



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY

**SEREBRAL VASKÜLER MALFORMASYON TANILI
ÇOCUK HASTALARIN DEMOGRAFİK, MORFOLOJİK
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zühal ÜMİT

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Bülent KARAPINAR**

İZMİR-2015

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Savaş KANSOY'a

Eğitimim süresince yetiştirmemi sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof.Dr. Bülent KARAPINAR'a,

Beyin Cerrahisinden bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Tuncer Turhan'a,

Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Sayın Dr.Nil Cefa Arslan'a, istatistiksel analizlerin hazırlanmasında büyük emeği geçen Sayın Hatice Uluer'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği eğitim kadrosunda görevli olan tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma ve diğer klinik çalışanlarına,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, desteğini esirgemeyen, bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım ablam Dr. Meryem Ümit'e,

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, abime;

TEŞEKKÜR EDERİM.

2015, İZMİR

Dr. Zühal ÜMİT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serebral Vasküler Malformasyonlar.....	2
2.1.1. Arteriovenöz Malformasyonlar.....	2
2.1.1.1. Tanım, Epidemiyoloji.....	2
2.1.1.2. Morfoloji, Patoloji	2
2.1.1.3. Klinik	4
2.1.1.4. Görüntüleme.....	4
2.1.1.5. Tedavi	6
2.1.2. Kavernöz Malformasyonlar	10
2.1.2.1. Epidemiyoloji	10
2.1.2.2. Morfoloji.....	10
2.1.2.3. Klinik	11
2.1.2.4. Görüntüleme.....	12
2.1.2.5. Tedavi	12
2.1.3. Gelişimsel Venöz Anomaliler.....	13
2.1.3.1. Epidemiyoloji	13
2.1.3.2. Morfoloji.....	13
2.1.3.3. Klinik	13
2.1.3.4. Görüntüleme.....	13
2.1.3.5. Tedavi	14
2.1.4. Kapiller Telenjektazi	14
2.1.4.1. Epidemiyoloji	14
2.1.4.2. Morfoloji.....	14
2.1.4.3. Klinik	14

2.1.4.4. Görüntüleme.....	14
2.1.5. Galen Ven Anevrizmal Malformasyonu	15
2.1.5.1. Epidemiyoloji	15
2.1.5.2. Anatomi	15
2.1.5.3. Klinik	15
2.1.5.4. Görüntüleme.....	15
2.1.5.5. Tedavi	16
2.1.5.6. Klinik Gidiş.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	31
ÖZET.....	33
ABSTRACT	35
KAYNAKLAR.....	37
EKLER.....	49

KISALTMALAR

AVM	: Arteriyovenöz malformasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSA	: Dijital Substraction Anjiyografi
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gy	: Grayd
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
n-BCA	: n-butyl cyanoacrylate
PVAs	: polyvinyl alkol partikülleri
SMD	: Spetzler Martin Derecelendirmesi
VEGF	: Vasküler endotelial Growth Faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Arteriovenöz malformasyonlarda Spetzler-Martin Derecelendirme Sistemi.....	7
Tablo 4.1.	Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların özellikleri	19
Tablo 4.2.	Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların tedavi tablosu.....	21
Tablo 4.3.	Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve invaziv mekanik ventilasyon alma süreleri	21
Tablo 4.4.	Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastalarda gelişen komplikasyonlar	22
Tablo 4.5.	Kanaması olan ve olmayan arteriovenöz malformasyon tanılı hastaların karşılaştırılması	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Normal damar yatağı, Arteriovenöz malformasyonlu damar yapısı ve damar duvarı.....	3
Şekil 4.1.	Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların yaş dağılımı	20
Şekil 4.2.	Spetzler-Martin derecelendirmesine (SMD) göre Arteriovenöz malformasyon tanılı hasta sınıflaması	20

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital serebrovasküler malformasyonlar nadir görülmesine rağmen pediatrik yaş grubunda intrakranyal lezyonlar arasında önemli bir grubu oluşturur. Morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Erişkinlere oranla kanama riski yüksektir ⁽¹⁾.

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM) serebrovasküler malformasyonlar arasında en sık olan gruptur ⁽¹⁾.

İntrakranyal kanama AVM' lerin en sık prezentasyon şeklidir (%40-50). Gençlerde travmatik olmayan intrakranyal kanamanın en sık sebebidir ⁽²⁾.

Venöz anjiom en sık rastlantısal saptanan, herhangi bir klinik bulgu yaratmayan serebrovasküler malformasyonlardır ⁽³⁾.

Çalışmamızda; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve Beyin Cerrahisi'nde 2009- Nisan 2015 tarihleri arasında izlenen serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların demografik, morfolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebral Vasküler Malformasyonlar

1966 yılında McCornick ⁽⁴⁾ serebral vasküler malformasyonların histopatolojik sınıflamasını yapmıştır. Konjenital serebrovasküler malformasyonlar dört ana gruba ayrılır; arteriovenöz malformasyonlar (AVM), kavernöz malformasyonlar, venöz anjiomlar ve telenjiektaziler. Genel popülasyonda çok ender görülmesine rağmen Galen ven anevrizması, konjenital serebrovasküler lezyonlar arasında özellikle pediatrik yaş grubunun erken döneminde önemli bir yer tutar⁽⁵⁾.

2.1.1. Arteriovenöz Malformasyonlar

2.1.1.1. Tanım, Epidemiyoloji

İlk kez 1895 yılında Steinheil tarafından beyin arteriovenöz malformasyonları tanımlandı ⁽⁶⁾. Anormal arter ve venlerden oluşan, kapiller yatak içermeden direkt fistülize olan komplekslerdir.

Yapılan çalışmalarda bildirilen insidans 100.000 kişide 1.1- 2.05 arasındadır ^(7,8,9,10,11,12,13).

Arteriovenöz malformasyonlar serebrovasküler malformasyonlar arasında en sık olan gruptur. Genel popülasyonda serebrovasküler malformasyonların %10' unu oluştururlar ve prevalansı yaklaşık 15/100.000' dir ⁽¹⁾.

2.1.1.2. Morfoloji, Patoloji

AVM'ler embriyolojik beynin herhangi bir yerinden orjin alabilirler ama genellikle tentoryum üstünden orjin alırlar ve kökleri genelde hemisfer yüzeylerine uzanır. Beyin dokusu içinde arter ve venler arasında kapiller yatakta defekt vardır. Tam mekanizması bilinmemektedir. Fakat hipotezler; çoğu malformasyonun embriyogenezin 3.haftasında oluştuğunu, embriyo 40 mm uzunluğa ulaşmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir. Zamanla lezyon basınç etkisi ile büyür ve şekillenir. Postnatal çevresel faktörler ile gelişimi tamamlanır. Çocukluktan sonra da semptomatik olur ⁽¹⁴⁾.

Çocukluk çağında AVM' nin kanama nedeni henüz aydınlatılmamıştır. Shin ve ark. (15) bu lezyonların durağan olmadığını ve anjiogenez olayının çocukluk çağında başladığını öngörmektedirler.

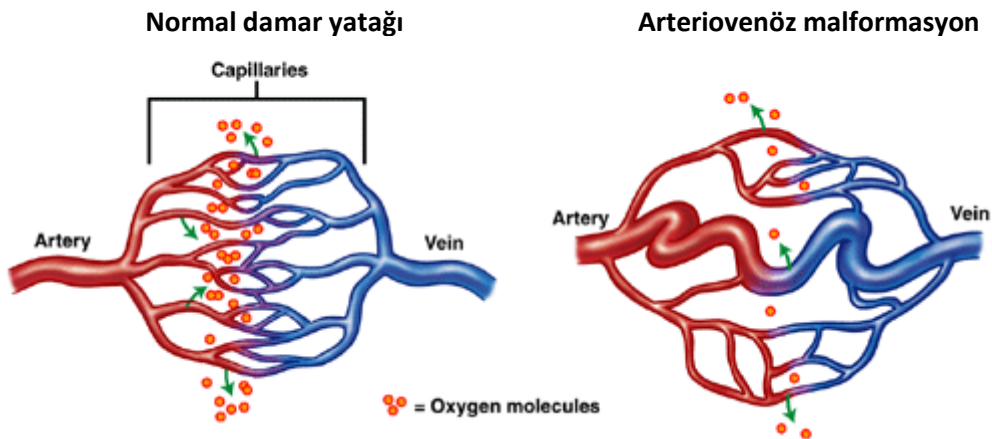
Büyüme faktörleri çocukluk döneminde daha etkili olup AVM gelişiminde rol alırlar. Sonstein ve ark. (16) VEGF' nin AVM gelişiminde mediyatör olduğunu ortaya koymuştur. Daha önceden AVM obliterasyonu uygulanan hastalarda VEGF düzeyinin arttığını ve lezyonun tekrarlamasına neden olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, serebral AVM' ler embriyogenez esnasındaki hatadan dolayı direkt olarak arteriovenöz şantların olduğu, kapiller yatağın olmadığı konjenital lezyonlardır (17).

AVM'ler karakteristik bir şekle sahiptir (Şekil 2.1). Üç komponentten oluşurlar: besleyici arterler, nidus, venöz drenaj sistemi. Besleyici arterler damarda oluşan büyük akıma bağlı genelde büyük ve kıvrımlıdır. Nidus normal kapiller yatağın yerini alan bir grup histolojik olarak anormal damarlardan oluşur. Arteriovenöz şantın olduğu yerdir. Nidus şanttın venöz drenaj sistemine yüksek basınca ve yüksek akıma izin verir. AVM' lerin venöz drenaj sistemi, nidustan gelen yüksek akım ve basınca bağlı olarak genelde büyüktür (18).

AVM'ler 3 major gruba ayrılmaktadır:

- 1) Yüksek akım, sıkı nidüs yapısı, birkaç besleyici arter ve drenaj veni vardır. En sık gözlenir.
- 2) Düşük akım, çoklu besleyici arter ve drenaj veni vardır.
- 3) Düz, ven ağırlıklı, çoklu besleyici arteri olan şekildedir (19,20,21).



Şekil 2.1. Normal damar yatağı, Arteriovenöz malformasyonlu damar yapısı ve damar duvarı

2.1.1.3. Klinik

İntrakranyal kanama AVM'lerin en sık prezentasyon şeklidir (%40-50). Genelde yaşamın ikinci ve dördüncü dekadında oluşur⁽²²⁾.

Gençlerde travmatik olmayan intrakranyal kanamanın en sık sebebidir⁽²³⁾.

Çocuklarda spontan intrakranyal kanamanın % 30- 50' sinden sorumludur, morbidite ve mortalite oranı yüksektir^(24,25).

AVM kanaması ile ilişkili mortalite çocuklarda % 25, erişkinlerde ise % 6-10' dır^(25,26).

Yıllık kanama oranı pediatrik yaş grubunda erişkinden fazladır (çocukta %2-4, erişkinde %1-3 oranında)⁽²⁷⁾. Tekrar kanama riski 50 yıl içinde %65' tir. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda AVM asemptomatik bile olsa tedavi edilmesi gerekmektedir.

AVM'ler daha az sıklıkla kitle etkisi, venöz hipertansiyon veya hidrosefali nedeni ile nöbet ya da kanamalı olmayan nörolojik kayıplarla prezente olabilirler. Baş ağrısı da tanıda sık görülen önemli bir semptomdur⁽¹⁸⁾.

AVM'lerin bazı özellikleri gelecekte kanama ihtimalini belirlemektedir. Hastaya ait olan özelliklerden; kanama ile prezente olması, hasta yaşı, ilaç kullanımı ve hipertansiyon olması kanama ile ilişkilidir. AVM'lerin kendi özelliklerinden; infratentoryal yerleşimli olması, nidus boyutu, derin veya yüzeysel venöz sisteme açılması, tek veya multiple venöz drenaj sistemi olması, venöz stenoz veya fokal büyüme olması kanama ile ilişkilidir⁽²⁸⁾.

2.1.1.4. Görüntüleme

Görüntüleme yöntemi tedavi planlamasında önemlidir. Besleyici arterin belirlenmesi, arterin AVM ya da normal beyin parankimiyle ilişkisinin gösterilmesi, AVM ilişkili kanamanın ortaya konmasında yararlı olur⁽²⁹⁾. Kanamanın yakın veya uzak odakta olduğunu göstermede, AVM kompleksi ile kanamanın ilişkisini belirlemede önemlidir. Nidus lokalizasyonu ve boyutu da tedaviyi düzenlemede yol göstericidir⁽³⁰⁾.

Venöz drenajın yüzeysel ya da derin olması ve venöz çıkışta kısıtlanma, kitle etkisi varlığı, beyin parankim dokusunun hasarlanmasının olup olmadığının bilinmesi önemlidir^(31,32).

Anevrizma veya venöz stenoz gibi vasküler lezyonlar araştırılmalıdır. Çoklu intrakranyal AVM' ler çok nadirdir, görülürse herediter hemorajik telenjektazi düşünülmelidir⁽³³⁾.

