

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GLİAL TÜMÖR EPİDEMİYOLOJİSİ VE  
ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. Bora TETİK**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA 2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GLİAL TÜMÖR EPİDEMİYOLOJİSİ VE  
ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. Bora TETİK**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Hasan Çağlar UĞUR**

**ANKARA 2014**

## KABUL VE ONAY

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN |                                |                          |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Adı, Soyadı              | : Dr.Bora TETİK                | Tarih:<br>22 / 01 / 2014 |
| Anabilim/Bilim Dalı      | : BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ABD |                          |
| Tez Danışmanı            | : Doç.Dr.Hasan Çağlar UĞUR     |                          |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER |                                                                                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı:              | GLİAL TÜMÖR EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ                                                 |
| Tezin Niteliği:             | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:  | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                          |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                        |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                    |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine   |  |
| oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.                                      |  |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |

#### Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

PROF.DR.ATILLA ERDEM

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

PROF.DR.ALİ SAVAŞ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

DOÇ.DR.HASAN ÇAĞLAR UĞUR

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma sürecinde, başta tez hocam sayın Doç. Dr. Hasan Çağlar Uğur olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarıma,

Klinik eğitimimin her aşamasında desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Gökmen Kahiloğulları, Uzm. Dr. Melih Bozkurt ve Uzm. Dr. İhsan Doğan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarım ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Hayatımın her anında sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, emekleriyle bu günlere gelmemi sağlayan annem Seba Tetik, babam Ali İhsan Tetik ve kız kardeşim Çiğdem Tetik'e,

Sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Burcu Kayhan Tetik'e,

Tezimi ve tüm hayatımı adadığım biricik kızlarım Duru ve Ecem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım

**Dr. Bora TETİK**

**Ankara 2014**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

|                                                                        |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                                                    | i    |
| TEŞEKKÜR.....                                                          | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                      | iii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                   | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                   | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                  | ix   |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                | 2    |
| 2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ.....                          | 2    |
| 2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN HİSTOLOJİ.....                           | 3    |
| 2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ .....                             | 4    |
| 2.4. DSÖ 2007 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ<br>SINIFLANDIRMASI ..... | 5    |
| 2.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN<br>EPİDEMİYOLOJİSİ.....        | 10   |
| 2.6. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN ETYOLOJİSİ .....               | 18   |
| 2.7. GLİAL TÜMÖRLER .....                                              | 25   |
| 2.7.1. Astrositomlar .....                                             | 25   |
| 2.7.2. Pilositik Astrositom .....                                      | 25   |
| 2.7.3. Diffüz Astrositom .....                                         | 26   |
| 2.7.4. Subependimal Dev Hücreli Astrositom .....                       | 27   |
| 2.7.5. Pleomorfik Ksantoastrositom .....                               | 27   |
| 2.7.6. Anaplastik Astrositom .....                                     | 27   |
| 2.7.7. Glioblastoma.....                                               | 28   |
| 2.7.8. Gliosarkom.....                                                 | 30   |
| 2.7.9. Gliomatozis Serebri .....                                       | 30   |
| 2.7.10. Dev Hücreli Glioblastom .....                                  | 31   |
| 2.7.11. Oligodendrogliomlar.....                                       | 31   |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7.12. Ependimomlar.....                                                                   | 32 |
| 2.8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN KLİNİĞİ.....                                        | 33 |
| 2.9. TEDAVİ.....                                                                            | 34 |
| 2.6.1. Serebral Ödem .....                                                                  | 34 |
| 2.6.2. Nöbet.....                                                                           | 35 |
| 2.6.3. Cerrahi .....                                                                        | 35 |
| 2.6.4. İzlem .....                                                                          | 35 |
| 2.6.5. Eksternal Radyoterapi.....                                                           | 36 |
| 2.6.6. Kemoterapi.....                                                                      | 36 |
| 2.6.7. Rekürren Hastalık Ve Palyasyon .....                                                 | 36 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                    | 38 |
| 3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER.....                                                          | 38 |
| 3.2. ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN SEÇİMİ VE DIŞLANMA<br>KRİTERLERİ.....                       | 38 |
| 3.3. ÇALIŞMANIN DÜZENLENMESİ .....                                                          | 38 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                             | 43 |
| 4. BULGULAR.....                                                                            | 45 |
| 4.1. GENEL BULGULAR .....                                                                   | 45 |
| 4.2. GLİOBLASTOM TANISI ALAN HASTALARDA PROGNOSTİK<br>FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....   | 59 |
| 4.2.1. Cinsiyet .....                                                                       | 59 |
| 4.2.2. Majör Nörolojik Defisit Varlığı.....                                                 | 59 |
| 4.2.3. Nöbet Varlığı .....                                                                  | 60 |
| 4.2.4. Eksizyon Derecesi.....                                                               | 61 |
| 4.2.5. Radyoterapi Öyküsü .....                                                             | 62 |
| 4.2.6. Kemoterapi Öyküsü .....                                                              | 63 |
| 4.3. ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DÜŞÜK GRADELİ VE<br>YÜKSEK GRADELİ TÜMÖRLERE ETKİSİ ..... | 64 |
| 4.3.1. Yaş .....                                                                            | 65 |
| 4.3.2. Beden Kitle İndeksi .....                                                            | 65 |
| 4.3.3. Gelir Düzeyi.....                                                                    | 65 |
| 4.3.4. Ailevi Kanser Sendromları .....                                                      | 66 |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.5. Ailede Kanser Öyküsü .....                                      | 66 |
| 4.3.6. Sigara Kullanım Öyküsü .....                                    | 66 |
| 4.3.7. Alkol Kullanım Öyküsü .....                                     | 66 |
| 4.3.8. Kahve İçme Alışkanlığı .....                                    | 67 |
| 4.3.9. Radyasyon Maruziyeti Öyküsü .....                               | 67 |
| 4.3.10. Pestisid Maruziyeti Öyküsü .....                               | 67 |
| 4.3.11. Ağır Metal Maruziyeti Öyküsü .....                             | 67 |
| 4.3.12. N-Nitroso Komponenti İçeren Besinler İle Beslenme Öyküsü ..... | 68 |
| 4.3.13. Alerji Öyküsü .....                                            | 68 |
| 4.3.14. Kafa Travması Öyküsü .....                                     | 68 |
| 4.3.15. Düzenli Spor Yapma Alışkanlığı .....                           | 68 |
| 4.3.16. Cep Telefonu Kullanım Öyküsü .....                             | 69 |
| 4.3.17. Bilgisayar Kullanım Öyküsü .....                               | 69 |
| 4.3.18. İnternet Erişim Tipi .....                                     | 69 |
| 4.3.19. Günlük Ortalama Televizyon Seyretme Süresi .....               | 69 |
| 4.3.20. Yüksek Gerilim Hattı Komşuluğu ve Mesafesi .....               | 70 |
| 4.3.21. Baz İstasyonu Yakınlığı .....                                  | 70 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                      | 71 |
| 6. SONUÇLAR .....                                                      | 80 |
| ÖZET .....                                                             | 82 |
| SUMMARY .....                                                          | 84 |
| KAYNAKLAR .....                                                        | 85 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|        |                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| GFAP   | : Glial Fibriler Asidik Protein                                                         |
| WHO    | : World Health Organisation                                                             |
| DSÖ    | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                   |
| SSS    | : Santral Sinir Sistemi                                                                 |
| AFIP   | : Armed Forces Institute of Pathology                                                   |
| CBTRUS | : Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States                          |
| DNA    | : Deoksiribo Nükleik Asit                                                               |
| ERCC1  | : Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, Complementation Group 1 |
| ERCC2  | : Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, Complementation Group 2 |
| MGMT   | : Methylguanine-DNA Methyltransferase                                                   |
| PDGFRA | : Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha                                         |
| CDKN2A | : Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A                                                  |
| CDKN2B | : Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B                                                  |
| PTEN   | : Phosphatase and Tensin Homolog                                                        |
| EGFR   | : Epidermal Growth Factor Receptor                                                      |
| LOH    | : Heterozigosite kaybı                                                                  |
| P53    | : Tümör Baskılayıcı Protein 53                                                          |
| MDM2   | : Mouse Double Minute 2                                                                 |
| Gy     | : Gray                                                                                  |
| IARC   | : International Agency for Research on Cancer                                           |
| NOC    | : N-nitroso Compounds                                                                   |
| HIV    | : Human Immunodeficiency Virus                                                          |
| HRT    | : Hormon Replasman Tedavisi                                                             |
| BOS    | : Beyin Omirilik Sıvısı                                                                 |
| MR     | : Manyetik rezonans                                                                     |
| BT     | : Bilgisayarlı Tomografi                                                                |
| KİBAS  | : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu                                                       |
| FLAIR  | : Fluid Attenuation Inversion Recovery                                                  |

|                |                                         |
|----------------|-----------------------------------------|
| PET            | : Pozitron Emisyon Tomografi            |
| FDG            | :2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose       |
| RT             | : Radyoterapi                           |
| KT             | : Kemoterapi                            |
| TMZ            | : Temozolamid                           |
| PCV            | : Procarbazine, Carmustine, Vincristine |
| MRC            | : Medical Research Council              |
| m <sup>2</sup> | : Metrekare                             |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|                  |                                                                                                                                  |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | 28 günlük embriyoda, ilkel 3 beyin vezikülünü gösteren şematik görünüm. A, sagittal kesit. B, aksiyal kesit .....                | 2  |
| <b>Şekil 2.</b>  | Tüm yaş gruplarında santral sinir sistemi tümörlerinin küresel görülme sıklığı ve ölüm oranları (yılda/100.000 kişi başına)..... | 11 |
| <b>Şekil 3.</b>  | Yalnızca Avrupa nüfusunda santral sinir sistemi tümörlerinin görülme sıklığı ve ölüm oranları (yılda/100.000 kişi başına).....   | 12 |
| <b>Şekil 4.</b>  | Çeşitli ülkelerde astrositik beyin tümörlerinin görülme oranları (tüm yaş grubu erkeklerde, yıl/ 100.000 kişi).....              | 13 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Çeşitli ülkelerde astrositik beyin tümörlerinin görülme oranları (tüm yaş grubu kadınlarda, yıl/ 100.000 kişi).....              | 14 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Tüm yaş gruplarında intrakranial tümörlerin histopatolojik dağılımı .....                                                        | 15 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Tüm yaş gruplarında glial tümörlerin görülme oranı .....                                                                         | 16 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Yerleşim yerlerine göre glial tümörler (tüm yaş gruplarında).....                                                                | 16 |
| <b>Şekil 9.</b>  | 0-14 yaş grubunda intrakranial tümörlerin görülme oranı.....                                                                     | 17 |
| <b>Şekil 10.</b> | Glial tümör gelişiminde rol alan genetik faktörler .....                                                                         | 21 |
| <b>Şekil 11.</b> | Kliniğimizde glial tümörlerin görülme oranı.....                                                                                 | 46 |
| <b>Şekil 12.</b> | Glial tümörlerde kadın/erkek oranı.....                                                                                          | 47 |
| <b>Şekil 13.</b> | Kliniğimizde yerleşim yerlerine göre glial tümörler .....                                                                        | 53 |
| <b>Şekil 14.</b> | Glioblastoma tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi .....                                                                       | 55 |
| <b>Şekil 15.</b> | Diffüz astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi.....                                                                   | 56 |
| <b>Şekil 16.</b> | Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi .....                                                               | 57 |
| <b>Şekil 17.</b> | Anaplastik astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi .....                                                              | 58 |
| <b>Şekil 18.</b> | Oligodendrogliom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi .....                                                                   | 59 |
| <b>Şekil 19.</b> | Majör nörolojik defisit varlığının sağ kalım üzerine etkisi .....                                                                | 60 |
| <b>Şekil 20.</b> | Nöbet varlığının sağ kalım üzerine etkisi .....                                                                                  | 61 |
| <b>Şekil 21.</b> | Eksizyon derecesi-sağ kalım süresi ilişkisi .....                                                                                | 62 |
| <b>Şekil 22.</b> | Radyoterapi- sağ kalım süresi ilişkisi.....                                                                                      | 63 |
| <b>Şekil 23.</b> | Kemoterapi- sağ kalım süresi ilişkisi.....                                                                                       | 64 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                  |                                                                                                  |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Daire Başkanlığı<br>2008 glial tümör verileri ..... | 12 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Gen hastalıkları ve primer beyin tümörleri.....                                                  | 19 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Tümör tipi ile sağ kalım ilişkisi .....                                                          | 33 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Lokalizasyona göre semptom ve bulgular .....                                                     | 34 |
| <b>Tablo 5.</b>  | MRC Nörolojik skalası .....                                                                      | 40 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Patolojik tanı ve hasta sayısı .....                                                             | 45 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Kliniğimizde glial tümörlerin ortalama görülme yaşı.....                                         | 48 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Her dekad için en sık görülen ve ikinci sıklıkta görülen glial<br>tümörler.....                  | 49 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Kan gruplarına göre glial tümörlerin görülme sıklığı .....                                       | 50 |
| <b>Tablo 10.</b> | Glial tümörlü hastaların en sık klinik başvuru nedenleri .....                                   | 51 |
| <b>Tablo 11.</b> | Semptomlara göre ortalama tanı süreleri .....                                                    | 52 |
| <b>Tablo 12.</b> | Patolojik tanı-Radyoterapi ilişkisi .....                                                        | 54 |
| <b>Tablo 13.</b> | Patolojik tanı-Kemoterapi ilişkisi .....                                                         | 54 |
| <b>Tablo 14.</b> | Çalışmaya dahil olan hastaların histopatolojik grade dağılımı .....                              | 65 |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan sağlık giderlerinin azaltılmasına yönelik olarak koruyucu sağlık hizmetlerine öncelik verilmekte ve bu kapsamda epidemiyolojik çalışmalar ve etyolojik risk faktörlerine yönelik çalışmalara önem verilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda santral sinir sistemi tümörlerinin insidansının tüm dünyada gerek tıbbi tanı yöntemlerindeki gelişmeler, gerekse endüstriyel gelişmenin doğurduğu etyolojik risk faktörlerinde artan çeşitlilik nedeniyle artış gösterdiği görülmektedir.

Ülkemizde santral sinir sistemi tümörlerine yönelik yürütülmekte olan çalışmalarda gerekli tüm epidemiyolojik parametreler genetik, etnik ve coğrafi farklılık gibi temel farklar göz ardı edilerek gelişmiş ülkelerin istatistikleri örnek gösterilerek yürütülmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Daire Başkanlığının 2008 yılında yayınlamış olduğu santral sinir sistemi tümör insidans çalışması ülkemizde beklenen santral sinir sistemi tümörlü hasta sayısı dışında bir bulgu vermemekte, özellikle spesifik patolojilere yönelik herhangi bir bilgi içermemektedir.

Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen 424 glial tümör tanısı alan hastanın tüm verileri incelenerek en azından kliniğimize spesifik bir epidemiyolojik veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır.

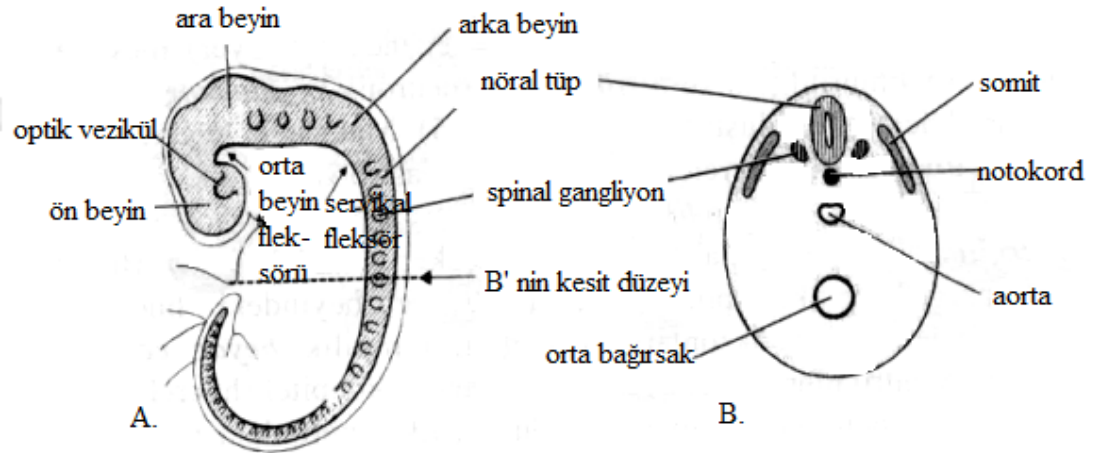
Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde opere edilen ve aynı sürede polikliniğimize başvuran 103 hasta klinik anamnez formları retrospektif olarak incelenerek etiyolojide suçlanan temel risk faktörleri değerlendirilmiş ve prospektif devam etmesini planladığımız çalışmamıza bir temel oluşturması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Sinir sistemi; intrauterin hayatın 3. haftasının başında yüzey ektoderm hücrelerinin çoğalması ile nöral plak oluşumu ile gelişmeye başlar. Altındaki notokord uzantısı ve bitişiğindeki mezoderm, üstteki ektodermi indükleyerek, nöral plak farklılaşmasına sebep olur. Yaklaşık intrauterin 18. günde nöral plak farklılaşarak nöral plak arasında nöral oluk oluşur. İntrauterin 3. haftanın sonunda nöral oluk kaudal ve rostral yönde ilerleyerek nöral tüpü oluşturur.

Her iki ucu açık silindir şeklindeki nöral tüpte, erken emriyogenez ile ön beyin (prozenkefalon), orta beyin (mezensefalon), arka beyin (rombensefalon) ve kaudal uzantı (spinal kordun öncüsü) şeklinde dört segmentten oluşur. Ön beyinden serebral hemisferler, talamus ve hipotalamus; orta beyinden Sylvius kanalı; arka beyinden ise serebellum, pons ve medulla meydana gelir (2).



**Şekil 1.** 28 günlük embriyoda, ilkel 3 beyin vezikülünü gösteren şematik görünüm. A, sagittal kesit. B, aksiyal kesit.(1)

İntrauterin 22-23. günlerde nöral tüp yüzey ektoderminden ayrılır ve kranialde ve rostralde iki küçük açıklık kalana kadar kapanmaya başlar. Kranial açıklık (rostral nöropor) 25. günde; kaudal açıklık ise 27. günde kapanır.

Nöral tüp kapandıktan sonra tüpün duvarını oluşturan nöroepitelyal hücrelerden primitif sinir hücreleri glioblastlar, nöroblastlar ve ependimal hücreler, glioblastlardan, protoplazmik ve fibriler astrositler; nöroblastlardan ise nöronlar meydana gelir (2).

Nöral tüp duvarı kalınlaşarak erişkinde beyin ve omiriliği yaparken nöral kanal ise beyin ventriküllerini ve kanalis sentralisi oluşturur.

## **2.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN HİSTOLOJİ**

Sinir dokusu yapısal olarak 2 hücre tipi içerir; nöronlar ve glia (nöroglia) hücreleri. Nöronlar santral sinir sisteminin en işlevsel hücreleridir. İnsan beyinde yaklaşık olarak 100 milyar nöron olduğu tahmin edilmektedir. Özelleşmiş bir grup nöronun herhangi bir nedenle fonksiyon kaybı klinik olarak nörolojik defisitle karşımıza çıkabilir. Nöronlar yapısal ve fonksiyonel olarak serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden, primer motor korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar farklılık gösteren heterojen yapıda olup morfolojik olarak, hücre gövdesi, dendritler ve aksondan oluşur (2).

Glia hücreleri ise nöronları koruyan, destekleyen, besleyen ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücrelerdir. Nöron hücre gövdelerinin arasında, nükleus içermeyen ve bu hücrelerin uzantılarından oluşan, nöropil olarak adlandırılan, ince, fibriler doku mevcuttur (2,3).

Glial hücreler; astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler ve mikrogliyalardan oluşur.

Astrositler; glia hücreleri içinde sayısı en fazla olan yıldız şeklinde küçük hücrelerdir. Yapısal destek sağlar, onarım işlemleri ile metabolik değişimlerde görevlidir, kan-beyin bariyerinin elemanıdır. Gri madde içinde yer alanlara protoplazmik astrosit, beyaz madde içinde yer alanlara ise fibriler astrosit denir. Sitoplazmalarında hücre uzantılarına doğru ilerleyen, glial fibriler asidik proteinden (GFAP) oluşan glial iplik demetleri mevcuttur (3,4).

Oligodendrositler; sitoplazmik uzantıları ile nöronların aksonlarını çevreleyerek santral sinir sistemindeki myelin kılıfını oluşturur ve genellikle beyaz cevher içerisinde yer alırlar. Ependimal hücreler; serebral ventrikülleri kaplar.

Mikroglialar ise kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alan uzun, küçük hücrelerdir ve makrofajlar gibi fonksiyon gösterirler (2,3,4).

### **2.3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ**

Beyin tümörleri ilk kez Cruveilhier tarafından 1829 yılında makroskopik olarak tanımlanmış; Bressler tarafından ise 1836 yılında mikroskopik olarak sınıflandırılmıştır. 1860 yılında Virchow beyin hücreler arası matriksi adıyla nörogliaı tariflemiş ve ilk glioma tarifini yapmıştır. Virchow tümörlerin mikroskopik ve makroskopik ilişkileri arasında bağlantı kurarak ilk modern tümör sınıflandırmasını yapmıştır.

Galen tarafından modern nöroloji ve nöroanatominin temelleri atılmış sonraki yıllarda Andreas Vesalius ve Thomas Willis bu konuda önemli katkılarda bulunmuşlardır. 1850'li yıllarda Lord Joseph Lister modern anlamda antiseptik metodları tanımlamış, anesteziadaki gelişmeler paralelinde modern anlamda ilk beyin tümör cerrahisi operasyonu 1884 yılında İngiliz cerrah Rickman Godlee tarafından İngiltere'de yapılmıştır.

1926 yılında Bailey ve Cushing 14 tümör tipi içeren ilk glioma sınıflandırmasını yapmıştır. Oldukça karmaşık bulunan bu sınıflandırma pek kabul görmemiş 19. Yüzyılın ortalarında Kernohan Astrositoma, Ependimoma, Nöroastrositoma, Medulloblastoma ve Oligodendroglioma olarak glial tümörleri 5 histogenetik sınıfa ayırarak daha basit bir sınıflama tarif etmiştir. Yine Kernohan glial tümörleri 4 grade halinde inceleyen ilk sınıflandırmayı tarif etmiştir. Kernohan'ın gradelemesinde biyolojik farklılık olmadığı sonucundan yola çıkarak Ringertz 1950'de 3'lü gradeleme sisteminin ortaya atmıştır. 1980'li yıllarda Dumas ve Duport St Anne-Mayo adıyla anılan hücrenin morfolojik özelliklerine dayanan 4'lü gradeleme sistemini geliştirmiştir (5).

1993 yılında WHO (World Health Organisation) Grade I-IV arasında tümörleri beningden maligne doğru sıralayan ilk sınıflandırmasını yayınlamıştır. Sonraki yıllarda 2000 ve 2007 yıllarında düzenlemeler içeren yeni sınıflandırmaları yayınlamıştır. Bugün halen 2007 WHO sınıflandırması en sık kullanılan sınıflandırma sistemidir.

## 2.4. DSÖ 2007 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI

### NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ

#### Astrositik tümörler

Pilositik astrositoma

— Pilomiksoid astrositoma

Subependimal dev hücreli astrositoma

Pleomorfik ksantoastrositoma

Diffüz astrositoma

— Fibriller astrositoma

— Gemistositik astrositoma

— Protoplasmik astrositoma

Anaplastik astrositoma

Glioblastoma

— dev hücreli glioblastoma

— Gliosarkoma

Gliomatozis serebri

#### Oligodenroglial tümörler

-Oligodendroglioma

-Anaplastik oligodendroglioma

#### Oligoastrositik tümörler

Oligoastrositoma

Anaplastik Oligoastrositoma

#### Ependimal tümörler

Subependimoma

Miksopapiller ependimoma

Ependimoma

— Sellüler

— Papiller

— Clear cell

— Tanisitik

Anaplastik ependimoma

### **Koroid pleksus tümörleri**

Koroid pleksus papillomu

Atipik koroid pleksus papillomu

Koroid pleksus karsinomu

### **Diğer nöroepitelyal tümörler**

Astroblastoma

3.ventrikülün kordoid gliomu

Angiosentrik glioma

### **Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler**

Serebellumun displastik gangliositoması (Lhermitte-Duclos)

Desmoplastik infantil astrositoma/ganglioglioma

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör

Gangliositoma

Ganglioglioma

Anaplastik ganglioglioma

Santral nörositoma

Ekstraventriküler nörositoma

Serebellar liponörositoma

Papiller glionöronal tümör

4. ventrikülün roset formatında glionöronal tümörü

Paranglioma

### **Pineal bölge tümörleri**

Pineasitom

Orta derecede differansiasyon gösteren pineal parankim tümörü

Pineablastom

Pineal bölgenin papiller tümörü

### **Embriyonal tümörler**

Medulloblastom

— Desmoplastik/nodüler medulloblastom

— Melanositik medulloblastom

— Anaplastik medulloblastom

— Large cell medulloblastom

Santral sinir sistemi pirimitif nöroektodermal tümörleri

— Santral nöroblastom

— Santral ganglionnöroblastoma

— Medulloepitelyoma

— Ependimoblastoma

Atipik teratoid/rhabdoid tümör

### **KRANİAL VE PARASİPİNAL SİNİR TÜMÖRLERİ**

**Schwannoma (nörilemmoma, nörinoma)**

— Sellüler

— Pleksiform

— Melanotik

### **Nörofibroma**

— Pleksiform

### **Perinörioma**

— Perinörioma, NOS

— Malign perinörioma

### **Malign periferik sinir kılıfı tümörleri**

— Epiteloid

— Mezenkimal diferansiasyon gösteren

- Melanositik
- Glandüler diferansiasyon gösteren

## **MENİNKSLERİN TÜMÖRLERİ**

### **Meningotelyal hücre tümörleri**

#### **Meningiom**

- Meningotelyal
- Fibröz
- Transizyonel
- Psammamatöz
- Anjiyomatöz
- Mikrokistik
- Sekretuvar
- Lenfoplazmositten zengin
- Metaplastik
- Kordoid
- Şeffaf hücreli
- Atipik
- Papiller
- Rabdoid
- Anaplastik
- Mezenkimal

### **Mezenkimal tümörler**

- Lipom
- Anjiolipom
- Hibernom
- Liposarkom
- Soliter fibröz tümör
- Fibrosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Leimyom

- Leimyosarkom
- Rabdomyom
- Rabdomyosarkom
- Kondrom
- Kondrosarkom
- Osteom
- Osteosarkom
- Osteokondrom
- Hemanjiom
- Epiteloid hemanjiendoendotelyoma
- Hemanjioperisitom
- Anaplastik hemanjioperisitom
- Anjiosarkom
- Kaposi sarkomu
- Ewing sarkom
- Primer melanositik lezyon

#### **Primer melanositik lezyonlar**

- Diffüz melanositozis
- Melanositom
- Malign melanom
- Meningeal melanomatozis

#### **Meninkslerle ilişkili diğer neoplazmlar**

- Hemanjioblastom

#### **LENFOMALAR VE HEMATOPOETİK MALİGNİTELER**

Malign lenfomalar

Plazmositom

Granülositik sarkom

## **GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ**

Germinom

Embriyonel karsinom

Yolk salk tümörü

Koryokarsinom

Teratom

—Matür

—İmmatür

—Malign transformasyon gösteren

Mikst germ hücreli tümör

## **SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ**

Kraniofarenjiom

—Adamantinomatöz

—Papiller

Granüler hücreli tümör

Pitüisitom

Adenohipofizin spindle hücreli onkositomu

## **METASTATİK TÜMÖRLER (19)**

### **2.5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Santral sinir sistemi tümörleri erişkinlerde kanser nedenli ölümler arasında ilk 10 sırada yer alırken çocukluk çağı kanser ölümleri arasında ise %23 oranda görülmesiyle 2. sırada yer almaktadır (6).

