



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK KRİPTOJENİK NÖROLOJİK HASTALIKLARDA
İNSİZYONEL BEYİN BİYOPSİSİNİN TANIYA KATKISI

Dr. Eylül Nazlı SUNGUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2026



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK KRİPTOJENİK NÖROLOJİK HASTALIKLARDA
İNSİZYONEL BEYİN BİYOPSİSİNİN TANIYA KATKISI

Dr. Eylül Nazlı SUNGUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL

ANKARA

2026

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Eylül Nazlı SUNGUR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi sürecimin başından sonuna dek bilgisinden ve fikirlerinden hep yararlandığım ve her zaman pozitif ve yüreklendirici yaklaşımıyla beni destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL'e,

Bütün meslek hayatım boyunca benim için belki de her zaman en özel kalacak olan; sürecin başında kendimi bir çocuk olarak görürken boyumdan büyük sorumluluklar üstlendiğim ve çocuk hekimi olma yolunda en önemli mesafeyi katettiğimi hissettiğim, içine sayısız anı sığdırdığım ve gururla icra ettiğim "Hacettepe Pediatri Başasistanlığı" sürecimde her zaman yanımda olan ve bu süreci birlikte yaşamaktan gurur duyduğum can dostlarım Merve Deniz GENÇ, Osman AYHAN ve Egemen Yağız CEYLAN'a, Başasistanlık sürecinin bana hediyesi olarak gördüğüm, tanıdığım günden beri bize hep anne şefkatiyle yaklaşan, elinin değdiği her şeyi güzelleştiren canım ablam Öznur SEÇKİN'e,

Başasistanlık sürecimizde Anabilim Dalı Başkanımız olarak bize her zaman yol gösteren ve destekleyen Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK'e,

İyi bir çocuk hekimi olma yolunda vicdanı, bilgisi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, her zaman desteklerini hissettiğim ve kendime örnek aldığım Doç. Dr. Selman KESİCİ ve Prof. Dr. Özlem TEKŞAM'a,

Bugünlere gelmemde katkısı olan hayat yolunda karşıma çıkmış bütün öğretmenlerime, kendilerinden çok şey öğrendiğim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Tıp fakültesinden bana ömürlük yadigâr kalan; farklı şehir ve ülkelerde olsalar da başarılarını gururla takip ettiğim ve hiç ayrılmamışız gibi hissettiğim can dostlarıma, Varlıklarıyla her şeyi kolaylaştıran, dinginleştiren ve her koşulda yüzümü güldürmeyi başaran canım Olivia ve Tayfun KARTAL'a

Hayatımın renklerini parlatmak için her zaman yanıbaşında bekleyen anne yarım, teyzem Özgül ARSLAN YOL'a,

Hayatımın her adımında ellerini sırtımda hissettiğim, beni sonsuzca seven ve her koşulda yanımda olan, en büyük şanslarım; canım annem Özlem ARSLAN ve canım babam Adnan Sadık SUNGUR'a çok teşekkür ederim.

Dr. Eylül Nazlı SUNGUR

Ankara, 2026

ÖZET

SUNGUR, E. Pediatrik Kriptojenik Nörolojik Hastalıklarda İnsizyonel Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2026.

Kriptojenik nörolojik hastalıklar, çocukluk çağında geniş ayırıcı tanı spektrumu ve heterojen klinik seyri nedeniyle tanısal güçlük oluşturmaktadır. Klinik değerlendirme, laboratuvar incelemeleri, beyin omurilik sıvısı analizi ve nörogörüntüleme yöntemlerine rağmen tanısal belirsizliğin sürdüğü olgularda beyin biyopsisi, tanısal sürece ve klinik yönetime katkı sağlayabilen bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal katkısı ve klinik yönetime etkisini incelemek ve tanısal katkısını etkileyebilecek faktörleri belirlemektir. Bu çalışmada, 01.01.2000–01.12.2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından beyin dokusu incelemesi yapılan pediatrik hastalar retrospektif olarak incelendi. Toplam 892 patoloji raporu taranarak kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle beyin biyopsisi yapılan 41 hasta ve bu hastalara ait 45 biyopsi çalışmaya dahil edildi. Beyin biyopsisinin %51,1 oranında ön tanıyı doğrulayarak veya tanı değişikliğine yol açarak tanıya katkı sağladığı görülürken, klinik yönetim üzerine etkisinin ise tanıya katkısından daha yüksek oranda olduğu ve biyopsilerin %68,9 oranında klinik yönetimi etkilediği saptandı. Biyopsinin tanısal katkısı son tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi; tanısal katkının neoplazik, enfeksiyöz ve vaskülitik süreçlerde daha yüksek, metabolik/nörodejeneratif hastalıklarda ve immün aracılı ensefalitlerde ise daha sınırlı olduğu görüldü ($p=0,002$). Biyopsi sonrası tanı değişikliği özellikle vaskülitik süreçlerde daha sık gözlemlendi; bu olgularda biyopsi öncesi ön tanımlar arasında vaskülitin yer almadığı görüldü ($p=0,008$). Biyopsinin klinik yönetime etkisinin de son tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,001$); klinik etki özellikle neoplazik, enfeksiyöz, vaskülitik ve immün aracılı süreçlerde yüksekken, metabolik/nörodejeneratif hastalıklarda sınırlı bulundu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde kontrast tutulumu varlığı ($p=0,005$), lezyonun bulunduğu baskın kompartman ($p=0,012$) ve yakınma başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin daha kısa olması ($p=0,005$) biyopsinin tanısal katkısı ile anlamlı ilişkili bulundu. Buna karşılık biyopsi öncesi tedavi kullanımı, biyopsi tekniği (açık/stereotaktik) ve biyopsi tipi (insizyonel/eksizyonel) ile tanısal katkı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Biyopsi ile ilişkili komplikasyon oranı %6,7 olarak bulundu; biyopsi ile ilişkili mortalite izlenmedi. Komplikasyon gelişimi ile biyopsi alınan anatomik bölge arasında sınırda anlamlı ilişki saptanırken ($p=0,050$), biyopsi tekniği, biyopsi tipi ve biyopsi sırasında hastanın klinik durumu ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Sonuç olarak, pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin, özellikle hedeflenebilir ve kontrast tutan lezyon varlığında ve uygun zamanlama ile uygulandığında tanısal sürecin aydınlatılması ve klinik yönetimin şekillendirilmesinde önemli katkı sağlayan, kabul edilebilir güvenlik profiline sahip bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: kriptojenik nörolojik hastalık, beyin biyopsisi, tanısal katkı, klinik yönetim, komplikasyon.

ABSTRACT

SUNGUR, E. The Diagnostic Contribution of Incisional Brain Biopsy in Pediatric Cryptogenic Neurological Diseases. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Medical Specialty Thesis, Ankara-2026.

Cryptogenic neurological diseases pose significant diagnostic challenges in childhood due to their broad differential diagnosis spectrum and heterogeneous clinical course. In cases where diagnostic uncertainty persists despite clinical evaluation, laboratory investigations, cerebrospinal fluid analysis, and neuroimaging studies, brain biopsy may contribute to both the diagnostic process and clinical management. The aim of this study was to evaluate the diagnostic contribution and impact on clinical management of brain biopsy in pediatric cryptogenic neurological diseases, and to identify factors that may influence its diagnostic yield. In this study, pediatric patients evaluated by the Division of Pediatric Neurology at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 1, 2000 and December 1, 2024, whose brain tissue specimens were examined by the Department of Medical Pathology at Hacettepe University Faculty of Medicine, were retrospectively reviewed. A total of 892 pathology reports were screened, and 41 patients who underwent 45 brain biopsies for cryptogenic neurological disease were included in the study. Brain biopsy contributed to the diagnosis in 51.1% of cases by confirming the presumed diagnosis or leading to a diagnostic change, while diagnostic change alone was observed in 6.7% of biopsies. Its impact on management was higher than its diagnostic contribution, influencing management in 68.9% of biopsies. Diagnostic contribution differed significantly across final diagnostic groups; diagnostic yield was higher in neoplastic, infectious, and vasculitic processes, whereas it was more limited in metabolic/neurodegenerative diseases and immune-mediated encephalitis ($p=0.002$). Diagnostic change was more frequent in vasculitic processes; in these cases, vasculitis had not been included among the pre-biopsy differential diagnoses ($p=0.008$). The effect on clinical management also differed significantly across final diagnostic groups ($p<0.001$); clinical impact was particularly high in neoplastic, infectious, vasculitic, and immune-mediated processes, while it was limited in metabolic/neurodegenerative diseases. The presence of contrast enhancement on brain magnetic resonance imaging ($p=0.005$), the dominant involved compartment of the lesion ($p=0.012$), and a shorter interval between symptom onset and biopsy ($p=0.005$) were significantly associated with the diagnostic contribution of biopsy. No statistically significant association was found between diagnostic contribution and pre-biopsy treatment, biopsy technique (open/stereotactic), or biopsy type (incisional/excisional). The biopsy-related complication rate was 6.7%, and no biopsy-related mortality was observed. A borderline significant association was found between complication development and the anatomical biopsy site ($p=0.050$), whereas biopsy technique, biopsy type, and the patient's clinical status at the time of biopsy were not significantly associated with complications. In conclusion, brain biopsy in pediatric cryptogenic neurological diseases is a feasible procedure with an acceptable safety profile that can provide substantial diagnostic and clinical benefit, particularly in the presence of targetable and contrast-enhancing lesions and when performed in a timely manner.

Keywords: cryptogenic neurological disease, brain biopsy, diagnostic contribution, clinical management, complication.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Beyin Biyopsisi	3
2.1.1. Elde Edilen Doku Miktarına Göre Biyopsi Türleri.....	3
2.1.2. Uygulanan Cerrahi Tekniğe Göre Biyopsi Türleri	3
2.2. Kriptojenik Nörolojik Hastalık.....	4
2.3. Belirli Klinik Ön Tanılarla Başvuran Nörolojik Hastalıklarda Beyin Biyopsisi	5
2.4. Beyin Biyopsisinin Güvenlik Profili	6
2.5. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkısı, Klinik Yönetime Etkisi ve Biyopsi ile İlişkili Komplikasyon Sıklığının Yıllar İçinde Değerlendirilmesi	7
2.6. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Pediatrik Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkısı, Klinik Yönetime Etkisi ve Biyopsi ile İlişkili Komplikasyon Sıklığının Yıllar İçinde Değerlendirilmesi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışma Grubu.....	13
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	13
3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	14
3.4. Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi.....	14
3.6. İstatistiksel Analiz	17
3.7. Etik Kurul Onayı	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	18
4.2. Demografik Özellikler	20
4.3. Eşlik Eden Hastalıklar ve Genetik Özellikler	20

4.4. Başvuru Yakınma ve Bulgularının Değerlendirilmesi	21
4.5. Radyolojik İncelemelerin Değerlendirilmesi	22
4.6. Ön Tanıların Değerlendirilmesi	25
4.7. Biyopsiden Önce Verilen Tedavilerin Değerlendirilmesi	26
4.8. Beyin Biyopsisinin Zamanlaması ve Klinik-İşlemsel Özellikleri.....	27
4.9. Son Tanıların Değerlendirilmesi	30
4.10. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkı ve Klinik Yönetime Etkisi	32
4.11. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının Yıllara Göre İncelenmesi	36
4.12. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi	36
4.12.1. Beyin MRG Özelliklerine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi.....	36
4.12.2. Beyin Biyopsisinden Önce Uygulanan Tedavilere Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi.....	39
4.12.3. Yakınmanın Başlangıç Zamanından Biyopsi Yapılan Zamana Kadar Geçen Süreye Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi	41
4.12.4. Biyopsi Özelliklerine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi.....	41
4.12.5. Son Tanı Gruplarına Göre Biyopsinin Tanıya Katkısının İncelenmesi ..	42
4.12.6. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisi ile Tanı Değişikliğinin İncelenmesi.....	44
4.13. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisinin Klinik Yönetime Etkisinin İncelenmesi	45
4.14. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyonlar	46
4.15. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyon Gelişmesini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi	47
4.15.1. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Alınan Anatomik Bölge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	48
4.15.2. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Alınma Tekniği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	49
4.15.3. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Tipi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	49
4.15.4. Komplikasyon Gelişmesi ile Hastaların Klinik Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	50
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	70

8. EKLER	73
EK-1: Veri Toplama Formu.....	73
EK-2: Etik Kurul Onay Formu	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEM: Akut dissemine ensefalomiyelit

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz

IVIG: İntravenöz immünoglobulin

KİBA: Kafa içi basınç artışı

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mNGS: Metagenomik yeni nesil dizileme

NAXE: NAD(P)HX epimeraz

NBAS: Nöroblastoma Amplifiye Sekans

PRF1: Perforin 1

rRNA: Ribozomal RNA

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2

SSS: Santral sinir sistemi

TNFAIP3: tumor necrosis factor alpha-induced protein 3

WES: Tüm ekzom dizilemesi

WGS: Tüm genom dizilemesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Belirlenme Sürecinin Akış Şeması	19
4.2. Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemelerinde Lezyon Paterni Örnekleri	23

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkı, Klinik Yönetime Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirildiği Çalışmalar	9-10
2.2. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Pediatrik Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkı, Klinik Yönetime Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirildiği Çalışmalar	12
4.1. Demografik Özellikler	20
4.2. Eşlik Eden Hastalıklar ve Genetik Özellikler	21
4.3. Başvuru Yakınmaları	22
4.4. Biyopsiden Önceki Beyin MRG Bulguları	24
4.5. Ön Tanı Dağılımı	25
4.6. Biyopsi Öncesi Tedavi Özellikleri	27
4.7. Biyopsi Zamanlaması	28
4.8. Biyopsinin Klinik-İşlemsel Özellikleri	29
4.9. Son Tanılar	31
4.10. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkı ve Klinik Yönetime Etkisi	32
4.11. Son Tanılar ve Beyin Biyopsinin Tanıya Katkı-Klinik Yönetime Etkisi	35
4.12. Yıllara Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	36
4.13. Beyin MRG'deki Lezyon Paternine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	37
4.14. Lezyonun Bulunduğu Baskın Kompartmana Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	38
4.15. MRG'deki Lezyonun Kontrast Tutulumuna Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	38
4.16. Biyopsiden Önceki Tedavi Durumuna Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	40
4.17. Biyopsi Zamanlamasına Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	41
4.18. Biyopsi Tekniğine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	42
4.19. Biyopsi Tipine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	42
4.20. Son Tanılara Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı	43
4.21. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisi ile Tanı Değişikliği	44

4.22. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisinin Klinik Yönetime Etkisi	46
4.23. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyonlar	47
4.24. Biyopsi Alınan Anatomik Bölge ile Komplikasyon İlişkisi	48
4.25. Biyopsi Tekniği ile Komplikasyon İlişkisi	49
4.26. Biyopsi Tipi ile Komplikasyon İlişkisi	50
4.27. Biyopsi Sırasındaki Klinik Durum ile Komplikasyon İlişkisi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kriptojenik nörolojik hastalıklar, ayrıntılı klinik değerlendirme, laboratuvar incelemeleri, nörogörüntüleme yöntemleri ve diğer ileri tanısal testlere rağmen altta yatan etiyolojisi ortaya konulamayan nörolojik hastalıkları tanımlamak için kullanılan bir kavramdır (1). Köken olarak kriptojenik sözcüğü, “crypt- (*kryptos*, gizli) ve -genic (*genic*, köken/origin) bileşenlerinden gelir ve “kökeni gizli / belirlenemeyen” anlamını taşır (2).

Klinik ve laboratuvar incelemeleri, gelişen moleküler genetik yöntemler ve ileri nörogörüntüleme tekniklerine rağmen bazı hastalarda kesin tanıya ulaşılamamakta, bu durum prognozun öngörülmesini ve hedefe yönelik tedavi planlamasını güçleştirmektedir. Özellikle çocukluk çağında sinir sisteminin gelişimsel özellikleri, fenotipik heterojenite ve nadir hastalıkların erken dönemde özgül bulgu vermemesi nedeniyle tanısal süreç erişkinlere kıyasla daha karmaşık olabilmektedir.

Nörolojik hastalıkların tanısında ayrıntılı öykü, klinik değerlendirme, laboratuvar incelemeleri, nörogörüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik çalışmalar temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Bununla birlikte, standart tanısal yöntemlerle etiyolojinin açıklanamadığı bazı olgularda beyin biyopsisi tanısal süreçte başvurulmuş ancak potansiyel olarak yüksek tanısal değere sahip bir yöntemdir (3). Özellikle inflamatuvar, vaskülitik, dejeneratif ve infiltratif süreçlerin ayırıcı tanısında histopatolojik değerlendirme önemli katkı sağlayabilmektedir.

Kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal değeri ve güvenilirliği erişkin hasta gruplarında çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş olmakla birlikte (4, 5), pediatrik yaş grubuna ait veriler sınırlıdır. Mevcut çalışmalar, uygun hasta seçimi ve radyolojik hedefleme ile beyin biyopsisinin tanısal sürece anlamlı katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak çocukluk çağında beyin biyopsisinin endikasyonları, tanısal verimi ve klinik yönetime etkisi halen net olarak tanımlanamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağında etiyolojisi açıklanamayan, kriptojenik nörolojik hastalıklar nedeniyle beyin biyopsisi uygulanan hastaların demografik,

kl nik ve radyolojik özelliklerini değerlendirmek; beyin biyopsisinin tanısal katkısını, histopatolojik tanı dağılımını ve klinik yönetim üzerindeki etkisini ortaya koymaktır. İkincil olarak, biyopsinin tanısal katkısını etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi, beyin biyopsisi ile ilişkili komplikasyonların sıklığının ve bu komplikasyonların gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir. Elde edilen bulguların, çocukluk çağında standart tanısal yöntemlerle tanı konulamayan nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin rolünün daha iyi anlaşılmasına ve uygun hasta seçimine yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Biyopsisi

Beyin biyopsisi; tümörler, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının tanısında kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. Klinik kullanımda farklı avantaj ve sınırlılıklara sahip çeşitli biyopsi teknikleri bulunmaktadır. Beyin biyopsileri, elde edilen doku miktarına göre insizyonel ve eksizyonel (6); uygulanan cerrahi tekniğe göre ise açık ve stereotaktik biyopsiler olarak sınıflandırılabilir (1). Bu sınıflamalar birbirinden bağımsız olup, her bir biyopsi işlemi hem doku miktarına hem de kullanılan tekniğe göre ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

2.1.1. Elde Edilen Doku Miktarına Göre Biyopsi Türleri

İnsizyonel biyopsi, lezyonun tamamı çıkarılmadan tanı amacıyla bir kısımdan doku örneği alınmasını ifade ederken; eksizyonel biyopsi, lezyonun tamamının çıkarılarak histopatolojik olarak incelenmesini ifade eder. Eksizyonel biyopsi, lezyonun morfolojisi, mimarisi ve cerrahi sınırlarının bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle tanısal açıdan daha kapsamlı bilgi sunar. Bununla birlikte, lezyonun boyutu, yerleşimi ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak her iki yaklaşım da uygun endikasyonlarda tercih edilmektedir (6).

2.1.2. Uygulanan Cerrahi Tekniğe Göre Biyopsi Türleri

Açık Beyin Biyopsisi

Açık beyin biyopsisi genellikle küçük bir kraniyotomi açılarak ya da genişletilmiş bir “*burr hole*” yoluyla alınır. Özellikle tümöral olmayan hastalıklarda, leptomeninks, korteks ve kortekse komşu beyaz cevheri birlikte içeren örnekleme imkanı tanınması nedeniyle açık biyopsi tanısal açıdan en yüksek verimi sağlayan yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Açık beyin biyopsisi işlemi, kesi ve kraniyotomi yerinin tam olarak belirlenmesi için nöronavigasyon sistemi kullanılarak yönlendirilir. Açık biyopsi, işlem sırasında oluşturulan kemik defektinin büyük olması nedeniyle stereotaktik biyopsiye göre daha invaziv bir yöntemdir; ancak beyin ve hastalıklı dokunun doğrudan görülmesini sağlar. Bu yöntem, biyopsi alınmak istenen bölgenin yüzeysel

olduğu, leptomeninks örnekleme yapılabacağı ya da kesin tanı için daha büyük doku örneğinin gerekli olduğu durumlarda tercih edilir. Ayrıca, stereotaktik tekniklerin uygulanmadığı durumlarda da açık biyopsi yöntemi alternatif olarak kullanılabilir. Açık biyopsi alma işlemi sırasında gerekirse tümör rezeksiyonu gibi cerrahi işlemler de yapılabilir. Kanama kontrolü açısından da açık beyin biyopsisi daha avantajlıdır ve doğrudan kanama alanı görülerek müdahale edilebilir (7).

Stereotaktik Beyin Biyopsisi

Stereotaktik beyin biyopsisinde, beyindeki hedef lezyonun yerini belirlemek ve bu lezyondan doku örneği almak amacıyla üç boyutlu bir koordinat sistemi kullanılır. Stereotaktik teknik, biyopsi, aspirasyon, ablasyon, enjeksiyon, stimülasyon, implantasyon ve radyocerrahi gibi işlemlerin hedeflenen bölgeye yüksek doğrulukla uygulanmasını sağlayan hassas bir cerrahi yaklaşımdır (8). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin entegrasyonu sayesinde, cerrahi işlem sırasında hedeflenen bölgeye minimum çevresel doku hasarı ile ulaşılması sağlanır. Stereotaktik biyopsiler; stereotaktik çerçeve, nöronavigasyon veya robotik yardımcı sistemler kullanılarak gerçekleştirilebilir (7).

2.2. Kriptojenik Nörolojik Hastalık

Kriptojenik nörolojik hastalıklar; etiyojisi bilinmeyen nörolojik hastalıklar ile altta yatan sistemik ve/veya nörolojik bir hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen, ancak mevcut klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile açıklanamayan nörolojik hastalıklar olarak tanımlanır (1).

Pediyatrik yaş grubunda kriptojenik nörolojik hastalıklar geniş ve heterojen bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır. Bu olgularda enfeksiyöz, inflamatuvar, demiyelinizan, vaskülitik, neoplastik, metabolik/nörodejeneratif ve genetik hastalıklar benzer klinik ve radyolojik bulgularla ortaya çıkabilmekte; bazı hastalarda ise kapsamlı incelemelere rağmen kesin etiyojisi belirlenmemektedir. Özellikle progresif nörolojik kötüleşme, açıklanamayan nörogörüntüleme bulguları veya tedaviye yanıtız klinik seyir varlığında ileri tanısal yöntemler ve seçilmiş olgularda beyin biyopsisi gündeme gelebilmektedir.

Kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin rolü, invaziv bir girişim olması nedeniyle halen tartışmalıdır. Beyin biyopsisi genellikle görüntüleme yöntemleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve elektroensefalografi gibi daha az invaziv yöntemlerin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda gündeme gelmektedir. Bununla birlikte, biyopsinin optimal zamanlaması ve hedef bölgesine ilişkin net öneriler bulunmamakta olup, literatürdeki veriler sınırlıdır (1).

2.3. Belirli Klinik Ön Tanılarla Başvuran Nörolojik Hastalıklarda Beyin Biyopsisi

Şüpheli neoplazik lezyonlarda beyin biyopsisinin tanısal değeri iyi tanımlanmış olup, tanı koyduruculuğunun %95'lere ulaşabildiği bildirilmektedir (9). Bunun dışında enfeksiyöz, inflamatuvar, vaskülitik ve nörodejeneratif süreçlerde de beyin biyopsisinin tanısal rolünü değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.

Özellikle immün yetmezlikli hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve tümörlerin farklı klinik ve radyolojik görünümle ortaya çıkabilmesi nedeniyle beyin biyopsisinin tanısal katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (10, 11). Bununla birlikte, bu hasta grubunda eş zamanlı birden fazla patolojinin bulunabilmesi ve hastalığın heterojen yapısı nedeniyle biyopsi sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (12). Primer santral sinir sistemi anjiti (PACNS) şüphesi olan hastalarda beyin biyopsisinin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, biyopsi ile olguların %36'sında PACNS tanısı doğrulanırken, %39'unda alternatif tanılar saptanmış, %25'inde ise tanı konulamamıştır. Farklı tedavi gerektiren alternatif tanıların yüksek oranda saptanabilmesi nedeniyle bu hasta grubunda beyin biyopsisinin temel tanısal yöntem olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.(13). Benzer şekilde, nörodejeneratif süreçlerde de standart incelemeler ile tanı konulamayan seçilmiş olgularda beyin biyopsisinin tanısal süreçte katkı sağlayabileceği bilinmektedir (14, 15). Bununla birlikte, bu hastalık gruplarında biyopsinin her zaman özgül tanı koydurucu olmadığı ve nonspesifik histopatolojik bulguların da sık görülebildiği bildirilmektedir (16). Nörodejeneratif süreçler nedeniyle beyin biyopsisi yapılan hastaların derlendiği bir çalışmada beyin biyopsisinin tanı koyduruculuk oranı %20 olarak bulunmuştur.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, beyin biyopsisinin farklı nörolojik hastalık gruplarında değişken tanısal değere sahip olduğu; özellikle tanısal belirsizliğin devam ettiği seçilmiş olgularda yararlı olabileceği anlaşılmaktadır.

2.4. Beyin Biyopsisinin Güvenlik Profili

Stereotaktik beyin biyopsisinin güvenlik profilinin değerlendirildiği geniş serili çalışmalarda, komplikasyon oranlarının genel olarak düşük olmakla birlikte göz ardı edilemeyecek düzeyde olduğu; morbidite oranlarının %3,9–%6,9, mortalite oranlarının ise %0,6–%1,3 arasında değiştiği bildirilmektedir (17-19). En sık komplikasyon intrakraniyal kanama olup, özellikle derin yerleşimli lezyonlardan alınan biyopsilerin daha yüksek komplikasyon riski taşıdığı gösterilmiştir (17, 18). Ayrıca cerrahi deneyimin ve intraoperatif örnek değerlendirmesinin, hem tanısal doğruluğun artırılması hem de prosedür güvenliğinin sağlanması açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (19). Açık beyin biyopsisi ise stereotaktik biyopsiye göre daha invaziv bir girişim olup enfeksiyon, intrakraniyal kanama ve nörolojik defisit açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bununla birlikte, doğrudan görerek uygulanabilmesi sayesinde kanama kontrolünün daha etkin sağlanabilmesi önemli bir avantaj olarak kabul edilmektedir (7).

Kriptojenik nörolojik hastalıklar özelinde beyin biyopsisinin güvenlik profili değerlendirildiğinde mortalite ve kalıcı nörolojik morbidite oranlarının düşük olduğu (%1,1 ve %0,6) bildirilmiştir. Bununla birlikte trombositopeni, hidrosefali ve küçük hedef lezyonlar gibi bazı klinik ve radyolojik özelliklerin komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Yoğun bakım ünitesinde izlenen ve mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda ise, beyin biyopsisinin uygulanabilir olmakla birlikte daha yüksek komplikasyon ve mortalite riski taşıdığı; buna karşın, biyopsi sonrası tedavi yaklaşımında değişiklik yapılan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu da vurgulanmıştır (21).

Bu bulgular, uygun hasta seçimi yapıldığında beyin biyopsisinin kriptojenik nörolojik hastalıklarda güvenli bir yöntem olabileceğini; ancak işlem riskinin hasta özellikleri, lezyon yapısı ve klinik durum ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle

yoğun bakım hastalarında biyopsi kararı dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi ile verilmelidir.

2.5. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkısı, Klinik Yönetime Etkisi ve Biyopsi ile İlişkili Komplikasyon Sıklığının Yıllar İçinde Değerlendirilmesi

1990'lı yıllardan günümüze kadar yapılan çalışmalarda, kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal katkısının; hasta grubuna, biyopsi endikasyonuna, lezyonun radyolojik özelliklerine ve kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (16, 22-32). Erken dönem çalışmalarda özellikle kronik menenjit, progresif nörolojik kötüleşme ve demans benzeri tablolar gibi heterojen klinik gruplarda biyopsinin tanısal katkısının sınırlı kalabildiği (16, 22, 23); buna karşın HIV ile ilişkili fokal beyin lezyonları, vaskülit şüphesi bulunan olgular ve hedeflenebilir kitle lezyonlarında daha yüksek tanısal verim sağlanabildiği gösterilmiştir (11, 13, 24). Ayrıca birçok çalışmada, biyopsinin yalnızca kesin tanı koydurmakla kalmayıp alternatif tanıların dışlanmasına, ön tanının yeniden şekillendirilmesine ve tedavi yaklaşımının yönlendirilmesine katkı sağlayabildiği vurgulanmıştır (13, 14, 24-29).

1990'lı yıllardan 2010'lu yılların başına dek yapılan çalışmalardaki heterojen sonuçların yanı sıra, nöroşirürji, patoloji, immünoloji ve mikrobiyoloji alanlarındaki gelişmelerin etkisiyle beyin biyopsisinin tanısal katkısının zaman içinde iyileştiği bildirilmektedir (1, 20, 29, 31-33). Özellikle 2016'dan sonraki dönemde metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS) tekniklerinin kullanıma girmesiyle, rutin mikrobiyolojik yöntemlerle saptanamayan etkenlerin belirlenebilmesi mümkün hale gelmiş ve bu tekniklerin kullanımının tanısal verimi artırabileceği öne sürülmüştür (1, 33). Bununla birlikte, biyopsinin tanısal başarısının tüm hasta gruplarında benzer olmadığı; özellikle hedeflenebilir, kontrast tutan veya fokal/multifokal lezyonlarda biyopsinin daha yüksek tanısal katkı sağlayabildiği bildirilmektedir (20, 26, 30, 32). Buna karşılık, diffüz tutulum gösteren, küçük veya nonspesifik lezyonlarda tanısal verimin daha düşük olabileceği belirtilmektedir (20, 26, 30). Ayrıca güncel çalışmalarda, biyopsinin

tanıya katkıdan daha yüksek oranda klinik yönetim ve tedavi kararlarını etkileyebildiği gösterilmiştir (20, 21, 29, 31).

Beyin biyopsisi ile ilişkili komplikasyon oranının genel olarak düşük olduğu bildirilmekle birlikte, intrakraniyal kanama en sık komplikasyon olarak öne çıkmaktadır. Zaman içerisinde stereotaktik teknikler, görüntüleme yöntemleri ve cerrahi deneyimdeki gelişmelere paralel olarak beyin biyopsisinin güvenlik profilinde iyileşme olduğu bildirilmekle birlikte, komplikasyon riskinin tamamen ortadan kalkmadığı ve özellikle derin yerleşimli lezyonlar, küçük hedef lezyonlar ve klinik durumu kritik olan hastalarda komplikasyon riskinin artabileceği belirtilmektedir (17-21, 30).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, erişkin hastalarda kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal katkısının heterojen olduğu; bazı hasta gruplarında sınırlı kalabilmekle birlikte, özellikle hedeflenebilir lezyon varlığında ve klinik belirsizliğin yüksek olduğu durumlarda tanısal sürecin aydınlatılması ve tedavi yaklaşımının şekillendirilmesinde önemli katkı sağlayabilen bir yöntem olduğu anlaşılmaktadır. Kriptojenik nörolojik hastalığı olan erişkinlerde beyin biyopsisinin tanısal katkı, klinik yönetime etki ve komplikasyonlarının değerlendirildiği çalışmalar Tablo 2.1’ de derlenmiştir.

Tablo 2.1. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkı, Klinik Yönetime Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirildiği Çalışmalar

Çalışma (Yazar, yıl)	Veri Dönemi	Biyopsi Endikasyonu	Biyopsi Sayısı	Tanısal Katkı	Klinik Yönetime Etki	Komplikasyon
Hulette ve ark., 1992	1980-1989	Atipik Demans	14	%50 kesin tanı, %36 spesifik olmayan bulgular	-	-
Anderson ve ark., 1995	1967-1990	Kronik menenjit	25	%20 kesin tanı, %68 spesifik olmayan bulgular	%8 tedavi değişikliği	-
Javedan ve ark., 1997	1990-1995	Nörodejeneratif hastalık	50 (48 hasta)	%20 kesin tanı %6 tanıyı destekleyici %66 spesifik olmayan bulgular	%8	%10 minör komplikasyon Mortalite yok
Alrawi ve ark., 1999	1989-1996	Primer SSS anjiti şüphesi	61	%36 primer SSS anjiti, %39 alternatif tanı	-	-
Hornef ve ark., 1999	1987-1996	HIV + serebral kitle	26	%96 kesin tanı, %81 tedavi edilebilir hastalık	%65	%8 majör komplikasyon (kanama)
Antinori ve ark., 2000	1988-1997	HIV ile ilişkili fokal lezyon	160	%87	%55,7 tedavi değişikliği	%7,5 minör morbidite %1,3 majör morbidite %3,1 mortalite
Warren ve ark., 2005	1989-2003	Demans	90	%57 kesin tanı, %37 spesifik olmayan bulgular	%11 tedavi değişikliği	%11 komplikasyon Mortalite yok
Pulhorn ve ark., 2008	1989-2004	Kriptojenik nörolojik hastalık	39 (28 açık, 11 stereotaktik)	Açık → %46 Stereotaktik → %64 tanıya katkı	Açık → %32 Stereotaktik → %36	Açık → %7 geçici komplikasyon Stereotaktik → %0 komplikasyon
Burns ve ark., 2009	1988- 2000	Kriptojenik nörolojik hastalık ^a	42	%29 kesin tanı	%12 tedavi değişikliği, %26 klinik yaklaşıma katkı	%7 minör komplikasyon Kalıcı nörolojik defisit yok Mortalite yok

Tablo 2.1. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Erişkin Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkı, Klinik Yönetime Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirildiği Çalışmalar (Devam)

Çalışma (Yazar, yıl)	Veri Dönemi	Biyopsi Endikasyonu	Biyopsi Sayısı	Tanısal Katkı	Klinik Yönetime Etki	Komplikasyon
Wong ve ark., 2010	1993-2007	Kriptojenik nörolojik hastalık	64	%53 kesin tanı, %33 spesifik olmayan bulgular	%31 tedavi değişikliği	%7,8
Schuetz ve ark., 2010	1999-2008	Akut/ Subakut progresif nörodegeneratif hastalık ^b	51	%35	%8 tedavi değişikliği, %4 hastalık seyrine etki	%4 kanama
Rice ve ark., 2011	2003-2008	Kriptojenik nörolojik hastalık	56 (52 hasta)	%45 kesin tanı %20 tanıyı destekleyici	%63 tedavi değişikliği	Kalıcı nörolojik defisit yok Mortalite yok
Noronha ve ark., 2019	2004-2015	Kriptojenik nörolojik hastalık	62	%68 kesin tanı %52 alternatif tanı	%78 tedavi değişikliği	%5 (nöbet, cerrahi alanda abse)
Mathon ve ark., 2020	2008-2018	Kriptojenik nörolojik hastalık	178	%71,3 kesin tanı %83,1 tanıya katkı	%75,3 tedavi değişikliği	%2,2 geçici nörolojik morbidite %0,6 kalıcı nörolojik morbidite %1,1 mortalite
Pasternak ve ark., 2021	2012-2018	Yeni tanı almış beyin lezyonu	311	%86,2 tanısal	-	%6,8 (yeni nörolojik defisit, semptomatik İKK, işlem ile ilişkili mortalite)
Santos ve ark., 2022	2009-2019	Nörolojik hastalık ^c	64	%71,9 kesin tanı	%87,5 klinik yaklaşıma katkı %57,8 tedavi değişikliği	%6,6 komplikasyon Mortalite yok
Mathon ve ark., 2022	2008-2020	Kriptojenik nörolojik hastalık	234 ^d	%62,1 kesin tanı, %75,9 tanıya katkı	%62,1 tedavi değişikliği	%24,1 hafif komplikasyon %3,4 orta komplikasyon YBU ^e de izlenen hastalarda %6,9 mortalite
Kizaki ve ark., 2024	2011-2024	Kriptojenik nörolojik hastalık	26	%53,8 kesin tanı	-	%3,8 kanama Kalıcı nörolojik defisit yok Mortalite yok

^a immünsüpres/ neoplazi şüphesi olanlar dışlanmış, ^b kitle lezyonu olanlar, HIV + hastalar ve <20 yaş hastalar dışlanmış, ^c neoplazik nörolojik hastalıklar dışlanmış, ^d 234 hastanın 29'u biyopsi alındığı sırada yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar,

Kısaltmalar: HIV; İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus), İKK; intrakraniyal kanama, YBU; yoğun bakım ünitesi

2.6. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Pediatrik Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkısı, Klinik Yönetime Etkisi ve Biyopsi ile İlişkili Komplikasyon Sıklığının Yıllar İçinde Değerlendirilmesi

Pediatric yaş grubunda beyin biyopsisi sıklıkla nöbet, ensefalopati veya progresif nörolojik kötüleşme ile seyreden; serolojik incelemeler, BOS analizi, ileri nörogörüntüleme yöntemleri ve genetik değerlendirmelere rağmen tanısal netlik sağlanamayan olgularda gündeme gelmektedir. Özellikle ampirik tedavilere rağmen klinik kötüleşmenin devam ettiği durumlarda, biyopsi tanısal sürecin önemli bir parçası olarak değerlendirilmektedir (34).

Pediatric hastalarda beyin biyopsisinin tanısal katkısı ve klinik yönetime etkisinin zaman içerisinde belirgin değişim gösterdiği bildirilmektedir. Erken dönem çalışmalarda biyopsinin tanısal veriminin sınırlı olduğu ve birçok olguda spesifik olmayan histopatolojik bulgular elde edildiği görülürken (35-37), sonraki yıllarda nörogörüntüleme, histopatoloji, genetik ve moleküler mikrobiyoloji alanlarındaki gelişmeler ile birlikte tanısal başarının arttığı gösterilmiştir (4, 34, 38, 39). Özellikle histopatolojik incelemeye ek olarak genetik analizler ve mNGS gibi ileri moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla, rutin yöntemlerle saptanamayan enfeksiyöz, inflamatuvar ve immün aracılı süreçlerin tanımlanabilmesi mümkün hale gelmiştir (38, 39). Ayrıca güncel çalışmalarda beyin biyopsisinin yalnızca tanı koydurucu değil, aynı zamanda klinik yönetimi ve tedavi yaklaşımını yönlendiren önemli bir araç olduğu vurgulanmaktadır (4, 38, 39).

Komplikasyon oranlarının genel olarak düşük olduğu bildirilmekle birlikte, en sık komplikasyonların nöbet, kanama ve geçici nörolojik defisitler olduğu belirtilmektedir (4, 35, 37). Özellikle immün yetmezlikli, kemik iliği süpresyonu olan veya klinik durumu ağır hastalarda komplikasyon riskinin artabileceği vurgulanmaktadır (38, 39). Zaman içerisinde cerrahi teknikler ve perioperatif bakım süreçlerindeki gelişmelere paralel olarak, beyin biyopsisinin güvenlik profilinde iyileşme olduğu bildirilmektedir (4, 34, 38).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, pediatric kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal etkinliği ve klinik yönetime katkısının zaman içinde belirgin şekilde arttığı; buna paralel olarak işlem güvenliğinin de iyileştiği görülmektedir.

Özellikle uygun hasta seçimi, hedeflenmiş biyopsi teknikleri ve ileri moleküler tanı yöntemlerinin kullanıma girmesiyle birlikte, beyin biyopsisinin çocuk hastalarda daha etkin ve güvenilir bir tanısal araç haline geldiği anlaşılmaktadır.

Tablo 2.2. Kriptojenik Nörolojik Hastalığı Olan Pediatrik Hastalarda Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkı, Klinik Yönetime Etki ve Komplikasyonlarının Değerlendirildiği Çalışmalar

Çalışma (Yazar, yıl)	Veri Dönemi	Biyopsi Endikasyonu	Biyopsi Sayısı	Tanısal Katkı	Klinik Yönetime Etki	Komplikasyon
Boltshauser ve Wilson, 1976	1968-1974	Nörodejeneratif hastalık	45	%13 spesifik tanı %43 spesifik olmayan bulgular	-	%8,9 (4/45) (Nöbet, hemiparezi)
Macgregor ve ark., 1978	1964-1976	Nörodejeneratif hastalık	64	%39 tanısal	-	Erken dönem komplikasyon ^c
Kaufman ve Catalano, 1979	1960-1972	Kriptojenik nörolojik hastalık ^a	46	%37 tanısal %48 spesifik olmayan bulgular	-	%13 toplam morbidite ve mortalite 1/46 mortalite
Venkateswaran ve ark., 2008	1988-2003	Kriptojenik nörolojik hastalık	66	%48,5 tanısal	%39,4	%10,6 (7/66) mortalite yok
Horsfall ve ark., 2020	1997-2017	Kriptojenik nörolojik hastalık	49 (47 hasta)	%69,4 tanıya katkı	%77,6 tedavi değişikliği	%2 (1/49)
Maimaris ve ark., 2025	2010-2022	Kriptojenik nörolojik hastalık ^b	14	%79 tanıya katkı	%71 tedavi değişikliği	Yönetilebilir komplikasyon mortalite yok

^aProgresif demans veya ileri derecede mental retardasyon ile ilişkili kronik bilateral serebral bulgular ile genellikle meningoensefalit bulgularının eşlik ettiği akut unilateral serebral tutulumu olan hastalar dahil edilmiştir, hem pediatrik hem erişkin popülasyondan hastalar mevcuttur. ^bPrimer immün yetmezlik tanısı olup açıklanamayan nörolojik bulguları olan pediatrik hastalar dahil edilmiştir. ^cKomplikasyon gelişen hasta sayısı belirtilmemiş, erken dönem komplikasyonlar bilateral subdural hematoma, status epilepticus, sol taraflı fokal nöbet, sol elde geçici güçsüzlük ve sağ skalp ile yüzde selülit ile birlikte subgaleal sıvı koleksiyonu olarak belirtilmiş ve kalıcı komplikasyon gelişmediği bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki Çocuk Nöroloji Bilim Dalı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, Şubat 2025-Nisan 2026 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, 01.01.2000-01.12.2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında beyin biyopsi incelemesi yapılan, 0-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi.

Elektronik arşiv sistemine geçilmeden önceki dönemi kapsayan 01.01.200-01.01.2014 tarihleri arasında beyin biyopsisi yapılan olgulara ait patoloji raporları ve hasta dosyaları arşiv kayıtları üzerine dönük olarak incelendi. Elektronik arşiv sistemi (Nucleus) kullanımına geçilen 2014 yılı sonrasında ise, 300125 (beyin biyopsisi), 300124 (beyin ve meninks tümör rezeksiyonu), 300213 (beyin ve meninks, tümör rezeksiyonu dışı girişimler) ve 110215 (stereotaksik beyin biyopsisi) hizmet kodları kullanılarak kaydedilen olgulara ait patoloji raporları ve hasta dosyaları elektronik kayıt sistemi üzerinden tarandı.

Yapılan incelemeler sonucunda, 01.01.2000- 01.12.2024 tarihleri arasında, kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle beyin biyopsisi uygulanan 0-18 yaş aralığındaki 41 hasta ve bu hastalara ait toplam 45 beyin biyopsisi çalışmaya dahil edildi. Çalışmada analizlerin bir kısmı hasta bazında, bir kısmı ise biyopsi bazında gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilmiş olmak
2. Kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle tanısal amaçla beyin biyopsisi uygulanmış olmak
3. Kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle izlenen hastalarda, dekompresif cerrahi veya ventriküloperitoneal şant gibi nöroşirürjik girişimler sırasında eş zamanlı beyin biyopsisi alınmış olmak

4. Beyin biyopsisinin uygulandığı sırada 0-18 yaş aralığında olmak
5. Beyin biyopsisine ait histopatolojik incelemenin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiş olması

3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilmemiş hastalar
2. Beyin biyopsisine ait histopatolojik incelemesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmamış hastalar
3. İntrakraniyal olmayan (kemik veya skalp kaynaklı) lezyonlara ait patolojik değerlendirmeler
4. Klinik ön tanı ile histopatolojik tanının uyumlu olduğu ve tanısal belirsizlik bulunmayan aşağıdaki durumlar nedeniyle opere edilen hastalar:
 - neoplazik hastalıklar,
 - enfeksiyöz hastalıklar (abse, meningoensefalit, serebrit, kist hidatik vb.),
 - konjenital veya vasküler malformasyonlar,
 - benign kistik lezyonlar,
 - intrakraniyal kanama,
 - hidrosefali ve şant cerrahileri,
 - epilepsi cerrahisi uygulanan hastalar
5. Klinik veya patolojik verilerine yeterli düzeyde ulaşamayan hastalar

3.4. Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Veri toplama formu araştırmacılar tarafından oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, klinik başvuru özellikleri, radyolojik bulguları, genetik inceleme sonuçları ve histopatolojik değerlendirmelerine ait veriler geriye dönük olarak hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemi üzerinden incelendi.

