



Modern Nöroşirürjide Yardımcı İntraoperatif Yöntemlerin Uygulanması

Application of Assistive Intraoperative Methods in Modern Neurosurgery

Gardashkhan KARIMZADA, Demet EVLEKSİZ, Nurullah BÜYÜKGÜL, Mehmet Can EZGÜ, Cahit KURAL

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

Yazışma adresi: Gardashkhan KARIMZADA ✉ kerim_zade@outlook.com

Öz

Tıp ve teknoloji bilimlerini günümüzde birbirinden ayrı hayal etmek neredeyse imkânsız oldu. Modern ameliyathaneler adeta bir endüstri harikasına dönüşmüş durumdadır. Özellikle nöroşirürji alanında yapılan rutin ameliyatlarda cerrahların sık kullandığı yardımcı intraoperatif teknolojiler sayesinde daha güvenli cerrahiler uygulanmaktadır. Temelde görüntüleme bazlı olan bu teknolojilerin cerrahi deneyim ile kombine edilmesi sayesinde hata oranı azalarak hasta güvenliği artmaktadır. Bu yöntemlerin kullanım alanları, uygulama kolaylığı, doğruluk payı, cerrahi başarıya katkısı temel araştırma hedefimiz oldu. Bunun yanında uygun vaka seçimi, uygulanacak yardımcı yöntemlerin önemi, bu yöntemlerin maliyeti ve benzer yöntemlere göre farklılıkları da araştırma konumuz oldu. Biz burada yardımcı intraoperatif yöntemlerden intraoperatif MR (İOMR), intraoperatif ultrasonografi (İOUS), intraoperatif nöronavigasyon, intraoperatif floresan, intraoperatif nöromonitorizasyon (İONM) kullanımı ve tarihsel evrimini özetledik. Teknolojinin nöroşirürji uygulamalarına entegrasyonuna değindik.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İntraoperatif yardımcı teknikler, İntraoperatif MR, İntraoperatif ultrason, İntraoperatif nöromonitorizasyon

ABSTRACT

It has now become almost impossible to think of medicine and technology sciences separately. Over time, modern operating theaters have turned into an industrial marvel. Especially in neurosurgery, safer operations are performed with assistive intraoperative technologies that surgeons frequently use in routine surgeries. Combining these imaging-based technologies with surgical experience reduces the complication rate and improves patient safety. The application areas of these methods, ease of application, accuracy, and contribution to surgical success were our main research goals. In addition, appropriate case selection, the importance of the intraoperative methods to be applied, the cost of these methods, and their differences compared to similar methods have been our research topics. Here, we summarized the historical evolution and use of intraoperative MRI (IOMR), intraoperative ultrasonography (IOUS), intraoperative neuronavigation, intraoperative fluorescence, and intraoperative neuromonitorization (IONM) among the auxiliary intraoperative methods. We touched on the integration of technology into neurosurgery applications.

KEYWORDS: Intraoperative assistive techniques, Intraoperative MRI, Intraoperative ultrasound, Intraoperative neuromonitorization

■ GİRİŞ ve TARİHÇE

20. yüzyılın başında dünyada cerrahinin gelişmesiyle birlikte zaman içerisinde Türkiye’de ve dünyada modern nöroşirürjinin de temelleri atılmaya başlandı. 1930 yılında Dussik kardeşler ilk defa beyin tümörlerinin tanısında ultrasonografi (USG) kullanmaya başladılar (18). 1966 yılında uyanık talamotomiler zamanı somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ölçülerek nöromonitörizasyonun temelleri oluşturulmuştur (5). 1970’li yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT), 1990’lü yıllarda manyetik rezonans (MR) görüntülemenin nöroşirürji alanında aktif kullanılması devrim niteliğinde değişimlere neden olarak yeni tanı ve tedavi modalitelerinin yanında, yeni cerrahi tekniklerin de tanımlanmasını sağlamıştır. 1990 yılından beri öncelikle BT bazlı sonra MR bazlı navigasyon sistemleri nöroşirürji salonlarına girmeye başladı. Teknoloji alanındaki devrimler medikal endüstriden de uzak kalmayarak preoperatif planlamadan intraoperatif yönetime kadar yol katetti. Bilgisayar bazlı teknolojilerin tıp bilimine entegrasyonu ile birlikte nöronavigasyon ve nöromonitörizasyon gibi intraoperatif data analiz yöntemleri nöroşirürji alanında rutin kullanılmaya başlandı. İntraoperatif yöntemlerin gerçek zamanlı veriler sağlayarak cerrahinin başarı oranını artırmakla birlikte komplikasyon oranlarını da önemli düzeyde azalttığı bilinmektedir.

Bu yazımızda intraoperatif yöntemleri; introperatif MRG (İOMR), nöronavigasyon, introperatif USG (İOUS), introperatif nöromonitörizasyon (İONM), Floresans başlıkları altında ele alacağız.

1. İntraoperatif Nöronavigasyon

Modern beyin cerrahisinde kullanılan intraoperatif yöntemler arasında merkezi bir rol oynar. Nöronavigasyon üç boyutlu görüntü verilerini intraoperatif olarak görselleştirir, cerrahın uzaysal oryantasyonunu destekler. Bu sayede cerrahi risklerin azaltılarak karmaşık cerrahi prosedürlerin hızlandırılmasına imkân tanır. İntraoperatif nöronavigasyon sayesinde preoperatif görüntüler üzerinde yapılan cerrahi planlama, lezyona güvenli ulaşım yolu, lezyonun vasküler ve nöral yapılarla olan komşuluğunu kesitsel olarak değerlendirilebilir. Lezyona ulaşım trasesi belirlenebilir. Preoperatif görüntüler üzerinde elde edilen 3 boyutlu görüntülerin hasta ile eşleştirilmesinden sonra intraoperatif olarak rezeksiyon sınırları hakkında cerrah bilgi edinebilir.

Bu amaçla birçok merkezde Stealth Station nöronavigasyon (Medtronic, USA) kullanılmaktadır. Navigasyon uygulamasında, öncelikle hastadan 0 derece Gantry, alın yere paralel, burun ucu, dudaklar ve her iki kulak simetrik ve gözükecek şekilde 3.0 Tesla MR ile en az 200 adet T1 postkontrast aksiyel kesit aldıktan sonra elde edilen görüntüler DICOM formatında iş istasyonuna aktarılır. Elde edilen aksiyel kesitlerden iş istasyonunda multiplanar rekonstrüksiyon yapılarak 3 boyutlu görüntüler oluşturulur. Daha sonra, hasta operasyon masasına 3 pinli çivili başlık (MAYFIELD, DORO vd.) ile sabitlendikten sonra nöronavigasyon cihazının sabit probu yerleştirilir. Sabit prob, mobil prob ve iş istasyonu arasında bağlantı sağlandıktan sonra iş istasyonunda elde edilen 3 boyutlu görüntüler mobil prob yardımı ile hastanın yüz ve alın bölgesinin cilt yüzeyi ile eşleştirilir. Bu işlemlerden sonra anatomik nirengi noktaları

(burun, kulaklar, gözler, frenulum, glabella vd.) baz alınarak nöronavigasyonun doğruluk payı değerlendirilir. İntraoperatif olarak kullanıma hazır olduğuna karar verilir. İntraoperatif sahada steril problar kullanılır.

Modern BT ve MR bazlı nöronavigasyonlar kraniyoservikal bölge cerrahisi sırasında nöroşirürjiyenlere kılavuz olarak cerrahi güvenliği sağlamada da yardımcı olmaktadır (24). Birçok merkezde olduğu gibi biz de kendi merkezimizde kraniyoservikal bölge cerrahisinde nöronavigasyonla entegre intraoperatif BT kullanılmaktadır. Özellikle bu bölgenin enstrümantasyonu sırasında vidaların açısı ve trasesi hakkında intraoperatif gerçek zamanlı veri sağlayarak nörovasküler hasar risklerini azaltmak konusunda bize yardımcı olmaktadır (Şekil 1B, E, F). Günümüzde endoskopik cerrahinin nöroşirürjide kullanımının artmasıyla nöronavigasyonla entegre operasyonlar planlanması gündeme geldi. Endoskopik olgularda tümör sınırlarının saptanması, güvenli rezeksiyon, nörovasküler komşulukların değerlendirilmesi gibi aynı zamanda cerrahinin başında hedef lezyona ulaşmak için eş zamanlı nöronavigasyon kullanarak intraoperatif trase belirlenebilir.

Unutulmamalıdır ki yer çekimi, BOS kaybı, orta hat kaymaları, mannitol kullanımı, tümör rezeksiyonu, ödem, hasta pozisyonu gibi çeşitli faktörler ameliyat sırasında fark edilmeden doğruluğu etkileyerek cerrahi yanılabilir. Sistemlerin kendilerinin mümkün olan en iyi optimizasyonunun yanı sıra, her bir beyin cerrahi bu teknolojinin zayıf yönleri hakkında iyi bir bilgi sahibi olmalıdır. Sistemin diğer olumsuz yanı ise preoperatif görüntüler üzerinde veri sağladığı için intraoperatif oluşan değişiklikleri yansıtmamasıdır. Bu durum da yeni intraoperatif tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır.