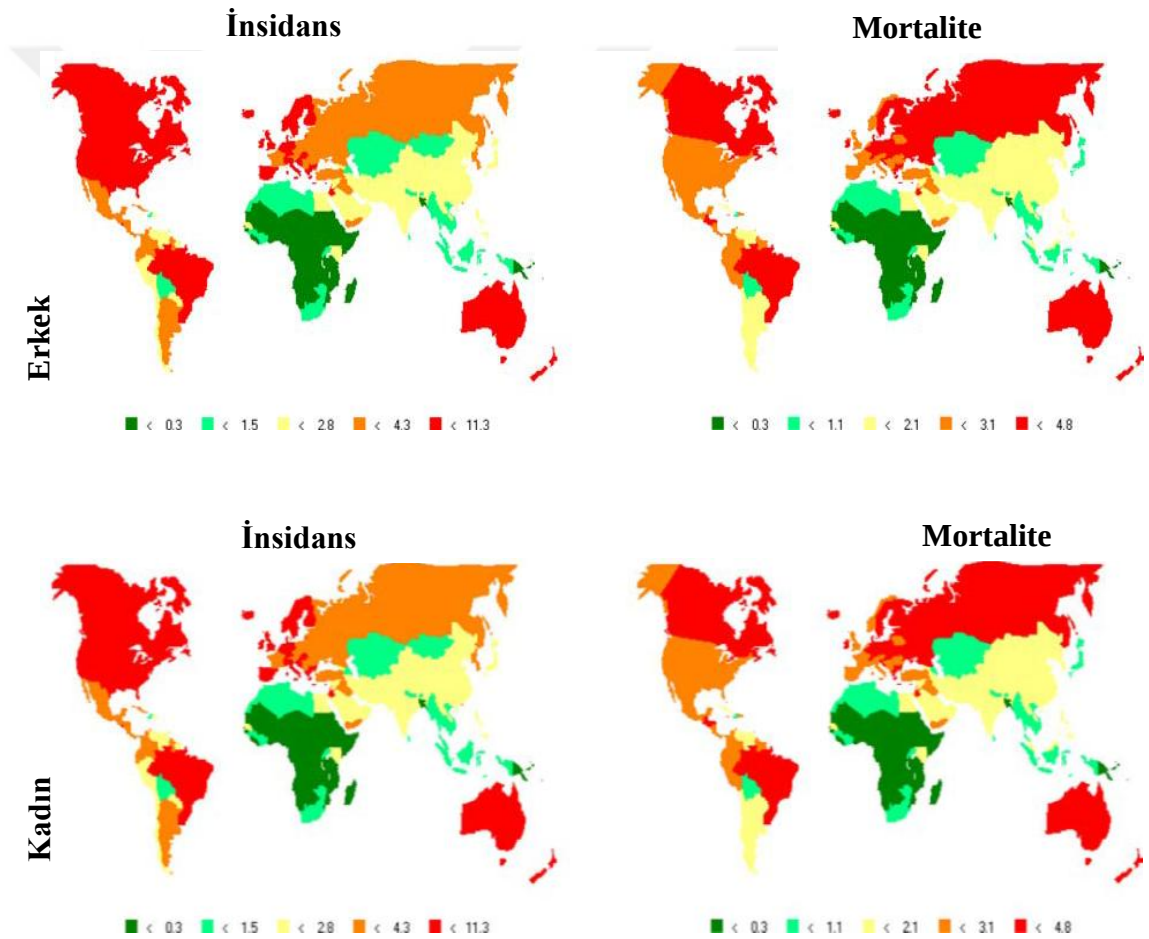
Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10-11/100.000 oranında yeni primer santral sinir sistemi tümörü tanısı almaktadır ve bunların 6-7/100.000 oranında malign primer SSS tümörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 13.000 kişi primer SSS tümörü nedenli ölmektedir (6).

SSS tümörleri endüstriyel açıdan gelişmiş batı ülkelerinde Afrika ve Asya ülkelerine göre daha yüksek oranda görülmektedir. Primer intrakranial tümörler (meningiomalar dahil) Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da erkeklerde 6-

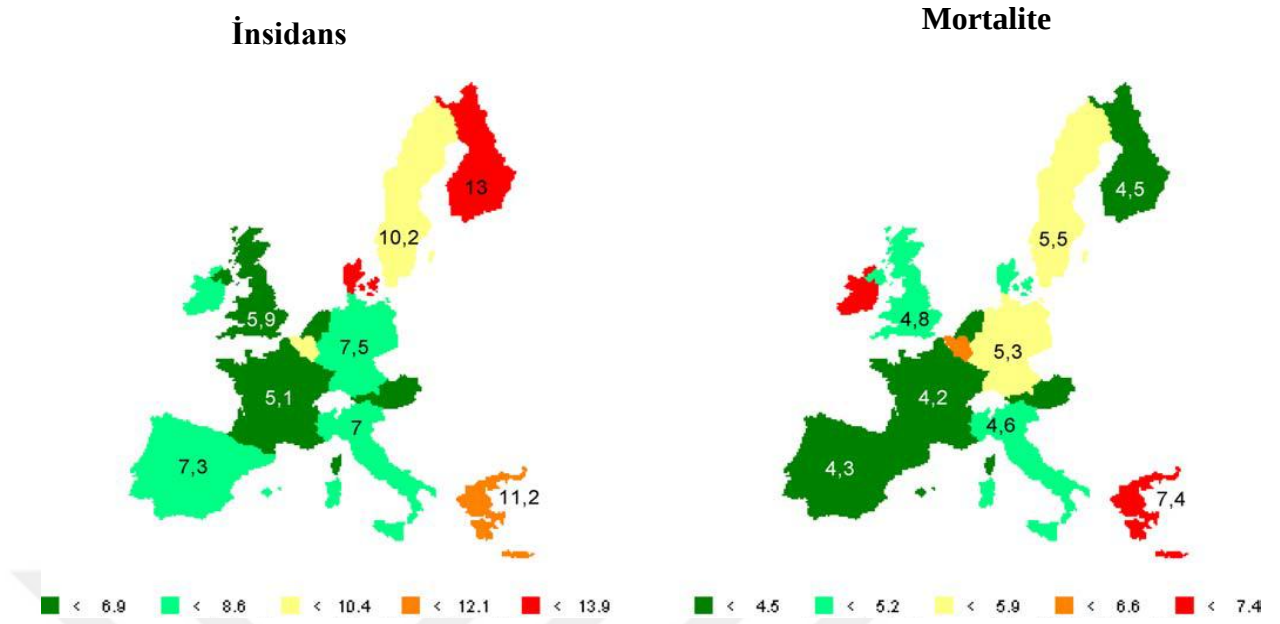
11/100.000 oranında görülmekteyken kadınlarda 4-11/100.000 oranında görülmektedir (7).

Orta Asya ve Afrika ülkelerinde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde primer intrakranial tümörler daha az oranda görülmekle beraber bu ülkelerde hastalık geri bildiriminde ve taramalarda eksiklik olabileceği de göz ardı edilmemelidir (7).

Bununla birlikte; Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington, DC’de 1971-1985 yılları arasında primer intrakranial tümörü olan 8947 hastada yapılan bir çalışmada afro-amerikalılarda glioblastoma ve germ hücreli tümör sıklığında beyaz amerikalılara göre 3.5 kat artış görülmüştür (7).



**Şekil 2.** Tüm yaş gruplarında santral sinir sistemi tümörlerinin küresel görülme sıklığı ve ölüm oranları (yılıda/100.000 kişi başına) (8).

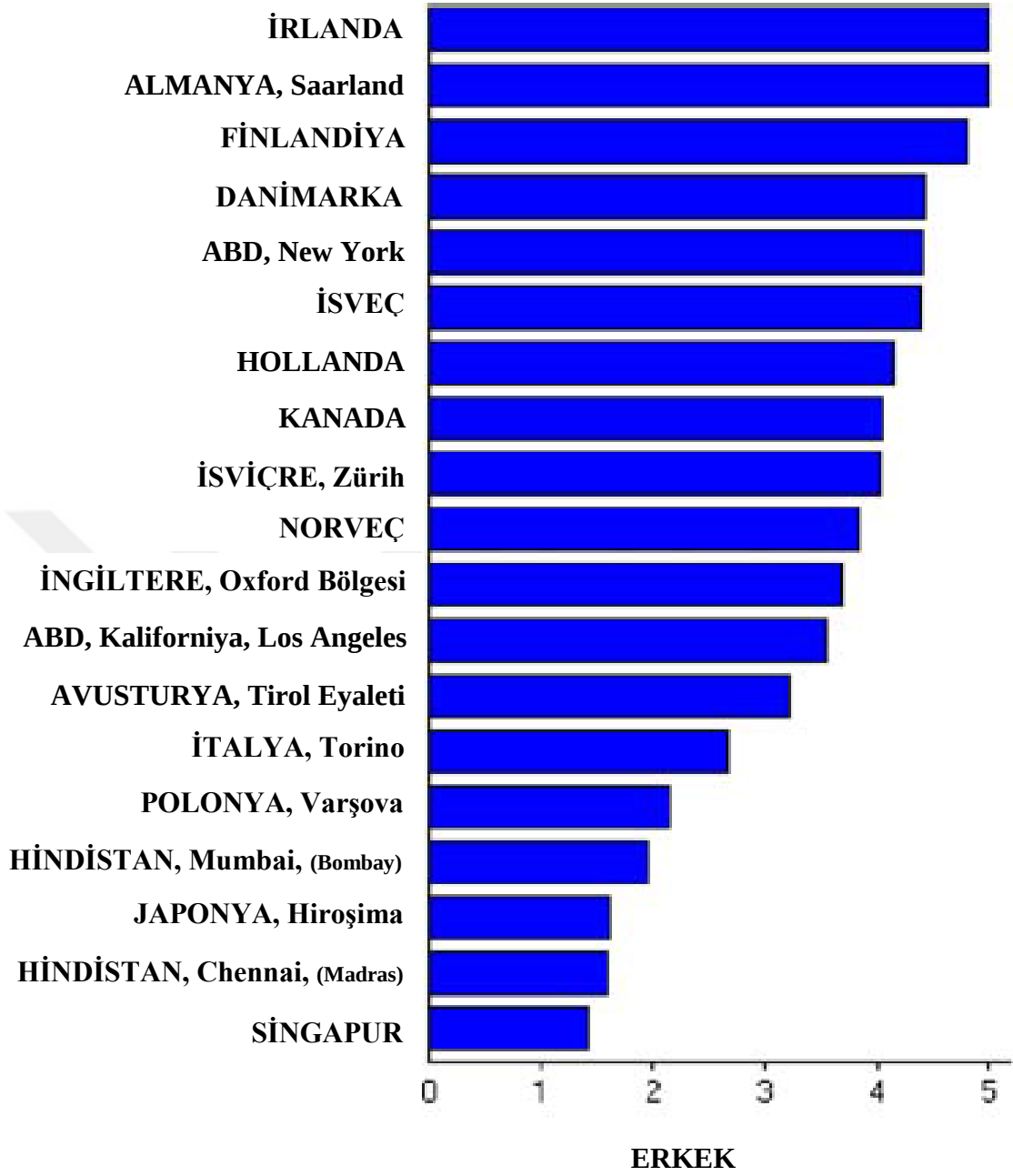


**Şekil 3.** Yalnızca Avrupa nüfusunda santral sinir sistemi tümörlerinin görülme sıklığı ve ölüm oranları (yılda/100.000 kişi başına) (9).

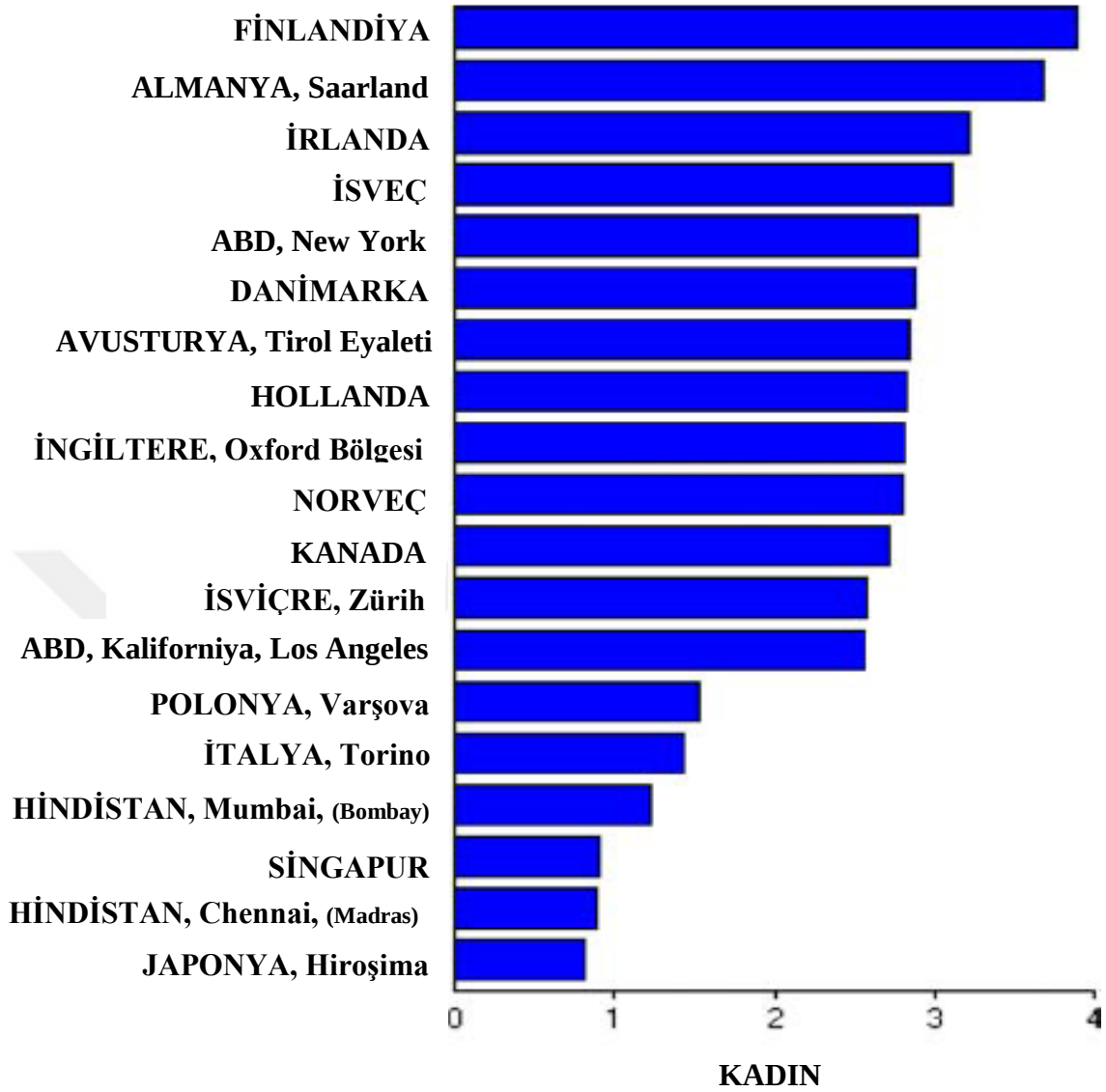
Ülkemizde santral sinir sistemi epidemiyolojisine yönelik bir çalışma olmamakla birlikte; Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığının 2008 verilerine göre toplam 3221 vaka beklenmekte olup, kadın ve erkek insidansı 3,7 ve 5,1 olarak verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2008 glial tümör verileri

| Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2008 verileri |       |       |        |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|
|                                                                            | ERKEK | KADIN | TOPLAM |
| <b>YILLIK BEKLENEN VAKA SAYISI</b>                                         | 1865  | 1356  | 3221   |
| <b>İNSİDANS (2008)</b>                                                     | 5,1   | 3,7   |        |



**Şekil 4.** Çeşitli ülkelerde astrositik beyin tümörlerinin görülme oranları (tüm yaş grubu erkeklerde, yıl/ 100.000 kişi) (10)



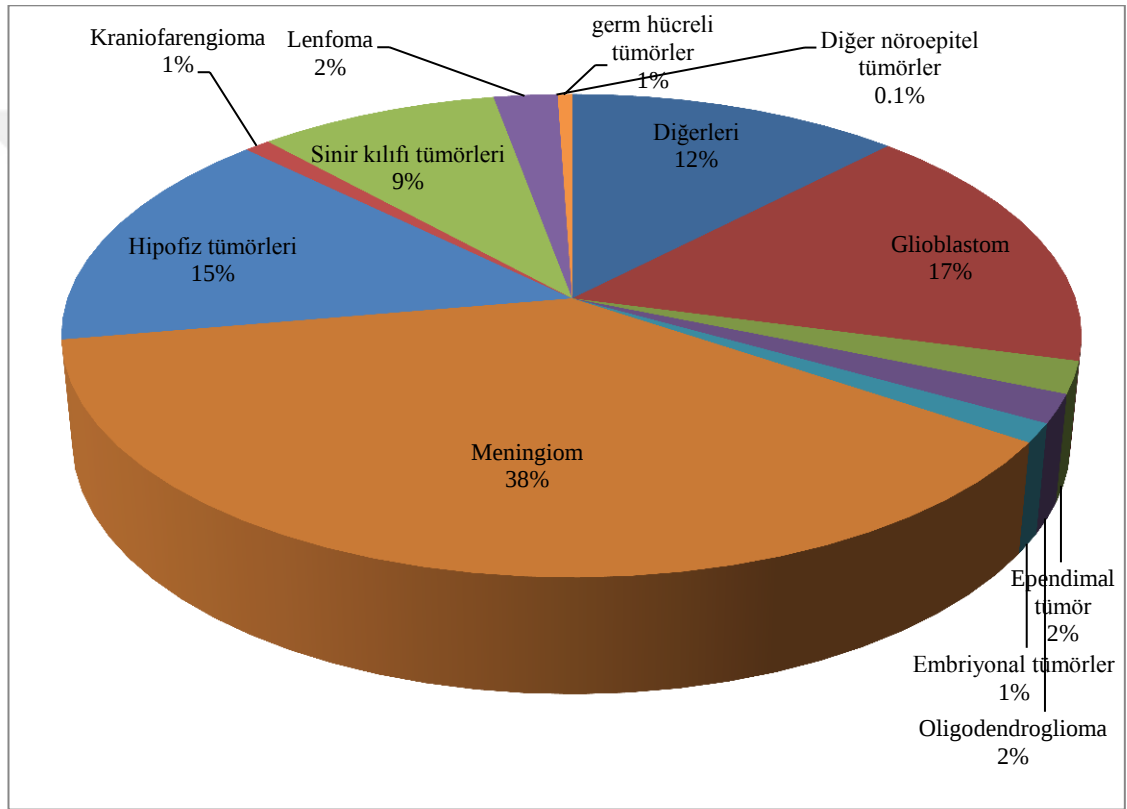
**Şekil 5.** Çeşitli ülkelerde astrositik beyin tümörlerinin görülme oranları (tüm yaş grubu kadınlarda, yıl/ 100.000 kişi) (10)

Gliomalar tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Erkek/kadın oranı 1.3:1 dir. Tipik olarak orta yaşta görülen tümörlerdir ve ortalama görülme yaşı 40-65 yaş arasındır (11).

Bununla birlikte histopatolojik subtiplerin insidansı kendi içinde farklılıklar göstermektedir. CBTRUS (Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States) verilerine göre diffüz astrositoma insidansı; 1.3/1milyon kişi, ortalama görülme yaşı 46 iken bu oran anaplastik astrositoma için 4.9/1milyon kişi ve

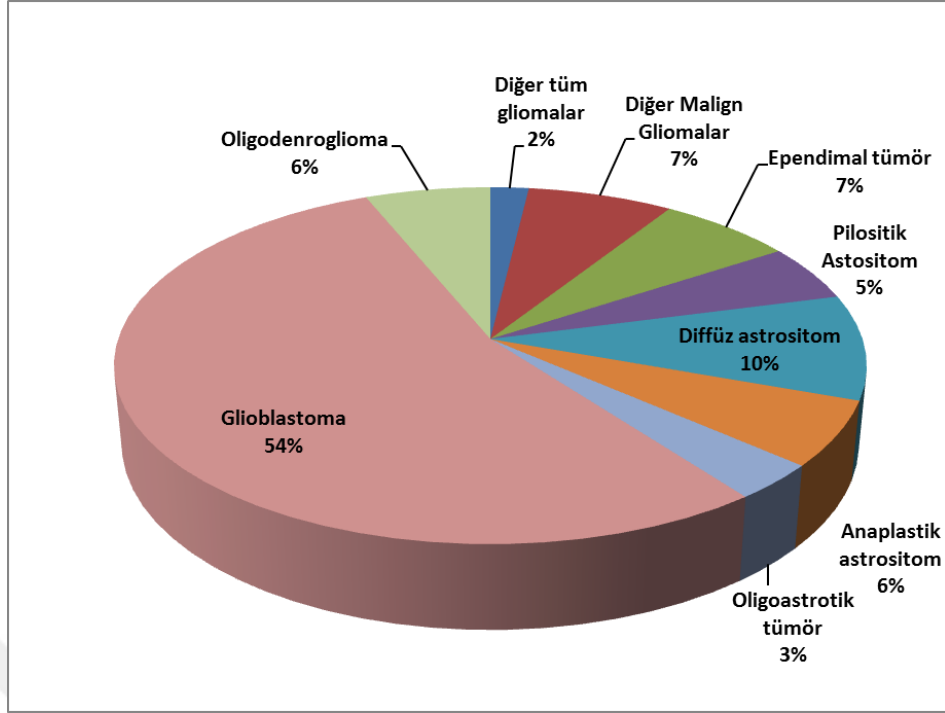
ortalama görülme yaşı 50'dir. En sık görülen glioma tipi olan glioblastomalarda ise 3/100.000 kişi ve ortalama görülme yaşı ise 64'tür (12).

CBTRUS 2005–2009 verilerine göre 20 yaş üstü erişkinlerde tüm primer santral sinir sistemi tümörlerini %29'u; tüm malign santral sinir sistemi tümörlerinin ise %80'i gliomalardır. 0-14 yaş grubunda tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin %53'ünü; 15-19 yaş grubunda ise %37'sini gliomalar oluşturmaktadır (12).

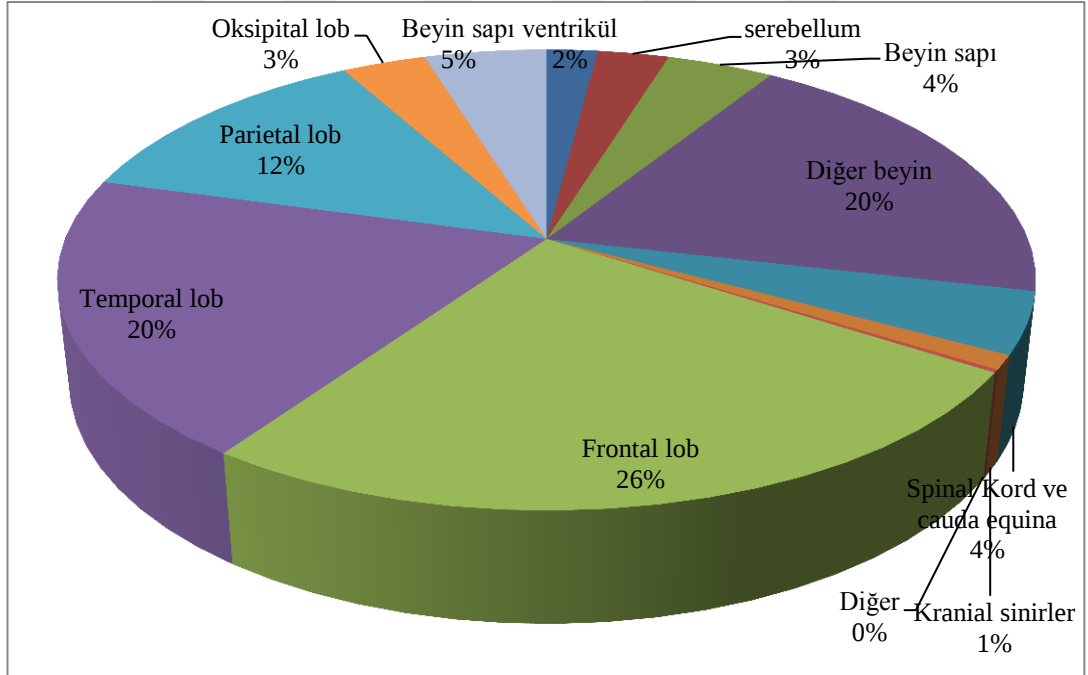


**Şekil 6.** Tüm yaş gruplarında intrakranial tümörlerin histopatolojik dağılımı

(Gliomlar tüm tümörlerin %29'unu ve malign tümörlerin %80' ini oluşturmaktadır.) (12)



Şekil 7. Tüm yaş gruplarında glial tümörlerin görülme oranı (12)

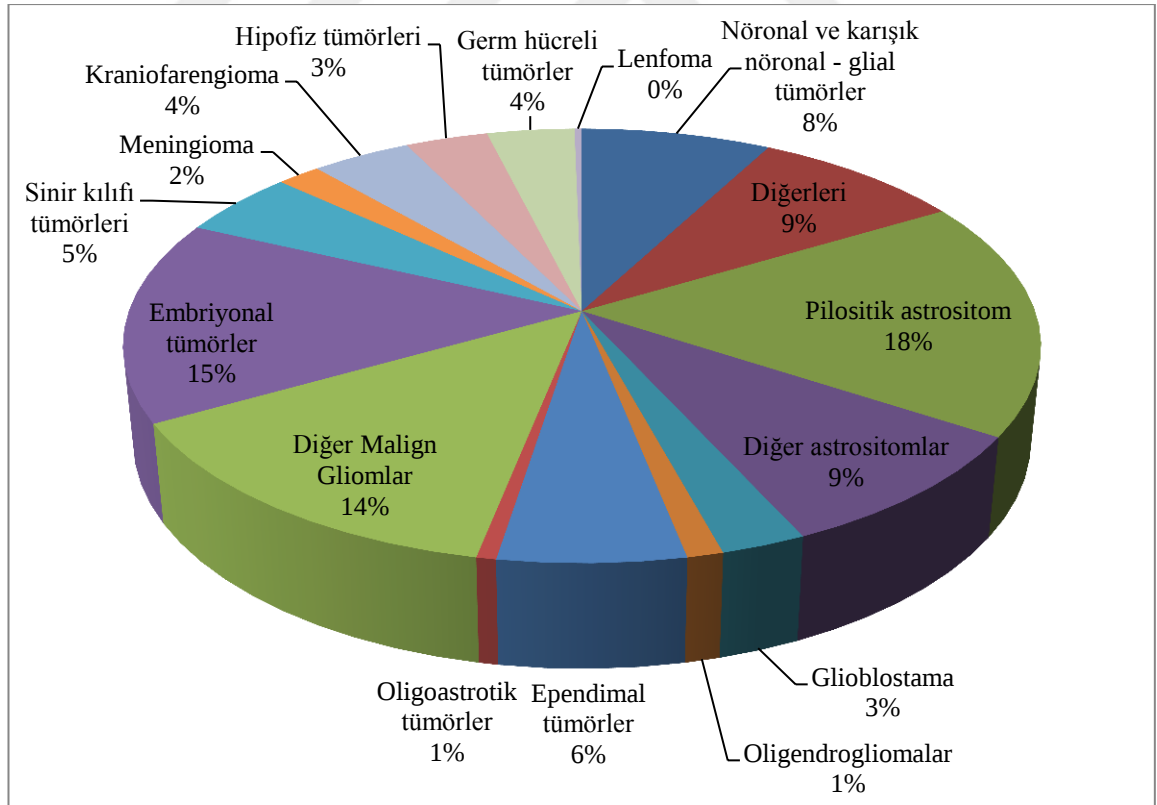


Şekil 8. Yerleşim yerlerine göre glial tümörler (tüm yaş gruplarında) (12)

Glial kitleler çocuklarda lösemi ve lenfomalardan sonra en sık karşılaşılan tümör grubudur. Pediatrik beyin tümörleri de erişkin beyin tümörleri gibi Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha sık görülmektedir. %40-60'ı supratentorial yerleşimlidir ve infantil dönemde geç çocukluk döneme göre daha sık görülmektedir (13).

Çocuklarda görülen supratentorial tümörlerin çoğunluğu gliomalardır ve gliomaların yarısını düşük gradeli glial tümörler oluşturmaktadır. Erişkin glial tümörlerin aksine supratentorial yerleşimli malign glial kitlelerin oranı ancak %6.5 dir (14).

İlk iki dekada intrakranial tümörlerin %40-45'i astrositik tümörlerdir. En sık görülen astrositik tümör ise pilositik astrositomadır. Tüm pediatrik glial tümörlerin %10-20'sini juvenil pilositik astrositoma oluşturmaktadır. Juvenil pilositik astrositoma nöroaksis boyunca her yerde bulunabilirken (optik yolak, hipotalamus, serebral hemisferler, beyinsapı, spinal kanal) en sık serebellum yerleşimlidir (15).



**Şekil 9.** 0-14 yaş grubunda intrakranial tümörlerin görülme oranı (12)

## 2.6. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN ETYOLOJİSİ

Beyin tümörlerinin en önemli risk faktörü yaştır, ancak bazı subtipler çocuklarda daha sık görülmektedir. (medulloblastom, pilositik astrositom) İnsidans oranı 35 yaşında 10/100.000 kişi iken bu oran 65 yaş üstünde 40/100.000 kişidir.

