıyasla oldukça düşüktür ve ortalama bir uygulama dozunun ücretlendirmesi 5 Euro kadardır (1). Na-FI'nin oftalmoloji ve vasküler nöroşirürjide kullanımı için FDA onayı vardır. Ancak nöronkolojik cerrahideki kullanımı için FDA onayı yoktur. Avrupa ülkeleri arasında İtalya Farmakoloji Ajansı (Agenzia Italiana del Farmaco 'AIFA', determina n.905/2015, 15 luglio 2015) Temmuz 2015 tarihinde Na-FI'nin nöronkolojik cerrahide kullanımını onaylayan ilk kurumdur. Bunu dışında kullanımı "off-label" dir ve mutlaka hastadan aydınlatılmış onam alınması gerekmektedir.

Vasküler Cerrahide Na-FI ve ICG

Na-FI'nin vasküler cerrahide kullanımına dair daha az sayıda çalışma mevcuttur. Günümüzde vasküler cerrahide altın standart teknik kraniyal DSA incelemesidir (8).

Ne var ki; yüksek maliyet, ek kaynaklara duyulan ihtiyaç (ameliyathane personeli vs) ve göreceli olarak uzamış ameliyat süresi yaygın kullanımının önünde engel teşkil eder (26). Buna karşın floresans videoanjiyografi ucuz, pratik ve güvenli bir yöntem olması nedeniyle vasküler cerrahide kan akım paternlerinin incelemesi için başvuru temel bir yöntem olmaya başlamıştır (35). Videoanjiyografi amacıyla ICG ve Na-FI kullanılmaktadır. İlk kullanılan floresans madde ICG olmasına rağmen kullanımında belirli zorluklar vardır. Örneğin, ICG kızılötesine yakın spektrumunda yani gözle görülemeyecek bir dalga boyunda izlenebilir. Bu nedenle normal ışıkta görülemez ve gerçek zamanlı olarak vasküler yapıları manipüle etmek ICG için geliştirilen filtre ile mümkün değildir. Ayrıca görüntüyü gerçek zamanlı olarak mikroskobtan izlemek mümkün değildir. Kaydedilmiş görüntü ancak sonrasında bir monitörden izlenebilmektedir. Derin yerleşimli cerrahi alanlarda görüntü kalitesinin düştüğü de belirtilmektedir (13,19,35,54). Özellikle anterior komünikan arter anevrizmalarının cerrahisinde uygulanan ICG videoanjiyografi ile postoperatif DSA incelemeleri arasında farklar olduğu bildirilmiştir (13,14,35,54). Bazı ülkelerde ICG'nin temin edilmesindeki güçlükler de ayrıca bir sorun teşkil etmektedir (26).