2. İntraoperatif MRG (İOMR)

Modern intraoperatif MRG’nin (IOMR) temeli 1990 yılında Brigham and Women’s Hospital (Boston, ABD) ve General Electronic Medical Systems (NY, ABD) arasında yapılan iş birliğine dayanmaktadır ve hâlen günümüzde geliştirilmeye devam edilmektedir (8).

İlk intraoperatif MRG prototipi, 1994 yılında Boston’da, Brigham ve and Women’s Hospital’da kurulmuş ve 2 yıl boyunca çeşitli hayali modeller üzerinde simülatif operasyonlarla test edilmiştir. Bu prototipte, modifiye edilmiş manyetik silindireler arasında 30 cm diametrelilik sferik görüntüleme hacmi ve 56 cm’lik hastaya erişim alanı mevcutmuş. Görüntülerin gerçeklik payını değerlendirmek amacıyla çeşitli dokular üzerinde testler yapıldıktan sonra ilk intraoperatif MR eşliğinde stereotaktik biyopsi 1995 yılında yapılmıştır. Sırada ise yer kaplayan lezyonlar için açık cerrahi vardı. Fakat bu tür lezyonlarda kraniyotomi için yüksek devirli driller ve cerrahi mikroskoplar gerekeceği için ferromagnetik alanda kullanımı kısıtlıydı. Haziran 1996’da ilk defa introperatif MR eşliğinde kavernoöz malformasyon için kraniyotomi uygulandıktan sonra aynı yılın ağustos ayında cerrahi mikroskop kullanılarak tümör rezeksiyonu yapıldı. Türkiye’de ise IOMR ilk defa Pamir ve ark. tarafından 2004 yılında kullanıldı (6-8,56,59).

Nöroşirürji pratiğinde uyguladığımız rutin cerrahilerin büyük bir çoğunluğu görüntü rehberli işlemlerdir. Genellikle preoperatif görüntüleme ve bunların modifikasyonunun navigasyon

sistemleriyle desteklenmiş hâlidir. Fakat bütün preoperatif görüntüleme yöntemleri rijid kafatasıyla çevrili beynin anatomik yapılarının belirli açılar ve protokollerle elde edilen data analizinden oluşmaktadır.

Cerrahiye kadar geçen zaman dilimindeki değişiklikler, cerrahi sırasında hasta pozisyonu, kraniyotomi sonrası basınç değişikliği, BOS boşaltılmasına bağlı hacim kaybı, ödem, yer çekimi ve lezyon eksizyonu sonrası hacim değişikliği gibi dinamik farklılıkları yansıtmayarak beyin deformasyonu hakkında bilgi vermez. Bütün bunlar önemli hatalara yol açabilir. Birçok çalışmada kraniyotomi ve dura açıldıktan sonrası kortikal yüzde ortalama 5 mm, maksimum 10-15 mm deformasyon olduğu gösterilmiştir (22,27,38,48).

Aynı zamanda IOMR kullanımının diğer önemli getirileri güvenli rezeksiyon miktarının belirlenmesi, güvenli rezeksiyon sınırı, intraoperatif gerçek zamanlı görüntü sağlayarak hedefe ulaşım da navigasyon öncülüğü yapmasıdır.

Günümüzde IOMR hem kraniyal hem de spinal tümör cerrahisinde kullanılmaktadır. Bunların başında glial tümör rezeksiyonları gelmekle birlikte nörovasküler patolojiler, fonksiyonel girişimler, stereotaktik işlemler, sellar bölge patolojileri, epilepsi cerrahisi gibi çeşitli nöroşirürjikal prosedürlerde de kullanılmaktadır (9,11,39,45).

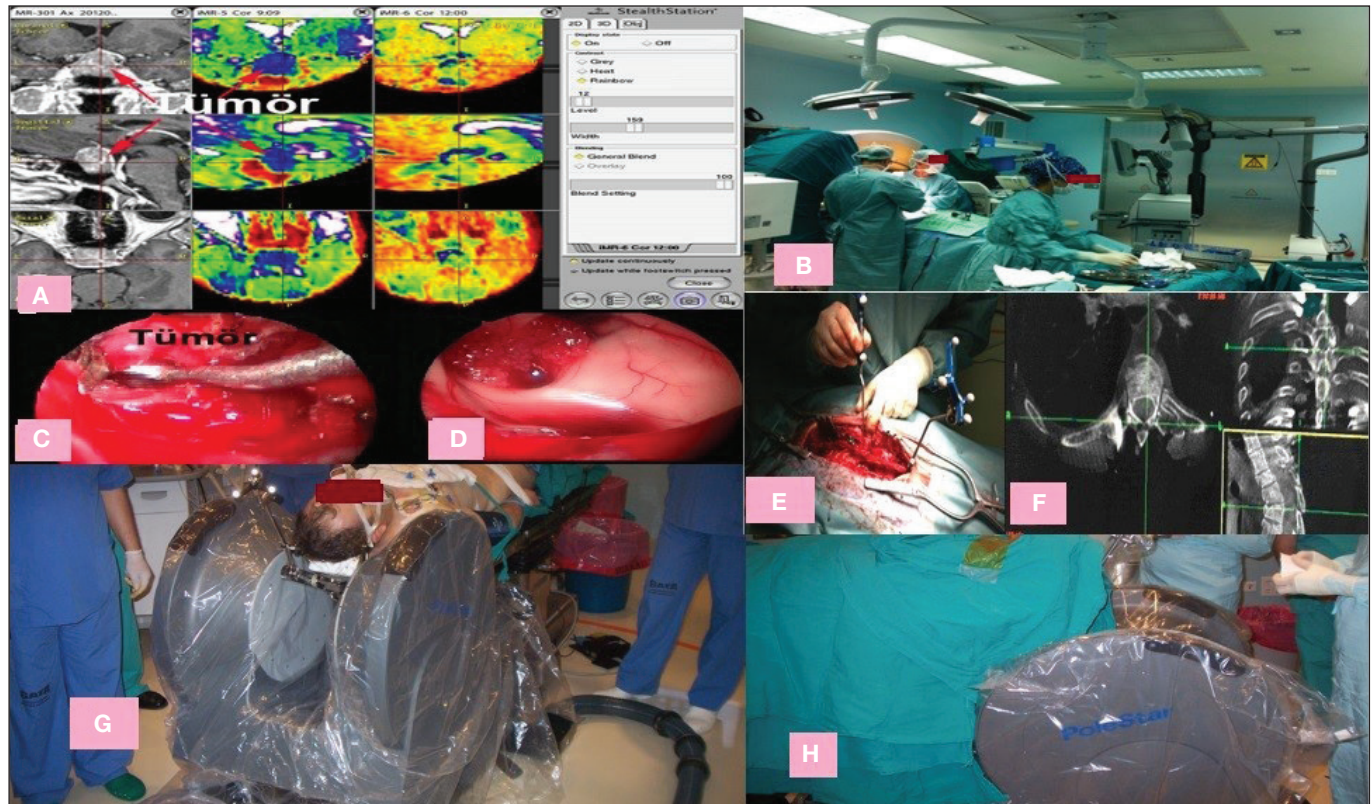
A. İntrakraniyal Tümörlerde İOMR

Konveksite yerleşimli meningiomalar ve kapsülle çevrili metastatik tümörlerin mikroskop altında genellikle normal beyin dokusundan net bir şekilde ayrımı yapılarak rezeksiyon yapıldığı için bu tip tümörlerin cerrahisinde IOMR kullanımı sık tercih edilen bir yöntem değildir. Glial tümörlerin özellikle düşük dereceli glial tümörlerin standart cerrahi prosedürlerle sağlıklı beyin parankiminden ayrımının her zaman kolay olmadığı günlük nöroşirürji pratiğinde sık karşılaştığımız bir durumdur. Cerrahinin başlarında klivaj veren glial tümörlerde bile sonlara doğru bu klivaj kaybedilebilir veya eloquent bölgelere olan bağlantı cerrahi sırasında ayırt edilemeyebilir.

Aynı zamanda BOS boşaltılması, yer çekimi, tümör rezeksiyonu gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak hacim değişiklikleri, yüzey korteksin deformasyonu, derin yapıların milimetrik yer değişimleri cerrahin oryantasyon kaybına yol açabilir ki, bu durum da majör hatalara zemin yaratır (22,27,38).

IOMR bu durumlarda gerçek zamanlı veriler sağlayarak navigasyon görevi göyerek güvenli sınırı belirlemede, oryantasyonun geri kazanılmasında ve yeni planlama yapılmasında çok faydalı bir intraoperatif görüntüleme yöntemidir (Şekil 1A, C, D, G, H).