Metodolojik farklılıklar içeren çalışmalar incelendiğinde etnik kökenler arasında farklılık tespit edilmiştir. Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya’da yapılan çalışmalarda beyaz nüfusta siyah nüfus ve asyalılara oranla 2 kat daha fazla görülmüştür. Bu durum histolojik subtipler arasında farklılık içermektedir. Bununla birlikte beslenme alışkanlıkları, genetik faktörler, çevresel etmenler ve medikal imkanlar etnik kökenler arasında farklılıklara sebep olabilmektedir.

Beyin tümörlerinin görülme oranı cinsiyetle yakın ilişkilidir; meningiomlar kadınlarda sık görülürken, gliomalar erkeklerde daha sık görülmektedir. 1930 yılında Harvey Cushing meningiomların kadınlarda daha sık görüldüğünü ilk dile getiren bilim adamıdır. Farklı iki cinsiyet arasında tümörlerin görülme sıklığındaki farklılıkta sex hormonlarının rolünün önemli olduğu düşünülmektedir. Doğum ağırlığı ve doğum boyu gibi ölçülerde bazı çalışmalarda tümör gelişimi açısından incelenmiştir. Bir hipoteze göre prenatal insülin like growth faktör salınımı ile doğum ölçüleri ve malign tümör hücreleri proliferasyonunun ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (17). Bir başka çalışmada son 20 yılda doğum ölçüleri incelenmiş ve bazı çocukluk çağı beyin tümörleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (16). Yakın zamanda erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada boy ve beden kitle indeksi ile glioma arasındaki ilişki ele alınmıştır ve beyin tümörleri ile enerji balansı bozukluğu arasında ilişki incelenmiştir (18).

Alerji ile beyin tümörleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir görüşe göre alerji öyküsü olanlarda gelişmiş bir bağışıklık sistemi ve anormal hücre çoğalmasında kısıtlama olabilirken başka bir görüşte ise alerji öyküsü aşırı immün yanıt ve tümör gelişimine etken olabilir. Bununla birlikte beyin tümörlerindeki çalışmalarda alerji öyküsü ile gliomalar arasında yakın ilişki bildirilmektedir.12 çalışmayı içeren bir meta analizde alerji öyküsü olan hastalarda glioma riski %40 azalmakta iken; alerjik astım ve ekzama olan hastalarda glioma riski %30 olarak azalmış bulunmuştur (19).

Bazı genetik sendromlar ile beyin tümörleri arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir. Bunlar Nörofibromatozis tip1-2, Li-Fraumeni Sendromu, Tuberosklerozis, Von-Hippel-Lindau sendromu, Turcot's Sendromu, Sturge – Weber hastalığı, Gorlin Sendromu ve Gardner Sendromu'dur. Bununla birlikte bu sendromlarda glioma görülme oranı %1 civarındadır. Ancak bu oran çocukluk çağında %2-3 oranındadır (20). Yapılan bir çalışmada olguların %5'inde ailesel bir yatkınlık tespit edilmiştir (21). Bu sendromlar arasında özellikle nadir görülen otozomal dominant geçiş gösteren bir sendrom olan Li-Fraumeni Sendromu %70 oranında p53 gen mutasyonu içermektedir.

**Tablo 2.** Gen hastalıkları ve primer beyin tümörleri (94)

| Gen Hastalığı                     | Tümör Tipi                          | Yer                                       |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| Von-Hippel-Lindau's hastalığı     | Hemangioblastoma                    | Beyincik, beyin sapı, spinal kord         |
| Nörofibromatozis tip 1            | Astrositoma, optik-kiazmal glioma   | Orta hat, kiazma alanı                    |
| Nörofibromatozis tip 2            | Schwannoma, meningioma, glioma      | Serebellopontin açığı, Genel intrakranial |
| Tuberosklerozis                   | Subependimal dev hücreli astrositom | Üçüncü ventrikül, lateral ventriküller    |
| Sturge – Weber hastalığı          | Pleksus papilloma                   | Ventriküler sistem                        |
| Gorlin Sendromu                   | Medulloblastoma                     | Beyincik                                  |
| Turcot Sendromu                   | Medulloblastoma, glioblastoma       | Beyincik, Serebral hemisfer               |
| Gardner Sendromu (ailesel glioma) | Glioma                              | Beyin                                     |
| Li-Fraumeni Sendromu              | Glioma                              | Beyin                                     |

Glial hücrelerin malign transformasyonda genetik pleomorfizm, DNA onarım defekti, hücre siklusu defekti, inflamasyon, angiogenezis defekti rol oynayabilir. İlginç hipotezlerden biriside DNA onarımı içerisinde bazı genlerin müdahalesidir. (ERCC1,ERCC2, MGMT) (22).

Astrositik beyin tümörlerinin gelişiminde ilk görülen genetik değişiklik hücre siklusu, DNA hasar tamiri ve apoptoziste önemli rol oynayan 17p'de lokalize bir tümör süpresör gen olan p53 genidir.

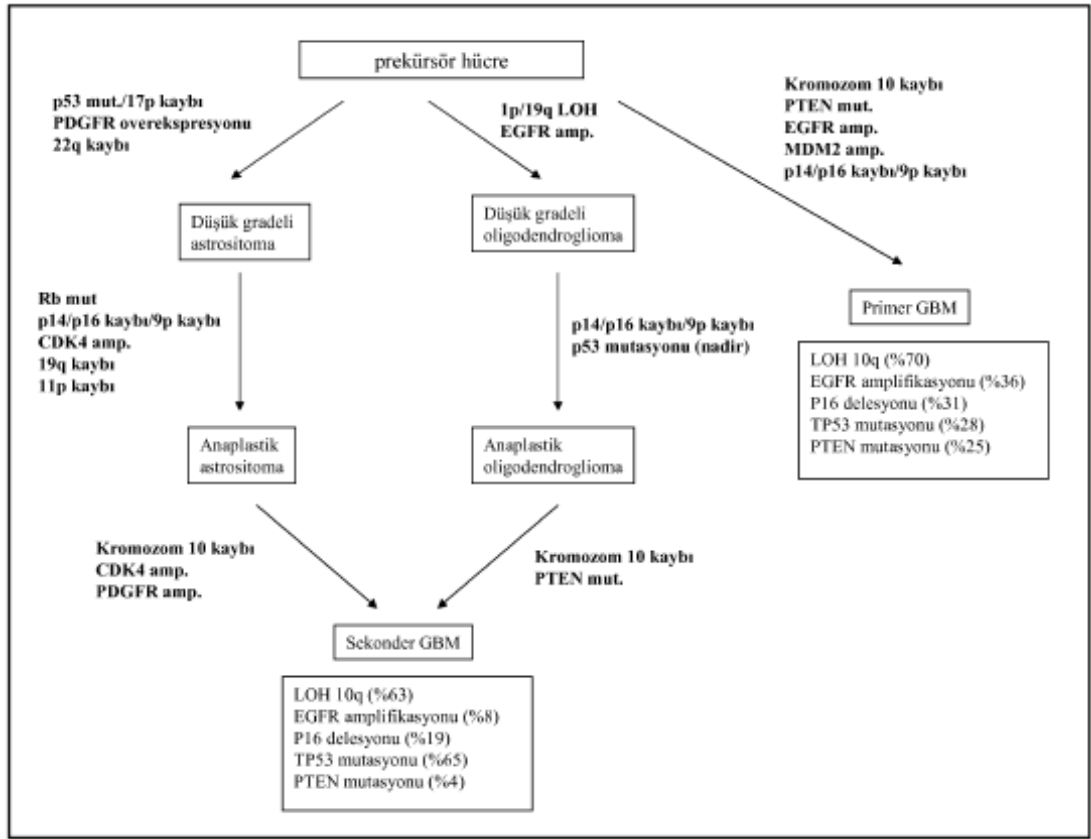
p53 tümör supresör geni ve 17q13.1 gen mutasyonu diffüz astrositoma olgularının %60'ında gözlenmektedir (23). p53 tümör süpresör gen oranında artış gemitositik varyantla ilişkili bulunmuştur (24).

Diffüz astrositom olgularında saptanan diğer bir bulgu platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) aşırı salınımıdır.(25) 22q, 19q, 13q, 10p kaybıda diffüz astrositoma gelişiminde suçlanan kromozom anomalileridir (26).

Kromozom 6, 9p, 11p, 19q, ve 22q kaybı; 9p21 ilişkili CDKN2A, p14ARF, ve CDKN2B gibi hücre siklusu düzenleyici genleri defekti anaplastik astrositoma gelişiminde sorumlu tutulan genlerdir (23).

10p, 10q23 veya 10. kromozomda heterozigositede kayıp glioblastoma olgularında en sık saptanan genetik değişikliktir (27). Bir tümör supressör gen olan PTEN tüm glioblastoma olgularının %30'unda mutasyona uğramıştır (28). EGFR amplifikasyonu, p14 ve p16 kaybı NMD2 amplifikasyonu glioblastoma oluşumunda etkili olan diğer genetik değişikliklerdir.

1p ve 19q da lokalize bazı tümör süpresör genlerde kayıp oligodendroglioma gelişiminde en etkili genetik değişikliklerdir. Olguların bir çoğunda 1p ve 19q da kombine bir kayıp olduğu gözlenmiştir (29). p53 gen mutasyonu oligodendroglioma olgularının anaplastik oligodendroglioma ilerlemelerinde nadirde olsa etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir. EGFR geni overekspresyonu da oligodendroglioma gelişiminde sorumlu tutulan diğer bir genetik değişikliktir (29).



**Şekil 10.** Glial tümör gelişiminde rol alan genetik faktörler (30)

Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en çok suçlanan faktör ise radyasyondur. 1990'ların başında X-ray'in icadı ile tedavi için vücut yapılarının görülebilirliğini sağlaması nedeni ile hızlıca kullanımının yayılmasına neden oldu. Takip eden yıllarda tüm dünyada sıkça kullanılan X-ray'in dokuları yıkararak ve genlerde yapısal değişikliğe sebebiyet verebileceği düşünülerek bir potansiyel kanserojen olarak düşünülmeye başlandı.

1950'lerde İsrail'de çocuklarda tinea capitis tedavisinde kullanılan düşük doz X-ray'in tedavi sırasında nöral dokulara zarar verdiği bulundu (6). 11.000 yetişkin üzerinde yapılan retrospektif kohort bir çalışmada çocukluk çağında 1-2 Gy dozda radyasyona maruz kalan erişkinlerde meningioma gelişim riskinde 9.5 kat artış gözlemlendi.

1945’li yıllarda tüm diş X-ray görüntülemesi yapılan çocuklarda 1980’li yıllarda meningioma insidansında bir artış olduğu fark edildi. 1990’lı yıllarda Hirořima ve Nagazaki’ deki atom bombası saldırısından kurtulan çocuklarda erişkin dönemde schwannoma, meningioma ve diğerk beyin tümörlerinin görülme oranında bir artış olduğu saptandı (6).

Yapılan bir çalışmada beyin tümörleri veya bir başka nedenle 10 Gy ve daha yüksek dozda radyoterapi alan hastalarda 20 yıl sonrasında meningioma insidansında bir artış olduğu görülmüştür (31). Bununla birlikte çocukluk çağında radyoterapi sonrasında daha az oranda radyasyon kaynaklı glioma gelişimi tarif edilmektedir (32).

Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise yüksek doz radyasyon ile glioblastoma yapılabilmektedir (33).

Elektiriğin uluslararası kullanımının artması ve teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak elektromanyetik alanların bazı kanser türleri ve özellikle beyin tümörleri geliştirme potansiyeli sorgulanmaya başlandı. Bugün için çok düşük radyofrekansla oluşan elektromanyetik alanların dahi hücreler üzerinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir.

International Agency for Research on Cancer (IARC 2002) tarafından yapılan bir epidemiyolojik çalışmada düşük frekanslı elektromanyetik alanların çocukluk çağı lösemisi için kanserojen olarak sınıflandırılırken beyin tümörleri için yeterli kanıt bulunamamıştır.

Kullanım alanlarına göre elektromanyetik alanlara maruziyette farklılıklar tespit edilmekle beraber mesleki maruziyet ev içindeki maruziyete oranla yüksek risk olarak düşünölmüştür. Bununla birlikte mevcut verilerin elektromanyetik alanların beyin tümörleri gelişiminde yetersiz kaldığı düşünölmektedir (34).

1990’ların sonunda kullanımı giderek artan cep telefonlarının oluşturduğu elektromanyetik alan ve radyofrekans dalgalarının beyin tümörü gelişiminde katkısına yönelik bir çok epidemiyolojik çalışma yapılmaktadır. Son zamanlarda uzun süreli cep telefonu kullanımına (10 yıldan fazla) odaklanan çeşitli meta-analizler yapılmıştır (35,36).

Bu konuda yapılan çalışmalarda iki veri grubu vardır; Hardell grubu ve Interphone grubu. İlk grup cep telefonu kullanımının; ipsilateral astrositom ve akustik schwannomanın gelişmesinde yüksek bir etkisi olduğu sonucuna varırken, ikinci grubun verileri bu sonucu desteklememektedir (37).

Bu durumda iki sonucumuz vardır; 1- nedensel bir ilişki gösterilmiştir, 2- uzun süreli kullanımın sonuçlarını tanımlamak için verilen süre belki de kısadır. Günümüzde gençlerin bu cihazları kullanmasının daha yaygın hale geldiğine ve maruziyetinde arttığına göre sonuçların bu yeni gelişimler doğrultusunda revizesi gerekebilir.

Beyin tümörleri gelişimde beslenmenin rolüne ilişkin çalışmalarda en çok araştırılan N-Nitrosamin ve N-Nitrosamid bileşikleridir. Bu çalışmalar N-Nitrosamin bileşiklerinin N-Nitrosüre ve etilnitrosüre bileşiklerine dönüşerek nitrit içeriğinin artması ile hayvanlarda beyin tümörü gelişimine neden olabileceği hipotezi üzerine kurulmuştur (38).

Amid bileşiklerinin nitroslanması organik asitler ve sitrat tarafından hızlandırılırken E ve C vitaminleri tarafından azaltılır. Endojen N-Nitrosaminler NOC içeren (işlenmiş et, bira) besinlerin insan midesinde formasyonundan kaynaklanır. Eksojen N-Nitrosaminler ise sigara, bazı ilaçlar, kozmetik malzemeler, deri, kauçuk ve metal endüstrisinde kullanılan bazı kimyasal maddelerdir. Bir çalışmada pediatrik beyin tümörleri ile maternal sık et tüketimi arasında bir ilişki bulunmuştur. (39) Bununla birlikte yetişkinlerde net sonuçlar yoktur.

Birkaç deneysel çalışmada aspartamın sıçanlarda beyin tümörü gelişiminde kanserojenik bir risk faktörü olduğu gösterildi. Ancak bugüne kadar insanlarda herhangi bir epidemiyolojik çalışmada destek görmedi (40). Çinko, arilamid ve kafein de üzerinde çalışma yapılan diğer besin öğeleridir.

Tütün dumanı içerisindeki bilinen kanserojen maddelerin varlığı ve N-Nitroso varlığı beyin tümörlerinde sigaranın potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sigara dumanının kan beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirerek toksik maddelerin geçişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte sigara ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik mevcut değildir (41).

Bazı enfeksiyöz ajanların deney hayvanlarında beyin tümörü gelişiminde rolü olduğu tespit edilmiş ve bu ajanların insanlar içinde potansiyel bir karsinojen olduğu düşünülmektedir. Bu enfeksiyöz ajanlar içerisinde üzerinde en çok çalışılanlar parvavirüsler, adenovirüsler ve retrovirüslerdir. HIV ile ilişkili lenfoma gelişimi üzerinde çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca herhangi bir kesin kanıt olmasa da tüberküloz ve toksoplazma gondii ile yüksek gradeli glial tümörler arasında ilişki gösteren tek tek yayınlar mevcuttur. Astrositik tümörlerde SV40 büyük T antijenine identik DNA sekansları %50'den fazla sıklıkta izlenmektedir. Bunun 1955-1963 yılları arasında SV40 ile kontamine polio aşısı kullanımı sonucu olduğu düşünülmektedir (42).

Cinsiyet hormonlarının gliom ve meningiomlarının insidansı ve gelişimi üzerinde rolü olduğu da öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar glial tümörlerin erkeklerde daha sık görülmesini ve ergenlik ile 50-54 yaş arasında pik yapmasını, kadın hormonlarının glial tümörlerden koruduğu sonucunu çıkartmışlardır (43). Benzer şekilde menarşdan ve menopozdan sonra glioma riskinin arttığı, hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif kullanımının ise glioma riskini düşürdüğü tespit edilmiştir, bu durum kadın seks hormonlarının glioma karşı koruyucu olduğu hipotezi ile uyumludur (44).

6 ülkede 8 farklı merkezde yapılan bir çalışmada epilepsinin gliom için risk faktörü olduğu ancak, 20 yılı aşkın epilepsi vakalarında riskin oldukça azaldığı görülmüştür (95).

Tarım ilaçlarına maruziyet, boya, solvent, ağır metaller glial tümör gelişiminde üzerinde çalışmalar yürütülen kimyasal ajanlardır.

Efedrin, non steroid alantienflamatuar ajanlar ve antiepileptik ilaçlar üzerinde çalışılan olası kanserojen olduğu düşünülen ilaçlardır.

Hipertansiyon, diabet, astım, koroner arter hastalığı gibi bir takım kronik hastalıklar ve kafa travması öyküsü glial tümör etyolojisinde üzerinde çalışmalar olan ancak henüz istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyen diğer olası risk faktörleri arasında incelenmiştir.

## 2.7. GLİAL TÜMÖRLER

### 2.7.1. Astrositomlar

Gliomların %70'ini oluştururlar. Bu neoplazmlar hücre yoğunluğu, mitotik aktivite, pleomorfizm, nekroz ve endotelial proliferasyonlarına göre histopatolojik olarak 4 evreye ayrılırlar (45).

Evre I-II, düşük evreli astrositomlar grubunu oluşturur. Bu grubun örnekleri pilositik astrositom ve subependimal dev hücreli astrositomdur. Evre I lezyonlar genellikle kontrast tutmazlar. Evre II lezyonlarda kontrast tutulumu izlenir. Düşük evreli (evre I-II) astrositomların yaklaşık %10'u, yüksek evreli (evre III-IV) astrositomlara dejenerasyon gösterebilir (45). Evre III tümörlere anaplastik astrositom adı verilir. Evre IV tümörler ise en malign grubu oluşturur ve glioblastoma adını alır. Glioblastoma gliomların yaklaşık yarısını oluşturur. 50 yaş üzeri erkeklerde sık görülür. Beyaz cevherde yerleşir, özellikle frontal lob sık yerleştiği yerlerdir. Ventriküllere subependimal olarak, subaraknoid alana da BOS yoluyla yayılım gösterir.

### 2.7.2. Pilositik Astrositom

Genellikle ilk 3 dekatta görülen iyi prognoza sahip WHO Grade I tümörlerdir. Tüm glial kitlelerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Çocuklarda en sık görülen glial kitledir. Karakteristik olarak orta hat ve periventriküler yerleşim gösterir. Tüm nöroaksis boyunca gelişebilir. Sıklıkla optik sinir, optik kiazma, hipotalamus, talamus, bazal ganglionlarda, serebral hemisfer, serebellum ve beyin sapında görülür (46). Çocuklarda genellikle serebellar yerleşim gösterir. Erişkinde daha çok serebral hemisfer boyunca yerleşmiştir.

Yerleştiği bölgeye göre farklı klinik bulgular verirler. Optik sinir ve optik kiazma yerleşimli gliomlarda görme kaybı ve propitozis, hipotalamik yerleşimde hipotalamo-hipofizer disfonksiyon görülebilir. Talamus ve bazal ganglion yerleşimlerinde KİBAS bulguları ilk semptom olabilir. Serebellar yerleşimli gliomlar ise BOS akımını engelleyerek hidrosefali kliniğine yol açabilecekleri gibi serebellar disfonksiyona bağlı klinik tablo ile karşımıza gelebilir.

MR görüntülemelerde genellikle iyi sınırlı, kontrast tutmayan ve periferik ödeme sebebiyet vermeyen düzgün sınırlı kitleler olarak görülür. Özellikle serebellar yerleşimli pilositik astrositom olgularında mural nodül içeren kistik bir kitle olarak karşımıza çıkar.

Prognozu belirleyen en önemli etken rezeksiyonun derecesidir. Optik bölge dışında yerleşim gösteren pilositik astrositom olguları genellikle çevre dokulardan iyi klivaj verdiklerinden total çıkarım için uygundur. Total çıkarımda 5 yıllık yaşam süresi neredeyse %100'dür. Serebral hemisfer yerleşimli olgularda çocuk ve erişkinlerde 5 yıllık yaşam %80 ve üzerinde raporlanmıştır (47,48). Ancak hipotalamik bölgede yerleşenler BOS aracılığı ile yayılım gösterebilir ki bu kötü prognoz göstergesidir (49).

### **2.7.3. Diffüz Astrositom**

Genelde genç erkeklerde 30-40 yaş civarında görülen yavaş büyüyen WHO Grade II tümörlerdir. Tüm astrositik beyin tümörlerinin %10-15'ini oluşturur (46). Hem çocukta hem erişkinde genelde serebrumda supratentoryal yerleşir. Nadiren spinal kanalda sirinksin eşlik ettiği diffüz genişleme şeklinde kendini gösterebilir. Frontal ve temporal bölgeler sık tutulur (46).

Mikroskopik olarak fibriller, protoplazmik ve gemistositik olarak üç sınıfta incelenir.

Fibriller astrositom: Artmış selülarite ile karşımıza çıkar. Genellikle makroskopik olarak normal dokudan zor ayırt edilir. Normal beyin dokusuna benzerlikleri nedeniyle stereotaksik biopsiye anlamlı sonuç veremeyebilir.

Protoplazmik astrositom: Astrosit çevresinde mikrokist adı verilen küçük ekstrasellüler kistik boşluklar ile karakterizedir. Genellikle serebrum yerleşimlidirler. Özellikle temporal ve frontal lob tutulumu gösterir.

Gemistositik astrositom: Dairesel görümlü küçük bir çekirdekçik ve genişlemiş eizinoofilik bir sitoplazma ile karakterizedir. Diffüz astrositomlar içerisinde malign transformasyona en yatkın subtiptir. Gemistosit oranı arttıkça malignite potansiyeli artmaktadır.

BT ve MR görüntülemesinde iyi sınırlı, kontrast tutmayan kitleler olarak görülür. T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde hipointens, T2 ağırlıklı MR görüntülemesinde ise hiperintens kitle olarak görülür. Nadiren kalsifikasyon ve kistik görünüm olabilir.

Genellikle ilk semptom epilepsi şeklinde karşımıza çıkar. Frontal lob yerleşimli olgularda kişilik değişiklikleri ile de karşımıza çıkabilir. Yerleşim yerine göre konuşma, duygulanım ve motor bozukluklar görülebilir. Ortalama yaşam süresi 23 ay-8.2 yıl arasındadır (96).

#### **2.7.4. Subependimal Dev Hücreli Astrositom**

Genellikle ilk iki dekatta ve çoğunlukla Tuberoslerozlu hastalarda görülen WHO Grade I tümörlerdir. Lateral ventrikül duvarından gelişen yavaş büyüyen bening bir tümördür. Klasik olarak ventrikül içi ve foramen Monroe civarı yerleşim gösterir. Makroskopik olarak; pembe renkte iyi sınırlı, oldukça vaskülarize, nadiren kalsifiye kitleler şeklindedir. Mikroskopik olarak çevre normal dokulardan iyi sınırla ayrılan geniş, yuvarlak, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, geniş sitoplazmalı astrositer ve gangliyon hücrelerine benzer hücreler görülür. Psödorozetler görülebilir. Prognozu oldukça iyi bir tümördür. Malign transformasyon göstermez (50).

#### **2.7.5. Pleomorfik Ksantoastrositom**

Genellikle çocukluk çağı ve erken erişkin döneminde görülen, frontotemporal bölgede yüzeyel dura ve leptomeninks ilişkili, WHO Grade II lezyonlardır. Makroskopik olarak yüksek yağ içeriği nedeniyle kısmen turuncu-yeşil renkte, yoğun kıvamda sıklıkla kistik nadiren mural nodül içeren kistik görünümündedir. Mikroskopik olarak; fibriler yapıda sıklıkla çok çekirdekli, parlak ve köpüklü veziküller içeren sitoplazmalı geniş yağ vezikülleri içeren hücreler görülür. Neoplastik astrositlerden oluşmuş pleomorfik bir tümördür. Genellikle iyi prognoza sahip olmakla beraber nadiren malign transformasyon gösterebilir.

#### **2.7.6. Anaplastik Astrositom**

Fokal veya dağınık anaplazi ile birlikte proliferatif potansiyel gösteren WHO Grade III tümörlerdir. Düşük gradeli astrositomlardan gelişmektedir. Glioblastoma malign progresyon eğilimindedir. Erkeklerde daha sık görülmektedir (46).

En sık frontal, temporal ve parietal lob yerleşimi gösterirler. Nadiren talamus, mezensefalon ve pons yerleşimide görülebilir.

Hastaların yaklaşık yarısında nöbet ilk semptomdur. Diğer semptomlar arasında KİBAS, fokal nörolojik defisitler ve mental durum bozuklukları görülebilir.

MR görüntülemeye düşük dansiteli iyi sınırlı bir kitle şeklinde karşımıza çıkar. Periferik kontrastlanma gösterebilir. Periferik ödem ve kitle etkisine bağlı orta hat yapılarında yer değişikliğine neden olabilir.

Tedavisi cerrahi rezeksiyon ile beraber postoperatif kemoterapi ve radyoterapidir.

Pognozu belirleyen en önemli faktörler; cerrahi eksizyon derecesi, rezidüel tümör volümü ve hastanın Karnofsky skorudur. Tüm tedavi seçenekleri sonrasında 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %18'dir (96).

#### **2.7.7. Glioblastoma**

En sık görülen ve en malign primer beyin tümörüdür. WHO Grade IV tümörlerdir. Herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle beraber genellikle ileri yaşta görülür. Ortalama görülme yaşı 64'tür. Erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Tüm intrakranial tümörlerin %12-15'i; astrositik tümörlerin ise %50-60'ı glioblastomadır.

Genellikle hızlı bir şekilde de-novo olarak gelişirken (primer glioblastoma); yavaş olarak anaplastik astrositom veya diffüz astrositom zemininden de gelişebilir (sekonder glioblastoma). Sekonder glioblastoma tüm glioblastomaların %10'unu oluşturur ve genellikle daha genç yaşlarda görülür.

Etyolojide Li-Fraumeni Sendromu, Nörofibromatoz gibi genetik hastalıklar suçlansada bu gibi genetik hastalıklarla ilişkili glioblastomalar çok az bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Astım, alerji veya otoimmün hastalıkların bir şekilde koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir (53). Bazı yayınlarda nitratlar, polivinil klorid, petrokimya ürünleri ve formaldehit gibi kimyasallar suçlanmasına karşın anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Cep telefonu, baz istasyonu ve yüksek gerilim hattı ile ilgili çalışmalar olmasına karşın şu ana kadar glioblastoma ile ilişkilendirilen tek çevresel faktör iyonize radyasyondur (54).

Glioblastomalarda iki moleküler değişiklik dikkat çeker; protoonkojenlerin aşırı salınımı, tümör baskılayıcı genlerin azlığıdır. Glioblastomalarda fazla salınan

onkojenler tirozin kinaz reseptörü (RTK)-ras-AKT sistemine dahil olan EBFR, PKBF, PKBFR ve ras genleridir.

Glioblastoma etyolojisinde az görülen tümör baskılayıcı genler ise hücre siklusu regülasyonunda rol alan p16, p14, p53, Rb, siklin D, siklin E, siklin-bağımlı kinaz 4/6 (CBK) genleridir (55).

Primer veya sekonder tüm glioblastomalarda saptanan kromozom anomalisi; kromozom 10q'da (LOH) heterojenite kaybıdır.

Genellikle serebral hemisferlerde ve subkortikal beyaz cevherde lokalizedir. Sıklık sırasına göre en fazla frontal lob %40, temporal lob %25, parietal lob %25 oranında görülür. Frontotemporal veya temporoparietal gibi kombine lokalizasyonlar oldukça tipiktir. Korpus kallosum aracılığı ile karşı hemisfere geçebilir (kelebek tip). Nadiren primer olarak kelebek tip glioblastoma şeklinde de başlangıç gösterebilir. Nadiren beyin sapı, spinal kord veya serebellar yerleşim gösterebilir. Beyin sapı tutulumu genellikle çocukluk çağında görülmektedir.