Demografik veriler kapsamında hastaların doğum tarihi ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Hastaların Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından ilk değerlendirilme tarihi, değerlendirilme yaşı ve semptom başlangıç yaşı belirlendi. Birden fazla kez beyin

biyopsisi uygulanan hastalarda, ilk biyopsi öncesindeki başvuru ve değerlendirme bilgileri esas alındı.

Başvuru sırasındaki klinik semptom ve bulgular; fokal nörolojik defisit, ataksi veya yürüme bozukluğu, ensefalopati, kognitif gerileme veya kazanılmış gelişim basamaklarında kayıp, nöropsikiyatrik semptomlar, nöbet, baş ağrısı, kafa içi basınç artışı (KİBA) bulguları ve ateş varlığı açısından değerlendirildi. Birden fazla biyopsi uygulanan olgularda, her biyopsi ilgili klinik süreç içerisinde ayrı ayrı ele alındı ve biyopsi kararına yol açan yeni semptom ve bulgular ayrıca kaydedildi.

Hastaların eşlik eden hastalıkları ve komorbid durumları değerlendirildi. Ayrıca mevcut olan veya izlem sürecinde gerçekleştirilen genetik incelemeler kaydedilerek, saptanan genetik bulguların klinik tablo ile ilişkisi değerlendirildi.

Beyin MRG bulguları biyopsi bazında değerlendirildi. Her biyopsi için, işlem öncesinde elde edilen ve erişilebilen tüm beyin MRG incelemeleri gözden geçirildi. Lezyon sayısına göre sınıflandırılmayan, yalnızca nonspesifik yapısal değişiklikler (serebral atrofi, ventriküler genişleme vb.) içeren veya normal MRG bulguları saptanan olgularda; odaklanabilir ya da yer kaplayıcı bir lezyon bulunmaması nedeniyle lezyon paterni, lokalizasyonu ve baskın kompartman değerlendirmesi yapılamadı. Bu olgular analizlerde “diğer” kategorisi altında değerlendirildi.

MRG bulguları; lezyon paterni (fokal, multifokal, yaygın), lezyon lokalizasyonu (sağ hemisfer, sol hemisfer, bilateral), baskın tutulum gösteren kompartman (beyaz cevher, gri cevher, beyaz ve gri cevher birlikteliği, leptomeningeal bölge) ve eşlik eden radyolojik özellikler açısından incelendi. Eşlik eden radyolojik özellikler kapsamında kontrast tutulumu, difüzyon kısıtlılığı, leptomeningeal tutulum, hemoraji, vazojenik ödem, hidrocefali, kitle etkisi, orta hat kayması, serebral atrofi ve serebellar atrofi varlığı değerlendirildi.

Biyopsi öncesindeki ön tanı; neoplazik süreçler, demiyelinizan hastalıklar, enfeksiyöz süreçler, immün aracılı ensefalitler, vaskülitik süreçler, immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar ile metabolik/nörodejeneratif hastalıklar şeklinde kategorize edildi. Hastalarda birden fazla ön tanı kategorisi bulunabilmesine izin verildi.

Biyopsi öncesinde uygulanan tedaviler değerlendirildi. Hastanın düşünülen ön tanısı doğrultusunda herhangi bir tedavi almış olması “hastalığa yönelik tedavi varlığı” olarak kabul edildi. Bu kapsamda steroid tedavisi, immünmodülatör dozda intravenöz immünoglobulin (IVIG), diğer immünsupresif veya immünmodülatör tedaviler ile enfeksiyona yönelik tedaviler (antibiyotik, antiviral, antifungal, antitüberküloz tedaviler) kaydedildi. Steroid tedavisi alan hastalarda son steroid uygulaması ile biyopsi arasındaki süre ayrıca değerlendirildi.

Beyin biyopsisine ilişkin olarak biyopsi tarihi, biyopsi sırasındaki yaş, semptom başlangıcı ile biyopsi arasında geçen süre, biyopsinin gerçekleştirildiği merkez ve biyopsi öncesinde hastanın izlendiği birim kaydedildi. Çocuk acil serviste izlenirken biyopsi sürecine alınan hastalar yoğun bakım ünitesi kategorisinde değerlendirildi.

Uygulanan cerrahi girişimler; tanısal biyopsi, terapötik rezeksiyon sırasında alınan biyopsi ve BOS drenajına yönelik girişimler sırasında alınan biyopsiler olarak sınıflandırıldı. Biyopsi alınan anatomik bölge frontal, parietal, temporal, oksipital, frontoparietal, temporoparietal, posterior fossa ve derin yerleşimli/intraventriküler bölge olarak kaydedildi. Ayrıca biyopsi tipi (insizyonel/eksizyonel) ve biyopsi tekniği (açık/stereotaktik) değerlendirildi.

Son tanı; biyopsi sonucundan bağımsız olarak hastaların klinik, radyolojik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucunda izlem sürecinde ulaşılan kesin tanı olarak kabul edildi. Son tanı, biyopsi öncesi ön tanımlarla uyumlu şekilde kategorize edildi.

Biyopsinin, biyopsi öncesinde düşünülen ön tanılardan farklı bir tanıya yönlendirmesi “tanı değişikliğine yol açma” olarak değerlendirildi. Biyopsinin düşünülen ön tanıyı doğrulayarak veya tanı değişikliğine yol açarak farklı bir tanı koydurması veya belirli bir tanı grubuna yönlendirmesi “tanıya katkı” olarak tanımlandı.

Biyopsi sonucunun mevcut tedavilerin sürdürülmesi, değiştirilmesi veya belirli tanıların dışlanması yoluyla klinik yaklaşımı etkilemesi “biyopsinin klinik yönetime etkisi” olarak tanımlandı.

Biyopsi ile ilişkili komplikasyonlar ayrıca değerlendirildi. Komplikasyonlar; klinik bulguya veya transfüzyon gereksinimine yol açan kanama, geçici nörolojik defisit, kalıcı nörolojik defisit ve ölüm açısından incelendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı.

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum–maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulundan 28.01.2025 tarih ve SBA 25/030 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

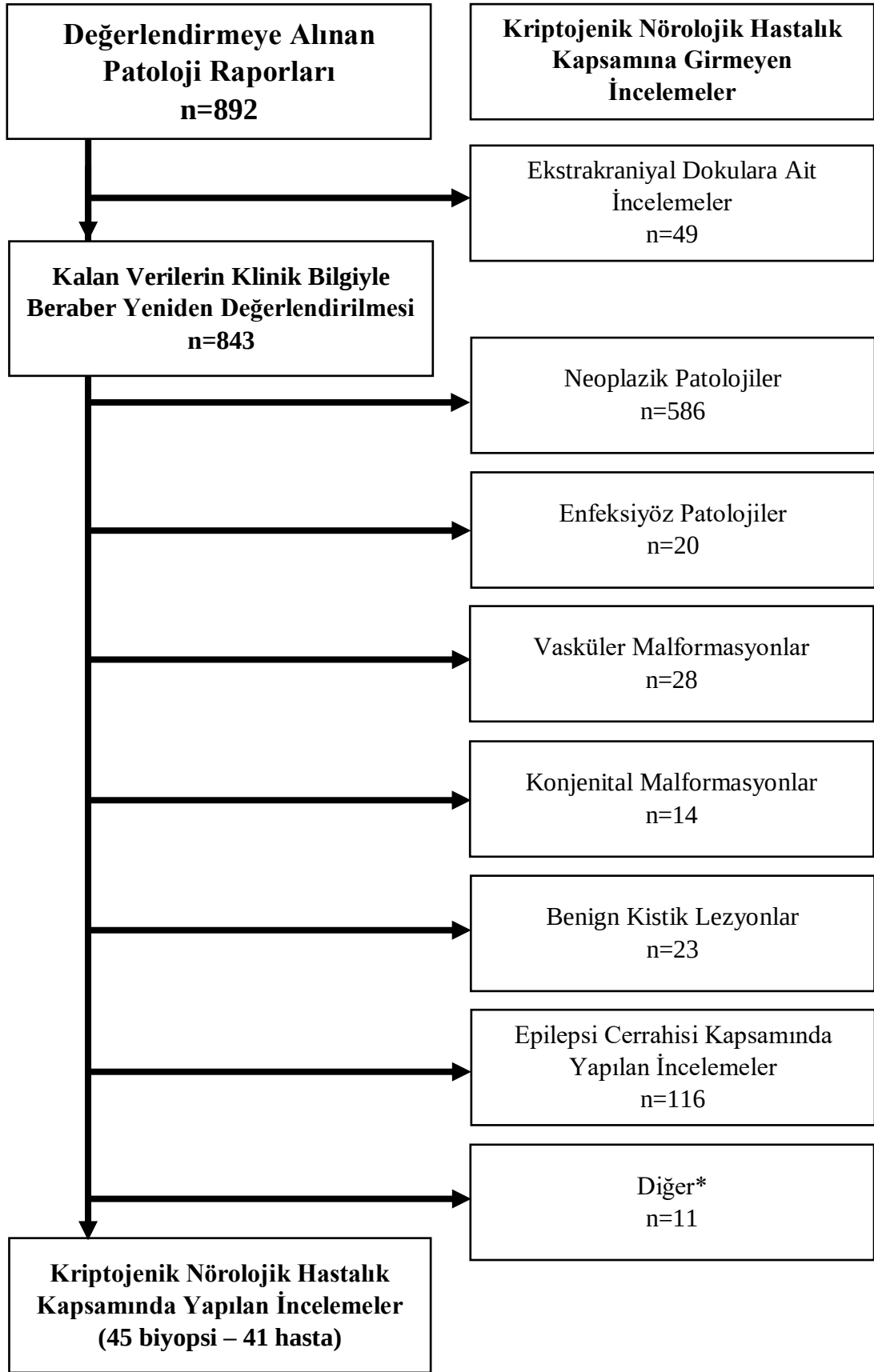
4.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Bu çalışma kapsamında, 01.01.2000–01.12.2024 tarihleri arasında, 18 yaş altında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında beyin dokusu incelemesi yapılan hastalara ait patoloji raporları geriye dönük olarak değerlendirildi. Elektronik arşiv sistemine (Nucleus) geçildikten sonraki döneme ait 348 ve elektronik arşiv sistemine geçilmeden önceki döneme ait 544 olmak üzere toplam 892 patoloji raporu incelendi.

İnceleme sürecinde, kemik veya skalp kaynaklı ekstrakraniyal lezyonlara ait olduğu belirlenen 49 olgu çalışma dışında bırakıldı ve kalan 843 olguya ait patoloji raporları ve hasta dosyaları ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Klinik ön tanı ile histopatolojik tanının uyumlu olduğu neoplazik hastalıklar nedeniyle biyopsi veya eksizyonel cerrahi uygulanan olgular (n=586), enfeksiyöz hastalıklar (abse, meningoensefalit, serebrit, kist hidatik vb.) nedeniyle tedavi edici girişim uygulanan olgular (n=20), intrakraniyal konjenital malformasyon (ensefalosel/hamartom, n=14), vasküler malformasyon (arteriovenöz malformasyon, kavernom, hemanjiom, lenfanjiom; n=28) veya benign kistik lezyonlar (epidermoid kist, dermoid kist, araknoid kist; n=23) nedeniyle opere edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca intrakraniyal kanama, hidrosefali veya şant cerrahisi kapsamında opere edilen olgular (n=11) ile epilepsi cerrahisi uygulanan olgular (n=116) analizlere dahil edilmedi.

Arşiv taramaları sonucunda, 0–18 yaş aralığında kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle beyin biyopsisi uygulanmış 41 hasta ve bu hastalara ait toplam 45 beyin biyopsisi çalışmaya dahil edildi (Şekil 4.1.). Çalışmaya dahil edilen hastaların 38'ine bir kez, ikisine iki kez ve birine üç kez beyin biyopsisi uygulandığı görüldü.



Şekil 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Belirlenme Sürecinin Akış Şeması

*intrakraniyal kanama/hidrosetali/şant cerrahisi kapsamında opere edilen olgular

4.2. Demografik Özellikler

Demografik veriler hasta bazında değerlendirildi ve analizler 41 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Hastaların %39,0'ının (n=16) kız, %61,0'ının (n=25) erkek olduğu görüldü.

Başvuru yaşı ve başvuru yakınmasının başlangıç yaşı değerlendirilirken, tekrarlayan biyopsisi bulunan hastalarda ilk biyopsi öncesindeki başvuru verileri esas alındı. Hastaların başvuru yaşı ortalaması 9,6 yıl (0,5-17,1), başvuru yakınmasının başlangıç yaşı ortalaması ise 8,85 yıl (0,51-17,02) olarak saptandı. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

Cinsiyet	n (%)
Toplam	41 (100)
Erkek	25 (61,0)
Kız	16 (39,0)
Yaş Verileri	Ortalama (Min- Maks)
Başvuru Yaşı (Yıl)	9,6 (0,5-17,1)
Başvuru Yakınmasının Başlama Yaşı (Yıl):	8,85 (0,51-17,02)

4.3. Eşlik Eden Hastalıklar ve Genetik Özellikler

Eşlik eden hastalıklar ve genetik özellikler hasta bazında değerlendirildi ve analizler 41 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların %85,4'ünde (n=35) başvuru sırasında bilinen ek hastalık veya komorbid durum bulunmazken, %14,6'sında (n=6) eşlik eden hastalık mevcuttu.

Eşlik eden hastalık saptanan olgular arasında *NBAS* (Neuroblastoma Amplified Sequence) gen defekti nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hasta, kemik iliği transplantasyonu uygulanmış ağır kombine immün yetmezlik olgusu (T-B+NK-), CD59 eksikliği ve epilepsi, overde kazeifiye granüloamatöz inflamasyon, Fanconi aplastik anemisi ve epilepsi tanıları bulunan hastalar yer almaktaydı.

Genetik incelemeler değerlendirildiğinde, hastaların %29,3'üne (n=12) genetik incelemeler yapıldığı, geri kalan hastalara herhangi bir genetik inceleme yapılmadığı görüldü. Genetik inceleme yapılan hastaların %53,8'inde (n=7) genetik inceleme sonucunun klinik tabloyu açıkladığı veya klinikle ilişkili olduğu, %46,2'sinde (n=6)

ise genetik inceleme yapılmasına rağmen sonuçların normal olduğu veya klinik tablo ile ilişkisiz bulunduğu saptandı.

Genetik inceleme sonucunun klinik tablo ile ilişkili olduğu olgular değerlendirildiğinde; SSS tutulumu olan hemofagositik lenfoblastik lenfoma (HLH) tanısı alan üç hastada, biyopsi sonrasında yapılan incelemelerde *PRF1* (perforin 1) gen mutasyonu saptandığı; biyopside demiyelinizasyon bulguları gözlenen ve tümefaktif demiyelinizan lezyon ile izlenen hastada ise tüm genom dizilemesi (WGS) ile *FBP2* geninde mutasyon saptandığı görüldü. Biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı ancak genetik incelemenin tanısal katkı sunduğu üç olguda ise sırasıyla Coronin-1A defekti, *NAXE* (NAD(P)HX epimerase) gen mutasyonu ve *TNFAIP3* (tumor necrosis factor alpha-induced protein 3) geninde homozigot mutasyon saptandı.

Olguların eşlik eden hastalık ve genetik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Eşlik Eden Hastalıklar ve Genetik Özellikler

	n (%)
Başvuru Sırasında Bilinen Hastalıklar / Eşlik Eden Komorbiditeler	
Var	6 (14,6)
Yok	35 (85,4)
Genetik İnceleme	
Var ve Kliniği Açıkıyor / Klinikle İlişkili	7 (17,1)
Var Ancak Sonuç Normal / Klinikle İlişkisiz	6 (14,6)
Yok	28 (68,3)

4.4. Başvuru Yakınma ve Bulgularının Değerlendirilmesi

Başvuru yakınma ve bulguları biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Her biyopsi için, ilgili biyopsi öncesinde Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı değerlendirmesinde mevcut olan yakınma ve bulgular dikkate alındı. Tekrarlayan biyopsi uygulanan hastalarda ise her biyopsi öncesindeki klinik değerlendirme bulguları baz alındı.

Biyopsi öncesindeki klinik bulgular değerlendirildiğinde, en sık saptanan semptomun nöbet olduğu görüldü (%51,1; n=23). Bunu fokal nörolojik defisit (%44,4; n=20) ve

KİBA bulguları (%35,6; n=16) izledi. Ataksi/yürüme bozukluğu ile ensefalopati benzer sıklıkta olup her iki bulgu da biyopsilerin %22,2'sinde (n=10) mevcuttu. Kognitif kayıp veya kazanılmış gelişim basamaklarında gerileme %24,4 (n=11) oranında saptanırken, nöropsikiyatrik semptomlar %8,9 (n=4) oranında gözlemlendi. Nöbet alt tipleri değerlendirildiğinde, jeneralize nöbetlerin %65,2 (n=15), fokal nöbetlerin ise %34,8 (n=8) oranında olduğu görüldü. KİBA bulgularının eşlik etmediği baş ağrısı %13,3 (n=6), ateş ise %17,8 (n=8) oranında saptandı. Hastaların başvuru yakınmaları Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Başvuru Yakınmaları

	n (%)
Fokal Nörolojik Defisit	20 (44,4)
Ataksi/ Yürüme Bozukluğu	10 (22,2)
Ensefalopati (Bilinç Değişikliği, Uykuya Meyil)	10 (22,2)
Kognitif Kayıp/ Kazanılan Gelişim Basamaklarında Kayıp	11(24,4)
Nöropsikiyatrik Semptomlar	4 (8,9)
Nöbet	23 (51,1)
Fokal Nöbet	8 (34,8)
Jeneralize Nöbet	15 (65,2)
Baş Ağrısı (KİBA eşlik etmeyen)	6 (13,3)
KİBA Bulguları	16 (35,6)
Ateş	8 (17,8)

Kısaltmalar: KİBA, Kafa içi basınç artışı.

4.5. Radyolojik İncelemelerin Değerlendirilmesi

Radyolojik analizler biyopsi bazında gerçekleştirildi. Görüntüleme verisine ulaşamayan bir biyopsi dışlandı ve değerlendirmeler toplam 44 biyopsi üzerinden yapıldı. Her biyopsi için, biyopsi öncesindeki süreçte elde edilen tüm beyin MRG incelemeleri değerlendirildi.

Lezyon sayısına göre sınıflandırılmayan, yalnızca nonspesifik yapısal değişiklikler içeren veya normal MRG bulguları saptanan olgularda; odaklanabilir ya da yer kaplayıcı lezyon bulunmaması nedeniyle lezyon paterni, lokalizasyonu ve baskın

kompartman değerlendirmesi yapılamadı. Bu olgular analizlerde “diğer” kategorisi altında değerlendirildi (Tablo 4.4).

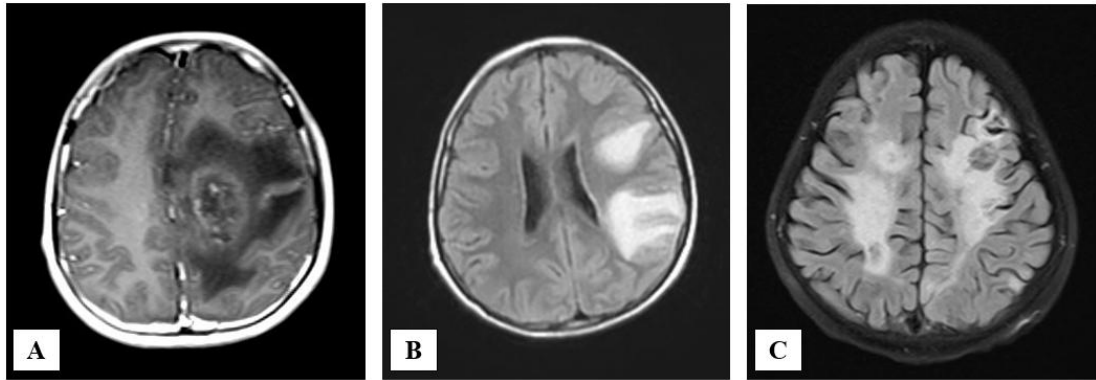
Lezyon paterni açısından değerlendirildiğinde, yaygın tutulumun (%38,6; n=17) en sık görülen patern olduğu saptandı. Multifokal tutulum %34,1 (n=15), fokal tutulum ise %15,9 (n=7) oranında izlendi. (Şekil 4.2)

Lezyon lokalizasyonu incelendiğinde, en sık bilateral tutulum görüldü (%70,5; n=31). Bunu sol hemisfer (%13,6; n=6) ve sağ hemisfer (%4,5; n=2) yerleşimli lezyonlar izledi.

Tutulan baskın kompartman değerlendirildiğinde, en sık gri ve beyaz cevherin birlikte tutulduğu görüldü (%45,5; n=20). Beyaz cevher ağırlıklı tutulum %29,5 (n=13), leptomeningeal tutulum %11,4 (n=5) ve gri cevher ağırlıklı tutulum %2,3 (n=1) oranında saptandı.

MRG’de eşlik eden radyolojik özellikler değerlendirildiğinde, kontrast tutulumu en sık saptanan bulgu olup biyopsilerin %68,2’sinde (n=30) mevcuttu. Vazojenik ödem %54,5 (n=24), kitle etkisi %50 (n=22), difüzyon kısıtlılığı ise %34,1 (n=15) oranında görüldü. Leptomeningeal tutulum %29,5 (n=13) oranında saptandı.

Diğer eşlik eden radyolojik bulgular incelendiğinde, hemoraji, hidrosefali ve orta hat kaymasının her biri %15,9 (n=7) oranında gözlemlendi. Serebral atrofi %27,3 (n=12), serebellar atrofi ise %15,9 (n=7) oranında saptandı. (Tablo 4.4.)



Şekil 4.2. Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemelerinde Lezyon Paterni Örnekleri (A) Fokal lezyon paterni, (B) Multifokal lezyon paterni, (C) Yaygın tutulum paterni.