BT: BT' de minimal kitle etkisi ve hafif hiperdens alan olarak görülür. Akut intrakranyal kanama, subaraknoid kanama gibi intrakranyal kanama şüphesi olan durumlarda yüksek güvenilirliği ile BT ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır⁽³⁴⁾.

AVM ile ilişkili beyin parankim hasarını belirlemek ve hidrosefali varlığını göstermek gereklidir. AVM ile ilişkili kalsifikasyona sık rastlanılır ve BT ile kolayca gösterilebilir⁽³⁵⁾.

BT anjiyografi: BT anjiyografi intrakranyal AVM hakkında önemli bilgi verir ve BT' nin gösteremediği küçük AVM' leri gösterebilir⁽³⁶⁾. Besleyici arterleri büyükse hassas bir şekilde gösterir. İlaveten, nidus, drene olan venler de çok iyi gösterilir⁽³⁷⁾. İlişkili diğer lezyonlar(anevrizma vb.) iyi belirlenir.

Dört boyutlu BT anjiyografi: Dört boyutlu BT anjiyografi ile küçük anevrizmalar (<5 mm) veya nidus içi anevrizmalar gösterilebilmektedir⁽³⁸⁾.

MR: Manyetik Rezonans ve MR anjiyografi çok iyi görüntüleme yöntemleridir. Her ikisi de AVM' nin besleyici arterlerini, nidusu ve drene olan venleri göstermede çok etkilidir⁽³⁹⁾.

Subaraknoid kanama dışı kanamalar MR ile iyi gösterilir. MR beyin parankimini, AVM ile ilişkili lezyon çevresi ödemi, gliosisi veya infarktı göstermede etkilidir⁽⁴⁰⁾. Ayrıca hidrosefali de MR ile iyi gösterilir.

İleri MR teknikleri, fonksiyonel MR ve difüzyon sistem görüntülemesi AVM' lerin tedavi öncesi görüntülenmesinde önemli yer tutar⁽⁴¹⁾.

Dijital substraktion anjiyografi (DSA): AVM görüntülemesinde önemli bir yöntemdir. Arteriovenöz şant ile ilgili en doğru tanıyı sağlar. Arteri, nidusu, venöz drenejı çok iyi gösterir. AVM ile ilişkili anevrizmaları göstermede üstün bir tekniktir⁽⁴²⁾.

Lezyonu besleyen tüm arterleri göstermek gerekmektedir. AVM ile ilişkili tüm arteryel sirkülasyona (eksternal karotis arter, internal karotis arter ve vertebrobasiler

sistem gibi) kontrast enjeksiyonu uygulanır. AVM tanısında arteriovenöz şanttan venöz sisteme hızlı kontrast geçişini göstermek gerekir. Son olarak nidusun ve venöz drenajın hızla dolması karakteristiktir. Oblik görüntüler nidusun morfolojisini, intrakranyal yapılarla ilişkisini belirlemede önemlidir. Yüzeysel veya derin venöz sisteme drenajı göstermek de lezyonu tam anlamıyla belirlemek için gereklidir⁽⁴³⁾.

Bazen anjiyografik olarak vasküler malformasyon görüntülenemeyebilir. Çoğu görüntülenemeyen malformasyon kavernöz yapıdadır ve genellikle orta serebral arter yerleşimlidir⁽¹⁵⁾.

Çocuklarda akut spontan intraparakranyal kanamada negatif görüntüleme olduğunda dikkatli olunmalıdır. Hematom, AVM' yi komprese edip gizleyebilmekte ve rezorbe oldukça görüntüleme sağlanabilmektedir. Jordan ve arkadaşları⁽⁴⁴⁾ bunu çok iyi örneklemiştir: Dört yaşında bir erkek olguda spontan intrakranyal kanama saptanmış, 24 saat içinde yapılan MR, MR anjiyografi ile kanama odağı bulunamamıştır. Takip eden 2.haftada, 2.ayda ve 7. ayda BT ve MR tekrarlanmış negatif sonuçlanmıştır. Tanıdan 1 yıl sonrasında kanama tekrar etmiş ve lezyon anjiyografi ile saptanarak başarı ile çıkarılmıştır. Bu örnek, küçük AVM' lerin, geleneksel MR, MR anjiyografi ile görüntülenemeyebileceğini ve başlangıçta uygulanan konvansiyonel anjiyografi tekniğinin, bu olguların, atlanmasının önüne geçebileceğini işaret etmesi açısından önemlidir.

2.1.1.5. Tedavi

AVM tedavisi vasküler lezyonun tam tıkanması veya çıkarılmasını içermektedir. Böylece kanama tekrarı önlenilmekte ve nörolojik fonksiyon düzelebilmektedir. Tedavi başarısı; AVM yerleşimi, boyutu, hemodinamik özellikleri, hastanın klinik durumu ve tedavi seçimine bağlıdır. Teknolojinin ilerlemesi ile tedavi yöntemleri gelişmiştir. Tedavi seçenekleri; gözlem, cerrahi tedavi, radyocerrahi, embolizasyon ve son üç tekniğin kombinasyonunu içerir^(45,46).

Cerrahi tedavi: Uzun yıllar AVM' nin en iyi tedavi şekli olarak kabul edildi. Cerrahinin amacı; AVM'nin tamamen çıkarılmasıdır. Böylece ölüm oranı, kanama ve epilepsi riski azalmaktadır⁽⁴⁷⁾.

Spetzler-Martin sınıflandırması (Tablo 2.1) cerrahi çıkarılmanın sonuçlarını tahminde, lezyonların multimodalite tedavi seçeneklerini belirlemede kullanılmaktadır (48).

Tablo 2.1. Arteriovenöz malformasyonlarda Spetzler-Martin Derecelendirme Sistemi

Özellik	Puan
AVM boyutu	
Küçük (<3cm)	1
Orta (3-6cm)	2
Büyük (>6cm)	3
Lokalizasyon	
Hassas olmayan alan	0
Hassas alan	1
Venöz drenaj	
Yüzeyel	0
Derin	1

Arteriovenöz malformasyonun derecelendirmesinde kullanılan parametreler; nidusun boyutu, derin venöz sisteme drene olup, olmaması ve lokalizasyonun, beynin hassas bölümlerinde olup, olmamasıdır. Beynin hassas bölümleri primer sensörimotor alan, dil, görsel korteks, hipotalamus ve talamus, internal kapsül, beyin sapı, serebellar pedinküller ve derin serebellar çekirdeklerdir (30). Spetzler-Martin derecelendirme (SMD) sisteminde, bu üç özellik ele alınarak her bir parametre puanlanır ve toplam puan üzerinden ağırlık derecesi giderek artan 5 evreye ayrılır: 1 puan= SMD evre 1, 2 puan=SMD evre 2, 3 puan=SMD evre 3, 4 puan=SMD evre 4, 5 puan=SMD evre 5 şeklindedir.

Evrelemenin yanında, cerrahi tedavi zamanı ve cerrahinin, radyocerrahi ve embolizasyon gibi diğer AVM tedavi şekilleri ile kombine edilip edilemeyeceği de önem taşımaktadır(49).

Cerrahi hızla iyileşmeyi sağlayarak hematoma tamamen ortadan kaldırılabilir. Yine de çocuklarda en iyi tedaviyi belirlemek için dikkat edilmesi gereken çeşitli faktörler vardır. Hastanın yaşı ve lezyonun boyutu önemlidir. İnfantlarda, düşük total kan volümünden dolayı hızlı kan kaybı kan volümünün büyük miktarının kaybına sebep olabilir böylelikle AVM'un çıkarılması zorlaşabilir. Böyle hastalarda cerrahi çocuk büyüyene kadar ertelenmeli ya da başka tedavi

seçeneği seçilmelidir. AVM lokalizasyonu da cerrahi açıdan önemlidir. Özellikle, bazal gangliyon, beyin sapı, motor veya görsel korteks gibi hassas lokalizasyonlarda cerrahi geri planda düşünölmelidir. (50).

SMD evre 1 AVM' lerde cerrahi tedavi en iyi seçenektir. Tekrar kanamadan korur ve komplikasyon oranı düşüktür (%0-%12). İyileşme oranı % 80' lere çıkmaktadır (17,24,51).

Çoğu AVM çıkarımı, kanamanın olmadığı, elektif şartlarda gerçekleştirilir. Kanama ile komplike olmuş olgularda ise elektif operasyon sonrasında zamanla kanamanın tekrarlama riski vardır. Ertelenen cerrahi çıkarılma ile AVM ve hematoma net ayırt edilerek çıkarım kolaylaşabilmektedir. Yine de büyük hematoma sonucu kitle etkisi oluşan durumlarda, erken cerrahi müdahale, nörolojik hasarın ilerlemesini azaltmak amacı ile gereklidir. Erken cerrahi ile hedef, AVM ve hematoma tamamen çıkarılmasıdır (18).

Radyocerrahi: 1951 yılından bu yana stereotaktik radyocerrahi nörocerrahi hastalıklarda önemli oranda kullanılmaktadır. Radyocerrahi derin yerleşimli veya büyük boyuttaki erişkin serebral AVM' lerinde iyi bir tedavi yöntemidir. Çocuk hastalarda ise gelişmekte olan santral sinir sistemine, iyonize radyasyon uygulanması, erişkinlere göre bu tedavi yöntemini daha riskli kılmaktadır. Çocuklarda ilk kez 1980' li yıllarda denenmiş ve derin yerleşimli lezyonlar ve korteksin hassas alanları bu tedavi yönteminin en sık başvurulduğu lokalizasyonlar olarak belirlenmiştir(52).

AVM tedavisinde üç radyocerrahi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar Gamma kılıf, lineer akselator, ve partikül ışındır. Üç teknik de çok sayıda radyasyon ışını, gamma ışınları, yüksek enerjili fotonlar ve yüklü partikülleri içermektedir. Işınlar, nidusa olduğu bir merkezde birleşir, böylece çevre dokuya daha az doz verilmiş olur. Yüksek doz, nidus damarlarını zedeler ve nidusta düz kas proliferasyonu, fibrozis yaparak nidusa ortadan kaldırır. Bu etkilerin tamamen oluşması 2-5 yılı bulur. Bu süreçte kanama riski devam eder (53,54,55).

Nidusa ortadan kaldırılmasının oranı nidusa boyutuna ve yerleşimine göre değişmektedir (56). Radyocerrahi 3 cm altındaki AVM' leri %65-85 oranında ortadan kaldırmaktadır ve küçük, yoğun nidusa en iyi tedavi şeklidir. Boyutu 3 cm'i geçen lezyonlarda ise bu oran daha düşüktür (57).

Çocuklarda obliterasyon; radyocerrahiden 3 yıl sonra % 27, 5 yıl sonra ise % 95 oranında saptanmaktadır (58).

Çocuklarda radyocerrahi sonrası intrakranyal malignite gelişim insidansı ile ilgili veri yoktur. Bu güne kadar yayınlarda radyocerrahi ile ilişkili malignite 4 hastada saptanmıştır (59). Standart doz aralığı olmamakla birlikte, doz aralığı 14-30 Gy arasında değişmektedir.

AVM embolizasyonu: AVM' yi arteryel besleyen damarların endovasküler kateterizasyonu ile nidusa embolik materyelin verilmesidir. Bu teknik nidustaki akımı azaltır veya kesintiye uğratar. Böylece cerrahi tedavi veya radyocerrahi öncesi lezyon küçültülmüş olur. Ayrıca semptomlar da gerileyebilir(60).

AVM embolizasyonunda kullanılan maddeler polyvinyl alkol partikülleri (PVAs) ve sıvı embolik materyelleri, n-butyl cyanoacrylate (n-BCA) ve Onyx gibi materyelleri içermektedir (61). Genelde sıvı ajanlar kullanılmaktadır.

Embolizasyon yönteminin tek başına uygulanması ile %5-10 oranında başarı sağlanabilmektedir. Özellikle küçük AVM'lerde başarılı sonuçlar alınabilmektedir (62). Tek başına endovasküler tedavi ile düşük sonuçlar alınması nedeni ile endovasküler tedavi ve cerrahi tedavi kombine kullanılması önerilmektedir. (63).

SMD evre 1 olan çocuklarda preoperatif embolizasyon gerekmez fakat evre 2 ve evre 3 SMD lezyonu olanlarda, embolizasyon, cerrahi öncesi lezyonu küçültmek ve intraoperatif aşırı kan kaybını önlemekte önemli rol oynamaktadır(50).

Sonuç olarak; pediatrik AVM' lerde en uygun tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Kolaylıkla ulaşılabilir olanlarda, mikrocerrahi çıkarım, altın standart tedavi yöntemidir. Son 20 yılda embolizasyon ve radyocerrahi klasik cerrahiye alternatif oluşturmuştur. Embolizasyonun tek başına başarısı çok yüksek olmasa da mikrocerrahi öncesi AVM volümünü azaltmakta ve intraoperatif kanama riskini düşürmekte faydalıdır. Radyocerrahi büyük AVM' lerde, derin yerleşimli, hassas alanda yerleşimli AVM' lerde, rekürrens AVM' lerde diğer alternatif tedavi yöntemidir. Çocuklarda uzun dönem görüntüleme yöntemleri ile AVM rekürrensi saptanabilmektedir (50).