KİBAS bulguları, baş ağrısı (%68), bulantı-kusma (%45) düşük dereceli gliomlara oranla daha sık görülür. Motor defisitler (%44), mental durum değişiklikleri (%47) oldukça sık görülen diğer klinik bulgulardır. Nöbet ilk başvuru anında %32 oranında görülür (74). Grade II diffüz astrositom veya anaplastik astrositom zemininde gelişmeyen glioblastoma olgularında klinik oldukça hızlı bir seyir gösterir.

Kontrastsız T1 kesitlerde hipointens, kontrastsız FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) ve T2 kesitlerde ise hiperintens görüntü verir. Kontrastlı görüntülemelerde kontrastlanma gösterir. T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde santral nekroz alanı etrafında büyüyen kitle etkisine bağlı yoğun halka tarzında yeni damar oluşumuna bağlı kontrastlanma gösteren periferik ödem alanının eşlik ettiği görünüm tipiktir. Biyolojik aktif tümörün nekroza ayırımında (2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and pozitron emisyon tomography) FDG-PET kullanılabilir.

Glioblastomalar genellikle serebral hemisferlerde belirgin olarak intraparakinkimal yerleşim gösterir. Oldukça kötü sınırlıdırlar ve infiltratif yayılım özelliği gösterirler. Eski ve yeni kanama alanları, santral nekroz ve tromboze damar yapıları görülebilir. Histopatolojik olarak sıklıkla pleomorfik, belirgin nükleer atipi

ve mitotik aktivite gösteren astrositik hücrelerden oluşur. Belirgin mikrovakuoler proliferasyon ve/veya nekroz tipiktir.

Kesin tedavisi yoktur. Cerrahi tedavi ve ek olarak kemoterapi ve radyoterapi tedavide izlenen ana yoldur. Tüm cerrahi+kemoterapi ve radyoterapi tedavisine rağmen neredeyse tüm hastalar 2 yıl içerisinde tedaviye yenik düşmektedir. 2 yıllık sağ kalım oranı %8,2; 5 yıllık sağ kalım oranı ise %2,9'dur. 36 ay üzerinde sağ kalım oranına sahip hastalar olabilmesine karşın bu hastaların genellikle malign oligodendrogliom veya pleomorfik ksantoastrositom gibi yanlış patolojik tanımlama olabileceği düşünülmektedir (51). Uzun süre sağ kalım ile ilgili yapılan çalışmalarda sosyoekonomik, klinik ve bazı moleküler parametreler öne sürülmesine karşın, genç yaş, iyi ilk klinik performans ve MGMT promoter metilasyon varlığı uzun sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (52).

#### **2.7.8. Gliosarkom**

Glial ve mezenkimal doku alanları içeren bifazik paterne sahip, WHO sınıflamasında Grade IV bir glioblastoma varyantıdır. Glioblastoma benzer şekilde 40-60 yaş arasında ve erkeklerde daha sık görülür. Genellikle frontal, parietal ve oksipital lob yerleşimlidir. Makroskopik olarak; yüzeysel yerleşimli mezenkimal içeriği nedeni ile oldukça sert kıvamda bir tümördür.

Mikroskopik olarak; glial ve mezenkimal içeriği nedeni ile bifazik paterne sahip alanlar içeren nükleer atipi, yoğun mitotik aktivite ve nekroz gibi malign transformasyon bulguları gösteren; kemik, kıkırdak, düz kas hücresi gibi mezenkimal doku içeren tipik balık sırtı görünümü tipiktir. Kötü prognozlu tümörlerdir ve tedavisi maksimum güvenli cerrahi eksizyon sonrası radyoterapi ve kemoterapidir.

#### **2.7.9. Gliomatozis Serebri**

Nadir görülen nöroepitelyal tümördür. En az üç lobta derin beyaz cevher yerleşimli değişik derecelerde diferansiye hücreler ve genellikle astrositlerle, infiltridir. Radyolojik olarak yaygın tümöral görünümüne rağmen sessiz klinik bulgulara sahiptir. En sık 40-60 yaş aralığında ve erkeklerde daha sık görülür. MR görüntülemeye belirgin bir kitle etkisi göstermez. T1 ağırlıklı MR görüntülemeye

hipointens, T2 ağırlıklı MR görüntülemeye hiperintendir. Belirgin bir kitle etkisi yoktur. Gri-beyaz cevher ayrımı net değildir (58).

#### **2.7.10. Dev Hücreli Glioblastom**

Oldukça nadir görülen bir formdur. Semptomları glioblastoma benzer. WHO Grade IV tümörlerdir. Tüm kranial tümörlerin %1'i civarındadır. Ortalama görülme yaşı 41'dir. Cinsiyet ayrımı göstermez (59).

Sıklıkla temporal ve parietal loblarda lokalizedir.

Dev hücreli glioblastom tümör stromasının yol açtığı sertlik nedeni ile nispeten daha iyi sınırlı olması nedeni ile glioblastomadan makroskopik olarak ayrılabilir.

Çok sayıda dev hücreler, küçük sinsitiyal hücreler ile retikülün çatı özelliği içeren bir glioblastomadır. Dev hücreler oldukça çok sayıda olabilir

Glioblastoma benzer şekilde kötü prognoz gösterirler. Tedavisi glioblastoma olguları gibi cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapidir.

#### **2.7.11. Oligodendrogliomlar**

Tüm primer intrakranial kitlelerin %4-8'ini, spinal tümörlerin ise %0,8-4'ünü oluştururlar. DSÖ 2007 sınıflandırmasında klasik tip Grade II, anaplastik tip Grade III olarak sınıflandırılmıştır. İç içe girmiş astrositom ve oligodendrogliom komponenti içeren iki farklı tümör tipinde içeren bir diğer grup ise oligoastrositom olarak adlandırılır.

Oligodendrogliom tümörlerde yapılan moleküler genetik çalışmalarda kromozom 1p ve 19q' da somatik delesyonlar vakaların %40-70'inde gösterilmiştir. 1p ve 19q'da kombine delesyon varlığı uzun süreli nöbet şikayeti ile kendini gösteren düşük gradeli tümöre sahip hastalarda görülmektedir ve bu grup hastalar kombine radyoterapi ve kemoterapiye daha iyi cevap veren progresyonsuz sağ kalımın uzun olduğu hasta grubudur.

Oligodendrogliomlar en sık 3.ve 4.dekatta görülürler. Karakteristik olarak serebral korteks ve komşuluğundaki beyaz cevheri tutarlar. En sık frontal ve temporal bölgeleri tutarlar. En karakteristik semptomlar baş ağrısı ve nöbettir.

Hastaların %72-75'i nöbet geçirme şikayetiyle başvururken, %16'sında ilk şikayet fokal defisit, %6-10' unda baş ağrısıdır (56).

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde BT'de hipo veya izodens yer yer kalsifiye alanlar içeren iyi sınırlı kitleler şeklinde görülürken MR görüntülemesinde T1 hipointens, T2 hiperintens kısmen perifokal ödem alanın eşlik ettiği kitleler şeklinde görülürler. Anaplastik oligodendriogliomlarda kontrastlanma görülebilir.

Histopatolojisinde yüksek su içeriği olan, berrak perinükleer bir halonun eşlik ettiği hücresel proliferasyonu olan santral çekirdeği nedeni ile haşlanmış yumurta görünümü veya bal peteği görünümü tipik özellikleridir.

Astrositik tümörlere oranla daha iyi prognozludurlar. Ortalama yaşam süresi 5.1-7.1 yıldır. 20 yaş altında 5 yıllık yaşam %80 iken 60 yaş üzerinde 5 yıllık yaşam %14, 10 yıllık yaşam %0 olarak bulunmuştur (57).

Özellikle başlangıç semptomu epilepsi olan vakalarda prognoz daha iyidir. Prognozu belirleyen en önemli unsur cerrahi rezeksiyonun derecesidir. Hastalar genellikle tümör rekürrensinden kaybedilir. Diğer iyi prognostik faktörler frontal lob yerleşimi ve radyolojik tetkiklerde kontrast tutulumu olmamasıdır.

#### **2.7.12. Ependimomlar**

Ependimal ve subependimal hücrelerden köken alan tümörlerdir. En sık ventriküler sistem ve çevresi, santral kanal ve filum terminale yerleşimi gösterirler. Tüm intrakranial tümörlerin %1'ini, intrakranial glial tümörlerin ise %2-3'ünü oluştururlar. Spinal ependimomlar genellikle erişkin yaş grubunda görülürken intrakranial ependimomların 2/3'ü çocukluk yaş grubunda görülür.

Morfolojik olarak diffüz ve papiller subtipleri tüm nöroaksis boyunca yerleşim gösterebilirken, mikropapiller tipi spinal kanal, subependimom tipi ise interventriküler yerleşim gösterir.

Makroskopik olarak heterojen bir yüzeye sahip, yer yer hemorajik bölgeler içeren pembe-gri renkte kalsifiye alanlar içeren kısmen sert görünümündedir. Mikroskopik olarak ise psödorozet formasyonu tipik görünümüdür.

BOS yoluyla yayılım özelliğine sahiptir. Tüm olguların %11'inde BOS ile yayılım görülür. Ventriküloperitoneal şant yoluyla intraabdominal yayılım görülebilir.

Özellikle çocuklarda agresif bir özellik gösterir. Supratentorial yerleşimli tümörlerde ortalama yaşam süresi 15 yıl iken infratentorial yerleşimli tümörlerde ortalama yaşam süresi 5.5 yıldır. Ependimomlarda genç yaş kötü prognoz göstergesidir. Spinal ependimomlarda sağ kalım süresi intrakranial ependimomlara göre daha yüksektir.

**Tablo 3.** Tümör tipi ile sağ kalım ilişkisi (94)

| <b>Tümör tipi</b>              | <b>Ortalama yaşam süresi<br/>(AY)</b> | <b>5 Yıl üzeri yaşam süresi<br/>(%)</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Glioblastoma                   | 12-14                                 | 5-10%                                   |
| Anaplastik astrositom          | 24                                    | 25-30%                                  |
| Anaplastik<br>oligodendrogliom | 60                                    | 50-60%                                  |
| Oligodendrogliom               | 120                                   | 80%                                     |
| Pilositik astrositom           | -                                     | 95%                                     |
| Düşük gradeli astrositom       | 84                                    | %60                                     |

## 2.8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN KLİNİĞİ

Düşük dereceli glial tümörlerin ortalama görülme sıklığı 37 yaş civarındır (60). Sıklıkla asemptomatiktir ancak en sık başvuru şikayeti nöbetlerdir. Nöbetler parsiyel (basit, kompleks, sekonder jeneralize) veya jeneralize (tonik, klonik, absans) olabilir. Hızlı büyüyen yüksek dereceli gliomlarda en sık başvuru şikayeti baş ağrısıdır. Güç kaybı, konuşma bozukluğu veya duyu kaybı gibi fokal nörolojik disfonksiyonlar görülebilmektedir. Lokal tümör büyümesi, ödem veya ikisi birden kafa içi basınç artışı ve hidrosefaliye neden olabilmektedir. Kafa içi basınç artışı sıklıkla sabahları olan baş ağrısına neden olmaktadır (61).

**Tablo 4.** Lokalizasyona göre semptom ve bulgular

| <i>LOKALİZASYON</i>    | <i>SEMPATOM/BULGU</i>                                                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Frontal lob</i>     | Hemiparezi, nöbet, mental durum değişiklikleri, üriner inkontinans                                                 |
| <i>Oksipital lob</i>   | Görme değişiklikleri, nöbet                                                                                        |
| <i>Parietal lob</i>    | Nöbet, konuşma bozuklukları, uzaysal dezoryantasyon                                                                |
| <i>Temporal lob</i>    | Afazi, nöbet, duygusal bozukluklar, derinlik algısında bozukluk, zaman algısında değişiklik                        |
| <i>Bazal ganglia</i>   | Hemiparezi                                                                                                         |
| <i>Talamus</i>         | Yargılama, hafıza ve davranış değişiklikleri, sensoryal ve motor bütünlükte bozukluk                               |
| <i>Hipotalamus</i>     | Susama , uyku, yeme alışkanlıkları, kan basıncı ve vücut sıcaklığında değişiklikler                                |
| <i>Optik trakt</i>     | Anormal pupil reaksiyonu, göz hareketlerinde ve görmede bozukluk                                                   |
| <i>Posterior fossa</i> | Baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, ataksi, koordinasyon problemleri, çift görme, boyun ağrısı, baş dönmesi |

## 2.9. TEDAVİ

### 2.6.1. Serebral Ödem

Operasyon öncesi ve sonrasında, RT sırasında serebral ödemin semptom ve bulgularını önlemek amacıyla glukokortikoidler kullanılmaktadır. Düşük doz steroidlerin günde 2 kez uygulanması yüksek dozlar kadar etkili olmaktadır. Uzun dönem steroid kullanımı ek medikal problemleri de beraberinde getirdiği için steroidler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Diğerlerine göre daha az mineralokortikoid etkisi nedeniyle deksametazon en sık kullanılan kortikosteroiddir.

### 2.6.2. Nöbet

Tümörün veya tedavi ile ilişkili gliosis ve nekrozun neden olduğu nöbetleri tedavide antikonvülzanlar kullanılmaktadır. Karbamazepin, fenobarbital ve valproat gibi ilk kuşak antikonvülzanlar karaciğer sitokrom p450 enzimini etkiledikleri için artık sıklıkla bu enzimi etkilemeyen lamotrijin, pregabalin ve levetirasetam gibi ikinci kuşak antikonvülzanlar tercih edilmektedir (61).

### 2.6.3. Cerrahi

Glial tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Cerrahinin amacı doku tanısı edinmek ve nörolojik bulguları artırmadan en geniş tümör rezeksiyonunu sağlamaktır. (62) Pilositik astrositomlar iyi sınırlıdır ve sıklıkla komplet cerrahi rezeksiyona uygundurlar. Komplet cerrahi rezeksiyon sonrası uzun dönem sağ kalım %100'e yakındır (62) (63).

Kaliforniya Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 216 düşük dereceli glial tümör tanılı hastanın cerrahi operasyonları incelenmiş, tümörün %90'dan fazlasının çıkarıldığı olgularda 5 ve 8 yıllık sağ kalım oranı %97 ve %91 bulunmuştur. (64)

### 2.6.4. İzlem

Düşük dereceli gliomlarda izlem kararı literatüre göre birçok sebebe bağlı olarak alınmaktadır. Bu sebepler arasında hastalığın iyi doğal seyri, cerrahi ve RT gibi invaziv tedavilerin faydasının kısıtlılığı ve tedavilerin potansiyel morbiditesi yer almaktadır. İzlem kararı alınan hastalarda klinik semptom ve bulguların ortaya çıkmasından evvel radyolojik progresyonu görebilmek için yakın takip önerilmektedir.

Küçük tümörlü, asemptomatik hastalarda yakın izlem de alternatif yöntemdir. Cerrahi seçeneği radyolojik progresyon, semptomatik hastalık ve medikal olarak kontrol edilemeyen nöbet varlığında kullanılmak üzere ertelenebilmektedir.

Düşük dereceli glial tümörlerde cerrahi sonrası tedavi de tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Cerrahi sonrası tam rezeke edilemeyen tümörlerde RT alternatif bir tedavi şekliyen, progresyon ya da nükse kadar izlem de bir tedavi seçeneğidir.

### **2.6.5. Eksternal Radyoterapi**

Pilositik astrositomlar diğer düşük dereceli glial tümörlere göre tam rezeksiyona daha uygun tümörler oldukları için sıklıkla postoperatif bir tedavi gerekmemektedir. Tam rezeksiyon yapılamayan düşük gradeli glial tümörlerde postoperatif RT tartışmalı bir konudur. Genel yaklaşım ameliyat sonrası yakın takip olsa da, postoperatif hemen RT uygulamanın progresyonsuz sağ kalımı artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tümör lokalizasyonuna, rezidü tümör uzanımına, cerrahinin tekrar uygulanılabilirliğine ve takip edilme olanaklarına göre postoperatif dönemde RT uygun olabilmektedir (65). RT dozu günlük 1.8 Gy veya 2 Gy'lık fraksiyon şeması ile 50 - 55 Gy arasındadır.

Glioblastomada uygulanan standart tedavi maksimum güvenli cerrahi sonrasında temozolamid (TMZ) ile beraber 2Gy/fraksiyon/gün toplam 60 Gy radyoterapi ve sonrasında 6 kür TMZ uygulamaktır (97).

Anaplastik astrositom, oligoastrositom ve anaplastik oligodendrogliomda maksimum güvenli cerrahi uygulanması sonrasında yalnız radyoterapi uygulanmasıdır. Adjuvan kemoterapi uygulanması hususunda farklı görüşler bulunmaktadır.

### **2.6.6. Kemoterapi**

Yeni tanı almış veya progrese olmuş düşük dereceli glial tümörlü hastalarda hem temozolamid hem de procarbazine, carmustine, vincristine (PCV) tedavisinin yararını gösteren birçok faz 2 çalışma vardır (66,67,68,69).

Glioblastoma tedavisinde 75mg/m<sup>2</sup> temozolomide radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi sonrasında adjuvan 6 kür temozolamid uygulanması standart tedavi protokolünü oluşturmaktadır.

Anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositom da adjuvan tedavide, procarbazi-karmustin-vincristin (pcv) radyoterapi sonrasında kullanılmaktadır (97).

### **2.6.7. Rekürren Hastalık Ve Palyasyon**

Düşük dereceli glial tümör tanılı hastalarda progresif nörolojik semptomlar ve radyolojik olarak hastalık rekürrensi önemli bir problem olmaktadır. Lezyon sıklıkla

primer tümör yatağından yinelemektedir. Progresyon olduğunda hastalık çoğunlukla daha yüksek dereceli bir tümöre dönüşmektedir. (70) Klinik ve radyolojik olarak yüksek dereceli tümör yinelemesini radyasyona bağlı nekrozdan ayırmak güçtür. Bu durumda PET BT ve MR spektroskopisi daha yararlı olmaktadır. Bu tanısal olasılıkları ayırmak için doku tanısı gerekmektedir.

Rekürrensde tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi (radyocerrahi, brakiterapi, sterotaktik radyoterapi) eksternal radyoterapi ve kemoterapidir (60).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER**

Çalışmada Ankara Üniversitesi İbni-Sina Hastanesi Beyin Sinir Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

#### **3.2. ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN SEÇİMİ VE DIŞLANMA KRİTERLERİ**

Çalışmada Ankara Üniversitesi İbni-Sina Hastanesi Beyin Sinir Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen ve patoloji sonucu glial tümör olarak saptanan hastaların geriye dönük olarak ameliyathane kayıtları, epikrizleri ve dosyaları incelendi.

Hastaların ilk yapılan operasyonları sonrasında elde edilen patoloji sonuçları değerlendirildi. Tekrar opere edilen hastalar çalışma kayıtlarına rekürrens cerrahi olarak kaydedildi. İkinci ve sonraki operasyonda elde edilen yeni patoloji bulguları değerlendirilmedi.

#### **3.3. ÇALIŞMANIN DÜZENLENMESİ**

Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen 424 hasta retrospektif olarak ameliyathane kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek epidemiyolojik açıdan değerlendirildi. Kayıtlarında yeterince bilgiye ulaşılamayan hastalara dosyalarında kayıtlı olan telefon bilgileri ile ulaşıldı.

Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yatan veya polikliniğimize başvuran glial tümör tanısı alan 103 hastanın klinik anamnez formları retrospektif olarak incelendi ve etyolojik olarak değerlendirildi. Kayıtlarında yeterince bilgiye ulaşılamayan hastalara dosyalarında kayıtlı olan telefon bilgileri ile ulaşıldı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yatan veya polikliniğimize başvuran glial tümörlü hastalar klinik anamnez formu üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Anamnez formundan sosyo-demografik özellikleri (yaşı, cinsiyeti, mesleği, çalıştığı kurum, adres, telefon numarası, eğitim durumu, aylık gelir), tıbbi özgeçmiş ve tıbbi soygeçmiş bilgileri (kronik hastalık varlığı, çocukluk çağı geçirilmiş hastalıklar, 1.ve 2. derece yakınlarında tanı alan kanser varlığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, radyasyon maruziyeti, N-nitroso komponenti içeren gıdalarla beslenme öyküsü, sürekli kullandığı ilaçlar, alerjik hastalık öyküsü, geçirilmiş kafa travması varlığı, doğuştan fiziksel rahatsızlık varlığı, spor yapma alışkanlığı), çevresel risk faktörlerine maruziyet öyküsü değerlendirildi (pestisid maruziyeti, ağır metal maruziyeti, cep telefONU kullanımı, cep telefonu kullanım süresi, bilgisayar kullanımı ve süresi, internet varlığı ve tipi, günlük televizyon seyretme süresi, yüksek gerilim hattı varlığı ve yakınlık mesafesi, baz istasyonu varlığı ve mesafesi)

Hastaların semptom, radyolojik bulgu, histopatolojik sonuç ve tedavi süreci retrospektif değerlendirildi. (ilk semptom, ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre, nöbet öyküsü, kullandığı antiepileptik ilaç, lezyonun yerleşim yeri, postoperatif patoloji sonucu, radyoterapi öyküsü, kemoterapi öyküsü, gama-knife öyküsü).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların Türk Nöroşirurji Derneğince oluşturulan Aydınlatılmış onam formu mevcuttu. Onam formunda bulunan tıbbi araştırma başlığı altında yapılan çalışmayı içeren onamları alınmıştı. (Tıbbi araştırma: Tıbbi çalışma, tıbbi araştırma ve doktor eğitiminin ilerletilmesi için medikal kayıtlarımdan klinik bilgilerin gözden geçirilmesine; hasta hakları yönetmeliğindeki hasta gizliliği kurallarına bağlı kalınması şartıyla onam veriyorum. Araştırma sonuçlarının hasta gizliliğini koruduğu sürece medikal literatürde yayınlanmasına onam veriyorum. Böyle bir çalışmaya katılmayı reddedebileceğimi ve bu reddin herhangi bir şekilde benim tedavimi olumsuz yönde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. (Türk Nöroşirurji Derneği Aydınlatılmış Onam Formu Tıbbi Araştırma alt başlığı).

Hastaların histopatolojik verileri hasta dosyalarından elde edildi ve veriler Patoloji Anabilim Dalı kayıtlarından kontrol edildi. Hastaların histopatolojik tanıları DSÖ'nün 2007 yılında yayınlanan Nöroepitelyal Tümör Sınıflandırmasına göre 14

grupta (glioblastoma, pilositik astrositom, diffüz astrositom, anaplastik astrositom, subependimal dev hücreli astrositom, oligodendrogliom, oligoastrositom, dev hücreli glioblastom, gliomatozis serebri, gangliogliom, gliosarkom, ependimom, anaplastik oligoastrositom, pleomorfik ksantroastrositom ve daha az sıklıkta görülen tümörler için ise diğer olarak) sınıflandırılmıştır.

Hastaların klinik ilk başvuru şikayetleri; baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, mental durum bozukluğu, görme bozukluğu, konuşma bozukluğu, motor kayıp, izole duyu kaybı, bulantı-kusma, izole kranial sinir bozukluğu ve nöbet olarak sınıflandırıldı. Ayrıca tüm hastalar hastalık sürecinde nöbet öyküsü açısından iki grupta sınıflandırıldı.

Hastaların ilk semptomdan tanıya kadar geçen süresi kayıtlardan, kayıtlarda ulaşılamayan hastalar ise telefonla ulaşılarak gün olarak kaydedildi.

Tüm hastaların başvuru anındaki preoperatif MR görüntülemeleri mevcuttu. Hastaların MR görüntülemeleri ve ameliyat raporları incelenerek lezyonun yerleşim yerleri; frontal lob, temporal lob, parietal lob, oksipital lob, serebellum, ventrikül içi, beyin sapı ve insula olarak sınıflandırıldı.

Hastalar majör nörolojik defisit varlığı açısından iki sınıfa ayrıldı. Hastaların nörolojik defisit varlığı MRC (Medical Research Council) Nörolojik Skalası'na göre değerlendirildi. MRC Nörolojik Skalası'na göre 2'nin üzerindeki dereceler majör nörolojik defisit olarak kayıt edildi.

**Tablo 5.** MRC Nörolojik skalası

|   |                                                                                                                                                                  |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Nörolojik bulgu yok                                                                                                                                              |
| 2 | Nörolojik bulgu var, ancak hasta günlük işlerini kendi yapabiliyor                                                                                               |
| 3 | Nörolojik bulgu var, günlük işlerini yardım aracılığı ile yapabilecek fonksiyon kaybı var. (örneğin; orta derecede parezi, konuşma zorluğu, görme alanı defekti) |
| 4 | Nörolojik bulgu var, günlük işlerini yapamayacak derecede ileri fonksiyon kaybı var. (örneğin, ekstremitelerinde pleji, majör görme kaybı)                       |
| 5 | Fonksiyonel hareket yok ve bilinç kaybı mevcut                                                                                                                   |

Hastaların hastane yatış süresi hasta dosyalarından ve çıkış epikrizleri incelenerek gün olarak kayıt edildi. Hastaların klinik izlem süresi yaşayan hastalar için hastaneye yatış süresinden son kontrol tarihlerine kadar olan süreye göre gün olarak hesaplandı.

Hastaların sağ kalım süresi ise hastaların tanı aldıkları süreden ölüm tarihine kadar geçen süre şeklinde gün olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan hastaların tümör eksizyon derecesi ameliyat raporları incelenerek gross-total, parsiyel, subtotal ve biopsi olarak sınıflandırıldı. Tümörün %90 ve fazlasının çıkarılması gross-total, %50-90 oranında çıkarılması parsiyel, %10-50 oranında çıkarılması subtotal ve %10 altında çıkarılması ise biopsi olarak değerlendirildi.

Tekrar opere edilen hastalar rekürrens olarak kayıt edildi.

Hastaların operasyon sonrasında radyoterapi öyküsü hasta dosyalarından ve bilgi işlem sisteminden kontrol edilerek radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan şeklinde sınıflandırıldı.

Hastaların operasyon sonrası kemoterapi öyküsü hasta dosyası ve bilgi işlem sisteminden kontrol edilerek kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan şeklinde sınıflandırılmıştır.

Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yatan veya polikliniğimize başvuran glial tümör tanısı alan 103 hastanın klinik anamnez formları retrospektif olarak incelendi. Ortaya çıkan sonuçlar şu şekilde sınıflandırılmıştır.

Hastaların beden kitle indeksi hesaplanarak; 0-18,4 değerleri arası zayıf, 18,5-24,9 değerleri arası normal, 25,0-29,9 değerleri arası fazla kilolu, 30,0-44,9 değerleri arası obez olarak sınıflandırılmıştır.

Literatür taramaları sonucunda glial tümör etyolojisinde rolü olduğu düşünülen kronik hastalıklar; kronik arter hastalığı, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, astım, egzema, depresyon, ülser, hipertansiyon, kanser ve herhangi bir tanı almış kronik hastalığı yok şeklinde sınıflandırılmıştır.

Hastaların çocukluk çağı tıbbi özgeçmişi sorgulanmış ve ortaya çıkan sonuçlar; menenjit, febril konvülsiyon öyküsü, epilepsi, astım, tiroid rahatsızlığı, pnömoni ve herhangi bir hastalık öyküsü yok olarak sınıflandırılmıştır.

Ailevi kanser sendromları; Nörofibromatozis tip1-2, Li-Fraumeni Sendromu, Tuberosklerozis, Von-Hippel-Lindau sendromu, Sturge – Weber hastalığı, Gorlin Sendromu, Turcot Sendromu, Gardner Sendromu olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların 1.ve 2.derece akrabalarında kanser öyküsü mevcuttu ve veriler; meme tümörleri, akciğer tümörleri, gastrointestinal sistem tümörleri, santral sinir sistemi tümörleri, genitoüriner sistem tümörleri, hematolojik maligniteler ve diğer olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların sigara kullanım öyküsü, kullanım süreleri ve sigara kullanım miktarları sorulmuştu. Sigara kullanım öyküsü; aktif kullanan, hiç sigara kullanmayan ve önceden sigara kullanan olarak üç sınıfta değerlendirilmiştir. Sigara kullanım sürelerine göre ise 0-1 yıl arası, 1-5 yıl arası, 5 yıl ve üzeri olarak günlük sigara kullanım miktarı ise; günde 0-10 adet, 10-19 adet ve 20 adet ve üzeri olarak üç sınıfta değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların alkol kullanım öyküsü ve alkol kullanımı; hergün, haftada 1-3 gün, ayda 1-3 gün ve hiç olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların kahve ve kafeinli içecek kullanım öyküsü; hergün, haftada 1-3 gün, ayda 1-3 gün ve hiç olarak sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların işyerinde ve/veya sosyal hayatında uzun süreli ve tekrarlayan radyasyona maruziyeti, uzun süreli ve tekrarlayan ağır metal maruziyeti, uzun süreli ve tekrarlayan pestisid maruziyeti değerlendirilmiş; maruziyet var, maruziyet yok olarak iki sınıfta sınıflandırılmıştır.