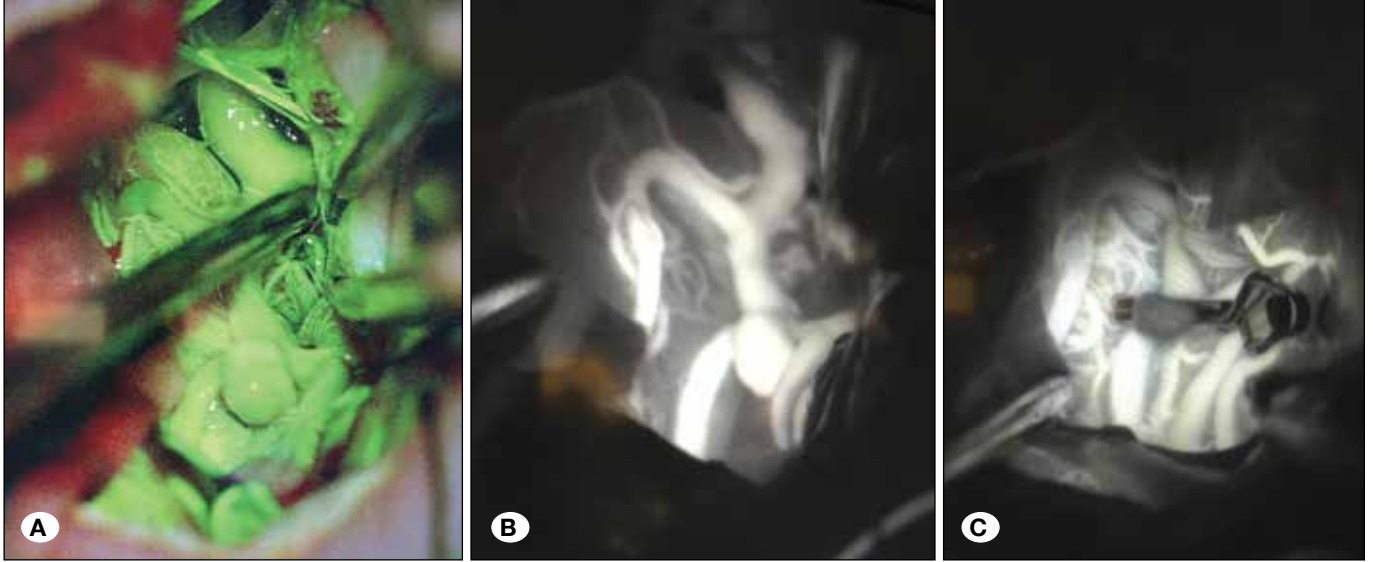
Bu nedenlerle Na-FI son yıllarda popüler hale gelen bir başka floresans maddesidir. Çok düşük dozlarda videoanjiyografi amaçlı kullanılabilir. Lane ve ark. anevrizma ve arteriovenöz malformasyonların tedavisinde 75 mg'lık (yukarıda belirtilen tümör için kullanılan düşük dozun 1/3'ü) dozlar halinde kullanmışlardır (35). Bu çalışmalara göre, Na-FI vasküler yapıların gerçek zamanlı manipülasyonuna imkan tanınması bir avantaj oluştururken aynı anjiyografiyi tekrar tekrar izleme imkanı vermemesi ICG'ye göre bir eksikliğidir. Buna karşın özellikle anevrizma cerrahisinde komşu vasküler yapıların, vazospazmın, akım devamlılığının ve küçük çaplı perforan damarların incelemesinde ICG'ye kıyasla oldukça üstündür. Anevrizma domunun dolmasının incelemesinde ise değerlendirme yapmak ICG'ye göre biraz daha problemlidir ve zordur. Mevcut bilgiler ve yayınlar ışığında anevrizma cerrahisinde Na-FI ve ICG kullanımının birbirine gösterilmiş net bir üstünlüğü yoktur. İki yöntemin beraber kullanımı ve kıyaslamalı çalışmalar ile net bir sonuca varmak mümkün olabilir (Şekil 3A-C).

Gliomlar, metastatik tümörler ve vasküler lezyonlar dışında Na-FI ekstraaksiyel tümörlerde özellikle meningiomlarda da kullanılabilir. Akçakaya ve ark. çalışmalarında meningiom rezeksiyonunun son aşamalarında tümörün kritik vasküler yapılardan diseksiyonunu kolaylaştırmak ve bu esnada en-pasaj damarların, perforan arterlerin, kortikal drenaj venlerinin ve komşu damarların akım devamlılığının izlenmesi amacıyla Na-FI videoanjiyografi kullanımını tanımlamışlar ve 100 mg'lık dozlar halinde bunu üç defaya kadar uygulayarak meningiomun güvenli rezeksiyonunun gerçekleştirilebileceğini göstermişlerdir (Şekil 4A-C; 5A, B) (4).