2.1.2. Kavernöz Malformasyonlar

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Kavernöz malformasyonlar serebrovasküler malformasyonların % 5-15' ini oluşturur (^{64,65}). Kavernöz malformasyonların yaklaşık ¼' ü pediatrik yaş grubunda oluşur (⁶⁶).

Komşu gelişimsel venöz anomali ile birlikteliği yaklaşık % 25' tir. Kızlar ve erkekleri eşit oranda etkiler. Genel popülasyonda % 0.02-0,9 prevalansta görülür (⁶⁷). MR ile asemptomatik lezyonların gösterilmesi ile en az % 40' ı tesadüfen saptanmaktadır (⁶⁴). İnsidans üçüncü ve dördüncü dekatta artmaktadır (⁶⁸).

Kavernöz malformasyonlu çocuklar, en sık 0-2 yaş ve 13-16 yaşlar arasında gözlenmektedir (⁶⁹).

Genetik anomaliler % 30' a yakın hastada saptanmaktadır. Aile öyküsü olanlarda geçiş %100' e ulaşmaktadır (^{70,71}). Son 20 yılda yapılan genetik çalışmalarda otozomal dominant serebral kavernöz malformasyonlarda 3 gen sorumlu tutulmuştur. Bunlar: CCM1/KRIT1, CCM2/MGC4607, ve CCM3/PDCD10' dur(⁷²).

Kavernöz malformasyonlar tek veya çok sayıda olabilir. Meksikan Amerikalılarda % 6-50' si ailevi özellik göstermektedir (⁷³).

Çoğu olgu sporadiktir (% 50-80), aile öyküsü yoktur (⁶⁸). Tek sayıda kavernöz malformasyon, sporadik olgularda % 75 oranında, ailesel olgularda % 8-19 oranında gözlenir (⁷⁴). Çok sayıda kavernöz malformasyon ailesel olgularda gözlenir. Yaklaşık % 75 hastada etkilenmiş aile bireyi vardır (⁷⁵). Sadece % 10-25 sporadik olguda çok sayıda kavernöz malformasyon gözlenmektedir ve çoğunlukla da radyasyona sekonder oluşmaktadır (⁷⁶).

2.1.2.2. Morfoloji

Kavernöz malformasyonlar olgun vasküler duvar komponenti içermeyen kollajen stroma içinde kapsüllenmemiş, ince duvarlı sinüzoidal kanallardan oluşur (⁷³). Kavernöz malformasyonlar anjiyografik olarak gizli vasküler malformasyonlardır. Dut ağacı kümesi benzeri görünümü, ince duvarlı damar

sinüzoidleri, ince endotelyumu olan, düz kas, elastin ve beyin dokusu içermeyen lezyonlardır (77,78).

Kavernöz malformasyonlar hemosiderin ile çevrilidirler ve reaktif gliozis oluştururlar (79).

Kavernöz malformasyonlarda normal beyin parankimi bulunmaz. Fazlasıyla yavaş kan akımı ve farklı pıhtı şekilleri kanallarda bulunur. Damar duvarlarında aşırı fibrozis ve kollajen birikimi ve kalsifikasyon olabilir. Kavernöz malformasyonlar lezyonu çevreleyen demir depoları ile karakterizedir ve akut kanama olmaması durumunda minimal kitle etkisi görülür. Patolojik damarlar arasında normal doku yoktur. Sadece sinüzoidal yapıda endotel tabakası bulunur. Bu özellik kavernomu telenjektaziden ayıran temel özelliğdir (18).

Kavernöz malformasyonlar tipik olarak serebral hemisferin subkortikal bölümünde yer alır. Temporal ve frontal lob en sık tutulan yerlerdir. Yaklaşık % 10'u beynin derin merkezi yerlerindedir. İnfratentoryal yerleşim lezyonların % 20'sinde görülür, bunların çoğunluğu beyin sapı ve özellikle ponsu etkiler. Omurilik % 5 oranında etkilenir, nadir olarak üçüncü ventrikül etkilenir (18).

2.1.2.3. Klinik

Kavernöz malformasyonlar genelde asemptomatiktir. Hastaların yaklaşık % 15'inde semptom verir. Semptomların oluşması lezyonun boyutuna ve lezyonun yerleşimine bağlıdır (80).

Semptomatik supratentoryal lezyonların % 23-79'unda nöbet gelişir (81). Benzer hacim ve yerleşimli diğer parankimal lezyonlar ile kıyaslandığında, kavernöz malformasyonların nöbet ile ortaya çıkması iki kat daha fazladır (73). Beyin parankimine kanın ekstrasvazasyonu hemosiderin halkası oluşumuna neden olur ve bu da nöbetin oluşumunu tetiklemektedir.

Fokal nörolojik defisit veya yürüyüş ataksisi infratentoryal lezyonlarda sık görülür (81).

Beyin sapı kavernöz malformasyonlarında gövdesel ataksi, fasiyal sinir felci, yutma güçlüğü, çift görme, kol veya bacak güçsüzlüğü, uyuşukluk, baş dönmesi, bulantı, kusma, hıçkırık sık görülür (82).

AVM ile kıyaslandığında kanama daha az görülür, yaklaşık % 20 vakada prezentasyon şeklidir (83).

2.1.2.4. Görüntüleme

Kavernöz malformasyonların MR ile görüntülenmesinde popkorn benzeri karakteristik bir görüntüsü vardır (⁸⁴).

Lezyonun santral bölgesi heterojen yoğunlukta farklı evredeki kanama ürünlerini barındırır. Kitle etkisi minimal görülür. Akut hemoraji yoksa ödem gözlenmez (⁸⁵).

BT kavernöz malformasyonları saptamada daha az sensitiftir. BT' de hiperdens alanlar ve nadiren kalsifikasyon gözlenir (⁸⁴). Hemoraji olmadığı durumlarda kitle etkisi ve ödem nadiren gözlenir (⁸⁶).

Kavernöz malformasyonlarda anjiyografik görüntüleme nadiren genellikle de akut hemorajiden ayırım yapmak için kullanılır. Kavernöz malformasyonlardaki çok yavaş akım anjiyografik olarak görüntülenmeyi engeller. Bu yüzden anjiyografik olarak gizli vasküler malformasyon grubu içindedir. Bu lezyonlar mikroskopik boyuttan 5 cm çapa ulaşan boyutta olabilir (⁶⁹).

2.1.2.5. Tedavi

Ulaşılabilir, semptomatik kavernomlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır (¹⁸). Kavernöz malformasyon nedeni ile oluşan kanama, AVM gibi yüksek akımlı lezyonlara göre daha iyi tolere edilebilmektedir. Posterior fossa gibi yüksek riskli bölgelerde kanama gelişebilmektedir (⁷⁹). Her oluşan kanama ile fonksiyonlar daha da azalmaktadır. Bu nedenle semptomatik lezyonlar tedavi edilmelidir. Tek sayıda lezyon varsa, cerrahi ile çıkarılabilecek bölgede ise lezyon cerrahi ile çıkarılmalıdır (⁸⁷). Eğer çok sayıda lezyon varsa hasta yeni kavernom gelişimi ve semptom gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Genetik danışmanlık verilmelidir. Yılda bir kez MRG ile progresyon takip edilmelidir.

Çoğu çocukta (% 63) cerrahi yöntem ile tamamen iyileşme olamamaktadır (⁸⁸). Radyocerrahi, kavernöz malformasyon, beyin sapı, hassas korteks alanı gibi yüksek riskli bölgede ise tedavi seçeneğidir (⁸⁹). Radyocerrahi yıllık kanama riskini % 17,3' ten % 4,5' e düşürmektedir (⁹⁰). Endovasküler tedavinin kavernöz malformasyonda yeri yoktur (¹⁸).

Kavernöz malformasyonlar eğer total çıkarılmadıysa ya da ailevi olgularda tekrarlayabilmektedir (⁹¹). Çoğu hastada postoperatif 6. hafta ile 6. ay arasında MRG önerilmektedir, 2-5 yıl süresince yıllık görüntüleme yöntemi ile takip önerilmektedir.

2.1.3. Gelişimsel Venöz Anomaliler

2.1.3.1. Epidemiyoloji

Gelişimsel venöz anomaliler, ayrıca venöz anjiom olarak da bilinirler. Rastlantısal saptanan serebrovasküler malformasyonlar içerisinde en sık görülenleridir. Prevelansı % 2' dir(⁹²). Otopside tespit edilen serebrovasküler malformasyonların % 60' ını oluştururlar (⁹³).

2.1.3.2. Morfoloji

Gelişimsel venöz anomaliler normal venöz yapının anatomik varyantlarıdır. Normal beyaz cevherde multiple dilate kalın duvarlı damarlar içerirler ve geniş santral gövdeye drene olurlar (⁹⁴). Santral gövde yüzeyel veya daha az sıklıkla derin venöz sisteme drene olur. Beyinde genelde subkortikal beyaz cevherde görülürler. Sıklıkla frontal ve pariyetal lobdadır (⁹⁵).

Lezyon içinde beyin dokusu vardır. % 14-29'u ise serebellumdadır (⁹⁶). Bazal ganglionda veya beyin sapında ender bulunur (⁹⁷). Düşük akımlı ve alçak basınçlıdır.

2.1.3.3. Klinik

Nöbet ve kanama nadir gözlenir. Çoğunlukla asemptomatiktir (¹⁸). En sık semptom baş ağrısıdır (⁹⁸).

2.1.3.4. Görüntüleme

Gelişimsel venöz anomalilerin karakteristik MR görüntüleri vardır. T1 ağırlıklı godolinyumlu sekanslar ile genişlemiş medullar venöz sistem ve geniş santral gövde iyi görüntülenir (⁹⁹). Kaput medusa (kuyruklu yıldız) görünümü vardır. Kitle etkisi veya ödem gözlenmez.

Anjiografik görüntüleme nadiren yapılır. MR ile gelişimsel venöz anomali AVM' den ayırt edilemezse yapılabilir.

2.1.3.5. Tedavi

Çoğu gelişimsel venöz anomali yaşam boyu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez (⁹⁴).

2.1.4. Kapiller Telenjiektazi

2.1.4.1. Epidemiyoloji

Kapiller telenjiektazi otopside % 0,4 sıklıkla görülür (¹⁰⁰) ve serebrovasküler malformasyonların % 10-20' sini oluştururlar (¹⁰¹).

2.1.4.2. Morfoloji

Telenjiektaziler düz kas veya elastik lif içermeyen çok sayıda kapiller benzeri damarlardan oluşurlar ve normal parankim dokusundan ayırırlar (¹⁰¹). Hafif genişlemiş düşük akımlı kapillerlerdir. Lezyon ilişkili gliozis çok azdır veya yoktur. Çoğu lezyon ponsta gözlenmekle birlikte beyin sapı ve beyinde de gözlenir (¹⁰²).

2.1.4.3. Klinik

Çoğu asemptomatiktir. Genelde soliterdir, ailevi sendromlarda multiple olabilir: Osler-Weber-Rendu, Louis-Barr (ataksik telenjiektazi), Myburn-Mason, Sturge-Weber sendromu gibi (¹⁸).

2.1.4.4. Görüntüleme

Telenjiektaziler genelde rastlantısal gözlenir. Çoğu asemptomatik olup, tedavi gerektirmez. MR dışında genelde görüntülenemezler. T1 ağırlıklı sekanslarda genelde izointens veya hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda izointens veya hiperintens görülür (¹⁰³). Ödem veya kitle etkisi gözlenmez.

2.1.5. Galen Ven Anevrizmal Malformasyonu

2.1.5.1. Epidemiyoloji

Galen ven anevrizmal malformasyonu serebral arterin koroid dalları ve/veya baziler arter dalları ile mezensefalonun genişlemiş venleri arasında arteriovenöz bir fistülün varlığı sonucunda, Galen venin genişlemesi ile oluşur. Nadirdir, intrakraniyal vasküler malformasyonların % 1' den azını oluşturur. Çok ufak çocuklarda önemlidir. Neonatal ve infant yaş grubunda vasküler malformasyonların % 30' unu oluştururlar (¹⁰⁴).

2.1.5.2. Anatomi

Galen ven anevrizmal malformasyonu subaraknoid aralıkta gözlenir. İki tipi tanımlanmıştır. Koroid tip; çok sayıda arteriovenöz fistül içerir. Şanttan aşırı miktarda kan akımı alarak, kardiyak outputun çoğunu oluşturur. Genellikle neonatal peryodda gözlenir. Mural tip; birkaç fistülden oluşur, daha düşük şant volümü içerir. İnfant döneminde veya daha ileriki dönemde gözlenir (¹⁰⁵).

2.1.5.3. Klinik

Galen ven anevrizmal malformasyonundaki şanttan geçen akım volümü kliniği belirler. Yaşa özgü üç çeşit klinik sunum vardır. Neonataller; genellikle koroid tip içerir ve yüksek volümlüdür. Yüksek miyokard yükü oluşturarak miyokard perfüzyonunu azaltır. Sonuç olarak kalp yetmezliği gelişir. İnfantlar ve ufak çocuklar; genelde mural tip içerir ve genelde makrosefali, hidrosefali, gelişim geriliği ile beraberdir. Az sıklıkla büyük çocuklarda baş ağrısı veya subaraknoid kanama gözlenebilir (¹⁰⁶).