Literatür bilgileri eşliğinde etiyolojide rolü olduğu düşünülen N-Nitroso komponenti ile beslenme (işlenmiş et-balık ve hazır fast-food ürünler) alışkanlığı; hergün, haftada 1-3 gün, ayda 1-3 gün ve nadir olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların alerji öyküleri ve kafa travması öyküleri değerlendirilmiş; var veya yok olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların spor yapma öyküleri değerlendirilerek; hergün düzenli spor yapan, haftada 1 gün spor yapan (spor merkezi üyeliği, halısaha futbol, tenis gibi), haftada 1-3 gün spor yapan (spor merkezi üyeliği, halısaha futbol, tenis gibi) ve nadir olarak sınıflandırılmıştır.

Literatür bilgileri eşliğinde etiolojide rolü olduğu düşünülen bir diğer faktör olan cep telefonu kullanımı; hiç kullanmayan, 1 yıldan az kullanan, 1-5 yıl arası kullanan ve 5 yıldan fazla süredir kullanan olarak sınıflandırılmıştır. Günlük kullanım süresi ise 5 dakikadan az, 5-19 dakika arası ve 20 dakikadan fazla olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalar bilgisayar kullanımına göre; bilgisayar kullanmakta ve bilgisayar kullanmamakta olarak iki sınıfa ayrılırken, bilgisayar kullananlar ise kullanım sürelerine göre günde 1 saatten az, 1-3 saat arası kullanan ve 3 saatten fazla kullanan olarak 3 sınıfta sınıflandırılmıştır. Yine hastaların internet erişimi ve tipi değerlendirilmiş; internet erişimine sahip olmayan ve internet erişimine sahip olan olarak iki sınıfa ayrılmış, internet erişimine sahip olanlar ise kullandığı internet erişim yöntemine göre kablolu bağlantı kullanan ve kablosuz bağlantı kullanan olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların günlük televizyon seyretme süreleri; günlük 1 saatten az televizyon seyreden, günlük 1-3 saat arası televizyon seyreden ve günlük 3 saatten fazla süre televizyon seyreden olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların ev veya işyeri çevresinde yüksek gerilim hattı veya trafo varlığı ve var ise mesafesi değerlendirilmiş; hastalar ev ve işyeri çevresinde bilinen yüksek gerilim hattı veya trafo yok, ev ve işyeri çevresinde yüksek gerilim hattı var olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Ev veya işyeri çevresinde yüksek gerilim hattı veya trafo var olan hastalar ise mesafeye göre 100 metreden daha yakın, 100-500 metre arasında ve 500 metre-1 kilometre arasında olarak üç sınıfta değerlendirilmiştir.

Etiolojide suçlanan bir diğer faktör olan ev ve işyeri çevresinde bilinen baz istasyonu varlığı ve yakınlık mesafesi baz istasyonu yok, baz istasyonu var olarak iki ana sınıfta sınıflandırılmıştır. Ev veya işyeri çevresinde bilinen baz istasyonu var olan hastalar ise baz istasyonuna yakınlığına göre; 100 metreden yakın, 100 metre-500 metre mesafede ve 500 metreden uzak olarak sınıflandırılmıştır.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri ve eğrileri Kaplan Maier metodu ile hesaplandı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ

kalım sürelerinin karşılaştırılması için Log Rank testi, çok değişkenli analizler için ise Cox Regresyon testi kullanıldı. Test sonuçlarına göre  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi



## 4. BULGULAR

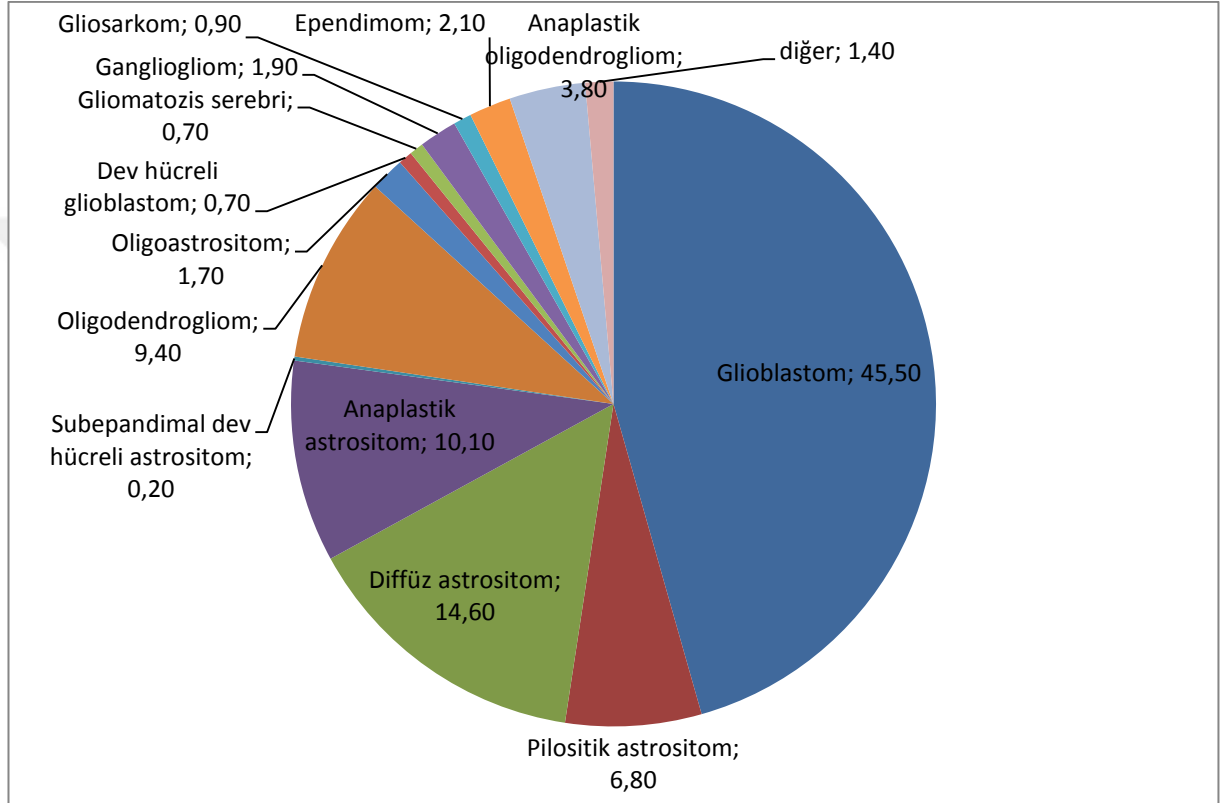
### 4.1. GENEL BULGULAR

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim dalında Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen patolojik tanısı glial tümör olan 424 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların patolojik tanıları tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Patolojik tanı ve hasta sayısı

| <b>PATOLOJİ</b>                            | <b>HASTA SAYISI</b> | <b>YÜZDE</b> | <b>KÜMÜLATİF YÜZDE</b> |
|--------------------------------------------|---------------------|--------------|------------------------|
| <b>Glioblastoma</b>                        | 193                 | 45,5         | 45,5                   |
| <b>Pilositik astrositom</b>                | 29                  | 6,8          | 52,4                   |
| <b>Diffüz astrositom</b>                   | 62                  | 14,6         | 67,0                   |
| <b>Anaplastik astrositom</b>               | 43                  | 10,1         | 77,1                   |
| <b>Subependimal dev hücreli astrositom</b> | 1                   | 0,2          | 77,4                   |
| <b>Oligodendrogliom</b>                    | 40                  | 9,4          | 86,8                   |
| <b>Oligoastrositom</b>                     | 7                   | 1,7          | 88,4                   |
| <b>Dev hücreli glioblastom</b>             | 3                   | 0,7          | 89,2                   |
| <b>Gliomatozis serebri</b>                 | 3                   | 0,7          | 89,9                   |
| <b>Gagliogliom</b>                         | 8                   | 1,9          | 91,7                   |
| <b>Gliosarkom</b>                          | 4                   | 0,9          | 92,7                   |
| <b>Epandimom</b>                           | 9                   | 2,1          | 94,8                   |
| <b>Anaplastik oligodendrogliom</b>         | 16                  | 3,8          | 98,6                   |
| <b>Diğer</b>                               | 6                   | 1,4          | 100,0                  |
| <b>Toplam</b>                              | 424                 | 100,0        | 100,0                  |

Tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette yapılan çalışma sonucunda en çok karşılaştığımız glial tümörler; glioblastoma (193 olgu), diffüz astrositom (62 olgu), anaplastik astrositom (43 olgu), oligodendrogliom (40 olgu), pilositik astrositom (29 olgu) ve anaplastik oligodendrogliom (16 olgu) şeklinde sıralanmıştır. Çalışmamıza göre tüm yaş gruplarında glial tümörlerin görülme oranı tablo 2 de gösterilmiştir.

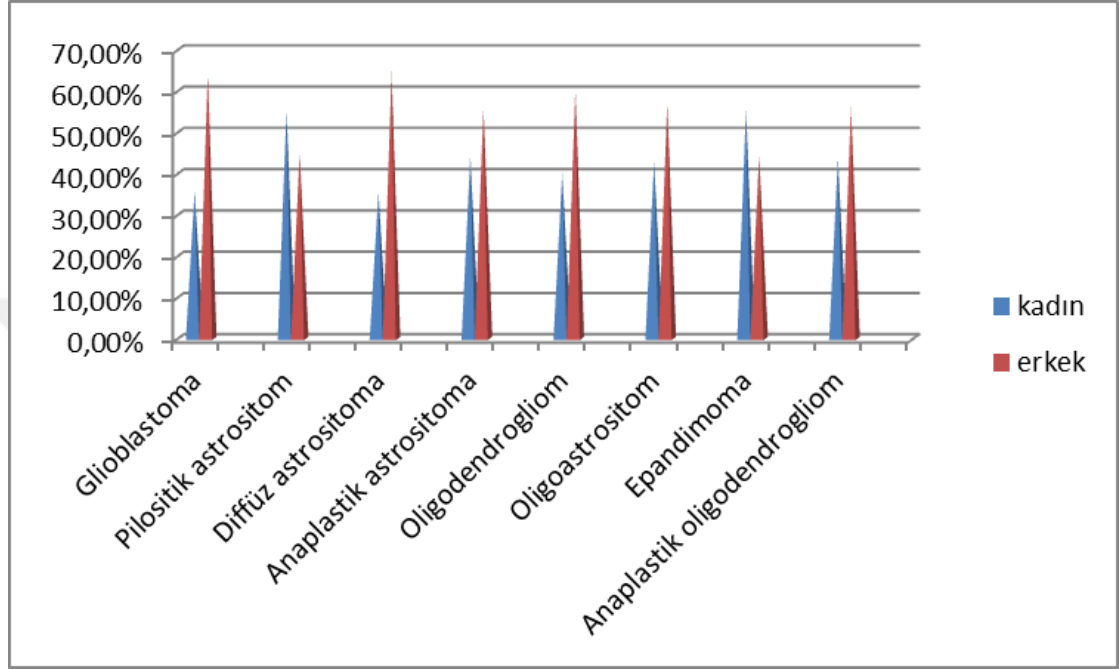


**Şekil 11.** Kliniğimizde glial tümörlerin görülme oranı

Hastaların 170'i (%40.1) kadın ve 254'ü (%59,9) erkekti. Bu oran farklı patolojik tanılar arasında değişkenlik göstermekteydi. Glioblastoma tanısı alan hastaların 69'u (%35.8) kadın, 124'ü (%64,2) erkekti. Diffüz astrositoma tanısı alan hastaların 22'si (%35,5) kadın, 40'ı (%65,5) erkekti.

Anaplastik astrositom tanısı alan hastalardan 19'u (%44,2) kadın, 24'ü (%55,8) erkekti. Oligodendrogliom tanısı alan hastalardan 16'sı (%40) kadın, 24'ü (%60) erkekti.

Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda ise 16'sı (%55,2) kadın, 13'ü (%44,8) erkekti. Ependimom tanısı alan hastalarda ise yine kadın/erkek oranı 5 (%55,6) kadın, 4 (%44,4) erkekti. Kliniğimizde en sık görülen glial tümörlerde kadın/erkek oranı tablo 4'de gösterilmiştir.



**Şekil 12.** Glial tümörlerde kadın/erkek oranı

Yaş ortalaması tüm glial tümörlü hastalarda 48,12 ( $\pm 17,16$ ) olup hastaların yaşı 3-86 arasında değişmektedir.

Glioblastomada ortalama görülme yaşı 57,35 ( $\pm 13,70$ ) olup hastaların yaşı 9 ila 86 arasında değişmektedir.

Pilositik astrositomun ortalama görülme yaşı 21,68 ( $\pm 11,13$ ) olup hastaların yaşı 3-47 arasında değişmektedir.

Diffüz astrositomun ortalama görülme yaşı 40,00 ( $\pm 13,80$ ) iken hastaların yaşı 14-72 arasında değişmektedir.

Oligodendrogliomda ortalama görülme yaşı 44,05 ( $\pm 9,79$ ) hastaların yaşı ise 29-66 arasındadır.

Diğer tüm glial tümörlerin ortalama görülme yaşı, standart sapması, minimum ve maksimum görüldüğü yaş aralığı tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Kliniğimizde glial tümörlerin ortalama görülme yaşı

| <b>PATOLOJİ</b>                            | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>Ortalama</b> | <b>Standart Sapma</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maksimum</b> |
|--------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| <b>Glioblastoma</b>                        | 193                 | 57,3575         | 13,70985              | 9,00           | 86,00           |
| <b>Pilositik astrositom</b>                | 29                  | 21,6897         | 11,13907              | 3,00           | 47,00           |
| <b>Diffüz astrositom</b>                   | 62                  | 40,0000         | 13,80663              | 14,00          | 72,00           |
| <b>Anaplastik astrositom</b>               | 43                  | 48,6744         | 15,87109              | 13,00          | 76,00           |
| <b>Subependimal dev hücreli astrositom</b> | 1                   | 10,0000         | .                     | 10,00          | 10,00           |
| <b>Oligodendrogliom</b>                    | 40                  | 44,0500         | 9,79783               | 29,00          | 66,00           |
| <b>Oligoastrositom</b>                     | 7                   | 37,2857         | 10,99567              | 22,00          | 51,00           |
| <b>Dev hücreli Glioblastoma</b>            | 3                   | 49,3333         | 16,65333              | 36,00          | 68,00           |
| <b>Gliomatozis serebri</b>                 | 3                   | 54,3333         | 17,00980              | 35,00          | 67,00           |
| <b>Gagliogliom</b>                         | 8                   | 30,6250         | 10,29476              | 17,00          | 45,00           |
| <b>Gliosarkom</b>                          | 4                   | 57,7500         | 14,77329              | 43,00          | 76,00           |
| <b>Ependimom</b>                           | 9                   | 33,1111         | 17,73728              | 4,00           | 57,00           |
| <b>Anaplastik oligodendrogliom</b>         | 16                  | 49,3750         | 12,13191              | 31,00          | 71,00           |
| <b>Diğer</b>                               | 4                   | 36,2500         | 20,15564              | 35,0000        | 16,00           |
| <b>Toplam</b>                              | 424                 | 48,1226         | 17,16308              | 49,0000        | 3,00            |

Hastaların yaş aralıklarına göre sınıflandırılması sonucunda her bir dekad için en sık görülen tümörler incelenmiştir. Benzer şekilde her bir tümöründe hangi dekadlarda daha sık karşılaşıldığı incelenmiştir. Buna göre 0-10 yaş aralığı 1.dekad, 11-20 yaş aralığı 2. dekad, 21-30 yaş aralığı 3. dekad, 31-40 yaş aralığı 4.dekad, 41-50 yaş aralığı 5.dekad, 51-60 yaş aralığı 6. dekad, 61-70 yaş aralığı 7. dekad, 71-80 yaş aralığı 8.dekad ve 81-90 yaş aralığı 9.dekad olarak sınıflandırılmıştır. Çıkan sonuçlar tablo 8’ de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Her dekad için en sık görülen ve ikinci sıklıkta görülen glial tümörler

| DEKAD | EN SIK GÖRÜLEN<br>PATOLOJİ   | 2. SIK GÖRÜLEN<br>PATOLOJİ   |
|-------|------------------------------|------------------------------|
| 1     | Pilositik astrositom (%62,5) | Ependimom (%12,5)            |
| 2     | Pilositik astrositom (%40,9) | Diffüz astrositom (%18,2)    |
| 3     | Diffüz astrositom (%30,0)    | Pilositik astrositom (%25,0) |
| 4     | Diffüz astrositom (%25,4)    | Oligodendrogliom (%20,9)     |
| 5     | Glioblastoma (%32,1)         | Diffüz astrositom (%21,4)    |
| 6     | Glioblastoma (%70,5)         | Anaplastik astrositom(%10,5) |
| 7     | Glioblastoma (%67,1)         | Anaplastik astrositom(%11,0) |
| 8     | Glioblastoma (%78,6)         | Anaplastik astrositom(%10,7) |
| 9     | Glioblastoma (%100)          | ---                          |

Tablo 8’de görüldüğü üzere pilositik astrositom ilk iki dekadda en sık görülen glial tümör iken, 3. ve 4. dekadda en sık görülen glial tümör diffüz astrositomdur. Glioblastoma sonraki tüm dekadlarda en sık görülen glial tümördür.

6.dekad,7. dekad, ve 8. dekadda glioblastoma sonrasında en sık görülen glial tümör anaplastik astrositom olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kan grupları preop hazırlık kapsamında çalışılmıştır. Retrospektif araştırma sonucunda 4 hastanın kan grubuna ulaşamamıştır. Glial tümör tanısı alan hastaların kan grubu dağılımı tablo 9’da gösterilmiştir. Toplumda en sık rastlanılan ARh+ ve 0 Rh+ kan grubu tüm glial tümörler arasında en sık görülen kan grubu olarak bulunmuştur.

**Tablo 9.** Kan gruplarına göre glial tümörlerin görülme sıklığı

| KAN GRUBU  | GÖRÜLME SIKLIĞI | GÖRÜLME YÜZDESİ | KÜMÜLATİF YÜZDE |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| BİLİNMEYEN | 4               | %0,9            | %0,9            |
| A Rh +     | 146             | %34,4           | %35,4           |
| B Rh +     | 59              | %13,9           | %49,3           |
| AB Rh +    | 26              | %6,1            | %55,4           |
| O Rh +     | 132             | %31,1           | %88,6           |
| A Rh -     | 29              | %6,8            | %93,4           |
| B Rh -     | 5               | %1,2            | %94,6           |
| AB Rh -    | 6               | %1,4            | %96,0           |
| O Rh -     | 17              | %4,0            | %100            |

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşadıkları yer sorgulanarak glial tümörlerin yaşadıkları yer ve bölge ayrımı özellikleri incelenmiştir. 81 ilin 63'ünden kliniğimize başvuru olurken 18 ilden başvuru görülmemiştir. Kliniğimize başvuru olmayan iller incelendiğinde Trakya Bölgesinden (Edirne, Kırklareli, Tekirdağ) ve köklü üniversite hastanelerine sahip büyük şehirlerden (Bursa, İzmir, Denizli, Eskişehir gibi) başvuru olmadığı görülmüştür.

Tüm hastalar yaşadıkları yere göre şehir merkezi ve kırsal (köy) olarak iki gruba ayrılmış; 381 hastanın (%89,8) şehir merkezinde, 43 hastanın (%10,2) ise kırsal ve köyde yaşadığı görülmüştür.

Tüm glial tümörlü hastaların en sık ilk başvuru şikayeti nöbet (%23,6) olarak saptandı. İkinci en sık başvuru nedeni ise baş ağrısı (%22,4) olarak görüldü. Hastaların %38,9'unda ilk başvuru anında bir majör nörolojik defisit varken %61,2'sinde majör nörolojik defisit saptanmadı. Glial tümörlü hastaların en sık klinik başvuru nedenleri tablo10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Glial tümörlü hastaların en sık klinik başvuru nedenleri

| İLK SEMPTOM               | HASTA SAYISI | HASTA YÜZDESİ | KÜMÜLATİF YÜZDE |
|---------------------------|--------------|---------------|-----------------|
| BAŞ AĞRISI                | 95           | %22,4         | %22,4           |
| BAŞ DÖNMESİ               | 7            | %1,7          | %24,1           |
| ATAKSİ                    | 20           | %4,7          | %28,8           |
| MENTAL DURUM DEĞİŞİKLİĞİ  | 37           | %8,7          | %37,5           |
| GÖRME BOZUKLUĞU           | 15           | %3,5          | %41,0           |
| KONUŞMA BOZUKLUĞU         | 20           | %4,7          | %45,8           |
| MOTOR KAYIP               | 73           | %17,2         | %63,0           |
| DUYU KAYBI                | 14           | %3,3          | %66,3           |
| BULANTI- KUSMA            | 32           | %7,5          | %73,8           |
| İZOLE KRANİAL SİNİR FELCİ | 11           | %2,6          | %76,4           |
| NÖBET                     | 100          | %23,6         | %100,0          |

Tüm hastaların ilk semptom sonrasında kliniğe başvuru süreleri hesaplandı. Hastaların ilk semptomdan klinik başvuruya kadar geçen süreleri ortalama 52,41gün ( $\pm 91,62$ ) olarak hesaplandı. Klinik başvuru süresi 1 gün ila 2 yıl (730 gün) arasında değişmekteydi.

Hastaların ilk semptomlarına göre klinik başvuru süreleri tek tek her semptom için ayrı ayrı değerlendirilerek, klinik başvuru şikayetleri ve başvuru süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi. Hastaların ilk semptomları ve klinik başvuru süreleri arasındaki farklılık Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Semptomlara göre ortalama tanı süreleri

| İlk semptom               | Hasta sayısı | Başvuru süresi(gün) | Standart sapma | Minimum (gün) | Maksimum (gün) |
|---------------------------|--------------|---------------------|----------------|---------------|----------------|
| Baş ağrısı                | 95           | 73,7                | 116,2          | 1             | 730            |
| Baş dönmesi               | 7            | 48,5                | 31,8           | 10            | 90             |
| Ataksi                    | 20           | 26,6                | 22,8           | 4             | 90             |
| Mental durum değişikliği  | 37           | 37,7                | 81,1           | 1             | 365            |
| Görme bozukluğu           | 15           | 39,4                | 35,1           | 7             | 150            |
| Konuşma bozukluğu         | 20           | 46,1                | 63,2           | 2             | 270            |
| Motor kayıp               | 73           | 28,8                | 46,7           | 3             | 365            |
| Duyu kaybı                | 14           | 97,7                | 121,5          | 7             | 365            |
| Bulantı-kusma             | 32           | 26,1                | 27,0           | 3             | 120            |
| İzole kranial sinir felci | 11           | 57,2                | 102,5          | 2             | 360            |
| nöbet                     | 88           | 66,6                | 116,4          | 1             | 730            |

İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre ilk semptomlara göre farklılık göstermektedir. İlk semptomu baş ağrısı olan hastalar ilk semptomu mental durum değişikliği, motor kayıp ve bulantı-kusma olan hastalara göre daha geç sürede kliniğe başvurmuşlardır. ( $p<0,001$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İlk semptomu mental durum değişikliği olan hastalar ilk semptomu baş dönmesi, görme bozukluğu, duyu kaybı veya nöbet olan hastalara göre daha kısa sürede kliniğe başvurmaktadır. ( $p<0,001$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İlk semptomu motor kayıp olan hastalar baş dönmesi, görme bozukluğu, duyu kaybı veya nöbet olan hastalara göre daha kısa sürede kliniğe başvurmaktadır. ( $p<0,001$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İlk semptomu bulantı kusma olan hastalar, ilk semptomu duyu kaybı olan hastalardan daha erken sürede kliniğe başvurmaktadır. ( $p<0,001$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Glioblastoma tanısı alan hastaların en sık klinik başvuru şikayetleri motor kayıp (%25,9) ve baş ağrısı (%19,7) olarak bulundu.

Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda en sık klinik başvuru sebebi baş ağrısı (%48,3) ve ataksi (%20,7) olarak tespit edildi.

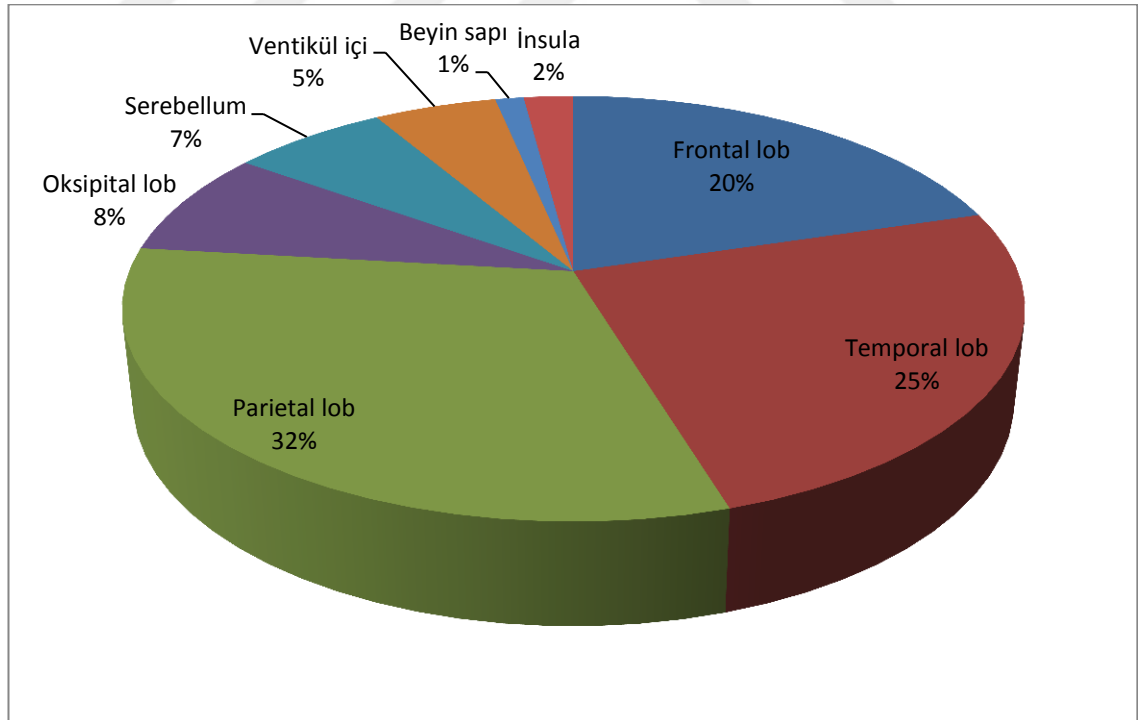
Diffüz astrositom tanısı alan hastalarda en sık klinik başvuru sebebi ise nöbet (%37,1) ve baş ağrısı (%32,3) olarak görüldü.

Oligodenroglom tanısı alan hastalarda en sık klinik başvuru sebebi nöbet (%55,0) ve baş ağrısı (%20,0) olarak görüldü.

Anaplastik astrositom tanısı alan hastalarda ise en sık ilk klinik başvuru sebepleri; nöbet (%32,6) ve motor kayıp (%18,5) olarak görüldü.

Ependimom tanısı alan hastalarda ise en sık klinik başvuru şikayeti, baş ağrısı (%55,6) ve bulantı-kusma (%22,2) olarak görüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm glial tümörlü hastaların lezyon yerleşim yeri peroperatif MR görüntülemeleri ve MR raporları incelenmesi sonucunda parietal lob ve temporal lob olarak bulundu.



Şekil 13. Kliniğimizde yerleşim yerlerine göre glial tümörler

Opere edilen hastaların %88,4'üne gross total rezeksiyon, %8,5'ine subtotal rezeksiyon ve %3,1'ine biopsi yapıldı.

Opere edilen 424 hastanın 74'ünde (%17,5) rekürrens görüldü ve hastalar tekrar opere edildi.

Tüm hastaların radyoterapi öyküleri incelendi. Hastaların %65,5'i radyoterapi programına dahil edilirken %35,5'ine radyoterapi uygulanmamıştır. Patolojilere spesifik radyoterapi oranları tablo 12' de gösterilmiştir.