Tarihsel sürece baktığımızda ilk defa gliomalar için Boston grubu 0.4 Tesla IOMR ile cerrahi uyguladıktan kısa süre sonra



Şekil 1: Nöronavigasyon ile entegre intraoperatif fonksiyonel MR endoskopik sellar kitle rezeksiyonu ve nöronavigasyonla entegre intraoperatif BT eşliğinde spinal cerrahi. (SBÜ/Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi). **A)** Tümörün nöronavigasyon ve intraoperatif fonksiyonel MR görünümü. **B)** Cerrahi masa ile entegre intraoperatif BT. **C, D)** Sellar tümörün endoskopik görünümü. **E)** Mobil proba lezyon seviyesinin belirlenmesi. **F)** Spinal lezyonun intraoperatif BT'de tepiti. **G, H)** Hastanın intraoperatif MR eşliğinde cerrahiye hazırlanması.

Ernlargen ve Heidelberg grubu da hasta transport sistemli 0.2 Tesla IOMR kullanmıştır (26).

Ülkemizde 2012 yılında Kaya ve ark. düşük manyetik alanlı introperatif MR kullanarak opere ettikleri pediatrik vakaların erken sonuçlarını yayınladılar ve IOMR ile daha güvenli ve geniş rezeksiyon yaptıklarına kanaat getirdiler. Bu çalışma sonucunda IOMR'in çocuklarda daha kullanışlı olduğunu öne sürmüşlerdir (39).

Nimsky ve ark., ilk İOMR taraması sonrası yapılan ek rezeksiyonlarda sonra postoperatif MR sonuçlarını karşılaştırarak ek rezeksiyonlar sonrası tümör hacminde belirgin azalma olduğunu saptamışlar (57).

Gliomlarda cerrahi rezeksiyon miktarının sağkalım üzerinde pozitif etkisi olduğu günümüzde bilinmektedir. Claus ve ark., 2005 yılında yayınladıkları 156 olguluk bir retrospektif çalışmada intraoperatif MR kullandıkları düşük dereceli gliomların istatistiksel verilerini açıkladılar (17). Boston BWH'de 0.4 tesla IOMR kullanılarak yapılan cerrahilerden sonra subtotal ve gross total rezeksiyon yapılan düşük dereceli gliomlarda nüks ve ölüm oranları postoperatif 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl sonuçları incelenerek karşılaştırılmıştır. Parsiyel rezeksiyon yapılan gliomların total rezeksiyon yapılan gliomlara oranla rekürrens 1.4 kat arttığı, ölüm oranının 4.9 kat arttığı vurgulanmıştır. Sonuçta IOMR kullanılarak GTR yapılan düşük dereceli gliomların ölüm oranları 1. yıl, 2. yıl, 5. yıl sırasıyla %1.9, %3.6, %17.6 olarak belirlenmiş ki bu da oldukça düşük bir orandır (17). Başka bir çalışmada 184 olgu içeren IOMR eşliğinde yapılan cerrahi sonrası GTR yapılan 151 hastada kalan rezidü 0,13 cm³ olarak belirlenmiş ki bu da tümör kütesinin %99,6'nın azaldığına denk bulunmuştur (26). Kubben ve ark. yaptıkları sistematik derlemede glioblastomlar için konvansiyonel nöronavigasyon rehberliğinde yapılan ve IOMR rehberliğinde yapılan cerrahileri karşılaştırarak güvenli rezeksiyon miktarını, kaliteli yaşamı ve sağ kalımı belirlemede IOMR kullanımının etkin rolü olduğunu göstermişlerdir (kanıt düzeyi II) (40).

Senft ve ark., 58 glioma olgusunda rastgele IOMR eşliğinde ve konvansiyonel cerrahi uygulayarak rezeksiyon sonuçlarını karşılaştırarak IOMR ile yapılan rezeksiyonların daha yüksek (%96 vs.%68) olduğunu ve dolayısıyla progresyonsuz yaşamın arttığını vurgulamıştır (70).

Günümüzde güvenli rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde, maksimum güvenli rezeksiyon yapılmasında, daha az nüks oranlarının ve morbiditenin azaltılarak hastalısız sağ kalım süresinin uzatılmasında IOMR kullanımına dikkat çekmek istedik.

B. Nörovasküler Cerrahide İOMR

Nöroşürjünün temel taşlarından olan vasküler cerrahi her geçen gün daha da gelişmektedir. Bu gelişim sürecine teknolojinin entegrasyonu yeni cerrahi tekniklerin tanımlanmasının büyük katkısı olmuştur. Vasküler malformasyonların tespiti, cerrahi planlanması ve postoperatif takibi ağırlıklı olarak pre-postoperatif görüntüleme yöntemlerine göre yapılmaktadır. Fakat günümüzün trendi olan kaliteli yaşam, morbiditenin azaltılması ve maksimum güvenli rezeksiyon kavramları ile birlikte vasküler malformasyonların cerrahi tedavisinde IOMR kullanımı artmıştır.

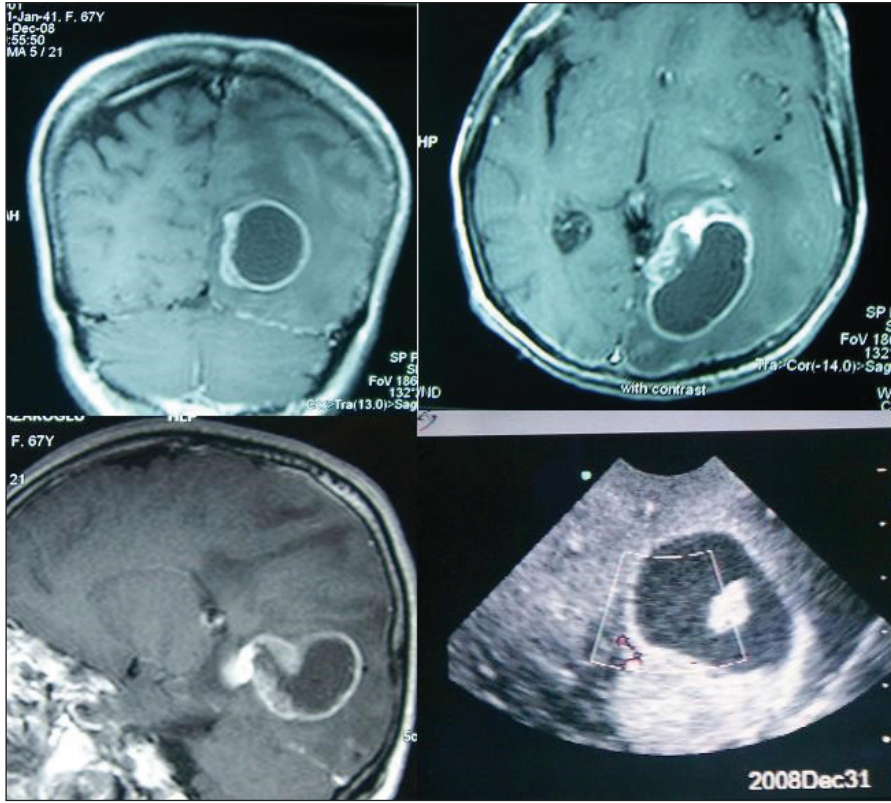
Araştırmacılara göre intraoperatif MR sistemleri, AVM yönetimiindeki cerrahi deneyimi önemli ölçüde geliştirebilir ve buna bağlı olarak klinik sonuçları artırabilir. IOMR AVM rezeksiyon miktarı, nidusun durumu, rezidü, AVM ile ilişkili anevrizmalar hakkında bilgi verdiği gibi elde edilen diffüzyon imajlarıyla rezeksiyon sırasında oluşan iskemi durumu hakkında cerraha erken dönemde dinamik bilgi sağlar (61).

IOMR ile oluşturulan görüntülerin 3D rekonstrüksiyonu ve MR anjiyografi AVM'lerde besleyici arterlerin ve drenajı sağlayan venöz yapıların güncel durumu hakkında bilgi sağlayarak güvenli rezeksiyonun temelini sağladığını düşünmekteyiz. IOMR nöro-onkolojik uygulamada sık kullanımı kavernöz anjiyomların da cerrahisinde kullanımına ışık tutmaktadır. IOMR bu lezyonlarda eksizyon miktarı, kalan patolojik doku ve anlık cerrahi stratejinin yönüne karar vermede yardımcı olmaktadır. IOMR her ne kadar güvenli rezeksiyon sınırını, rezeksiyon miktarını arttırarak, nüks oranını azaltarak, hastalısız sağ kalımı arttırırsa da günümüzde her beyin cerrahisi bu teknolojiye ulaşmamaktadır. Belli büyük merkezler haricinde her merkezde bulunmayan IOMR teknolojisinin kendince zorlukları vardır. Öncelikle yüksek maliyetli olan bu işlemler, özel dizayn edilmiş ameliyathanelerde, deneyimli teknisyen, radyolog, nöroşürjyen, anestezi ve ameliyathane hemşiresi ekibi gerektirmektedir. Ferro-manyetik malzemeler eşliğinde MR cihazının çalıştırılması felaket niteliğinde kazalar yol açabileceğinden manyetik alanla uyumlu medikal ve cerrahi malzemeler kullanılmaktadır. Diğer bir dezavantajı ise cerrahi süresinin uzamasıdır ki, buna bağlı anestezi problemleri ve hastanın komorbid durumları ön plana çıkmaktadır.