Tablo 4.4. Biyopsiden Önceki Beyin MRG Bulguları

Beyin MRG Bulguları	n (%)
MRG'deki Lezyon Paterni	
Fokal (1 Lezyon)	7 (15,9)
Multifokal (2-3 Lezyon)	15 (34,1)
Yaygın (>3 Lezyon)	17 (38,6)
Diğer ^a	5 (11,4)
MRG'deki Lezyon Dağılımı / Lokalizasyonu	
Sağ	2 (4,5)
Sol	6 (13,6)
Bilateral	31 (70,5)
Diğer ^a	5 (11,4)
MRG'de Tutulan Baskın Kompartman	
Beyaz Cevher Ağırlıklı	13 (29,5)
Gri Cevher Ağırlıklı	1 (2,2)
Gri ve Beyaz Cevher Birlikte	20 (45,5)
Leptomeningeal Ağırlıklı	5 (11,4)
Diğer ^a	5 (11,4)
MRG'deki Diğer Özellikler	
Kontrast Tutulumu	30 (68,2)
Difüzyon Kısıtlılığ	15 (34,1)
Leptomeningeal Tutulum	13 (29,5)
Hemoraji	7 (15,9)
Vazojenik Ödem	24 (54,5)
Hidrosefali	7 (15,9)
Kitle Etkisi	22 (50,0)
Orta Hat Kayması	7 (15,9)
Serebral Atrofi	12 (27,3)
Serebellar Atrofi	7 (15,9)

Kısaltmalar: MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

^a Spesifik olmayan/diffüz yapısal değişiklikler (atrofi, ventriküler genişleme, dejeneratif değişiklikler vb.)

4.6. Ön Tanıların Değerlendirilmesi

Biyopsi öncesindeki ön tanıların biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi.

Biyopsi öncesinde düşünülen ön tanıların incelendiğinde, en sık enfeksiyöz süreçlerin yer aldığı görüldü (%55,6; n=25). Bunu sırasıyla neoplazik süreçler (%48,9; n=22), demiyelinizan hastalıklar (%26,7; n=12), metabolik/nörodejeneratif hastalıklar (%24,4; n=11), vaskülitik süreçler (%17,8; n=8), immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar (%11,1; n=5) ve immün aracılı ensefalitler (%8,9; n=4) izledi.

Aynı biyopsi için birden fazla ön tanı kategorisi eş zamanlı olarak değerlendirilebildi. Yalnızca 12 biyopside tek bir ön tanı kategorisi üzerinden ilerlenmiş olduğu görüldü. Bu biyopsilerin büyük çoğunluğunu metabolik/nörodejeneratif hastalık ön tanısı bulunan olgular oluştururken (n=7), daha az sayıda biyopside enfeksiyöz süreçler (n=2), neoplazik süreçler (n=1), demiyelinizan hastalıklar (n=1) ve immün aracılı ensefalitler (n=1) tek ön tanı kategorisi olarak yer almaktaydı.

Olguların biyopsiden önceki ön tanı dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ön Tanı Dağılımı

Ön Tanılar	n (%)
Neoplazik Süreçler	22 (48,9)
Demiyelinizan Hastalıklar	12 (26,7)
Enfeksiyöz Süreçler	25 (55,6)
İmmün Aracılı Ensefalit	4 (8,9)
Vaskülitik Süreçler	8 (17,8)
İmmün Yetmezlik / İmmün Disregülasyon Zemininde Gelişen Hastalıklar	5 (11,1)
Metabolik / Nörodejeneratif Hastalıklar	11 (24,4)

4.7. Biyopsiden Önce Verilen Tedavilerin Değerlendirilmesi

Biyopsi öncesi tedavi özellikleri biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi.

Biyopsi öncesinde hastalığa yönelik tedavi durumu incelendiğinde, biyopsilerin %80,0'ında (n=36) en az bir tedavi uygulandığı, %20,0'sinde (n=9) ise herhangi bir tedavi verilmediği görüldü. Birden fazla ön tanı kategorisi bulunan olgularda birden fazla tedavi yaklaşımının uygulandığı dikkati çekti.

Steroid kullanımı değerlendirildiğinde, biyopsilerin %57,8'inde (n=26) biyopsi öncesinde steroid kullanımı bulunduğu, %35,6'sında (n=16) steroid kullanılmadığı saptandı. Üç biyopside (%6,7) steroid kullanım durumuna ilişkin veriye ulaşılamadı.

Son steroid kullanımı ile biyopsi zamanı arasındaki süre değerlendirildiğinde, biyopsilerin %35,6'sında (n=16) biyopsiden önceki 7 gün içinde steroid kullanımı olduğu görüldü. Steroid kullanımının biyopsiden 8-30 gün önce olduğu biyopsi oranı %6,7 (n=3), 30 günden daha önce olduğu biyopsi oranı ise %13,3 (n=6) olarak saptandı. Dört biyopside (%8,9) steroid kullanım zamanı ile ilgili veriye ulaşılamadı. Bu olguların üçünde steroid kullanım durumu belirlenemezken, bir olguda steroid kullanım zamanı net olarak saptanamadı.

İmmünmodülatör dozda (2 g/kg) IVIG kullanımı biyopsilerin %24,4'ünde (n=11) mevcuttu. Diğer immünsüpresif veya immünmodülatör tedaviler %13,3 (n=6) oranında saptandı. Bu tedaviler arasında azatioprin (n=2), mikofenolat mofetil (n=1), interferon alfa (n=1), etanersept ve tofasitinib kombinasyonu (n=1) ile siklofosfamid ve mikofenolat mofetil kombinasyonu (n=1) yer almaktaydı.

Enfeksiyona yönelik tedaviler değerlendirildiğinde, biyopsilerin %44,4'ünde (n=20) en az bir antimikrobiyal tedavi kullanıldığı görüldü.

Biyopsiden önceki tedavi özellikleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Biyopsi Öncesi Tedavi Özellikleri

	n (%)
Biyopsiden Önce Düşünülen Ön Tanıya Yönelik Tedaviler	36 (80,0)
Steroid	26 (57,8)
Steroid Alım Zamanı ile Biyopsi Zamanı Arasındaki Süre	
≤7 Gün	16 (35,5)
7-30 Gün	3 (6,7)
>30 Gün	6 (13,4)
Steroid alımının zamanı veya alım durumu bilinmiyor	4 (8,9)
İmmün Modülatör Dozda İVİG	11 (24,4)
Diğer İmmün Supresif /İmmün Modülatör İlaç	6 (13,3)
Enfeksiyona Yönelik Tedaviler	20 (44,4)
Antibiyotik	18 (40,0)
Antiviral	13 (28,9)
Antifungal	3 (6,7)
Antitüberküloz	6 (13,3)

Kısaltmalar: İVİG; intravenöz immünoglobulin

4.8. Beyin Biyopsisinin Zamanlaması ve Klinik-İşlemsel Özellikleri

Beyin biyopsisinin zamanlaması ile klinik ve işlemsel özellikler biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi.

Beyin biyopsisinin uygulandığı sıradaki yaş ortalaması 10,0 yıl (1,1-17,9) olarak saptandı. Yakınma başlangıcı ile biyopsi arasında geçen süre ortalaması ise 13,90 ay (min: 0,08; maks: 149,03) idi. Yakınma başlangıcı ile biyopsi arasındaki süre kategorik olarak değerlendirildiğinde, biyopsilerin %20,0'sinde (n=9) bu sürenin 1 aydan kısa, %31,1'inde (n=14) 1-3 ay, %4,4'ünde (n=2) 3-6 ay, %22,2'sinde (n=10) 6 ay-1 yıl ve %22,2'sinde (n=10) 1 yıldan uzun olduğu görüldü.

Biyopsilerin gerçekleştirildiği merkezler incelendiğinde, işlemlerin büyük çoğunluğunun Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapıldığı (%84,4; n=38), %15,6'sının (n=7) ise dış merkezlerde gerçekleştirildiği saptandı.

Biyopsi öncesindeki klinik izlem yeri değerlendirildiğinde, biyopsilerin %15,6'sında (n=7) hastaların yoğun bakım ünitesinde, %84,4'ünde (n=38) ise servis koşullarında takip edildiği görüldü.

Uygulanan cerrahi girişimler incelendiğinde, biyopsilerin %66,7'sinde (n=30) yalnızca tanısal biyopsi yapıldığı, %22,2'sinde (n=10) terapötik rezeksiyon cerrahisi sırasında ve %11,1'inde (n=5) BOS drenajına yönelik girişimler sırasında biyopsi alındığı görüldü.

Biyopsi alınan anatomik bölgeler değerlendirildiğinde, en sık frontal bölgeden biyopsi alındığı saptandı (%33,3; n=15). Bunu posterior fossa (%22,2; n=10) ve parietal bölge (%11,1; n=5) izledi. Temporal (%8,9; n=4) ve frontoparietal (%8,9; n=4) bölgeler daha düşük sıklıkta yer alırken, oksipital (%2,2; n=1), temporoparietal (%2,2; n=1) ve derin yerleşimli/intraventriküler bölgelerden (%2,2; n=1) biyopsi alınması nadir olarak gözlemlendi. Dört biyopside (%8,9) biyopsi alınan anatomik bölgeye ilişkin veriye ulaşılamadı.

Biyopsi tipi açısından değerlendirildiğinde, biyopsilerin %80,0'ında (n=36) insizyonel, %20,0'sinde (n=9) eksizyonel biyopsi uygulandığı görüldü. Biyopsi tekniği incelendiğinde ise en sık açık cerrahi yöntemin kullanıldığı (%66,7; n=30), stereotaktik biyopsi oranının %13,3 (n=6) olduğu saptandı. Dokuz biyopside (%20,0) biyopsi tekniğine ilişkin yeterli veriye ulaşılamadı.

Biyopsi zamanlamasına ilişkin veriler Tablo 4.7'de, beyin biyopsisinin klinik ve işlemsel özellikleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Biyopsi Zamanlaması

	Ortalama (Min- Maks)
Beyin Biyopsisi Alındığı Sıradaki Yaş (Yıl)	10,0 (1,1-17,9)
Yakınmanın Başlama Yaşı ile Biyopsi Alınan Yaş Arasındaki Süre (Ay)	13,90 (0,08-149,03)

Tablo 4.8. Biyopsinin Klinik-İşlemsel Özellikleri

	n (%)
Yakınma Başlangıcından Beyin Biyopsisi Alınana Kadar Geçen Süre	
<1 Ay	9 (20,0)
1-3 Ay	14 (31,2)
3-6 Ay	2 (4,4)
6 Ay- 1 Yıl	10 (22,2)
>1 Yıl	10 (22,2)
Biyopsinin Alındığı Merkez	
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi	38 (84,4)
Dış Merkez	7 (15,6)
Hastanın Biyopsi Alındığı Sırada İzlendiği Birim	
Servis	38 (84,4)
Yoğun Bakım Ünitesi	7 (15,6)
Uygulanan Cerrahi Girişim	
Tanısal Biyopsi	30 (66,7)
Terapötik Rezeksiyon Cerrahisi Sırasında Alınan Biyopsi	10 (22,2)
BOS Drenajına Yönelik İşlem Sırasında Alınan Biyopsi	5 (11,1)
Biyopsi Alınan Anatomik Bölge	
Frontal	15 (33,3)
Parietal	5 (11,1)
Temporal	4 (8,9)
Oksipital	1 (2,2)
Frontoparietal	4 (8,9)
Temporoparietal	1 (2,2)
Posterior Fossa (Serebellum)	10 (22,2)
Derin Yerleşimli (İntraventriküler)	1 (2,2)
Bilinmiyor	4
Biyopsi Tipi	
İnsizyonel	36 (80,0)
Eksizyonel	9 (20,0)
Biyopsi Alınma Tekniği	
Açık	30 (66,7)
Stereotaktik	6 (13,3)
Bilinmiyor	9 (20,0)

4.9. Son Tanıların Değerlendirilmesi

Son tanıları hasta bazında değerlendirildi ve analizler 41 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Son tanıları yalnızca biyopsi bulgularına dayanarak değil; hastaların izlem sürecindeki klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik veriler birlikte değerlendirilerek, klinik kayıtlarda yer alan nihai tanıları esas alınarak belirlendi.

İzlem sürecinde ulaşılan tanıları, ön tanı kategorilerine göre değerlendirildiğinde; en sık görülen tanı gruplarının enfeksiyöz süreçler (%22,0; n=9) ile metabolik/nörodejeneratif hastalıklar (%22,0; n=9) olduğu görüldü. Bu grupları neoplastik süreçler (%17,1; n=7), immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar (%14,6; n=6), immün aracılı ensefalitler (%7,3; n=3), vaskülitik süreçler (%4,9; n=2) ve demiyelinizan hastalıklar (%4,9; n=2) izledi.

Üç hastanın son tanısı ön tanı kategorileri dışında değerlendirildi. Bu hastaların ikisinde izlem sürecinde kesin tanıya ulaşılamazken, bir hastada klinik tablonun resüsitasyon sonrası gelişen hipoksik iskemik etkilenme ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastaların son tanı dağılımları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Son Tanılar

Tanı	n
Neoplazik Süreçler	7 (%17,1)
Burkitt lenfoma	1
Medulloblastom	1
Leptomeningeal Melanomatozis	1
Glioblastoma Multiforme	1
Non-spesifik Glial Tümör	1
Gliomatozis Serebri	1
Diffüz astrositom	1
Demiyelinizan Hastalık	2 (%4,9)
Tümeffaktif Demiyelinizan Hastalık	1
Post-enfeksiyöz ADEM	1
Enfeksiyöz Süreçler	9 (%22)
İntrakraniyal Tüberküloz Absesi	2
Tüberküloz Menenjit	1
Kabakulak Meningoensefaliti	1
JC Virüsüne Bağlı Progresif Multifokal Lokoensefalopati	1
Fungal Granülomatöz Enfeksiyon (Aspergillus)	1
SARS-CoV-2 ile İlişkili Olduğu Endotelopati	1
İntrakraniyal Enfektif Süreç	1
İntrakraniyal Abse	1
İmmün Aracılı Ensefalit	3 (%7,3)
Tekrarlayan Otoimmün Ensefalit	1
Rasmussen Ensefaliti	2
Vaskülitik Süreçler	2 (%4,9)
Primer SSS Vaskülit	2
İmmün Yetmezlik /İmmün Disregülasyon Zemininde Gelişen Hastalıklar	6 (%14,6)
İzole SSS tutulumlu HLH	3
İmmün Yetmezlik Zemininde Lenfoproliferatif Hastalık	1
Coronin-1A Defekti Zemininde Lenfoproliferatif Hastalık	1
Enfektif Ensefalit Süreci Ardından Tetiklenmiş İnflamatuvar Hadise	1
Metabolik / Nörodejeneratif Hastalık	9 (%22)
NAXE Gen Mutasyonu ile İlişkili İlerleyici Ensefalopati	1
Kistik Vakuolize Lokoensefalopati	1
Nörodejeneratif Hastalık, Etiyoloji?	7
Diğer	3 (%7,3)
Resüsitasyon Sonrası Hipoksik İskemik Etkilenme	1
Takipte Tanı Konulamayan	2

Kısaltmalar: ADEM, Akut disemine ensefalomyelit; HLH, Hemofagositik Lenfositik Lenfositik; SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2; SSS, Santral sinir sistemi.

4.10. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkı ve Klinik Yönetime Etkisi

Beyin biyopsisinin tanısal katkısı ve klinik yönetime etkisi biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi.

Beyin biyopsileri tanısal katkı açısından incelendiğinde, biyopsilerin %51,1 oranda (n=23) düşünülen ön tanıyı doğrulayarak (n=20) veya tanı değişikliğine yol açarak (n=3) tanıya katkı sağladığı görüldü.

Klinik yönetime etkisi değerlendirildiğinde, biyopsilerin %68,9'unda (n=31) biyopsi sonucunun klinik yaklaşımı etkilediği, %31,1'inde (n=14) ise klinik yönetim üzerinde etkisinin olmadığı saptandı. (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkı ve Klinik Yönetime Etkisi

	n (%)
Biyopsi Sonucunun Tanıya Katkısı	23 (51,1)
Biyopsi ile Ön Tanının Doğrulanması	20 (44,4)
Biyopsi ile Tanı Değişikliği	3 (6,7)
Biyopsi Sonucunun Klinik Yönetime Etkisi	31 (68,9)

Neoplazik süreçler grubunda yer alan Burkitt lenfoma(n=1), medulloblastom (n=1), leptomeningeal melanomatozis (n=1), glioblastoma multiforme (n=1), non-spesifik glial tümör (n=1) ve gliomatozis serebri (n=1) tanılı olguların tamamında biyopsinin hem tanıya katkı sağladığı hem de klinik yönetimi etkilediği görüldü. Diffüz astrositom tanılı olguda uygulanan iki biyopsiden birinde tanıya katkı sağlandığı ve klinik yönetimin etkilendiği, diğer biyopside ise örneğin lezyonu temsil etmemesi nedeniyle tanısal katkı sağlanamadığı ve klinik yönetimin etkilenmediği saptandı.

Demiyelinizan hastalık grubunda, tümefaktif demiyelinizan hastalık tanılı olguda biyopsinin hem tanıya katkı sağladığı hem de klinik yönetimi etkilediği görüldü. Post-enfeksiyöz ADEM tanılı olguda ise biyopsi materyalinin lezyonu temsil etmediği ve biyopsinin ne tanıya katkı sağladığı ne de klinik yönetimi etkilediği saptandı.

Enfeksiyöz süreçler grubunda intrakraniyal tüberküloz absesi (n=2), tüberküloz menenjit (n=1), JC virüsüne bağlı progresif multifokal lökoensefalopati (n=1), Aspergillus ile ilişkili fungal granülomatöz enfeksiyon (n=1), SARS-CoV-2 (Şiddetli

akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2) ile ilişkili endotelopati (n=1), intrakraniyal enfektif süreç (n=1) ve intrakraniyal abse (n=1) tanılı olguların tamamında biyopsinin hem tanıya katkı sağladığı hem de klinik yönetimi etkilediği görüldü. Kabakulak meningoensefaliti tanılı olguda ise biyopsinin yalnızca nonspesifik histopatolojik değişiklikler gösterdiği ve tanısal ya da klinik yönetim açısından katkı sağlamadığı saptandı.

İmmün aracılı ensefalit grubunda tekrarlayan otoimmün ensefalit tanılı olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı, ancak diğer ön tanıların dışlanmasına katkıda bulunarak klinik yönetimi etkilediği görüldü. Rasmussen ensefaliti tanılı iki olguda da biyopsinin spesifik tanısal katkı sağlamadığı, ancak biyopsi materyalinde inflamatuvar değişikliklerin gösterilmesi nedeniyle tedavi kararını etkilediği saptandı.

Vaskülitik süreçler grubunda yer alan primer SSS vaskülitisi tanılı iki olguya ait üç biyopsinin tamamında biyopsinin hem tanıya katkı sağladığı hem de klinik yönetimi etkilediği görüldü.

İmmün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar grubunda, izole SSS tutulumlu HLH tanılı üç olgunun tamamında biyopsinin hem tanıya katkı sağladığı hem de klinik yönetimi etkilediği saptandı. İmmün yetmezlik zemininde gelişen lenfoproliferatif hastalık tanılı olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı, ancak klinik yönetimi etkilediği görüldü. Coronin-1A defekti zemininde gelişen lenfoproliferatif hastalık tanılı olguda uygulanan üç biyopsi ile enfektif ensefalit sonrası gelişen inflamatuvar süreç tanılı olguda biyopsinin spesifik tanısal katkı sağlamadığı; ancak biyopsi materyalinde saptanan inflamatuvar değişikliklerin tedavi yaklaşımını etkilediği görüldü.

Metabolik/nörodejeneratif hastalık grubunda, *NAXE* gen mutasyonu ile ilişkili ilerleyici ensefalopati tanılı olguda biyopsinin ne tanıya katkı sağladığı ne de klinik yönetimi etkilediği görüldü. Kistik vakuolize lökoensefalopati tanılı olguda biyopsinin tanıya katkı sağladığı ancak klinik yönetimi etkilemediği saptandı. Etiyolojisi belirlenemeyen nörodejeneratif hastalık tanılı yedi olgunun tamamında ise biyopsinin tanısal katkı ve klinik yönetime etkisinin olmadığı görüldü.

Diğer tanı grubunda yer alan resüsitasyon sonrası hipoksik-iskemik etkilenme tanılı olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı ve klinik yönetimi etkilemediği görüldü.

İzlem sürecinde kesin tanıya ulaşamayan iki olguda biyopsinin tanısal katkı sağlamadığı görüldü. Bu olguların birinde biyopsinin ön tanıların dışlanmasına katkı sağlayarak klinik yönetimi etkilediği, diğerinde ise klinik yönetime etkisinin olmadığı saptandı.

Tanı değişikliğine yol açan üç biyopsi değerlendirildiğinde, bunların ikisinde primer SSS vaskülit, birinde ise SARS-CoV-2 ile ilişkili endotelopati tanısına ulaşıldığı görüldü.

Son tanılar ile beyin biyopsisinin tanıya katkı ve klinik yönetime etkisi arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Son Tanılar ve Beyin Biyopsinin Tanıya Katkı-Klinik Yönetime Etkisi

Tanı	Hasta sayısı	Biyopsi No	Tanıya Katkı	Klinik Etki
Burkitt lenfoma	1	1	Var	Var
Medulloblastom	1	2	Var	Var
Leptomeningeal Melanomatozis	1	3	Var	Var
Glioblastoma Multiforme	1	4	Var	Var
Non-spesifik Glial Tümör	1	5	Var	Var
Gliamatozis Serebri	1	6	Var	Var
Diffüz astrositom	1	7	Var	Var
		8	Yok	Yok
Tümeaktif Demiyelinizan Lezyon	1	9	Var	Var
Post-Enfeksiyöz ADEM	1	10	Yok	Yok
İntrakraniyal Tüberküloz Absesi	2	11	Var	Var
		12	Var	Var
Tüberküloz Menenjit	1	13	Var	Var
Kabakulak Meningoensefaliti	1	14	Yok	Yok
JC Virüsüne Bağlı Progresif Multifokal Lökensefalopati	1	15	Var	Var
Fungal Granülomatöz Enfeksiyon (Aspergillus)	1	16	Var	Var
SARS-CoV-2 ile ilişkili Olduğu Endotelopati ^a	1	17	Var	Var
İntrakraniyal Enfektif Süreç	1	18	Var	Var
İntrakraniyal Abse	1	19	Var	Var
Tekrarlayan Otoimmün Ensefalit	1	20	Yok	Var
Rasmussen Ensefaliti	2	21	Yok	Var
		22	Yok	Var
		23	Var	Var
Primer SSS Vaskülit ^a	2	24	Var	Var
		25	Var	Var
		26	Var	Var
İzole SSS tutulumlu HLH	3	27	Var	Var
		28	Var	Var
İmmün Yetmezlik Zemininde Lenfoproliferatif Hastalık	1	29	Yok	Var
		30	Yok	Var
Coronin-1A Defekti Zemininde Lenfoproliferatif Hastalık	1	31	Yok	Var
		32	Yok	Var
Enfektif Ensefalit Süreci Ardından Tetiklenmiş İnflamatuvar Hadise	1	33	Yok	Var
NAXE Gen Mutasyonu ile ilişkili İlerleyici Ensefalopati	1	34	Yok	Yok
Kistik Vakuolize Lökensefalopati	1	35	Var	Yok
		36	Yok	Yok
		37	Yok	Yok
		38	Yok	Yok
Nörodejeneratif Hastalık, Etiyoloji?	7	39	Yok	Yok
		40	Yok	Yok
		41	Yok	Yok
		42	Yok	Yok
Resüsitasyon Sonrası Hipoksik İskemik Etkilenme	1	43	Yok	Yok
Takipte Tanı Konulamayan	2	44	Yok	Var
		45	Yok	Yok

Kısaltmalar: ADEM, Akut dissemine ensefalomyelit; HLH, Hemofagositik Lenfhistiyositoz; SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2; SSS, Santral sinir sistemi.