Tüm glial tümör nedenli opere edilen hastaların cerrahi sonrasında %59,9'u kemoterapi alırken %40,1'i kemoterapi uygulanmamıştır. Patolojilere spesifik kemoterapi oranları tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Patolojik tanı-Radyoterapi ilişkisi

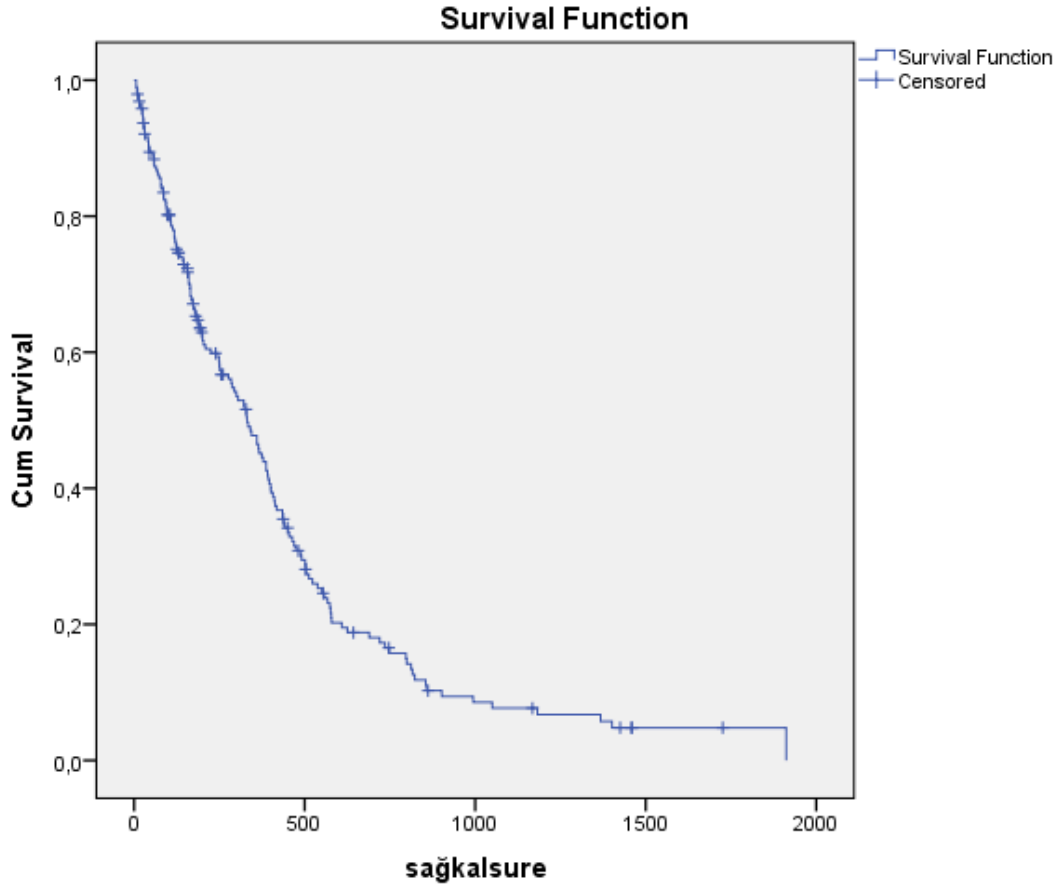
| PATOLOJİK TANI                     | RADYOTERAPİ ALAN | RADYOTERAPİ ALMAYAN |
|------------------------------------|------------------|---------------------|
| <b>Glioblastoma</b>                | %85,3            | %14,7               |
| <b>Diffüz astrositom</b>           | %45,9            | %54,1               |
| <b>Anaplastik astrositom</b>       | %88,4            | %11,6               |
| <b>Oligodendrogliom</b>            | %30              | %70                 |
| <b>Anaplastik oligodendrogliom</b> | %81,2            | %18,8               |
| <b>Ependimom</b>                   | %11,1            | %88,9               |

**Tablo 13.** Patolojik tanı-Kemoterapi ilişkisi

| PATOLOJİK TANI                     | KEMOTERAPİ ALAN | KEMOTERAPİ ALMAYAN |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Glioblastoma</b>                | %86,8           | %13,2              |
| <b>Pilositik astrositom</b>        | %0              | %100               |
| <b>Diffüz astrositom</b>           | %21,7           | %78,3              |
| <b>Anaplastik astrositom</b>       | %81,4           | %18,6              |
| <b>Oligodendrogliom</b>            | %17,5           | %82,5              |
| <b>Anaplastik oligodendrogliom</b> | %81,2           | %18,8              |
| <b>Ependimom</b>                   | %11,1           | %88,9              |

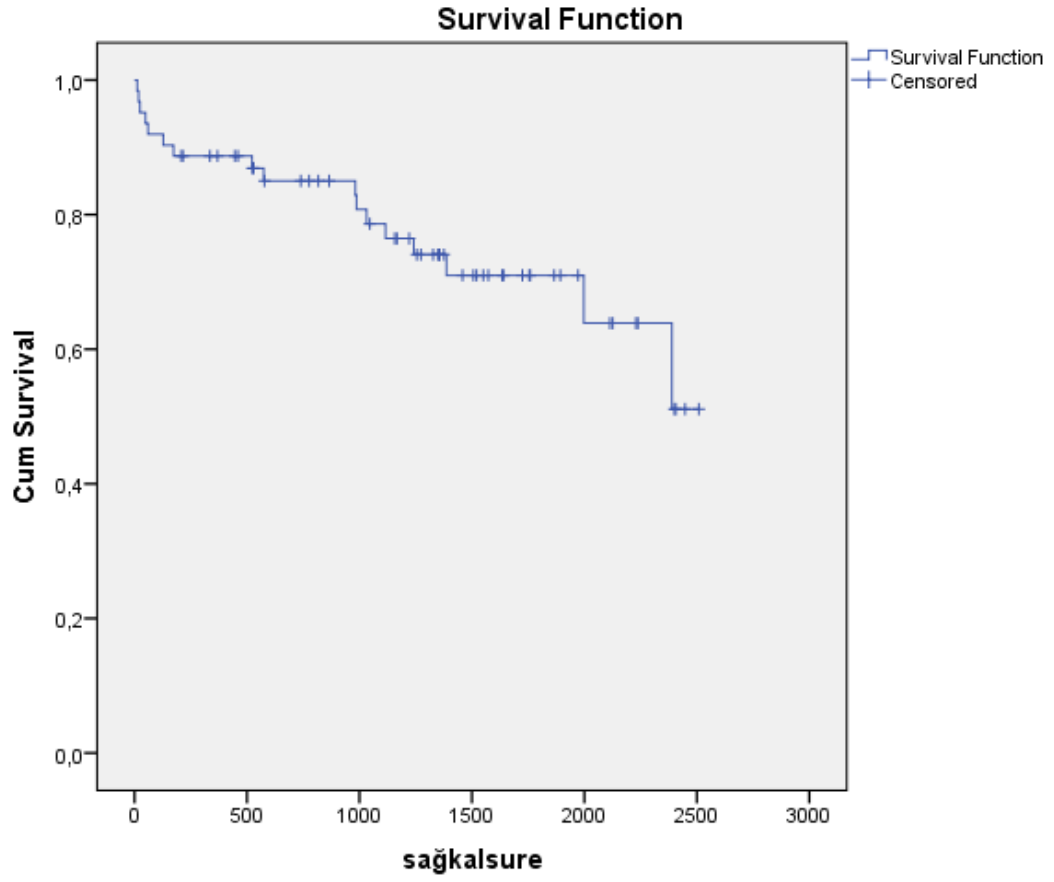
Tüm glial tümör tanısı alan hastaların klinik izlem süresi 1072,63 ( $\pm 780,62$ ) gün; 10 ila 2509 gün aralığında bulundu.

Glioblastoma tanısı alan hastalarda klinik izlem süresi 435,75 ( $\pm 36,06$ ) gün; 6 ila 1912 gün aralığında bulundu. İki aylık sağ kalım %74,1, 6 aylık sağ kalım %64,3, 1 yıllık sağ kalım %45,8, 2 yıllık sağ kalım %16,5, 3 yıllık sağ kalım %0,7 olarak bulundu.



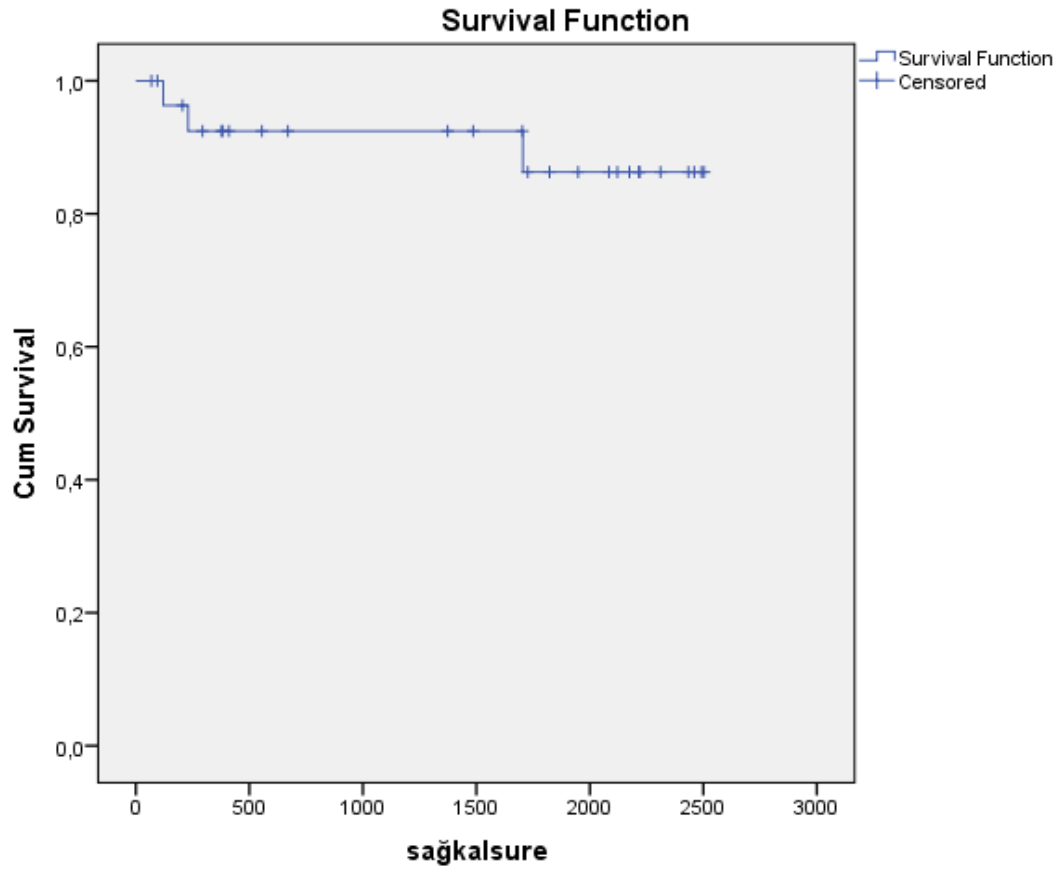
**Şekil 14.** Glioblastoma tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi

Diffüz astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem süresi 1917,53 ( $\pm 121,60$ ) gün; 12 ila 2509 gün aralığında bulundu. İki aylık sağ kalım %91,9, 6 aylık sağ kalım %88,7, 18 aylık sağ kalım %85,0, 3 yıllık sağ kalım %76,5, 5 yıl üzeri sağ kalım oranı ise %63,9 olarak bulundu.



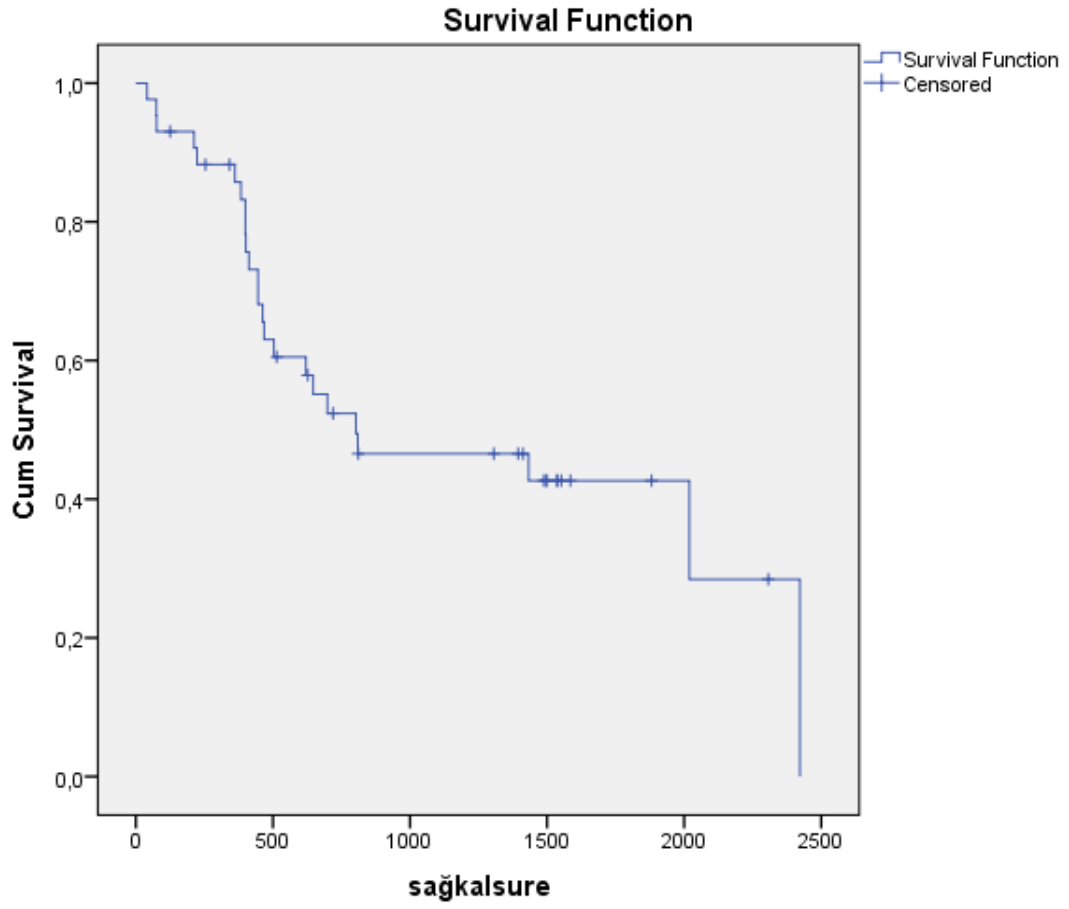
**Şekil 15.** Diffüz astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi

Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem süresi 2278,90 ( $\pm 126,17$ ) gün; 68 ila 2504 gün aralığında bulundu. Dört aylık sağ kalım %96,3, 5 yıllık sağ kalım %86,3 olarak bulundu.



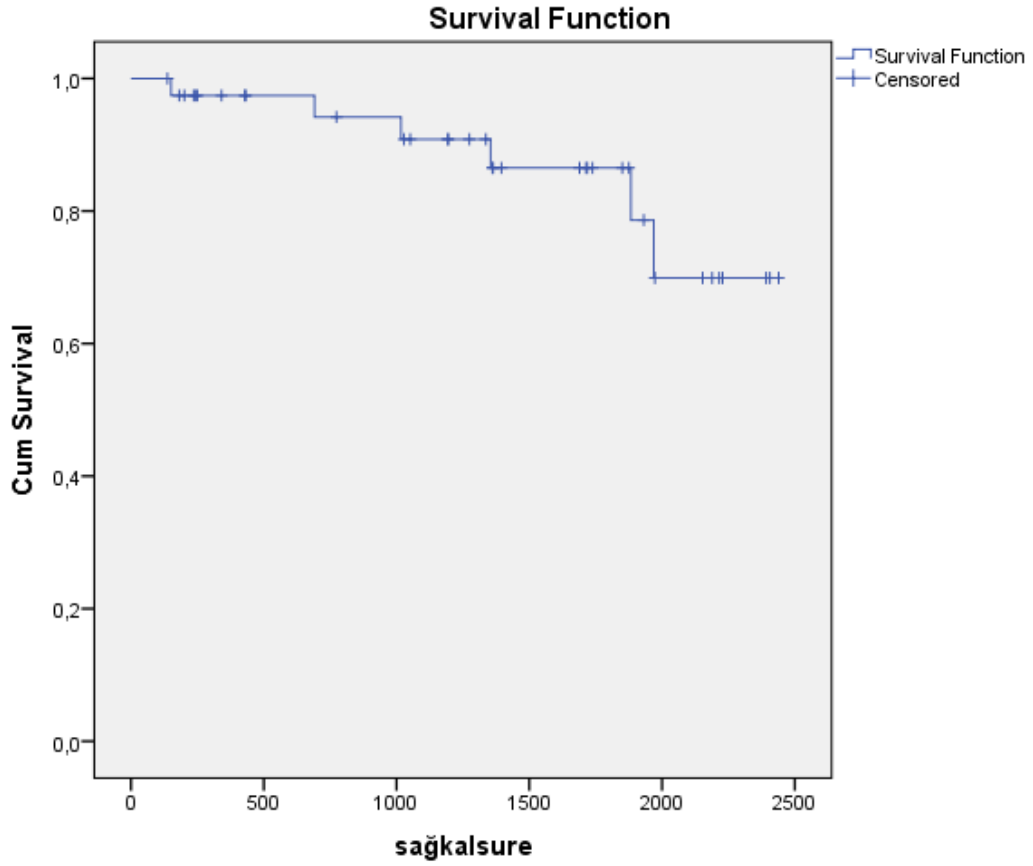
**Şekil 16.** Piloitik astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi

Anaplastik astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem 1265,11 ( $\pm 158,45$ ) gün; 41 ila 2422 gün aralığında bulundu. İlk bir aylık sağ kalım %97,7, postop 1. Yılda %85,7 5 yıl üzeri sağ kalım %28,4 olarak bulundu.



**Şekil 17.** Anaplastik astrositom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi

Oligodendrogliom tanısı alan hastalarda klinik izlem 2144,01 ( $\pm 107,67$ ) gün; 137 ila 2439 gün aralığında bulundu. İlk 5 aylık sağ kalım %97,4, 3 yıl üzeri sağ kalım %86,5, 5 yıl üzeri sağ kalım %78,6 olarak bulundu.



Şekil 18. Oligodendrogliom tanısı alan hastalarda sağ kalım süresi

## 4.2. GLİOBLASTOM TANISI ALAN HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

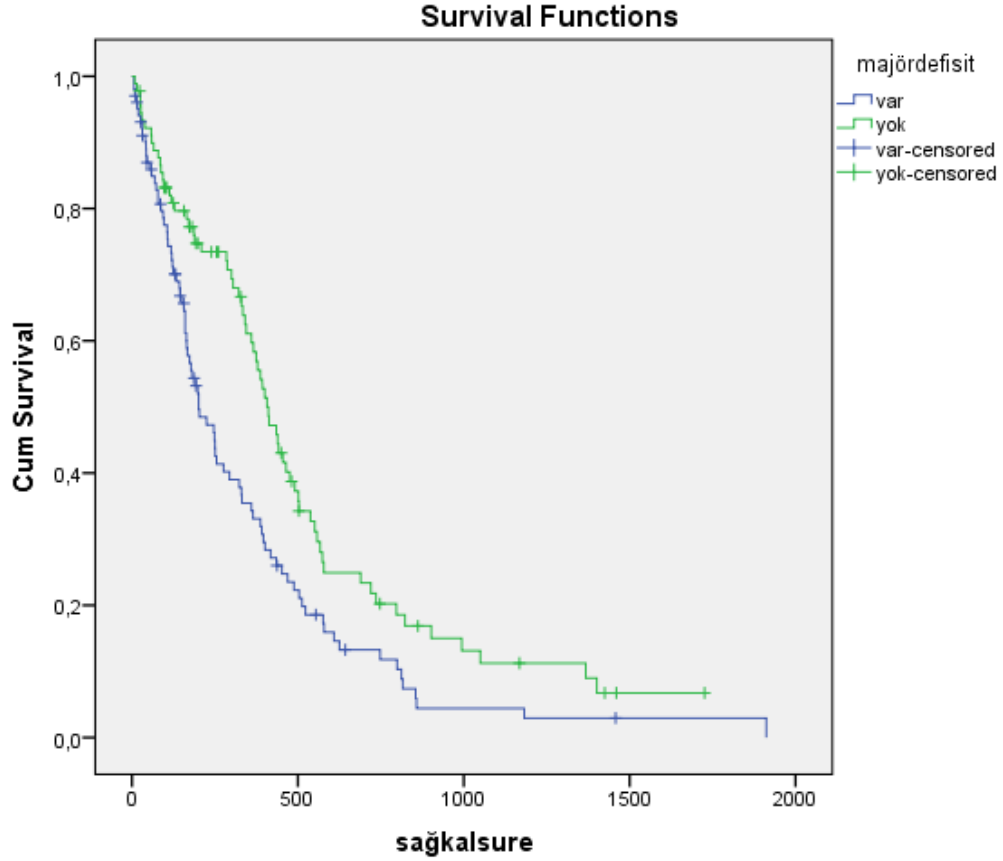
### 4.2.1. Cinsiyet

Cinsiyet değerlendirildiğinde kadın ve erkek cinsiyet arasında sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Erkek cinsiyette (124 hasta) ortalama sağ kalım süresi  $437,65 \pm 46,90$  gün bulunurken, kadın cinsiyette (69 hasta) ortalama genel sağ kalım süresi  $415,24 \pm 47,06$  gün bulundu. ( $p > 0,05$ )

### 4.2.2. Majör Nörolojik Defisit Varlığı

Hastalar tanı anında majör nörolojik defisit olan grup (64 hasta) ve olmayan grup (119 hasta) olarak ayrıldığında tanı anında majör nörolojik defisit varlığı olan

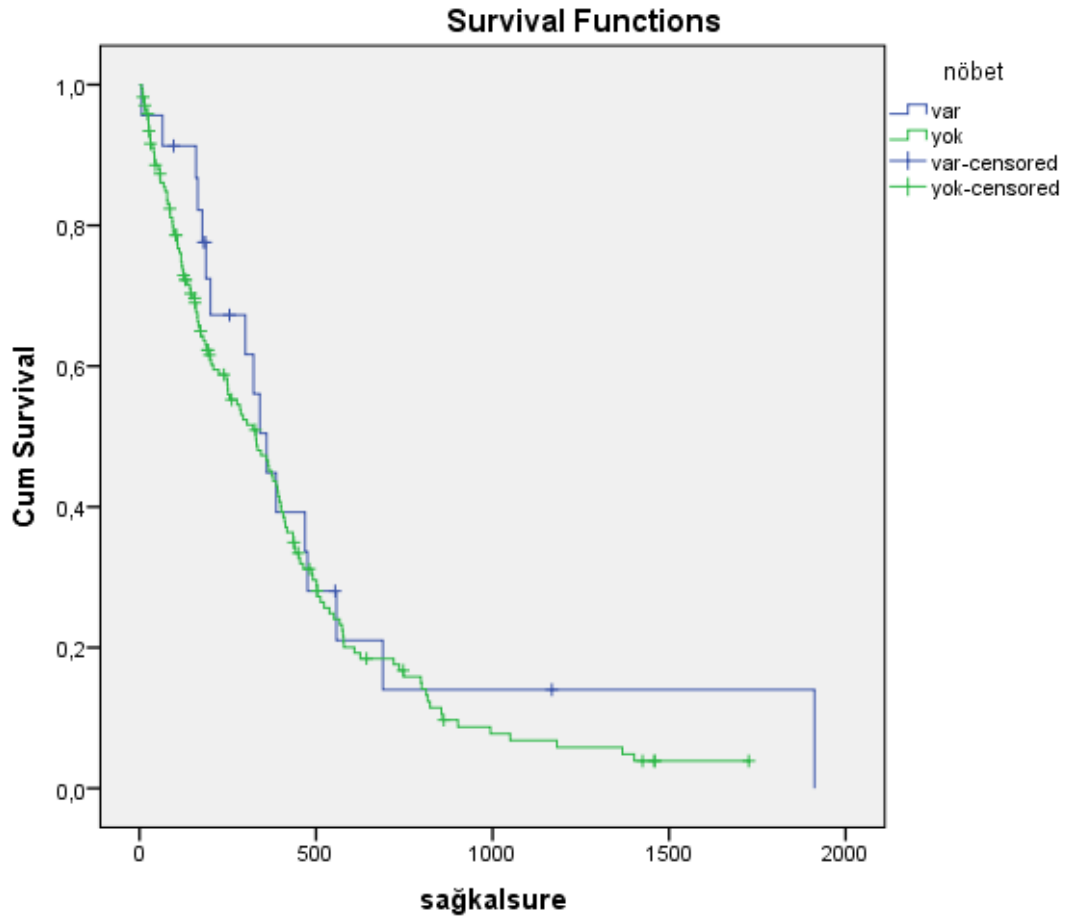
hastalarda ortalama sağ kalım süresi  $343,11 \pm 41,26$  gün bulunurken, tanı anında majör nörolojik defisit olmayan hastalarda ortalama sağ kalım süresi  $525,39 \pm 53,89$  gün bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,003$ ).



**Şekil 19.** Majör nörolojik defisit varlığının sağ kalım üzerine etkisi

#### 4.2.3. Nöbet Varlığı

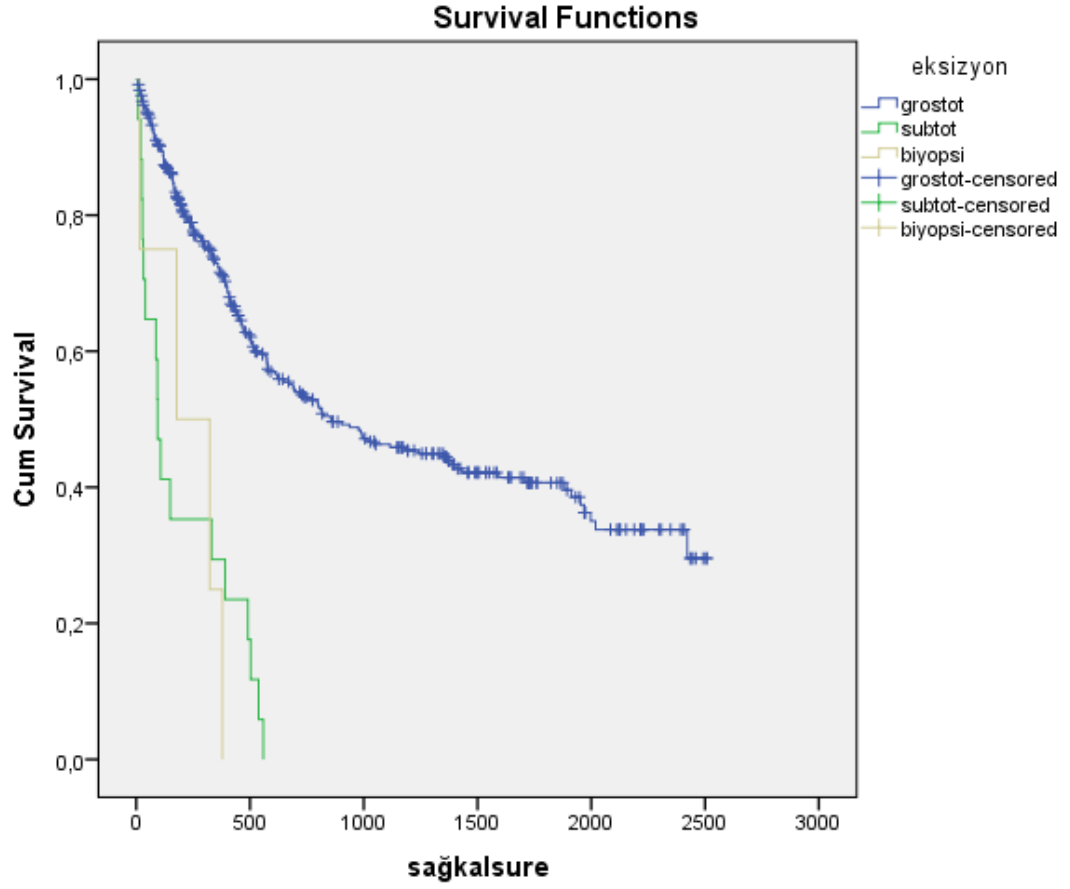
Hastalar nöbet öyküsü olan hastalar ve nöbet öyküsü olmayan grup olarak ayrıldığında nöbet öyküsü olan hastalarda sağ kalım süresi  $550,33 \pm 143,62$  gün, nöbet öyküsü olmayan grupta ise ortalama sağ kalım süresi  $414,22 \pm 34,05$  gün bulundu. 2 grup arasındaki sağ kalım süreleri farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ) (Şekil 20).