3. İntraoperatif Ultrasonografi (İOUS)

Nöroşürji pratiğinde sık kullanılan diğer bir araç olan İOUS tarihçesi çok eskiye dayanmaktadır. İlk defa 1980 yılında kullanılmıştır (37). Kolay ulaşılabilir olması, gerçek zamanlı görüntü sağlaması, daha az maliyetli olması ve ayrı bir operatör ihtiyacının olmaması intraoperatif USG kullanımını her zaman cazip kılmıştır. İlk zamanlarda kistik lezyonların ve abselerin drenajında kullanılmaya başlanan İOUS daha sonralar hematoma cerrahisinde, yabancı cisimlerin çıkarılması, ateşli silah yaralanmaları için kullanılmaya başlanmıştır (19,28,41,71) Teknolojiyle birlikte modern ultrasonların gelişimi İOUS kullanımını arttırarak adeta bir nöronavigasyon aracı olarak tümörlerin saptanmasında, rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde, vasküler yapılara olan komşuluğun görüntülenmesinde beyin cerrahisinin önemli bir intraoperatif teknolojisi hâlini aldı. İntrakranial tümörler, orbita tümörleri ve yabancı cisimleri, enfeksiyonlar (apse, ampiyem), penetran kranial yaralanmalar sonrası intrakranial alanda kalan yabancı cisimlerin saptanması, vasküler malformasyonlar intraoperatif ultrasonun başlıca kullanım endikasyonlarıdır (Şekil 2) (4,72).

Dokuların ekojenitesine göre görüntü sağlamakla birlikte doppler probu sayesinde vasküler yapılar ve tümör vaskülitisi hakkında bilgi verir. Kavernöz malformasyonlar, metastatik tümörler, yüksek dereceli glial tümörler, lenfomalar, hemanjioblastoma, yabancı cisimler ve akut serebral kanamalar hiperekojenik olarak görülürken, beyin ödemi orta dereceli ekojeniteye sahiptir (28). Modern ultrasonlar daha kibar problemlere sahip ve B modunda (A, B ve M modları mevcut)



Şekil 2: Sol lateral ventrikül atriumunu tutan tümör. İntraoperatif ultrason ve nöronavigasyonun kombine kullanımı. (SBÜ/Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi).

görüntüleme nöroşirürjyenler tarafından sık tercih edilmektedir (71). İOUS derin yerleşimli lezyonlar için 5-7 Mhz frekans aralığında, yüzeysel lezyonlarda 10-12 Mhz frekans aralığında kullanılması önerilmektedir (5,47). Çeşitli çalışmalarda İOUS kullanımının gliomların tanı ve prognozunda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu vurgulanmıştır (13,55,62). Düşük dereceli gliomların özellikle 5-ALA ile boyanma özelliği göstermeyen olgularda tümörün normal dokudan ayrımı zordur ve bu durum da İOUS tümör ayrımının yapılmasında fayda sağlar. Düşük dereceli gliomların, hiperekoik ve homojen internal eko, çevreleyen parankimden ödemsiz ve düzgün sınırla ayrım göstermesi karakteristikdir. Yüksek dereceli gliomların ise tam tersi, çevresi ödemli ve düzensiz sınır, nekroza bağlı ortasında sıvı bulunduran heterojen ekojenite mevcuttur. İntraoperatif bu özelliklerinden yararlanarak lezyonun yeri bulunarak rezeksiyon sağlanır (71,74,76). Modern ultrasonografi cihazlarının gelişimiyle birlikte kaliteli *real-time* görüntülemeyle birlikte tümör ve çevredeki peritümöral ödemli dokuların ayrımı kolaylaşmaktadır. İntraoperatif ultrasonografi kullanımının ileri boyuta tanışmasıyla birlikte Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS), nöroşirürji pratiğine girdi. Kontrast maddeler sayesinde lezyonların kan akış özellikleri ve mikrosirkülasyonu hakkında bilgi sağlamak mümkündür. Çeşitli kontrast maddeler İOUS sırasında kullanılmaktadır. Kontrast madde amaçlı kullanılan inert gazların protein ve polimerler ile çevrelenmiş mikro molekülleri akciğerden filtrasyonla dolaşım sistemine dahil olarak lezyona ulaşır, bu mikropartiküller CEUS için en ideal kontrast ajan olarak bilinmektedirler (16,63,64). CEUS sayesinde eş zamanlı olarak tümör vaskülaritesi, dokuların perfüzyonu hakkında bilgi elde edilebilir, tümör ve parankimal kan

damarları arasında ilişki cerrahi sırasında hızlı olarak değerlendirilebilir (14,36).

Cheng ve ark., CEUS için kontrast madde uygulanması ve hedef dokuda en yüksek değere ulaşmasını baz alan Time to Peak (TTP) ve Time to Start (TTS) parametrelerini tanımlayarak bu parametreler sayesinde glioma, normal doku ve peritümöral ödem ayrımı daha kolay sağlanmaktadır (71).

3-D İOUS

Zaman içerisinde 2-D USG' ye koronal düzlemde görüntüleme özelliği eklenmesiyle 3-D USG geliştirildi. Perinatal değerlendirmelerde kullanılan 3 boyutlu ultrasonlar zamanla diğer organların de değerlendirilmesinde önemli araçlar hâline geldi. Nöroşirürjide tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, kanlanması, vasküler yapılar olan komşuluğunun değerlendirilmesi, spinal lezyonlar, penetran yaralanmalar, kranial hemorajiler gibi geniş bir alanda 3-D İOUS kullanılmaktadır. 3-D USG kullanılarak yapılan anjiyosonografi görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu sayesinde vasküler cerrahide anevrizma kiplenmesi ve anastomoz sonrası değerlendirmeler daha hızlı ve ulaşılabilir hâle geldi. 3-D ultrasonların navigasyon ve nöromonitorizasyon sistemine entegre edilmesiyle birlikte eloquent bölge tümörlerine hem daha güvenli ulaşım sağlanmakta, hem de güvenli rezeksiyon yapılırken fonksiyonel USG değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Kullanılan intraoperatif görüntüleme yöntemlerinin temel hedeflerinden biri rezidü miktarını azaltmak olsa da eloquent bölgelerde fonksiyonel kayıpları en az indirmek gereklidir, çünkü doğabilecek sonuçlar rezidünün yaratacağı problemlerden daha ciddi olabilir. Fonksiyonel MR

ve MR traktografi ile entegre navigasyon sistemleri bu cerrahilerde güvenliği sağlamak için kullanılsa da pahalı olması ve zor ulaşılması nedeniyle fonksiyonel USG kullanımı da önemli pay sahibidir.

Zamanla minimal invaziv girişimler arttıkça İOUS de bu yöne eğilimden uzak kalmadı.

Minimal invaziv transduserler kullanarak ventriküler drenaj sistemlerinin yerleştirilmesi, kateter ucunun değerlendirilmesi, abse boşaltılması nöroşirürjikal acillerde İOUS kullanımına başka bir örnek olabilir. Kranial cerrahiler ile birlikte endoskopik endonazal cerrahiler sırasında minimal invaziv USG problemleri kullanılarak lezyonun boyutu, kafa tabanı ile ilişkisi değerlendirilmekle birlikte doppler özelliği sayesinde vasküler komşuluğu değerlendirilerek cerrahi haritalanma yapılmaktadır. Sellar cerrahi sırasında doppler özelliği sayesinde sürekli olarak her iki ICA'nın konumu belirlenerek güvenli cerrahi uygulanmaktadır.

Spinal tümör cerrahisinde lezyon tespiti ve spinal vasküler yapıların değerlendirilmesi amacıyla çeşitli merkezlerde İOUS kullanılmıştır. Hacıyakupoğlu ve ark., 69 olgudan oluşan serilerinde intradural spinal tümörlerde İOUS kullanmışlar. 62 hastada laminektomi sonrası İOUS ile değerlendirme preoperatif MR ile korele olsa da 7 hastada İOUS değerlendirme sonrası ek laminektomi ihtiyacı olduğunu gözlemlemişler. İOUS eşliğinde myelotomi yaparak 68 hastada total rezeksiyon yaptıklarını 1 hastada subtotal rezeksiyon yaptıklarını yayınlamışlardır (31). İUOS spinal kord ve tümör geçiş zonu, sirinks kavitesi, tümör ve nöral dokular arasındaki planı vizüelize etmekte çok fayda sağlar (10,31,50). Bütün bu gelişmelere rağmen tek başına İOUS kullanımı eloquent bölge cerrahilerinden sonra postoperatif nörolojik defisitleri önlemekte yetersiz kalmaktadır.