2.1.5.4. Görüntüleme

Kontrastsız BT genelde dilate venöz drenaj yolunu izodens veya hiperdens gösterir (¹⁰⁷). Beyin parankiminin dikkatli incelenmesi gliosis veya ensefalomalazi

alanlarını belirlemede önemlidir. Bu alanların olması tedaviyi kontrendike yapar. Hidrosefaliyi belirlemek önemlidir.

Galen ven anevrizmal malformasyonunda MR ile birlikte MR anjio yapılması gereklidir (¹⁰⁷). MR anjio 3 boyutlu görüntülenmesi en iyi görüntüyü sağlar.

2.1.5.5. Tedavi

Nöroendovasküler teknikler ile arteriyovenöz fistüllerin embolizasyonu yapılmaktadır. Açık cerrahi ameliyat çok az hastada uygulanmaktadır (¹⁰⁸).

2.1.5.6. Klinik Gidiş

Tedavi edilmezse semptomatik galen ven anevrizmal malformasyonunda prognoz neonataller ve infantlarda kötüdür (¹⁰⁹). Neonatal yaş grubunda mortalite oranı % 15 ile % 60 arasındadır. Büyük çocuklarda prognoz daha iyidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve Beyin Cerrahisi'nde 2009-Nisan 2015 tarihleri arasında izlenen serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların demografik, morfolojik ve klinik özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı alındı (Ek-1). Hastaların dosyaları tarandıktan sonra hastalara ait demografik, morfolojik ve klinik veriler kaydedildi. Serebral vasküler malformasyon tipi, hastaların başvuru şekli, lezyonun yerleşim yeri, lezyon boyutu, lezyon sayısı, venöz ve arteriyel drenajı, hastalara uygulanan tedavi şekilleri, komplikasyonlar kaydedildi. AVM tanılı hastalar Spetzler-Martin derecelendirme sistemine göre evrelere ayrıldı. Kanaması olan ve olmayan AVM tanılı hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Aileler ile hastaların mevcut durumlarına ilişkin telefon görüşmesi yapılarak tedavi sonrası uzun dönemli komplikasyonlar belirlendi.

Toplanan verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Software for Windows, sürüm 21 ile gerçekleştirildi. Çoklu değişkenlerin karşılaştırılmasında kıkare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince toplam 30 hasta serebrovasküler malformasyon tanısı aldı (Tablo 4.1). Hastaların hepsi çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların %80'i (n=24) arteriovenöz malformasyon, %20'si (n=6) kavernöz malformasyon tanılıydı. Tanı yaşları ortanca değeri 10 yıldır (dağılım 1-17 yıl). AVM'li hastaların ortalama yaşı 10.3 yıl iken, kavernomlu hastaların ortama yaşı 8.8 yıldır.

Hastaların %53'ü (n=16) kız, %47'si (n=14) erkek idi. AVM tanılı hastaların %54'ü (n=13) kız, %46'sı (n=11) erkek, kavernom tanılı hastaların %50'si (n=3) kız, %50'si (n=3) erkek idi.

AVM tanısı alan hastalarda yakınma ve bulgular: %58'inde (n=14) baş ağrısı, %16'sında (n=4) konvülsiyon, %16'sında (n=4) fokal nörolojik defisit, %8'inde (n=2) serebral kanama şeklindeydi.

Kavernom tanısı alan hastalarda yakınma ve bulgular: %66'sında (n=4) konvülsiyon, %33'ünde (n=2) baş ağrısı şeklindeydi.

AVM tanılı hastaların %66'sında (n=16) GKS:15, %25'inde (n=6) GKS: 10-15 arası, %8'inde (n=2) GKS: 5-10 arası olarak saptandı. Kavernom tanılı hastaların hepsinde GKS: 15 idi.

AVM tanılı hastaların lezyonları %83'ünde (n=20) hemisferik yerleşim gösterdi. Diğer yerleşim yerleri %4 talamus, %4 serebellum, %4 pineal bölge, %4 pons şeklindeydi. Kavernomlu hastaların hepsinde lezyon hemisferik yerleşimli idi. AVM'lerin %50'si sağda, %45'i solda, %5'i ortada yerleşimli idi. Benzer şekilde kavernomların yarısı sağda yarısı solda yerleşimli idi. AVM'lerin %71'i yüzeysel, %29'u derin yerleşimli idi.

Anevrizma ile birliktelik AVM tanılı hastaların birinde mevcuttu. Üç yaşında olan erkek hastada Galen ven anevrizması, AVM'a eşlik etmekteydi.

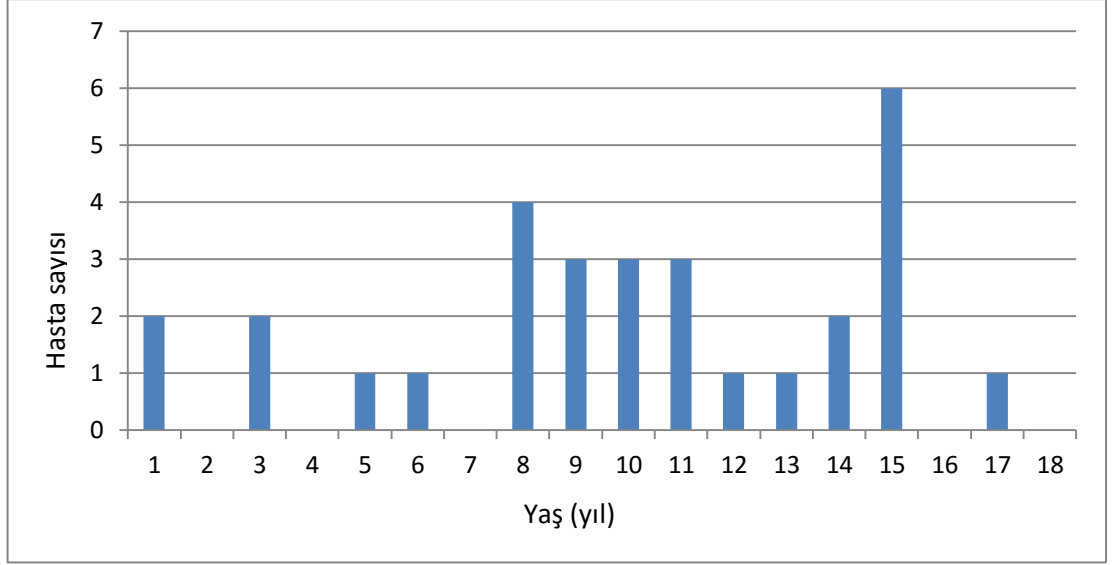
AVM tanılı hastaların %70'inde (n=17) tanı esnasında kanama mevcuttu. Kanamaların %54'ü (n=13) intraparakimal, %16'sı (n=4) intraventriküler kanamaydı. Kavernomlarda tanı esnasında kanama yoktu. AVM'ler kavernomlarla kanama açısından karşılaştırıldığında; AVM'lere kanamanın eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05).

Tablo 4.1. Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların özellikleri

Demografik özellikler (%)	AVM	Kavernom
Hastalar	24 (80)	6 (20)
Kız	13 (54)	3(50)
Erkek	11 (46)	3(50)
Ortalama yaş	10.3 (1-17)	8.8 (1-15)
Başvuru şekli (%)		
Baş ağrısı	14 (58)	2 (33.3)
Konvülsiyon	4 (16)	4 (66.7)
Nörolojik defisit	4 (16)	
İntrakranial kanama	2 (8)	
GKS (%)		
15	16 (66)	6(100)
10-15	6 (25)	
5-10	2 (8)	
Boyut, cm (%)		
0-3	14 (58)	3 (50)
3-6	10 (42)	3 (50)
>6	0	
Lokalizasyon (%)		
Hemisferik	20 (83)	6 (100)
Talamus	1 (4)	
Serebellar	1 (4)	
Pineal	1 (4)	
Pons	1 (4)	
Sağ	12 (50)	3 (50)
Sol	11 (45)	3 (50)
Orta	1 (5)	
Yüzeyel	17 (71)	6 (100)
Derin	7 (29)	
İlişkili anevrizma (%)	1 (4)	0
Kanama ile birliktelik ^a	17 (70)	0
İntraparankimal	13 (54)	
İntraventriküler	4 (16)	

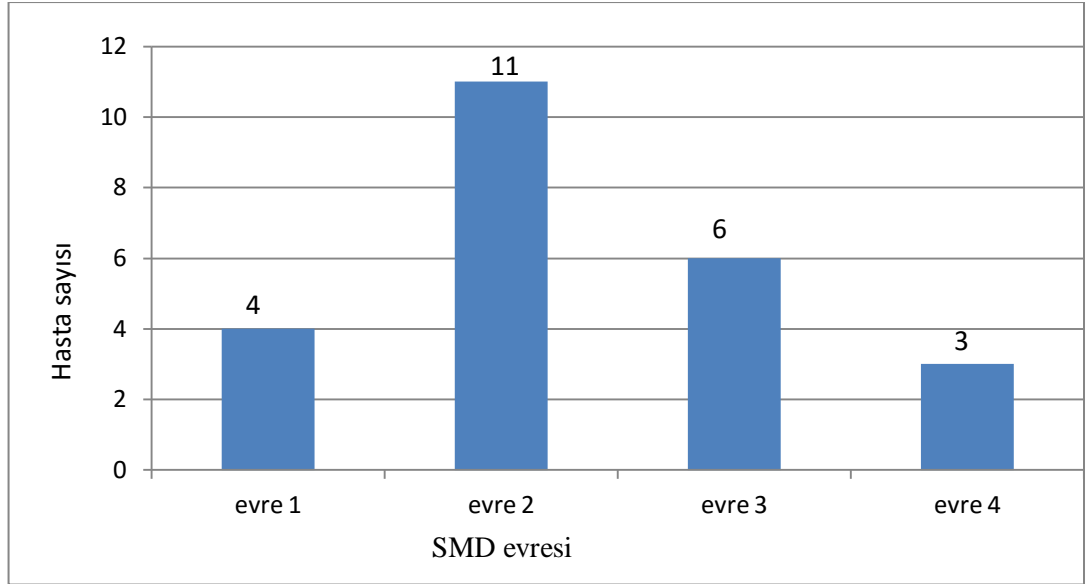
a: Pearson Chi-Square test p<0.05

Hastaların yaş dağılımına bakıldığında %76'sı (n=23) 8-15 yaş arasındaydı. 8 yaş altında %20 (n=6) hasta, 15 yaş üstüde %3 (n=1) hasta mevcuttu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların yaş dağılımı

AVM tanılı hastalar Spetzler Martin Derecelendirme (SMD) sistemine göre sınıflandırıldıklarında 4 hasta SMD evre 1, 11 hasta SMD evre 2, 6 hasta SMD evre 3, 3 hasta SMD evre 4 olarak saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Spetzler-Martin derecelendirmesine (SMD) göre Arteriovenöz malformasyon tanılı hasta sınıflaması

Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların tedavi şekilleri karşılaştırıldı (Tablo 4.2). AVM tanılı hastaların %58'ine (n=14) cerrahi tedavi, %12'sine (n=3) endovasküler tedavi, %4'üne (n=1) radyocerrahi, %16'sına (n=4)

endovasküler+cerrahi tedavi yapıldı, %8'i (n= 2) tedavisiz izlendi. Kavernom tanılı hastaların hepsine cerrahi tedavi yapıldı.