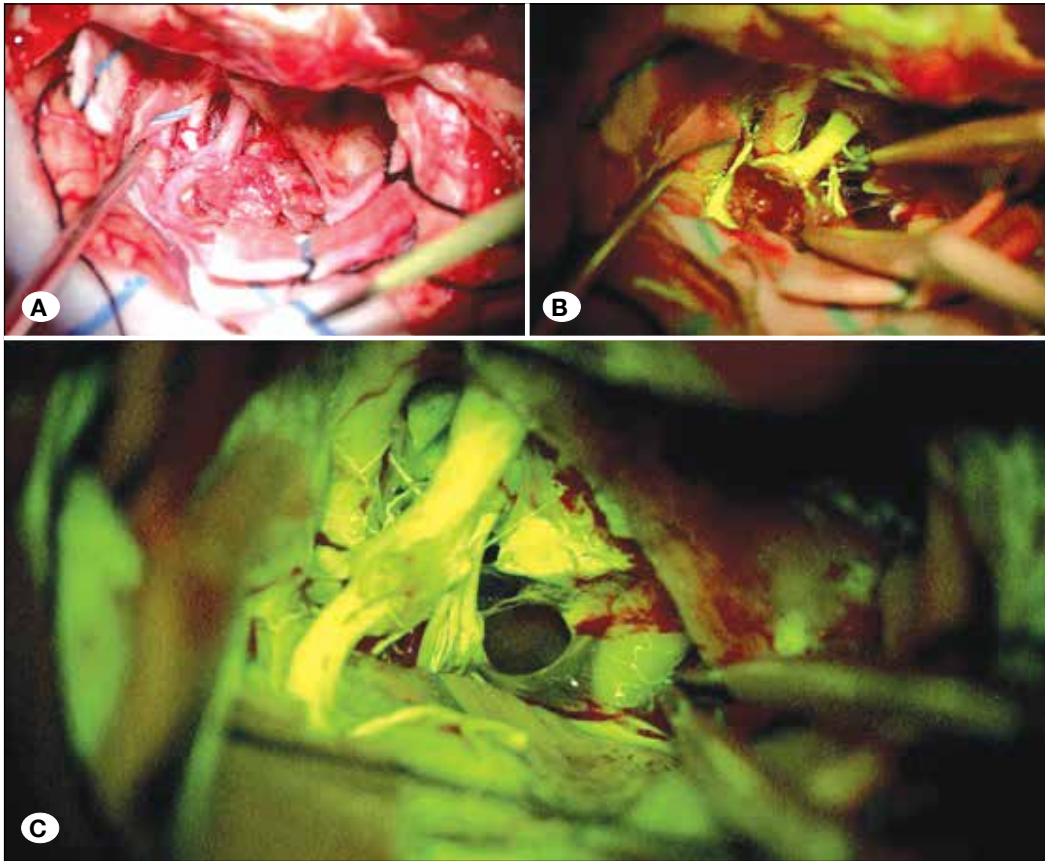
■ SONUÇ

Floresansın bir tedavi değil bir araç olduğu, elde edilen bilginin akılcıca kullanılması gerektiği, uygun vaka seçiminin yapılması

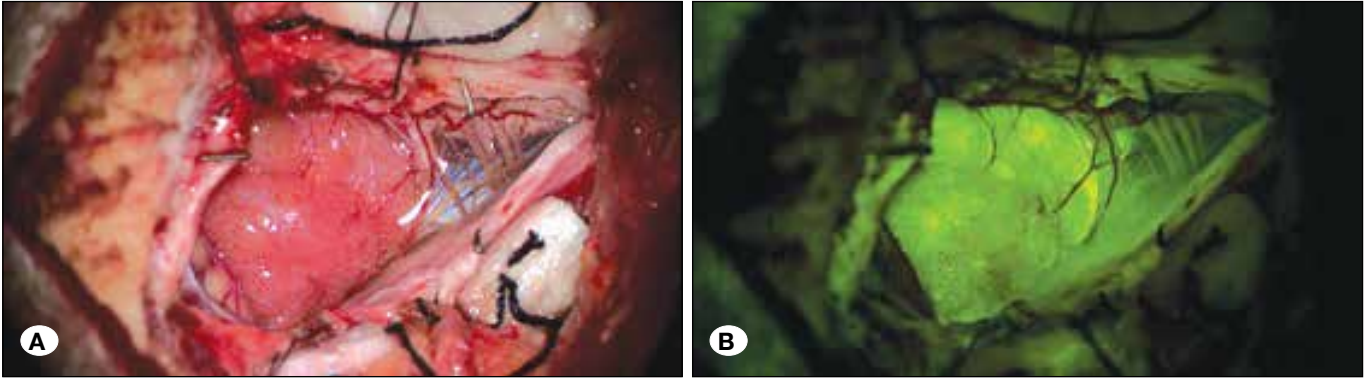
ve mikroşirürjikal prensiplere dayalı dokuya saygılı cerrahinin önemli olduğu unutulmamalıdır.



Şekil 3: Kanamamış MCA anevrizmasının Na-FI ve ICG videoanjiyografi görünümü (A, B) ile kliplenme sonrası ICG videoanjiyografi görünümü (C).



Şekil 4A-C: Sfenoid kanat meningiomunun MCA'ya yapışık olan kısmından diseksiyonu sırasında ve sonrasında Na-FI videoanjiyografi görünümü.



Şekil 5: Foramen magnum yerleşimli meningiom (A) ve Na-FI görüntüsü (B).