Şekil 20. Nöbet varlığının sağ kalım üzerine etkisi

#### 4.2.4. Eksizyon Derecesi

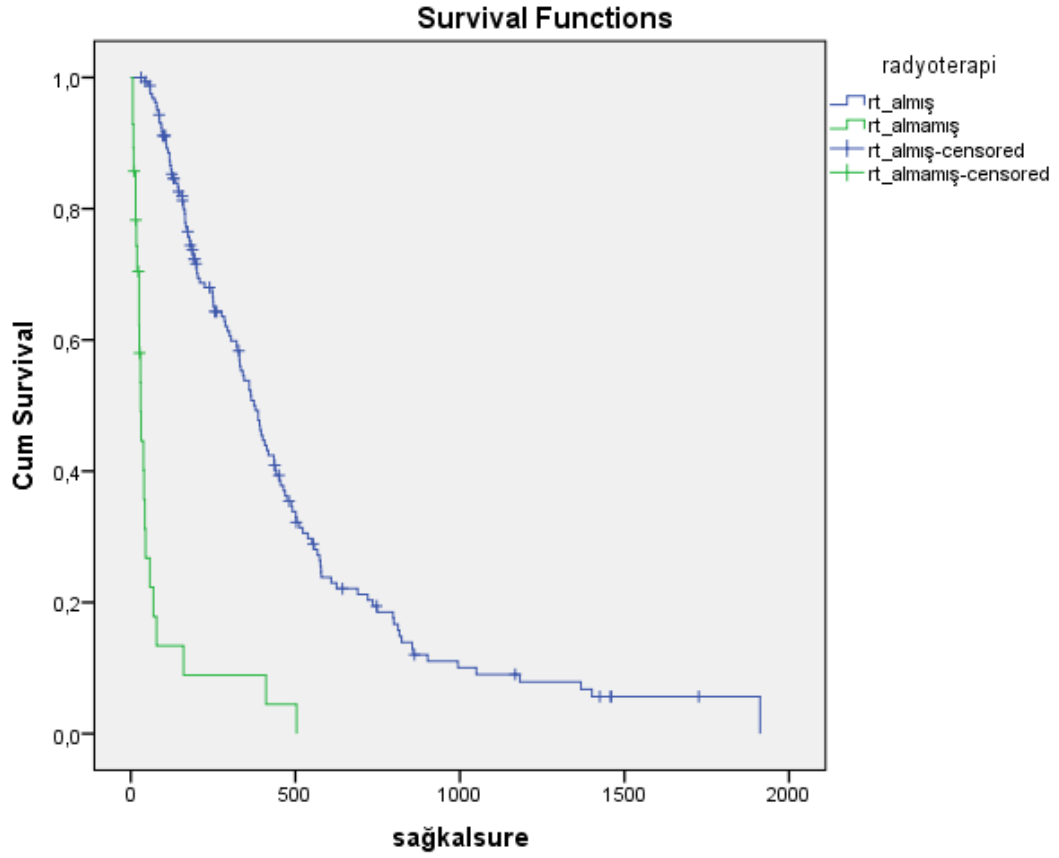
Hastalar yapılan cerrahi eksizyon derecesine göre gross-total eksizyon yapılan, subtotal eksizyon yapılan ve biopsi yapılan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. Gross -total cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda sağ kalım süresi  $467,78 \pm 40,3$  gün, subtotal cerahi rezeksiyon yapılan grupta ortalama sağ kalım süresi  $205,41 \pm 50,8$  gün, biopsi uygulanan hastalarda sağ kalım süresi  $223,50 \pm 81,2$  gün bulundu. Eksizyon derecelerine göre sağ kalım süreleri farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ) (Şekil 21).



**Şekil 21.** Eksizyon derecesi-saġ kalım süresi ilişkisi

#### 4.2.5. Radyoterapi Öyküsü

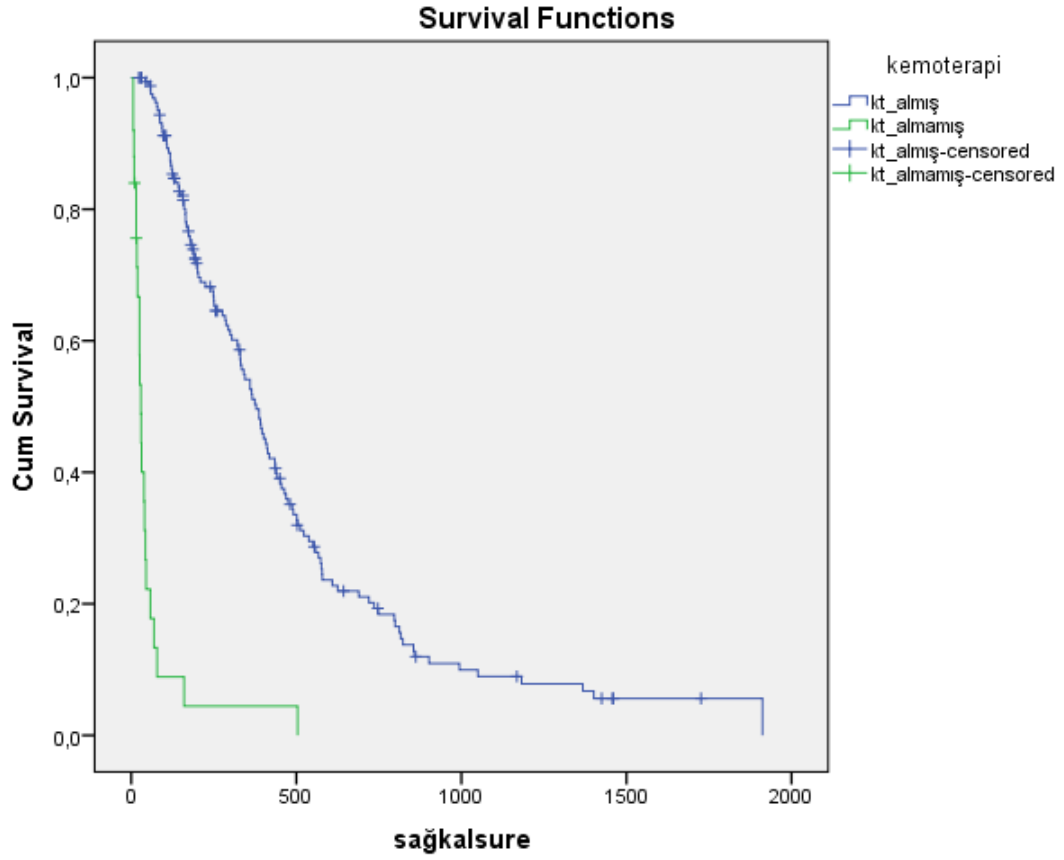
Hastalar cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan grup ve radyoterapi uygulanmayan grup olarak ayrıldığında radyoterapi uygulanan grupta saġ kalım süresi  $495,98 \pm 40,2$  gün, radyoterapi uygulanmayan grupta ise ortalama saġ kalım süresi  $75,29 \pm 26,5$  gün bulundu. Bu iki grup arasındaki saġ kalım süreleri farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ) (Şekil 22).



Şekil 22. Radyoterapi- sağ kalım süresi ilişkisi

#### 4.2.6. Kemoterapi Öyküsü

Hastalar cerrahi sonrası kemoterapi uygulanan grup ve kemoterapi uygulanmayan grup olarak ayrıldığında kemoterapi uygulanan grupta sağ kalım süresi  $495,19 \pm 39,9$  gün, kemoterapi uygulanmayan grupta ise ortalama sağ kalım süresi  $57,47 \pm 21,8$  gün bulundu. Bu iki grup arasındaki sağ kalım süreleri farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ) (Şekil 23).



şekil 23. Kemoterapi- saġ kalım sũresi ilişkisi

#### 4.3. ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DÜşÜK GRADELİ VE YÜKSEK GRADELİ TÜMÖRLERE ETKİSİ

Ocak 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında kliniġimizde opere edilen ve polikliniġimizde kontrole gelen 103 hasta ile yüz yüze görüşme yoluyla doldurulan klinik anamnez formuna göre düşük gradeli tümörler ve yüksek gradeli tümörler arasında glial tümör gelişiminde etyolojide suçlanan faktörler arasındaki ilişki incelendi.

Grade I ve II tümörler düşük gradeli Grade III ve IV tümörler yüksek gradeli tümörler olarak sınıflandırıldı. Tüm istatıksel analizler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. İstatistiksel deġerlendirilmede T-Test, Pearson Chi-Square testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların histopatolojik grade dağılım bilgileri tablo 14’de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Çalışmaya dahil olan hastaların histopatolojik grade dağılımı

| GRADE | HASTA SAYISI | YÜZDE | KÜMÜLATİF YÜZDE |
|-------|--------------|-------|-----------------|
| I     | 9            | 8,7   | 8,7             |
| II    | 26           | 25,2  | 34              |
| III   | 16           | 15,5  | 49,5            |
| IV    | 52           | 50,5  | 100             |
| TOTAL | 103          | 1000  |                 |

#### 4.3.1. Yaş

Düşük gradeli glial tümörlü hastaların yaş ortalaması  $35,37 \pm 16,94$ , yüksek gradeli glial tümörlü hastalarda yaş ortalaması  $48,11 \pm 15,60$  olarak bulundu. Yaş ortalamalarına göre düşük gradeli tümörler daha düşük yaş grubunda görülürken yüksek gradeli tümörler daha ileri yaşta görülmekteydi. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0,001$ )

#### 4.3.2. Beden Kitle İndeksi

Düşük gradeli glial tümörlü 35 hastada ortalama beden kitle indeksi  $2,62 \pm 0,9$ , yüksek gradeli glial tümörlü 68 hastada beden kitle indeksi  $2,70 \pm 0,71$  olarak bulundu. Düşük gradeli glial tümörlü ve yüksek gradeli glial tümörlü hastalar arasında beden kitle indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $P > 0,05$ )

#### 4.3.3. Gelir Düzeyi

Düşük gradeli glial tümörlü hastaların gelir dağılımı %31,4 (11 hasta) 1000 Türk Lira’sından az aylık gelire sahip, %51,4 (18 hasta) 1000-3000 Türk Lira arası

aylık gelire sahip, %17,1 (6 hasta) 3000 Türk Lira'sı üzerinde aylık gelire sahip olarak bulundu.

Yüksek gradeli glial tümörlü hastaların gelir dağılımı %48,5 (33 hasta) 1000 Türk Lira'sından az aylık gelire sahip, %42,6 (29 hasta) 1000-3000 Türk Lira arası aylık gelire sahip, %8,8 (6 hasta) 3000 Türk Lira'sı üzerinde aylık gelire sahip olarak bulundu.

Aylık gelir seviyesine göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.4. Ailevi Kanser Sendromları**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 2 hastada tanı almış Nörofibromatozis tip I (%1,9), 1 hastada tanı almış Tuberosklerozis (Bourneville hastalığı) hastalığı %1,0 tespit edildi.

#### **4.3.5. Ailede Kanser Öyküsü**

Çalışmaya katılan hastalardan 19 hastada (%18,4) I.ve II. derece akrabalarından en az birinde S.S.S tümörü öyküsü, 10 hastada (%9,7) gastrointestinal sistem malignitesi öyküsü, 9 hastada ise (%8,7) akciğer malignitesi öyküsü alındı.

#### **4.3.6. Sigara Kullanım Öyküsü**

Çalışmaya katılan 103 hastadan 23'ü (%22,3) tanı süresinde aktif sigara içmekte, 27'si (%26,2) tanı süresinden önce sigara kullanmayı bırakmış, 53 hasta (%51,5) ise hiç sigara kullanmamıştı. Sigara kullanım öyküsüne göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.7. Alkol Kullanım Öyküsü**

Çalışmaya katılan 103 hastadan 1'i (%1,0) her gün alkol almakta olduğunu belirtti, 4 hasta (%3,9) haftada 1-3 gün arası alkol kullandığını belirtirken 2 hasta ise (%1,9) ayda 1-3 gün arası alkol kullandığını belirtti. 96 hasta (%93,2) hiç alkol kullanmamakta idi. Alkol kullanım öyküsüne göre düşük gradeli glial tümörler ile

yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.8. Kahve İçme Alışkanlığı**

8 hasta (%7,8) günlük kahve içme alışkanlığına sahipken, yalnızca 1 hasta haftada ortalama 1 defa kahve içme alışkanlığına sahipti. 94 hasta ise düzenli kahve içme alışkanlığına sahip değildi. Kahve içme alışkanlığı ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.9. Radyasyon Maruziyeti Öyküsü**

Yalnızca 4 hastanın (%3,9) iş yerinde veya medikal amaçlı radyasyon maruziyeti öyküsü mevcutken 99 hastanın (%96,1) radyasyon maruziyeti öyküsü yoktu. Radyasyon maruziyeti öyküsü ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.10. Pestisid Maruziyeti Öyküsü**

7 hastanın (%6,8) hayatının bir döneminde pestisid maruziyeti öyküsü var iken 96 hastanın (%93,2) hiç pestisid maruziyeti öyküsü yoktu. Pestisid maruziyeti öyküsü ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $P>0,05$ )

#### **4.3.11. Ağır Metal Maruziyeti Öyküsü**

6 hastanın (%5,8) iş yerinde veya sosyal hayatında ağır metal maruziyeti öyküsü mevcutken 97 hastanın (%94,2) herhangi bir nedenle ağır metal maruziyeti öyküsü yoktu. Ağır metal maruziyeti öyküsü ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $P>0,05$ )

#### **4.3.12. N-Nitroso Komponenti İçeren Besinler İle Beslenme Öyküsü**

Haftada en az 1 gün N-Nitroso komponenti içeren besinler ile beslenme alışkanlığı olan hasta sayısı hasta sayısı 18 (%17,5), ayda 1 gün N-Nitroso komponenti içeren besinler ile beslenme alışkanlığı olan hasta sayısı 24 (%23,3), nadiren olarak bilgi veren hasta sayısı ise 61 (%59,2) olarak bulundu. N-Nitroso komponenti içeren besinler ile beslenme alışkanlığı ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.13. Alerji Öyküsü**

Düşük gradeli glial tümör tanısı alan 35 hastadan 10 hastada (%28,6) alerji öyküsü varken 25 hastada (%71,4) alerji öyküsü yoktu. Yüksek gradeli glial tümör tanısı alan 68 hastadan 7'sinde (%10,3) alerji öyküsü varken, 61 hastada (%89,7) alerji öyküsü yoktu. Bu sonuçlarla düşük gradeli glial tümörlerle alerji öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

#### **4.3.14. Kafa Travması Öyküsü**

Düşük gradeli glial tümör tanısı alan 35 hastadan 11 hastada (%31,4) geçirilmiş kafa travması öyküsü varken 24 hastada (%68,6) geçirilmiş kafa travması öyküsü yoktu. Yüksek gradeli glial tümör tanısı alan 68 hastadan 8 hastada (%11,8) geçirilmiş kafa travması öyküsü varken, 60 hastada (%88,2) geçirilmiş kafa travması öyküsü yoktu. Bu sonuçlarla düşük gradeli glial tümörlerle geçirilmiş kafa travması öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

#### **4.3.15. Düzenli Spor Yapma Alışkanlığı**

Tüm hastalar spor yapma alışkanlıklarına göre sınıflandırılarak değerlendirildi. Spor yapma alışkanlığına göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.16. Cep Telefonu Kullanım Öyküsü**

Tüm hastalar cep telefonu kullanım süresine göre sınıflandırıldı. Düşük gradeli glial tümör tanısı alan 27 hastanın cep telefonu sahibi olduğu tespit edildi. 16 hasta (%59,3) günlük ortalama 20 dakikadan fazla süre cep telefonu ile görüşme yaptığını belirtirken 11 hasta (%40,7) günlük ortalama 20 dakikadan daha az süre cep telefonu ile görüşme yaptığını belirtirti. Yüksek gradeli glial tümör tanısı alan 62 hastanın cep telefonu sahibi olduğu tespit edildi. 17 hasta (%27,4) günlük ortalama 20 dakikadan fazla süre cep telefonu ile görüşme yaptığını belirtirken 45 hasta (%72,6) günlük ortalama 20 dakikadan daha az süre cep telefonu ile görüşme yaptığını belirtirti. Bu sonuçlarla düşük gradeli glial tümörlerle günlük ortalama 20 dakikadan fazla süre cep telefonu ile görüşme yapma birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

#### **4.3.17. Bilgisayar Kullanım Öyküsü**

Tüm hastalar bilgisayar varlığı ve bilgisayar var ise günlük ortalama kullanım süresine göre sınıflandırılarak değerlendirildi. Bilgisayar kullanım alışkanlığına göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı  $P>0,05$ .

#### **4.3.18. İnternet Erişim Tipi**

Hastalar evde veya işyerinde internet varlığı ve internet var ise internet erişim tipine göre kablolu bağlantı kullanan veya kablosuz bağlantı kullanan şeklinde sınıflandırılarak değerlendirildi. İnternet varlığı ve internet erişim tipine göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.19. Günlük Ortalama Televizyon Seyretme Süresi**

Tüm hastalar günlük ortalama televizyon seyretme süresine göre sınıflandırılarak değerlendirildi. Günlük televizyon seyretme süresi ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $P>0,05$ )

#### **4.3.20. Yüksek Gerilim Hattı Komşuluğu ve Mesafesi**

Tüm hastalar ev veya işyeri etrafında yüksek gerilim hattı varlığı ve var ise yakınlığına göre sınıflandırılarak değerlendirildi. Yüksek gerilim hattı ve mesafesi ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

#### **4.3.21. Baz İstasyonu Yakınlığı**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ev veya işyeri etrafında baz istasyonu varlığı ve var ise yakınlığına göre sınıflandırılarak değerlendirildi. Baz istasyonu ve mesafesi ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı  $P>0,05$ .

## 5. TARTIŞMA

Santral sinir sistemi tümörleri erişkinlerde kanser nedenli ölümler arasında ilk 10 sırada yer alırken çocukluk çağı kanser nedenli ölümler arasında lösemi-lenfoma ardından ikinci sıklıkta yer almaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 13.000 kişi santral sinir sistemi tümörleri nedeni ile yaşamını yitirirken (6), ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığının 2008 verilerine göre toplam 3221 yıllık yeni vaka beklenmektedir.

Gliomalar tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Erkek/kadın oranı 1.3/1 dir. (11) Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı tüm glial tümörlü hastalar değerlendirildiğinde 1.5/ 1 olarak bulunmuştur. Bu oran glioblastomalı hastalarda 1.8/1, diffüz astrositomlu hastalarda 1.8/1, oligodendrogliomda 1.5/1 olarak bulunmuştur ve literatürden farklıdır (11,12). Anaplastik astrositomda erkek/kadın oranı 1.3/1 olarak literatüre benzer şekilde bulunmuştur (11,12). Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda erkek/kadın oranı 0,8/1, ependimom tanısı alan hastalarda ise 0,8/1 oranı ile kadınlarda daha çok görülür şeklinde bulunarak yine literatürden farklı bulunmuştur (11,12).

Çalışmamızda çıkan bu sonuçlar neticesinde daha genç yaş grubunda görülen Pilositik astrositom ve Ependimom gibi glial tümörlerin kadın popülasyonunda daha sık görülmesini genetik ve etnik farklılık olarak yorumlarken daha ileri yaş grubunda görülen diğer tümörlerde erkek/kadın oranının literatüre göre daha yüksek oranda görülmesini ise ülkemizde erişkin nüfusta erkeklerin kadınlara oranla endüstriyel iş gücüne katılım ve istihdam oranının daha yüksek olmasına ve dolayısıyla çevresel risk faktörlerine maruziyetinin daha fazla olmasının bir sonucu olduğu kanaatindeyiz.

CBTRUS 2005-2009 verilerine göre tüm glial tümör tanısı alan hastaların %54'ü glioblastoma, %5'i pilositik astrositom, %10'u diffüz astrositom, %6'sı anaplastik astrositom, %6'sı oligodendrogliom, %7'si ependimom olarak görülmektedir (12).

Bizim çalışmamızda ise dağılım şu şekildedir. Tüm glial tümör tanısı alan hastaların %45,5'i glioblastoma, %6,8'i pilositik astrositom, %14,6'sı diffüz astrositom, %10,1'i anaplastik astrositom, %9,4'ü oligodendrogliom, %3,8'i

anaplastik oligodendrogliom %2,1'i ependimom, %1,9'u gangliogliom, %1,7'si oligoastrositom,%4,1'i diğ er glial tümörler şeklinde dağılım göstermektedir.

Çalışmamızda tüm glial tümör tanısı alan hastalarda ortalama yaş 48,12 ( $\pm 17,16$ ) olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile uyumludur (11,96,97). Glioblastomada ortalama görülme yaşı 57,35 ( $\pm 13,70$ ), pilositik astrositomun ortalama görülme yaşı 21,68 ( $\pm 11,13$ ), diffüz astrositomun ortalama görülme yaşı 40,00 ( $\pm 13,80$ ), oligodendrogliomda ortalama görülme yaşı 44,05 ( $\pm 9,79$ ) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar genel literatür bilgileri ile uyumlu görülmektedir (11,96,97).

Çalışmamızda ilk iki dekatta en sık rastlanılan glial tümör pilositik astrositom iken, III. ve IV. dekatta en sık rastlanılan glial tümör diffüz astrositomdur. V. dekad ve üzerindeki dekalarda en sık görülen glial tümör ise glioblastomadır. Bu sonuç genel literatür bulguları ile uyum göstermektedir.

Glial tümör tanısı alan hastaların preop MR görüntüleri ve raporları doğrultusunda tümör yerleşim yerlerini incelediğimizde en sık yerleşim bölgesi sırasıyla parietal lob, temporal lob, frontal lob, oksipital lob olarak bulundu. Literatürde tümör yerleşim yerlerine göre benzer sonuçlar görülmesine rağmen tümör yerleşim yerinin glial tümör geçişinin keskin sınırlarla yapılamayacağı; frontoparietal, occipitoparietal gibi kombine tutulumların görülmesi nedeniyle net sonuç vermenin zor olduğu düşüncesindeyiz.

Glial tümörlü hastaların kan grubu dağılımı incelendiğinde en sık rastlanılan kan grubu %34,4 ile A Rh +, %31,1 ile 0 Rh +, en az rastlanılan kan grupları ise %1,2 ile B Rh – ve %1,4 ile AB Rh – olarak bulunmuştur. Bu sonuç ülkemizdeki genel kan grubu dağılımına uygun olduğu görüldü (71).

Preston-Martin ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada yüksek sanayileşmiş ve sosyoekonomik durumu yüksek bölgelerde glial tümör insidansı yüksek bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm glial tümörlü hastaların %89,8'inin şehir merkezinde yaşadığı, %10,2' sinin ise köy ve kırsalda yaşadığı tespit edildi.

Hastaların ilk semptomdan kliniğe başvuruya kadar geçen ortalama süresi 52 gündü. Anamnezlerinde en sık rastlanılan ilk semptom nöbet (%23,6), ikinci en sık ilk semptom ise baş ağrısı (%22,4) idi. Diffüz astrositom, anaplastik astrositom ve

oligodendrogliom tanısı alan hastalarda en sık ilk başvuru nedeni nöbet iken, pilositik astrositom ve ependimom tanısı alan hastalarda en sık ilk başvuru nedeni baş ağrısı olarak bulundu. Bu bulgular literatür ile uyum göstermektedir (73,75,96).

Genel literatür bilgileriyle tümör boyutunda büyümenin beynin kompensatuar kapasitesini aşması sonucu görülen baş ağrısı glioblastomalı hastalarda en sık rastlanılan ilk semptom olmasına rağmen bizim çalışmamızda glioblastomalı hastalarda klinik başvuruya neden olan en sık ilk semptom motor kayıptı. Baş ağrısı ikinci sıklıkta görülen ilk semptomdu.

Çalışmamızda ortaya çıkan bu bulgu diffüz astrositom veya anaplastik astrositom zemininden gelişmeyen primer glioblastomanın daha hızlı seyir göstermesi sonucu olduğu düşünüldü (74).

İlk semptomlar ile klinik başvuru arasında geçen süre ilişkisini incelediğimizde mental durum değişikliği, motor kayıp ve bulantı-kusma ilk semptomu olan hastaların baş ağrısı ilk semptomu olan hastalara oranla daha erken hastaneye başvurdıkları görüldü. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Mental durum değişikliği ve motor kayıp gelişen hastaların; baş dönmesi, görme bozukluğu, duyu kaybı veya nöbet şikayetine sahip hastalara oranla daha erken klinik başvuruya sebep olduğu tespit edildi. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

Glioblastomalı hastalarda sağ kalım süresi 435,75 ( $\pm 36,06$ ) gün olarak bulundu. İki aylık sağ kalım %74,1, 6 aylık sağ kalım %64,3, 1 yıllık sağ kalım %45,8, 2 yıllık sağ kalım %16,5, 3 yıllık sağ kalım %0,7 olarak bulundu.

Diffüz astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem süresi 1917,53 ( $\pm 121,60$ ) gün bulundu. İki aylık sağ kalım %91,9, 6 aylık sağ kalım %88,7, 18 aylık sağ kalım %85,0, 3 yıllık sağ kalım %76,5, 5 yıl üzeri sağ kalım oranı ise %63,9 olarak bulundu.

Pilositik astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem süresi 2278,90 ( $\pm 126,17$ ) gün olarak bulundu. Dört aylık sağ kalım %96,3, 5 yıllık sağ kalım %86,3 olarak bulundu.

Anaplastik astrositom tanısı alan hastalarda klinik izlem 1265,11 ( $\pm 158,45$ ) gün olarak bulundu. İlk bir aylık sağ kalım %97,7, postop 1. Yılda %85,7 5 yıl üzeri sağ kalım %28,4 olarak bulundu.

Oligodendroglom tanısı alan hastalarda klinik izlem 2144,01 ( $\pm$ 107,67) gün olarak bulundu. İlk 5 aylık sağ kalım %97,4, 3 yıl üzeri sağ kalım %86,5, 5 yıl üzeri sağ kalım %78,6 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda bulunan bu sonuçların genel literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görüldü (6,8,9,11,13).

Leighton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yapılan ilk cerrahi rezeksiyon genişliğinin tek değişkenli analizlerde sağ kalım süresi üzerine etkili olduğunu çok değişkenli analizler sonucunda ise progresyonsuz sağ kalım süresi üzerinde etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (76). Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gross total rezeksiyon yapılmasının tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde sağ kalım süresini arttırdığını göstermişlerdir (77). Claus ve arkadaşları yayınladıkları çalışmalarında subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda rekürrens ve ölüm oranının gross total rezeksiyon uygulanan hastalara oranla daha fazla olduğunu göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda da gross total rezeksiyon uygulanan hastaların sağ kalım süresi subtotal rezeksiyon ve biopsi uygulanan hastalara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,002$ )

Yapılan tek değişkenli analiz çalışmalarında tanı anında majör nörolojik defisit varlığının hastaların sağ kalım süresi üzerine etkili bir faktör olduğu görüldü. MRC Nörolojik skalasına göre 2'nin üzerindeki değerlere sahip majör nörolojik defisiti olan hastaların bir başka deyişle kendi işini yarımsız yapamayacak durumda olan hastaların sağ kalım süresi, majör nörolojik defisite sahip olmayan hastalar oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. ( $p=0,003$ ) Bu bulgu genel literatür bilgileri ile uyum göstermekteydi.

Schomas ve arkadaşları çalışmalarında postoperatif RT'nin sağ kalım süresini artırdığını, ancak progresyonsuz sağ kalıma ise etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (80). Salcman ve arkadaşlarının çalışmasında yalnız cerrahi uygulanan hastalarda sağ kalım süresi ortalama 4 ay iken cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım süresini 9 ay olarak bulmuşlardır (79). Bizim çalışmamızda postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım süresini postoperatif radyoterapi uygulanmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit ettik ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda glioblastomalı olgularda postoperatif kemoterapi uygulanan grupta sağ kalım süresinin postoperatif kemoterapi uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Bu sonuç genel literatür bilgileri ile uyum göstermektedir (74,79).

Jung ve arkadaşları, çalışmalarında ilk başvuru semptomu nöbet olan hastaların, baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlarla başvuran hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım süresine sahip olduklarını belirtmişlerdir (77). Pignatti ve arkadaşları çalışmalarında nöbet varlığının tek değişkenli analizler sonucunda sağ kalım süresiyle anlamlı ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda nöbet öyküsü ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda cinsiyet ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması, glial tümörlerin histopatolojik, klinik ve de tedavi açısından farklılık göstermesi nedeniyle prognostik faktörler hakkında detaylı bilgi verebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli, randomize, prospektif çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

Etyolojik risk faktörlerinin düşük gradeli ve yüksek gradeli tümörlerle ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda; düşük gradeli ve yüksek gradeli hastalardaki yaş ortalaması değerlendirildi. Düşük gradeli tümörler daha düşük yaş grubunda görülürken yüksek gradeli tümörler daha ileri yaşta görülmekteydi. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Literatürdeki düşük ve yüksek gradeli tümörlerin genel yaş dağılımıyla paralel sonuçlar bulundu (13,74,75,76).