^a : Toplam üç biyopsi sonucunda tanı değişikliği gözlenmiş olup, bu biyopsilerin ikisi ile primer SSS vaskülit, biri ile ise SARS-CoV-2'ye bağlı endotelopati tanısı konulmuştur.

4.11. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının Yıllara Göre İncelenmesi

Elektronik arşiv sistemine geçilmeden önceki dönemde (2014 ve öncesi) biyopsinin tanıya katkı oranı %43,5 iken, 2015 ve sonrası dönemde bu oran %59,1 olarak saptandı. Ancak iki dönem arasında biyopsinin tanıya katkısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,38$).

Beyin biyopsisinin tanıya katkısının yıllara göre dağılımı Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Yıllara Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

Biyopsi Dönemi	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
2014 ve öncesi	10 (43,5)	13 (56,5)	0,38
2015 ve sonrası	13 (59,1)	9 (40,9)	

Ki-Kare testi- Fisher ki-kare; $p<0,05^*$.
Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.12. Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısını Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Bu bölümde yer alan analizler biyopsi bazında gerçekleştirildi. İlgili alt analizlerde eksik verisi bulunan biyopsiler değerlendirme dışı bırakıldı.

4.12.1. Beyin MRG Özelliklerine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Beyin MRG özelliklerine göre biyopsinin tanıya katkısı değerlendirilirken, bir biyopsiye ait görüntüleme verisine ulaşamadığı için bu biyopsi analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler 44 biyopsi üzerinden yapıldı.

Beyin MRG’deki Lezyon Paternine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Beyin MRG’deki lezyon paterni ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

Lezyon paternine göre değerlendirildiğinde, fokal lezyon bulunan biyopsilerde tanıya katkı oranının %71,4 olduğu görüldü. Bu oran multifokal lezyonlarda %53,3, yaygın lezyonlarda ise %58,8 olarak saptandı. “Diğer” kategorisinde yer alan ve nonspesifik

değişiklikler, yaygın atrofi veya normal MRG bulguları içeren biyopsilerin hiçbirinde tanısal katkı sağlanmadığı görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, MRG'deki lezyon paterni ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,078$) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Beyin MRG'deki Lezyon Paternine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

Lezyon Paterni	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Fokal (1 Lezyon)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,078
Multifokal (2-3 Lezyon)	8 (53,3)	7 (46,7)	
Yaygın (>3 Lezyon)	10 (58,8)	7 (41,2)	
Diğer ^a	0 (0)	5 (100)	

Kısaltmalar: MRG; manyetik rezonans görüntüleme

^a:spesifik olmayan değişiklikler/yaygın atrofi veya normal MRG bulguları.

Ki-Kare Testi; $p<0,05^*$.

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

Beyin MRG'de Lezyonun Bulunduğu Baskın Kompartmana Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Beyin MRG'de lezyonun bulunduğu baskın kompartman ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

Baskın kompartmana göre değerlendirildiğinde, beyaz cevher ağırlıklı lezyonlarda biyopsinin tanıya katkı oranının %30,8 olduğu görüldü. Gri cevher ağırlıklı tutulum saptanan tek olguda biyopsinin tanıya katkı sağladığı gözlemlendi (%100). Gri ve beyaz cevherin birlikte tutulduğu olgularda biyopsinin tanıya katkı oranı %70 olarak saptandı. Leptomeningeal/ekstraaksiyel tutulum bulunan olgularda ise biyopsinin tanıya katkı oranının %80 ile en yüksek düzeyde olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, baskın tutulum gösteren kompartman ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,012$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Lezyonun Bulunduğu Baskın Kompartmana Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

MRG'deki Baskın Kompartman	Biyopsinin Tanıya Katkısı		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
Beyaz Cevher	4 (30,8)	9 (69,2)	0,012*
Gri Cevher	1 (100)	0 (0)	
Gri ve Beyaz Cevher	14 (70)	6 (30)	
Leptomeningeal	4 (80)	1 (20)	
Diğer ^a	0 (0)	5 (100)	

^a: spesifik olmayan değişiklikler/yaygın atrofi veya normal MRG bulguları.

Ki-kare testi; $p < 0,05^*$.

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

Beyin MRG'de Lezyonun Kontrast Tutulumuna Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Beyin MRG'de kontrast tutulumu varlığı ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

Kontrast tutulumu bulunmayan lezyonlarda biyopsinin tanıya katkı oranının %21,4 olduğu, kontrast tutulumu bulunan lezyonlarda ise bu oranın %66,7'ye yükseldiği görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, MRG'de kontrast tutulumu varlığı ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). Kontrast tutulumu bulunan lezyonlarda biyopsinin tanısal katkı oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.15.)

Tablo 4.15. MRG'deki Lezyonun Kontrast Tutulumuna Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

MRG' de Kontrast Tutulumu	Biyopsinin Tanıya Katkısı		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
Var	20 (66,7)	10 (33,3)	0,005*
Yok	3 (21,4)	11 (78,6)	

Kısaltmalar: MRG; manyetik rezonans görüntüleme

Ki-kare testi; $p < 0,05^*$.

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.12.2. Beyin Biyopsisinden Önce Uygulanan Tedavilere Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Biyopsi öncesinde uygulanan tedavilere göre biyopsinin tanısal katkısı Ki-kare testi ve uygun durumlarda Fisher exact testi kullanılarak analiz edildi.

Ön tanıya yönelik tedavi uygulanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranı %52,8 (n=19), tedavi uygulanmayan olgularda ise %44,4 (n=4) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,470).

Steroid kullanımına göre yapılan değerlendirmede, steroid kullanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının %53,8 (n=14), steroid kullanmayan olgularda ise %50,0 (n=8) olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,792).

Steroid kullanım zamanı dikkate alındığında, biyopsiden önceki 7 gün içinde steroid kullanılan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının %68,7 (n=11) ile daha yüksek olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,183).

Enfeksiyona yönelik tedavi durumuna göre yapılan değerlendirmede, tedavi uygulanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının %60,0 (n=12), tedavi uygulanmayan olgularda ise %44,0 (n=11) olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,222).

Alt enfeksiyon tedavi grupları (antibiyotik, antiviral, antifungal ve antitüberküloz tedaviler) değerlendirildiğinde, antitüberküloz tedavi alan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte, enfeksiyona yönelik tedavi alt gruplarının hiçbirinde biyopsinin tanısal katkısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Biyopsiden Önceki Tedavi Durumuna Göre Beyin Biyopsisinin Taniya Katkısı

	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Biyopsiden Önce Tedavi			
Var	19 (52,8)	17 (47,2)	0,470
Yok	4 (44,4)	5 (55,6)	
Steroid			
Var	14 (53,8)	12 (46,2)	0,792
Yok	8 (50)	8 (50)	
Bilinmiyor	1 (33,3)	2 (66,7)	
Steroid			
≤7 Gün	11 (68,7)	5 (31,3)	0,183
8-30 Gün	2 (66,7)	1 (33,3)	
>30 Gün	1 (16,7)	5 (83,3)	
Bilinmiyor	1 (25)	3 (75)	
Yok	8 (50)	8 (50)	
Enfeksiyona Yönelik Tedavi			
Var	12 (60)	8 (40)	0,222
Yok	11 (44)	14 (56)	
Antibiyotik			
Var	11 (61,1)	7 (38,9)	0,215
Yok	12 (44,4)	15 (55,6)	
Antiviral			
Var	6 (46,2)	7 (53,8)	0,462
Yok	17 (53,1)	15 (46,9)	
Antifungal			
Var	2 (66,7)	1 (33,3)	0,535
Yok	21 (50)	21 (50)	
Antitüberküloz			
Var	5 (83,3)	1 (16,7)	0,114
Yok	18 (46,2)	21 (53,8)	

Ki-Kare testi- Fisher ki-kare; $p < 0,05^*$.
Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.12.3. Yakınmanın Başlangıç Zamanından Biyopsi Yapılan Zamana Kadar Geçen Süreye Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Yakınma başlangıcı ile biyopsi arasında geçen süre açısından biyopsinin tanısal katkısı Mann–Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı olgularda, yakınma başlangıcı ile biyopsi arasında geçen sürenin medyan değeri 9,9 ay (1,2-149,0) olarak saptandı. Buna karşılık, biyopsinin tanıya katkı sağladığı olgularda bu sürenin medyan değeri 1,5 ay (0,1-68,2) bulundu.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, iki grup arasında geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Biyopsinin tanıya katkı sağladığı olgularda, yakınma başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Biyopsi Zamanlamasına Göre Beyin Biyopsisinin Tanısal Katkısı

Biyopsinin Tanıya Katkısı	Yakınmanın Başlama Yaşı ile Biyopsi Yapılan Yaş Arasındaki Süre (ay):	p
	Medyan (Min-Maks)	
Var	1,5 (0,1-68,2)	0,005*
Yok	9,9 (1,2-149,0)	

Mann-Whitney Test; $p<0,05$ *

4.12.4. Biyopsi Özelliklerine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Biyopsi Tekniğine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Biyopsi tekniğine ilişkin verilerine ulaşamayan dokuz biyopsi analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler 36 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Biyopsi tekniği ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Fisher ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Biyopsi tekniğine göre değerlendirildiğinde, açık biyopsi uygulanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının %56,7, stereotaktik biyopsi uygulanan olgularda ise %33,3 olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi tekniği ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,276$) (Tablo 4.18.)

Tablo 4.18. Biyopsi Tekniğine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

Biyopsi Alınma Tekniği	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Açık	17 (56,7)	13 (43,3)	0,276
Stereotaktik	2 (33,3)	4 (66,7)	

Ki-Kare Testi- Fisher ki-kare; $p<0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

Biyopsi Tipine Göre Biyopsinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Biyopsi tipi (insizyonel/eksizyonel) ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Fisher ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

İnsizyonel biyopsi uygulanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranı %44,4 olarak saptanırken, eksizyonel biyopsi uygulanan olgularda bu oranın %77,8 olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi tipi ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,077$). Bununla birlikte, eksizyonel biyopsi uygulanan olgularda biyopsinin tanısal katkı oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Biyopsi Tipine Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

Biyopsi Tipi	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
İnsizyonel	16 (44,4)	20 (55,6)	0,077
Eksizyonel	7 (77,8)	2 (22,2)	

Ki-Kare Testi- Fisher ki-kare; $p<0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.12.5. Son Tanı Gruplarına Göre Biyopsinin Tanıya Katkısının İncelenmesi

Son tanıya ulaşamayan iki olgu analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler 43 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Son tanı grupları ile biyopsinin tanıya katkısı arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Son tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, biyopsinin tanısal katkı oranının özellikle neoplazik süreçlerde (%87,5; $n=7$) ve enfeksiyöz süreçlerde (%88,9; $n=8$) yüksek olduğu görüldü. Vaskülitik süreçlerde biyopsinin tüm olgularda tanıya katkı

sağladığı saptandı (%100; n=3). Buna karşılık, immün aracılı ensefalit grubunda biyopsinin hiçbir olguda tanısal katkı sağlamadığı görüldü (%0; n=3).

Demiyelinizan hastalıklarda biyopsinin tanıya katkı sağlama ve sağlamama oranlarının eşit olduğu (%50,0; n=1), immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklarda ise tanısal katkı oranının daha düşük bulunduğu görüldü (%37,5; n=3). Metabolik/nörodejeneratif hastalık grubunda biyopsinin tanısal katkısının oldukça sınırlı olduğu saptandı (%11,1; n=1). Resüsitasyon sonrası hipoksik-iskemik etkilenme tanılı olguda ise biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, son tanı grupları ile biyopsinin tanıya katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$). Biyopsinin tanısal katkı oranının neoplazik, enfeksiyöz ve vaskülitik süreçlerde daha yüksek, metabolik/nörodejeneratif hastalıklar ile immün aracılı ensefalitlerde ise daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.20.)

Tablo 4.20. Son Tanılara Göre Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı

Son Tanı Grubu	Biyopsinin Tanıya Katkısı		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Neoplazik süreçler	7 (87,5)	1 (12,5)	0,002*
Demiyelinizan hastalıklar	1 (50,0)	1 (50,0)	
Enfeksiyöz süreçler	8 (88,9)	1 (11,1)	
İmmün aracılı ensefalit	0 (0,0)	3 (100)	
Vaskülitik süreçler	3 (100)	0 (0,0)	
İmmün yetmezlik/ İmmün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar	3 (37,5)	5 (62,5)	
Metabolik / Nörodejeneratif hastalıklar	1 (11,1)	8 (88,9)	
Resüsitasyon sonrası hipoksik iskemik etkilenme	0 (0,0)	1 (100)	

Ki-Kare Testi; $p<0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.12.6. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisi ile Tanı Değişikliğinin İncelenmesi

Son tanıya ulaşılamayan iki olgu analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler 43 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Son tanı grupları ile biyopsi sonrası tanı değişikliği arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Son tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, neoplazik süreçler, demiyelinizan hastalıklar, immün aracılı ensefalitler, immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar, metabolik/nörodejeneratif hastalıklar ve resüsitasyon sonrası hipoksik-iskemik etkilenme grubunda biyopsi sonrası tanı değişikliği saptanmadı.

Enfeksiyöz süreçlerde biyopsi ile tanı değişikliği oranının %11,1 (n=1) olduğu görüldü. Vaskülitik süreçlerde ise biyopsi ile tanı değişikliği oranının %66,7 (n=2) ile diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu üç olguda biyopsi sonrası ulaşılan son tanı, biyopsi öncesi ön tanı arasında yer almamaktaydı.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, son tanı grupları ile biyopsi sonrası tanı değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,008) (Tablo 4.21.)

Tablo 4.21. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisi ile Tanı Değişikliği

Tanı	Biyopsi Sonucu ile Tanı Değişikliği		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
Neoplazik süreçler	0 (0,0)	8 (100)	0,008*
Demiyelinizan hastalıklar	0 (0,0)	2 (100)	
Enfeksiyöz süreçler	1 (11,1)	8 (88,9)	
İmmün aracılı ensefalit	0 (0,0)	3 (100)	
Vaskülitik süreçler	2 (66,7)	1(33,3)	
İmmün yetmezlik / İmmün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar	0 (0,0)	8 (100)	
Metabolik / Nörodejeneratif hastalıklar	0 (0,0)	9 (100)	
Resüsitasyon sonrası hipoksik iskemik etkilenme	0 (0,0)	1 (100)	

Ki-Kare Testi; p<0,05*

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.13. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisinin Klinik Yönetime Etkisinin İncelenmesi

Son tanıya ulaşılamayan iki olgu analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler 43 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Son tanı grupları ile biyopsinin klinik yönetime etkisi arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Son tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, biyopsinin klinik yönetime etki oranının neoplazik süreçlerde %87,5 (n=7), enfeksiyöz süreçlerde ise %88,9 (n=8) olduğu görüldü. İmmün aracılı ensefalitler, vaskülitik süreçler ve immün yetmezlik veya immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklarda biyopsinin tüm olgularda klinik yönetimi etkilediği saptandı (%100; sırasıyla n=3, n=3 ve n=8). Demiyelinizan hastalıklarda biyopsinin klinik yönetime etki oranı %50,0 (n=1) olarak bulundu.

Buna karşılık, metabolik/nörodejeneratif hastalık grubunda biyopsinin hiçbir olguda klinik yönetime etki göstermediği görüldü (%0; n=0). Resüsitasyon sonrası hipoksik-iskemik etkilenme tanılı olguda da biyopsinin klinik yönetim üzerinde etkisinin olmadığı saptandı.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, son tanı grupları ile biyopsinin klinik yönetime etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Biyopsinin klinik yönetime etkisinin hastalık gruplarına göre değişkenlik gösterdiği görüldü (Tablo 4.22.)

Tablo 4.22. Son Tanı Gruplarına Göre Beyin Biyopsisinin Klinik Yönetime Etkisi

Tanı Grubu	Biyopsi Sonucunun Klinik Yönetime Etkisi		p
	Var n (%)	Yok n (%)	
Neoplazik süreçler	7 (87,5)	1 (12,5)	<0,001*
Demiyelinizan hastalıklar	1 (50)	1 (50)	
Enfeksiyöz süreçler	8 (88,9)	1 (11,1)	
İmmün aracılı ensefalit	3 (100)	0 (0,0)	
Vaskülitik süreçler	3 (100)	0 (0,0)	
İmmün yetmezlik / İmmün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar	8 (100)	0 (0,0)	
Metabolik / Nörodejeneratif hastalıklar	0 (0,0)	9 (100)	
Resüsitasyon sonrası hipoksik iskemik etkilenme	0 (0,0)	1 (100)	

Ki-Kare Testi; p<0,05*

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.14. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyonlar

Biyopsi ile ilişkili komplikasyonlar biyopsi bazında değerlendirildi ve analizler toplam 45 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi.

Biyopsi işlemi ile ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde, biyopsilerin %91,1'inde (n=41) komplikasyon gelişmediği görüldü. Üç biyopside (%6,7) komplikasyon saptanırken, bir biyopside (%2,2) komplikasyon durumuna ilişkin veriye ulaşılamadı.

Komplikasyon türleri değerlendirildiğinde, biyopsilerin %4,4'ünde (n=2) kanama, %6,7'sinde (n=3) kalıcı nörolojik defisit geliştiği saptandı. İki biyopside kanama ve kalıcı nörolojik defisit birlikte bulunduğu görüldü. Geçici nörolojik defisit veya işlem ile ilişkili mortalite izlenmedi.

Komplikasyon gelişen olgular ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde; ilk olguda sol frontoparietal bölgeden alınan biyopsi sonrasında bilateral sağa bakış kısıtlılığı ve sağ homonim hemianopsi geliştiği görüldü. İzlemde görme alanı defektinde kısmi gerileme olmakla birlikte defisit devam ettiği, konfrontasyon muayenesinde solda daha belirgin olmak üzere nazal ve temporal alanlarda daralma bulunduğu saptandı. Bu olguda biyopsinin tanıya katkı sağladığı ve nihai tanının SARS-CoV-2 ile ilişkili endotelopati olduğu görüldü.

İkinci olguda, sağ frontoparietal bölgeden alınan biyopsi sonrasında gelişen sağ frontal hemoraji ve ödem ile ilişkili olarak sol hemipleji ortaya çıktığı saptandı. Preoperatif nörolojik muayenede yalnızca minimal sağ nazolabial oluk silikliği mevcutken, postoperatif dönemde sol hemiparezi geliştiği ve solda Babinski refleksinin ekstansör olduğu görüldü. Bu olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı, izlem sürecinde Rasmussen ensefaliti tanısına ulaşıldığı belirlendi.

Üçüncü olguda, sol posterior parietal bölgeden alınan biyopsi sonrasında sağ alt ekstremitede parezi geliştiği gözlemlendi. Görüntülemeye minimal hemoraji ve ödem saptandı. Steroid tedavisine rağmen yakınmaların kısmen gerilemekle birlikte devam ettiği görüldü. Bu olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı ve izlem sürecinde spesifik bir tanıya ulaşılamadığı saptandı.

Beyin biyopsisi ile ilişkili komplikasyonlar Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyonlar

	n (%)
Biyopsi ile İlişkili Komplikasyonlar	
Var	3 (6,7)
Yok	41 (91,1)
Bilinmiyor	1 (2,2)
Biyopsi ile İlişkili Komplikasyonlar	
Kanama	2 (4,4)
Geçici Nörolojik Defisit	0 (0,0)
Kalıcı Nörolojik Defisit	3 (6,7)
Ölüm	0 (0,0)
Yok	41 (91,1)
Bilinmiyor	1 (2,2)

Komplikasyon türleri birbirini dışlayan kategoriler değildir; iki olguda kanama ve kalıcı nörolojik defisit birlikte izlenmiştir.

4.15. Beyin Biyopsisi ile İlişkili Komplikasyon Gelişmesini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Biyopsi alınan anatomik bölge, biyopsi tekniği, biyopsi tipi ve biyopsi öncesindeki klinik durum ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

4.15.1. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Alınan Anatomik Bölge Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Biyopsi alınan anatomik bölge bilgisi mevcut olan ve komplikasyon gelişim durumu bilinen 40 biyopsi analize dahil edildi. Biyopsi alınan anatomik bölge ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Biyopsi alınan anatomik bölgelere göre komplikasyon gelişimi incelendiğinde; frontal (n=15), temporal (n=4), oksipital (n=1), temporoparietal (n=1), posterior fossa (n=9) ve derin yerleşimli biyopsilerde (n=1) komplikasyon gelişmediği görüldü. Parietal bölgeden alınan biyopsilerde komplikasyon oranı %20,0 (n=1), frontoparietal bölgeden alınan biyopsilerde ise %50,0 (n=2) olarak saptandı.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi alınan anatomik bölge ile komplikasyon gelişimi arasında sınırdan anlamlı ilişki saptandı ($p=0,050$). Komplikasyon gelişim riskinin biyopsi alınan anatomik bölgeye göre değişebileceği görüldü (Tablo 4.24.).