■ KAYNAKLAR

1. Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cavallo C, Boffano C, Cordella R, Cuppini L, Pollo B, Schiariti M, Visintini S, Orsi C, La Corte E, Broggi G, Ferroli P: Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurg Focus* 36: E5, 2014
2. Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cuppini L, Pollo B, Schiariti M, Visintini S, Orsi C, Franzini A, Broggi G, Ferroli P: Fluorescein-guided surgery for grade IV gliomas with a dedicated filter on the surgical microscope: Preliminary results in 12 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 155: 1277-1286, 2013
3. Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM, Höhne J, Cavallo C, de Laurentis C, et al: Fluorescein-guided surgery for resection of high grade gliomas: A multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO). *Clin Cancer Res* 1:52-61, 2018
4. Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MO, Hamamcıoğlu MK, Kırış T: Use of sodium fluorescein in meningioma surgery performed under the YELLOW-560 nm surgical microscope filter: Feasibility and preliminary results. *World Neurosurg* 107: 966-973, 2017
5. Berger MS: The fluorescein-guided technique. *Neurosurg Focus* 36: E6, 2014
6. Black PM, Moriarty T, Alexander E 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, Martin CH, Kikinis R, Schwartz RB, Jolesz FA: Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery* 41(4):831-842, 1997
7. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT: Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: Clinical article. *J Neurosurg* 117(6):1032-1038, 2012
8. Chiang VL, Gaulloud P, Murphy KJ, Rigamonti D, Tamargo RJ: Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 96:988-992, 2002
9. Coburger J, Hagel V, Wirtz CR, König R: Surgery for Glioblastoma: Impact of the Combined Use of 5-Aminolevulinic Acid and Intraoperative MRI on Extent of Resection and Survival. *PLoS One* 10(6):e0131872, 2015
10. Colditz MJ, Leyen Kv, Jeffree RL: Aminolevulinic acid (ALA)-protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 2: theoretical, biochemical and practical aspects. *J Clin Neurosci* 19(12):1611-1616, 2012
11. Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, Cordovi S, Muroi C, Landolt H: Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 152(10):1711-1719, 2010
12. da Silva CE, da Silva JL, da Silva VD: Use of sodium fluorescein in skull base tumors. *Surg Neurol Int* 1:70, 2010
13. Dashti R, Laakso A, Niemelä M, Porras M, Hernesniemi J: Microscope integrated indocyanine green video-angiography in cerebrovascular surgery. *Acta Neurochir Suppl* 109:247-250, 2011
14. Dashti R, Laakso A, Niemelä M, Porras M, Hernesniemi J: Microscope-integrated near-infrared indocyanine green video-angiography during surgery of intracranial aneurysms: The Helsinki experience. *Surg Neurol* 71: 543-550, 2009
15. David NJ: Infrared absorption fundus angiography. In: *Proceedings of the International Symposium on Fluorescein Angiography*, Albi Basel Karger 1971:189-192
16. Desmettre T, Devoiselle JM, Mordon S: Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green as related to angiography. *Surv Ophthalmol* 45(1):15-27, 2000
17. Gessler F, Forster MT, Duetzmann S, Mittelbronn M, Hattingen E, Franz K, Seifert V, Senft C: Combination of intraoperative magnetic resonance imaging and intraoperative fluorescence to enhance the resection of contrast enhancing gliomas. *Neurosurgery* 77(1):16-22; discussion 22, 2015
18. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA: Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 121(5):1115-1123, 2014
19. Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, Bavinzski G, Knosp E: Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 68: 657-673, 2011
20. Hamamcıoğlu MK, Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MÖ, Kırış T: The use of the YELLOW 560nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: Our preliminary results in a series of 28 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 143: 39-45, 2016
21. Hayashi K, DeLaey JJ: Indocyanine green anigography of neovascular membranes. *Ophthalmologica* 190:30-39, 1985
22. Hayashi K, Hasegawa Y, Tazawa Y, Delaey JJ: Clinical application of indocyanine angiography to choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 33:57-68,1989