4. İntraoperatif Nöromonitörizasyon

İntraoperatif nöromonitörizasyon (İNM) aslında sinir sisteminin cerrahi sırasında nörofizyolojik değerlendirilmesidir. İntraoperatif nörofizyolojik değerlendirme cerraha nöral yapıların durumu hakkında bilgi verir ve oluşabilecek hasarları önlemede yardımcıdır. İlk defa 1898 fasiyal sinir komşuluğunda yapılan cerrahiler sırasında tarif edilmiştir (51,53). İnsan beyninin elektriksel aktivitesi intraoperatif olarak somatosensoryel uyarılmış aktiviteler (somatosensoryal evoked potential-SSEP) ile gözlemlenerek ilk olarak 1966 yılında talamotomiler zamanı kaydedilmiştir (35). 1972 yılında anestezi altındaki deney hayvanları üzerinde uygulanan spinal kord cerrahisinde SSEP kullanıldıktan sonra 1975 yılında insanlara yapılan spinal kord cerrahilerinde uygulanmıştır (18,49). Günümüzde yaygın kullanıma giren İNM başta glial tümör rezeksiyonları gelmekle, beyin sapı lezyonları, vasküler patolojiler, fonksiyonel ve algolojik girişimler, spinal kord lezyonları, doğumsal spinal patolojiler, spinal deformite cerrahilerinde vazgeçilmez intraoperatif teknolojilerden biri oldu. İNM temel hedefi intraoperatif nöral hasarı erken aşamada saptayarak önlemek veya minimize etmektedir. SSEP, motor uyarılmış potansiyel (motor evoked potential-MEP), direkt elektriksel stimülasyon (direct electrical stimulation-DES), elektromyografi (EMG) ve elektrokortikografi (ECoG) uygulamaları nöroşirürji pratiğinde yaygın kabul görmüş İNM teknikleridir.

Tümör cerrahisinde İNM kullanımı

Primer beyin tümörlerinin en sık görüleni gliomlar olduğu için intraoperatif yöntemlerin en sık kullanıldığı tümör rezeksiyonları glial prekürsör hücrelerden kaynaklı tümör cerrahileri olduğunu söyleyebiliriz. Senft ve ark. kendi klinik deneyimlerinde İOMR kullanımının rezeksiyon hacmini artırdığını göstermiş, fakat sadece İOMR kullanımının postoperatif nörolojik defisitleri önlemede yetersiz olduğunu gördüğünü belirtmişlerdir (70). Daha sonraki klinik çalışmalarda glioma cerrahisinde preoperatif fonksiyonel MR (fMR) ile intraoperatif fonksiyonel nöro navigasyon kombine edilerek kullanımı kabul gördü. Fakat fMR fonksiyonel yapılar hakkında bilgi sağlasa da korunması gereken ve feda edilebilir temel yapıların ayrımını intraoperatif olarak sağlamaz. Bu nedenle İNM glioma rezeksiyonda vazgeçilmez nörolojik fonksiyonların korunmasında benzersiz teknik olarak kullanılmaya başlandı (77). Glioma rezeksiyonu sırasında nöron hasarının gerçek zamanlı saptanmasında subkortikal ve kortikal DES altın standart İNM tekniğidir (23,46). Uyanık kraniyotomi ve genel anestezi altındaki vakalarda eloquent bölgelerin saptanması ve postoperatif nörolojik hasarın azaltılmasında rolü olduğu bilinmektedir. Penfield tarafından ilk intraoperatif invaziv EEG (elektroensefalografi) monitörizasyonu yapıldıktan sonra tümör kaynaklı epilepsi olgularında uygulanmaya başlandığı bilinmektedir. Zamanla teknolojik ekipmanların gelişimi günümüzde ECoG sayesinde hem spontan hem uyarılmış epileptiform aktivitelerin ayırımına ve izlenmesine imkân yaratmıştır (34). Bu sayede tümör oluşumuna bağlı epileptik odakların saptanması, güvenli rezeksiyon miktarının belirlenmesi, cerrahi öncesi ve sonrası ECoG yapılarak değerlendirme yapılması mümkündür (60,66).

Geçen yüzyıldan beri SSEP spinal kord cerrahisinde bölgesel hasarları saptamak için kullanılmaktaydı (29). Zamanla geniş nörolojik cerrahi uygulamaların bir parçası oldu. Günümüzde SSEP'in "phase reversal" (fazı ters çevirme) özelliğinden yararlanarak tümör cerrahisi boyunca santral sulkus konumu hakkında bilgi sağlanabilmektedir (12). Bu konuda çeşitli fikir ayrılıkları mevcuttur. Romstöck ve ark. yaptığı çalışmada 230 hastanın elektrofizyolojik verilerine göre, büyük santral ve postsantral tümörlerin rezeksiyonunda SSEP phase reversal tekniğinin doğruluk payının düşük olduğuna kanaat getirmişlerdir (67). Kortikal ve subkortikal haritalama yanında kranyal sinirlerin EMG korikospinal traktın MEP ile monitörizasyonu İNM'un diğer kullanım alanlarından. Serebellopontin köşenin karmaşık nörovasküler anatomisi nedeniyle bu bölge cerrahileri morbidite ve mortalitesi nedeniyle deneyimli cerrahlar için bile zor ve streslidir. Bu bölgenin büyük veya nörovasküler invazyon gösteren tümörlerinde anatomik oryantasyon bir hayli zorlaşıyor. İNM sırasında rutin *Free EMG* ile birlikte *Triggered EMG* özelliğini kullanarak ilgili sinirlerin identifikasyonu ve cerrahi sırasında manüpülasyona sekonder etkilenmesini değerlendirerek cerrahi prosedüre devam ediliyor (Şekil 3). Nöroşirürjiyenler olarak nöromonitör verilerini dikkate alarak nöral dokular üzerindeki manüpülasyona ara vererek sodyum klorür ile irrigasyon yaparak cerrahi strateji değişikliği, rezeksiyonu sonlandırma veya daha güvenli rezeksiyon planına karar vermekteyiz.

İNM spinal ve periferik sinir cerrahisinin de bir parçası haline gelmiştir. Spinal kord tümörleri, deformite cerrahileri, vertebra



Şekil 3: MEP, SSEP ve EMG monitörijasyonu eşliğinde serebellopontin köşe tümörü rezeksiyonu. (SBÜ/Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi).

rezeksiyonları, periferik sinir tümörleri, periferik sinir hasarlanması, pleksus lezyonlarını artık İONM olmadan hayal etmek mümkün değil. Lee DY ve ark. brakial pleksus schwannomalarının cerrahi enükleasyonu sırasında İONM kullanmışlar. Sonuçlarının konvansiyonel cerrahiye kıyasla daha az nörolojik defisit geliştiği yönünde olduğunu belirtmişler (44). Periferik sinirlerin genelde identifikasyonu kolay olduğundan bu olgularda fonksiyonel ve non-fonksiyonel fasiküllerin ayrımı amaçlı gerek tümör rezeksiyonu sırasında, gerek de çeşitli yaralanmalara bağlı sinir lezyonlarının ekspolarasyon ve sinir onarımı sırasında EMG monitorizasyonu eşliğinde cerrahi prosedürleri uygulamaktadır. Bugün aynı zamanda pediatrik nöroşirürji adına uygulanan cerrahilerde İNOM kullanmakla birlikte özellikle doğumsal spinal disrafizm olgularında rutin olarak EMG monitorizasyonu yapılmaktadır. Myelomeningosel olgularında plakodun çevre dokularından diseksiyonu, rudimenter ve fonksiyonel rootların ayrımı, plakod proksimali ve distali arasında elektriksel iletimin intraoperatif değerlendirilmesinde İONM elimizi güçlendirmektedir (Şekil 4) (25).