Tablo 4.24. Biyopsi Alınan Anatomik Bölge ile Komplikasyon İlişkisi

Biyopsi Alınan Anatomik Bölge	Biyopsi İşlemi ile İlişkili Komplikasyonlar		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Frontal	0 (0,0)	15 (100)	0,050*
Parietal	1 (20,0)	4 (80,0)	
Temporal	0 (0,0)	4 (100)	
Oksipital	0 (0,0)	1 (100)	
Frontoparietal	2 (50, 0)	2 (50,0)	
Temporoparietal	0 (0,0)	1 (100)	
Posterior fossa	0 (0,0)	9 (100)	
Derin yerleşimli	0 (0,0)	1 (100)	

Ki-Kare Testi; $p<0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.15.2. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Alınma Tekniği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Biyopsi tekniği ve komplikasyon gelişim durumu bilinen 35 biyopsi analize dahil edildi. Biyopsi tekniği ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ve uygun durumlarda Fisher exact testi kullanılarak değerlendirildi.

Biyopsi tekniğine göre komplikasyon gelişimi incelendiğinde, açık biyopsi uygulanan olgularda komplikasyon oranının %6,9 (n=2), stereotaktik biyopsi uygulanan olgularda ise %16,7 (n=1) olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi tekniği ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,442). Komplikasyon gelişimi açısından biyopsi tekniğinin belirleyici bir faktör olmadığı görüldü (Tablo 4.25.).

Tablo 4.25. Biyopsi Tekniği ile Komplikasyon İlişkisi

Biyopsi Tekniği	Biyopsi İşlemi ile İlişkili Komplikasyonlar		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Açık	2 (6,9)	27 (93,1)	0,442
Stereotaktik	1 (16,7)	5 (83,3)	

Ki-Kare testi; Fisher ki-kare; p<0,05*

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.15.3. Komplikasyon Gelişmesi ile Biyopsi Tipi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Komplikasyon gelişim durumu bilinmeyen bir biyopsi analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler toplam 44 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Biyopsi tipi (insizyonel/eksizyonel) ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ve uygun durumlarda Fisher exact testi kullanılarak değerlendirildi.

Biyopsi tipine göre komplikasyon gelişimi incelendiğinde, insizyonel biyopsi uygulanan olgularda komplikasyon oranının %5,7 (n=2), eksizyonel biyopsi uygulanan olgularda ise %11,1 (n=1) olduğu görüldü.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi tipi ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,506) ve biyopsi tipinin komplikasyon gelişimi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 4.26.).

Tablo 4.26. Biyopsi Tipi ile Komplikasyon İlişkisi

Biyopsi Tipi	Biyopsi İşlemi ile İlişkili Komplikasyonlar		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
İnsizyonel	2 (5,7)	33 (94,3)	0,506
Eksizyonel	1 (11,1)	8 (88,9)	

Ki-kare testi; Fisher ki-kare; $p < 0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

4.15.4. Komplikasyon Gelişmesi ile Hastaların Klinik Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Komplikasyon gelişim durumu bilinmeyen bir biyopsi analiz dışı bırakıldı ve değerlendirmeler toplam 44 biyopsi üzerinden gerçekleştirildi. Biyopsi sırasında hastanın izlenmekte olduğu klinik birim (yoğun bakım ünitesi/servis) ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki Ki-kare testi ve uygun durumlarda Fisher exact testi kullanılarak değerlendirildi.

Hastaların klinik durumu, biyopsi sırasında izlendikleri birime göre dolaylı olarak değerlendirildi; yoğun bakım ünitesinde izlenme daha ağır klinik durum göstergesi olarak kabul edildi.

Biyopsi öncesinde yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda komplikasyon gelişmediği görüldü ($n=6$). Serviste izlenen olgularda ise komplikasyon oranı %7,9 ($n=3$) olarak saptandı.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, biyopsi sırasındaki klinik durum ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,637$) (Tablo 4.27.)

Tablo 4.27. Beyin Biyopsisi Sırasındaki Klinik Durum ile Komplikasyon İlişkisi

Hastanın Biyopsiden Önce İzlendiği Birim	Biyopsi İşlemi ile İlişkili Komplikasyonlar		P
	Var n (%)	Yok n (%)	
Servis	3 (7,9)	35 (92,1)	0,637
Yoğun Bakım Ünitesi	0 (0,0)	6 (100)	

Ki-Kare testi; Fisher ki-kare; $p < 0,05^*$

Veriler satır yüzdesi olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Kriptojenik nörolojik hastalıklar, çocukluk çağında geniş ayırıcı tanı spektrumu, heterojen klinik ve radyolojik özellikleri ile önemli tanısal güçlükler oluşturmaktadır. Ayrıntılı klinik değerlendirme, laboratuvar incelemeleri ve nörogörüntüleme yöntemlerine rağmen bazı olgularda tanısal belirsizlik devam etmekte ve bu durumda beyin biyopsisi ileri tanısal yöntemlerden biri olarak gündeme gelmektedir. Beyin biyopsisinin etkisi yalnızca tanıya katkı sağlamakla sınırlı değildir; mevcut ön tanıları dışlayarak veya tedavi kararında belirleyici olarak klinik yönetimi etkileyebilme potansiyeli de taşımaktadır.

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir referans merkezinde kriptojenik nörolojik hastalık nedeniyle beyin biyopsisi uygulanan pediatrik hastaların klinik, radyolojik ve tedavi özellikleri değerlendirilmiş; biyopsinin tanısal katkısı, tanı değişikliğine yol açma durumu ve klinik yönetime etkisi incelenmiştir. Ayrıca biyopsinin tanısal verimini etkileyebilecek faktörler ve işlem ile ilişkili komplikasyonlar araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları, özellikle aktif ve hedeflenebilir radyolojik lezyon varlığında beyin biyopsisinin tanısal katkısının ve klinik yönetime etkisinin arttığını; buna karşılık bazı metabolik/nörodejeneratif süreçlerde biyopsinin sınırlı tanısal değer taşıdığını göstermiştir.

Çalışmamızda başvuru yaşı ortalaması 9,6 yıl (0,5-17,1), başvuru yakınmasının başlangıç yaşı ortalaması ise 8,85 yıl (0,51-17,02) olarak saptandı. Bu bulgular, pediatrik beyin biyopsisi serilerinde bildirilen geniş yaş dağılımı ile uyumludur. Venkateswaran ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi uygulanan çocukların yaşlarının 2 ay ile 16 yıl 9 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Benzer şekilde Horsfall ve arkadaşlarının çalışmasında da ortalama yaşın $9,0 \pm 5,3$ yıl olduğu ve belirgin bir yaş kümelenmesi bulunmadığı gösterilmiştir (38). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kriptojenik nörolojik hastalıkların çocukluk çağının farklı dönemlerinde benzer tanısal güçlüklerle ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.

Olguların büyük çoğunluğunda başvuru sırasında bilinen eşlik eden bir hastalık bulunmaması (%85,4), kriptojenik nörolojik hastalıkların başlangıç döneminde

sistemik veya altta yatan genetik bir hastalığın her zaman belirgin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Genetik inceleme yapılan ve genetik sonucun tanıya katkı sağladığı olgular değerlendirildiğinde, üç hastada beyin biyopsisi ile izole SSS tutulumlu HLH tanısına ulaşıldığı, ardından yapılan genetik incelemelerde *PRF1* gen mutasyonu saptandığı görüldü. Bir hastada biyopsinin demiyelinizasyon lehine değerlendirildiği ve tümefaktif demiyelinizan hastalık tanısıyla izlenirken genetik incelemede *FBP2* geninde mutasyon saptandığı görüldü. Literatürde *FBP2* genindeki varyantların, remisyonlarla da seyredebilen ve SSS'de demiyelinizasyon bulguları ile prezente olabilen nadir bir tablo ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Buna karşılık üç olguda biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı, tanının genetik incelemeler ile konulduğu görüldü. Bu olgularda sırasıyla *NAXE* gen mutasyonu, *TNFAIP3* gen mutasyonu ve Coronin-1A defekti saptandı. Bu bulgular, özellikle heterojen nörolojik tablolarda geniş kapsamlı genetik incelemelerin tanısallık sürecine önemli katkı sağlayabildiğini göstermektedir (41).

Son yıllarda kriptojenik nörolojik hastalıkların tanısında moleküler yöntemlerin kullanımının giderek arttığı bilinmektedir. Özellikle biyopsi materyali üzerinden uygulanan mNGS yöntemlerinin enfeksiyöz etkenlerin saptanmasında tanısallık verimi artırabildiği bildirilmektedir. Maimaris ve arkadaşlarının primer immün yetmezlikli pediatrik olguları değerlendirdikleri çalışmada, beyin biyopsisi materyaline uygulanan mNGS analizlerinin tanısallık katkı sağladığı gösterilmiştir (39). Çalışmamızda ise biyopsi materyali üzerinde moleküler/genetik inceleme uygulanmamış olup genetik değerlendirmeler periferik kan örnekleri ile sınırlı kalmıştır.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kriptojenik nörolojik hastalıklarda tanısallık yaklaşımının yalnızca histopatolojik değerlendirmeye dayandırılmaması gerektiği; klinik, radyolojik, histopatolojik ve moleküler/genetik verilerin birlikte değerlendirildiği çok yönlü bir yaklaşımın daha yüksek tanısallık doğruluk sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda en sık başvuru yakınmalarının nöbet (%51,1), fokal nörolojik defisit (%44,4) ve KİBA bulguları (%35,6) olduğu görüldü. Bu bulgular, pediatrik beyin biyopsisi serilerinde bildirilen klinik özelliklerle benzerlik göstermektedir. Venkateswaran ve arkadaşlarının çalışmasında nöbet en sık başvuru semptomu olarak bildirilirken (4), Horsfall ve arkadaşları fokal nörolojik defisit ve fokal nöbetlerin ön planda olduğunu göstermiştir (38). Çalışmamızda nöbet ve fokal nörolojik defisitlerin sık görülmesi, biyopsi gerektiren pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıkların önemli bir kısmında fokal veya lokalize SSS tutulumunun bulunduğunu düşündürmektedir.

Erişkin serileri incelendiğinde ise başvuru bulgularının daha heterojen dağılım gösterdiği görülmektedir. Rice ve arkadaşlarının çalışmasında nöbet (%33) ve fokal nörolojik bulgular (%31) ön planda olmakla birlikte bilişsel gerileme (%29) ve baş ağrısı (%25) da sık bildirilmiştir (28). Magaki ve arkadaşları bilişsel gerilemeyi en sık başvuru nedeni olarak (%70) tanımlamış, bunu fokal nörolojik bulgular (%49) ve nöbetlerin (%40) izlediğini göstermiştir (3). Benzer şekilde Mathon ve arkadaşlarının geniş serisinde nörolojik defisitlerin (%74,9) en sık bulgu olduğu, bunu bilinç değişikliği (%30,3) ve nöbetlerin (%28,1) izlediği bildirilmiştir (20).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, nöbet ve fokal nörolojik defisitlerin hem pediatrik hem erişkin serilerinde beyin biyopsisine götüren başlıca klinik bulgular arasında yer aldığı; buna karşılık erişkin olgularda bilişsel gerileme ve ilerleyici nörolojik disfonksiyon bulgularının daha belirgin şekilde eşlik edebildiği görülmektedir.

Radyolojik bulgular açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda lezyon varlığının yüksek oranda (%88,6) saptanması, biyopsi kararının çoğunlukla görüntüleme ile gösterilebilen hedeflenebilir lezyon varlığında verildiğini düşündürmektedir. Lezyonların büyük kısmının bilateral, multifokal veya yaygın paternde olması ve gri-beyaz cevher birlikteliğinin ön planda bulunması, biyopsi gerektiren pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıklarda yaygın ve kompleks SSS tutulumunun sık görüldüğünü göstermektedir.

Çalışmamızda kontrast tutulumu, vazojenik ödem ve kitle etkisi gibi radyolojik bulguların da yüksek oranlarda saptanmış olması, biyopsiye yönlendirilen olguların önemli bir kısmında aktif ve radyolojik olarak belirgin süreçlerin bulunduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, biyopsi uygulanan pediatrik olguların çoğunlukla fokal ve sınırlı tutulum gösteren süreçlerden ziyade; yaygın inflamatuvar, enfeksiyöz, demiyelinizan veya infiltratif SSS hastalıklarını temsil ettiğini desteklemektedir.

Buna karşılık, yalnızca nonspesifik yapısal değişiklikler içeren veya belirgin hedeflenebilir lezyon saptanmayan olguların daha sınırlı bir grubu oluşturduğu görülmektedir. Bu durum, klinik pratikte biyopsi kararının büyük ölçüde radyolojik olarak örneklenebilir bir hedef lezyon varlığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Biyopsi öncesindeki ön tanımlar değerlendirildiğinde, enfeksiyöz (%55,6) ve neoplazik (%48,9) süreçlerin ön planda olduğu görüldü. Bu durum, kriptojenik nörolojik hastalıklarda klinik ve radyolojik bulguların sıklıkla enfeksiyöz ve neoplazik süreçlerle örtüşebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte demiyelinizan, vaskülitik, metabolik/nörodejeneratif ve immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıkların da ön tanımlar arasında yer alması, biyopsi kararının çoğu zaman tek bir ön tanımdan ziyade geniş bir ayırıcı tanı spektrumu içerisinde verildiğini düşündürmektedir.

Nitekim çalışmamızda yalnızca 12 olguda tek bir ön tanı kategorisi üzerinden ilerlenmiş olup, bu olguların büyük kısmını nörodejeneratif hastalıklar oluşturmuştur (n=7). Daha az sayıda olguda ise neoplazik (n=1), demiyelinizan (n=1), immün aracılı ensefalit (n=1) ve enfeksiyöz süreçler (n=2) tek ön tanı olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, biyopsi gerektiren olguların çoğunda başlangıçta tek bir tanıdan ziyade çoklu olası etiolojilerin dikkate alındığını göstermektedir.

Çalışmamızın bu bulguları, kriptojenik nörolojik hastalıklarda ön tanımların heterojen olduğunu gösteren erişkin ve pediatrik seriler ile uyumludur (4, 28). Rice ve arkadaşlarının erişkin serisinde ön tanımların neoplazik, enfeksiyöz, inflamatuvar ve demiyelinizan süreçler arasında geniş dağılım gösterdiği bildirilmiştir (28). Benzer şekilde Venkateswaran ve arkadaşlarının pediatrik serisinde de ön tanımların sıklıkla

enfeksiyöz, demiyelinizan ve neoplazik süreçlerden oluştuğu ve biyopsinin çoğu zaman kesin tanı koymaktan ziyade ayırıcı tanıyı daraltma amacıyla kullanıldığını vurgulamıştır (4).

Biyopsiden önceki tedavi özellikleri değerlendirildiğinde, olguların büyük çoğunluğunda biyopsi öncesinde düşünülen ön tanılara yönelik ampirik tedavilerin uygulandığı görüldü. En sık steroid ve enfeksiyöz süreçlere yönelik tedavilerin kullanılması, biyopsi öncesinde inflamatuvar, demiyelinizan veya enfeksiyöz süreçlerin klinik olarak ön planda düşünüldüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, bu tedavilere rağmen tanısal belirsizliğin devam etmesi, klinik progresyonun sürmesi veya radyolojik bulguların açıklanamaması nedeniyle ileri tanısal yöntem olarak beyin biyopsisine başvurulduğu anlaşılmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle ampirik tedavilere rağmen klinik yanıt alınamayan veya ayırıcı tanının netleştirilemediği olgularda biyopsinin değerlendirildiğini bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (3).

Biyopsi zamanlaması değerlendirildiğinde, yakınma başlangıcı ile biyopsi arasında geçen sürenin olgular arasında geniş değişkenlik gösterdiği görüldü. Bu sürenin ortalama 13,9 ay olması ve 0,08–149 ay arasında dağılım göstermesi, biyopsi kararının hastalar arasında oldukça farklı klinik süreçler sonunda verildiğini düşündürmektedir. Nitekim bazı olgularda biyopsi ilk 3 ay içerisinde gerçekleştirilirken (n=23), önemli bir hasta grubunda biyopsinin 6 aydan daha geç dönemde uygulanmış olması (n=20) dikkat çekmektedir. Bu dağılım, biyopsi kararının standart bir zamanlamadan ziyade; klinik progresyon hızı, nörogörüntüleme bulgularının seyri, ön tanı spektrumunun genişliği ve önceki tanısal girişimlerin sonuçlarına göre bireyselleştirildiğini düşündürmektedir.

Biyopsi sırasında uygulanan cerrahi yaklaşım değerlendirildiğinde, biyopsilerin büyük çoğunluğunun açık teknik ile gerçekleştirildiği (n=30), stereotaktik biyopsinin ise sınırlı sayıda olguda uygulandığı (n=6) görüldü. Dokuz biyopside ise biyopsi tekniğine ilişkin veriye ulaşılamadı. Çalışmamızda açık biyopsinin baskın olması, pediatrik olgulardaki hedef lezyonların çoğunlukla yüzeysel ve cerrahi olarak erişilebilir lokalizasyonda bulunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca bazı olgularda biyopsinin terapötik rezeksiyon (n=10) veya BOS drenajına yönelik girişimler (n=5) sırasında eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiş olması da açık biyopsi oranının yüksek bulunmasına

katkıda bulunmuş olabilir. Bu bulgular, biyopsi tekniğinin yalnızca tanısal gerekliliklere göre değil, eşlik eden cerrahi gereksinimler ve lezyonun anatomik özellikleri doğrultusunda da şekillendiğini düşündürmektedir.

Beyin biyopsisi uygulanan hastaların son tanıları değerlendirildiğinde, çalışmamızda en sık enfeksiyöz süreçler ve metabolik/nörodejeneratif hastalıkların saptandığı görüldü (her biri %22; n=9). Bunları neoplazik süreçler (%17,1; n=7), immün yetmezlik/immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar (%14,6; n=6), immün aracılı ensefalitler (%7,3; n=3), vaskülitik süreçler ve demiyelinizan hastalıklar (her biri %4,9; n=2) izledi.

Literatürde pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıklarda etiyolojik dağılımın oldukça heterojen olduğu bildirilmektedir. Horsfall ve arkadaşlarının pediatrik serisinde en sık enfeksiyöz süreçler (%32,7) saptanmış, bunu kronik inflamatuvar süreçler (%20,4) ve okkült neoplastik hastalıklar (%18,4) izlemiştir (38). Buna karşılık Venkateswaran ve arkadaşlarının çalışmasında en sık tanı grubunun vaskülitik süreçler olduğu bildirilmiştir (%18,2) (4).

Erişkin serilerde de benzer şekilde heterojen bir dağılım dikkat çekmektedir. Rice ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi sonrası en sık demiyelinizan hastalıklar saptanırken (%23,1) (28), Mathon ve arkadaşlarının geniş serisinde otoimmün/inflamatuvar hastalıklar (%21,9), enfeksiyonlar (%20,2) ve hematolojik malignitelerin (%19,6) ön planda olduğu gösterilmiştir (20).

Çalışmalar arasındaki bu farklılığın; hasta seçimi, biyopsi endikasyonları, merkezlerin referans özellikleri, moleküler/genetik tanı olanakları ve enfeksiyöz hastalıkların bölgesel dağılımı gibi birçok faktör ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal katkısı ve klinik yönetime etkisi değerlendirildiğinde, çalışmamızın en önemli bulgularından biri biyopsilerin %51,1'inin tanısal sürece katkı sağlamasına karşın, biyopsi sonucunun olguların %68,9'unda klinik yönetimi etkilemiş olmasıdır. Bu bulgu, beyin biyopsisinin yalnızca kesin tanı koydurduğu durumlarda değil; ayırıcı tanıyı daralttığı, belirli tanıları dışladığı veya tedavi kararlarını şekillendirdiği durumlarda da önemli klinik değer taşıdığını göstermektedir.

Başka bir ifadeyle, biyopsi her zaman spesifik bir tanı ortaya koymamış olsa da; bazı olgularda altta yatan hastalık mekanizmasına ilişkin bilgi sunmuş, bazı olgularda ise belirli tanıların dışlanmasına katkı sağlayarak klinik yaklaşımın şekillenmesinde rol oynamıştır. Bu durum, Rice ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen %45 tanısal katkıya karşın %63 oranında tedavi değişikliği sağlanması bulgusu ile uyumludur (28). Santos ve arkadaşlarının neoplazik olmayan hastalıkları değerlendirdikleri seride de biyopsinin %71,9 oranında tanı koydurucu olmasına karşın %87,5 oranında klinik yönetime katkı sağladığı gösterilmiştir (31).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin değerinin yalnızca histopatolojik olarak tanı koydurma oranı üzerinden değerlendirilmemesi; klinik karar sürecine olan etkisinin de göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Beyin biyopsisi sonrası tanı değişikliği oranının düşük bulunması (%6,7), biyopsinin çoğu olguda mevcut ayırıcı tanı spektrumunu tamamen değiştirmekten ziyade, ön tanıların arasındaki klinik olasılığı daha yüksek tanıya yönelmeyi sağladığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, tanı değişikliği saptanan sınırlı sayıdaki olguda biyopsinin kritik rol oynadığı görülmüştür. Bu olguların ikisinde son tanı SSS vaskülit, bir olguda ise SARS-CoV-2 ile ilişkili endotelopati olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, beyin biyopsisinin yalnızca mevcut ön tanıları doğrulayan bir yöntem olmadığını; bazı durumlarda beklenmeyen tanıları ortaya koyarak klinik yaklaşımın yeniden şekillenmesine de katkı sağlayabildiğini göstermektedir.

Beyin biyopsisinin tanısal katkısını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, çalışmamızda nörogörüntüleme bulgularının biyopsinin tanısal verimi üzerinde belirleyici rol oynayabildiği görülmektedir. Literatürde de radyolojik olarak hedeflenebilir bir lezyon varlığının biyopsi başarısını artırdığı gösterilmiştir. Rice ve arkadaşlarının erişkin serisi ile Bai ve arkadaşlarının meta-analizinde, görüntüleme ile belirlenmiş hedef lezyon varlığının biyopsinin tanısal verimini artırdığı bildirilmiştir (5, 28). Benzer şekilde Kizaki ve arkadaşlarının daha güncel çalışmasında, diffüz kontrast tutan kortikal lezyonlar ve kitle etkisinin tanısal biyopsi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (32).