Tablo 4.2. Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların tedavi tablosu

	AVM	KAVERNOM
Takip	2 (%8)	
Cerrahi	14 (% 58)	6 (%100)
Endovasküler	3 (%12)	
Radyocerrahi	1 (%4)	
Kombine (Endovasküler+ Cerrahi)	4 (%16)	

(AVM: arteriovenöz malformasyon)

Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların 12 tanesi çocuk yoğun bakımda, 18 tanesi beyin cerrahisi yoğun bakımda izlendi. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri, invaziv mekanik ventilasyon alma süreleri karşılaştırıldı (Tablo 4.3). Yoğun bakım yatış süreleri en az 1 gün, en fazla 20 gün, ortalama 4.9 gün olarak saptandı. AVM tanılı hastaların %45'i (n=11) 1-3 gün, %8'i (n=2) 3-5 gün, %29'u (n=7) 5-10 gün, %16'sı (n=4) 10-20 gün süresince yoğun bakımda izlendi. Kavernom tanılı hastaların %50'si (n=3) 1-3 gün, %36'sı (n=2) 3-5 gün, %16'sı (n=1) 10-20 gün süresince yoğun bakımda izlendi. Yoğun bakım yatış süreleri açısından AVM ve kavernom arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve invaziv mekanik ventilasyon alma süreleri

	AVM	Kavernom
Yatış süresi, gün (%)		
1-3	11(45)	3 (50)
3-5	2 (8)	2 (36)
5-10	7 (29)	
10-20	4 (16)	1(16)
İnvaziv mekanik ventilasyon, gün (%)		
1	17 (74)	5(83)
2	2 (8)	
3	2 (8)	
4		1(16)
5	2 (8)	

Yoğun bakım yatışı süresince invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi %96 (n=29) hastada mevcuttu. İMV gereksinimi en az 1 gün, en fazla 5 gün,

ortalama 1.5 gün olarak saptandı. AVM tanılı hastaların %74'ü (n=17) 1 gün, %8'i (n=2) 2 gün, %8'i (n=2) 3 gün, %8'i (n=2) 5 gün İMV ile izlendi. Kavernom tanılı hastaların %83'ü (n=5) 1 gün, %16'sı (n=1) 4 gün İMV ile izlendi. İMV ile izlem süreleri açısından AVM ve kavernom arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05)

Hastaların yoğun bakım izlemleri süresince gelişen komplikasyonlara bakıldı. AVM tanılı 1 hastanın basit parsiyel nöbeti gözlemlendi, levatirasetam tedavisi ile nöbetine hakim olundu, 1 hastada cerrahi sonrası BOS birikimi olması sebebi ile lumboperitoneal şant takıldı, 1 ay sonra şantı çıkarıldı. AVM tanılı 2 hastada serebral tuz kaybı gelişti, 1 hastada 1 gün süreli santral fasial paralizi gelişti, 1 hastada da geçici süreli yutma disfonksiyonu gelişti. Kavernom tanılı 1 hastada 1 gün süreli afazi gelişti.

Kavernom tanılı 15 yaşında bir kız hastada operasyondan hemen sonra çekilen kranyal BT'de epidural kanama saptandı. Hematom boşaltılması için tekrar opere edildi. Operasyondan 3 ay sonra epidural kanaması tekrarlaması üzerine tekrar opere edildi. Bu hastanın yapılan tetkiklerinde Bernard-Solier sendromu saptandı, hematoloji bölümünce takibe alındı.

Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların izlem süresi en az 1 ay, en fazla 68 ay, ortalama 44 ay olarak saptandı. Hastaların tedavi sonrası uzun süreli izleminde gelişen komplikasyonlar değerlendirildi (Tablo 4.4). AVM tanılı hastaların %20'sinde (n=5) hemiparezi, %4'ünde (n=1) hidrosefali gelişti. Kavernom tanılı hastaların %33'ünde (n=2) epilepsi gelişti. AVM ve kavernom tanılı hastalar gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında kavernomlarda daha sık komplikasyon gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

AVM tanılı hastalardan birinde 6 ay sonra nüks AVM gelişmiştir.

Tablo 4.4. Serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastalarda gelişen komplikasyonlar

	AVM	KAVERNOM
YOK ^a	18 (%75)	4 (66.7)
HEMİPAREZİ	5 (% 20.8)	
HİDROSEFALİ	1 (%4.2)	
EPİLEPSİ		2 (33.3)

a: Pearson Chi-Square p<0.05 - (AVM: arteriovenöz malformasyon)

Kanaması olan ve olmayan AVM tanılı hastalar karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Kanaması olan hastaların ortalama yaşı 9.9 idi. Kanaması olan 17 hastanın %64'ü (n=11)

kız, %35'i (n=6) erkekti. Kanaması olmayan 7 hastanın %71'i (n=5) erkekti. Kızlarda kanama daha sık saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05).

SMD derecesi evre 1 olan 4 hastanın %50'sinde (n=2) kanama saptandı. SMD evre 2 olan 11 hastanın %63'ünde (n=7) kanama, SMD evre 3 olan 6 hastanın hepsinde kanama, SMD evre 4 olan 3 hastanın %66'sında (n=2) kanama mevcuttu. Kanaması olan hastaların % 41' i evre 2, % 35' i evre 3, % 11' i evre 1 ve % 11' i evre 2 hastalardan oluşmaktaydı.

Yüzeysel venöz drenajı olan 17 hastanın %70'inde (n=12) kanama mevcutken, derin venöz drenajı olan 7 hastanın %71'inde (n=5) kanama mevcuttu. Kanaması olan hastaların % 70' i (n=12) yüzeysel venöz drenaja sahipken, % 29' u (n=5) derin venöz drenaja sahipti.

AVM boyutu 0-3 cm arasında olan 14 hastanın %64'ünde (n=9) kanama mevcuttu. AVM boyutu 3-6 cm olan 10 hastanın %80'inde (n=8) kanama mevcuttu. Kanama olan hastaların % 52' si (n=9) 0-3 cm boyutlu, % 47' si (n=8) 3-6 cm boyutluydu.

Kanaması olan ve olmayan AVM tanılı hastaların özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni hasta sayısının azlığına bağlandı.

Tablo 4.5. Kanaması olan ve olmayan arteriovenöz malformasyon tanılı hastaların karşılaştırılması

Özellikler	Kanama yok (s:7)	Kanama var (s:17)	Toplam (s:24)
Ortalama yaş	11.2	9.9	10.3
Cinsiyet, (%)			
Kız	2 (28.6)	11(64.7)	13 (54.2)
Erkek	5 (71.4)	6 (35.3)	11 (45.8)
Spetzler-Martin Derecesi (%)			
1	2 (28.6)	2 (11.8)	4 (16.7)
2	4 (57.1)	7 (41.2)	11(45.8)
3	0 (0)	6 (35.3)	6 (25.3)
4	1 (14.3)	2 (11.8)	3 (12.5)
Venöz drenaj (%)			
Yüzeysel	5 (71.4)	12 (70.6)	17 (70.8)
Derin	2 (28.6)	5 (29.4)	7 (29.2)
AVM boyutu (%)			
0-3 cm	5 (71.4)	9 (52.9)	14 (58.3)
3-6 cm	2 (28.6)	8 (47.1)	10 (41.7)

5. TARTIŞMA

Konjenital serebrovasküler malformasyonlar pediatrik yaş grubunda intrakranyal lezyonlar arasında önemli bir grubu oluşturur, morbidite ve mortalite oranı yüksektir (^{1,24}).

Arteriovenöz malformasyon çocukluk çağında spontan intrakranyal kanamaların en sık sebebidir. Görülme sıklığı düşüktür ve tüm AVM'lerin %3-20'si çocukluk çağında görülür. Ancak yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle erken tanı ve uygun tedavinin hızla uygulanması önemlidir (^{24,110,111}).

Bu çalışmada hastanemize başvuran AVM tanılı 24 hastanın %91'i (n=22) tedavi edildi, %9'u (n=2) tedavisiz izlendi. Tedavisiz izlenen hastaların ilki, talamusta SMD evre 4 lezyonu olan 15 yaşında kız hastaydı. Diğer hasta ise 15 yaşındaki erkek hasta olup ponsta SMD evre 4 lezyonu mevcuttu. AVM tanılı hastalarda, çalışma sürecinde mortalite gözlenmezken, hastaların %24'ünde (n=6) çeşitli komplikasyonlar gelişti.

Di Rocco ve ark. (¹¹²) tarafından 1980-1997 yılları arasında Roma Katolik Üniversitesi'nde 18 yıllık zaman içinde pediatrik AVM tanısı olan 37 hasta incelenmiştir. Çalışmada, hastaların 21'i erkek ve 16'sı kız (oran 1.3) olup, tanı yaşları 1 ay ile 15 yaş (ort.8,1 yaş) arasında değişmekteydi. Bu çalışmada yaş dağılımında yaşamın ilk yılı (% 13.5) ve 8-9 yaş arası olmak üzere iki tepe noktası saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise; 24 AVM tanılı hastanın %54'ü (n=13) kız, %45'i (n=11) erkek (oran 1.1) olup, ortalama yaş 10.3 yıldır. Yaş dağılımı açısından ise ağırlık 8-15 yaş arasındaydı.

Di Rocco ve ark. (¹¹²) tarafından AVM tanılı hastalarda yapılan çalışmada %72 hastada intrakranyal hipertansiyon, %51 hastada fokal nörolojik defisit, %16 hastada nöbet ilk klinik bulgu olarak saptanmıştır. İntraserebral kanama tanıda %70 hastada saptanmıştır. AVM lezyonu %75 hastada supratentoryal, %25 hastada infratentoryal yerleşimlidir. SMD evre 2 ve evre 3 AVM en sık saptanan AVM lezyonlardır. AVM'ye eşlik eden nidus ilişkili anevrizma %18 hastada saptanmıştır. Cerrahi tedavi yöntemi olarak %63 hastada uygulanmıştır. Embolizasyon ve sonrası cerrahi %14 hastada, radyocerrahi derin yerleşimli beyin sapı lezyonu olan %11 hastada kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda en sık başvuru sebebi baş ağrısı (% 58), ikinci sıklıkla konvülziyon (% 16), üçüncü sıklıkla fokal nörolojik defisit (% 16) olarak saptandı. Kanama ile birliktelik % 70 hastada mevcuttu. Lezyonların % 91' i supratentoryaldi. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çoğunda SMD evre 2 (%45) ve evre 3 (%25) lezyonu mevcuttu.

Hung-Chi Lin ve ark. (¹¹³) tarafından yapılan çalışmada 8 AVM tanılı çocuk hastada en sık klinik semptom baş ağrısı olarak saptanmıştır (% 62). Baş ağrısı, kusma ve hipertansiyon gibi sık görülen semptomların en olası sebebi olarak kafa içi basınç artışı düşünülmüştür.

Anderson ve ark. (¹¹⁴) 1991-2010 yılları arasında Kolombiya Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada 77 AVM tanılı pediatrik hastanın %28'inde AVM ilişkili anevrizma saptanmıştır. Anevrizması olan hastalar ile olmayan hastalar arasında kanama riski açısından farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda 24 AVM tanılı hastanın sadece bir tanesinde anevrizma eşlik etmekteydi. Bu hastada intrakranyal kanama da mevcuttu.

Stefan ve arkadaşlarının (¹¹⁵) çalışmasında AVM'lerin kanamasında riski arttıran faktörler: Arteriyel anevrizmanın varlığı, derin besleyici arterlerin olması, drenajın tek vene olması, büyük nidus varlığı (>3 cm) ve derin beyin yerleşimi olarak saptanmıştır. Multiple regresyon analizinde ise sadece nidus boyutu ve derin beyin lokalizasyonu kanama riskini anlamlı olarak arttıran faktörler olarak belirlenmiştir.

Hernesniemi ve ark. (²⁸) AVM tanılı hastalarda daha önceden kanama geçirilmesi, lezyonun büyük olması, tentoryum altı yerleşim ve derin lokalizasyonlu olmasının ileride kanama olması açısından yüksek risk oluşturduğu saptamışlardır.

Mine ve ark. (¹¹⁶) tarafından yapılan çalışmada büyük boyutlu lezyonlarda ilk 5 sene içinde senelik kanama oranı % 6.4 iken küçük ve orta boyutlu lezyonlarda oran % 2.3' tür. Kanama oranı 20 sene sonrasında büyük lezyonlarda % 3.9, küçük lezyonlarda % 1.6' ya düşmektedir. Çalışmamızda kanaması olan olguların % 52' si 0-3cm boyutlu, % 47' si 3-6 cm boyutludur. AVM nidus boyutu ile kanama arası ilişki saptanmamıştır.

Fullt ve Kelly (¹¹⁷) tanı esnasında kanaması olan hastalarda tekrar kanamanın daha yüksek oranda görüldüğünü saptamıştır. Tüm hastalarda senelik kanama riski % 4.12 saptanmıştır. Başlangıçta kanaması olan hastalarda bu risk % 4.49' a çıkmaktadır.

1983 yılında Graf ve ark. (¹¹⁸) tarafından Iowa’da 191 beyin AVM’ li hastada yapılan geriye dönük çalışmada da benzer bir oran bulunmuştur. Özellikle, ilk 1 yıldan sonra kanama riski azalarak bazal değerlere inmektedir.

Fakat bu sonuçlardan farklı olarak Ondra ve ark. (¹¹⁹) tarafından 1990 yılında Finlandiya’ da beyin AVM’ li hastaların kayıtları incelenmiştir. Toplam 160 hastanın yaklaşık 23.7 senelik takibinde önceden kanaması olan ve olmayan hastalar arasında klinik gidiş açısından farklılık saptanmamıştır (ölüm oranı, kanama tekrarı, morbidite). Senelik rüptür oranı % 4 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda başlangıçta kanaması olan olgulardan bir tanesinde (% 4) 6 ay sonrasında tekrar kanama gerçekleşmiştir.

Blauwblomme ve ark. (¹²⁰) tarafından 1997-2012 yılları arasında 106 beyin vasküler malformasyon tanılı çocuk hastada yapılan çalışmada tedavi sonrası kanama açısından risk faktörleri değerlendirilmiştir. SMD derecesinin ≥ 3 olması, ilişkili anevrizma varlığı, derin venöz drenaj tekrar kanama açısından risk faktörü olarak saptanmıştır.