5. İntraoperatif Floresan Eşliğinde Cerrahi

Malign glial tümörler yüksek invazyon gösteren tümörlerdir. Cerrahi sırasında sağlıklı yapılara zarar vermeden maksimum güvenli rezeksiyon yaparak tümör yükünü azaltıp sağ kalım

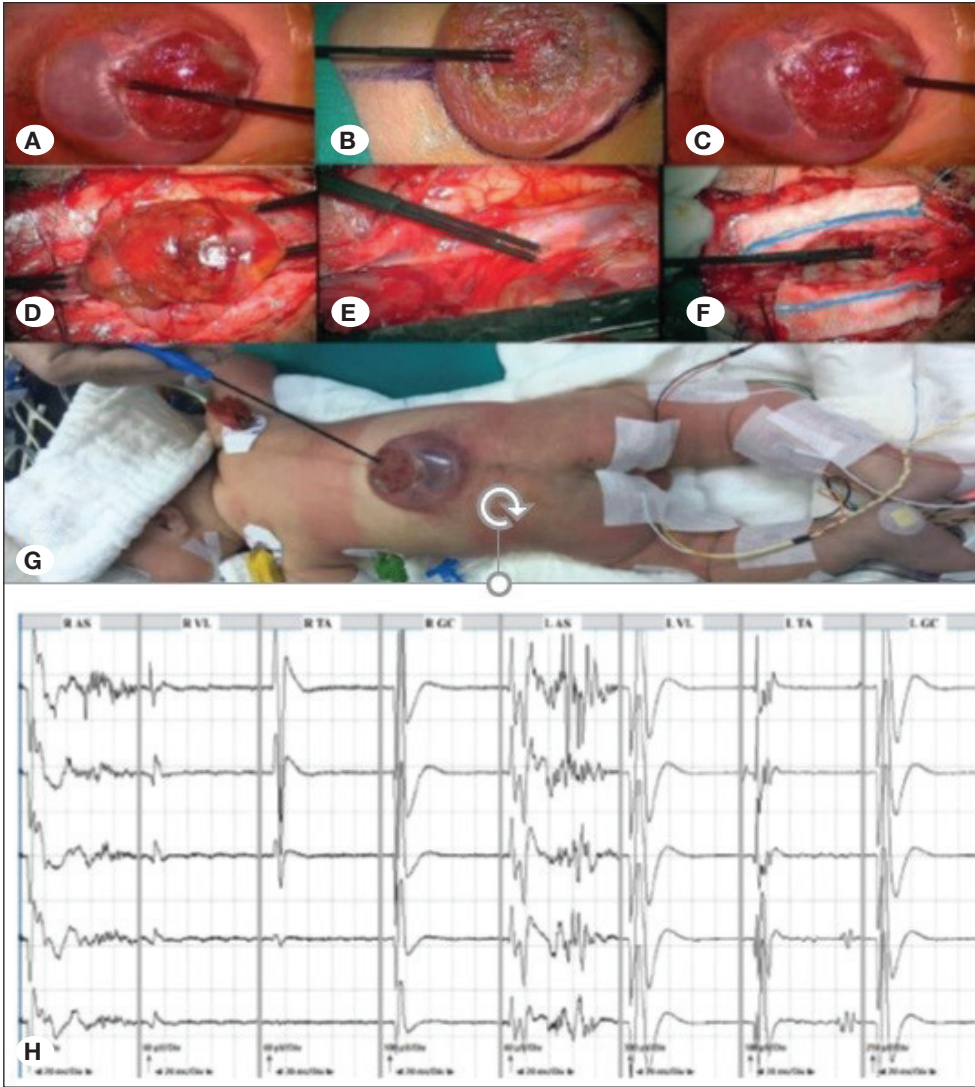
süresini ve yaşam kalitesini artırmak günümüzde temel hedef olmuştur. Modern cerrahi mikroskoplar konfor ve olanaklarıyla tümör cerrahilerini daha güvenli ve ulaşılabilir kılmıştır. Çok deneyimli cerrahların bile standart ışık mikroskobu eşliğinde gliom rezeksiyonu sırasında hastalıklı doku ile sağlıklı doku ayrımını yapmasının her zaman mümkün olmadığı kabul görülmüştür (30). Bu zorluklar intraoperatif floresans görüntüleme nin tümör cerrahisinde de nöroşirürji pratiğine girmesini zorlu hâle getirdi. Klasik beyaz ışıkla tümörlü dokuyla normal doku sınırı ayrımı yapılamayan olgularda artık floresan madde yardımıyla bu durum daha kolay çözülebilir olmuştur. 5 aminolevulonik asit (5 ALA), indosiyanın yeşili (ICG), ve sodyum floresein (NaF) nöroşirürji pratiğinde en sık kullanılan floresan maddelerdir.

A. İndosiyanın yeşili (ICG)

ICG 775 dalton (D) ağırlığında sirkülasyonda %98 proteinlere bağlı olan suda çözülebilir hidrofobik siyanin boyasıdır. Daha çok intravasküler alanda olması nedeniyle anjiyografi ve serebrovasküler cerrahilerde kullanılmaktadır (54). ICG tümör cerrahisinde debulking sonrası hipervasküler tümör yatağıyla normal doku ayrımının yapılması için kullanılabilir. Aynı zamanda preoperatif dönemde uygulanması glioblastom olgularında intravenöz (iv) enjeksiyondan 6-48 saat sonra postkontrast T1 sekans kesitlerde kontrast tutan alanlarla korelasyon sağlanarak tümör vizüelizasyonu sağlanabilir. Yüksek konsantrasyonlarda gliomları görünür hâle getirir. Bir çalışmada sensitivitesi %90, spesifitesi %45 olarak bulunmuştur (20,65,68,73). ICG için yeni yöntem olan SWIG (second window ICG) tanımlanmasıyla güvenli rezeksiyon oranlarının artmasına dair yeni umutlar doğdu. Bu yöntem preoperatif 24 saat önceden IV ICG enjeksiyonundan sonra intraoperatif NIR (near-infrared) ekzoskop ile kızılötesi görüntüleme yapılarak uygulanmaktadır. SWIG yönteminin gerçek etki mekanizası tam açıklanmamış olsa da, hipotezler solid tümörlerin kusurlu vasküler ağla beslendiği, bozuk hipervasküler yapıların yüksek geçirgenliği ile karakterize edilmiş "artırılmış geçirgenlik ve retansiyon" etkisine bağlı olduğu yönündedir. Cho ve ark. 78 örnek üzerinde SWIG'nin %97 duyarlılığa, %56 özgüllüğe, %94 pozitif prediktif değere (PPD), %71 negatif prediktif değere (NPD) ve %92 doğruluk oranına sahip olduğunu göstermişlerdir (15,21,58).

B. 5 aminolevulonik asit (5 ALA)

5-ALA mavi ışık altında floresan yoluyla patolojik dokunun doğrudan, gerçek zamanlı görüntülenmesine izin veren, glioma hücreleri tarafından metabolize edilen bir ön ilaçtır (32). 5-ALA, genellikle süksinil-CoA ve alaninden sentezlenen hem biyosentez yolundaki ilk doğal öncü metabolittir (58). 5 ALA doğal biyosentez sürecinde protoporfirin IX a dönüştürülür (21). Protoporfirin IX (PPIX), hem biyosentezinden önceki son metaboliti temsil eden kırmızı aralıkta güçlü bir floresan moleküldür ve glioma hücreleri içinde seçici birikimi, ferroselataz enziminin azaltılmış seviyesi ve bir ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı (ATP-binding cassette transporter, ABCB) tarafından bozulmuş hücresel klirens ile ilgilidir (58). Normal beyin dokusu böyle bir özellik sergilemediği için bu durumdan yararlanan mikroskopların filtre özelliğiyle PP IX sayesinde tümör merkezinde kırmızı, periferinde ise pembe floresans görüntüleri sağlanır. 5 ALA eşliğinde gerçekleştirilen cerrahide total tümör rezeksiyo-



Şekil 4: İntraoperatif EMG nöromonitorizasyonu eşliğinde spinal disrafizm cerrahisi (A,B,C-cerrahi öncesi plakodun proksimal, orta ve distalinden nörostimülatör ile uyarı yapılmaktadır. D,E,F- aynı şekilde plakod intraoperatif uyarılmaktadır, G-hastanın pozisyonu ve nöromonitorizasyon hazırlığı, H-intraoperatif kaydedilen elektriksel uyarı ekranının görüntüsü.) (SBÜ/Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi).

nunun başarı oranının (%65) kontrol beyaz ışık mikroskopisinde yapılan total rezeksiyona (%33) göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Progresyonsuz sağlıklı yaşamın %20'den %40'lara yükseldiği vurgulanmıştır (75). Oral yolla preoperatif dönemde alınan 5 ALA ideal floresansı 6-8 saatte sağlamakla birlikte, oral alımdan 24 saat sonra geçici karaciğer enzim yüksekliği olabilir. Ciltte biriken PPIX fotosensivite yarattığı için postoperatif dönemde direkt güneş ışınlarından kaçınmak gerektiğini unutmamak gerekir (30).

C. Sodyum fluorescein

Düşük molekül ağırlıklı asit bazlı boya maddesidir. İv yolla uygulandıktan sonra yaklaşık %60-80 proteinlere bağlı olarak sirkülasyona katılır. Küçük moleküllü olduğu için dokulara difüzyonu hızlıdır ve absorbe ettiği beyaz ışığın %100 floresans ışığa dönüşümünü sağlar (42,43). Sodyum flosein kafa tabanı cerrahisinde BOS fistülü saptanmak amacıyla kullanılmaktayken zamanla beyin tümörlerinin rezeksiyon sınırının belirlenmesi amacıyla araştırmalara konu oldu. Tümörlü dokularda NaF birikiminin temelinde yatan mekanizma kan beyin bari-

yerinin yetersiz olduğu düşüncesidir (52). Schebesch ve ark. metastatik kraniyal metastazlarda %90 oranında NaF tutulumu bildirmişler, bu olgularda %83,3 GTR oranına ulaşmışlardır (69).