Navas-Acien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glioma ve meningioma insidansı yüksek sosyoekonomik statüye neden olan mesleklerdeki kadınlarda yüksek bulunmuştur (81). Preston-Martin ve arkadaşları çalışmalarında beyaz yakalı işçiler olarak tanımlanan yönetici statüsünde çalışan yüksek sosyoekonomik gelir seviyesine sahip çalışanlarda glioma riskini yüksek bulmuştur (82).

Inskip ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin tümörleri ve sosyodemografik durum arasındaki ilişkiyi inceleyen çok merkezli çalışmalarında eğitim seviyesi ile akustik nörinoma glial tümör ve meningioma arasında ilişki

görüldü. Bizim çalışmamızda gelir seviyesi ile düşük gradeli ve yüksek gradeli tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (98).

Nörofibromatozis tip1-2, Li-Fraumeni Sendromu, Tuberosklerozis, Von-Hippel-Lindau sendromu,, Sturge – Weber hastalığı, Gorlin Sendromu, Turcot Sendromu, Gardner Sendromu gibi genetik sendromlar ile beyin tümörleri arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu sendromlarda glioma görülme oranı %1 civarındadır (20). Bizim çalışmamızda Nörofibromatozis tip I (%1,9), Tuberosklerozis (Bourneville hastalığı) %1,0 oranında tespit edildi. Malmer ve arkadaşları çalışmalarında glial tümörlü olguların %5’inde ailesel bir yatkınlık tespit etmiştir. (20) Bizim çalışmamızda glial tümörlü hastaların %18,4’ünde I.ve II. derece akrabalarından en az birinde S.S.S tümörü öyküsü, %9,7’sinde gastrointestinal sistem malignitesi öyküsü, 8,7’sinde ise akciğer malignitesi öyküsü bulundu. Ülkemizde ailevi kanser sendromlarının akraba evliliği nedeniyle daha yüksek oranda görülebileceğini kanaatindeyiz, ancak ailevi kanser sendromuna yönelik yeteri kadar genetik çalışmanın yapılmadığını düşünmekteyiz.

Lee ve arkadaşları 1991-1994 yılları arasında San Francisco’da yaş, cinsiyet ve etnik köken eşleştirilmiş çalışmalarında sigara kullananlarda glioma gelişme riskinde 1.8 kat artış saptadı (83). Literatürde sigara ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik mevcut değildir. (41) Bizim çalışmamızda sigara kullanım öyküsüne göre düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ).

Tondel ve arkadaşları çalışmalarında İsveç’in kuzey ve merkezinde 1978-1992 yılları arasında doğan çocuklarda Çernobil serpinisinden sonra 19 yıllık takipte beyin tümörü gelişimi arasında anlamlı bir artış tespit etti (84). Rosso ve arkadaşları çalışmalarında Akut Lenfoblastik Lösemi nedenli profilaktik radyoterapi yapılan 52 çocukta beyin tümörü gelişme riskini %12,8 oranında yüksek buldu (85). Çalışmamıza katılan hastaların yalnızca %3,9’unda iş yerinde veya medikal amaçlı radyasyon maruziyeti öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda tüm hastaların %6,8'inde hayatının bir döneminde pestisid maruziyeti öyküsü, %5,8'inde ise iş yerinde veya sosyal hayatında ağır metal maruziyeti öyküsü mevcuttu. Hastaların %93,2'si hiç alkol kullanmadığını beyan ederken çalışmaya katılan hastaların ancak %1'i hergün alkol almaktaydı. Çalışmamızda radyasyon maruziyeti, pestisid, alkol kullanımı ile düşük ve yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızın retrospektif yapılması, kontrol grubu içermemesi, hasta sayısının az ve çalışmanın tek merkezli yürütülmesi nedeniyle daha net sonuçlar verebilmek için çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Blowers ve arkadaşlarının kadınların yaşam stili ve beslenme alışkanlıkları ile glioma ilişkisini inceledikleri çalışmalarında N-Nitroso komponenti içeren besinlerle beslenen kadınlarda glioma insidansını yüksek olarak bulmuşlardır (86). Huncharek ve Kupelnick çalışmalarında maternal sık et tüketimi ile pediatrik beyin tümörü arasında ilişki bulmuşlardır (39). Huncharek ve Kupelnick 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında işlenmiş et ile beslenmenin yetişkin glioma riskini %48 oranında artırdığını söylemektedir. Bizim çalışmamızda glioma etyolojisinde suçlanan N-Nitroso komponenti içeren besinlerle beslenme alışkanlığı ile düşük gradeli glial tümörler ile yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ). Daha net sonuçlar verebilmek için kontrol grubunda içeren çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde alerji ile beyin tümörleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bir görüşe göre alerji öyküsü olanlarda gelişmiş bir bağışıklık sistemi ve anormal hücre çoğalmasında kısıtlama olabilirken başka bir görüşte ise alerji öyküsü aşırı immün yanıt ve tümör gelişimine etken olabilir. Linos ve arkadaşları yayınladıkları bir meta analizde alerji öyküsü olan hastalarda glioma riskini %40 azalmış, alerjik astım ve ekzama olan hastalarda glioma riskini %30 olarak azalmış bulunmuşlardır (19). Bizim çalışmamızda düşük gradeli tümörlerle alerji öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

Birçok epidemiyolojik çalışmada kafa travması ile glioma riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Nedensel bir ilişki kanıtlamak zor olmakla beraber travmanın güçlü bir proliferatif astrogliozise neden olduğu bilinmektedir (87,88,89). Lantos ve arkadaşları çalışmalarında kafa travması sonrasında gliom görülen bir çok vaka raporlamıştır (90). Bizim çalışmamızda düşük gradeli glial tümörlerle geçirilmiş kafa travması öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,005$ ).

Bazı çalışmalarda elektromanyetik alanlara maruziyet ile beyin tümörlerine rastlandığı saptanmıştır (91,92). Wrensch ve arkadaşları toplum kökenli bir çalışmada San Francisco'da konutlarda oluşan elektromanyetik alanlarla erişkin gliomu arasında ilişki göstermişlerdir (93). Mevcut verilerin elektromanyetik alanların beyin tümörleri gelişiminde yetersiz kaldığı düşünülmektedir.(34) Çalışmamızda günlük televizyon seyretme süresi, bilgisayar varlığı ve günlük bilgisayar kullanım süresi, internet varlığı ve internet erişim tipi (kablolu bağlantı, kablosuz bağlantı) gibi ev içi elektromanyetik alan oluşumunda etkili olduğunu düşündüğümüz faktörlerle düşük gradeli ve yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik.

Yüksek gerilim hattı ve trafo komşuluğu ve varsa yakınlığı, baz istasyonu varlığı ve var ise yakınlığı gibi çevresel elektromanyetik alan oluşturan faktörlerle de benzer şekilde düşük gradeli ve yüksek gradeli glial tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik. Daha net sonuçlar verebilmek için kontrol grubunda içeren çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

1990'lı yıllarda günlük kullanıma giren ve giderek kullanımı artan cep telefonunun oluşturduğu elektromanyetik alanın beyin tümörü oluşumuna etkisi üzerine literatürde birçok çalışma yapılmıştır (35,36). Literatürde bir çok epidemiyolojik çalışmada nedensel bir ilişki gösterilmekle birlikte uzun süreli kullanımın sonuçlarını tanımlamak için geçen sürenin henüz kısa olduğu düşünülmektedir (37).

Çalışmamızda cep telefonu günlük kullanım süresini sorguladık. Düşük gradeli tümörlerle günlük ortalama 20 dakikadan fazla süre cep telefonu ile görüşme yapma birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Cep telefonunun glial tümör gelişimi üzerindeki etkisi hakkında daha net sonuçlar verebilmek için sürenin kısa olduğu ve kontrol grubunda içeren çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanatindeyiz.



## 6. SONUÇLAR

- 1- Bu çalışmada Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında opere edilen 424 glial tümör tanısı alan hastanın tüm verileri retrospektif incelenerek en azından kliniğimize spesifik bir epidemiyolojik veri tabanı oluşturulmuştur.
- 2- Çalışmamızda glial tümörlerin oranı %45,5 glioblastoma, %6,8 pilositik astrositom, %14,6 diffüz astrositom, %10,1 anaplastik astrositom, %9,4 oligodendrogliom, %3,8 anaplastik oligodendrogliom, %2,1 ependimom, %1,9 gangliogliom, %1,7 oligoastrositom, %4,1 diğer glial tümörlerdir.
- 3- Çalışmamızda erkek/kadın oranı tüm glial tümörlü hastalar değerlendirildiğinde 1.5/ 1 olarak bulunmuştur. Bu oran glioblastoma için 1.8/1, diffüz astrositom için 1.8/1, oligodendrogliom için 1.5/1, anaplastik astrositom için 1.3/1, pilositik astrositom için 0,8/1 ve ependimom için 0,8/1 bulunmuştur.
- 4- Çalışmamızda ortalama yaş 48,1 yıl olarak bulunmuştur. Glioblastomanın ortalama görülme yaşı 57,3 yıl, pilositik astrositomun ortalama görülme yaşı 21,6 yıl, diffüz astrositomun ortalama görülme yaşı 40,0 yıl, oligodendrogliomun ortalama görülme yaşı 44,0 yıl olarak bulunmuştur.
- 5- Çalışmamızda ilk iki dekada en sık rastlanılan glial tümör pilositik astrositom, III. ve IV. dekada en sık rastlanılan glial tümör diffüz astrositomdur. V. dekad ve üzerindeki dekadlarda en sık görülen glial tümör ise glioblastomadır.
- 6- Hastaların ilk semptomdan kliniğe başvuruya kadar geçen ortalama süresi 52 gündü. En sık rastlanılan ilk semptom nöbet (%23,6), ikinci en sık ilk semptom ise baş ağrısı (%22,4) olarak bulunmuştur.
- 7- Glioblastomalı hastalarda sağ kalım süresi 435,7 gün olarak bulunmuştur. İki aylık sağ kalım oranı %74, 6 aylık sağ kalım oranı %64, 1 yıllık sağ kalım oranı %45, 2 yıllık sağ kalım oranı %16, 3 yıllık sağ kalım oranı %0,7 olarak bulunmuştur.
- 8- Diffüz astrositom hastalarında klinik izlem süresi 1917,5 gün bulunmuştur. İki aylık sağ kalım oranı %91, 6 aylık sağ kalım oranı %88, 18 aylık sağ kalım oranı %85, 3 yıllık sağ kalım oranı %76, 5 yıl üzeri sağ kalım oranı ise %63 olarak bulunmuştur.

- 9- Pilositik astrositom hastalarında klinik izlem süresi 2278,9 gün bulunmuştur. 5 yıllık sağ kalım oranı %86,3 olarak bulunmuştur.
- 10- Anaplastik astrositom hastalarında klinik izlem 1265,1 gün bulunmuştur. 1 yıllık sağ kalım oranı %85, 5 yıl üzeri sağ kalım oranı %28,4 olarak bulunmuştur.
- 11- Oligodendrogliom hastalarında klinik izlem 2144 gün olarak bulunmuştur. 3 yıl üzeri sağ kalım oranı %86, 5 yıl üzeri sağ kalım oranı %78 olarak bulunmuştur.
- 12- Uygulanan cerrahi rezeksiyonun genişliği, tanı anında majör nörolojik defisit olmaması, postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmasının sağ kalım süresi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.
- 13- Çalışmamızda glial tümörlü hastaların %18,4'ünde ailede S.S.S tümörü öyküsü, %1,9'unda Nörofibromatozis tip I, %1'inde Tuberosklerozis (Bourneville hastalığı) tespit edilmiştir.
- 14- Çalışmamızda düşük gradeli tümörlerle allerji öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.
- 15- Çalışmamızda düşük gradeli tümörlerle geçirilmiş kafa travması öyküsü birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.
- 16- Çalışmamızda düşük gradeli tümörlerle günlük ortalama 20 dakikadan fazla süre cep telefonu ile görüşme yapma birlikteliği yüksek gradeli glial tümör tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

## ÖZET

**AMAÇ:** Ülkemizde santral sinir sistemi tümörlerine yönelik yürütülmekte olan çalışmalarda gerekli tüm epidemiyolojik parametreler genetik, etnik ve coğrafi farklılık gibi temel farklar göz ardı edilerek gelişmiş ülkelerin istatistikleri örnek gösterilerek yürütülmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde opere edilen hastaların retrospektif bilgileri değerlendirilerek en azından kliniğimize spesifik bir epidemiyolojik veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır. Etiyolojide suçlanan temel risk faktörleri incelenmesi sonucunda prospektif devam etmesini planladığımız çalışmamıza bir temel oluşturmak amaçlanmıştır.

**MATERYAL-METOD:** Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen 424 hasta ameliyathane kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek epidemiyolojik açıdan değerlendirildi. Ocak 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında kliniğimizde opere edilen ve aynı sürede polikliniğimize başvuran 103 hastanın klinik anamnez formu değerlendirilerek etiyolojik risk faktörlerinin glial tümörler üzerindeki etkileri değerlendirildi.

**SONUÇLAR:** Bu çalışmada sonucunda glial tümörlerin kliniğimize spesifik bir epidemiyolojik veri tabanı oluşturulmuştur. Glial tümörlerin oranı %45,5 glioblastoma, %6,8 pilositik astrositom, %14,6 diffüz astrositom, %10,1 anaplastik astrositom, %9,4 oligodendrogliom, %3,8 anaplastik oligodendrogliom, %2,1 ependimom, %1,9 gangliogliom, %1,7 oligoastrositom, %4,1 diğer glial tümörler şeklindedir. Glial tümörlerde erkek/kadın oranı 1.5/1, ortalama görülme yaşı 48,1 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların, en sık ilk başvuru şikayeti ise nöbetir. İlk semptomdan klinik başvuruya kadar geçen ortalama süre 52 gündür. Glioblastomalı hastalarda ortalama sağ kalım süresi 435,7 gün olarak bulunmuştur. Uygulanan cerrahi rezeksiyonun genişliği, tanı anında majör nörolojik defisitinin olmaması, postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmasının sağ kalım süresi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Alerji, kafa travması öyüsü ve günlük 20 dakika üzerinde cep telefonu ile konuşmanın düşük gradeli tümörler üzerinde yüksek gradeli tümörlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.

**YORUM:** Çalışmamızda kliniğimize spesifik epidemiyolojik veri tabanı oluşturulmuştur. Glial tümörlerin epidemiyolojik ve etyolojik risk faktörleri hakkında detaylı bilgi verebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli, randomize, prospektif çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Epidemiyoloji, etyolojik risk faktörleri, glial tümörler



## SUMMARY

**AIM:** In our country, studies on central nervous system tumors, are based on data of developed countries, without regarding genetic, ethnic and geographical differences. In our study we aimed to create our own epidemiologic database, by analyzing retrospective data of patients who were operated in our clinic. We aimed to evaluate the basic risk factors which is accused, to make up basis of our planned retrospective study in the future.

**MATERIAL AND METHOD:** Operation documents and patient files of 424 patients that were operated in Ankara University School of Medicine İbn-i Sina Hospital Neurosurgery Board between January 2007 and December 2013 are epidemiologically analyzed. A questionnaire that includes 41 questions was applied to 103 patients that are selected from polyclinic admission and operation records between January 2013 and December 2013 to analyse the etiologic risk factors of glial tumors.

**RESULTS:** In our study, epidemiological data base was created specifically to our clinic. The percentage of glial tumors was 45.5% glioblastoma, 6.8% pilocytic astrocytoma, 14.6% diffuse astrocytoma, 10.1% anaplastic astrocytoma, 9.4% oligodendroglioma, 3.8% anaplastic oligodendroglioma, 2.1% ependymoma, 1.9% ganglioglioma, 1.7% oligoastrocytoma and 4.1% other glial tumors. Male: Female ratio of glial tumors was 1.5:1 and the mean age was 48,1. The most common complaint of patients was seizure. The average period between first symptom and clinic admission was 52 days. In our study we found that the average survival of patients with glioblastoma was 435,7 days. The extend of surgical removal, major neurological deficits at diagnosis, postoperative radiotherapy and chemotherapy was found effective on survival period. It was found that allergy, head trauma, and cell phone usage for more than 20 minutes per day, was among considerable risk factors for low grade tumors compared with high grade tumors.

**DISCUSSION:** In our study, epidemiological data base was created specifically to our clinic. We believe that, a randomized prospective study that includes multiple centers with a larger case group, is needed to give detailed information about epidemiology and etiologic risk factors of glial tumors.

**Key Words:** Epidemiology, etiologic risk factors, glial tumors

## KAYNAKLAR

1. Şeftalioğlu A. Genel İnsan Embriyolojisi. Ankara: Tıp&Teknik Yayıncılık Ltd. Şti, 1998:501-538.
2. Temel histoloji: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Sinir dokusu ve sinir sistemi. Temel Histoloji, 8.basım, Barış kitabevi, İstanbul, 1998, 152-180.
3. Sternberg SS: Central Nervous System. Histology for Pathologists, 2.basım, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997, 243-285.
4. Kumar V, Cotran R, Robbins SL: Sinir sistemi. Temel Patoloji, 6.basım, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000, 713-745.
5. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp 3-8.
6. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Neuro Oncol. 2002 Oct;4(4):278-99.
7. Epidemiology and etiology of gliomas: Hiroko Ohgaki & Paul Kleihues. Acta Neuropathol (2005) 109: 93–108
8. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide: Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. IARC Press, Lyon CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
9. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union: Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. IARC Press, Lyon Annals of Oncology 16: 481–488, (2005)
10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB: Cancer incidence in five continents. IARC Press, Lyon (2002) [IARC Scientific Publications, 155]
11. Zülch KJ: Brain Tumors. Their biology and pathology. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1986. Epidemiology of Brain Tumors - General Statistical and Biological Data 4: 85-112

12. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. Therese A. Dolecek, Jennifer M. Propp, Nancy E. Stroup, and Carol Kruchko. *Neuro-Oncology* 14:v1–v49, 2012.
13. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT (1977) Central nervous system tumors in children. *Cancer* 40:3123–3132
14. Tamber MS, Rutka JT (2003) Pediatric supratentorial highgrade gliomas. *Neurosurgical Focus* 14(2):e1
15. Steinbok P, Mutat A (1999) Chapter 35: cerebellar astrocytoma. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds) *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. Thieme, New York, pp xxiii; 1300
16. Harder T, Plagemann A, Harder A (2008) Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a metaanalysis. *Am J Epidemiol* 168:366–373
17. Moore SC, Rajaraman P, Dubrow R, Darefsky AS, Koebnick C, Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res.* 2009 Nov 1;69(21):8349-55
18. Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF (2009) Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res* 69:8349–8355
19. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler D, Cavanee WK (2007) WHO classification of tumours of the central nervous system, *Acta Neuropathol.* 114: 97-109 (2007)
20. Bondy ML, ScheurerME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Ilyasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA (2008) Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113:1953–1968
21. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, BernsteinJL, Claus E, Davis F, Houlston R, Ilyasova D, Jenkins R, Johansen C, Lai R, Lau C, McCarthy B, Nielsen H, Olson SH, Sadetzki S, Shete S, Wiklund F, Wrensch M, Yang P, Bondy M (2007) GLIOGENE—an international consortium to understand familial glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:1730–1734

22. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML (2009) Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapy* 6:427–435
23. Ichimura K, Bolin MB, Goike HM et al. (2000) Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer Res* 60:417–424
24. Watanabe K, Peraud A, Gratas C et al. (1998) p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 95:559–564
25. Hermanson M, Funa K, Hartman M et al. (1992) Platelet-derived growth factor and its receptors in human glioma tissue: expression of messenger RNA and protein suggests the presence of autocrine and paracrine loops. *Cancer Res* 52:3213–3219
26. Reifenberger G, Collins VP (2004) Pathology and molecular genetics of astrocytic gliomas. *J Mol Med* 82:656–670
27. Rasheed BK, McLendon RE et al. Chromosome 10 deletion mapping in human gliomas: a common deletion region in 10q25. *Oncogene* 10:2243–2246 1995
28. Teng DH, Hu R et al. MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. *Cancer Res* 57:5221–5225, 1997
29. Smith JS, Jenkins RB. Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications, *Frontiers in Bioscience* 5:213–231, 2000
30. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG: Glioma Classification, A Molecular Reappraisal. *Am J Pathol*, 159(3): 779–76, 2001
31. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S (2008) Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus* 24:E7
32. Prasad G, Haas-Kogan DA (2009) Radiation-induced gliomas. *Exp Rev Neurother* 9:1511–1517
33. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed *Macaca mulatta*. *Radiat Res*. 1976 Aug;67(2):244–51.

34. Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, Marsh G, Mezei G, Renew DC, van Wijngaarden E (2009) Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med* 66:72–80
35. Khurana VG, Teo C, Kundi M, Hardell L, Carlberg M (2009) Cell phones and brain tumors: a review including the longterm epidemiologic data. *Surg Neurol* 72:205–214
36. Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, Savitz DA, Swerdlow AJ (2009) Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. *Epidemiology* 20:639–652
37. INTERPHONE Study Group (2010) Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol* 39:675–694
38. Dietrich M, Block G, Pogoda JM, Buffler P, Hecht S, Preston-Martin S (2005) A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 16:619–635
39. Huncharek M, Kupelnick B (2004) A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors. *Neuroepidemiology* 23:78–84
40. Lim U, Subar AF, Mouw T, Hartge P, Morton LM, Stolzenberg-Solomon R, Campbell D, Hollenbeck AR, Schatzkin A (2006) Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1654–1659
41. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S (2009) Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 20:1927–1938
42. Shah KV (2007) SV40 and human cancer: a review of recent data. *Int J Cancer* 120:215–223

43. McKinley BP, Michalek AM, Fenstermaker RA, Plunkett RJ (2000) The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995. *J Neurosurg* 93(6):932–939
44. Anne Cowppli-Bony, Ghislaine Bouvier et al: Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature *Cancer Causes Control* (2011) 22:697–714
45. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW et al: The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J Neuro Pathol Exp Neurol*, 61(3): 215-225, 2002
46. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee. *Astrocytic tumours of the Central Nervous System*, 4th ed, Lyon: 8-67, 2007
47. Peter C. Burger, Bernd W. Scheithauer. *Tumors of the neuroglia. Tumours of the Central Nervous System*, Washington, 33-88, 122-144, 2007
48. Juan Rosai. *Central nervous System, Glial tumors. Ackerman's Surgical Pathology*, 9: Mosby, St. Louis 2503-2525, 2004
49. Richard A. Prayson. *Glial and glioneuronal tumors, Neuropathology*, Philadelphia, 421-488, 2005
50. Kleihues P, Cavenee WK: *Pathology and genetics of tumours of the nervous systems, World Health Organization Classification of Tumours*, IARC Press, Lyon, 2000, 10-19.
51. Kraus JA, Wenghoefer M, Schmidt MC et al. (2000) Long-term survival of glioblastoma multiforme: importance of histopathological reevaluation. *J Neurol* 247:455–460
52. Krex D, Klink B, Hartmann C et al. (2007) Longterm survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 130:2596–2606
53. Wrensch M, Minn Y, Chew T et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuronkol* 4:278-299, 2002

54. Inskip PD, Trone RE, Hatch EE et al. Cellular telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 344:79-86,2001
55. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 21:2683-710,2007.
56. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54(7), 1442–1448 (2000).
57. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 62(10), 1783–1787 (2004).
58. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology*. St. Louis, Missouri: Mosby 1994:529-566.
59. Peraud A, Watanabe K, Plate KH, Yonekawa Y, Kleiheus P, Ohaki H. P53 Mutations versus EGF receptor expression in giant cell glioblastomas. *J Neuropath Exp Neurol* 56:1235-1241, 1997
60. Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology*, Third edition. Biologic basic of radiation oncology 1:34-46 (2012)
61. EC Halperin, CA Perez, LW Brady: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edition. How brain tumours respond to stereotactic radiosurgery 2008; 5-13
62. SA Leibel, TL Phillips. *Textbook of Radiation Oncology*. Second Edition, Central nervous system 2004; 27-47
63. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, et al: Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer*. 1993;72:1335.
64. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas, *J Clin Oncol* 26(8):1338-1345, 2008.
65. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70(6):853-861.

66. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al: Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions, *J Clin Oncol* 22(15):3133-3138,2004
67. Brada M, Viviers L, Abson C, et al: Phase II study of primary temozolomide *Ann Oncol.* 2003 Dec;14(12):1715-21.
68. chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas, [See comment.] *Ann Oncol* 14(12):1715-1721, 2003.
69. Pace A, Vidiri A, Galie E, et al: Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma. Clinical benefits and radiological response, [See comment.] *Ann Oncol* 14(12):1722-1726, 2003
70. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults. The EORTC 22845 randomised trial, [See comment.] *Lancet* 366(9490):985-990, 2005. [Erratum appears in *Lancet* 367(9525):1818, 2006.]
71. Dostbil N, Akın G. Türkiye'de kan grubu araştırmaları, *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi* 45, 2 (2005); 1-15
72. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE (1989) Risk factorsfor gliomas and meningiomas in males in Los AngelesCounty. *Cancer Res* 49:6137–6143
73. McKeran RO et Thomas DGT. The clinical studies of glioma. In: Thomas DGT et Graham DI (eds), *Brain tumors scientific Basis, Clinical investigation, and current therapy*. London: Butterworth; pp 194-230.
74. VT DeVita Jr., S. Hellman, SA Rosenberg (Eds.), NCOG protocol 6G91: seven-drug chemotherapy and irradiation for patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Treat. Rep.*, 70 (1986), pp. 739–744
75. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084.

76. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G: Supratentorial lowgrade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15: 1294–1301, 1997
77. Tae-Young Jung, Shin Jung, Jung-Ho Moona, In-Young Kim, Kyung-Sub Moona, Woo-Youl Jang. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (2011) 752– 757
78. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with lowgrade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103:1227–1233.
79. Salcman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery*. 1980 Nov;7(5):435-9.
80. Schomas DA, Laack NN, Brown PD: Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer* 2009, 115:3969–3978.
81. Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Plato N (2002) Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med* 42:214–227
82. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE (1989) Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 49:6137–6143
83. Lee M, Wrensch M, Miike R (1997) Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes Control* 8:13–24
84. Tondel M, Carlsson G, Hardell L, Eriksson M, Jakobsson S, Flodin U, Skoldestig A, Axelson O (1996) Incidence of neoplasms in ages 0–19 y in parts of Sweden with high<sup>137</sup>Cs fallout after the Chernobyl accident. *Health Phys* 71:947–950
85. Rosso P, Terracini B, Fears TR, Jankovic M, Fossati BF, Arrighini A, Carli M, Cordero dM, Garre ML, Guazzelli C (1994) Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: a multicenter study in Italy. *Int J Cancer* 59:451–456

86. Blowers L, Preston-Martin S, Mack WJ (1997) Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes Control* 8:5–12
87. Gurney JG, Preston-Martin S, McDaniel AM, Mueller BA, Holly EA (1996) Head injury as a risk factor for brain tumors in children: results from a multicenter case-control study. *Epidemiology* 7:485–489
88. Hochberg F, Toniolo P, Cole P (1984) Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. *Neurology* 34:1511–1514
89. Schlehofer B, Blettner M, Becker N, Martinsohn C, Wahrendorf J (1992) Medical risk factors and the development of brain tumors. *Cancer* 69:2541–2547
90. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P (2002) Tumours of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL (eds) *Greenfield's neuropathology*. Arnold, London, pp 767–1052
91. Savitz DA, Loomis DP (1995) Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 141:123–134
92. Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y (2002) Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 31:210–217
93. Wrensch M, Yost M, Miike R, Lee G, Touchstone J (1999) Adult glioma in relation to residential power frequency electromagnetic field exposures in the San Francisco Bay area. *Epidemiology* 10:523–527
94. Lumenta CB, Di Rocco C, Haase J, Mooij JJA (eds): *Neurosurgery (European manual of medicine)* Springer, 2010 edition. pp 61-96
95. Schlehofer B, Blettner M (1999) Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int. J. Cancer*: 82, 155–160 (1999)

96. Temel Nöroşirurji, Türk Nöroşirurji Derneği cilt 1. Düşük dereceli glial tümörler sy 1019-1036 (2010)
97. Temel Nöroşirurji, Türk Nöroşirurji Derneği cilt 2. Beyin tümörlerinde radyoterapi sy 1277-1292 (2010)
98. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Shapiro WR, Selker RG, Linet MS(2003) Sociodemographic indicators and risk of brain tumours. Int J Epidemiol 32:225–233