Staph ve ark. (¹²¹) derin venöz sistem, derin lokalizasyon (bazal gangliyon, internal kapsül, talamus, korpus kallosum) veya tentoryum altı yerleşim (beyin sapı, serebellum) ile AVM kanama riskinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada derin ve tentoryum altı yerleşimde kanama riskinin arttığı (% 0.9-% 3.1), derin ve tentoryum altı yerleşim ile derin venöz drenaj birlikteliğinde riskin çok arttığı (senelik risk % 8), başlangıçta kanama olması ile senelik kanama riskinin % 14.8 olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda başlangıçta kanaması olan AVM tanılı hastaların %71’i (n=12) yüzeysel venöz drenaja sahip iken, %29’u (n=5) derin venöz drenaja sahipti. Bu nedenle çalışmamızda Staph ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak yüzeysel venöz drenaja sahip hastalarda kanama daha sık saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Hetts ve ark. (¹²²) tarafından yapılan prospektif çalışmada çocuklarda erişkinlere oranla daha sık kanama gözleendiği (çocuk % 59-erişkin % 41), büyük niduslu AVM’ lerin, derin venöz drenajın çocuklarda sık olduğu saptanmıştır. Çocuklarda kanamanın erişkinden daha sık gözlenmesine rağmen, venöz ektazi ve besleyici arter anevrizmasının ilerleyen yaşlarda da olduğu gösterilmiştir.

Konjenital serebrovasküler malformasyon tedavisinde vasküler lezyonun tam tıkanması veya çıkarılması gereklidir. Böylece kanama tekrarı önlenilmekte ve nörolojik fonksiyon düzelebilmektedir. Tedavi seçenekleri; gözlem, cerrahi tedavi, radyocerrahi, embolizasyon ve son üç tekniğin kombinasyonunu içerir (45,46).

Stanford Tıp Fakültesinde, 1985-2009 yılları arasında 120 AVM tanılı hasta tedavi edilmiştir(123). Hastaların %40'ına (n=49) embolizasyon, %23'üne (n=27) cerrahi+ embolizasyon, %20'sine (n=24) radyocerrahi+embolizasyon tedavisi yapılmıştır. Sadece embolizasyon tedavisi yapılan hastalarda başarı oranı % 4 iken ilk tedavi olarak cerrahi yapılanlarda başarı oranı %67, ilk tedavi olarak radyocerrahi yapılanda başarı oranı %20 saptanmıştır. Bu çalışmada cerrahi ile tedavi edilen lezyonlar, ağırlıklı olarak düşük dereceli AVM lezyonlarıken, stereotaktik radyocerrahi uygulanan hastaların %48'i düşük dereceli, %52'si yüksek dereceli lezyonlardı. Embolizasyon tedavisinden sonra rezidüel AVM' si olan 47 çocuğun %63'üne (n=30) cerrahi yöntem, %36'sına (n=17) radyocerrahi uygulanmıştır. Başarı oranı cerrahi yöntemde %63, radyocerrahide %24 saptanmıştır. Toplam 3 hastada 6. aydan sonra tekrar AVM gözlenmiş, 1 hastada da 4. seneden sonra nüks AVM geliştiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da AVM tanılı 24 hasta değerlendirildi. Bu hastaların %58'ine (n=14) cerrahi tedavi, %12'sine (n=3) endovasküler tedavi, %4'üne (n=1) radyocerrahi,%16'sına (n= 4) kombine tedavi (endovasküler+cerrahi) uygulandı. Hastaların %8'ine (n=2) herhangi bir tedavi verilmedi. İzlemde hastaların %20'sinde (n= 5) hemiparezi, %4'ünde (n=1) hidrosefali gözlemlendi.

AVM başarı ile tedavi edildikten sonra aynı lezyonun tekrar gelişmesine bağlı nüks oluşabilmektedir. Blauwblomme ve ark. (120) tarafından yapılan çalışmada bir hastada cerrahi tedaviden 9 yıl sonra nüks izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda nüks oranları % 1.9-12.8 arasında değişmektedir (20,120,123). Bizim serimizde de 6 aylık izlem sonunda 1 hastada (%4) nüks saptandı.

Cerrahiden kısa bir süre sonra anjiyografi yapılması, kalıntı AVM' lerin saptanmasını güçleştirebilmektedir. Çoğu vakada operasyon esnasında gelişen küçük şant alanlarının ödemi, hematoma ile kompresyonu ve besleyici arterlerin vazospazmı sonucunda anjiyografi ile lezyon net değerlendirilememektedir. Bu nedenle çocuklarda operasyondan sonra 3- 6. ayda anjiyografi önerilmektedir. Ayrıca kür gösterildikten 5 sene sonra da anjiyografinin tekrar edilmesi önerilmektedir (124).

Beyin vasküler malformasyonlarının tekrarlaması açısından yaş önemli bir risk faktörüdür. 20 yaş altında 10 yıllık süreçte tekrarlaması oranı % 63 bulunmuştur⁽¹²⁵⁾. Bu nedenle pediatrik AVM tanılı hastalarda uzun süreli görüntüleme yöntemi ile takip önerilmektedir. Bizim çalışmamızda AVM tanılı hastalara tedaviden 3 ay sonra DSA yapıldı.

Mohr ve ark.⁽¹²⁶⁾ 2007-2013 yılları arasında 9 ülkeden 18 yaş üstü AVM tanılı rüptüre olmamış toplam 223 hastayı kapsayan çalışmalarında 33 aylık süreçte tek başına tıbbi tedavinin cerrahi ve tıbbi tedavinin birlikte kullanılmasına göre ölüm ve felç gelişimini engellemede daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma halen devam etmektedir ve 5 yıl daha gözlem yapılması planlanmaktadır.

Kavernöz malformasyonlar serebrovasküler malformasyonların % 5-15' ini oluşturur^(64,65). Kavernöz malformasyonların yaklaşık ¼' ü pediatrik yaş grubunda oluşur⁽⁶⁶⁾.

Bilginer ve ark.⁽¹²⁷⁾ 1996-2012 yılları arası Hacettepe Üniversitesi' nde kavernomlu 36 çocuk hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşları 8.7 yıl olup 4 yaş altı ve 12 yaş üstü bimodal yaş dağılımı mevcuttur. Nöbet en sık (% 38.9) klinik semptomdur. Hastaların %86'sına (n=31) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Küçük çocukların (< 6 yaş) daha büyük kavernoma sahip olduğu, daha sık kanadığı gösterilmiştir. Semptomatik ve ulaşılabilir kavernomlarda cerrahi tedavi uygulanması gerektiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda kavernomlu çocukların ortalama yaşı 8.8 yıldır. Nöbet çalışmamızda da en sık klinik semptomdur (%66). Nöbet, kavernomlu çocuklarda % 16-70 sıklıkla bildirilmektedir^(128,129). Çalışmamızdaki 6 hastanın tamamına cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Pediatrik yaş grubunda serebral kavernomlar 3 yaş altı ve 11 yaş üstü daha sıktır⁽⁶⁹⁾. Yapılan çalışmalarda kavernomlar her iki cinsiyette de eşit görülmektedir^(80,130). Bizim çalışmamızda da 6 kavernom hastasının %50'si (n=3) kız, %50'si (n=3) erkektir.

Amato ve ark.⁽¹²⁸⁾ tarafından 1993-2011 yılları arasında Brezilya'da yapılan çalışmada kavernom tanılı 30 çocuk hasta değerlendirilmiştir. En sık gözlenen semptomlar nöbet (% 53), baş ağrısı (% 50) ve fokal nörolojik defisitler (% 36). Cerrahi tedavi %86 (n=26) hastaya uygulanmıştır. Semptomatik tekli kavernöz lezyonlarda cerrahi tedavi önerilmektedir.

Supratentoryal lezyonların yerleşim yeri en sıklıkla frontal, temporal, oksipital ve paryetal lobda olmaktadır. Bazal gangliyon, hipotalamus ve ventriküler sistem gibi derin yerleşim alanlarındaysa nadir gözlenmektedir^(69,130). Çalışmamızda 6 hastanın 3'ünde lezyon paryetal lobdadır. Diğerleri birer hastayla frontal lob, temporal lob ve oksipital lobdadır. Lezyonların hepsi supratentoryal yerleşimlidir.

Kavernöz malformasyonlarda oluşan semptomlar lezyon yeri ile ilişkilidir. Lezyonları yüzeysel serebral hemisferde olan hastalarda nöbet daha sık gözlenmektedir. Beyin sapı gibi derin yerleşimlilerde fokal nörolojik defisit daha sık olmaktadır⁽¹³¹⁾.

Consales ve ark. ⁽¹³²⁾ tarafından 1988-2005 yılları arasında 32 serebral kavernomlu hasta (17 erkek, 15 kız) prospektif olarak incelenmiştir. Lezyon yerleşimi 24 hastada supratentoryal (% 75), 8 hastada infratentoryaldır (% 25). Hastaların %87'sine (n=28) cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan bu hastaların ortalama 4 yıllık takip süresince %78'inde iyi klinik gidiş saptanmış, fokal nörolojik defisit gözlenmemiştir. Genetik çalışma 8 ailede yapılmış; CCM1 (KRIT1) geninde aileden geçen 3 mutasyon tespit edilmiştir. Bu üç ailede multiple beyin lezyonu gözlenmiştir. Bir hastada anneden, diğer ikisinde babadan mutasyon geçişi gösterilmiştir.

Çalışmamızda kavernom tanılı 6 olgu incelenmiştir. Lezyonların tamamı supratentoryaldır. Tüm hastalara cerrahi tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 2 hastada (% 33) epilepsi gelişmiştir. Klinik tam iyileşme %67'sinde mevcuttur. Olgularda genetik analiz yapılmamıştır.

Genetik anomaliler %30' a yakın hastada saptanmaktadır. Aile öyküsü olanlarda geçiş % 100' e ulaşmaktadır⁽⁷⁰⁾.

Serebral kavernomda epilepsi erişkinde en sık gözlenen klinik özelliktir⁽¹³⁴⁾. Edwards ve ark. ⁽¹³⁵⁾ tarafından yapılan çalışmada % 25 oranında yeni başlangıçlı epilepsi saptanmıştır. Çalışmamızda da serebral kavernomlu 6 hastanın %66'sında (n=4) konvülsiyon başlangıç bulgusudur. Kavernom tanılı hastaların %33'ünde (n=2) epilepsi gelişmiştir. Hugelshofer ve ark. ⁽¹³³⁾ serebral kavernom tanılı çocuk hastalarda cerrahi sonrası % 77.3 oranında nöbetlerde düzelme saptamışlardır.

Kavernomların epileptojenik etkisi demir depolanması ve kan yıkım ürünlerine bağlanmıştır. Hemosiderin kapsülü yerinde bırakılarak nörolojik defisit gelişimi engellendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur^(70,136,137). Ayrıca çocuklarda erişkinden

daha yüksek oranda (çocuk:%36-78, erişkin:%8-37) kanama gözlenmektedir (69,73,138).

Pediyatrik yaş grubunda radyasyonun tetiklediği kavernomlar da gösterilmiştir. Nimjee ve ark. (91) radyasyon ilişkili 76 kavernöz malformasyon olgusu bildirmişlerdir. Ortalama radyasyon sonrası latent periyot 8.9 yıl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kavernom tanılı hastaların hiçbirinin uzun süreli radyasyona maruziyeti yoktur.

Serabral kavernomlarda radyocerrahi alternatif tedavi olarak önerilebilmektedir (139). Fakat uygulanacak radyasyon dozu, radyasyon ilişkili hasar nedeni ile çocukluk çağında hala tartışmalıdır (140). Kavernöz malformasyonlarda radyocerrahinin etkinliği ile ilgili veriler yetersizdir (69).Bizim çalışmamızda kavernomlu hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulanmıştır. Radyocerrahi uygulanmamıştır.

Konjenital serebrovasküler malformasyonlar pediyatrik yaş grubunda intrakranyal lezyonlar arasında önemli bir yer tutar. Morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Kanama oranları erişkinden yüksektir. Erken tanı konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Erken agresif tedavi ile iyi sonuçlar alınabilmektedir. Konjenital serebrovasküler malformasyonlu hastaların kanama ya da nüks gelişimi açısından yakın takip edilmesi önemlidir. (1,24,110,111)

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve Beyin Cerrahisi'nde 2009-Nisan 2015 tarihleri arasında izlenen serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaları demografik, morfolojik ve klinik özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya 1-18 yaş arası 30 çocuk dahil edildi. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

- Çalışmaya alınan hastalardan % 80'i (n=24) arteriovenöz malformasyon, % 20'si (n=6) kavernöz malformasyondur.

- Cinsiyet dağılımı olarak % 53'ü (n=16) kız, %47'si (n=14) erkek hastadan oluşmaktaydı.

- AVM tanılı hastaların tanı anında % 70'inde (n=17) intrakranyal kanama eşlik etmekteydi. Kavernomlarda tanı anında kanama saptanmadı. AVM' ler kavernomlarla kanama açısından karşılaştırıldığında AVM' lere kanamanın eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05).