Hamamcıoğlu ve ark., metastatik tümörler ve yüksek dereceli gliomları içeren çalışmalarında tümörlerin NaF tutulumunu %93 ve GTR oranını %82 olarak saptamışlardır (33). Malign gliomanın florescein kılavuzluğunda çıkarılmasını araştıran ilk prospektif çalışma (FLUOGLIO), bu tekniğin güvenli olduğunu ve floresan pozitif tümörlerin yüksek oranda tam rezeksiyonuna izin verdiğini göstermiştir (1-3). Teknolojik gelişimle birlikte NaF sadece mikroskop altında uygulanan cerrahiler değil günümüzde geliştirilen filtreler sayesinde endoskopik tümör cerrahisinde umut verici sonuçlar doğurmaktadır. Kutlay ve ark. NaF kullandıkları 20 olgulu endoskopik ventriküler ve para-ventriküler tümör çalışmalarında %80 olguda GTR, %15 olguda totale yakın, 1 olguda ise subtotal rezeksiyon sağladıklarını belirtmişler. Postoperatif erken dönemde ortalama Karnofsky performans skoru (KPS) %83, postoperatif 3.

ayda ortalama KPS %88 olarak saptamışlar (42). Florosein iv uygulandıktan sonra, mukozalarda, cilt ve idrarda boyanma görülebilir, nöroşirürji literatüründe anaflaksi gelişen olgular da bildirilmiştir. 20 mg/kg NaF kullanımının güvenli olduğu gösterilen serilerin yanında diğer taraftan başka çalışmalarda 560 nm sarı filtre uygulayarak 2-5 mg/kg dozunda kullanımının yüksek dereceli glioma ve metastatik tümör rezeksiyonlarında güvenli olmasının yanında etkinliğinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (1,33,69).

■ SONUÇ

21. yüzyıl nöroşirürjiyenleri geçen yüzyılın pratiğine mevcut teknolojileri entegre ederek modern cerrahi yaklaşımlar ve tedavi modelleri geliştiriyorlar. Bilgisayar teknolojisinin nöro-bilime entegrasyonu, veri tabanlarına ulaşımın kolaylaşması gelecekteki tedavi modellerinin de gelişmesine ışık tutmaktadır.

■ 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(2):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(7):1277-1286, 2013
3. Acerbi F, Broggi M, Hadjipanayis CG, Kiris T, Schebesch KM Editorial: Intraoperative fluorescence imaging and diagnosis in central and peripheral nervous system tumors: Established applications and future perspectives. *Front Oncol* 12:845333, 2022
4. Akay KM, Izci Y, Özcan A, Deveci S, Gönül E, Timurkaynak E, Günhan Ö: Primer intrakranial lenfomalar: 4 olgu sunumu. *Türk Nöroşir Derg* 13:65-71, 2003
5. Bal J, Camp SJ, Nandi D: The use of ultrasound in intracranial tumor surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 158(6):1179-1185, 2016
6. Balak N: Nöroşirürjide intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme (İo-MRG): Avantaj ve dezavantajları. *Türk Nöroşir Derg* 29(1):110-115, 2019
7. Black P, Jolesz FA, Medani K: From vision to reality: The origins of intraoperative MR imaging. *Acta Neurochir Suppl* 109:3-7, 2011
8. Black PM, Moriarty T, Alexander E, 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):831-845, 1997
9. Bohinski RJ, Warnick RE, Gaskill-Shipley MF, Zuccarello M, van Loveren HR, Kormos DW, Tew JM: Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 49(5):1133-1143; discussion 1143-1144, 2001
10. Brandis P, Hall S, Bulstrode H, Nichols P, Hempenstall J, Amato D, Durnford A: Emergency intraoperative ultrasound for the neurosurgical trainee. *World Neurosurgery* 153:79-83, 2021
11. Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O, Stefan H, Nimsky C: Use of intraoperative magnetic resonance imaging in tailored temporal lobe surgeries for epilepsy. *Epilepsia* 43(8):864-873, 2002
12. Cedzich C, Taniguchi M, Schäfer S, Schramm J: Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 38(5):962-970, 1996
13. Cepeda S, Barrena C, Arrese I, Fernandez-Pérez G, Sarabia R: Intraoperative ultrasonographic elastography: A semi-quantitative analysis of brain tumor elasticity patterns and peritumoral region. *World Neurosurg* 135:e258-e270, 2020
14. Cheng LG, He W, Zhang HX, Song Q, Ning B, Li HZ, He Y, Lin S: Intraoperative contrast enhanced ultrasound evaluates the grade of glioma. *Biomed Res Int* 2016:2643862, 2016
15. Cho SS, Salinas R, Lee JYK: Indocyanine-green for fluorescence-guided surgery of brain tumors: Evidence, techniques, and practical experience. *Front Surg* 6:11, 2019
16. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correas JM, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans DH, Filice C, Greiner L, Jäger K, de Jong N, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Meairs S, Nolsøe C, Piscaglia F, Ricci P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T: Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 29(1):28-44, 2008
17. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-lacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103(6):1227-1233, 2005
18. Croft TJ, Brodkey JS, Nulsen FE: Reversible spinal cord trauma: A model for electrical monitoring of spinal cord function. *J Neurosurg* 36(4):402-406, 1972
19. Çamlar M: Intraoperative ultrasound: An easy, cost-effective method in neurosurgical tumor resection. *TERH* 29(3):241-246, 2019
20. Dallabona M, Sarubbo S, Merler S, Corsini F, Pulcrano G, Rozzanigo U, Barbareschi M, Chioffi F: Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: A longitudinal study. *Neurooncol Pract* 4(4):229-240, 2017
21. Della Pepa GM, Ius T, La Rocca G, Gaudino S, Isola M, Pignotti F, Rapisarda A, Mazzucchi E, Giordano C, Dragonetti V, Chiesa S, Balducci M, Gessi M, Skrap M, Olivi A, Marchese E, Sabatino G: 5-Aminolevulinic acid and contrast-enhanced ultrasound: The combination of the two techniques to optimize the extent of resection in glioblastoma surgery. *Neurosurg* 86(6):E529-E540, 2020
22. Dorward NL, Alberti O, Velani B, Gerritsen FA, Harkness WFJ, Kitchen ND, Thomas DGT: Postimaging brain distortion: Magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *Neurosurgical Focus* 6(3):E6, 1999