Çalışmamızda da kontrast tutulumu (%68,2), vazojenik ödem (%54,5) ve kitle etkisi (%50,0) gibi radyolojik bulguların yüksek oranlarda saptanması, biyopsiye yönlendirilen olgularda hedeflenebilir ve biyolojik olarak aktif lezyonların ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, çalışmamızdaki alt grup analizleri ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. Nitekim MRG’de belirgin lezyon saptanmayan veya yalnızca nonspesifik değişiklikler izlenen olguların hiçbirinde biyopsinin tanıya katkı sağlamamış olması, hedeflenebilir bir lezyon bulunmadığında biyopsinin tanısal veriminin belirgin şekilde azaldığını göstermektedir.

Buna karşılık, lezyon saptanan olgularda biyopsinin tanıya katkı oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Fokal lezyonlarda biyopsinin tanıya katkı oranı %71,4, multifokal lezyonlarda %53,3 ve yaygın lezyonlarda %58,8 olarak bulunmuştur. Her ne kadar lezyon paterni ile biyopsinin tanısal katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiş olsa da ($p=0,078$), bu durum örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ile ilişkili olabilir.

Lezyonun yerleşimi açısından değerlendirildiğinde ise daha belirgin farklılıklar dikkati çekmektedir. Gri ve beyaz cevherin birlikte tutulduğu olgularda biyopsinin tanıya katkı oranının %70, leptomeningeal/ekstraaksiyel tutulum bulunan olgularda ise %80 olması; histopatolojik olarak temsil edici ve biyolojik olarak aktif alanlardan alınan biyopsilerin daha yüksek tanısal verim sağlayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık yalnızca beyaz cevher ağırlıklı tutulum gösteren olgularda tanısal katkı oranının daha düşük (%30,8) bulunması, bu lezyonların heterojen yapısı, biyolojik aktivitesi veya örneklenebilirliği ile ilişkili olabilir. Nitekim baskın kompartman ile biyopsinin tanısal katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması ($p=0,012$), lezyon yerleşiminin biyopsi başarısını öngören önemli parametrelerden biri olduğunu desteklemektedir.

Kontrast tutulumu açısından değerlendirildiğinde ise, çalışmamızda kontrast tutan lezyonlarda biyopsinin tanıya katkı oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu (%66,7’ye karşı %21,4) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmektedir ($p=0,005$). Literatürde de kontrast tutulumu olmayan lezyonlarda biyopsinin tanısal veriminin anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (19).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kontrast tutan lezyonların biyopsi için daha uygun hedefler oluşturduğu ve biyopsinin tanısal verimini artırdığı anlaşılmaktadır.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, nörogörüntüleme özelliklerinin yalnızca biyopsi endikasyonunu belirlemede değil, aynı zamanda biyopsinin tanısal başarısını öngörmede de kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kontrast tutan, gri-beyaz cevher birlikteliği gösteren veya leptomeningeal tutulum gösteren lezyonların biyopsi açısından daha yüksek tanısal verim sağlayabileceği; buna karşılık nonspesifik görüntüleme bulguları bulunan veya yalnızca beyaz cevher ağırlıklı tutulum gösteren olgularda biyopsinin tanısal katkısının daha sınırlı kalabileceği görülmektedir.

Biyopsiden önce uygulanan tedavilerin biyopsinin tanısal katkısı üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, çalışmamızda tedavi alan ve almayan olgular arasında biyopsinin tanıya katkısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla %52,8 ve %44,4; $p=0,470$). Benzer şekilde steroid kullanımı ($p=0,792$) ile steroid kullanım zamanlaması ($p=0,183$) açısından da biyopsinin tanısal katkısı ile anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Literatürde kortikosteroidlerin özellikle inflamatuvar süreçlerde hücresel yanıtı baskılayarak histopatolojik bulguları maskeleyebileceği ve primer SSS lenfoması gibi bazı neoplastik hastalıklarda tanısal verimi azaltabileceği bildirilmiştir (42, 43). Bununla birlikte daha güncel çalışmalarda, steroid kullanımı, kullanım süresi ve zamanlaması ile biyopsi başarısı arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (44, 45). Çalışmamızın bulguları da bu veriler ile uyumludur.

Enfeksiyona yönelik tedaviler değerlendirildiğinde de, çalışmamızda tedavi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında biyopsinin tanısal katkısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla %60,0 ve %44,0; $p=0,222$). Benzer şekilde antibiyotik ($p=0,215$), antiviral ($p=0,462$), antifungal ($p=0,535$) ve antitüberküloz tedavi ($p=0,114$) kullanımı ile biyopsinin tanısal verimi arasında da anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Ampirik antimikrobiyal tedavilerin özellikle kültür temelli yöntemlerde etken mikroorganizmanın saptanma olasılığını azaltabileceği literatürde bildirilmiştir (46).

Bununla birlikte moleküler tanı yöntemlerinin yaygınlaşması bu sınırlılığı kısmen azaltmaktadır. Nitekim Maimaris ve arkadaşlarının primer immün yetmezlikli pediatrik olguları içeren çalışmasında, beyin biyopsisi materyaline uygulanan mNGS analizlerinin enfeksiyöz hastalıkların tanısal verimini artırdığı gösterilmiştir (39). Benzer şekilde yakın zamanda bildirilen bir olgu sunumunda, kültür sonuçları negatif olan intrakraniyal apselerde etken mikroorganizmanın 16S rRNA (ribozomal RNA) dizilemesi ile saptanabildiği ve bu yaklaşımın tanısal süreçte kritik rol oynadığı bildirilmiştir (47).

Çalışmamızda enfeksiyöz süreç tanısı alan 9 olgunun 8'inde biyopsinin tanıya katkı sağladığı görülmüştür. Bu olguların tamamında biyopsiden önce enfeksiyona yönelik ampirik tedavi uygulanmış olmasına rağmen, histopatolojik inceleme enfeksiyöz süreç lehine değerlendirilerek tanısal katkı sağlamıştır. Bununla birlikte iki olguda etken mikroorganizma gösterilememiştir. Bu durumun, biyopsiden önce başlanan ampirik tedaviler ve biyopsi materyaline ileri moleküler/genetik incelemelerin uygulanmamış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Enfeksiyöz süreçler arasında kabakulak meningoensefaliti tanısı alan olguda ise biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Bu hastada aile içinde kabakulak öyküsünün bulunması, tanısal süreçte önemli klinik ipucu oluşturmıştır.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda biyopsiden önce uygulanan tedaviler ile biyopsinin tanısal verimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, tedavilerin histopatolojik bulgular üzerindeki olası etkilerinin, çalışmadaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle yeterince ortaya konulamamış olabileceği düşünülmektedir.

Biyopsi zamanlamasının biyopsinin tanısal katkısı üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, çalışmamızda biyopsinin tanıya katkı sağladığı olgularda yakınma başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir (medyan 1,5 aya karşı 9,9 ay; $p=0,005$). Bu bulgu, biyopsinin erken dönemde yapılmasının tanısal verimi artırabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde biyopsi zamanlaması ile tanısal başarı arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda biyopsi zamanlaması ile tanısal verim arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (34, 38). Horsfall ve arkadaşlarının pediatrik serisinde biyopsinin yakınma başlangıcından sonra medyan 90. günde gerçekleştirildiği, bu sürenin 4 gün ile 5 yılı aşan geniş bir aralıkta değiştiği ve biyopsiye kadar geçen süre ile tanısal başarı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (38).

Buna karşılık, erken dönemde yapılan biyopsinin tanısal başarıyı artırabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (39, 48). Maimaris ve arkadaşları, erken biyopsinin özellikle enfeksiyöz, vaskülitik ve bazı neoplastik süreçlerde tanıya ulaşma süresini kısaltarak hedefe yönelik tedavinin daha erken başlanmasına olanak sağlayabileceğini ve klinik yönetimi olumlu etkileyebileceğini vurgulamıştır (39). Benzer şekilde yakın zamanda yayımlanan geniş bir seride, yakınma başlangıcından sonraki ilk 1 ay içinde yapılan biyopsilerin daha yüksek tanısal başarı oranına sahip olduğu (%82'ye karşı %65; $p=0,005$) ve erken biyopsinin bağımsız olarak daha iyi fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Çalışmamızın bulguları, erken biyopsinin tanısal verimi artırabileceğini bildiren çalışmalar ile uyumludur. Özellikle tanısal belirsizliğin devam ettiği olgularda biyopsinin geciktirilmeden planlanmasının tanıya ulaşma sürecini hızlandırabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, biyopsi zamanlamasının optimal süresi hastalığın doğası, klinik şüphe düzeyi ve invaziv olmayan yöntemlerle elde edilen bulgulara göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle biyopsi kararının standart bir zaman aralığından ziyade klinik bağlam içinde bireyselleştirilerek verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Biyopsi ile ilişkili işlemsel özelliklerin biyopsinin tanısal katkısı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, çalışmamızda biyopsi alınma tekniği ile tanısal katkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (açık biyopsi: 17/30; stereotaktik biyopsi: 2/6; $p=0,276$). Benzer şekilde, biyopsi ile alınan doku miktarı açısından da anlamlı fark gösterilememiştir (insizyonel: 16/36; eksizyonel: 7/9; $p=0,077$).

Literatürde de açık ve stereotaktik biyopsiler arasında tanısal verim açısından belirgin fark olmadığı bildirilmektedir. Horsfall ve arkadaşlarının pediatrik serisinde açık

biyopsilerde tanısal katkı oranı %70,4, stereotaktik biyopsilerde ise %78,9 olarak bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir ($p=0,735$) (38). Çalışmamızın bulguları da bu veriler ile uyumludur.

Bununla birlikte, çalışmamızda eksizyonel biyopsilerde tanıya katkı oranının sayısal olarak daha yüksek olması (%77,8'e karşı %44,4), daha geniş ve bütüncül doku örneklemeinin histopatolojik değerlendirme açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması; örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve gruplar arasındaki sayısal dengesizlik ile ilişkili olabilir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, biyopsi tekniğinin tek başına tanısal başarıyı belirleyen temel faktörlerden biri olmadığı; buna karşılık uygun olgularda daha geniş doku örneklemeinin tanısal katkıyı artırabilecek bir eğilim gösterebileceği düşünülmektedir.

Son tanımlara göre biyopsinin tanısal katkısı değerlendirildiğinde, çalışmamızda biyopsinin özellikle neoplazik (%87,5) ve enfeksiyöz (%88,9) süreçlerde yüksek tanısal katkı sağladığı, vaskülitik süreçlerde ise tüm olgularda tanıya katkı sunduğu (%100) görülmüştür. Buna karşılık, immün yetmezlik/immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklarda biyopsinin tanısal katkısının daha sınırlı olduğu (%37,5), metabolik/nörodejeneratif hastalıklarda ise belirgin şekilde düşük kaldığı (%11,1) dikkati çekmektedir. Son tanı grupları ile biyopsinin tanısal katkısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olması ($p=0,002$), biyopsinin tanısal değerinin hastalığın etiyojisine göre belirgin şekilde değiştiğini göstermektedir.

Bu bulgular, histopatolojik incelemenin özellikle neoplazik, enfeksiyöz ve vaskülitik süreçlerde tanı koydurucu özellik taşımasına karşın; metabolik/nörodejeneratif hastalıklarda daha çok nonspesifik ve sınırlı tanısal değer taşıyan bulgular sunduğunu düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde beyin biyopsisinin tanısal katkısının altta yatan hastalık grubuna göre değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Pediatrik serilerde özellikle enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde biyopsinin daha yüksek tanısal katkı sağladığı gösterilmiştir. Nitekim Horsfall ve arkadaşlarının çalışmasında en sık tanı grubunun enfeksiyöz süreçler olduğu ve biyopsinin bu olgularda yüksek

oranda tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir (38). Benzer şekilde vaskülitik süreçlerde biyopsinin tanısal değeri literatürde vurgulanmakta olup, Venkateswaran ve arkadaşlarının serisinde en sık tanı grubunun vaskülit olması da bu bulguyu desteklemektedir (4).

Çalışmamızın bulguları literatür ile genel olarak uyumludur. Özellikle enfeksiyöz ve neoplazik süreçlerde, biyopsi materyalinin moleküler analizlerle birlikte değerlendirilmesinin tanısal başarıyı artırabileceği gösterilmiştir (39, 46, 49). Enfeksiyöz süreçlerde klinik, serolojik ve radyolojik incelemelerin tanı koydurucu olmadığı durumlarda hedefe yönelik biyopsinin tanısal doğrulamayı sağlayabildiği; özellikle immün yetmezlik zemininde negatif kültür ve serolojik sonuçlara rağmen etiolojinin ortaya konmasına katkı sunduğu bildirilmiştir (46). Neoplazik süreçlerde ise görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen biyopsinin tanısal doğrulama ve tedavi planlaması açısından kritik önemini koruduğu, ayrıca biyopsi materyali üzerinden gerçekleştirilen ileri moleküler analizlerin tümör alt tiplerinin belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir(49).

Buna karşılık çalışmamızda metabolik/nörodejeneratif hastalıklar ile immün yetmezlik/immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklarda biyopsinin tanısal katkısının sınırlı kalması, bu hastalık gruplarında tanının çoğunlukla genetik, biyokimyasal ve klinik izlem verileri ile şekillendiğini düşündürmektedir. Literatürde de özellikle metabolik/nörodejeneratif süreçlerde ve genetik zeminli immün disregülasyon hastalıklarında genetik incelemelerin daha yüksek tanısal değer taşıdığı gösterilmiştir (50, 51).

Çalışmamızda da genetik incelemeler ile tanı konulan ve biyopsinin tanıya katkı sağlamadığı olgular bu durumu desteklemektedir. *NAXE* gen mutasyonu saptanan olguda biyopsi öncesi nörogörüntüleme incelemelerinde belirgin patoloji izlenmemiş, beyin biyopsisi tanıya katkı sağlamamış ve kesin tanıya tüm ekzom dizilemesi (WES) ile ulaşılmıştır. Literatürde *NAXE* ile ilişkili ensefalopatilerin febril hastalıklarla tetiklenebilen, dalgalı seyirli ve progresif nörolojik kötüleşme ile karakterize olduğu; erken dönemde laboratuvar ve görüntüleme bulgularının sınırlı kalabileceği

bildirilmektedir. Nitekim Chiu ve arkadaşları da tanının çoğu zaman geniş kapsamlı genetik analizlerle konulabildiğini vurgulamıştır (52). Bizim olgumuzda da biyopsi ve konvansiyonel incelemelerin tanıya katkı sağlamaması, bu hastalık grubunda genetik incelemelerin öncelikli değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Benzer şekilde, *TNFAIP3* gen mutasyonu saptanan olguda da başlangıçta viral veya otoimmün ensefalit ön tanıları ile tedavi uygulanmış; ancak tanıya beyin biyopsisi ile değil, WES ile ulaşılmıştır. Hastada tekrarlayan ensefalit atakları, nöbetler ve progresif radyolojik bulguların eşlik ettiği klinik tabloya rağmen biyopsi tanısız katkı sağlamamıştır. Literatürde *TNFAIP3* gen mutasyonuna bağlı A20 haployetersizliği çoğunlukla otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak tanımlanmakta olup, SSS tutulumu nadir bildirilmektedir (53). Bu olgu, özellikle atipik seyirli veya tedaviye dirençli nörolojik tablolarda genetik incelemelerin erken dönemde planlanmasının önemini göstermektedir.

Coronin-1A defekti saptanan olgu da genetik temelli immün yetmezlik ve immün disregülasyon hastalıklarına dikkat çekici bir örnek oluşturmaktadır. Bu hastadan farklı zamanlarda üç ayrı beyin biyopsisi alınmış olmasına rağmen biyopsilerin hiçbirinin tanıya katkı sağlamadığı görülmüştür. Buna karşın genetik inceleme ile Coronin-1A defekti saptanmış ve hastanın klinik tablosunun immün yetmezlik zemininde gelişen lenfoproliferatif süreç ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular, özellikle genetik temelli immün disregülasyon hastalıklarında biyopsinin sınırlı tanısız katkı sağlayabileceğini; buna karşılık geniş kapsamlı genetik incelemelerin daha yüksek tanısız değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Son tanı gruplarına göre biyopsi ile tanı değişikliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olması ($p=0,008$), biyopsinin tanıyı değiştirme potansiyelinin hastalığın etiyolojisine göre farklılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Özellikle vaskülitik süreçlerde tanı değişikliği oranının yüksek bulunması (%66,7), bu hastalık grubunda özgül klinik ve radyolojik bulguların sınırlı olması ve tanıyı doğrulayan güvenilir laboratuvar veya görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kalabilmesi nedeniyle, kesin tanıda doku örneklemesinin kritik rol oynadığını bildiren literatür ile uyumludur (54).

Buna karşılık diğer tanı gruplarında tanı değişikliği oranının düşük bulunması, biyopsinin bu hastalıklarda çoğunlukla mevcut ön tanıları doğrulayan veya alternatif tanıları dışlayan bir yöntem olarak kullanıldığını düşündürmektedir.

Beyin biyopsisi ile ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda komplikasyon verisine ulaşamayan iki biyopsi analiz dışı bırakıldığında komplikasyon oranının %7,0 (3/43) olarak bulunduğu görülmüştür. Çalışmamızda biyopsi ile ilişkili mortalite izlenmemiştir. Bu bulgular, hem pediatrik hem de erişkin serilerde beyin biyopsisinin genel olarak kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğunu gösteren literatür ile uyumludur. Nitekim beyin biyopsilerine ilişkin serilerde morbidite oranlarının yaklaşık %5–7, mortalite oranlarının ise %0,6–1,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (18, 19).

Bununla birlikte, komplikasyon gelişen olguların tümünde kalıcı nörolojik defisit gelişmiş olması dikkat çekicidir. Bu olgularda görme alanı kusuru, hemipleji ve parezi gibi fonksiyonel açıdan anlamlı sekeller izlenmiş; iki hastada ise bu tabloya intrakraniyal hemoraji ve ödem eşlik etmiştir. Literatürde de beyin biyopsisine bağlı en sık komplikasyonların yeni gelişen nörolojik defisitler, nöbetler, enfeksiyonlar ve intrakraniyal kanamalar olduğu bildirilmektedir (55). Bu bulgular, beyin biyopsisinin genel olarak güvenli bir girişim olarak kabul edilmesine rağmen, gelişen komplikasyonların klinik açıdan ciddi sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir.

Komplikasyon gelişiminde etkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde, literatürde komplikasyon riski ile lezyonun yerleşimi ve radyolojik özellikleri arasında ilişki olduğu; özellikle derin yerleşimli ve yaygın ödem içeren lezyonların daha yüksek komplikasyon riski taşıyabileceği bildirilmiştir (17, 18). Çalışmamızda ise komplikasyon gelişen olguların hiçbirinde biyopsi derin yerleşimli lezyonlardan alınmamış; buna karşılık derin yerleşimli lezyondan biyopsi alınan bir olguda komplikasyon gözlenmemiştir.

Bununla birlikte, biyopsi alınan anatomik bölge ile komplikasyon gelişimi arasında sınırda anlamlı ilişki saptanmış ($p=0,050$) ve özellikle frontoparietal bölgeden alınan biyopsilerde komplikasyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu

bulguların, alt gruplardaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Biyopsi tekniğinin komplikasyon gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, literatürde açık biyopsinin stereotaktik biyopsiye göre daha invaziv olması nedeniyle teorik olarak daha yüksek komplikasyon riski taşıdığı kabul edilmekle birlikte, lezyonun doğrudan görülerek örneklenebilmesi ve kanama kontrolünün daha etkin sağlanabilmesi önemli avantajlar arasında gösterilmektedir (7).

Çalışmamızda komplikasyon gelişen olguların ikisinde açık biyopsi, birinde ise stereotaktik biyopsi uygulanmış; ancak biyopsi tekniği ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,442$). Benzer şekilde, biyopsi tipi (insizyonel/eksizyonel) ile komplikasyon gelişimi arasında da anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0,506$).

Bu bulgular, komplikasyon gelişiminde cerrahi teknikten ziyade hasta özellikleri, lezyonun yerleşimi ve biyolojik özellikleri gibi faktörlerin daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Beyin biyopsisi alınan hastaların klinik durumunun komplikasyon gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, literatürde yoğun bakım hastalarında biyopsi ile ilişkili komplikasyon ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ve bu hasta grubunda biyopsi kararının daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (21).

Çalışmamızda biyopsilerin büyük çoğunluğunun servis koşullarında ve klinik olarak daha stabil hastalarda gerçekleştirilmiş olması, düşük komplikasyon oranlarının elde edilmesinde etkili olmuş olabilir. Bununla birlikte, komplikasyon gelişen olguların tamamının servis hastaları arasında yer alması, klinik stabilitenin tek başına komplikasyon riskini öngörmeye yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, beyin biyopsisinin pediatrik kriptojenik nörolojik hastalıklarda genel olarak güvenli bir tanısal yöntem olduğu; ancak komplikasyon geliştiğinde bunun kalıcı nörolojik defisit gibi ciddi sonuçlara yol açabileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle biyopsi kararının, hasta özellikleri, lezyonun

özellikleri ve beklenen tanısal katkı birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmiş risk-fayda analizi doğrultusunda verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kriptojenik nörolojik hastalıklarda klinik, laboratuvar ve nörogörüntüleme yöntemlerine rağmen sıklıkla tanısal belirsizlik devam etmektedir. Bu hasta grubunda beyin biyopsisi, invaziv bir girişim olmakla birlikte, tanısal çıkmazların aşılmasında ve klinik yönetimin şekillendirilmesinde önemli bir araçtır.

Bu çalışma, çocukluk çağında kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisinin tanısal katkısını, klinik yönetime etkisini ve komplikasyon profilini çok yönlü olarak değerlendirmesi açısından literatüre katkı sunmaktadır.