- AVM tanılı hastaların %58'ine (n=14) cerrahi tedavi, %12'sine (n=3) endovasküler tedavi, %4'üne (n=1) radyocerrahi, %16'sına (n=4) endovasküler+cerrahi tedavi yapıldı, %8'i (n= 2) tedavisiz izlendi. Kavernom tanılı hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulandı.

- Serebral vasküler malformasyon tanılı hastaların yoğun bakım yatış süreleri en az 1 gün, en fazla 20 gün, ortalama 4.9 gün olarak saptandı.

- Yoğun bakım yatışı süresince invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi %96 (n=29) hastada mevcuttu. İMV gereksinimi en az 1 gün, en fazla 5 gün, ortalama 1.5 gün olarak saptandı.

- AVM tanılı hastaların %20'sinde (n=5) hemiparezi, %4'ünde (n=1) hidrosefali gelişti. Kavernom tanılı hastaların izleminde %33'ünde (n=2) epilepsi gelişti. AVM ve kavernom tanılı hastalar geç dönemde gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında kavernomlarda daha sık komplikasyon gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

- İntrakranyal kanaması olan ve olmayan AVM tanılı hastalar karşılaştırıldı. Kanaması olan 17 hastanın %64'ü (n=11) kız, %35'i (n=6) erkekti. Kızlarda kanama daha sık saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0.05).

•İntrakranyal kanaması olan AVM tanılı hastaların % 41' i SMD evre 2, % 35' i SMD evre 3, % 11' i SMD evre 1 ve % 11' i SMD evre 2 hastalardan oluşmaktaydı. SMD evresi ile intrakranyal kanama arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

•İntrakranyal kanaması olan AVM tanılı hastaların % 70' i ($n=12$) yüzeysel venöz drenaja sahipken, % 29' u ($n=5$) derin venöz drenaja sahipti. Venöz drenaj şekli ile intrakranyal kanama arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

•İntrakranyal kanaması olan AVM tanılı hastaların % 52' si ($n=9$) 0-3 cm boyutlu, % 47' si ($n=8$) 3-6 cm boyutluydu. AVM boyutu ile intrakranyal kanama arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

•Kanaması olan ve olmayan AVM tanılı hastaların özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni mevcut hasta sayısının az olmasına bağlandı.

ÖZET

SEREBRAL VASKÜLER MALFORMASYON TANILI ÇOCUK HASTALARIN DEMOGRAFİK, MORFOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi ve Beyin Cerrahisi'nde 2009-Nisan 2015 tarihleri arasında izlenen serebral vasküler malformasyon tanılı çocuk hastaların demografik, morfolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2009-Nisan 2015 tarihleri arasında EÜTF pediatrik yoğun bakım ünitesinde ve beyin cerrahisinde izlenen serebrovasküler malformasyon tanılı çocuk hastalar arasında geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Hastaların dosyaları tarandıktan sonra hastaya ait demografik, morfolojik ve klinik veriler kaydedildi. Serebral vasküler malformasyon tipi, hastaların başvuru şekli, lezyonun yerleşim yeri, lezyon boyutu, venöz ve arteriyel drenajı, Spetzler Martin derecelendirilmesi, uygulanan tedavi şekilleri, komplikasyonlar kaydedildi. Aileler ile hastaların mevcut durumlarına ilişkin telefon görüşmesi yapılarak tedavi başarısı, tedavi sonrası komplikasyonlar belirlendi.

Bulgular: Cinsiyet dağılımı olarak % 53 kız, % 47 erkek hastadan oluşmaktaydı. AVM' li hastaların ortalama yaşı 10.3 yıl iken, kavernomlu hastaların ortama yaşı 8.8 yıldır. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri ortalama 4.9 gündür. İnvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ortalama 1.5 gün olarak saptandı. AVM tanılı hastaların başvuru şekli: % 58 baş ağrısı, % 16 konvülsiyon, % 16 nörolojik defisit, % 8 kanamayıdır. Kavernom tanılı hastalarda % 66 konvülsiyon, % 33 baş ağrısıdır. AVM tanılı hastaların lezyonları % 83' ünde hemisferik yerleşimli, % 4' ünde talamusta, % 4' ünde serebellar bölgede, % 4 pineal bölgede, % 4 ponsta yerleşimliydi. Kavernomlu hastaların hepsinde lezyon hemisferik yerleşimliydi. AVM tanılı hastaların % 70'inde (n=17) kanama eşlik etmekteydi. AVM' lere kanama oranı yüksek olup, AVM' lere kanamanın eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05). AVM tanılı hastaların %58'ine (n=14) cerrahi tedavi, %12'sine (n=3) endovasküler tedavi, %4'üne (n=1) radyocerrahi, %16'sına (n=4) endovasküler+cerrahi tedavi uygulandı. Kavernom tanılı hastaların hepsine cerrahi

tedavi uygulandı. Kavernomlarda komplikasyon oranı daha fazlaydı, bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$).

Sonuç: Konjenital serebrovasküler malformasyonlar pediatrik yaş grubunda intrakranyal lezyonlar arasında önemli bir grubu oluşturur. AVM'de kanama oranı kavernoma göre daha yüksektir. Kavernomda komplikasyon oranı AVM'ye göre daha yüksektir. Serebrovasküler malformasyonları erken tanımak ve tedavi etmek önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Serebrovasküler malformasyon, arteriovenöz malformasyon, kavernom, kanama, pediatri

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR MALFORMATION

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the demographic, morphological and clinical characteristics of pediatric patients with cerebrovascular malformation at the Pediatric Intensive Care Unit and Neurosurgery in Ege University Faculty of Medicine (EÜTF) between the years 2009-April 2015 retrospectively.

Materials and Methods: The study was held retrospectively among the pediatric patients with cerebrovascular malformation monitored at the EÜTF pediatric intensive care unit and Neurosurgery between the years 2009-April 2015. After scanning the files of patients, the demographic, morphologic and clinical data of patients were recorded. Type of cerebrovascular malformation, type of presentation, lesion location, lesion size, venous and arterial drainage, Spetzler-Martin grading scale, treatment choices, complications were recorded. Treatment success, treatment complication, the current status of patients were recorded by a telephone interview.

Results: The patients who were included in this study were 53 % girls and 47 % boys. The mean age at diagnosis was 10.3 for AVM, 8.8 for cavernoma. The average hospitalization in intensive care was 4.9 days. The mean duration of invasive mechanical ventilation was 1.5 days. Type of presentations were 58 % headache, 16 % seizure, 16 % focal neurological deficit, 8 % hemorrhage for AVM; 66 % seizure, 33 % headache for cavernom. AVM locations were 83 % hemispheric, 4 % thalamic, 4 % cerebellar, 4 % pineal, 4 % pons. Cavernoma locations were hemispheric for all. Hemorrhage was accompanied 17 (70 %) patients with AVM. The hemorrhage rate for AVM was higher and it was found statistical significant ($p < 0.05$). Surgery was performed 14 patients (%58), endovascular embolization was performed 3 patients(%12) , radiosurgery was performed 1 patient (%4) and combined treatment was performed 4 patients (%16). Surgery was performed for all cavernomas. The complication rate was higher for cavernomas and it was found statistical significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Congenital cerebrovascular malformations are important group of intracranial lesions in the pediatric age group. The hemorrhage rate for AVM was higher than cavernoma. The complication rate for cavernoma was higher than AVM. Cerebrovascular malformations's early diagnosis and treatment are important.

Key words: Cerebrovascular malformation, arteriovenous malformation, cavernoma, hemorrhage, pediatrics

KAYNAKLAR

1. Al Shari R, Staph C. The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Practical Neurol.* 2005;5 (4):194-205.
2. Giroud M et al. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand.*1997;96 (6):401-406
3. Osborn AG. *Diagnostic Cerebral Angiography.*2nd ed. Philadelphia; A: Lippincott Williams&Wilkins; 1999.
4. McCormick, W.F.The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg,* 1966; 24(4): 807-16.
5. Robbins S, Cotran R, Kumar V(eds) *The Nervous System.* In *Basic Pathology.* Seventh edition W.B. Saunders Company. Burns D, Kumar V. 2003, 809-851.
6. Gross BA, Du R: Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *Clinical article. J Neurosurg* 2013;18: 437–443.
7. Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O’Fallon WM: Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg* 1996;85: 29–32.
8. Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O’Fallon WM: Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996;46: 949–952.
9. Jessurun GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, Nossent JC: Cerebral arteriovenous malformations in the Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95: 193–198.
10. Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 2001;95: 633–637.
11. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al: The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke* 2003;34: 29–33.
12. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al: Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003;34: 1163–1169.

13. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Singh V, Johnston SC, et al: Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke* 2010;41: 21–26.
14. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, et al. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 1996; 85(1):1–8.
15. Shin M, Maruyama K, Kurita H, et al. Analysis of nidus obliteration rates after Gamma Knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. *J Neurosurg* 2004;101(1):18–24.
16. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg* 1996; 85(5):838–45
17. Kiris T, Sencer A, Sahinbas M, et al. Surgical results in pediatric Spetzler-Martin grades I-III intracranial arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst* 2005;21(1):69–74 [discussion: 75–6].
18. Pukenas B, Hurst R. Diagnosis and Endovascular Management of Cerebrovascular Malformations. *Pediatric Neurocritical Care* 2013; 209-222
19. Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, et al. Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description. *Neurosurgery* 1992;31(5):863–8 [discussion: 868–9].
20. Klimo P Jr, Rao G, Brockmeyer D. Pediatric arteriovenous malformations: a 15-year experience with an emphasis on residual and recurrent lesions. *Childs Nerv Syst* 2007;23(1):31–7.
21. Maher CO, Scott RM. Linear vein-based arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4(1):12–6.
22. Hartmann A et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 1998; 29 (5):931-934.
23. Giroud M et al. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand*.1997;96 (6):401-406.
24. Smith ER, Butler WE, Ogilvy CS. Surgical approaches to vascular anomalies of the child's brain. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(2):165-171.

25. Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G. Cerebral arteriovenous malformations in children: clinical features and outcome of treatment in children and in adults. *Surg Neurol.* 1984;22(1):43-49.
26. Kondziolka D, Humphreys RP, Hoffman HJ, et al. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(1):40–45.
27. Hoh BL, Ogilvy CS, Butler WE, et al. Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery* 2000; 47(2):346–57 [discussion: 357–8].
28. Hernesniemi JA et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long- term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008;63 (5): 823-829.
29. Tsui YK et al. Susceptibility-weighted imaging for differential diagnosis of cerebral vascular pathology: a pictorial review. *J Neurol Sci.*2009;287 (1-2):7-16.
30. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.*1986;65(4):476-483.
31. Vinuela F et al. Stenotic and occlusive disease of the venous drainage system of deep brain AVMs. *J Neurosurg.*1985;63(2):180-184.
32. Izawa M et al. Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.*2005;102: 34-37.
33. Sadick H et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. *Wien Klin Wochenshr.*2006;118(3-4):72-80.
34. Chiewvit P et al. Computed tomographic findings in nontraumatic hemorrhagic stroke. *J Med Assoc Thai.*2009: 92(1):73-86.
35. Kojima Y, Kuwana N. Progressive diffuse arteriovenous malformation-case report. *Neurol med Chir (Tokyo).* Apr 1993;33(4):242-245.
36. Gazzola S et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography ‘spot sign’ in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke.*2008;39(4):1177-1183.
37. Tanabe S et al. Diagnosis of cerebral arteriovenous malformations with three dimensional CT angiography. *J Clin Neurosci.*1998;5(suppl):33-38.

38. White PM et al. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology*.2001;219(3):739-749.
39. Wilms G et al. MRI of non-ischemic vascular disease: aneurysms and vascular malformations. *Eur Radiol*.1999;9(6):1055-1060.
40. Essig M et al. Arteriovenous malformations: assessment of gliotic and ischemic changes with fluid-attenuated inversion-recovery MRI. *Invest Radiol*.2000;35 (11):689-694.
41. Stancanello J et al. BOLD fMRI integration into radiosurgery treatment planning of cerebral vascular malformations. *Ed Phys*.2007;34(4):1176-1184
42. Gailloud P et al. Three-dimensional digital angiography: new tool for simultaneous three-dimensional rendering of vascular and osseous information during rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*.2004;25(4):571-573.
43. Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*.1998;24: 131-214.
44. Jordan LC, Jallo GI, Gailloud P. Recurrent intracerebral hemorrhage from a cerebral arteriovenous malformation undetected by repeated noninvasive neuroimaging in a 4-year-old boy. Case report. *J Neurosurg Pediatr* 2008;1(4):316–9.
45. Schaller C, Schramm J. Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. *Neurosurgery* 1997;40(4):664–72 [discussion: 672–4].
46. Ferch RD, Morgan MK. High-grade arteriovenous malformations and their management. *J Clin Neurosci* 2002;9(1):37–40.
47. Ross J, Al-Shahi Salman R. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.2010;(7):CD003436.
48. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolese C, Amat D, Bascoulergue Y. Prognostic value of the Spetzler's grading system in a series of cerebral AVMs treated by a combined management. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;131(3-4): 169-175.
49. Elhammady MS, Baskaya MK, Heros RC. Early elective surgical exploration of spontaneous intracerebral hematomas of unknown origin. *J Neurosurg* 2008;109 (6):1005-1011.