23. Jaber M, Wölfer J, Ewelt C, Holling M, Hasselblatt M, Niederstadt T, Zoubi T, Weckesser M, Stummer W: The Value of 5-Aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: An analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18f-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography, and tumor molecular factors. *Neurosurgery* 78(3):401-411; discussion 411, 2016
24. Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H, Nakagawa T, Ishii H, Takeuchi H, Kitai R, Kodera T: Experimental and clinical study of detection of glioma at surgery using fluorescent imaging by a surgical microscope after fluorescein administration. *Neurol Res* 19: 9-16, 1997
25. Kadayıfçılar S, Aydın P: Günümüzde indosiyenin yeşili anjiyografi. *RetVit* 7:86-95, 1999
26. Kakucs C, Florian IA, Ungureanu G, Florian IS: Fluorescein angiography in intracranial aneurysm surgery: A helpful method to evaluate the security of clipping and observe blood flow. *World Neurosurg* 105:406-411, 2017
27. Kamp MA, Fischer I, Bühner J, Turowski B, Cornelius JF, Steiger HJ, Rapp M, Slotty PJ, Sabel M: 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. *Oncotarget* 7(41):66776-66789, 2016
28. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger HJ, Reifenberger G, Sabel M: 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: A retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 154(2):223-228; discussion 228, 2012
29. Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S: Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: A prospective evaluation. *Br J Neurosurg* 22: 99-103, 2008
30. Kogure K, Choromokos E: Infrared absorption angiography of the fundus circulation. *J Appl Physiol* 26:154-157, 1969
31. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T: Comparison between operative findings on malignant glioma by a fluorescein surgical microscopy and histological findings. *Neurol Res* 21:130-134, 1999
32. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T: Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: A technical note and preliminary report. *Surg Neurol* 50:41-49, 1998
33. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I: Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: The Lions Eye experience. *Clin Exp Ophthalmol* 34: 33-38, 2006
34. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL: Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 98:1139-1142, 1991
35. Lane B, Bohnstedt BN, Cohen-Gadol AA: A prospective comparative study of microscope-integrated intraoperative fluorescein and indocyanine videoangiography for clip ligation of complex cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 122:618-626, 2015
36. 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* 124(4):977-988, 2016
37. Marbacher S, Klinger E, Schwyzer L, Fischer I, Nevzati E, Diepers M, Roelcke U, Fathi AR, Coluccia D, Fandino J: Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurg Focus* 36: E10, 2014
38. Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, Pietsch T, Lanfermann H, Pichlmeier U, Mehdorn M; 5-ALA Recurrent Glioma Study Group. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: A phase ii study. *Neurosurgery* 65(6):1070-1076; discussion 1076-1077, 2009
39. Nickel K, Renovanz M, König J, Stöckelmaier L, Hickmann AK, Nadji-Ohl M, Engelke J, Weimann E, Freudenstein D, Ganslandt O, Bullinger L, Wirtz CR, Coburger J: The patients' view: Impact of the extent of resection, intraoperative imaging, and awake surgery on health-related quality of life in high-grade glioma patients-results of a multicenter cross-sectional study. *Neurosurg Rev* 41(1):207-219, 2018
40. Novotny HR, Alvis DL: A method of photographing fluorescence in circulating blood in human retina. *Circulation* 24:82-86, 1961
41. Okuda T, Kataoka K, Yabuuchi T, Yugami H, Kato A: Fluorescence guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci* 117:118-121, 2010
42. Preuß M, Renner C, Krupp W, Christiansen H, Fischer L, Merkschlagler A, Kieß W, Müller W, Manzo N, Meixensberger J, Nestler U: The use of 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance in resection of pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 29(8):1263-1267, 2013
43. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V: Nearinfrared indocyanine green video angiography: A new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 52:132-139, 2003
44. Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, Brawanski A: Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases-experience with the first 30 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 157:899-904, 2015
45. Schebesch KM, Proescholdt M, Höhne J, Hohenberger C, Hansen E, Riemenschneider MJ, Ulrich W, Doenitz C, Schlaier J, Lange M, Brawanski A: Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery- a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 155:693-699, 2013
46. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, Sakai N: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg* 99:597-603, 2003
47. Sjöback R, Nygren J, Kubista M: Absorption and fluorescence properties of fluorescein. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 51: L7-L21, 1995
48. Slakter JS, Giovannini A, Yannuzzi LA, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Sorenson JA, Spaide RF, Orlock D: Indocyanine green angiography of multifocal choroiditis. *Ophthalmology* 104(11):1813-1819, 1997
49. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93(6):1003-1013, 2000

50. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre Phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392-401, 2006
51. Stummer W, Stepp H, Wiestler OD, Pichlmeier U: Randomized, prospective double-blinded study comparing 3 different doses of 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resections of malignant gliomas. *Neurosurgery* 81(2):230-239, 2017
52. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Goetz AE, Kiefmann R, Reulen HJ: Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 42(3):518-525; discussion 525-526, 1998
53. Stummer W, Suero Molina E: Fluorescence imaging/agents in tumor resection. *Neurosurg Clin N Am* 28(4):569-583, 2017
54. Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, Cross DT, Dacey RG Jr: Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standart of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 118: 420-427, 2013
55. Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K: Three-dimensional digitizer (neuronavigator): New equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surg Neurol* 27(6):543-547, 1987
56. Wilbers E, Hargus G, Wölfer J, Stummer W: Usefulness of 5-ALA (Gliolan®)-derived PPX fluorescence for demonstrating the extent of infiltration in atypical meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 156(10):1853-1854, 2014
57. Willems PW, van der Sprekel JW, Tulleken CA, Viergever MA, Taphoorn MJ: Neuronavigation and surgery of intracerebral tumours. *J Neurol* 253(9):1123-1136, 2006