Sonuç olarak;

1. Kriptojenik nörolojik hastalıklarda beyin biyopsisi, olguların yarısında tanıya katkı sağlarken, daha yüksek oranda klinik yönetimi etkilemektedir.
2. Beyin biyopsisinin klinik yönetime etkisi, tanısal katkı ile her zaman paralellik göstermemektedir; biyopsi bazı olgularda spesifik tanı sağlamasa da diğer ön tanıların dışlanmasına veya tedavi yaklaşımının yönlendirilmesine katkıda bulunabilmektedir.
3. Neoplazik, enfeksiyöz ve vaskülitik süreçlerde biyopsinin tanısal katkısı belirgin düzeyde yüksektir. Buna karşılık metabolik/nörodejeneratif hastalıklarda ve immün aracılı ensefalitlerde tanısal katkı daha sınırlıdır.
4. Vaskülitik süreçlerde biyopsi sonrası ulaşılan tanıların ön tanıların arasında yer almaması, biyopsinin özellikle beklenmeyen tanıların ortaya konulmasında önemli katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.
5. Yakınma başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin daha kısa olduğu olgularda biyopsinin tanısal katkısı anlamlı olarak daha yüksektir.
6. Nörogörüntülemede kontrast tutulumu gösteren, hedeflenebilir ve gri-beyaz cevher tutulumunun beraber olduğu lezyonlarda biyopsinin tanısal katkısı daha yüksekken; spesifik lezyon saptanmayan veya beyaz cevher ağırlıklı tutulum gösteren olgularda tanısal katkı daha düşüktür.
7. Biyopsiden önce ön tanıya yönelik tedavi uygulanmış olması ile biyopsinin tanısal katkısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

8. Beyin biyopsisi ile ilişkili komplikasyon oranı düşük olmakla birlikte, gelişen komplikasyonlar kalıcı nörolojik defisit gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.
9. Komplikasyon gelişimi ile biyopsi alınan anatomik bölge arasında sınırda anlamlı ilişki saptanmış, buna karşılık biyopsi tekniği, biyopsi tipi ve biyopsi sırasında hastanın klinik durumu ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir.
10. Kriptojenik nörolojik hastalıklarda, uygun hasta seçimi, hedeflenebilir lezyon varlığı ve doğru zamanlama ile uygulanan beyin biyopsisi; tanısal sürecin aydınlatılması ve klinik yönetimin şekillendirilmesinde önemli katkılar sağlayan, kabul edilebilir güvenlik profiline sahip değerli bir yöntemdir.

Öneriler:

1. Beyin biyopsisi kararı yalnızca tanı koydurma potansiyeline göre değil, klinik yönetimi değiştirme olasılığı göz önünde bulundurularak verilmelidir.
2. Nörogörüntüleme bulguları biyopsi planlamasında belirleyici olmalı; özellikle kontrast tutan ve hedeflenebilir lezyonlar öncelikli olarak değerlendirilmelidir.
3. Tanısal belirsizliğin sürdüğü ve klinik progresyonun izlendiği olgularda beyin biyopsisi gereksiz yere geciktirilmemelidir.
4. Metabolik/nörodejeneratif hastalıklar ile immün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklarda genetik ve moleküler incelemeler öncelikli değerlendirilmeli, beyin biyopsisi kararı daha seçici verilmelidir.
5. Biyopsi materyalinde ileri moleküler inceleme yöntemlerinin kullanılması, özellikle enfeksiyöz süreç düşünülen olgularda tanısal katkıyı artırabilir.
6. Beyin biyopsisi öncesinde hasta ve lezyon özellikleri ayrıntılı şekilde değerlendirilerek komplikasyon riski en aza indirilmeye çalışılmalıdır.
7. Beyin biyopsisinin klinik kullanımına ilişkin belirsizliklerin azaltılabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile endikasyon, zamanlama ve hasta seçimi kriterlerinin daha net tanımlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Mathon B, De Chambrun Mp, Aboubakr O, Favreau M, Amelot A. Brain Biopsy for Cryptogenic Neurological Diseases in Adult Patients. 2025. p. 247-57.
2. Ferri C, Baldini G, Ferri L. Cryptogenic stroke: too many suspects to find a culprit? Eur Heart J Suppl. 2025;27(Suppl 3):iii93-iii7.
3. Magaki S, Gardner T, Khanlou N, Yong WH, Salamon N, Vinters HV. Brain biopsy in neurologic decline of unknown etiology. Human Pathology. 2015;46(4):499-506.
4. Venkateswaran S, Hawkins C, Wassmer E. Diagnostic yield of brain biopsies in children presenting to neurology. J Child Neurol. 2008;23(3):253-8.
5. Bai HX, Zou Y, Lee AM, Lancaster E, Yang L. Diagnostic Value and Safety of Brain Biopsy in Patients With Cryptogenic Neurological Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of 831 Cases. Neurosurgery. 2015;77(2):283-95; discussion 95.
6. Beard CJ, Ponnarasu S, Sequeira Campos MB, Schmieder GJ. Excisional Biopsy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.

7. Mathon B, Riche M, Lombard A, Chabaane M, Roblot P, Boetto J, et al. Technical Aspects of Frame-Based Stereotactic Brain Biopsy, Neuronavigation-Assisted Brain Biopsy, and Open Brain Biopsy. In: Mathon B, editor. Brain Biopsies. New York, NY: Springer US; 2025. p. 3-12.
8. Conti A, Gambadauro NM, Mantovani P, Picciano CP, Rosetti V, Magnani M, et al. A Brief History of Stereotactic Atlases: Their Evolution and Importance in Stereotactic Neurosurgery. Brain Sciences. 2023;13(5):830.
9. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Cancer. 1998;82(9):1749-55.
10. Hornef MW, Iten A, Maeder P, Villemure JG, Regli L. Brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic value, clinical performance, and survival time. Arch Intern Med. 1999;159(21):2590-6.
11. Antinori A, Ammassari A, Luzzati R, Castagna A, Maserati R, Rizzardini G, et al. Role of brain biopsy in the management of focal brain lesions in HIV-infected patients. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori. Neurology. 2000;54(4):993-7.
12. Vitelli M, Malaizé H, Bielle F, Le Joncour A, Amelot A, Pineton de Chambrun M, et al. A Diagnosis Can Hide Another: The Value of Brain Biopsy in Neurological Lesion of HIV Patients. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2021;86(1).
13. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. Neurology. 1999;53(4):858-60.
14. Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, et al. Brain biopsy in dementia. Brain. 2005;128(Pt 9):2016-25.
15. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Schulz-Schaeffer W, et al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurosurg. 2008;109(4):735-41.
16. Javedan SP, Tamargo RJ. Diagnostic yield of brain biopsy in neurodegenerative disorders. Neurosurgery. 1997;41(4):823-8; discussion 8-30.
17. Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. Acta Neurochir (Wien). 2003;145(7):547-54; discussion 54-5.
18. Kongkham PN, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure. Can J Neurol Sci. 2008;35(1):79-84.

19. Lara-Almunia M, Hernandez-Vicente J. Frame-based Stereotactic Biopsy: Description and Association of Anatomical, Radiologic, and Surgical Variables with Diagnostic Yield in a Series of 407 Cases. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2019;80(3):149-61.
20. Mathon B, Le Joncour A, Bielle F, Mokhtari K, Boch AL, Peyre M, et al. Neurological diseases of unknown etiology: Brain-biopsy diagnostic yields and safety. *Eur J Intern Med*. 2020;80:78-85.
21. Mathon B, Favreau M, Degos V, Amelot A, Le Joncour A, Weiss N, et al. Brain Biopsy for Neurological Diseases of Unknown Etiology in Critically Ill Patients: Feasibility, Safety, and Diagnostic Yield. *Crit Care Med*. 2022;50(6):e516-e25.
22. Hulette CM, Earl NL, Crain BJ. Evaluation of cerebral biopsies for the diagnosis of dementia. *Arch Neurol*. 1992;49(1):28-31.
23. Anderson NE, Willoughby EW, Synek BJ. Leptomeningeal and brain biopsy in chronic meningitis. *Aust N Z J Med*. 1995;25(6):703-6.
24. Pulhorn H, Quigley DG, Bosma JJ, Kirillos R, du Plessis DG, Jenkinson MD. Impact of brain biopsy on the management of patients with nonneoplastic undiagnosed neurological disorders. *Neurosurgery*. 2008;62(4):833-7; discussion 7-8.
25. Burns JD, Cadigan RO, Russell JA. Evaluation of brain biopsy in the diagnosis of severe neurologic disease of unknown etiology. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(3):235-9.
26. Wong SH, Jenkinson MD, Faragher B, Thomas S, Crooks D, Solomon T. Brain Biopsy in the Management of Neurology Patients. *European Neurology*. 2010;64(1):42-5.
27. Schuette AJ, Taub JS, Hadjipanayis CG, Olson JJ. Open biopsy in patients with acute progressive neurologic decline and absence of mass lesion. *Neurology*. 2010;75(5):419-24.
28. Rice CM, Gilkes CE, Teare E, Hardie RJ, Scolding NJ, Edwards RJ. Brain biopsy in cryptogenic neurological disease. *British Journal of Neurosurgery*. 2011;25(5):614-20.
29. Noronha C, Figueiredo G, Pinheiro C, Carvalho E, Calheiros A, Pires MM, et al. Brain biopsy in suspected non-neoplastic neurological disease. *Acta Neurochirurgica*. 2019;161(6):1139-47.
30. Pasternak KA, Schwake M, Warneke N, Masthoff M, Zawy Alsofy S, Suero Molina E, et al. Evaluation of 311 contemporary cases of stereotactic biopsies in patients with neoplastic and non-neoplastic lesions-diagnostic yield and management of non-diagnostic cases. *Neurosurg Rev*. 2021;44(5):2597-609.
31. Santos M, Roque R, Rainha Campos A, Albuquerque L, Pimentel J. Impact of brain biopsy on management of nonneoplastic brain disease. *Brain Spine*. 2022;2:100863.
32. Kizaki T, Kanazawa M, Ishiguro T, Natsumeda M, Tada M, Shimizu H, et al. Indications for a brain biopsy in neurological diseases of unknown etiology: The role of magnetic resonance imaging findings and liquid biopsy in yielding definitive pathological diagnoses. *J Neurol Sci*. 2024;463:123150.
33. Seilhean D. Infections of the central nervous system: Neuropathology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(7-8):431-5.
34. Kameda-Smith M, Aquilina K. Brain Biopsy for Cryptogenic Neurological Diseases in Pediatric Patients. 2025. p. 259-75.
35. Boltshauser E, Wilson J. Value of brain biopsy in neurodegenerative disease in childhood. *Arch Dis Child*. 1976;51(4):264-8.
36. MacGregor DL, Humphrey RP, Armstrong DL, Becker LE. Brain biopsies for neurodegenerative disease in children. *J Pediatr*. 1978;92(6):903-5.
37. Kaufman HH, Catalano LWJ. Diagnostic Brain Biopsy: A Series of 50 Cases and a Review. *Neurosurgery*. 1979;4(2):129-36.
38. Layard Horsfall H, Toescu SM, Grover PJ, Hassell J, Sayer C, Hemingway C, et al. The utility of brain biopsy in pediatric cryptogenic neurological disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;26(4):431-8.

39. Maimaris J, Payne J, Roa-Bautista A, Breuer J, Storey N, Morfopoulou S, et al. Safety and Diagnostic Utility of Brain Biopsy and Metagenomics in Decision-Making for Patients with Inborn Errors of Immunity (IEI) and Unexplained Neurological Manifestations. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):86.
40. Gizak A, Diegmann S, Dreha-Kulaczewski S, Wiśniewski J, Duda P, Ohlenbusch A, et al. A novel remitting leukodystrophy associated with a variant in FBP2. *Brain Commun.* 2021;3(2):fcab036.
41. Fogel BL. Chapter 2 - Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* 147: Elsevier; 2018. p. 11-22.
42. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 1999;43(3):237-9.
43. Brück W, Brunn A, Klapper W, Kuhlmann T, Metz I, Paulus W, et al. Differenzialdiagnose lymphoider Infiltrate im Zentralnervensystem. *Der Pathologe.* 2013;34(3):186-97.
44. Ghoche M, Miki K, Oken S, Manoj N, Gecici N, Habib A, et al. Corticosteroid Use Before Stereotactic Brain Biopsy for Suspected Lymphoma. *Neurosurgery.* 2025.
45. Madireddy S, Pou S, Mandi K, Pan K, Friefeld A, Ding HH, et al. Prebiopsy Steroids and Diagnostic Yield in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Network Open.* 2025;8(12):e2548617-e.
46. Jansen M, Corcoran D, Bermingham N, Keohane C. The role of biopsy in the diagnosis of infections of the central nervous system. *Ir Med J.* 2010;103(1):6-8.
47. Miller RA, Kim Y, Pryshliak V, Beutler TM. Innumerable Culture-Negative Intracranial Abscesses in an Immunocompetent Young Male Diagnosed by 16s rRNA Gene Sequencing. *Cureus.* 2024;16(10):e71475.
48. Aboubakr O, Mokhtari K, Nichelli L, Bielle F, Demeret S, Dubessy A-L, et al. Early brain biopsy in neurological diseases of unknown etiology improves functional outcome. *European Journal of Internal Medicine.* 2026:106878.
49. Di Bonaventura R, Montano N, Giordano M, Gessi M, Gaudino S, Izzo A, et al. Reassessing the Role of Brain Tumor Biopsy in the Era of Advanced Surgical, Molecular, and Imaging Techniques-A Single-Center Experience with Long-Term Follow-Up. *J Pers Med.* 2021;11(9).
50. Huang Y, Yu S, Wu Z, Tang B. Genetics of hereditary neurological disorders in children. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):108-19.
51. Yılmaz SY, Külhaş Çelik İ, Marzioğlu Özdemir E, Artaç H. Genetic analysis of children with suspected immunodeficiency: mimickers of inborn errors of immunity. *Eur J Pediatr.* 2026;185(3).
52. Chiu LW, Lin SS, Chen CH, Lin CH, Lee NC, Hong SY, et al. NAXE gene mutation-related progressive encephalopathy: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(42):e27548.
53. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-κB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):728-35.
54. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Practical Neurology.* 2020;20(2):109.
55. Lara-Almunia M, Hernández-Vicente J. Related factors with diagnostic yield and intracranial hemorrhagic complications in frame-based stereotactic biopsy. Review. *Neurocirugia (Engl Ed).* 2021;32(6):285-94.

8. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

- Demografik veriler
 - Doğum tarihi
 - Cinsiyet
- Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuru tarihi/ Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından ilk kez değerlendirilme tarihi
(Birden fazla kez beyin biyopsisi alınan hastaların ilk biyopsiden önceki başvuru tarihleri değerlendirildi.)
- Başvuru / Değerlendirilme yaşı
(Birden fazla kez beyin biyopsisi alınan hastaların ilk biyopsiden önceki başvuru/ değerlendirilme yaşları değerlendirildi.)
- Hastaneye başvuru yakınmasının başlangıç yaşı
- Hastaneye başvurudaki semptom ve bulgular (yok/var)
(Her biyopsi için ayrı ayrı değerlendirilmiş olup, birden fazla biyopsi alınan olgularda, ilgili biyopsiye götüren süreçte ortaya çıkan veya biyopsi kararına neden olan yeni semptom ve bulgular da o biyopsiden önceki başvuru semptom/bulgusu olarak değerlendirmeye dahil edildi.)
 - Fokal nörolojik defisit
 - Ataksi/yürüme bozukluğu
 - Ensefalopati (bilinç değişikliği/uykuya meyil)
 - Kognitif kayıp/kazanılan gelişim basamaklarında kayıp
 - Nöropsikiyatrik semptomlar (davranış değişikliği, hırçınlık vb.)
 - Nöbet (fokal/jeneralize nöbet)
 - Baş ağrısı (Kafa içi basınç artışı eşlik etmeyen)
 - Kafa içi basınç artışı
 - Ateş
- Başvuru sırasında eşlik eden hastalıklar/komorbiditeler (yok/var, var ise detayı)

- Genetik inceleme sonuçları (yok/var, var ise detayı ve klinik tabloyla ilişkili/ilişkisiz oluşu)
(Başvuru sırasında mevcut olan veya izlemde yapılan tüm incelemeler dahil edildi.)
- Görüntüleme Yöntemi (Beyin MRG) ile Elde Edilen Bulgular
(Her bir biyopsi için, biyopsi işleminden önce elde edilen ve ulaşılabilen tüm MRG'ler değerlendirmeye dahil edildi. Lezyon sayısına göre sınıflandırılmayan, non-spesifik yapısal değişiklikler (örn. atrofi, ventriküler genişleme vb.) içeren veya normal MRG bulguları saptanan olgularda, yer kaplayan ya da odaklanabilir bir lezyon bulunmadığından lezyon paterni, lokalizasyonu ve baskın kompartman değerlendirmesi yapılamadı; bu olgular analizlerde “diğer” kategorisi altında ele alındı.)
 - Lezyon paterni
 - fokal (1 lezyon)
 - multifokal (2-3 lezyon)
 - yaygın (>3 lezyon)
 - Lezyon lokalizasyonu
 - sağ hemisfer
 - sol hemisfer
 - bilateral
 - Tutulan baskın kompartman
 - beyaz cevher
 - gri cevher
 - beyaz ve gri cevher
 - leptomeningeal bölge
 - MRG'de eşlik eden özellikler (yok/var)
 - kontrast tutulumu
 - difüzyon kısıtlılığı
 - leptomeningeal tutulum
 - hemoraji
 - vazojenik ödem
 - hidrocefali

- kitle etkisi
- orta hat kayması
- serebral atrofi
- serebellar atrofi
- Biyopsiden önceki ön tanılar (bir veya birden fazla ön tanı olabilir, hayır/evet)
 - Neoplazik süreçler
 - Demiyelinizan hastalıklar
 - Enfeksiyöz süreçler
 - İmmün aracılı ensefalitler
 - Vaskülitik süreçler
 - İmmün yetmezlik/İmmün disregülasyon zemininde gelişen hastalıklar
 - Metabolik/nörodejeneratif hastalıklar
- Biyopsiden önce uygulanan tedaviler

(Hastanın düşünülen ön tanısı doğrultusunda herhangi bir tedavi almış olması hastalığa yönelik tedavi varlığı olarak değerlendirildi.)

 - Düşünülen ön tanıya yönelik tedavi (yok/var)
 - Steroid (Steroid alımı arsa; son steroid alım zamanı ile biyopsi arasındaki süre)
 - ≤7 Gün
 - 7-30 Gün
 - >30 Gün
 - İmmünmodülatör dozda intravenöz immünoglobulin (IVIG)
 - Diğer immünsupresif veya immünmodülatör tedaviler
 - Enfeksiyona yönelik tedaviler (antibiyotik, antiviral, antifungal, antitüberküloz)
- Beyin biyopsisi tarihi
- Hastanın beyin biyopsisi alındığı sıradaki yaşı (yıl)
- Yakınma başlangıç yaşı ile beyin biyopsisi alındığı sıradaki yaş arasındaki süre
- Beyin biyopsisinin alındığı merkez
 - Hacettepe Üniversitesi Hastanesi
 - Dış Merkez

- Beyin biyopsisi alınmadan önce izlendiği birim (Çocuk acil servisinde izlenirken biyopsi işlemine giden hastalar da yoğun bakım ünitesi kategorisine alındı.)
 - Servis
 - Yoğun Bakım Ünitesi
- Uygulanan cerrahi girişim
 - Tanısal biyopsi
 - Terapötik rezeksiyon cerrahisi sırasında alınan biyopsi
 - BOS drenajına yönelik işlem sırasında alınan biyopsi
- Biyopsi alınan anatomik bölge
 - Frontal
 - Parietal
 - Temporal
 - Oksipital
 - Frontoparietal
 - Temporoparietal
 - Posterior fossa (serebellum)
 - Derin yerleşimli (intraventriküler)
- Biyopsi tipi
 - İnsizyonel biyopsi
 - Eksizyonel biyopsi
- Biyopsi tekniği
 - Açık biyopsi
 - Stereotaktik biyopsi
- Son Tanı (Her hasta için; tanının beyin biyopsisi ile konulmuş olmasından bağımsız olarak, takip sürecinde klinik, radyolojik ve patolojik bulgular doğrultusunda hastaya konulan tanı)
- Tanının (ön tanı kategorizasyonu ile uyumlu olarak) kategorize edildiği grup
 - Neoplazik süreçler
 - Demiyelinizan hastalıklar
 - Enfeksiyöz süreçler
 - İmmün aracılı ensefalitler

- Vaskülitik süreçler
- İmmün yetmezlik/İmmün disregüasyon zemininde gelişen hastalıklar
- Metabolik/nörodejeneratif hastalıklar
- Biyopsinin tanı ile ilişkisi (Biyopsinin düşünülen ön tanıyı doğrulayarak veya ön tanılardan farklı bir tanıya yönlendirerek spesifik bir tanı koydurması/tanı grubuna yönlendirmesi ‘tanıya katkı’ ; biyopsinin düşünülen ön tanılardan farklı bir tanıya yönlendirmesi ‘tanı değişikliğine yol açma’ olarak tanımlandı.)
 - Tanıya Katkı (yok/var)
 - Tanı değişikliğine yol açma (yok/var)
- Biyopsinin klinik yönetime etkisi (yok/var):
(Biyopsi sonucunun uygulanan tedavilerin devamı veya değiştirilmesi üzerinde etkili olması veya yeni bir tedavi başlanmasına neden olma durumu ‘klinik yönetime etki’ olarak tanımlandı.)
- Biyopsi ile ilişkili komplikasyon (yok/var)
 - Komplikasyon varsa detay
 - Kanama (Klinik bulgu/ transfüzyon gereksinimine yol açıyorsa)
 - Geçici nörolojik defisit
 - Kalıcı nörolojik defisit
 - Ölüm

EK-2: Etik Kurul Onay Formu

Tarih: 03/02/2025 15:44
Sayı: E-16969/557-050.04-00004025818**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU**KURUL KARARI**

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
28.01.2025	2025/03	2025/03-20
Araştırma Numarası : SBA 25/030		Değerlendirme Tarihi : 28.01.2025

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL'in sorumlu araştırmacı olduğu, Öğr. Gör. Dr. Berrin BABAOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Eylül Nazlı SUNGUR'un uzmanlık tezi olan, SBA 25/030 kayıt numaralı **"Pediatrik Kriptojenik Nörolojik Hastalıklarda İnsizyonel Beyin Biyopsisinin Tanıya Katkısı"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2000 - 01 Aralık 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 29 Ocak 2025 – 29 Ocak 2026 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Ayşe Nurten
AKARSU
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe
KİN İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Yavuz
AYHAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Nazmiye Ebru
ORTAÇ ERSOY
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Gözde
GİRGİN
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Tolga
ÇAKMAK
Kurul Üyesi

KATILMADI
Doç. Dr. İbrahim Halil
ÖNCEL
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Burcu
ERSÖZ ALAN
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Ekim
GÜMELER
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi
Müge DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Meral
ÜNER
Kurul Üyesi