23. Duffau H: Surgery of low-grade gliomas: towards a "functional neurooncology." *Curr Opin Oncol* 21(6):543-549, 2009
24. Durmaz MO, Ezgü MC, Karırmada G, Doğan A: Which imaging method is more effective in lateral mass screw placement: O-arm computed tomography or X-ray? *JTSS* 32(4):165-169, 2021
25. Ezgu MC, Kırık A, Yasar S, Izci Y: Direct stimulation of neural placode and nerve roots in open myelomeningocele: The efficacy of neural tube reconstruction. *Pediatr Neurosurg* 55(6):336-343, 2020
26. Fahlbusch R, Samii A: Editorial: Intraoperative MRI. *FOC* 40(3):E3, 2016
27. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL: Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Medical Image Analysis* 35:403-420, 2017
28. Geyik M, Pusat S, Çınar K, Erkuşlu İ, Alptekin M, Gök A: Supratentorial beyin lezyonlarının cerrahisinde ultrasonun nöronavigasyon aracı olarak kullanımı. *Türk Nöroşir Derg* 26(3):177-181, 2016
29. Goldring S: A method for surgical management of focal epilepsy, especially as it relates to children. *J Neurosurg* 49(3):344-356, 1978
30. Göker B, Işık S, Şencan F: ICG, 5-ALA, NA-Fluorescein kullanımı. *Türk Nöroşir Derg* 28(3):306-313, 2018
31. Hacıyakupoglu E, Yuvruk E, Onen MR, Naderi S: Use of the intraoperative ultrasonography in intradural spinal tumor surgery. *Türk Neurosurg* 29(2):237-241, 2019
32. Haider SA, Lim S, Kalkanis SN, Lee IY: The impact of 5-aminolevulinic acid on extent of resection in newly diagnosed high grade gliomas: A systematic review and single institutional experience. *J Neurooncol* 141(3):507-515, 2019
33. Hamamcıoğlu MK, Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MÖ, Kırış T: The use of the YELLOW 560 nm 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
34. Hansen E, Seemann M, Zech N, Doenitz C, Luerding R, Brawanski A: Awake craniotomies without any sedation: The awake-awake-awake technique. *Acta Neurochir (Wien)* 155(8):1417-1424, 2013
35. Harris EJ, Brown WH, Pavy RN, Anderson WW, Stone DW: Continuous electroencephalographic monitoring during carotid artery endarterectomy. *Surgery* 62(3):441-447, 1967
36. He W, Jiang X, Wang S, Zhang M, Zhao J, Liu H, Ma J, Xiang D, Wang L: Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors. *Clin Imaging* 32(6):419-424, 2008
37. Hellier P, Coupé P, Morandi X, Collins DL: An automatic geometrical and statistical method to detect acoustic shadows in intraoperative ultrasound brain images. *Med Image Anal* 14(2):195-204, 2010
38. Hill DLG, Maurer CR, Maciunas RJ, Maciunas RJ, Barwise JA, Fitzpatrick JM, Wang MY: Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. *Neurosurgery* 43(3):514-526, 1998
39. Kaya S, Deniz S, Duz B, Daneyemez M, Gonul E: Use of an ultra-low field intraoperative MRI system for pediatric brain tumor cases: Initial experience with 'PoleStar N20'. *Türk Neurosurg* 22(2):218-225, 2012
40. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, Santbrink H van: Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: A systematic review. *The Lancet Oncology* 12(11):1062-1070, 2011
41. Kumar VAK, Kiran NAS, Kumari G, Pal R, Reddy VU, Agrawal A: Intraoperative ultrasound in neurosurgical procedures. *Apollo Med* 17:246-251, 2020
42. Kutlay M, Durmaz MO, Kırık A, Yasar S, Ezgu MC, Kural C, Temiz C, Tehli O, Daneyemez M, Izci Y: Resection of intra- and paraventricular malignant brain tumors using fluorescein sodium-guided neuroendoscopic transtubular approach. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 207:106812, 2021
43. Kutlay M, Durmaz O, Ozer İ, Kırık A, Yasar S, Kural C, Temiz Ç, Tehli Ö, Ezgu MC, Daneyemez M, Izci Y: Fluorescein sodium-guided neuroendoscopic resection of deep-seated malignant brain tumors: Preliminary results of 18 patients. *Operative Surg* 20(2):206-218, 2021
44. Lee DY, Chi JY, Seok J, Han S, Lee MH, Jeong WJ, Jung YH: Feasibility of brachial plexus schwannoma enucleation with intraoperative neuromonitoring. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 13(2):203-208, 2020
45. Lipson AC, Gargollo PC, Black PM: Intraoperative magnetic resonance imaging: Considerations for the operating room of the future. *J Clin Neurosci* 8(4):305-310, 2001
46. Lubrano V, Draper L, Roux FE: What makes surgical tumor resection feasible in Broca's area? Insights into intraoperative brain mapping. *Neurosurgery* 66(5):868-875; discussion 875, 2010
47. Mair R, Heald J, Poeata I, Ivanov M: A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 155(12):2293-2298, 2013
48. Maurer CR, Hill DLG, Martin AJ, Liu H, McCue M, Rueckert D, Lloret D, Hall WA, Maxwell RE, Hawkes DJ, Truwit CL: Investigation of intraoperative brain deformation using a 1.5-T interventional MR system: Preliminary results. *IEEE Trans Med Imaging* 17(5):817-825, 1998
49. McCallum JE, Bennett MH: Electrophysiologic monitoring of spinal cord function during intraspinal surgery. *Surg Forum* 26:469-471, 1975
50. Mikaeili M, Bilge HŞ: İntrooperatif ultrason ve MR görüntülerinin karşılaştırma yöntemleri: Bir derleme registration methods of intraoperative ultrasound and MR images: A review. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 29(3):241-246, 2019
51. Minahan RE: Intraoperative neuromonitoring. *The Neurologist* 8(4):18, 2002
52. Minkin K, Naydenov E, Gabrovski K, Dimova P, Penkov M, Tanova R, Nachev S, Romanski K: Intraoperative fluorescein staining for benign brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 149:22-26, 2016
53. Møller AR: Intraoperative neurophysiologic monitoring. *Am J Otol* 16(1):115-117, 1995

54. Morshed RA, Young JS, Han SJ, Hervey-Jumper SL, Berger MS: Perioperative outcomes following reoperation for recurrent insular gliomas. *J Neurosurg* 131(2):467-473, 2018
55. Munkvold BKR, Jakola AS, Reinertsen I, Sagberg LM, Unsgård G, Solheim O: The diagnostic properties of intraoperative ultrasound in glioma surgery and factors associated with gross total tumor resection. *World Neurosurg* 115:e129-e136, 2018
56. Mutchnick I, Moriarty TM: Intraoperative MRI in pediatric neurosurgery—an update. *Transl Pediatr* 3(3):236-246, 2014
57. Nimsky C, Fujita A, Ganslandt O, Von Keller B, Fahlbusch R: Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 55(2):358-370; discussion 370-371, 2004
58. Palmieri G, Cofano F, Salvati LF, Monticelli M, Zeppa P, Di Perna G, Melcarne A, Altieri R, La Rocca G, Sabatino G, Barbagallo GM, Tartara F, Zenga F, Garbossa D: Fluorescence-guided surgery for high-grade gliomas: State of the art and new perspectives. *Technol Cancer Res Treat* 20:153303382110216, 2021
59. Pamir MN: 3 T ioMRI: The Istanbul experience. *Acta Neurochir Suppl* 109:131-137, 2011
60. Penfield W: Psychical Seizures. *Br Med J* 2(4478):639-641, 1946
61. Pesce A, Frati A, D'Andrea G, Palmieri M, Familiari P, Cimatti M, Valente D, Raco A: The real impact of an intraoperative magnetic resonance imaging—equipped operative theatre in neurovascular surgery: The sapienza university experience. *World Neurosurg* 120:190-199, 2018
62. Petridis AK, Anokhin M, Vavruska J, Mahvash M, Scholz M: The value of intraoperative sonography in low grade glioma surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 131:64-68, 2015
63. Prada F, Mattei L, Del Bene M, Aiani L, Saini M, Casali C, Filippini A, Legnani FG, Perin A, Saladino A, Vetrano IG, Solbiati L, Martegani A, DiMeco F: Intraoperative cerebral glioma characterization with contrast enhanced ultrasound. *Biomed Res Int* 2014:484261, 2014
64. Quaiia E: Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 21(3):604-615, 2011
65. Raffa G, Conti A, Scibilia A, Cardali SM, Esposito F, Angileri FF, La Torre D, Sindorio C, Abbritti RV, Germanò A, Tomasello F: The impact of diffusion tensor imaging fiber tracking of the corticospinal tract based on navigated transcranial magnetic stimulation on surgery of motor-eloquent brain lesions. *Neurosurgery* 83(4):768-782, 2018
66. ReFaey K, Chaichana KL, Feyissa AM, Vivas-Buitrago T, Brinkmann BH, Middlebrooks EH, McKay JH, Lankford DJ, Tripathi S, Bojaxhi E, Roth GE, Tatum WO, Quiñones-Hinojosa A: A 360° electronic device for recording high-resolution intraoperative electrocorticography of the brain during awake craniotomy. *J Neurosurg*, 2019 (Online ahead of print)
67. Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C: Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: Feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(2):221-229, 2002
68. Sanai N, Berger MS: Surgical oncology for gliomas: The state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 15(2):112-125, 2018
69. 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(6):899-904, 2015
70. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V: Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 12(11):997-1003, 2011
71. Shi J, Zhang Y, Yao B, Sun P, Hao Y, Piao H, Zhao X: Application of multiparametric intraoperative ultrasound in glioma surgery. *BioMed Res Int* 2021:1-18, 2021
72. Solmaz I, Kural C, Temiz C, Seçer HI, Düz B, Gönül E, İzci Y: Traumatic brain injury due to gunshot wounds: A single institution's experience with 442 consecutive patients. *Turk Neurosurg* 19(3):216-223, 2009
73. Spena G, D'Agata F, Panciani PP, Buttolo L, di Monale Bastia MB, Fontanella MM: Practical prognostic score for predicting the extent of resection and neurological outcome of gliomas in the sensorimotor area. *Clin Neurol Neurosurg* 164:25-31, 2018
74. Šteňo A, Matejčík V, Šteňo J: Intraoperative ultrasound in low-grade glioma surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 135:96-99, 2015
75. Stummer W, Stepp H, Möller G, Ehrhardt A, Leonhard M, Reulen HJ: Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir (Wien)* 140(10):995-1000, 1998
76. Tian YJ, Lin S, Liu HZ, Wang LS, He W, Zhang MZ, Luo L, Qin YM: Value of intra-operative ultrasound in detecting the boundaries of intra cranial gliomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 89(19):1305-1308, 2009
77. You H, Qiao H: Intraoperative neuromonitoring during resection of gliomas involving eloquent areas. *Front Neurol* 12:658680, 2021