50. Toba N, Niazi, Paul Klimo Jr, Richard C.E. Anderson, Corey Raffel. Diagnosis and Management of Arteriovenous Malformations in Children 2010:443-456.
51. Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekate HL, McDougall CG, Zabramski JM. Surgical management of arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg.* 2006;105(2)(suppl):88-93.
52. Altschuler EM, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Gamma Knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Pediatr Neurosci* 1989;15(2):53–61.
53. Lunsford LD, Flickinger J, Coffey RJ. Stereotactic gamma knife radiosurgery. Initial North American experience in 207 patients. *Arch Neurol.*1990;47(2):169-175.
54. Deinsberger R, Tidstrand J. Linac radiosurgery as a tool in neurosurgery. *Neurosurg Rev.*2005;28(2):79-88.
55. Fabricant JI et al. Charged-particle radiosurgery for intracranial vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am.*1992;3(1):99-139.
56. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg.*2004;100(2):210-214.
57. Kim HY et al. Gamma knife surgery for large cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.*2010;113 (suppl):2-8.
58. Pollock BE, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Magnetic resonance imaging: an accurate method to evaluate arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1996;85(6): 1044–9.
59. McIver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *J Neurooncol* 2004;66(3):301–5.
60. Simon SD et al. Resolution of trigeminal neuralgia after palliative embolization of a cerebellopontine angle arteriovenous malformation. *Cen Eur Neurosurg.*2009;70(3):161-163.
61. Loh Y, Duckwiler GR. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg.*2010;113(4):733-741.

62. Maimon S et al. Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter; SONIC: short term results. *AJNR Am J Neuroradiol.*2010;31(5):947-954.
63. Hara H, Burrows PE, Flodmark O, Terbrugge K, Humphreys R. Neonatal superficial cerebral arteriovenous malformations. *Pediatr Neurosurg* 1994;20: 126-136.
64. Batra S, Lin D et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment: *Nat Rev Neurol.*2009;5(12):659-670.
65. Giombini S, Morello G. Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1978;40(1-2):61-82.
66. Herter T, Brandt M, Szewart U. Cavernous hemangiomas in children. *Childs Nerv Syst.*1988;4(3):123-127.
67. Sage MR et al. Cavernous haemangiomas (angiomas) of the brain: clinically significant lesions. *Australas Radiol.*1993;37(2):147-155.
68. Gault J, Sarin H, Awadallah NA. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 2004; 55(1):1-17.
69. Mottolese C, Hermier M, Stan H et al. Central nervous system cavernomas in the pediatric age group. *Neurosurg Rev.*2001;24(2-3):55-71.
70. D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R, et al. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical and genetic involvement. *Neurosurg Focus* 2006;21:e9.
71. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, et al. Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. *Neurosurgery* 1994;34: 792–800.
72. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 2007;6(3):237-244.
73. Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery.*1995;37(4):591-605.
74. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994;80(3):422-432.

75. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, et al. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Societe Francaise de Neurochirurgie. Lancet* 1998;352(9144):1892-1897.
76. Siegel AM, Bertalanffy H, Dichgans JJ, et al. Familial cavernous malformations of the central nervous system a clinical and genetic study of 15 German families. *Nervenarzt* 2005;76(2):175-180.
77. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, et al. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71: 188-192.
78. Zabramski JM, Henn JS, Coons S. Pathology of cerebral vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10: 395-410.
79. Aiba T, Tanaka R, Koike T, et al. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83: 56-59.
80. Lee JW et al. Management of intracranial cavernous malformation in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* Mar 2008;24(3):321-327.
81. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus.*2010;29(3):E7.
82. Mattana M, Mattana PR, Roxo MR. Intractable hiccup induced by cavernous angioma in the medulla oblongata: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2010;81(3):353-354.
83. Fortuna A et al. Cerebral cavernous angioma in children. *Childs Nerv Syst.*1989;5(4):201-207.
84. Rigamonti D et al. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg.*1987;67(4):518-524.
85. Biondi A et al. Magnetic resonance imaging of cerebral cavernous angiomas. *Acta Radiol Suppl.*1986;369: 82-85.
86. Savoirdo M, Strada L, Passerini A. Intracranial cavernous hemangiomas: neuroradiologic review of 36 operated cases. *AJNR Am J Neuroradiol.*1983;4(4):945-950.
87. Frim DM, Scott RM. Management of cavernous malformations in the pediatric population. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10(3):513-518.

88. Porter RW, Detwiller PW; Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 1999;90(1):50-58
89. Scott RM. Brain stem cavernous angiomas in children. *Pediatr Neurosurg*1990/1991;16(6):281-286.
90. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83(5):820-824
91. Larson JJ, Ball WS, Bove KE, et al. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *J Neurosurg* 1998;88(1):51-56
92. Garner TB et al. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg.*1991;75(5):715-722.
93. Osborn AG. *Diagnostic Cerebral Angiography.*2nd ed. Philadelphia; A:Lippincott Williams&Wilkins;1999
94. Abe M et al. Histologically classified venous angiomas of the brain: a controversy. *Neurol Med Chir (Tokyo).*2003;43(1):1-10.
95. Saba PR. The caput medusae sign. *Radiology.*1998;207(3)599-600.
96. Pereira VM et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke.*2008;39(12): 3201-3215.
97. Clatterbuck RE, Elmac I,Rigamonti D.the juxtaposition of a capillary telangiectasia, cavernous malformation, and developmantal venous anomaly in the brainstem of a single patient: case report. *Neurosurgery.*2001;49(5): 1246.
98. McLaughlin MR, Kondziolka D, Flicker JC, et al. The prospective natural history of cerebral venous malformations. *Neurosurgery* 1998;43: 195.
99. Ostertun B,Solymosi L.Magnetic resonance angiography of cerebral developmantal venous anomalies: its role in differential diagnosis. *Neuroradiology.*1993;35(2):97-104.
100. Sarwar M, McCornick WF. Intracerebral venous angioma. Case report and review. *Arch Neurol.*1978;35(5):323-325.
101. Chaloupka JC, Huddle DC. Classification of vascular malformations of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am.*1998;8(2):295-321.
102. Lee RR et al. Brain capillary telangiectasia: MR imaging apperance and clinicohistopathologic findings. *Radiology.*1997;205(3):797-805.
103. Saba L,Pascalis L,Mallrini G.Magnetic resonance imaging of pontine capillary telangiectasia. *Eur j radiol.*2011 Dec;80(3):771-5.

104. Lasjaunias P et al. (Dilatation of the vein of Galen. Anatomoclinical forms and endovascular treatment apropos of 14 cases explored and/or treated between 1983 and 1986).*Neurochirurgie*.1987;33(4):315-333.
105. Fullerton HJ et al. Neurodevelopmental outcome after endovascular treatment of vein of Galen malformations. *Neurology*.2003;61(10):1386-1390.
106. Gold A, Ransohoff J,Carter S.Vein of Galen malformations. *Acta Neurol Scand*.1964;40(suppl 11):11-31.
107. Martelli A et al. Aneurysms of the vein of Galen in children: CT and angiographic correlations. *Neuroradiology*.1980;20(3):123-133.
108. Johnston IH et al. Vein of Galen Malformation: diagnosis and management. *Neurosurgery*.1987;20(5):747-758.
109. Hoffman HJ et al. Aneurysms of the vein of Galen. Experience at the hospital for Sick children, Toronto. *J Neurosurg*.1982;57(3):316-322.
110. Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005;36(10):2099-2104.
111. Fong D, Chan ST. Arteriovenous malformation in children. *Childs Nerv Syst*. 1988;4(4):199-203.
112. Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(2):145-156.
113. Hung-Che Lin, Wen-Yen Huang, Shyi-Jou Chen, Chun-Jung Juan, Yuan-Hao Chen et al. Whether the Spetzler-Martin grading scale is adequate to children with intracranial arteriovenous malformations? *Journal of Medical Sciences*, Year 2014, Volume 34, Issue 3 [p. 104-109].
114. Anderson R, McDowell M, Kellner C,Appelboom G et al. Arteriovenous malformation-associated aneurysms in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatrics* 9. 2012 January:11-16.
115. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC: Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke* 2002;33: 1220–1224.
116. Mine S, Hirai S, Ono J, Yamaura A: Risk factors for poor outcome of untreated arteriovenous malformation. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 503–506.
117. Fults D, Kelly DL Jr: Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 1984;15: 658– 662.

118. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983; 58: 331–337
119. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990;73: 387–391.
120. Blauwblomme T, Bourgeois M, Meyer P, Puget S, Di Rocco F, Boddaert N, Zerah M, Brunelle F, Rose CS, Naggara O. Long-term outcome of 106 consecutive pediatric ruptured brain arteriovenous malformations after combined treatment. *Stroke*. 2014 Jun;45(6):1664-71.
121. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al: Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006;66: 1350–1355.
122. Hetts SW, Cooke DL, Nelson J, Gupta N, et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jul;35(7):1376-80.
123. Darsaut Te, Guzman R, Marcellus MI, Edwards Ms, Tian L, Et al. Management of Pediatric Intracranial Arteriovenous Malformations: Experience With Multimodality Therapy. *Neurosurgery*. 2011 Sep;69(3):540-56.
124. Ali MJ, Bendok BR, Rosenblatt S, et al. Recurrence of pediatric cerebral arteriovenous malformations after angiographically documented resection. *Pediatr Neurosurg* 2003;39(1):32–8.
125. Morgan MK, Patel NJ, Simons M, Ritson EA, Heller GZ. Influence of the combination of patient age and deep venous drainage on brain arteriovenous malformation recurrence after surgery. *J Neurosurg*. 2012;117:934–941.
126. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):614-21.
127. Bilginer B, Narin F, Hanalioglu S, Oguz KK, Soylemezoglu F, Akalan N. Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases. *Childs Nerv Syst*. 2014 Aug;30(8):1355-66.

128. Amato MC, Madureira JF, Oliveira RS (2013) Intracranial cavernous malformation in children: a single-centered experience with 30 consecutive cases. *Arq Neuropsiquiatr* 71(4):220–228.
129. Scott RM, Barnes P, Kupsky W, Adelman LS. Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg* 1992;76(1):38–46.
130. Lena G, Ternier J, Paz-Paredes A, Scavarda D: Central nervous system cavernomas in children. *Neurochirurgie* 2007; 53: 223–237.
131. Xia C, Zhang R, Mao Y, Zhou L. Pediatric cavernous malformation in the central nervous system: report of 66 cases. *Pediatr Neurosurg* 2009;45: 105-113.
132. Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, Pavanello M, Striano P, Zoli ML, Capra V, Rossi A, Garrè ML, Calevo MG, Cama A: Treatment and outcome of children with cerebral cavernomas: a survey on 32 patients. *Neurol Sci.* 2010 Apr;31(2):117-23.
133. Hugelshofer M, Acciarri N, Sure U, et al. Effective surgical treatment of cerebral cavernous malformations: a multicenter study of 79 pediatric patients. *J Neurosurg Pediatrics* 8:November 2011,522-525.
134. Robinson JR, Awad I A. Clinical spectrum and natural course. In: Awad IA, Barrow DL (eds) *Cavernous malformations*. AANS Publications Committee, Park Ridge, 1993: 25–36.
135. Edwards MSB, Baumgartner JE, Wilson CB (1993) Cavernous and other cryptic vascular malformations in the paediatric age group. In: Awad IA, Barrow DL (eds) *Cavernous malformations*. AANS Publications Committee, Park Ridge, pp 163–183, pp 185–186.
136. Giulioni M, Acciarri N, Padovani R, et al. Surgical management of cavernous angiomas in children. *Surg Neurol* 1994;42: 194–199.
137. Noto S, Fujii M, Akimura T, et al. Management of patients with cavernous angiomas presenting epileptic seizures. *Surg Neurol* 2005;64: 495–499.
138. Mazza C, Scienza R, Beltramello A, et al. Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the paediatric age-group. *Childs Nerve System* 1991;7: 139-146.
139. Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000;93: 987– 991.

140. Raychaudhuri R, Batjer HH, Awad IA. Intracranial cavernous angioma: a practical review of clinical and biological aspects. *Surg Neurol* 2005;63: 319–328.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



Y.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serebral Vasküler Malformasyon Tanılı Çocuk Hastaların Demografik, Morfolojik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Bülent KARAPINAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Pediatrik Yoğun Bakım			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>	FAZ 4 <input type="checkbox"/>
	Gözlemsel İlaç Çalışması <input type="checkbox"/>		Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması <input type="checkbox"/>		
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları <input type="checkbox"/>		İlaç Dışı Klinik Araştırma <input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz Retrospektif Çalışma.				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLEN-DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.04.2015	—	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	—	—	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-4/7	Tarih: 28.04.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, dosya /görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları kapsamında değerlendirilmiş ve araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kablim (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 15- 4/7				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tibbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tibbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tibbi Farmakoloji AD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	TOPLANTIYA KATILMADI

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------